

Bernd Bubeck

# Technetium-99m-MAG<sub>3</sub> für die nuklearmedizinische Nierenfunktionsdiagnostik

Pharmakokinetik und klinische Anwendung  
im Vergleich mit radiojodierter Hippursäure

2., überarbeitete und erweiterte Auflage

## Vorwort zur elektronischen Ausgabe

Mit der Entwicklung von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> begann eine neue Ära der nuklearmedizinischen Nierendiagnostik, die dazu führte, dass in Deutschland, wie in vielen anderen Ländern, inzwischen mehr als 90% der Nierenfunktionszintigraphien mit dieser Substanz durchgeführt werden.

Nach der präzisen Bestimmung der pharmakokinetischen Eigenschaften des neuen Radiopharmakons, der kommerziellen Markteinführung und der Etablierung in der Klinik als Ersatz für radiojodierte Hippursäure trat in der Nuklearmedizin das Thema Niere wissenschaftlich in den Hintergrund. Es befassten sich jedoch einige Arbeitsgruppen auch in den nachfolgenden Jahren mit Optimierungsfragen bei der klinischen Anwendung.

So wird kontrovers diskutiert, welcher Methode zur Clearancebestimmung und welchem der unzähligen Algorithmen der Vorzug zu geben sei, mit welcher Fragestellung interventionelle Nierenfunktionsuntersuchungen angewandt werden sollten, welche Bedeutung das Ergebnis auf die Prognose einer geplanten Intervention hat und ob dadurch die Therapiestrategie optimiert werden kann.

Solche Überlegungen setzen aber grundsätzlich fundierte Kenntnisse über die Pharmakokinetik von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> sowie über dessen Vor- und Nachteile gegenüber Jod-Hippursäure voraus, deren Clearance nach wie vor als Goldstandard in der nuklearmedizinischen Nierendiagnostik anzusehen ist. Deshalb ist die steigende Nachfrage nach dieser Monografie, die sich ausführlich mit der Pharmakokinetik der beiden Radiopharmaka befasst und an geeigneten Fallbeispielen die Bedeutung der Nierenfunktionsszintigraphie für die Praxis dokumentiert, nicht verwunderlich.

Ein wesentliches klinisches Kapitel befasst sich mit dem theoretischen Hintergrund der seit Anfang der 70-iger Jahre bekannten Single-Sample-Methode und beschreibt die grundlegende Modifikation, die erstmals auch die zuverlässige Anwendung bei Kindern ermöglichte. Die daraus resultierenden neuen Algorithmen werden in Deutschland am häufigsten eingesetzt und sind in allen kommerziellen Rechnersystemen implementiert, was wesentlich zur Standardisierung von Clearanceergebnissen mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> beigetragen hat. Interessanterweise konnte *Russell* in einer aktuellen Publikation zeigen (J Nucl Med 44: 1357-1361, 2003), dass die bisher ungeklärten Unterschiede zu den Ergebnissen der in den USA als Goldstandard für Clearancebestimmungen favorisierten Zwei-Kompartiment-Methode nach *Sapirstein* (Seite 156) offensichtlich auf Schwächen bei diesem Modell beruhen. Dadurch wird einmal mehr bewiesen, dass nur Clearanceergebnisse unter steady state-Bedingungen als Goldstandard zugrunde gelegt werden dürfen, wie es bei der Ermittlung der Algorithmen zur Berechnung der TER(MAG<sub>3</sub>) der Fall war.

Die hier in elektronischer Form zur Verfügung gestellte Version trägt dem Umstand Rechnung, dass das Buch im Handel bereits seit Jahren vergriffen ist.

Auf Empfehlung der Fakultät für Klinische Medizin II der Universität Heidelberg  
gedruckt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Die Beiträge zur 1. Auflage dieser Monographie wurden von der Deutschen  
Gesellschaft für Nuklearmedizin mit dem Mallinckrodt Förderpreis Nuklearmedizin  
1989 ausgezeichnet.

Prof. Dr. med. Bernd Bubeck  
Klinik für Nuklearmedizin  
Kantonsspital St. Gallen  
Rorschacherstrasse 95  
CH-9007 St. Gallen, Schweiz  
Tel. 0041 71 494 2282  
Fax 0041 71 494 6365

CIP-Titelaufnahme der Deutschen Bibliothek

**Bubeck, Bernd:**  
Technetium-99m-MAG3 für die nuklearmedizinische  
Nierenfunktionsdiagnostik : Pharmakokinetik und klinische  
Anwendung im Vergleich mit radiojodierter Hippursäure /  
Bernd Bubeck. – 2., überarb. und erw. Aufl. – Bern ; Göttingen ;  
Toronto ; Seattle : Huber, 1993  
Zugl.: Heidelberg, Univ., Habil.-Schr., 1988

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort . . . . .	9
<b>1. Einleitung . . . . .</b>	<b>11</b>
1.1 <i>Historischer Hintergrund</i> . . . . .	11
1.2 <i>Physiologische Grundlagen</i> . . . . .	14
1.2.1 <i>Glomerulus</i> . . . . .	15
1.2.2 <i>Tubulus</i> . . . . .	17
1.2.3 <i>Sammelrohr</i> . . . . .	20
1.2.4 <i>Effektiver Renaler Plasmafluß</i> . . . . .	20
1.3 <i>Parenchymale Lokalisation renaler Radiopharmaka</i> . . . . .	21
1.4 <i>Tubulär sezernierte Radiopharmaka</i> . . . . .	23
1.4.1 <i>Definition der Substratspezifität</i> . . . . .	24
1.4.2 <i>Pharmakologie von o-Jod-Hippursäure</i> . . . . .	25
1.5 <i>Stand der Forschung</i> . . . . .	27
<b>2. Problemstellung . . . . .</b>	<b>32</b>
<b>3. Klinischer Vergleich mit [<sup>131</sup>J]o-Jod-Hippursäure . . . . .</b>	<b>36</b>
3.1 <i>Material und Methoden</i> . . . . .	36
3.1.1 <i>Synthese von [<sup>131</sup>J]o-Jod-Hippursäure</i> . . . . .	36
3.1.2 <i>Synthese von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub></i> . . . . .	37
3.1.2.1 <i>Ligandensynthese</i> . . . . .	37
3.1.2.2 <i>Markierungen</i> . . . . .	39
3.1.2.3 <i>Stabilität in vitro</i> . . . . .	39
3.1.2.4 <i>Kit-Präparate</i> . . . . .	40
3.1.3 <i>Patienten und Untersuchungstechniken</i> . . . . .	41
3.2 <i>Ergebnisse</i> . . . . .	44

<b>4.</b>	<b>Pharmakokinetik</b>	<b>49</b>			
4.1	<i>Erythrozyten- und Plasmaproteinbindung</i>	49			
4.1.1	Material, Methoden und statistische Modelle	49			
4.1.2	Ergebnisse	50			
4.2	<i>Kompartimentanalyse</i>	51			
4.2.1	Material und Methoden	51			
4.2.2	Ergebnisse	53			
4.2.2.1	Verteilungsvolumen	53			
4.2.2.2	Slope-Clearance	56			
4.3	<i>Die »Tubuläre Extraktionsrate« (TER)</i>	58			
4.4	<i>Steady state-Clearance</i>	61			
4.5	<i>Pharmakologische Einflußnahme</i>	61			
4.5.1	Material und Methoden	61			
4.5.2	Ergebnisse	65			
4.5.2.1	Clearance unter forcierter Diurese	65			
4.5.2.2	Clearance unter kompetitiver Hemmung mit <i>p</i> -Amino-Hippursäure	65			
4.6	<i>Renale arteriovenöse Differenz</i>	68			
4.6.1	Patienten und Untersuchungstechniken	68			
4.6.2	Ergebnisse	70			
<b>5.</b>	<b>Metabolismus . . .</b>	<b>72</b>			
5.1	<i>Urinanalyse</i>	72			
5.2	<i>Relative Leberaktivität</i>	73			
5.3	<i>Elimination von Produktverunreinigungen im Tierexperiment</i>	73			
5.3.1	Material und Methoden	73			
5.3.2	Ergebnisse	75			
<b>6.</b>	<b>Klinische Anwendung</b>	<b>79</b>			
6.1	<i>Kombinierte Perfusions- und Funktionsszintigraphie</i>	79			
6.1.1	Konsequenzen bei der Nachsorge transplantierten Patienten	79			
6.2	<i>Die Captopril-Szintigraphie bei renovaskulärer Hypertonie</i>	85			
6.2.1	Physiologische Grundlagen	85			
6.2.2	Beispiele				
6.2.3	Ergebnisse der Europäischen Multicenterstudie	90			
6.2.4	Kontroverse Betrachtung	91			
6.3	<i>Semiquantitative Nierenfunktionsparameter</i>	94			
6.3.1	Relative Clearance (Seitentrennung)	94			
6.3.2	Der »Clearance-Index«	95			
6.4	<i>Quantitative Clearancebestimmung bei Kindern und Erwachsenen mit einer Blutentnahme</i>	97			
6.4.1	Verfahren	100			
6.4.1.1	Theoretische Herleitung	100			
6.4.1.2	Anwendung	106			
6.4.2	Validierung	107			
6.4.2.1	Patienten und Material	107			
6.4.2.2	Ergebnisse	112			
6.4.3	Einfluß von Produktverunreinigungen	118			
6.4.3.1	Material und Methoden	118			
6.4.3.2	Ergebnisse	119			
6.4.4	Altersentsprechende Normwerte	122			
6.5	<i>Strahlenbelastung</i>	124			
6.6	<i>Praktische Hinweise</i>	125			
6.6.1	Markierung eines MAG <sub>3</sub> -Kits	125			
6.6.2	Dosierung von <sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	126			
6.6.3	Patientenvorbereitung und Untersuchung	126			
6.6.3.1	Spezielle Anforderungen der Captopril-Szintigraphie	127			
6.6.4	Datenverarbeitung	129			
6.6.5	Bestimmung der TER(MAG <sub>3</sub> )	130			
6.6.5.1	Bestimmung des Kalibrierfaktors	132			
6.6.6	Dokumentation von Szintigrammen mit <sup>99m</sup> Tc-MAG <sub>3</sub>	133			
<b>7.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>138</b>			
7.1	<i>Klinischer Vergleich mit o-Jod-Hippursäure</i>	138			
7.2	<i>Pharmakokinetik</i>	139			
7.3	<i>Metabolismus</i>	149			
7.4	<i>Klinische Anwendung</i>	151			
<b>8.</b>	<b>Schlußfolgerungen</b>	<b>159</b>			

9.	Zusammenfassung .	161
10.	Appendix	163
11.	Schrifttum . . .	171
12.	Sachverzeichnis . . . . .	187

## Vorwort

Radiojodierte Hippursäure wird seit über 25 Jahren für nuklearmedizinische Nierenfunktionsuntersuchungen eingesetzt. Diese Substanz weist zwar nahezu ideale pharmakokinetische Eigenschaften auf, jedoch ergeben sich Nachteile durch die Radiojodmarkierung: [<sup>131</sup>I] Jod führt aufgrund der hohen Energie zu einer schlechten szintigraphischen Abbildung sowie durch die Beta-Komponente des radioaktiven Zerfalls zu einer relativ hohen Strahlenbelastung und bei der Verwendung von [<sup>123</sup>I] Jod entstehen logistische Probleme. Mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> steht erstmals ein Radiopharmakon zur Verfügung, das mit *o*-Jod-Hippursäure vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften aufweist und gleichzeitig alle Vorteile einer <sup>99m</sup>Tc-Markierung bietet, was zu einer besseren Akzeptanz dieser Untersuchungsmethode vor allem in der nuklearmedizinischen Praxis beitragen kann. Die Verwendung dieses neuen Radiopharmakons setzt aber nicht nur das Verständnis der relevanten Nierenphysiologie, sondern auch Kenntnisse über die pharmakokinetischen Unterschiede zu radiojodierter Hippursäure voraus, die hier anhand experimenteller und klinischer Ergebnisse dargestellt werden.

Die durchgeführten Untersuchungen waren nur durch intensive Unterstützung von vielen Seiten möglich, und es ist mir deshalb ein herzliches Anliegen, in erster Linie Herrn Professor Dr. Peter Georgi für die ungewöhnlich großzügige Förderung meiner Tätigkeit und für die stets konstruktive Kritik zu danken. Herrn Professor Dr. Karl zum Winkel danke ich sehr herzlich für sein aktives Interesse und für seine außerordentlich sachkundigen Hinweise.

Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. Wolfgang Brandau, dem es in kürzester Zeit gelang, einen eigenen Syntheseweg für <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> zu entwickeln und der mit großem Engagement die erforderlichen präparativen und radiochemischen Arbeiten sowie die Qualitätskontrollen durchführte und mir in ausführlichen Diskussionen wertvolle Anregungen gab.

Herrn Professor Dr. Michael Steinhausen und Herrn Dr. Niranjan Parekh danke ich für die Beantwortung zahlreicher physiologischer Fragen sowie Herrn Dr. Dieter Lange für seine stetige Hilfsbereitschaft bei der Lösung physikalischer Probleme. Herrn Professor Dr. Lars Röhl gilt mein Dank für seine Unterstützung bei den intraoperativen Experimenten und für die Überweisung seiner Patienten. Frau Jutta Berger, Abteilung Biostatistik des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg, hat mit großem Zeitaufwand bei der Versuchsauswertung mitgewirkt und dazu beigetragen, daß die statistischen Erfordernisse gewährleistet waren; hierfür danke ich ihr herzlich. Frau Dorina Mack und Frau Sabine Ruoff danke ich für die exzellente technische Assistenz, die notwendige Voraussetzung für diese Arbeit war.

Nicht vergessen werde ich die Unterstützung zahlreicher Kollegen und Mitarbeiter der Radiologischen Universitätsklinik sowie der Abteilung Nuklearmedizin des Deutschen Krebsforschungszentrums, denen ich für die aktive Entlastung von der klinischen Routine und für die Erfüllung vieler Sonderwünsche sehr verbunden bin.

Heidelberg, im November 1990

Bernd Bubeck

## Vorwort zur 2. Auflage

Eine Umfrage anlässlich der diesjährigen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin ergab, daß in den alten Ländern der Bundesrepublik Deutschland bereits in über 60% der Einrichtungen  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> vorrangig zur nuklearmedizinischen Nierendiagnostik verwendet wird. Dies kann ein wesentlicher Grund dafür sein, daß schon acht Monate nach Erscheinen dieser Monographie die Vorbereitung einer zweiten Auflage notwendig wurde.

Die vorliegende überarbeitete Fassung wurde um aktuelle wissenschaftliche Ergebnisse erweitert, die auch bei der klinischen Verwendung von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> zunehmend von Interesse sind:

Wegen der günstigen Eigenschaften von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> in bezug auf Verfügbarkeit, Abbildungsqualität und Strahlenbelastung eignet sich das neue Radiopharmakon insbesondere für Untersuchungen von Kindern. Dadurch hat der Bedarf nach einem allgemein anwendbaren Clearanceberechnungsverfahren auf der Grundlage von nur einer Blutentnahme, mit dem bisher nur bei Erwachsenen ausreichend genaue Ergebnisse zu erzielen waren, weiter zugenommen. Aus diesem Grund befaßt sich derzeit auch eine Studie der *Paediatric Task Group* der European Association of Nuclear Medicine mit dem Problem.

Eigene Überlegungen führten zu einer überraschend einfachen und generell gültigen Lösung, wodurch auch die Genauigkeit der »Single-Sample«-Clearancemethode bei Erwachsenen erhöht wird.

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor Dr. Klaus Hahn und Herrn Dr. Rolf Piepenburg, Klinik für Nuklearmedizin der Universität Mainz, die mir zur Validierung des neuen Berechnungsprinzips Clearance-daten von Kindern und Erwachsenen zur Verfügung stellten, welche mit der gleichen Referenzmethode untersucht worden waren.

Weitere Ergänzungen befassen sich mit dem Einfluß von Produktverunreinigungen auf das Clearanceergebnis sowie mit der Captopril-Szintigraphie auf der Grundlage der Ergebnisse einer europäischen Multicenterstudie.

Heidelberg, im Dezember 1992

Bernd Bubeck

# 1 Einleitung

## Historischer Hintergrund

*Ludwig* beschrieb 1843 die Funktion des Glomerulus und des Tubulus, wahrscheinlich ohne zu wissen, daß die Filterfunktion der Niere bereits von den Japanern entdeckt worden war. Diese fanden in der Harnblase Farbstoff, den sie in die Niere injiziert hatten (aus: *Ichikawa und Brenner*, 1976). Nach der anatomischen Definition des Glomerulus durch *Malpighi* (1666) wurde zwar dem histologischen Detail von *Bowman* (1847) wachsende Bedeutung geschenkt, jedoch nahm die weitere Erforschung der Nierenfunktion nach den Vorschlägen von *Ludwig* (1843) nur in geringem Maße zu. Es vergingen achtzig Jahre, bevor *Rehberg* (1926) eine adäquate physiologisch-chemische Bestätigung der glomerulären Filtration lieferte, nachdem 1924 *Bearn* und *Richards* die Vermutung äußerten, der glomeruläre Urin sei ein Plasmafiltrat. Diese Arbeit brachte die Nierenforschung einen erheblichen Schritt weiter und beschleunigte die folgenden Untersuchungen. Zwei Jahre später schlugen *Möller et al.* (1928) ein Konzept zur Bestimmung des renalen Plasmaflusses vor. Dieses Modell unterschied letztlich zwei separate Clearances: den glomerulär filtrierten und den globalen oder totalen Plasmafluß (*Joliffe und Smith*, 1931; *Elson et al.*, 1936).

Zwar wurden zahlreiche Substanzen gefunden, die sich zur Messung der »Glomerulären Filtrationsrate« (GFR) eignen, jedoch waren nur wenige Verbindungen zur Bestimmung der Tubulusfunktion verfügbar. *Smith et al.* (1945) fanden trotz umfangreicher Untersuchungen nur zwei verwendbare Substanzen.

Beide waren Hippursäurederivate (Abbildung 1.1), zum einen *para*-Amino-Hippursäure (PAH) und zum anderen *ortho*-Jod-Hippursäure (OJH). Letztere war bereits 1933 von *Swick* als Nierenkontrastmittel vorgeschlagen worden. Ihre physiologischen Eigenschaften wurden erstmals von *Elson et al.* (1937) untersucht.

*Smith et al.* (1938, 1945) hatten die Vorstellung, durch Messung der Clearance dieser Indikatoren die tubuläre Funktion zu bestimmen. Begrifflich setzten sie deren Clearance dem renalen Blutfluß gleich, führten jedoch dann den Begriff »Effektiver Renaler Plasmafluß« (ERPF) ein, da zum einen nur die Konzentrationsänderungen im Plasma gemessen wurden und zum anderen ein Teil des die Niere durchströmenden Blutes (Perfusion von Kapsel, interstitiellem Gewebe etc.) nicht von der aktiven tubulären Sekretion betroffen ist. *Smith* (1951) berichtete, die Art und Weise, in der die Niere diese beiden Substanzen sezerniert, sei identisch. Für Routinebestimmungen entschied er sich jedoch für PAH, weil die chemische Analyse einfacher durchzuführen war als die von OJH.

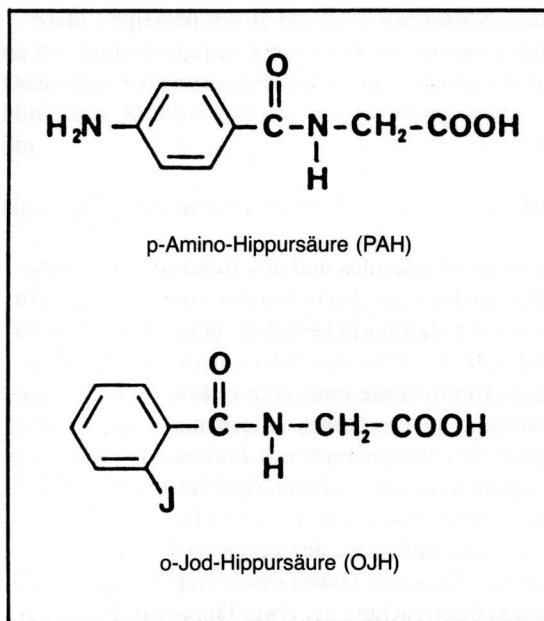


Abbildung 1.1 Hippursäure-derivate

Auch *Chasis et al.* (1945) prüften verschiedene Substanzen zur Bestimmung des ERPF, einschließlich der zwischenzeitlich häufig verwendeten OJH. Wie *Smith* entschieden sie sich wegen der einfacheren chemischen Analyse für PAH.

Die Geschichte der nephrologischen Nuklearmedizin begann in Berlin während der frühen fünfziger Jahre, als *Oeser* und *Billion* (1952) das stabile Jodatomben in Uroselectan B (Iopax), einem damals angewandten Röntgenkontrastmittel, durch das radioaktive Jodisotop  $^{131}\text{J}$  ersetzen. Sie sahen darin die Möglichkeit, zusätzlich zu den morphologischen Informationen, die das Ausscheidungsurogramm lieferte, quantitative Aussagen über die Dynamik der Nierenfunktion machen zu können. Obwohl sie bereits externe Detektoren bei Studien der hepatobiliären Funktion benutzt hatten und folglich Isotopennephrogramme hätten anfertigen können, verwendeten sie hierbei nur Ureterenkatheter für die Entnahme von Urinproben zu verschiedenen Zeitpunkten und erstellten so seitengetrennte Exkretionskurven.

Der Einführung der nuklearmedizinischen Nierendiagnostik folgte eine lange, unzusammenhängende und uneinheitliche Periode von Untersuchungen der Nierenstruktur und der Funktion. Einige Jahre nach *Oeser* und *Billion* fertigten *Kimbel* und *Börner* (1955; *Kimbel*, 1956) renale Zeit-Aktivitätskurven durch externe Messung von  $^{131}\text{J}$ -markiertem Urografin an, ohne jedoch den Kurvenverlauf interpretieren zu können. Dies gelang 1956 *Taplin* und Mitarbeitern, die in zwei weiteren Röntgenkontrastmitteln, in Acetrisoat (Urokon) und Jodpyrazet (Diodrast), das stabile

Jodatomben durch ein radioaktives Isotop ersetzen und mittels kollimierter Szintillationsdetektoren ebenfalls Zeit-Aktivitätskurven über jeder Niere erstellen. Sie führten dies als Methode zur externen Messung der seitengetrennten Nierenfunktion ein.

Obwohl das tubulär aktiv sezernierte Diodrast von der Niere stärker angereichert wird als Urokon, das ausschließlich durch glomeruläre Filtration eliminiert wird, war auch dies kein ideales Radiopharmakon zur Bestimmung der tubulären Nierenfunktion, weil eine wesentliche Fraktion von der Leber metabolisiert und ausgeschieden wird. Um dies zu umgehen, griffen *Tubis et al.* (1960) auf das seit langem bekannte Nierenkontrastmittel OJH zurück und markierten es mit  $^{131}\text{J}$ . Nachdem dieses Radiopharmakon 1960 von *Nordyke et al.* erstmals klinisch eingesetzt worden war, mußte das Postulat von *Smith* (1951), OJH und PAH würden in identischer Weise ausgeschieden, für radiojodierte OJH überprüft werden, da sie zum einen in Tracerform verabreicht wurde und zum anderen Nebeneffekte durch freies Jodid oder durch Verunreinigungen nicht auszuschließen waren. Diesen Nachweis führten *Burbank et al.* (1961), indem sie simultan Clearancemessungen mit  $^{131}\text{J}$  OJH und mit PAH durchführten.

Auf der Grundlage des von *Sapirstein* (1955) eingeführten Konzeptes der Kompartiment-Analyse vereinfachten *Wagoner et al.* (1964) den Prozeß der Clearancebestimmung, so daß nur noch einige Blutabnahmen notwendig waren. *Blaufox et al.* (1963 b) demonstrierten, daß durch Zweikanalmessung simultan neben dem ERPF mit  $^{131}\text{J}$  OJH auch die GFR mit  $^{125}\text{J}$  Diatrizoat sehr einfach, genau und nicht invasiv gemessen werden konnte. Die bildliche Darstellung der Nieren erfolgte mit dem Rectilinearscanner, zunächst während kontinuierlicher Infusion von  $^{131}\text{J}$  OJH (*Haynie et al.*, 1961), später nach einmaliger Injektion (*Wenzl et al.*, 1963). Durch semiquantitative Auswertung der Nephrogramme in der Sekretionsphase war es außerdem möglich, den seitengetrennten Anteil der Nierenfunktion zu bestimmen.

Wenige Jahre nach der Einführung von  $^{131}\text{J}$  OJH zur nuklearmedizinischen Nierenfunktionsbestimmung zeigte *zum Winkel* (1964) in einer beispiellos vielfältigen experimentellen und umfassenden klinischen Studie, die mehr als 3000 Isotopennephrogramme bei über 1800 Patienten sowie Szintigraphien bei etwa 200 Patienten umfaßte, wie sich die mit OJH gewonnenen Informationen von den Ergebnissen der bis dahin bekannten renalen Funktionsuntersuchungen unterscheiden und welche zusätzlichen Aussagen mit dieser Methode möglich waren.

In den folgenden Jahren wurde  $^{131}\text{J}$  OJH zu der am meisten eingesetzten Substanz in der nuklearmedizinischen Nierenfunktionsdiagnostik, obwohl das Isotop  $^{131}\text{J}$  schlechte physikalische Eigenschaften bezüglich der Abbildungsqualität und der Strahlenbelastung aufweist. Um diese Nachteile zu umgehen, führten *Wellman et al.* 1971  $^{123}\text{J}$ -markierte OJH ein. Andere Verbindungen wie die Farbstoffe Phenolrot und Sulphophthalein sowie Penicillamin, anionische Metaboliten von Aldosteron und 5-Indolessigsäure werden zwar durch den gleichen Mechanismus im proximalen Tubuluskonvolut sezerniert, jedoch wurden sie selten eingesetzt, da sich ihre

Markierung mit einem Gamma-Strahler schwierig gestaltete. Somit blieb markierte *o*-Jod-Hippursäure bis heute das einzige Radiopharmakon, das in der Praxis zur Beurteilung der tubulären Nierenfunktion mit nuklearmedizinischer Technik zur Verfügung steht. Die Einführung von *Anger's* Szintillationskamera (1957) brachte letztlich die Verbindung von Strukturdarstellung und simultaner Funktionstudie der Nieren.

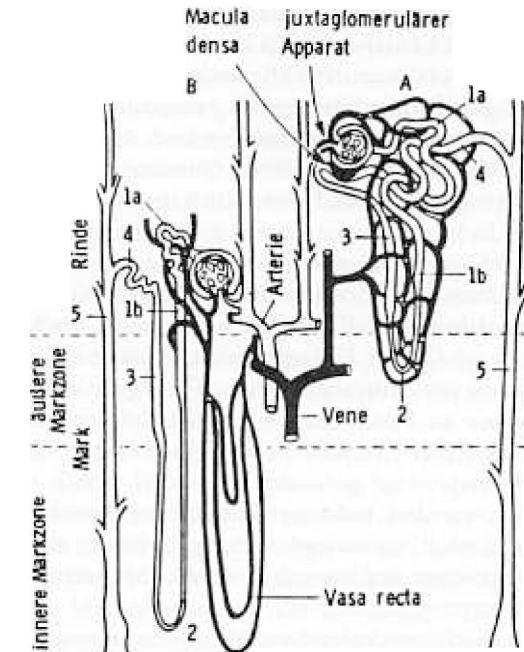
## 1.2 Physiologische Grundlagen

Der Primärharn, der durch Ultrafiltration des Plasmas in den Glomeruli gebildet wird, gelangt von der Bowman'schen Kapsel in die Nierentubuli, die vor allem in der Nierenrinde von einem ausgedehnten Kapillarnetz umgeben werden. Bei den corticalen Nephronen befinden sich diese Kapillaren peritubulär, während die Kapillaren der juxtamedullären Nephronen der Henle'schen Schleife benachbart sind. Allerdings ist die Durchblutung der äußeren und inneren Markzone mit nur etwa 7% der Gesamtnierendurchblutung wesentlich geringer als die der Nierenrinde (*Kramer et al.*, 1960; *Thorburn et al.*, 1963; *Lilienfeld und Maganzini*, 1964; *Ochwadt*, 1964). Dies ist jedoch nicht auf eine schlechte Vaskularisierung des Nierenmarks zurückzuführen, sondern auf den großen Widerstand in den langen absteigenden Schenkeln der Vasa recta (Abbildung 1.2).

*Walker und Oliver* (1941) entwickelten in den frühen vierziger Jahren eine Methode zur Mikropunktion von Nierentubuli, die von *Gottschalk und Mylle* (1956) weiter verbessert wurde. Die dadurch zugänglichen Erkenntnisse sowie die Untersuchungen der elektrochemischen und physikalischen Eigenschaften der individuellen Membranen renaler Tubuluszellen (*Giebisch et al.*, 1971; *Frömter und Diamond*, 1972; *Diamond*, 1974) haben wesentlich zum Verständnis der Tubulusfunktion beigetragen. Zusammen mit elektronenmikroskopischen Ergebnissen bilden sie die Basis für das moderne Verständnis der Nierenphysiologie und der renalen Pathophysiologie.

Die klassische Definition der Clearance ist  $U \times \dot{V} / P$ , wobei *U* die Konzentration einer Indikatorsubstanz im Urin,  $\dot{V}$  das pro Zeit ausgeschiedene Urinvolumen und *P* die Konzentration der Indikatorsubstanz im Plasma ist. Diese Formel gilt sowohl für den totalen ERPF als auch für die GFR. Allgemein läßt sich die Nierenclearance einer Substanz als das virtuelle Plasmavolumen definieren, das pro Minute renal vollständig von ihr »befreit« wird. Das heißt, da die Tubuluszellen in der Lage sind, bestimmte Substrate ganz oder teilweise in die Tubulusflüssigkeit abzugeben oder von dort zu resorbieren, daß die Clearance einer frei filtrierbaren Verbindung, die keine tubuläre Nettoausscheidung aufweist, der GFR entspricht. Wird eine Substanz tubulär zu einem größeren Maße resorbiert als sezerniert, so ist ihre Clearance kleiner als die GFR. Clearancewerte geben demnach theoretische und nicht wirkliche Zeit-Volumina an.

Abbildung 1.2 Schematische Darstellung eines corticalen (A) und eines juxtamedullären (B) Nephrons. Die an die Bowman'sche Kapsel anschließenden Nephronabschnitte sind: 1. der proximale Tubulus, unterteilt in a) Pars convoluta und b) Pars recta, 2. der dünne Teil der Henle'schen Schleife, 3. der dicke, aufsteigende Teil der Henle'schen Schleife, 4. das distale Konvolut und 5. die Sammelrohre (der juxtaglomeruläre Apparat ist der Übersichtlichkeit halber nur an einem Nephron eingezeichnet) (nach *Smith*, 1951)



Nachfolgend werden kurz die Teile der Nierenphysiologie beschrieben, deren Verständnis für die Interpretation von nuklearmedizinischen Untersuchungsergebnissen wichtig ist.

### 1.2.1 Glomerulus

Am Glomerulus trennen drei elektronenmikroskopisch nachweisbare Schichten das Kapillarlumen vom Kapselraum: das dem Lumen am nächsten gelegene flache Endothel, die äußere, dem Kapselraum zugekehrte Schicht dicker Epithelzellen und die mittlere Schicht, die sogenannte Basalmembran, die fibrilläre Strukturen mit Zwischenräumen von 3,0 bis 7,5 nm zeigt (*Vernier*, 1961). Die Basalmembran scheint die Barriere für die Filtration großer Moleküle zu sein (*Caulfield und Farquhar*, 1973) und hat die Eigenschaft eines Gelfilters insofern, als daß ihre Permeabilität bei Quellung größer wird. Die Durchlaßgrenze des glomerulären Filters liegt bei ungefähr 3,8 nm (*Farquhar*, 1975), jedoch folgt der Radius dieser Passagewege durch die Membran offenbar einer statistischen Normalverteilung. Dies bedeutet, daß mit steigender Molekülgröße die Anzahl der Substanzen, die den Filter passieren können, kleiner wird. Bei Molekülen von der Größe des Inulins

(Molekulargewicht ca. 5500) beginnt die erste meßbare Behinderung der Membranpassage; Moleküle von der Größe des Hämoglobins und Serumalbumins (Molekulargewicht 68000 bzw. 69000) werden normalerweise nur in Spuren durchgelassen.

Die glomeruläre Filtration ist jedoch nicht ein einfacher Siebprozeß, da sie nicht nur vom hydrostatischen, sondern auch vom onkotischen Druck abhängig ist. Die Flüssigkeitsmenge, die in einem Glomerulus in den Kapselraum abgepreßt wird, ist direkt proportional der Permeabilität der Kapillaren für Wasser, der Filtrationsoberfläche der Kapillarmembran und dem mittleren effektiven Filtrationsdruck. Letzterer entspricht der Differenz der hydrostatischen Drücke im Kapillarlumen und im Kapselraum abzüglich der Differenz der kolloidosmotischen Drücke im Blutplasma und im Ultrafiltrat. Es handelt sich hier also um einen rein passiven Vorgang, bei dem es am Ort der Filtration keiner Stoffwechselenergie bedarf.

Um die pro Zeiteinheit filtrierte Flüssigkeitsmenge, also die »Glomeruläre Filtrationsrate« zu bestimmen, wird eine Substanz benötigt, die nach *Smith* (1951) folgende Kriterien erfüllt: sie muß glomerulär frei filtrierbar sein (d. h., sie darf nicht an Plasmaproteine gebunden sein), darf tubulär weder sezerniert noch resorbiert werden, sie darf nicht metabolisiert werden und muß physiologisch inert sein. Außerdem darf sie endogen nicht synthetisiert, nicht von der Niere zerstört oder von ihr gespeichert werden und sie darf keinen metabolischen Effekt auf die Filtration ausüben.

Die hierfür traditionell am häufigsten eingesetzte Verbindung ist das Inulin, ein aus 32 Fructosemolekülen linear aufgebautes Polysaccharid. In der Nuklearmedizin

stehen Komplexbildner wie EDTA (Ethyldiamintetraacetat) und DTPA (Diethylentriaminpentaacetat) zur Verfügung, die zu diesem Zweck z. B. mit  $^{169}\text{Yb}$ ,  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{111}\text{In}$  oder mit  $^{113\text{m}}\text{In}$  markiert werden. Der am meisten verbreitete Komplex,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, hat den Nachteil plasmaproteingebundener Verunreinigungen (herstellerabhängig), was signifikante Erniedrigungen der berechneten GFR-Werte um bis zu einem Drittel zur Folge haben kann (*Russell et al.*, 1983). Obwohl die Clearance normalerweise ein virtueller Wert ist, entspricht sie bei diesen Substanzen einer realen Größe, nämlich der GFR.

Die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Menge einer glomerulär filtrierte Substanz, die oben genannte Kriterien erfüllt, ist eine lineare Funktion ihrer Plasmakonzentration. Dementsprechend sind die Clearances solcher Verbindungen unabhängig von der jeweiligen Konzentration im Plasma (Abbildung 1.3).

### 1.2.2 Tubulus

Die Zusammensetzung des Ultrafiltrats wird radikal geändert, wenn es in das proximale Tubuluskonvolut gelangt. Hier wird nicht nur der größte Teil des Wassers (65–70%) zusammen mit oder nach  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  und  $\text{HCO}_3^-$  resorbiert, sondern es gibt auch mehrere aktive transtubuläre Mechanismen wie die Glucoseresorption, die Aminosäureresorption und die Sekretion schwacher organischer Säuren, zu denen PAH und OJH gehören. Die Transportkapazität ist für jede Substanz bei einem bestimmten Maximum ( $T_m$ ) gesättigt (*Lewy und Windhager*, 1968). Mehrere Substrate innerhalb eines der genannten Systeme führen zur kompetitiven Hemmung des entsprechenden Mechanismus.

Diese Transportprozesse dienen in erster Linie der Aufnahme von Substraten für den Stoffwechsel, aber auch der Sekretion nicht verstoffwechselbarer organischer Anionen, wie z. B. PAH, Phenolrot, Diodrast, Penicillin, Chlorothiazid, Kreatinin sowie verschiedener Glucuronsäuren, Schwefelsäureester und Harnsäure.

Die Resorption von Glucose und Aminosäuren findet vor allem in der Pars convoluta des proximalen Tubulus statt (*Deetjen und Sonnenberg*, 1965; *Ullrich*, 1973). Im Gegensatz dazu erfolgt die Sekretion vieler Substanzen mit ähnlichen Strukturmerkmalen vorwiegend im glomerulusfernen Abschnitt des proximalen Tubulus (*Steinhausen et al.*, 1976). Dies ist einerseits durch die in diesem Bereich größte Transportkapazität der Tubuluszelle und andererseits durch das erstmals von *Steinhausen et al.* (1970) beschriebene Gegenstromsystem bedingt, wonach in diesem Abschnitt die höchste Substratkonzentration vorliegt.

Durch diesen energieabhängigen (»aktiven«), multifaktoriellen Transportprozeß (Abbildung 1.4), der auch heute noch nicht vollständig geklärt ist (*Weiner*, 1985; *Grantham und Chonko*, 1986), gelangen spezifische Substrate wie PAH aus dem Interstitium (extrazelluläre Flüssigkeit) in die Tubuluszelle. Dort werden sie durch den an der transluminalen Zellseite einwärts gerichteten Transportmechanismus an

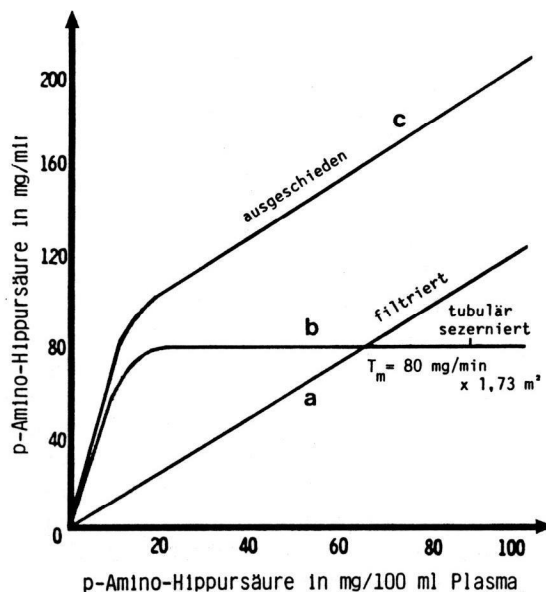
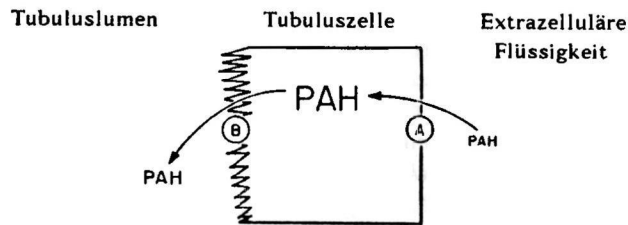


Abbildung 1.3 Ausgeschiedene, filtrierte und sezernierte Menge an PAH in Abhängigkeit von der Plasmakonzentration (modifiziert nach *Weiner*, 1985)





#### Transportsystem B:

1. ist ein Anionen-Austauscher
2. ist nicht  $\text{Na}^+$ - oder  $\text{K}^+$ -abhängig
3. begünstigt die aktive Resorption durch eine transmembranale Potentialdifferenz (?)
4. ist wahrscheinlich verantwortlich für die zelluläre Harnsäureaufnahme aus der Tubulusflüssigkeit
5. transportiert PAH entlang ihres Konzentrationsgradienten

#### Transportsystem A:

1. transportiert aktiv gegen einen Konzentrationsgradienten
2. ist  $\text{K}^+$ -abhängig
3. ist  $\text{Na}^+$ -abhängig (?)
4. ist ein Anionen-Austauscher (?)
5. kann kompetitiv gehemmt werden

Abbildung 1.4 Zusammenfassung des gegenwärtigen Informationsstandes über die tubuläre Sekretion von PAH (nach Weiner, 1985).

der Rückdiffusion gehindert und durch ein anderes System (vor allem durch Diffusion) in die Tubulusflüssigkeit sezerniert (Abbildung 1.4).

Das Transportmaximum (Abbildung 1.3), das ursprünglich mit einer pro Zeit und pro Zelle maximal transportierbaren Stoffmenge erklärt wurde, könnte ursächlich auch damit zusammenhängen, daß diese Substanzen in der Tubuluszelle und damit in der Tubulusflüssigkeit nur bis zu einer bestimmten Konzentration angereichert werden können. Die Extraktionsrate hängt daher einmal davon ab, wie hoch die Plasmakonzentration der betreffenden Substanz ist bzw. die dadurch vorgegebene Konzentration im Ultrafiltrat im Verhältnis zu der durch den Sekretionstransport erreichbaren Maximalkonzentration; zum anderen ist die Filtratfraktion entscheidend, die angibt, welcher Anteil von dem in die Niere einströmenden Plasmavolumen filtriert wird und im Tubuluslumen als Volumen zur Aufnahme der sezernierten Säuren zur Verfügung steht (Deetjen, 1982). Die maximale Transportrate für PAH beträgt beim Menschen etwa  $80 \text{ mg/min} / 1,73 \text{ m}^2$  (Pitts, 1963; Weiner, 1985).

Dieser Transport kann durch Probenecid, das selbst mit geringer Rate (durch

tubuläre Resorption), aber hoher Affinität transportiert wird, gehemmt werden (Weiner et al., 1960). Bei der kompetitiven Hemmung organischer Säuren untereinander bestehen allerdings deutliche Affinitätsunterschiede. So haben PAH und Diodrast die größte Affinität zum Sekretionssystem und werden deshalb bevorzugt ausgeschieden. Jedoch kann z. B. mit großen Mengen an Phenolrot auch die Sekretionsrate von PAH durch kompetitive Hemmung erniedrigt werden.

Bei Substanzen, die filtriert und zusätzlich sezerniert werden, setzt sich die ausgeschiedene Substratmenge aus einem filtrierten und einem sezernierten Anteil zusammen. Die Ordinatenwerte der Kurve c in Abbildung 1.3 entsprechen der Summe der Ordinatenwerte von Kurve a und b. Erhöht man die PAH-Konzentration im Plasma auf Werte über  $T_m$  für den sekretorischen Transport, so erhöht sich die ausgeschiedene Substanzmenge nur um den filtrierten Anteil von PAH.

Da das Transportsystem für PAH organische Säuren transportiert, die neben der Carboxylgruppe in definierter Stellung noch eine Carbonylgruppe tragen (siehe Kapitel 1.4), wird auch OJH nach dem gleichen Mechanismus renal eliminiert (Despopoulos, 1965). Bei nuklearmedizinischen Untersuchungen spielt jedoch das Transportmaximum keine Rolle, weil OJH dabei nur in Tracermengen eingesetzt wird.

In der proximalen Tubulusflüssigkeit entspricht die  $\text{Na}^+$ -Konzentration der des Plasmas, wohingegen hier die  $\text{Cl}^-$ -Konzentration etwa 20% größer ist als im Plasma (Windhager und Giebisch, 1961; Kashgarian et al., 1963). Dies ist dadurch bedingt, daß dort verhältnismäßig mehr  $\text{HCO}_3^-$  als  $\text{Cl}^-$  mit den  $\text{Na}^+$ -Ionen resorbiert wird. Infolge der Verminderung der Hydrogencarbonat-Konzentration bei gleichbleibendem  $\text{CO}_2$ -Druck sinkt der pH-Wert in der proximalen Tubulusflüssigkeit um bis zu 0,4 ab (Ullrich und Hierholzer, 1976).

Im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife werden zwar  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen, jedoch kein Wasser resorbiert (Kokko und Rector, 1972; Mercer et al., 1974). Daraus resultiert eine konstantere Urinkonzentration in diesem Bereich, allerdings mit großer Regelungsbreite. Im aufsteigenden Schenkel werden außerdem die meisten  $\text{K}^+$ -Ionen aus der Tubulusflüssigkeit resorbiert und eine verhältnismäßig große Menge Harnstoff ausgeschieden.

Der aufsteigende Schenkel des distalen Tubulus eines Nephrons kehrt regelmäßig zu seinem eigenen Glomerulus zurück und gewinnt mit der afferenten und efferenten Arteriole Kontakt. An dieser Stelle erhalten die Zellen des distalen Tubulus eine besondere Differenzierung, »macula densa« genannt. Teile der afferenten und der efferenten Arteriole bilden zusammen mit der Macula densa und den von ihnen umschlossenen extraglomerulären mesangialen Zellen (Polkissen) den juxtaglomerulären Apparat. Das Polkissen enthält Granula, die als Vorstufe des für die Angiotensinbildung verantwortlichen Enzyms Renin identifiziert wurden.

Im distalen Tubuluskonvolut werden relativ weniger Chloridionen und Wasser aus dem Filtrat entfernt.  $\text{Na}^+$  wird am Beginn dieses Tubulusabschnitts vor allem aktiv resorbiert (Kokko, 1970), vorwiegend unter hormoneller Kontrolle von Aldo-

steron. Außerdem erfolgt hier sowohl eine passive Sekretion als auch eine aktive Resorption von  $K^+$ -Ionen zur Anpassung an den jeweiligen Bedarf und durch die Wasserresorption eine weitere Konzentrierung von Substanzen, die wie PAH und OJH nicht aus der Tubulusflüssigkeit entfernt werden.

### 1.2.3 Sammelrohr

Während der Passage des glomerulären Ultrafiltrats durch das Nephron werden also Elektrolyte entfernt oder zugeführt, Glucose und Aminosäuren entfernt, Harnstoff wird zugeführt und Wasser wird resorbiert. Nahezu zwei Drittel des Wassers, das glomerulär filtriert wird (ca. 180 Liter pro Tag), werden bereits am Übergang vom proximalen zum mittleren Drittel des proximalen Tubuluskonvoluts aus dem Filtrat entfernt (Gottschalk, 1962). Am Ende dieses Tubulusabschnitts sind etwa 70% des Wassers resorbiert. Zusätzlich werden mehr als 10% in der proximalen Henle'schen Schleife und etwa 15% im distalen Tubulus aus der Tubulusflüssigkeit entfernt. Infolgedessen bleiben am Ende des distalen Konvoluts ca. 5% Wasser übrig, von denen im Sammelrohrsystem in normaler Antidiurese weitere 4% resorbiert werden.

Im Gegensatz zu dem, was der Name erwarten läßt, sind die Sammelrohre weit davon entfernt, nur ein inertes Leitungssystem zu sein. Viele Substanzen können hier ausgeschieden werden, und die endgültige Osmolarität des Urins wird über die Wasserpermeabilität der Sammelrohre geregelt. Letztlich wird nur etwa 1% des glomerulär filtrierten Wassers im Endurin ausgeschieden.

### 1.2.4 Effektiver Renaler Plasmafluß

Landis et al. (1936) fanden bei physiologischen Studien an Patienten eine Diskrepanz zwischen der renalen PAH-Clearance und dem aktuellen Nierenplasmafluß. Diese Differenz wurde 1938 von Smith et al. dadurch erklärt, daß ein Teil des Plasmaflusses über Kapselgefäße sowie durch interstitielles oder anderes Gewebe erfolgt und somit nicht am renalen Klärungsprozeß beteiligt ist. Deshalb führten sie den Begriff »Effektiver Renaler Plasmafluß« (ERPF) ein.

Die Extraktion von PAH hat bei Plasmakonzentrationen unter 5 mg/100 ml (wegen des spezifischen Transportmaximums) einen konstanten Wert von 90% (Ullrich und Hierholzer, 1976). Stellt man in Rechnung, daß 7% des in die Niere gelangenden Blutes durch das Nierenmark fließen (Thorburn, 1963), wo vermutlich kein PAH sezerniert wird, ergibt sich, daß beim Nierengesunden aus dem durch die Nierenrinde fließenden Blutplasma PAH praktisch vollständig entfernt wird. Die PAH-Clearance ist somit um 10% kleiner als der gesamte Plasmastrom durch die Nieren und entspricht also dem »effektiven« renalen Plasmafluß.

Kurz nach der Einführung von  $^{131}\text{J}$ -markierter OJH durch Tubis et al. (1960) und

ihrem Gebrauch durch Nurdyke et al. (1960) wurde es notwendig zu zeigen, daß sie, wie von Smith (1945) gefordert, der PAH äquivalent ist, zumal es zwischen diesen beiden Substanzen bei der Anwendung bedeutende technische Unterschiede gab: Smith hatte makrochemische Mengen an PAH verwendet, radiojodierte OJH sollte nur in Tracermengen eingesetzt werden. Burbank et al. (1961) fügten bei routinemäßigen steady state-Clearanceuntersuchungen mit PAH  $^{131}\text{J}$ -markierte OJH hinzu und fanden zwar generell gute Korrelationen, jedoch in Einzelfällen Diskrepanzen bei den Flußraten von bis zu 200 ml/min. Es zeigte sich, daß relativ kleine Mengen an freiem  $^{131}\text{J}$ Jodid einen unerwartet großen Einfluß auf die Clearancemessungen hatten und Fehler bis zu 25% verursachten. Das Ausmaß des Fehlers wird verständlich, wenn bedacht wird, daß die geringe Clearance von freiem Jodid (8–25 ml/min) zu einer relativen Erhöhung der Plasmakonzentration und gleichzeitig zu einer Abnahme der pro Zeit ausgeschiedenen Aktivität im Urin führt. Hieraus resultiert ein verstärkter reziproker Effekt, der die großen Differenzen erklärt. Trotz Berücksichtigung dieser Fehlerquelle zeigte eine Vielzahl simultaner Untersuchungsserien mit OJH und PAH, daß die OJH-Clearance durchschnittlich um 16% niedriger liegt als die PAH-Clearance (Mittelwert aus 7 Literaturangaben nach Hör et al., 1974). Dieser Unterschied wurde bisher noch nicht befriedigend erklärt, er könnte jedoch dadurch bedingt sein, daß PAH in Makroquantitäten und radiojodierte OJH in Tracermengen eingesetzt wurde, was ein Konkurrieren um die Ausscheidungswege bedeutet. Außerdem dürfte die wesentlich höhere Plasmaeiweißbindung von OJH als von PAH eine Rolle spielen.

Auch Wagoner et al. (1964) führten simultane Clearancemessungen mit diesen beiden Substanzen durch. Die PAH-Clearancebestimmung erfolgte hierbei nach der klassischen Methode durch kontinuierliche Infusion, während die OJH-Clearance bei fallendem Plasmaspiegel (slope-Technik) durchgeführt und nach Sapirstein's Formel (1955) berechnet wurde. Auch sie fanden eine hervorragende Korrelation, aber etwas geringere Werte für OJH als für PAH. Sie vermuteten eine kompetitive Hemmung der beiden Substanzen an der Tubuluszelle und hielten die Gegenwart unbekannter Kontaminanten sowie unterschiedliche Eiweiß- oder zelluläre Bindungen für möglich und für die unterschiedlichen Clearancewerte verantwortlich.

Da insgesamt jedoch unabhängig vom Nierenfunktionszustand eine gute Korrelation zwischen den PAH- und den OJH-Clearancewerten gezeigt wurde (Gott et al., 1962; Blaufox et al., 1963 a; Tauxe et al., 1971), ist es vertretbar, den ERPF durch Multiplikation des OJH-Clearanceergebnisses mit dem Faktor 1,2 zu berechnen.

## 1.3 Parenchymale Lokalisation renaler Radiopharmaka

Die Hauptorgane für die Exkretion sind beim Menschen die Leber und die Nieren, so daß Fremdstoffen zunächst in einem oder in beiden Organen konzentriert werden. Es wurde eine Vielzahl von Verbindungen gefunden, die sich in der Niere

anreichern und deren Erscheinen im Urin oder deren Verschwinden aus dem Blut zur quantitativen Bestimmung der Nierenfunktion eingesetzt werden kann. Diejenigen davon, die mit einem gebräuchlichen Gamma-Strahler markierbar sind, finden zur bildlichen Darstellung der Nieren mit nuklearmedizinischer Technik Verwendung. Die Eigenschaften solcher Radiopharmaka sind je nach Ausscheidungsmechanismus unterschiedlich, wodurch die Entscheidung für die »ideale« Substanz von der Fragestellung abhängt.

So wird der z. B. mit  $^{111}\text{In}$ ,  $^{51}\text{Cr}$  oder mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  markierte Komplexbildner Diethylentriaminpentaacetat (DTPA) ausschließlich durch glomeruläre Filtration eliminiert, d. h. er kann nur aus der filtrierte Fraktion des renalen Plasmaflusses, also ungefähr zu 20% aus dem Plasma entfernt werden und ist deshalb nur für die Bestimmung der GFR ideal (für  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA gilt die in Kapitel 1.2.1 genannte Einschränkung).

Der effektivere Mechanismus ist die tubuläre Sekretion, durch die unter Umständen eine Substanz, wie z. B. PAH, pro Nierenpassage nahezu vollständig aus dem Plasma extrahiert werden kann. Von den wenigen derartigen Verbindungen erwies sich bisher radiojodierte OJH für die Nuklearmedizin am geeignetsten und fand deshalb eine weite Verbreitung in der klinischen Routine. Ein gewisses Problem der tubulären Sekretion ist jedoch, daß ein ähnlicher Transportmechanismus auch in der Leber existiert, wodurch eine vorwiegend durch die Nierentubuli ausgeschiedene Substanz zu einem gewissen Teil auch über die Gallenwege eliminiert wird (*Despopoulos*, 1966). Der relative Anteil der renalen bzw. biliären Exkretion schwankt in Abhängigkeit von der chemischen Struktur, möglicherweise auch von der Plasmaproteinbindung der jeweiligen Substanz und insbesondere vom Funktionszustand der Nieren und der Leber. Durch diesen Ausscheidungsmechanismus führt die Verwendung von *o*-Jod-Hippursäure zu einem besseren Niere-zu-Untergrund-Verhältnis als dies bei Substanzen wie  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA der Fall ist. OJH wird vor allem für die Funktionsszintigraphie mit Berechnung der relativen Anteile der Einzelnieren sowie für die quantitative Bestimmung des ERPF verwendet. Trotzdem wird  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA auch verbreitet für szintigraphische Nierenfunktionsuntersuchungen eingesetzt, da die optimalen physikalischen Abbildungseigenschaften und die gute Verfügbarkeit des Radionuklids  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  das im Vergleich mit radiojodierter OJH schlechtere Niere-zu-Untergrund-Verhältnis teilweise ausgleichen.

Eine dritte Klasse von Verbindungen wird irreversibel im Nierenparenchym gebunden und nur gering über den Urin ausgeschieden. Diese Substanzklasse, zu der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Dimercaptosuccinat (DMSA) und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Glucoheptonat (GH) gehören, scheint sich mehr in der Nierenrinde als im -mark anzureichern, wahrscheinlich durch Resorption aus der Tubulusflüssigkeit nach initialer glomerulärer Filtration (*Peters et al.*, 1988). Derartige Radiopharmaka finden im Rahmen der statischen Szintigraphie für die morphologische Beurteilung und gelegentlich zur Bestimmung der seitengetrenten Nierenfunktion Verwendung.

Verbindungen, die durch andere Mechanismen parenchymal angereichert werden, wie z. B. durch Antigen-Antikörper-Reaktionen, wurden bisher nur experimentell eingesetzt.

#### 1.4 Tubulär sezernierte Radiopharmaka

Wird eine Substanz während ihrer Passage durch die Niere vollständig aus dem Plasma entfernt, d. h. der »Tubuläre Extraktionskoeffizient« (TEC) dieser Substanz ist 1,0 (siehe Kapitel 4.3), dann kann die Rate, mit der sie dort verschwindet und im Urin erscheint, zur Bestimmung des renalen Plasmaflusses verwendet werden. Ist der TEC einer Substanz unabhängig von der Nierenfunktion um einen bestimmten Faktor verschieden von 1,0, so kann aus dem gefundenen Meßwert der renale Plasmafluß errechnet werden. Damit die Clearance eines Pharmakons mit Methoden bestimmt werden kann, die auf Plasma- oder auf Ganzkörpermessungen beruhen ohne die Ausscheidung im Urin zu berücksichtigen, muß gewährleistet sein, daß diese Substanz metabolisch inert ist und von keinem anderen Organ als der Niere eliminiert wird. Das Verteilungsvolumen einer solchen Verbindung sollte das Plasmavolumen so wenig wie möglich übersteigen, um die ausgeschiedene Substanzmenge pro Zeit zu erhöhen. Ihre Bindung an Plasmaproteine oder an andere Blutkomponenten ist in dem Maße relevant, wie sie die Volumenverteilung und die Extraktionsrate beeinflußt. Bei schneller Dissoziation kann eine solche Bindung das Verteilungsvolumen reduzieren ohne den TEC signifikant zu verändern.

Es ist bisher keine Substanz zur direkten Messung des renalen Blutflusses bekannt. Die Extraktion von PAH bzw. von OJH aus dem Plasma erfolgt zwar zu einem hohen Maße, sie ist jedoch nahezu Null für den Anteil des Pharmakons, der an Erythrozyten gebunden ist (siehe Kapitel 1.4.2). Vom klinischen Standpunkt aus ist es aber unerheblich, ob der Blutfluß oder der Plasmafluß als Meßgröße direkt bestimmt wird.

Bei Substraten wie OJH, die zunächst teilweise glomerulär filtriert und/oder tubulär sezerniert, jedoch nicht resorbiert werden, nimmt zwar bei der Passage durch das Nephron die Wassermenge des umgebenden Milieus laufend ab, jedoch bleibt das Produkt aus Durchflußvolumen pro Zeit und OJH-Konzentration an jedem Ort eines Nephrons gleich (bei konstanter Nierenfunktion und unterhalb von  $T_m$ ), während durch komplexe molekulare Bewegungen letztlich der Endurin gebildet wird.

Allerdings können außer dem Hydrierungsgrad eines Patienten verschiedene pathologische Prozesse die parenchymale Transitzeit solcher Substanzen beeinflussen, was vor allem Rückschlüsse auf die GFR erlaubt. Aus einer Reduktion des peritubulären Kapillardrucks, wie bei Blutdruckabfall oder bei Nierengefäßerkrankungen, resultiert aus dem veränderten Druckgradienten eine erhöhte tubuläre Wasserresorption und damit eine verzögerte Passagezeit (z. B. von OJH) durch das

Nephron. Ist bei einer obstruktiven Nephropathie der Abflußwiderstand erhöht, so verändern sich die Druckgradienten zum einen von der Glomerusflüssigkeit zum Primärharn und zum anderen von der Tubulusflüssigkeit zu den peritubulären Kapillaren derartig, daß wiederum die passive tubuläre Flüssigkeitsresorption und damit die parenchymale Transitzeit solcher Substanzen zunimmt.

#### 1.4.1 Definition der Substratspezifität

Der tubuläre sekretorische Transport organischer Säuren in der Niere wird als aktiver Transportprozeß klassifiziert, weil er gegen einen Konzentrationsgradienten funktionieren kann und weil er eng mit dem zellulären Energiestoffwechsel verbunden ist. Eine große Anzahl von organischen Anionen, die ähnlich ausgeschieden werden und die gegenseitig während des Transports interferieren (Smith, 1951), sind an diesem komplexen Mechanismus beteiligt. Entsprechend den bestehenden Konzepten für den aktiven Transport handelt es hierbei um einen substratspezifischen Prozeß, für den eine Interaktion zwischen dem transportierten Anion und einem Rezeptormolekül der Tubuluszelle Voraussetzung ist.

Die Natur der geforderten Interaktion wurde durch verschiedene experimentelle Ansätze untersucht. So lieferten selektionierte Transportinhibitoren Informationen über die Energieerfordernisse dieses Systems (Cross und Taggart, 1950). Untersuchungen mit Inhibitoren wie Oxypurinen und Oxypyrimidinen erlaubten eine Beschreibung spezifischer Wechselwirkungen zwischen Rezeptor und Substrat (Despopoulos, 1959, 1961). Diese Ergebnisse gaben jedoch nur eine begrenzte Information über die Konfiguration der Rezeptormoleküle und waren mehr für die Beurteilung des Ausmaßes der Inhibition gegen spezifische Substratbindungen von Bedeutung. In einer Abschätzung der Beziehung zwischen den chemisch-physikalischen Eigenschaften eines Moleküls und seines physiologischen Verhaltens in einem Transportsystem bei mehr als 70 Carbonsäuren konnte Despopoulos (1965) eine semiquantitative Struktur-Wirkungs-Beziehung herstellen, d. h. die Verschiedenheit der molekularen Strukturen, die als Substrate des Prozesses erkannt werden, ordnen und deren Daten vereinheitlichen. Damit war eine wesentliche Voraussetzung für das Verstehen des tubulären Transports auf molekularer Ebene erfüllt.

Substrate werden primär dadurch kenntlich, daß sie sich physiologisch und biochemisch ähnlich verhalten wie *p*-Amino-Hippursäure. Zwei Hauptklassen molekularer Konfiguration werden durch diese Substrate repräsentiert: eine korrespondiert mit der Hippursäure in der voll ausgestreckten, die andere in einer gefalteten Seitenkette. Despopoulos (1965) postulierte das in Abbildung 1.5 dargestellte Strukturfragment als Voraussetzung für die Bindung an ein Rezeptormolekül der Tubuluszelle und zeigte, daß vor allem die räumliche Anordnung der Sauerstoffatome zueinander eine wichtige Rolle für den transtubulären Transport spielt. Außerdem wies Taggart (1951) darauf hin, daß die negative Ladung der Carboxyl-

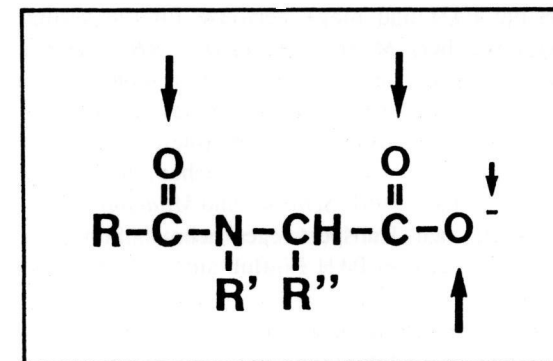


Abbildung 1.5 Strukturvoraussetzungen für den aktiven tubulären Transport

funktion für den Transportmechanismus essentiell ist. Es wird ein Kontakt mit dem Rezeptor an drei Punkten gefordert, bei dem die beiden Sauerstoffatome der ionisierten Carboxylgruppe eine ionische Bindung und das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe zusätzlich eine Wasserstoffbrückenbindung mit Rezeptor ausbilden. Letztere gestattet dem Transportsystem die Differenzierung von solchen Carbonsäuren, die nicht transportiert werden. Trotzdem können alle ionisierten Carbonsäuren, auch wenn sie keine Substrate sind, mit dem Transport interferieren, indem sie an der Ionenseite des Rezeptors konkurrieren. Sulfonamide und Sulfonsäuren (jedoch keine Sulfinsäuren) weisen in ihren charakteristischen Gruppen eine ähnliche räumliche Anordnung der Sauerstoffatome zueinander auf und werden deshalb vom Rezeptor als Substrate akzeptiert (Despopoulos, 1965). Eine weitere Voraussetzung für den tubulären Transport ist das Vorhandensein einer lipophilen Gruppe im Substratmolekül (Höber, 1945).

#### 1.4.2 Pharmakologie von *o*-Jod-Hippursäure

Wie bereits erwähnt, wird OJH durch die Nieren schneller ausgeschieden als jedes andere bisher bekannte Radiopharmakon; sie wird von der gesunden Niere zu mehr als 80% aus dem durch die Nierenrinde fließenden Plasma entfernt, so daß die Rate der OJH-Ausscheidung ein Parameter für den renalen Plasmafluß ist (Smith et al., 1945; Maher et al., 1971; Mailloux und Gagnon, 1972; McAfee et al., 1981). Das macht radiojodierte Hippursäure, trotz der schlechten Eigenschaften von <sup>131</sup>J bezüglich der Bildgebung und der Strahlenbelastung einerseits sowie der schlechten Verfügbarkeit und des hohen Preises von <sup>123</sup>J andererseits, bis heute zum geeignetsten Radiopharmakon für die nuklearmedizinische Nierenfunktionsdiagnostik.

Etwa zwei Drittel von OJH werden im Plasma reversibel an Plasmaproteine gebunden (Burbank et al., 1961; Maher et al., 1971). Die Bindung ist deutlich höher

als bei PAH und möglicherweise für die geringere Elimination von OJH mitverantwortlich (Maher und Tauxe, 1969; Maher et al., 1970), da nur der ungebundene Anteil der glomerulären Filtration unterliegt. Dies macht jedoch nur einen geringen Teil der renalen Gesamtausscheidung aus, der Rest wird tubulär aktiv sezerniert. Die Dissoziation der proteingebundenen Fraktion scheint schnell genug, um eine Sekretionsrate zu ermöglichen, die der von PAH nahekommt (Smith, 1951; Burbank et al., 1961; Schwarz und Madeloff, 1961; McAfee et al., 1981). Aufgrund ihres gleichen Transportweges nehmen Substanzen wie Probenecid ebenso wie große Mengen an PAH Einfluß auf diese Art der Extraktion (Zum Winkel, 1963, 1964).

Etwa ein Viertel der intravasalen OJH ist an Erythrozyten gebunden, jedoch beträgt die Austauschrate zwischen Plasma und Erythrozyten nur etwa 5% pro Minute (Burbank et al., 1961), weshalb sie bei der einzelnen Passage durch das Nephron nicht von Bedeutung ist. In dieser Hinsicht verhält sich OJH ähnlich wie PAH (Phillips et al., 1946).

Nach intravenöser Applikation von OJH findet während der ersten 4–5 Minuten ein Konzentrationsausgleich zwischen dem Intravasal- und dem Extrazellulärraum statt. Dieses Intervall ist zunächst charakterisiert durch eine Abnahme der arteriellen und eine Zunahme der venösen Blutaktivität und, bei der bildlichen Darstellung mit der Gamma-Kamera, durch eine diskrete Abbildung von Leber und Milz. Nach dieser initialen Verteilungsphase fällt die venöse Blutaktivität ab, und in den Szintigrammen können Leber und Milz nicht mehr sicher von der Untergrundaktivität unterschieden werden. Die Verteilung in weniger leicht zugängliche Teile des Extrazellulärraumes erfolgt mit einer geringeren Rate (Landes et al., 1966; Tauxe et al., 1971; Trnovec et al., 1978) und die Blut-Hirn-Schranke wird überhaupt nicht überschritten (Magnusson, 1962). Bei Nierengesunden ist die Ausscheidung von OJH über die Leber minimal und beträgt weniger als 2% der applizierten Dosis (Norby et al., 1960; Meade und Shy, 1961), jedoch ist dieser Anteil bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höher. Bei nephrektomierten Ratten wurde 90 min p. i. eine hepatobiliäre Elimination von ca. 6% der applizierten Menge beobachtet (Fritzberg et al., 1982 a). Der von der Leber ausgeschiedene Teil des Radiopharmakons wird bei der Ratte vom Darm resorbiert (Magnusson, 1962); es besteht dort also ein enterohepatischer Kreislauf. Eine Übertragung der tierexperimentellen Resultate auf den Menschen ist jedoch nur mit Einschränkungen möglich, da bereits verschiedene Tierspezies deutliche Unterschiede ihrer renalen bzw. extrarenalen Eliminationsanteile aufweisen (Zum Winkel, 1964).

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion werden etwa 70% der injizierten OJH-Dosis innerhalb der ersten 30 Minuten in den Urin abgegeben (Schlegel und Barlick, 1972). Zwar berichteten Bögl und Stockhausen (1978) über eine erhebliche Metabolisierung von OJH bei der Ratte, jedoch ergaben elektrophoretische Untersuchungen von Patientenurin keinen Hinweis auf irgendeine Verstoffwechslung. Es zeigte sich sogar, daß das ausgeschiedene Material von größerer radiochemischer Reinheit war

als das injizierte, was sich dadurch erklärt, daß OJH sehr viel schneller eliminiert wird als mögliche Verunreinigungen wie Jodid und *o*-Jod-Benzoesäure (Russell, 1985).

## 1.5 Stand der Forschung

Bereits in den ersten zwei Jahrzehnten nuklearmedizinischer Nierenfunktionsdiagnostik war eine große Anzahl radioaktiver Verbindungen zur bildgebenden Untersuchung der Niere vorgeschlagen worden (Übersicht bei Chervu und Blaufox, 1982). Während der letzten fünfzehn Jahre wurden wegen der optimalen physikalischen Eigenschaften des Radionuklids <sup>99m</sup>Tc zahlreiche Technetium-Chelate auf ihre Eignung für die szintigraphische Nierendarstellung untersucht (Machida et al., 1977; Zmbova et al., 1978; Agha et al., 1979; Ercan et al., 1980; Ozker und Urgancioglu, 1981). Von allen derartigen Komplexen erwies sich <sup>99m</sup>Tc-DMSA für die statische Nierenszintigraphie am geeignetsten. Ob <sup>99m</sup>Tc-Aprotinin, ein niedermolekulares Polypeptid, das als Protease-Hemmer in der Niere akkumuliert wird (Bianchi et al., 1984), Vorteile gegenüber <sup>99m</sup>Tc-DMSA aufweist, bleibt abzuwarten.

Trotz großen Interesses an einer <sup>99m</sup>Tc-markierbaren Substanz, die wie OJH tubulär sezerniert wird (aktueller Stand bei Eshima et al., 1990), war die Entwicklung in diese Richtung zunächst wenig erfolgreich (Robinson et al., 1977; Taylor et al., 1977, 1978; Davison et al., 1979).

Mit zunehmendem Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stieg das Interesse an Positronenstrahlern. Es wurde berichtet, daß N-Benzoyl-Se-Methionin ähnliche Eigenschaften wie OJH aufweist; die Markierung erfolgte mit dem Positronenstrahler <sup>73</sup>Se (Fourie et al., 1980; van Wyk et al., 1980; Iturralde et al., 1981). Außerdem wurde <sup>68</sup>Ga-DTPA als positronenemittierende, glomerulär filtrierte Substanz vorgeschlagen und ein weiterer <sup>68</sup>Ga-Komplex (Dihydroxianthrachinon) als Radiopharmakon zur Parenchymdarstellung untersucht (Schuhmacher et al., 1980).

Ausgehend von den Arbeiten von Atkinson et al. (1965) und Davison et al. (1979) wurde auf der Suche nach einem Ersatz für radiojodierte Hippursäure während der letzten Jahre eine Vielzahl von Diamidithiol-(N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-)Liganden entwickelt, die mit <sup>99m</sup>Tc markierbar sind (Davison et al., 1981; Fritzberg et al., 1981 a, b, 1982 a, b, 1984; Jones et al., 1982; Subramanian et al., 1983; Schneider et al., 1984).

Die *in vivo*-Charakteristik dieser Komplexe zeigt im Vergleich mit OJH eine höhere Plasmaeiweißbindung und geringere Eliminationsraten. Außerdem weisen einige von ihnen eine deutliche hepatobiliäre Ausscheidung auf (Fritzberg et al., 1981 a; Ogiński et al., 1983). Bei ersten Untersuchungen an Patienten mit einer dieser Verbindungen, dem sogenannten <sup>99m</sup>Tc-DADS-(Diaminodisulfur-)Komplex (Abbildung 1.6), fanden Klingensmith et al. (1982) im Vergleich mit OJH längere

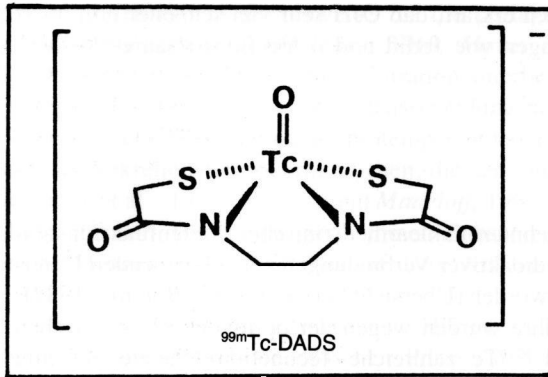


Abbildung 1.6  $^{99m}\text{Tc-N,N'}$ -Bis-(mercaptoacetyl)-ethylendiamin

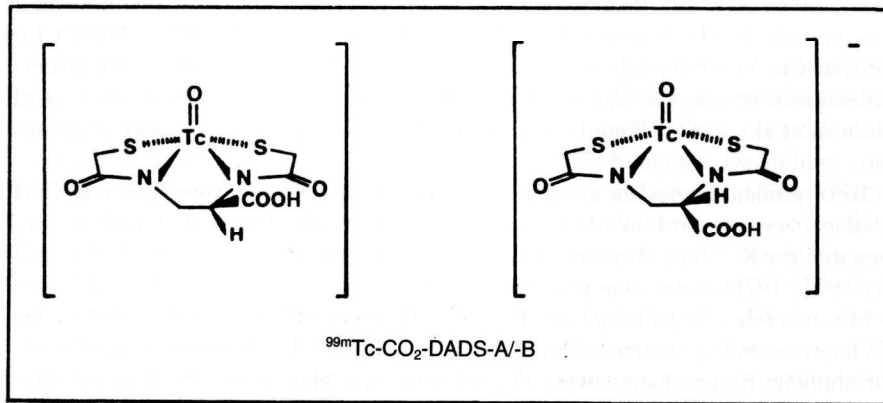


Abbildung 1.7  $^{99m}\text{Tc-N,N'}$ -Bis-(mercaptoacetyl)-2,3-diaminopropionsäure

parenchymale Transitzeiten (visuelle Auswertung von SeriENZintigrammen) und beobachteten, daß bei ansteigendem Serumkreatininspiegel die parenchymale Aufnahme dieser Substanz mehr abnimmt als die von OJH. Sie schlossen daraus,  $^{99m}\text{Tc-DADS}$  sei ein sensitiveres Radiopharmakon für die Erkennung von tubulären Nierenfunktionsstörungen als OJH. Diese Resultate korrelieren mit den tierexperimentellen Ergebnissen von *Fritzberg et al.* (1982 b), wonach sowohl Probenecid als kompetitiver Inhibitor des tubulären Transports als auch 2,4-Dinitrophenol (Hemmer der Energiezufuhr), die Extraktion von  $^{99m}\text{Tc-DADS}$  deutlicher reduziert als die von OJH. Dies kann im Sinne einer geringeren Affinität dieses Technetium-Komplexes zum tubulären Transportsystem interpretiert werden.

Ein weiteres Derivat dieser Substanzklasse,  $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{-DADS-A}$  (Abbildung 1.7), zeigt im Vergleich mit  $^{99m}\text{Tc-DADS}$  eine höhere Sekretionsrate und ein zu OJH ähnlicheres pharmakokinetisches Verhalten. Außerdem ist seine hepatobiliäre Eli-

mination vernachlässigbar gering (*Fritzberg et al.*, 1982 a). Der Einfluß von Probenecid auf die Extraktion dieser Substanz ist nicht so ausgeprägt wie bei  $^{99m}\text{Tc-DADS}$ , jedoch immer noch größer als bei OJH. Auch Cisplatin reduziert tierexperimentell die Sekretion von  $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{-DADS-A}$  in einem größeren Maße als die von OJH (*McAfee et al.*, 1985). Korrespondierend hiermit fanden *Klingensmith et al.* (1984) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen stärkeren Rückgang der Elimination von  $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{-DADS-A}$  als von OJH.

Ein großer Nachteil dieser Verbindung ist jedoch das Entstehen von zwei Epimeren während der Komplexierung von  $^{99m}\text{Tc}$  mit dem Liganden (Abbildung 1.7) (*Costello et al.*, 1983). Nur der Komplex »A« zeigt die oben genannten Eigenschaften, während das andere Epimer (»B«) eine im Vergleich sehr viel längere parenchymale Transitzeit und eine entsprechend geringere Sekretionsrate aufweist. Für den klinischen Gebrauch wäre es deshalb erforderlich, das Epimer »A« aus der Reaktionsmischung mittels HPLC (high pressure liquid chromatography) zu isolieren, da alle Versuche, »A« durch Variation der Reaktionsbedingungen rein darzustellen, erfolglos waren. Es ist also nicht möglich, eine Kit-Präparation herzustellen, die als Voraussetzung für einen breiten Einsatz in der klinischen Praxis anzusehen ist (*Klingensmith et al.*, 1984; *McAfee et al.*, 1985).

Außerdem haben neuere Untersuchungen gezeigt, daß  $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{-DADS-A}$  im simultanen Vergleich eine um durchschnittlich 64% geringere Clearance aufweist als OJH, was vor allem durch eine verhältnismäßig geringe Affinität dieses Tc-Komplexes zum tubulären Transportsystem bedingt sein dürfte. Dafür spricht auch die Beobachtung, daß  $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{-DADS-A}$  bei akuten Abstoßungsreaktionen im Gegensatz zu OJH keine oder nur eine vergleichsweise reduzierte parenchymale Akkumulation im Nierenparenchym aufweist, wodurch das typische diagnostische Kriterium nicht mehr gewährleistet ist (*Bubeck et al.*, 1986 a, 1988 a). Die Hypothese, daß mit  $^{99m}\text{Tc-CO}_2\text{-DADS-A}$  geringe Änderungen der Nierenfunktion mit größerer Sensitivität diagnostiziert werden können als mit OJH, fanden somit keine Bestätigung, so daß dieses Radiopharmakon als potentieller Ersatz für *o*-Jod-Hippursäure nicht in Frage kommt (*Bubeck*, 1988).

Eine weitere Verbindung, die als potentieller Hippursäureersatz entwickelt wurde, ist  $^{99m}\text{Tc}$ -Thiodiglycolsäure (TDG) (*Bevis et al.*, 1983). Sie weist jedoch beim Menschen eine um etwa 60% geringere Clearance als OJH auf. Eine andere Substanz, die in Europa synthetisiert wurde, ist »Ruppuran«, eine mit  $^{97}\text{Ru}$  markierte Phenol-Verbindung (*Wenzel und Schachsneider*, 1983; *De Jong et al.*, 1987). Sie enthält zwei Ringstrukturen und verursacht nur eine sehr geringe Strahlenbelastung, die mit [ $^{123}\text{J}$ ] OJH vergleichbar ist. Auch die in den Urin ausgeschiedene Substanzmenge pro Zeit entspricht etwa der von OJH (*De Jong et al.*, 1987).

Ein anderes Radiopharmakon, an dessen Entwicklung *Chervu et al.* (1984) beteiligt waren, ist  $^{99m}\text{Tc-PAHIDA}$  (Abbildung 1.8), das im Tierexperiment von den Nieren sehr rasch aufgenommen wird. Im Urin befanden sich 15 min p. i. bereits 42% und 30 min p. i. 60% der applizierten Dosis, gut vergleichbar mit OJH, welche

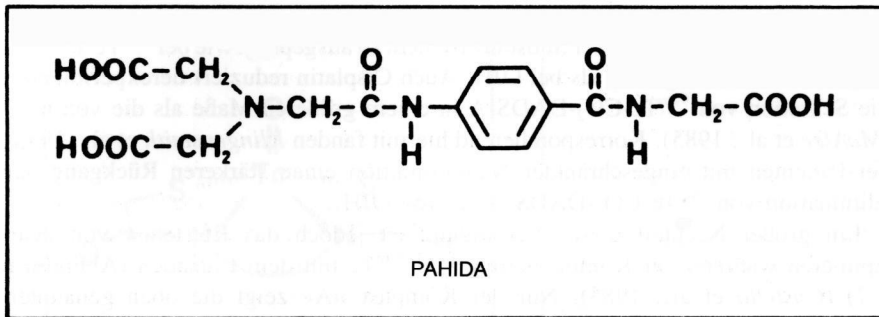


Abbildung 1.8 p-[(Bis(carboxymethyl)aminomethyl)carboxyamino]-hippursäure (Ligand)

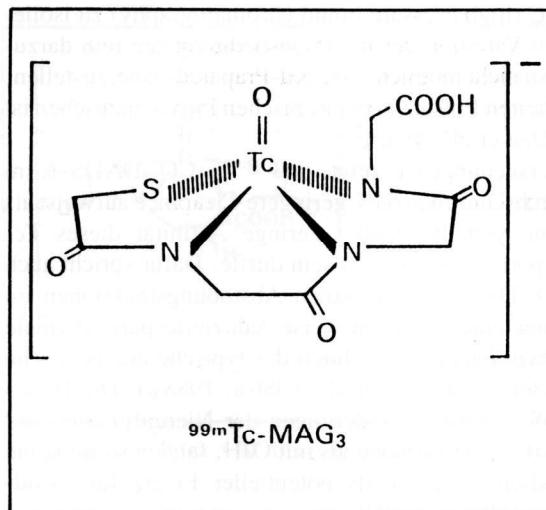


Abbildung 1.9  $^{99m}\text{Tc}$ -Mercaptoacetylglycylglycylglycine

in parallelen Studien nach 30 min zu 64% ausgeschieden worden war. Da aber die eliminierte Substanzmenge nicht nur eine Funktion der Clearance, sondern auch des Verteilungsvolumens ist, wird eine in Tracermengen verabreichte Substanz um so rascher ausgeschieden, je kleiner ihr Verteilungsvolumen ist. So stellte sich heraus, daß die Clearance von  $^{99m}\text{Tc-PAHIDA}$  nicht für eine ERPF-Bestimmung ausreicht. Als Grund für das differente biokinetische Verhalten wird auch hier die unterschiedliche Plasmaproteinbindung diskutiert. Dagegen ist nach einer neueren Untersuchung an Hunden anzunehmen, daß  $^{99m}\text{Tc-PAHIDA}$  nicht tubulär sezerniert, sondern ausschließlich glomerulär filtriert wird (Summerville et al., 1987). Dies kann damit erklärt werden, daß zwei (möglicherweise sogar drei) Ligandenmoleküle ein

Technetiumatom komplexieren und dadurch die strukturellen Voraussetzungen für den aktiven tubulären Transport nicht mehr gegeben sind.

Mitte 1985 präsentierten Fritzberg und Mitarbeiter einen auf der Grundlage der DADS-Komplexe entwickelten Triamidmonothiol-(N<sub>3</sub>S)-Liganden, Mercaptoacetyltriglycin (MAG<sub>3</sub>), bei dessen Verwendung zur Komplexierung von  $^{99m}\text{Tc}$  keine Stereoisomeren entstehen (Abbildung 1.9). Untersuchungen mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  an Mäusen und Ratten zeigten eine nahezu vollständige renale Elimination mit höherer Sekretionsrate (tubuläre Clearance) und größerer Extraktionseffizienz (renale arteriovenöse Differenz) als OJH (Fritzberg et al., 1986). Ein erster klinischer Vergleich an Nierengesunden ergab für beide Radiopharmaka eine nahezu identische Urin-Eliminationsrate [Menge/Zeit], aber – nach simultaner Applikation – eine um etwa 30% geringere Clearance von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  als von OJH (Taylor et al., 1986). Es bestand kein Hinweis auf einen wesentlichen Unterschied zwischen diesen beiden Substanzen bezüglich ihrer Affinität zur Tubuluszelle.

Mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  scheint ein Radiopharmakon zur Verfügung zu stehen, das ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften wie OJH aufweist und gleichzeitig alle Vorteile einer Technetium-Markierung bietet. Bei der Herstellung von Kit-Präparationen bestehen jedoch noch Probleme, da während der Komplexierung von  $^{99m}\text{Tc}$  gallengängige Verunreinigungen entstehen (De Jong et al., 1987), die mittels HPLC entfernt werden müssen, falls die radiochemische Reinheit der Präparation zu gering ist.

## 2 Problemstellung

Die ideale Substanz zur Funktionsszintigraphie sollte sich rasch und zu einem hohen Maße in der Niere anreichern, jedoch ohne parenchymale Retention sofort in den Urin ausgeschieden werden, um dadurch eine Beurteilung des Nierenparenchyms und des Hohlraumsystems zu ermöglichen. Außerdem sollte sie pro Nierenpassage vollständig oder zu einem hohen Prozentsatz eliminiert werden und mit einem Gamma-Emitter markierbar sein, der aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften günstig für die Bildgebung ist und zu einer geringen Strahlenbelastung führt. Letzteres könnte durch die Verwendung von  $^{99m}\text{Tc}$  erreicht werden (Abbildung 2.1).

Kein derzeit verfügbares Radiopharmakon kommt dieser Idealvorstellung sehr nahe.  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA hat infolge der ausschließlichen Elimination durch glomeruläre Filtration eine so geringe Clearance, daß weder ein hohes Niere-zu-Untergrund-Verhältnis entsteht noch eine ERPF-Berechnung möglich ist.  $^{131}\text{J}$ -markierte OJH ist zwar in ihrem biologischen Verhalten nahezu ideal, hat aber aufgrund der hohen Energie von 364 keV den Nachteil einer schlechten szintigraphischen Abbildungs-

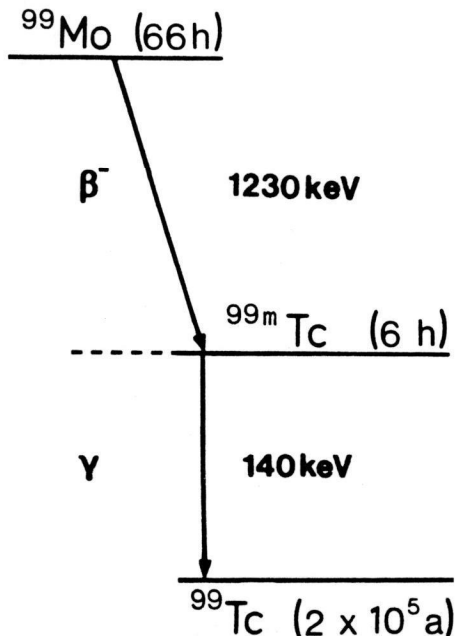


Abbildung 2.1 Zerfallsschema von  $^{99m}\text{Tc}$

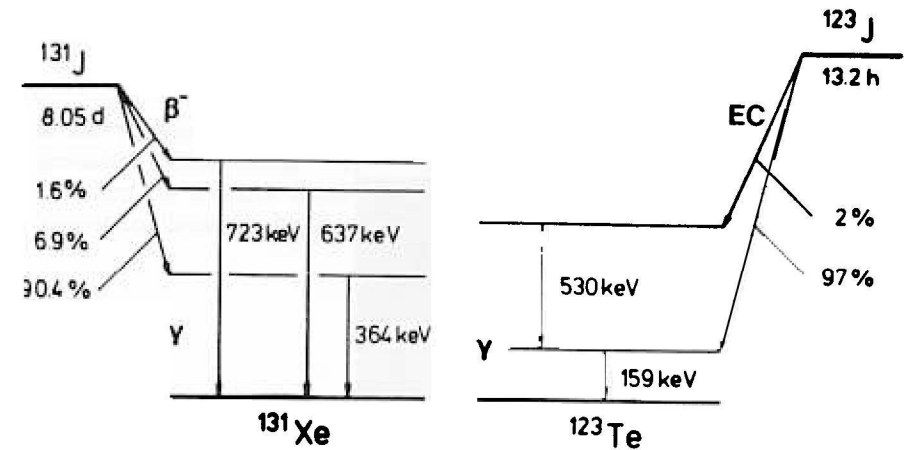


Abbildung 2.2 Zerfallsschemata von  $^{123}\text{J}$  und  $^{131}\text{J}$

qualität. Ein weiterer Nachteil ist die hohe Strahlenbelastung durch die Beta-Komponente des radioaktiven Zerfalls (Abbildung 2.2) und die lange physikalische Halbwertszeit von 8,0 Tagen, was besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zum Tragen kommt.

Die Markierung von *o*-Jod-Hippursäure mit dem Radioisotop  $^{123}\text{J}$  scheint vordergründig diese Probleme zu lösen (Wellman et al., 1971; Thakur und Chausser, 1975). Da jedoch  $^{123}\text{J}$  nur im Zyklotron produziert werden kann und eine Halbwertszeit von 13 Stunden aufweist, entstehen logistische Probleme bei der Verteilung dieses ohnehin sehr teuren Jodisotops bzw. des Radiopharmakons. Bei genauer Betrachtung weisen auch die physikalischen Eigenschaften von  $^{123}\text{J}$  gewisse Nachteile auf: Zum einen ist das Nuklid oft mit  $^{124}\text{J}$  kontaminiert, was zu einer Erhöhung der Strahlenbelastung insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion führt (Marcus und Kuperus, 1985), zum anderen tritt beim Zerfall von  $^{123}\text{J}$  eine für die Gamma-Kamera unerwünscht hohe Photonenergie auf (Dillmann, 1969). Obwohl diese hochenergetische Strahlung anteilmäßig relativ gering ist, reicht die Septenpenetration beim Gebrauch eines hochauflösenden Tc-Kollimators aus, die Bildqualität auch bei der Verwendung von hochreinem  $^{123}\text{J}$  qualitativ zu mindern (Graham et al., 1976). Dieses Problem kann zwar durch den Einsatz spezieller Kollimatoren umgangen werden (Abbildung 2.3\*), aber unter Berücksichtigung sämtlicher Faktoren erscheint es von Vorteil, eine  $^{99m}\text{Tc}$ -markierbare Substanz einzusetzen, die ausreichend tubulär sezerniert wird.

Nachdem gezeigt werden konnte, daß die Verwendung von  $^{99m}\text{Tc}$ -CO<sub>2</sub>-DADS-A

\* Die Vorlage wurde freundlicherweise von Herrn Dr. Hermann Ostertag, Abteilung Nuklearmedizin des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), Heidelberg, zur Verfügung gestellt.



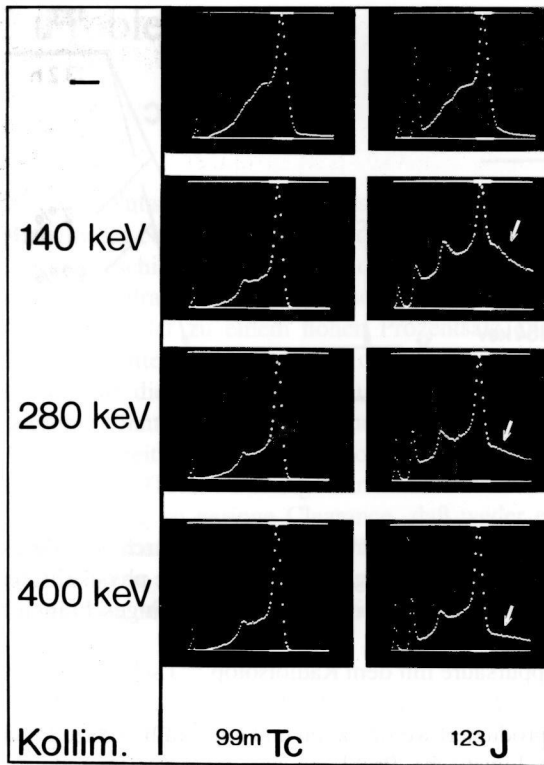


Abbildung 2.3 Energiespektren von  $^{99m}\text{Tc}$  und  $^{123}\text{J}$  bei Verwendung verschiedener Kollimatoren

nicht nur keine zusätzlichen klinisch verwertbaren Parameter liefert, sondern gegenüber OJH sogar zu einem Informationsverlust führt (Bubeck et al., 1986 a, 1988 a; Bubeck, 1988), kommt momentan nur  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> zur Substitution von *o*-Jod-Hippursäure in Frage. Zwar unterscheidet sich dieser Komplex strukturell deutlich von OJH, jedoch enthält er das von Despopoulos (1965) für den aktiven Tubulustransport geforderte Strukturfragment: Carboxyl-Gruppe, Amino-Funktion und Carbonyl-Gruppe (Abbildung 1.5 und 1.9).

Grundsätzlich sind an ein Radiopharmakon, das *o*-Jod-Hippursäure in der nuklearmedizinischen Nierenfunktionsdiagnostik ersetzen soll, folgende Anforderungen zu stellen:

- OJH-analoge Pharmakokinetik (Tubulusaffinität, Sekretionsrate).
- Enge, lineare Korrelation zur OJH-Clearance.
- Genaue Kenntnisse über Verteilungsvolumina und Ausscheidungsmechanismen.
- Informationen über den Reinheitsgrad der Verbindung sowie über die *in vitro*- und *in vivo*-Stabilität.

- Experimentelle Daten über Art und Kinetik produkt- und produktionsabhängiger Verunreinigungen in Kit-Präparationen sowie über ihre Auswirkungen auf quantitative Nierenfunktionsuntersuchungen.

In der vorliegenden Arbeit wird überprüft, ob und inwieweit  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> die genannten Voraussetzungen erfüllt und anhand der pharmakokinetischen Ergebnisse diskutiert, in welchen Bereichen eine Substitution von *o*-Jod-Hippursäure ohne Verlust an diagnostischer Information möglich erscheint.

### 3 Klinischer Vergleich mit [<sup>131</sup>J] *o*-Jod-Hippursäure

Wie von *Taylor et al.* (1986) erstmals gezeigt, weisen die Szintigramme mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> aufgrund der optimalen Abbildungseigenschaften von <sup>99m</sup>Tc eine hohe Auflösung auf, die zu einer klaren Darstellung der Nieren sowie einer zusätzlichen Abgrenzbarkeit der großen vaskulären und ureteralen Strukturen führt.

Bisher gab es keinen Hinweis dafür, daß zwischen <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> und OJH bezüglich der Affinität zum tubulären Transportsystem ein wesentlicher Unterschied besteht. Es erfolgte jedoch noch kein simultaner Vergleich der beiden Substanzen bei Patienten mit massiv eingeschränkter Nierenfunktion, der darüber Aufschluß gibt, ob das Anreicherungsverhalten von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> in solchen Fällen noch diagnostisch verwertbare Informationen liefert oder ob irgendein anderer Nachteil gegenüber OJH besteht.

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden in der frühen Phase nach Nierentransplantation die Funktionskontrollen mit OJH simultan auch mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> durchgeführt (zwei- bis dreimal pro Woche). Dadurch waren während akuter Funktionsänderungen die Profile der jeweiligen Nephrogramme direkt miteinander vergleichbar.

Außerdem wurden bei diesen Patienten die Clearances der beiden Radiopharmaka simultan sowie die Glomeruläre Filtrationsrate mit <sup>111</sup>In-DTPA jeweils unter Gleichgewichtsbedingungen gemessen.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1.1 Synthese von [<sup>131</sup>J] *o*-Jod-Hippursäure

*o*-Jod-Hippursäure und [<sup>131</sup>J]Natriumjodid wurden kommerziell erworben (*Serva*, Heidelberg, FRG bzw. *Amersham-Buchler*, Braunschweig, FRG).

Die in Abbildung 3.1 dargestellte Isotopenaustauschreaktion wurde wie folgt durchgeführt (*Hermann et al.*, 1978):

Eine Mischung aus OJH in Ethanol und wässrigem [<sup>131</sup>J]Natriumjodid wurde unter Vakuum zur Trockne eingedampft und das Reaktionsgefäß anschließend zugeschmolzen. Die Austauschreaktion erfolgte bei 160 °C (15–20 min). Nach Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt in 0.1 N Natronlauge gelöst und dann neutralisiert. Durch Filtration über eine kleine Silberchlorid-Säule wurde freies

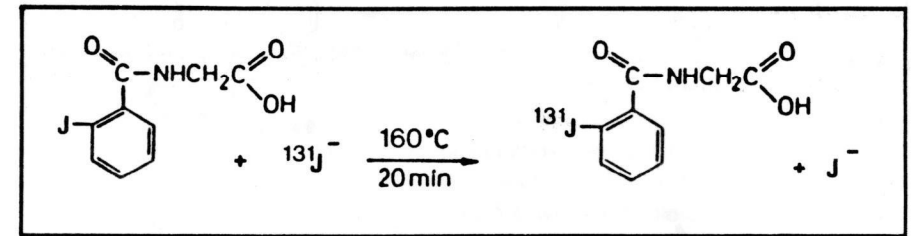


Abbildung 3.1 Markierung von *o*-Jod-Hippursäure mit <sup>131</sup>J

[<sup>131</sup>J] Jodid abgetrennt, die Lösung dann radiochromatographisch kontrolliert und für die Applikation steril filtriert. Die Herstellungszeit betrug etwa 30 min und die radiochemische Ausbeute 95–100%.

#### 3.1.2 Synthese von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>

##### 3.1.2.1 Ligandensynthese

Mitte 1985 wurde von *Fritzberg et al.* erstmals der Technetiumkomplex <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> (<sup>99m</sup>Tc-Mercaptoacetylglycylglycylglycin) vorgestellt, jedoch ohne Beschreibung der Ligandensynthese.

Deshalb wurde von *Brandau et al.* (1986) eine eigene Darstellungsmethode entwickelt, die in Abbildung 3.2 A schematisch dargestellt ist. Im Vergleich mit dem zwischenzeitlich von *Fritzberg et al.* (1986) veröffentlichten Syntheseweg (Abbildung 3.2 B) ist sie zwar komplizierter und läuft mit einer etwas geringeren Ausbeute, aber die Umsetzung von Verbindung (2) (Synthese nach *Schneider et al.*, 1984) mit verschiedenen Oligopeptiden ermöglicht die Darstellung einer Reihe von modifizierten N<sub>3</sub>S-Liganden durch eine einstufige Synthese (*Brandau et al.*, 1988 a).

Aufgrund der Oxidationsempfindlichkeit seiner Mercaptofunktion ist MAG<sub>3</sub> nur schwer zu handhaben. Deshalb führen beide Synthesen zu einer Vorstufe, in welcher diese Mercaptofunktion durch einen Benzoylrest (Bz) geschützt ist (S-Bz-MAG<sub>3</sub>), die allerdings während der Komplexbildungsreaktion mit <sup>99m</sup>Tc hydrolysiert werden muß. Dies ist durch einfaches Erhitzen auf 100 °C (3–10 min) zu erreichen, was die Herstellung eines Kits möglich macht. Ein neues Verfahren, das ohne Erhitzen auskommt, wurde inzwischen von *Johannsen et al.* (1990) beschrieben.

Die Arbeitsvorschriften sowohl für die Ligandensynthese als auch für die verschiedenen angewandten Markierungsverfahren befinden sich in Appendix I.

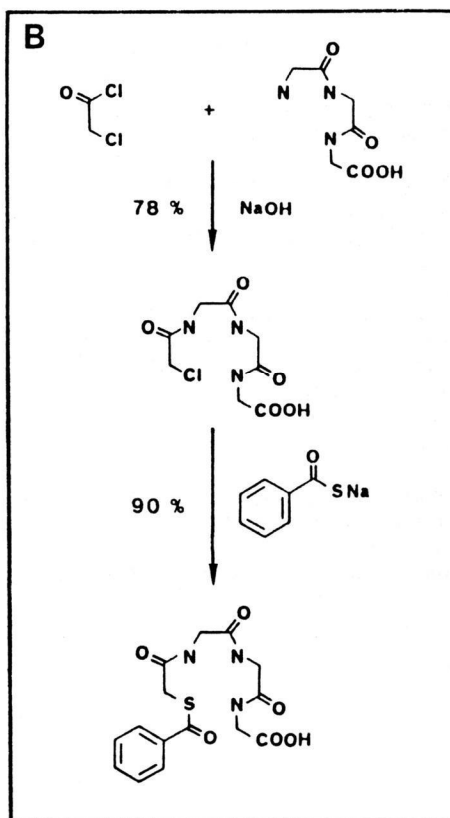
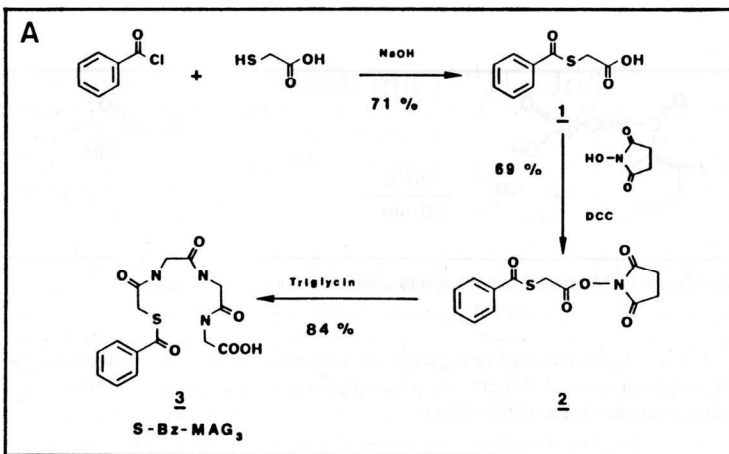


Abbildung 3.2 Reaktionsschemata für die Synthese von S-Benzoyl-MAG<sub>3</sub>:  
 (A) Brandau et al. (1986, 1988 a);  
 (B) Frützberg et al. (1986)

### 3.1.2.2 Markierungen

Mit drei der vier in Appendix I beschriebenen Verfahren ist es möglich, <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> in akzeptablen radiochemischen Ausbeuten herzustellen (Tabelle 10.1). Bei 150 Kit-Herstellungen schwankten die radiochemischen Ausbeuten von 82 bis 96%. Es ist bemerkenswert, daß diese Unterschiede nur zwischen verschiedenen Kit-Chargen auftraten. Innerhalb einer Charge war die radiochemische Ausbeute sehr gut reproduzierbar; nur kleine Differenzen von etwa 5% wurden beobachtet. Es zeigte sich eine ausgezeichnete Stabilität dieser Kits: auch 6 Monate nach der Herstellung (Lagerung bei -18 °C) wurde keine Abnahme der Markierungsausbeute beobachtet, obwohl keine Lyophilisierung durchgeführt worden war. Außerdem erschienen die Präparationen nicht empfindlich auf die Technetiumquelle oder auf die Menge des zugegebenen [<sup>99m</sup>Tc] Pertechnetats: es wurde kein signifikanter Unterschied bei der Verwendung von Technetium-Generatoren zweier verschiedener Hersteller beobachtet und die Markierungsausbeute blieb unverändert, wenn die Pertechnetatmenge bis auf 16,0 GBq pro Kit erhöht wurde. Außerdem wurde keine Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Aktivitätskonzentration des [<sup>99m</sup>Tc] Pertechnetats (2,0–25,0 GBq/ml) gefunden.

Bei allen Markierungsmethoden entstanden weder kolloidale <sup>99m</sup>Tc-Verbindungen noch konnte freies [<sup>99m</sup>Tc] Pertechnetat nachgewiesen werden, jedoch wurden immer die gleichen radiochemischen Verunreinigungen, vor allem die im folgenden als Nebenprodukt »B« bezeichnete, beobachtet (Abbildung 5.2).

Insbesondere bei einem Kit, der bei Raumtemperatur Luft ausgesetzt war, entstand eine große Menge an »B« (Tabelle 10.1). Diese Verbindung ist auch das überwiegende Nebenprodukt bei der Markierung nach der Ligandenaustauschmethode. Das Auftreten von »B« in einer Menge von 45% in einem der Kits von Charge 5 (Tabelle 10.1) kann nicht sicher erklärt werden; es ist jedoch zu vermuten, daß dieser Effekt auf Sauerstoffzutritt zurückzuführen ist.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß das Nebenprodukt »B« während der Markierung entsteht und nicht ein Resultat von Verunreinigungen im S-Bz-MAG<sub>3</sub> ist. Dieses Nebenprodukt kann auch durch weiteres Erhitzen auf 100 °C für etwa 30 Minuten nicht in <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> überführt werden.

### 3.1.2.3 Stabilität in vitro

HPLC-gereinigtes <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> wurde 1 Stunde (n = 3), 7 Stunden (n = 4) und 24 Stunden (n = 5) nach der Präparation unter gleichen Bedingungen rechromatografiert.

Bei keiner dieser Kontrollen konnte freies [<sup>99m</sup>Tc] Pertechnetat oder ein anderes Zerfallsprodukt nachgewiesen werden; die Chromatogramme entsprachen dem in Abbildung 3.3 B gezeigten.

### 3.1.2.4 Kit-Präparate

In Tabelle 3.1 sind drei Kit-Formulierungen aufgelistet. Die Herstellung des endgültigen Radiopharmakons erfolgt durch Zugabe von [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Pertechnetat eines handelsüblichen Generators und Erhitzen dieser Lösung im siedenden Wasserbad für 3 bis 10 Minuten, um die Schutzgruppe zu hydrolysieren. Das charakteristische Merkmal aller drei Kits ist die Gegenwart eines schwachen Liganden wie Gluconat oder Tartrat. Während der Erhitzungsphase ist das Technetium durch Zinnchlorid bereits reduziert. Um das Entstehen von Kolloiden oder anderen Produkten zu vermeiden, wird das Technetium durch den im Überschuß vorliegenden Hilfsliganden komplexiert. Letztendlich entsteht der  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>-Komplex durch eine Ligandenaustauschreaktion. Die radiochemische Ausbeute ist bei allen Kit-Präparaten ähnlich.

Für den aktiven tubulären Transport von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> ist eine sehr hohe radiochemische Reinheit Voraussetzung, weil eine charakteristische Bindung des Radiopharmakons an ein tubuläres Rezeptorprotein notwendig ist. Da Verbindungen, die den Anforderungen für diesen hochspezifischen Mechanismus nicht genügen, ein vollständig unterschiedliches biologisches Verhalten zeigen, ist es erforderlich, Kit-Präparate zur Verfügung zu haben, die das gewünschte Produkt in einer radiochemischen Reinheit von mindestens 95% liefern.

Die Abbildung 3.3 A repräsentiert ein Aktivitäts-Profil einer  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>-Präparation mit einer radiochemischen Ausbeute von 92%. Die während des Markierungsverfahrens entstandenen Nebenprodukte sind mit Pfeilen gekennzeichnet. Eine HPLC-Reinigung von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> führt zu einer radiochemischen Reinheit von mehr als 99% (Abbildung 3.3B). Diese Produktqualität wurde bei sämtlichen Untersuchungen an Patienten verwendet.

Tabelle 3.1 Kit-Formulierungen zur Präparation von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>

Kit	A	B	C
S-Bz-MAG <sub>3</sub> [mg]	1,0	0,5	1,0
SnCl <sub>2</sub> [µg]	20	15	40
Hilfsligand	Gluconat	Gluconat	Tartrat
Lagerungsform	gefroren/ lyophilisiert	gefroren	lyophilisiert
Schutzgas	N <sub>2</sub>	Ar	N <sub>2</sub>
Radiochemische Ausbeute [%]	~ 95	92-97	> 95

A: Fritzberg, Kasina, Eshima et al. (1986)

B: Brandau, Bubeck, Eisenhut et al. (1988 a)

C: Mallinckrodt Diagnostica B. V. (Holland)

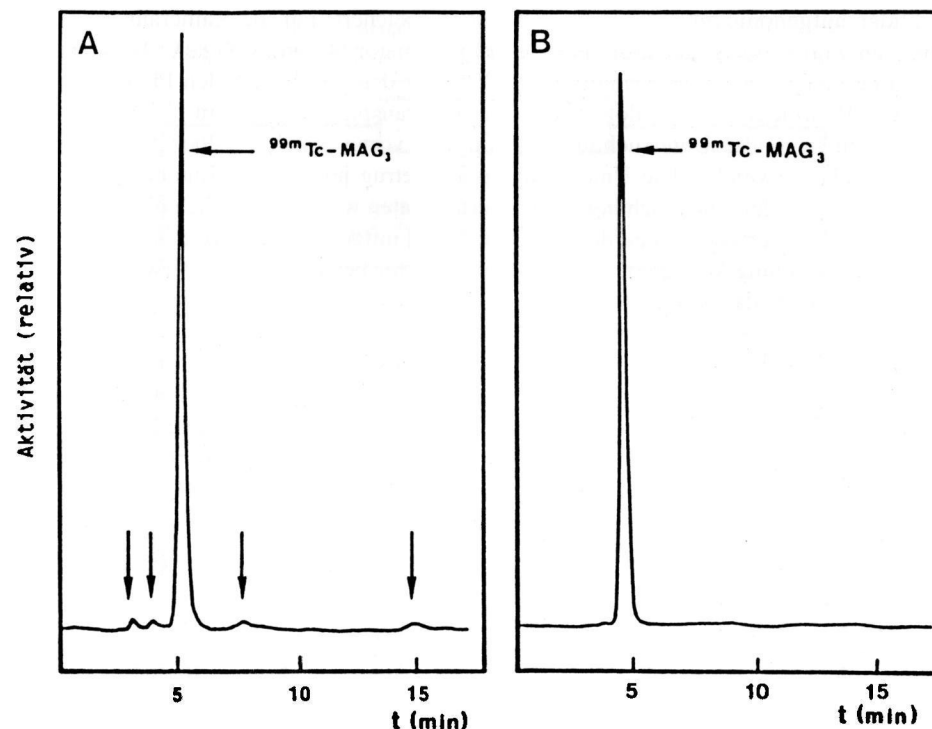


Abbildung 3.3 HPLC-Profile einer Kit-Präparation von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> mit einer radiochemischen Ausbeute von 92% (A) sowie nach Abtrennung der Nebenprodukte (Pfeile) mit einer radiochemischen Reinheit von > 99% (B)

### 3.1.3 Patienten und Untersuchungstechniken

Sämtliche Patienten waren zur Durchführung einer nuklearmedizinischen Nierenfunktionsuntersuchung überwiesen worden und gaben nach entsprechender Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zu der zusätzlichen Verabreichung von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>.

An der simultanen Nephrogrammstudie waren zwölf nierentransplantierte Patienten beteiligt (TM 1–TM 12). Bei zehn von ihnen wurden außerdem simultane Clearancemessungen mit [ $^{131}\text{J}$ ]OJH und  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> sowie mit [ $^{131}\text{J}$ ]OJH und  $^{111}\text{In}$ -DTPA durchgeführt (Tabelle 3.3). Zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung lagen die Serumkreatininwerte zwischen 1,1 und 3,2 mg/100 ml ( $\bar{M}$  = 1,82 mg/100 ml).

Nach simultaner i. v. Applikation von jeweils 7,3 MBq [ $^{131}\text{J}$ ]OJH und  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> (unabhängig vom Körpergewicht) wurden digitale Daten von beiden Radio-

nukliden aufgenommen und auf Magnetband gespeichert. Für die Kamerauntersuchungen wurde ein Hochenergie-Parallellochkollimator (43 cm, 400 keV) benutzt. Das Energiefenster wurde symmetrisch 20% über den entsprechenden Photopeak gesetzt. Routinemäßige Analogaufnahmen der Transplantatnieren im  $^{131}\text{J}$ -Fenster wurden in liegender Untersuchungsposition von vorne erstellt, jedoch für diese Studie nicht verwendet. Die Untersuchungszeit betrug jeweils 20 Minuten.

Die während der Untersuchung gespeicherten Daten wurden bezüglich der physikalischen Halbwertszeiten und des im  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Kanal mitgemessenen Anteils der  $^{131}\text{J}$ -Compton-Strahlung korrigiert. Der Übersprechfaktor betrug bei dem verwendeten Kollimator 0,55, das heißt, daß 55% der im  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Fenster registrierten Impulse auf  $^{131}\text{J}$ -Zerfälle zurückzuführen waren.

Für jedes Radiopharmakon wurden Zeit-Aktivitätskurven über der Transplantatnieren, der Harnblase und einer Untergrundregion (UG) erstellt. Zusätzlich wurde das  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{131}\text{J}$ -Verhältnis kontinuierlich während der gesamten Untersuchung bestimmt und als Kurve dargestellt. Im Falle einer akuten Abnahme der Nierenfunktion wurden die jeweiligen Veränderungen folgender Parameter bezüglich Zeitpunkt, Typ und Ausmaß miteinander verglichen:

1. Nephrogrammprofile
2. Aktivität in der Harnblase
3.  $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{131}\text{J}$ -Verhältnis

Die simultanen Clearance-Bestimmungen wurden unter steady state-Bedingungen nach der von Scholz et al. (1967) eingeführten und von Möhring et al. (1971) modifizierten Methode mit strahlungsgesteuerten Infusionspumpen unter Berücksichtigung der physikalischen Eigenschaften der jeweiligen Radioisotopenpaare wie folgt durchgeführt:

Etwa 40 Minuten nach gleichzeitiger i. v.-Injektion von 11,1 MBq [ $^{131}\text{J}$ ] OJH und 37 MBq  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> oder 11,1 MBq  $^{111}\text{In}$ -DTPA (zu diesem Zeitpunkt kann davon ausgegangen werden, daß alle Verteilungsräume erreicht sind) wurde die Elimination der Radiopharmaka kontinuierlich durch zwei Szintillationsdetektoren (Nucleopan NG, Siemens, FRG), die über den Schultern des Patienten platziert worden waren, registriert. Ein Abfallen der Zählrate in den einzelnen Energiefenstern aktivierte ein rückkopplungsgesteuertes Infusionspumpensystem, um ein Gleichgewicht herzustellen (Abbildung 3.4).

Dieses System besteht aus zwei separaten Pumpen, die jeweils eine der Clearance-substanzen enthalten und die mit einem eigenen Schrittmotor angetrieben werden. Die Registrierung der Schrittraten (bei bekannter, konstanter Zählrate pro Schrittvolumen) sowie die Dokumentation der gemessenen Impulse der jeweiligen Isotope und die Korrektur des physikalischen Zerfalls wurde mit einem Microcomputer (TRS 80, Tandy, USA) durchgeführt.

Vierzig Minuten nach Beginn der Untersuchung wurden über die Anzahl der erfolgten Motorschritte die Mengen berechnet, die notwendig gewesen waren, um

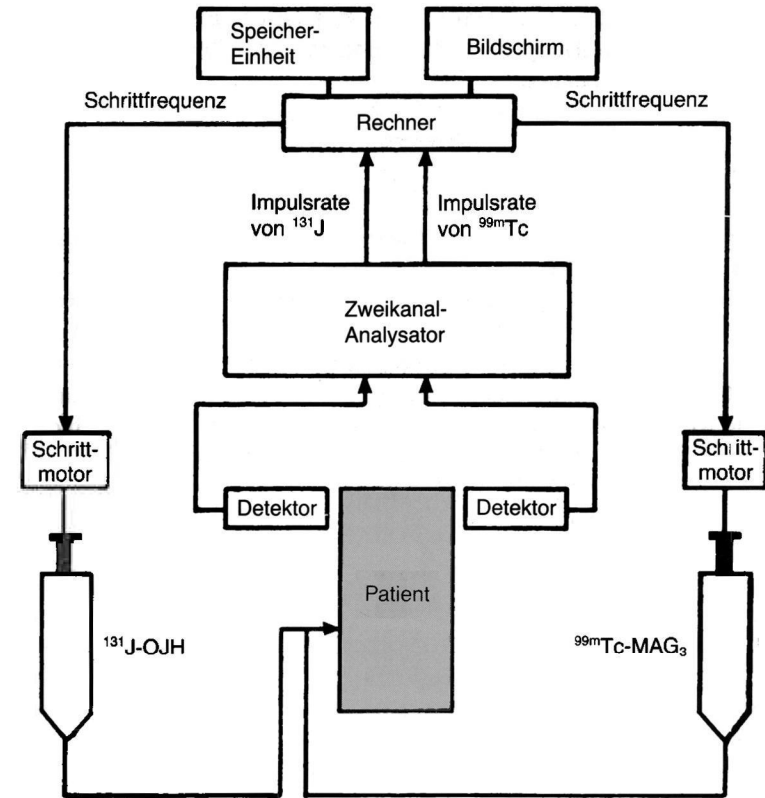


Abbildung 3.4 Simultane steady state-Clearancemessung mit rückkopplungsgesteuertem Infusionspumpensystem

die extern über den Schultern gemessenen Zählraten der jeweiligen Radionuklide konstant zu halten, korrespondierend mit konstanten Plasmaspiegeln der verabreichten Radiopharmaka. Zur Berechnung wurden die Werte der 11.–40. Minute zugrunde gelegt; die ersten zehn Minuten nach Beginn der Untersuchung dienten der Gleichgewichtseinstellung des Systems.

Aus der Plasmaaktivität (am Ende der Untersuchung) sowie einem Infusionsstandard des jeweiligen Isotops wurden die Plasmaclearances der Radiopharmaka nach folgender Gleichung bestimmt:

$$Cl = \frac{I \times Z_{st}}{Z_{pl}}$$

(Cl = Clearance in ml/min; I = Anzahl der Motorschritte pro Minute;  $Z_{st}$  = Zählrate pro Motorschritt in cps;  $Z_{pl}$  = Plasmazählrate in cps/ml).

Das Clearanceverhältnis  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zu  $^{131}\text{J-OJH}$  wurde als relativer Parameter für unterschiedliches Verhalten der einzelnen Radiopharmaka in Abhängigkeit vom Serumkreatininspiegel benutzt.

### 3.2 Ergebnisse

Bei insgesamt 90 Untersuchungen an Transplantatpatienten wurden simultan Nephrogramme von  $^{131}\text{J-OJH}$  und von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  erstellt (Tabelle 3.2 A).

Im Beobachtungszeitraum traten bei neun Patienten insgesamt zwölf akute Abstoßungsreaktionen auf, die mit einer Ausnahme einen ansteigenden Verlauf der Nephrogrammkurve im Sinne einer parenchymalen Akkumulation aufwiesen, und zwar sowohl mit  $^{131}\text{J-OJH}$  als auch mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  (Tabelle 3.2 B; eine gering ausgeprägte Akkumulation ist mit (+) gekennzeichnet). In keinem Fall einer akuten Abstoßungsreaktion wurde eine alleinige Änderung des OJH-Nephrogramms beobachtet; bei der ersten Abstoßungsreaktion von Patient TM 1 war die Akkumulation von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  sogar etwas ausgeprägter als die von OJH. Bei Patient TM 3 fanden sich zwar klinische Symptome und ultrasonographische Hinweise für eine akute Abstoßungsreaktion, jedoch konnte diese weder mit OJH noch mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  szintigraphisch verifiziert werden. Bei Patient TM 8 war die Abstoßungsbehandlung mit hochdosiertem Cortison aus klinischer Indikation bereits am neunten postoperativen Tag begonnen worden (drei Tage vor der nuklearmedizinischen Untersuchung); dies dürfte die gering ausgeprägte Akkumulation der Radiopharmaka erklären (# in Tabelle 3.2 A und B).

Tabelle 3.2 A Nephrogramm-Daten

Patient	Anzahl der Untersuchungen	Erster/letzter Tag der Studie	Akute Tubulusnekrose	Tag der akuten Abstoßung
TM 1	17	1 / 94	+	31 / 38
TM 2	7	4 / 24	(0)	4
TM 3	6	5 / 25	0	(7)
TM 4	7	3 / 21	+	5
TM 5	5	2 / 20	+	0
TM 6	4	1 / 56	0	0
TM 7	7	3 / 39	+	0
TM 8	9	2 / 30	+	12*
TM 9	9	2 / 23	0	15 / 21
TM 10	5	2 / 16	+	7
TM 11	7	1 / 27	+	5
TM 12	7	1 / 23	0	5 / 12

0 keine akute Abstoßung oder ATN

\* siehe Text

Tabelle 3.2 B Nephrogramm-Analyse

Patient	Akute Abstoßung		Normalisierung der pathologischen Nephrogramme			
	Akkumulationskurve		Tage nach Abstoßungstherapie		Tage nach ATN	
	OJH	Tc-MAG <sub>3</sub>	OJH	Tc-MAG <sub>3</sub>	OJH	Tc-MAG <sub>3</sub>
TM 1	·) / (+)		5 / 5	5 / 5	24	
TM 2	·		10	10	(0)	
TM 3	·		—	—	0	
TM 4	·		13	16	*	
TM 5	·		0	0	20	20
TM 6	·		0	0	0	0
TM 7	·		0	0	21	21
TM 8	·) #		18	18	7	7
TM 9	· / +		4 / 1	4 / 1	0	
TM 10	·		4	4	4	
TM 11	·		18	18	*	
TM 12	·) / +		2 / 11	2 / 11	0	0

\* akute Abstoßungsreaktion während einer ATN

# siehe Text

Der Zeitpunkt nach Beginn der Abstoßungsbehandlung, zu dem die Nephrogramme erstmals wieder normale Proportionen aufwiesen, war für beide Radiopharmaka identisch, mit Ausnahme von Patient TM 4, bei dem die OJH-Kurvenproportion bereits am 13., die der  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ -Kurve erst am 16. Tag (= 1 Untersuchung später) unauffällig war.

Bei Vorliegen einer akuten Tubulusnekrose (ATN) wurden beide Radiopharmaka im Parenchym retiniert, und auch die Abnahme der Retention im Sinne einer Besserung der Nierenfunktion war bei beiden Substanzen zum gleichen Zeitpunkt zu beobachten, wie Abbildung 3.5 am Beispiel von Patient TM 1 zeigt. Bei den Patienten TM 4 und TM 11 traten akute Abstoßungsreaktionen während der Phase einer ATN auf und es fand sich eine Zunahme der Retention der Radiopharmaka, ohne daß initial normale Kurvenproportionen vorlagen (\* in Tabelle 3.2 B). Bei Patient TM 2 wurde die erste nuklearmedizinische Untersuchung zum Zeitpunkt einer perakuten Abstoßungsreaktion (4. postoperativer Tag) durchgeführt; dadurch ist nicht bekannt, ob primär eine ATN vorlag.

Der Vergleich der Nachweiszeitpunkte von Radioaktivität in der Harnblase zeigte zwischen den beiden Substanzen keinen Unterschied.

Die graphische Darstellung des  $^{99m}\text{Tc}/^{131}\text{J}$ -Verhältnisses über der Transplantatnieren während der Untersuchung lieferte keine diagnostisch verwertbare Information, die über die Aussagen der jeweiligen Nephrogramme hinausging.

Bei zehn dieser zwölf Patienten wurden simultan die Clearances von  $^{131}\text{J-OJH}$

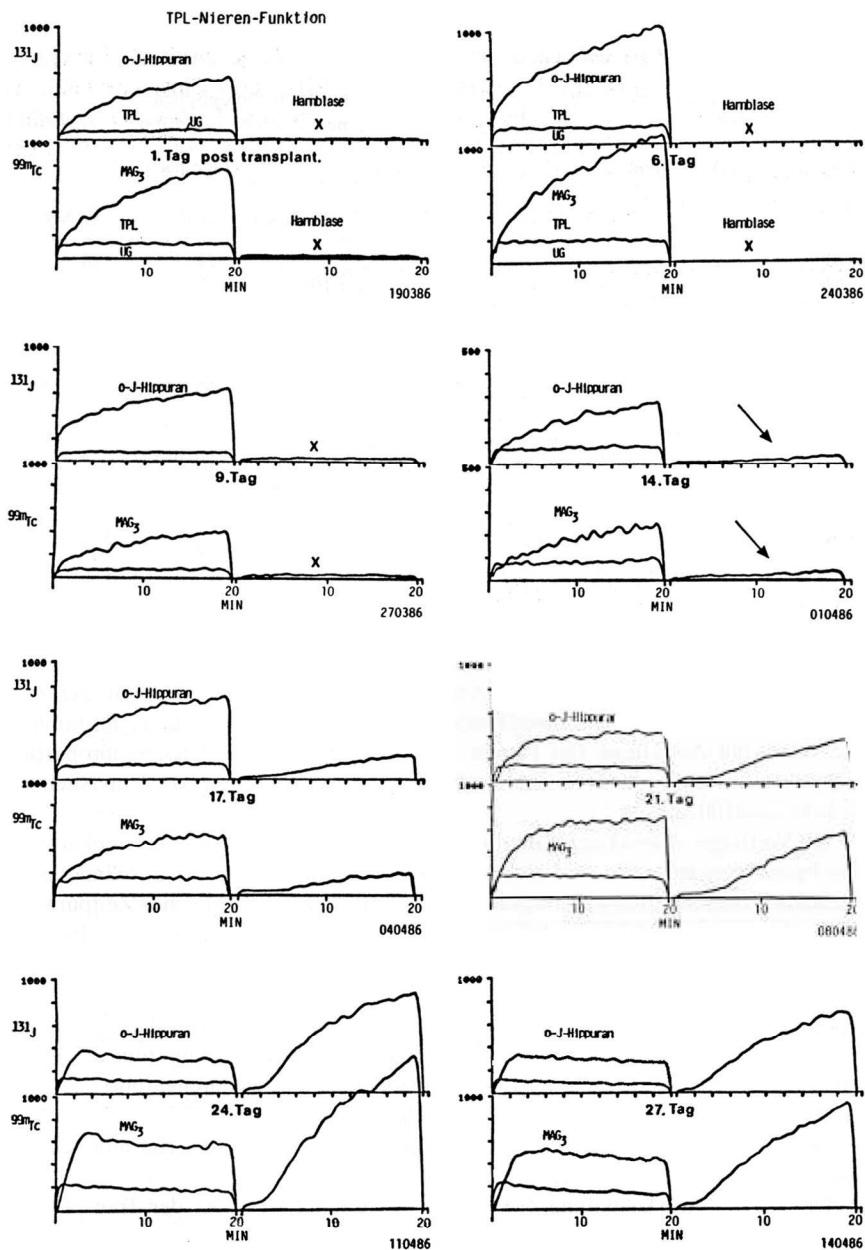


Abbildung 3.5 Gleiche Proportionen der Nephrogramme mit OJH und mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> während einer akuten Tubulusnekrose bis zur Normalisierung der Transplantatfunktion (Patient TM 1)

und <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> (bei den Patienten TM 9 und TM 11 je zweimal) sowie von [<sup>131</sup>J]OJH und <sup>111</sup>In-DTPA bestimmt (Tabelle 3.3). Die Clearancewerte für [<sup>131</sup>J]OJH lagen zwischen 111 und 532 ml/min und die von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> zwischen 63 und 224 ml/min. Die Abbildung 3.6 zeigt die Korrelation der jeweiligen Clearances ( $r = 0,95$ ;  $p \leq 0,05$ ). Die zusätzlich mit <sup>111</sup>In-DTPA bestimmte GFR betrug durchschnittlich 22% der [<sup>131</sup>J]OJH-Clearance.

Tabelle 3.3 Clearance-Daten (steady state)

Patient	Serumkreatinin [mg/100 ml]	Plasmaclearance [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]			<u>Tc-MAG<sub>3</sub></u> OJH
		Tc-MAG <sub>3</sub>	o-J-Hippuran	In-DTPA	
TM	3,2				0,49
	2,7		24		
TM 3	1,5	151			0,76
	1,3			67	
	1,9		87	52	
1,3					
TM 6	1,1	224		68	0,60
TM 7	1,1				0,56
	2,1	194		46	
TM 9	1,9	67			0,56
	3,0			55	
	2,0				
TM 9	3,0	124			0,54
	1,7			184	
	1,9			38	
TM 11	1,1	200			0,69
	1,6			43	
	2,1		63		
1,4	113			0,69	
1,5			53		

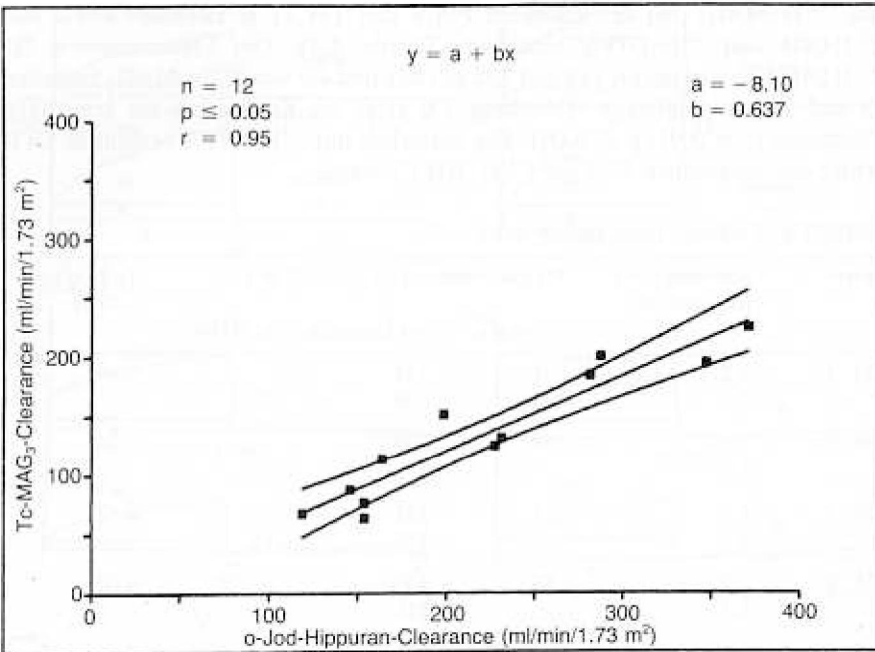


Abbildung 3.6 Korrelation der simultan bestimmten  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>- mit der OJH-Clearance bei den Patienten TM 1–TM 12

## 4 Pharmakokinetik

### 4.1 Erythrozyten- und Plasmaproteinbindung

#### 4.1.1 Material, Methoden und statistische Modelle

Innerhalb von 10 min nach Entnahme wurde Vollblut für 20 min bei 700 g in einem Ausschwenkrotor zentrifugiert und anschließend das Plasma abpipettiert.

Zur Bestimmung der zellulären Bindung wurden jeweils 1 ml Vollblut (Vb) und 1 ml Plasma (Pl) im Probenwechsler 2 min lang gemessen. Bei simultaner Bestimmung der  $^{131}\text{J}$ - und der  $^{99m}\text{Tc}$ -Zählrate wurden die im  $^{99m}\text{Tc}$ -Kanal registrierten  $^{131}\text{J}$ -Zerfälle (16,5%) korrigiert. Der Hämatokrit-Wert (HK) wurde mit einem *Sysmax* Hämatologiesystem CC 780 (*Digitana*, Hamburg, FRG) ermittelt. In diesem Gerät wird das Blut mit einer elektrisch leitfähigen Lösung auf ein definiertes Volumen verdünnt und durch eine Meßkapillare geschickt. Aufgrund des großen Unterschiedes in der Leitfähigkeit zwischen Erythrozyten und Verdünnungslösung kann durch Messen der Widerstandsänderung die Anzahl und Größe der Zellen bestimmt werden. Dadurch wird vermieden, daß ein Trapping von Plasma auf der Oberfläche oder zwischen den Erythrozyten das Ergebnis verfälscht. Die Berechnung der erythrozytengebundenen Fraktion (EBF) wurde wie folgt durchgeführt:

$$[\text{cpm}(\text{Vb}) - [(1 - \text{HK}) \cdot \text{cpm}(\text{Pl})]] \cdot 100 / \text{cpm}(\text{Vb}) = \text{EBF} \quad [\%]$$

Zur Messung der Plasmaproteinbindung wurden ca. 5 ml Plasma in einer *Amicon*-Zelle (Witten, FRG) durch eine *Diaflow*-Membran PM 30 (Ausschlußgrenze 30000 Dalton; 5 bar  $\text{N}_2$ -Druck) ultrafiltriert (*Maher und Tauxe*, 1969; *Parekh et al.*, 1973). Zum Ausschluß eventueller Wechselwirkungen mit der Filtermembran wurde Plasmawasser mit den Testsubstanzen versetzt und filtriert: das Filtrat wies die gleichen Konzentrationen wie die Ausgangslösung auf.

Die im Ultrafiltrat gemessene Aktivität wurde mit 0,928 multipliziert, um dem Gesamteiweißgehalt im Plasma von durchschnittlich 7,2 g/100 ml Rechnung zu tragen. Der Anteil der Aktivität, der nicht im Ultrafiltrat erschien, entsprach dann der plasmagebundenen Fraktion des Radiopharmakons.

Die PAH-Konzentrationen im Plasma und im Ultrafiltrat wurden nach einem von *Deetjen und Sonnenberg* (1965) modifizierten Verfahren gemessen (*Bratton und Marshall*, 1939).

Zum Testen auf Unterschiede wurde der *Wilcoxon*-Test für Paardifferenzen bzw. zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben der U-Test nach *Wilcoxon, Mann und Whitney* verwendet (*Sachs*, 1978). Die Signifikanz wurde mit  $p \leq 0,05$  definiert



und alle Regressionsanalysen erfolgten für  $p \leq 0,05$  (95% – Konfidenzintervalle).  $S_{y,x}$  gibt für Regressionen erster Art die Standardabweichung der  $\hat{y}$ -Werte für ein gegebenes  $x$  an (aus der Summe der Abstandsquadrate). Der Korrelationskoeffizient  $r$  ist ein Parameter der Regression zweiter Art und gilt als Maß für die stochastische Abhängigkeit der beiden Variablen  $x$  und  $y$ . Die Berechnungen nach dem Zwei-Kompartiment-Modell erfolgten mit einem Computerprogramm von *Edler und Berger* (1982).

#### 4.1.2 Ergebnisse

Die Bindung an die gesamte Zellfraktion, näherungsweise der Erythrozytenbindung entsprechend, betrug bei OJH durchschnittlich 15,3% (7,6%–22,4%) und zeigte nur eine geringe Abhängigkeit vom HK-Wert ( $\bar{M} = 37,3\%$ ) mit einer schlechten Korrelation ( $r = 0,43$ ), so daß keine Normierung durchgeführt wurde (Tabelle 4.1, Abbildung 4.1).

$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  wies eine mittlere Erythrozytenbindung von 5,1% auf (0,4%–12,5%, Tabelle 4.1); eine signifikante HK-Abhängigkeit war nicht nachweisbar (HK:  $\bar{M} = 38,2\%$ ).

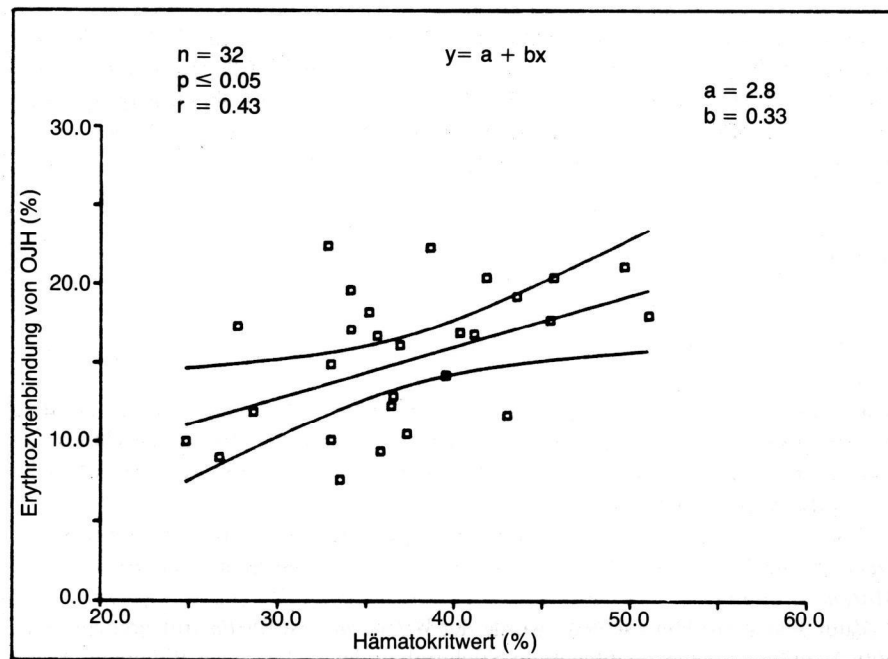


Abbildung 4.1 Erythrozytenbindung von OJH in Abhängigkeit vom Hämatokritwert

Tabelle 4.1 Erythrozytenbindung [%  $\pm$   $\sigma$ ]

<i>o</i> -Jod-Hippuran (n = 32)	Tc-MAG <sub>3</sub> (n = 49)
15,3 $\pm$ 4,1	

Tabelle 4.2 Plasmaproteinbindung [%  $\pm$   $\sigma$ ]

	<i>o</i> -Amino-Hippuran	<i>o</i> -Jod-Hippuran	Tc-MAG <sub>3</sub>
<i>Maher und Tauxe</i> (1969)	18,3 $\pm$ 6,1 (n = 6)		
<i>Taylor et al.</i> (1986)			87,5 $\pm$ 2,6 (n = 8)
<i>Taylor et al.</i> (1987 b)			78,6 $\pm$ 7,9 (n = 12)
eigene Ergebnisse	26,1 $\pm$ 6,7 (n = 20)		90,1 $\pm$ 2,8 (n = 50)

Die Plasmaproteinbindungen von PAH, OJH und  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zeigten jeweils signifikante Unterschiede voneinander ( $p \leq 0,01$ ). Sie lagen für PAH im Bereich von 11,8% bis 33,4%, für OJH zwischen 62,2% und 79,6% und für Tc-MAG<sub>3</sub> zwischen 81,7% und 94,1%. Der Vergleich mit Literaturangaben zeigt eine gute Übereinstimmung (Tabelle 4.2); die geringfügigen Differenzen dürften durch die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden zu erklären sein.

## 4.2 Kompartimentanalyse

### 4.2.1 Material und Methoden

Zur Berechnung der Verteilungsvolumina und der Clearancewerte bei fallendem Plasmaspiegel ( $\gg$ slope $\ll$ -Clearance) nach dem Zwei-Kompartiment-Modell (*Sapirstein et al.*, 1955; *Blaufox et al.*, 1967) wurden 15 Patienten sowohl 7,4 MBq [ $^{131}\text{J}$ ] OJH als auch 7,4 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  simultan appliziert und 2, 5, 10, 17, 25 und 30 min p.i. jeweils ca. 3 ml Blut entnommen. Bei sämtlichen Patienten wurde die Aktivität im Plasma und bei 11 Patienten auch im Vollblut bestimmt.

Von den auswertbaren Patienten (siehe unten) hatten 7 Transplantatnieren; der Serumkreatininspiegel lag am Tag der Untersuchung zwischen 0,7 und 2,0 mg/100 ml ( $\bar{M} = 1,32$  mg/100 ml).

Bei 10 weiteren Patienten mit normaler Nierenfunktion (Serumkreatinin 0,6 bis

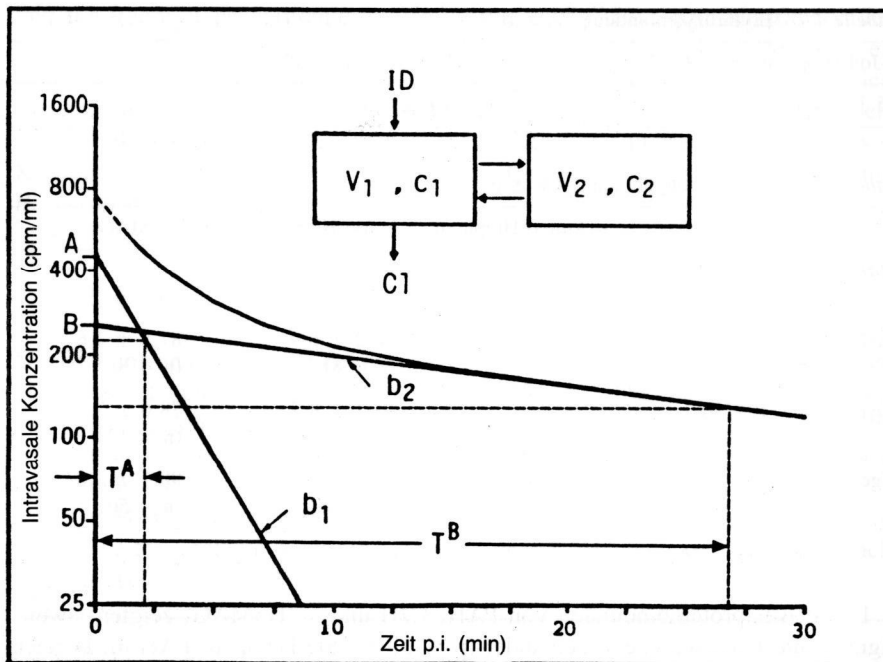


Abbildung 4.2 Schematische Darstellung des Zwei-Kompartiment-Modells

1,2 mg/100 ml) ( $\bar{M} = 0,87$  mg/100 ml) wurde 35 min nach Applikation von 150 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  die bis dahin ausgeschiedene Aktivitätsmenge im Urin bestimmt. Durch Kameraaufnahmen der Harnblase vor und nach Miktion wurde das Restharnvolumen ermittelt und zum Miktionsvolumen addiert.

Nach *Sapirstein et al. (1955)* kann die Blut- bzw. Plasma-»Verschwindkurve« durch zwei Komponenten beschrieben werden, die folgende Gleichung erfüllt:

$$y = A e^{-b_1 t} + B e^{-b_2 t}$$

Hierbei gilt (siehe Abbildung 4.2):

y	= Zählrate/Volumen im Plasma bzw. Vollblut zum Zeitpunkt t	[cpm/ml]
b <sub>1</sub>	= Kompartiment-Coeffizient der »schnellen« Komponente	[min <sup>-1</sup> ]
b <sub>2</sub>	= Kompartiment-Coeffizient der »langsamen« Komponente	[min <sup>-1</sup> ]
T <sup>A</sup>	= biologische Halbwertszeit der »schnellen« Exponentialen	[min]
T <sup>B</sup>	= biologische Halbwertszeit der »langsamen« Exponentialen	[min]
A	= extrapolierte Zählrate/Volumen von b <sub>1</sub> zum Zeitpunkt t = 0	[cpm/ml]
B	= extrapolierte Zählrate/Volumen von b <sub>2</sub> bei t = 0	[cpm/ml]

Für die Kompartimentanalyse und für die Clearanceberechnungen nach diesem Modell gelten folgende Gleichungen:

$$Cl = \frac{ID \cdot b_1 \cdot b_2}{Ab_2 + Bb_1} \quad \text{bzw.} \quad \frac{ID \cdot \ln 2}{A \cdot T^A + B \cdot T^B} \quad [\text{ml/min}]$$

$$\alpha = \frac{V_1 (Ab_1 + Bb_2)}{A + B} - Cl \quad [\text{ml/min}]$$

$$V_1 = \frac{ID}{A + B}$$

$$V_2 = \frac{Cl \cdot \alpha}{V_1 \cdot b_1 \cdot b_2}$$

Hierbei entsprechen Cl der renalen Clearance,  $\alpha$  der Clearance zwischen den beiden Kompartimenten, ID der Zählrate der injizierten Aktivitätsdosis [cpm] und V<sub>1</sub> dem initialen Verteilungsvolumen der Testsubstanz (ohne Nieren und Harnblase). Das (theoretische) Gesamtverteilungsvolumen errechnet sich durch Addition von V<sub>1</sub> und dem Volumen des zweiten Kompartiments, V<sub>2</sub>.

## 4.2.2 Ergebnisse

### 4.2.2.1 Verteilungsvolumen

Bei 11 von insgesamt 15 Patienten wurden die jeweiligen Verteilungsvolumina sowohl auf der Basis von Plasma- als auch von Vollblutproben bestimmt. Bei einem Patienten konnten die Blutentnahmen, obwohl sie zeitgerecht erfolgten, nicht zur Berechnung auf der Grundlage des Zwei-Kompartiment-Modells herangezogen werden, da der Patient kurz nach der Injektion kollabierte. Es ist davon auszugehen, daß dadurch der glomeruläre Filtrationsdruck für kurze Zeit so weit absank, daß die renale Ausscheidung sistierte und damit die Konzentrationsänderungen im Blut nur durch Diffusion aus dem Intravasalraum in andere Verteilungsräume zustande kam. Eine rechnerische Auswertung nach obiger Modellvorstellung war somit nicht möglich; die ermittelten Exponentialen zeigen ein paradoxes Verhalten (Abbildung 4.3).

Die Kompartimentanalyse zeigte keinen signifikanten Unterschied der Halbwertszeiten T<sup>A</sup> bzw. T<sup>B</sup> zwischen  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und OJH ( $p > 0,1$ ). Entsprechendes galt für die Coeffizienten b<sub>1</sub> und b<sub>2</sub> (Tabelle 4.3).

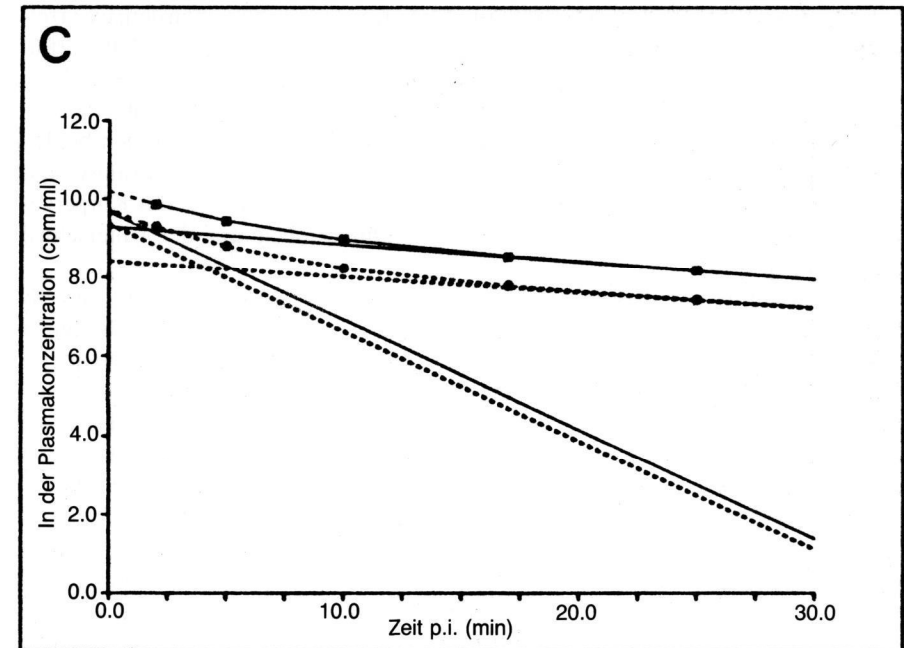
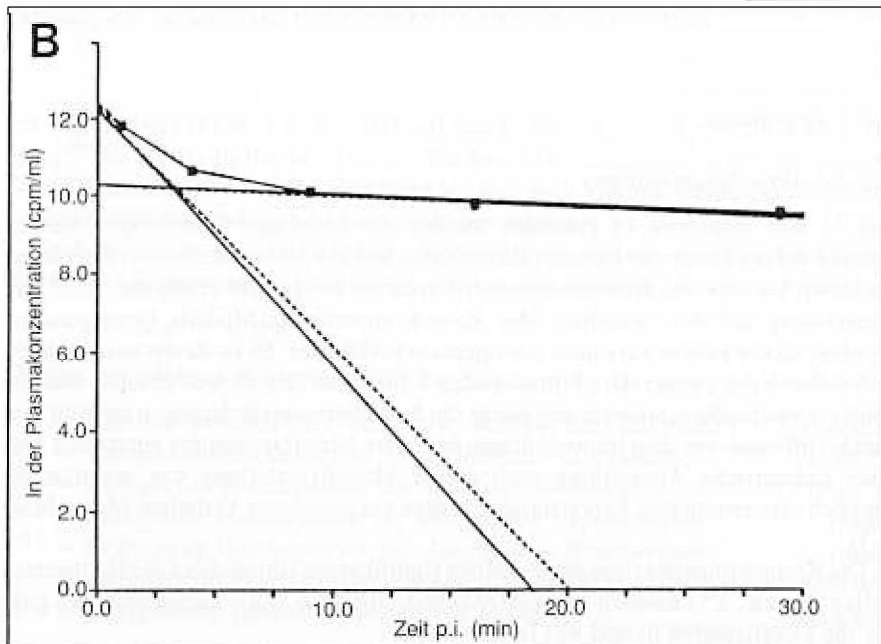
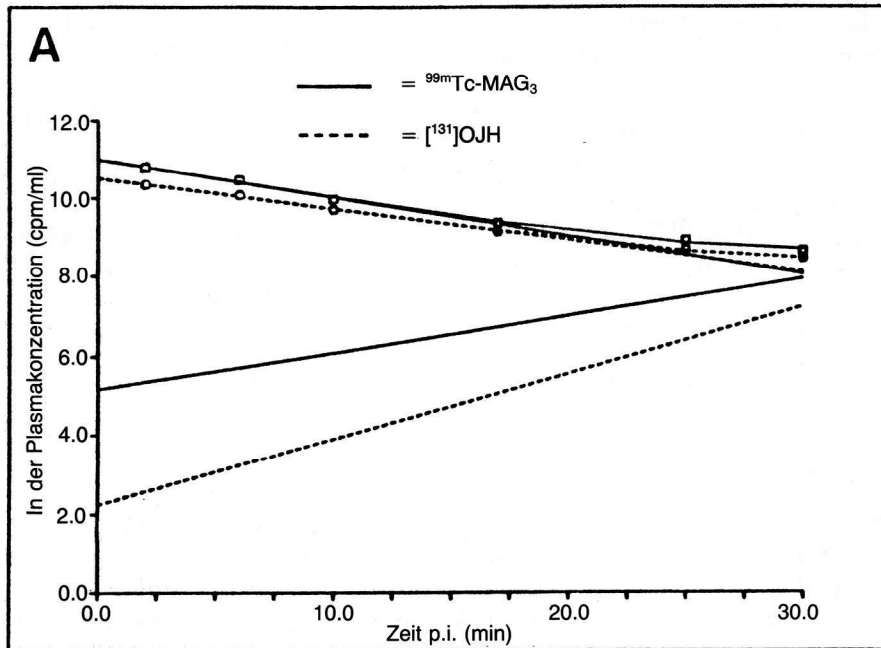


Abbildung 4.3 Logarithmus der Plasmakonzentrationen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und OJH in Abhängigkeit von der Zeit:

A: Paradoxe Verlauf der Halbwertsexponentialen bei einem Patienten mit funktionellem Blutdruckabfall in der Frühphase nach Injektion

B: Kleinste beobachtete Konzentrationsdifferenz zwischen  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und OJH im Plasma

C: Größte beobachtete Differenz der Plasmakonzentrationen

(○ / □ = gemessene Werte; - / -- = berechnete Geraden)

Tabelle 4.3 Kompartiment - Analyse ( $\bar{M} \pm \sigma$ )

		- Plasma (n = 14) -		- Vollblut (n = 10) -	
		$\alpha$ -J-Hippuran	Tc-MAG <sub>3</sub>	$\alpha$ -J-Hippuran	Tc-MAG <sub>3</sub>
$b_1$	[min <sup>-1</sup> ]	0,345 ± 0,165	0,353 ± 0,166	0,460 ± 0,300	0,476 ± 0,365
$b_2$	[min <sup>-1</sup> ]	0,033 ± 0,012	0,033 ± 0,012	0,033 ± 0,010	0,032 ± 0,013
$T^A$	[min]	2,50 ± 1,28	2,37 ± 1,03	2,21 ± 1,34	2,31 ± 1,62
$T^B$	[min]	26,0 ± 18,6	25,0 ± 13,5	22,6 ± 6,6	24,7 ± 9,5
$V_1^*$	[l]	5,34 ± 1,83	3,67 ± 1,08	7,66 ± 4,40	5,55 ± 2,99
$V_2^*$	[l]	5,54 ± 2,76	3,38 ± 1,22	7,77 ± 1,72	6,01 ± 1,22
$V_1^* + V_2^*$	[l]	10,88 ± 3,75	7,05 ± 1,58	15,43 ± 4,62	11,56 ± 3,12
$V_1 + V_2$	[% KG]	16,6 ± 5,6	10,8 ± 2,3	23,1 ± 7,0	17,3 ± 4,9

\* auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche normiert

Sapirstein (1955) fand zwar für Kreatinin eine Korrelation zwischen dem extrazellulären Flüssigkeitsvolumen und  $V_1$ , wonach  $\alpha$  dann eine Funktion der Zelloberflächenpermeabilität sein könnte, jedoch schließt seine Hypothese nicht aus, daß  $V_1$  mehr einem funktionellen als einem wirklichen anatomischen Raum entspricht.

Hochsignifikant waren die Unterschiede von  $V_1$  bzw.  $V_2$  zwischen den beiden Radiopharmaka basierend auf den Plasmawerten ( $p \leq 0,01$ ). Das Gesamtverteilungsvolumen von OJH betrug 16,6% und von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  10,8% des Körpergewichts (KG). Auch auf der Grundlage der Vollblutproben war der Unterschied signifikant ( $p \leq 0,05$ ).

Das Verhältnis der Plasmakonzentrationen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zu OJH (jeweils bezogen auf die applizierte Aktivitätsdosis) zeigte keine signifikante Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Blutentnahme. Es fiel jedoch auf, daß dieser Quotient im interindividuellen Vergleich relativ großen Schwankungen unterlag. Unter Ausklammerung der Meßwerte bei 2 und bei 5 Minuten (zu diesen Zeitpunkten sind die intravasalen Konzentrationen noch zu sehr durch die Diffusion aus dem Gefäßraum und durch die Verschiebungen zwischen  $V_1$  und  $V_2$  beeinflusst) wurde ein durchschnittliches Plasmakonzentrationsverhältnis  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$  von 1,57 gefunden. Der niedrigste Wert lag bei 1,06 (intraindividuelle Schwankung:  $\pm 0,03$ ), das höchste Verhältnis bei  $2,12 \pm 0,11$ . Das entsprechende Verhältnis der Vollblutkonzentrationen lag bei 1,36 (1,01–1,76) (Tabelle 7.1).

In Abbildung 4.3 B sind im halblogarithmischen Maßstab die Plasmakonzentrationen (bezogen auf gleiche Ausgangsmengen) des Patienten mit dem geringsten Konzentrationsunterschied der beiden Clearancesubstanzen gegen die Zeit aufgetragen und die entsprechenden Halbwertsexponentialen eingezeichnet. Analog zeigt die Abbildung 4.3 C die Verhältnisse bei dem Patienten mit der größten Konzentrationsdifferenz beider Radiopharmaka im Plasma.

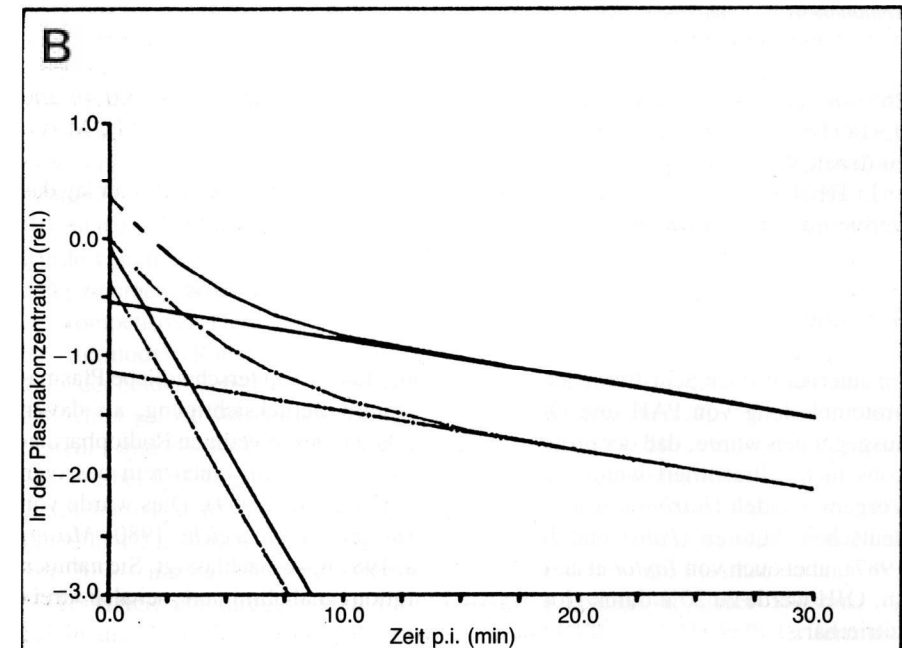
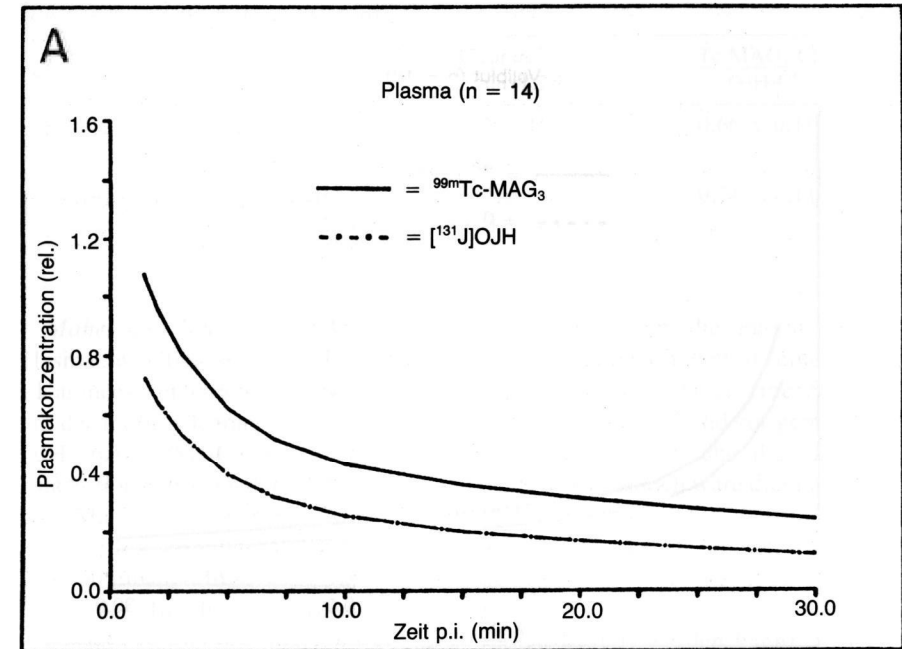
Abbildung 4.4 A repräsentiert die Mittelwerte der (relativen) Plasmakonzentrationen aller Patienten während der ersten 30 Minuten p.i. und veranschaulicht den diesbezüglichen Unterschied zwischen den beiden Radiopharmaka. Die Abbildung 4.4 B weist im halblogarithmischen Maßstab die entsprechenden Exponentialen aus. In Analogie hierzu zeigt die Abbildung 4.5 die relativen Verhältnisse im Vollblut.

#### 4.2.2.2 Slope-Clearance

Die nach dem Zwei-Kompartiment-Modell berechneten Plasma-Clearancewerte ( $n = 14$ ) lagen für OJH bei durchschnittlich 412 ml/min und für  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  bei

#### Abbildung 4.4

- A: Relative Zeit-Aktivitätskonzentrationen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und OJH im Plasma ( $n = 14$  simultan gemessen)  
 B: Halblogarithmische Darstellung der Kurven aus A mit den errechneten Halbwertsexponentialen für beide Kompartimente



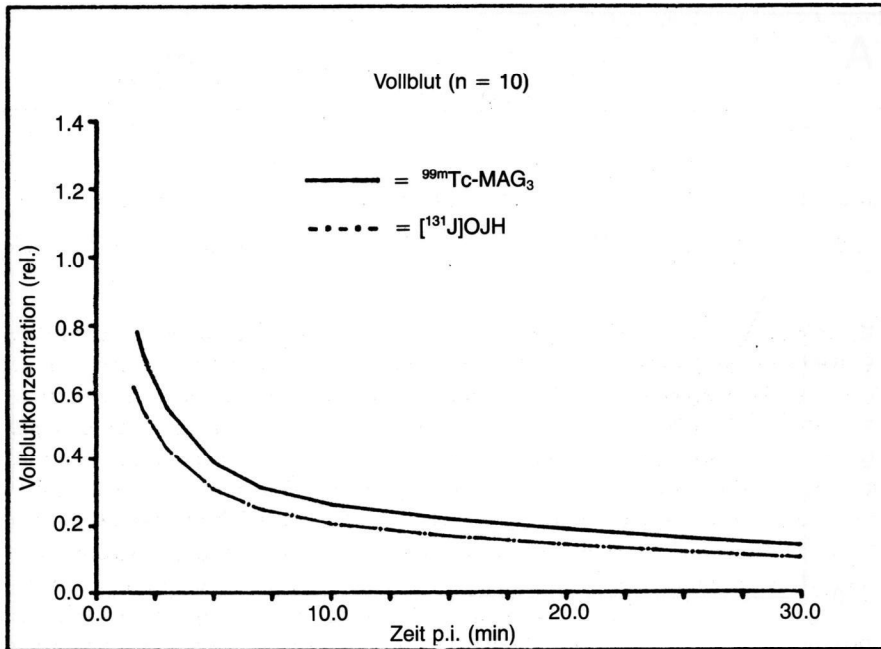


Abbildung 4.5 Relative Zeit-Aktivitätskonzentrationen im Vollblut (n = 10)

265 ml/min. Das Clearance-Verhältnis  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$  lag zwischen 0,49 und 0,91 ( $\bar{M} = 0,66$ ). Der Korrelationskoeffizient der Clearancewerte von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zu denen von  $[^{131}\text{I}]\text{OJH}$  betrug 0,93.

In Tabelle 4.4 sind außerdem die Vollblut-Clearancewerte aufgeführt; hier lag das Verhältnis der  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$ -Clearance bei 0,74 (0,51–0,96).

### 4.3 Die »Tubuläre Extraktionsrate« (TER)

Im amerikanischen Schrifttum der sechziger Jahre fand die unterschiedliche Plasmaproteinbindung von PAH und OJH bereits insofern Berücksichtigung, als davon ausgegangen wurde, daß der proteingebundene Anteil des jeweiligen Radiopharmakons nicht ultrafiltriert werden kann, da es sich hierbei um einen rein passiven Vorgang handelt (Burbank et al., 1961; Maher und Tauxe, 1969). Dies wurde von deutschen Autoren (Pabst und Hör, 1978; Hör und Heidenreich, 1980; Moser, 1987), aber auch von Taylor et al. (1986, 1987 a, 1987 b) vernachlässigt. Sie nahmen an, OJH werde zu 20% durch glomeruläre Filtration renal eliminiert, sei also »frei« filtrierbar.

Tabelle 4.4 Slope-Clearance ( $\bar{M} \pm \sigma$ )

		Clearance [ml/min / 1,73m <sup>2</sup> ]	$\text{Tc-MAG}_3\text{-Cl}$ OJH-Cl
Plasma (n = 14)	OJH	412 ± 169	
	Tc-MAG <sub>3</sub>	265 ± 98	
Vollblut (n = 10)	OJH	639 ± 348	0,74 ± 0,13
	Tc-MAG <sub>3</sub>	449 ± 228	

Maher und Tauxe (1969; Maher et al., 1970) versuchten, die unterschiedliche Plasmaproteinbindung von OJH und PAH zu berücksichtigen, indem sie eine »Totale Clearance« berechneten. Dabei wurde der proteingebundene Anteil einer Substanz mit der Inulin-Clearance des jeweiligen Patienten multipliziert und zur gemessenen OJH- bzw. PAH-Clearance addiert. Dies führt zwar augenscheinlich zu einer Adaptation zwischen der OJH- und der PAH-Clearance, jedoch wäre diese rechnerische Manipulation nur dann korrekt, wenn die glomeruläre Ultrafiltration und die tubuläre Sekretion parallel zueinander ablaufende Vorgänge wären. Da dies aber zwei aufeinanderfolgende Prozesse sind, und PAH unterhalb des Transportmaximums der Tubuluszelle vollständig sezerniert wird (also auch der Anteil, der aufgrund seiner Proteinbindung glomerulär nicht filtriert werden kann), wird bei PAH bereits die »totale« Clearance gemessen. Außerdem wäre nach dieser Hypothese das Ausmaß der tubulären Sekretion derartiger Substanzen unabhängig von ihrer jeweiligen Proteinbindung.

Fritzberg und Mitarbeiter (1986) zeigten tiereperimentell, daß die renale Extraktion von OJH und von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  durch Probenecid in ähnlichem Maße zu reduzieren ist, woraus sie schlußfolgerten, daß beide Radiopharmaka über denselben tubulären Sekretionsmechanismus ausgeschieden werden und daß sie eine ähnliche Affinität zur Tubuluszelle besitzen. Die stärkere Beeinflussbarkeit von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  wurde von ihnen dadurch erklärt, daß OJH wegen der geringeren Plasmaproteinbindung zu einem größeren Anteil als  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  glomerulär filtriert wird und damit der kompetitiven Hemmung durch Probenecid entgeht. Dieses Argument kann für das Tiermodell (Ratte) durchaus zutreffen, da hier der Unterschied in der Proteinbindung der beiden Substanzen deutlich höher (OJH: 33%;  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ : 77%), absolut betrachtet jedoch wesentlich geringer ist als beim Menschen (Taylor et al., 1986; Coveney und Robbins, 1987). Dadurch hat die glomerulär filtrierte Fraktion (insbesondere bei OJH) einen höheren Anteil an der Gesamtelimination.

Im humanen Plasma beträgt die Proteinbindung von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  etwa 90% (Tabelle 4.2), woraus folgt, daß – bei einer Filtratfraktion der menschlichen Niere von 20% – nur ca. 2% ultrafiltriert werden. Demnach ist die Plasmaclearance von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  ein direktes Maß für die tubuläre Extraktion dieser Substanz. In Ergänzung der bisher üblichen Begriffe ERPF und GFR wurde deshalb der Terminus



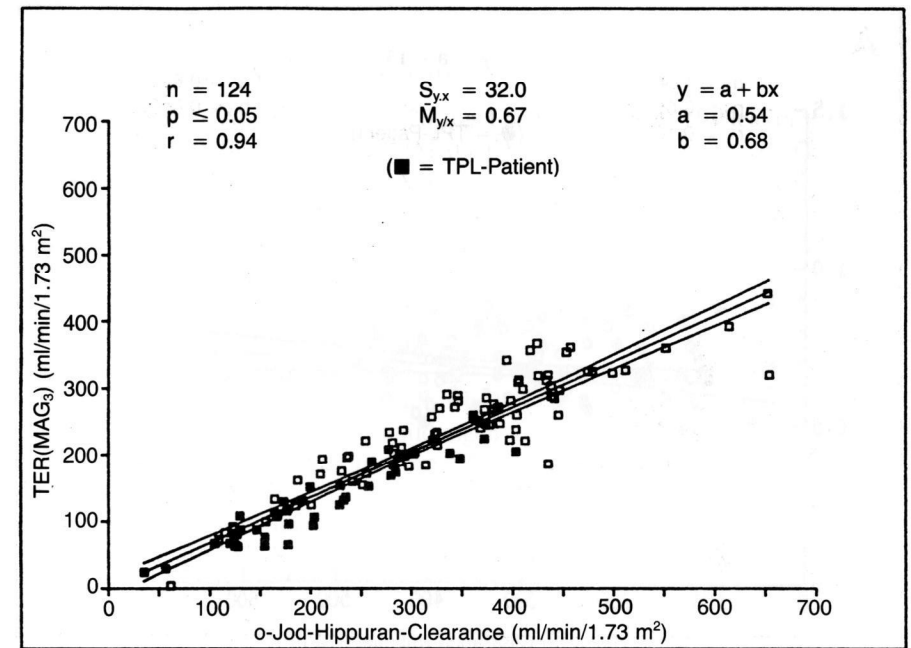
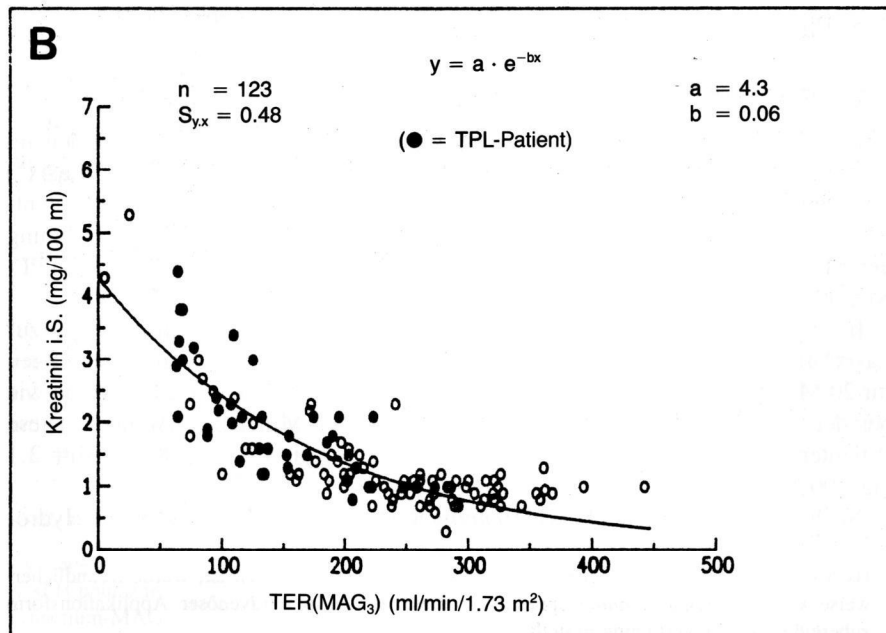
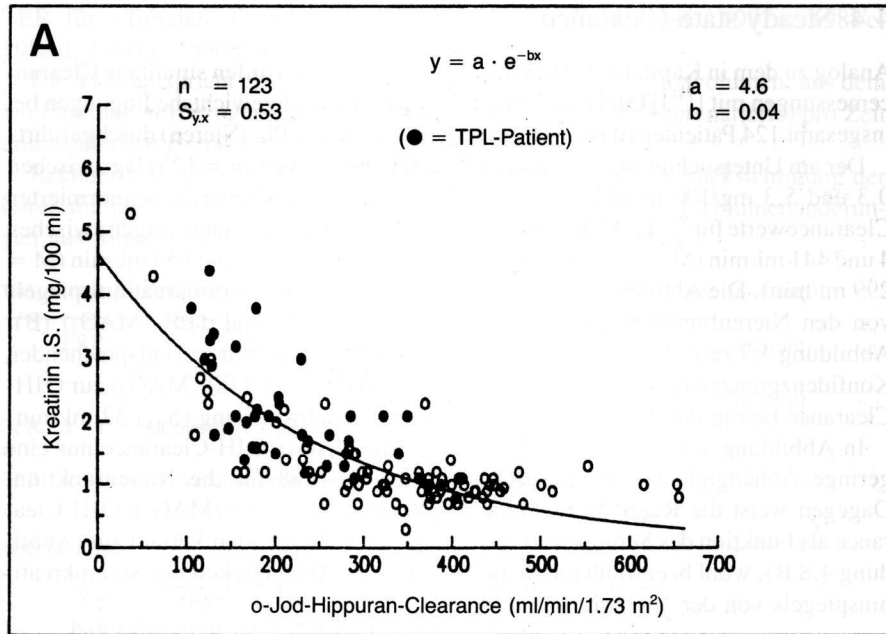


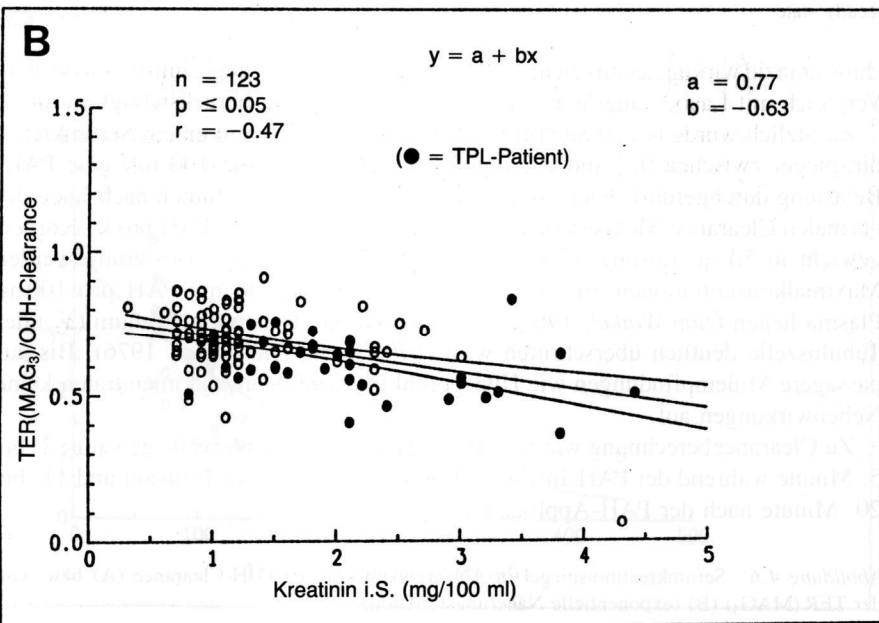
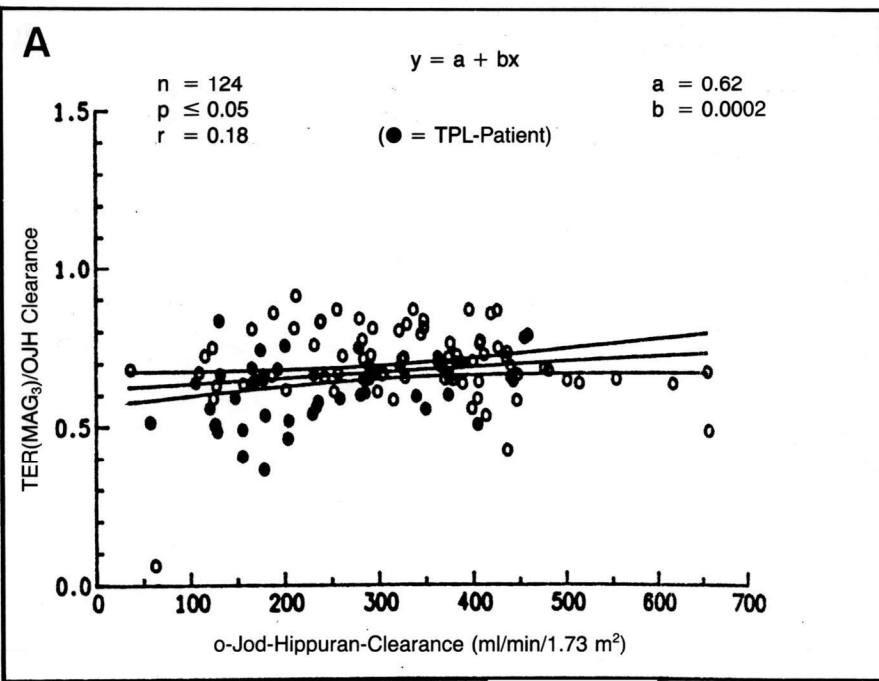
Abbildung 4.7 Korrelation der simultan bestimmten TER (MAG<sub>3</sub>) mit der OJH-Clearance im steady state

chlorothiazid wirkungsäquivalent zu 20 mg Lasix<sup>R</sup>. Der Wirkungseintritt ist jedoch im Vergleich mit Lasix<sup>R</sup> langsamer, was bei der Auswertung berücksichtigt wurde.

Zusätzlich wurde bei 20 nicht-transplantierten Patienten mit einem Serumkreatininspiegel zwischen 0,7 und 2,2 mg/100 ml ( $\bar{M} = 1,1$  mg/100 ml) eine PAH-Belastung durchgeführt. Hierzu erfolgte wie bei den Diuresestudien nach Ende der normalen Clearance-Meßperiode eine Kurzinfusion von 80 mg PAH pro kg Körpergewicht in 50 ml Lösung während fünf Minuten. Mit dieser Dosierung werden Maximalkonzentrationen erreicht, die zwischen 30 und 40 mg PAH pro 100 ml Plasma liegen (zum Winkel, 1963, 1964), womit das Transportmaximum ( $T_m$ ) der Tubuluszelle deutlich überschritten wird (Ullrich und Hierholzer, 1976). Bis auf passagere Mißempfindungen wie Hitzegefühl im Kopf oder Abdomen traten keine Nebenwirkungen auf.

Zu Clearanceberechnung wurden drei verschiedene Zeitintervalle gewählt: 2. bis 5. Minute während der PAH-Infusion, 1. bis 10. Minute nach Infusion und 11. bis 20. Minute nach der PAH-Applikation.

Abbildung 4.6 Serumkreatininspiegel in Abhängigkeit von der OJH-Clearance (A) bzw. von der TER (MAG<sub>3</sub>) (B) (exponentielle Näherungsfunktion)



## 4.5.2 Ergebnisse

### 4.5.2.1 Clearance unter forcierter Diurese

Nach intravenöser Applikation von 20 mg Lasix<sup>R</sup> lag die OJH-Clearance durchschnittlich bei 103% und die TER (MAG<sub>3</sub>) bei 100% der Werte vor Gabe des Diuretikums. Die Abbildungen 4.9 A und B zeigen gute Korrelationen der jeweiligen Clearancewerte, die nicht signifikant voneinander abwichen ( $p > 0,1$ ). Auch die prozentualen Clearancewerte unter Diurese von OJH verglichen mit denen von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> unterschieden sich nicht signifikant ( $p > 0,1$ ).

Die Clearance von OJH wies nach i.v. Injektion von 50 mg Hydrochlorothiazid (HCT) im Durchschnitt 102% des Ausgangswertes auf; die Änderung war nicht signifikant ( $p > 0,1$ ). Die TER (MAG<sub>3</sub>) sank jedoch nach Gabe von HCT signifikant ab ( $p \leq 0,05$ ) und betrug durchschnittlich 92% des Basiswertes. Die jeweiligen Regressionsgeraden sind in den Abbildungen 4.10 A/B dargestellt. Entsprechend war auch die prozentuale Clearance von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> nach HCT-Gabe geringer als die von OJH ( $p \leq 0,05$ ).

Es waren keine Änderungen der Clearances unter forcierter Diurese (Lasix<sup>R</sup> bzw. HCT) in Abhängigkeit vom Serumkreatininspiegel nachweisbar ( $p > 0,1$ ).

### 4.5.2.2 Clearance unter kompetitiver Hemmung mit p-Amino-Hippursäure

Die Clearances der beiden Radiopharmaka gingen während einer 20minütigen Meßperiode nach Ende der PAH-Infusion auf durchschnittlich 72% des Ausgangswertes bei OJH und auf 29% bei <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> zurück ( $p \leq 0,05$ ).

Die für verschiedene Zeitintervalle während bzw. nach PAH-Gabe berechneten Clearancewerte zeigten deutliche Unterschiede: jeweils bezogen auf die 30minütige Meßperiode vor PAH-Gabe betrug sie während der Infusion (Periode A) für OJH 90% und für <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> 68%. Im Zeitraum B (1. bis 10. Minute nach Infusion) lag der Wert von OJH bei 69% und der von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> bei 21%. In der letzten Zeitperiode C (11. bis 20. Minute post PAH) war die Clearance für OJH wieder auf 82% und für <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> auf 36% des Ausgangswertes angestiegen (Abbildung 4.11).

Bis auf die Abnahme der OJH-Clearance im Zeitintervall A waren sämtliche Änderungen in bezug auf den Ausgangswert signifikant ( $p \leq 0,05$ ). Im Vergleich mit der vorausgegangenen Meßperiode war nur der Clearanceanstieg von OJH im Zeitraum C nicht signifikant. In jedem Zeitabschnitt war die relative Clearance von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> geringer als die von OJH ( $p \leq 0,05$ ).

◁ **Abbildung 4.8** Abhängigkeit des Quotienten TER (MAG<sub>3</sub>)/OJH-Clearance von verschiedenen Nierenfunktionsparametern:

- A: OJH-Clearance
- B: Serumkreatinin



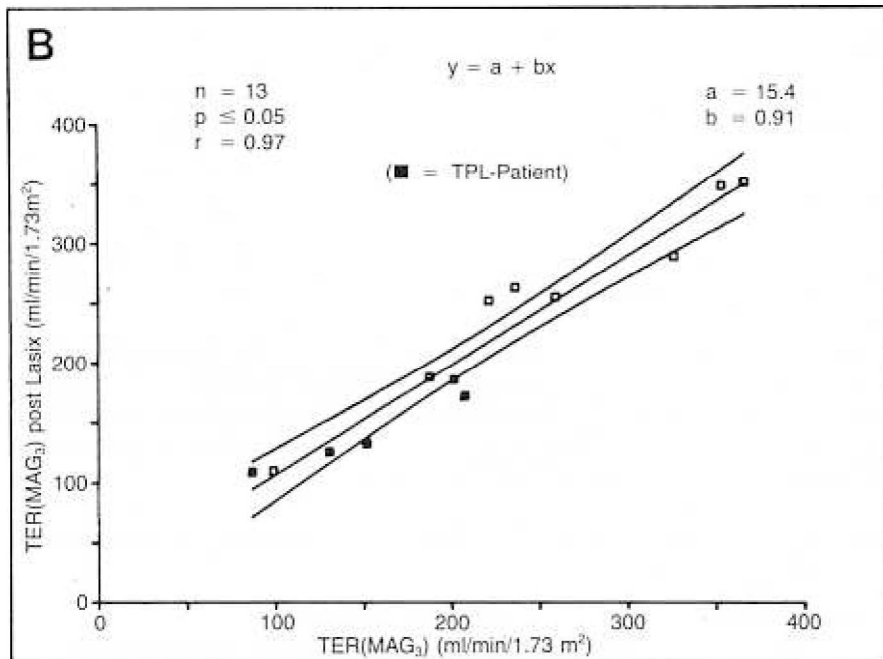
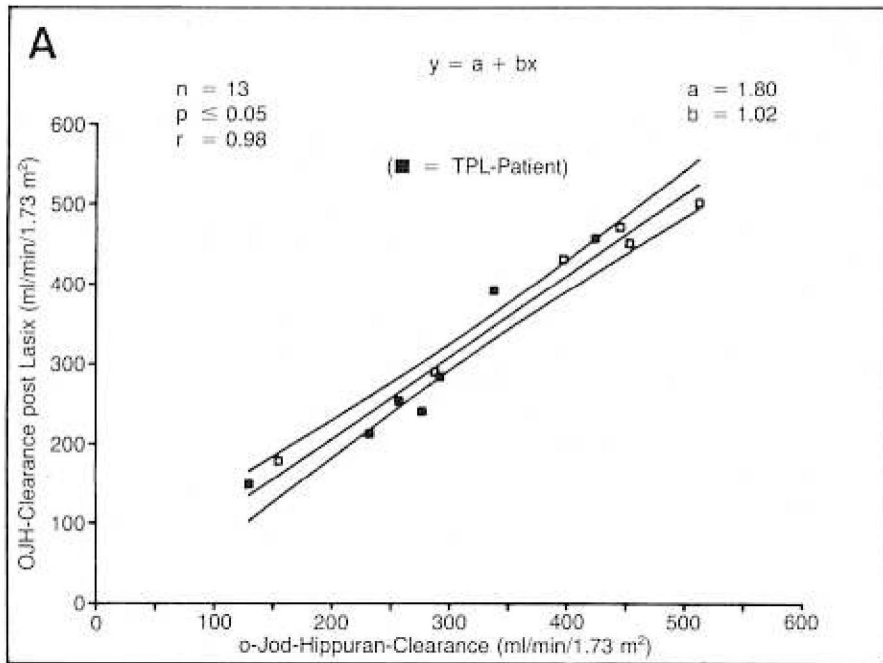


Abbildung 4.9 Korrelation zwischen der OJH-Clearance (A) bzw. der TER(MAG<sub>3</sub>) (B) vor und der nach Lasix-Applikation

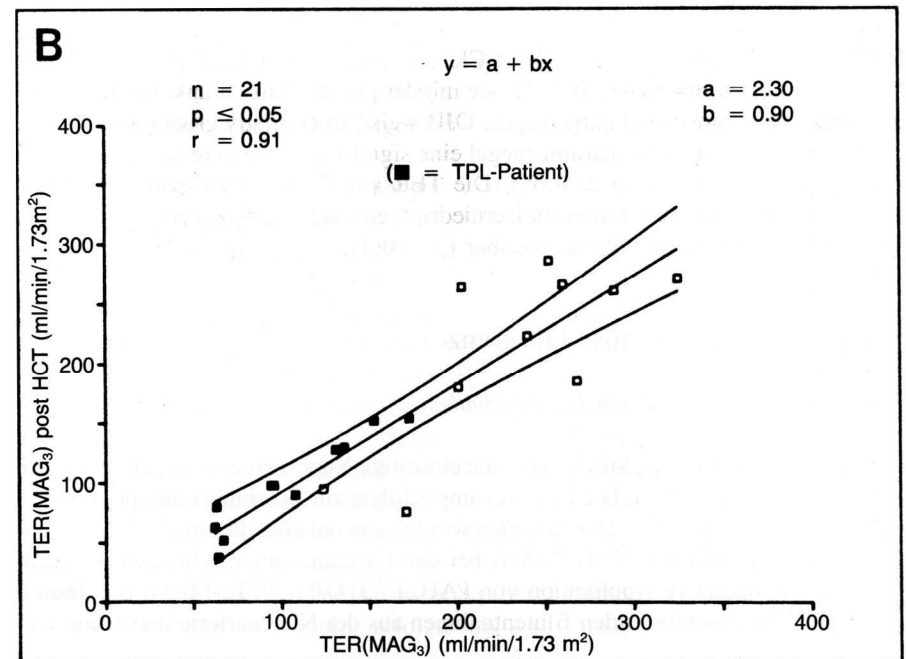
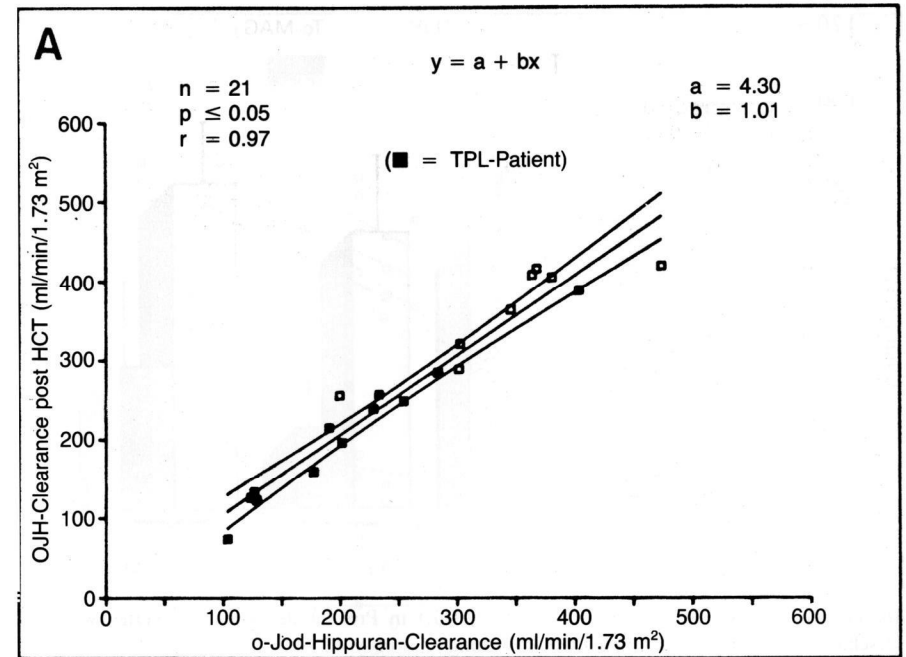


Abbildung 4.10 Korrelation zwischen der OJH-Clearance (A) bzw. der TER(MAG<sub>3</sub>) (B) vor und der nach Hydrochlorothiazid-Applikation

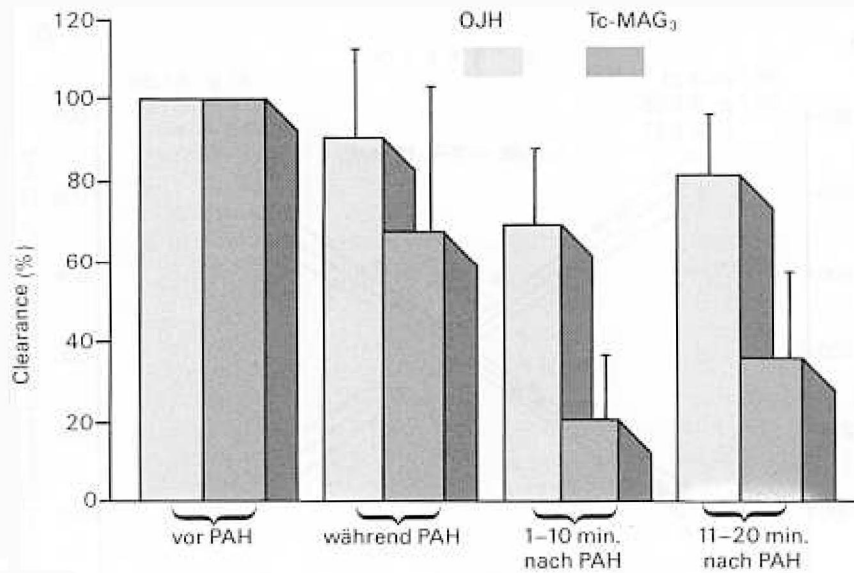


Abbildung 4.11 OJH-Clearance und TER (MAG<sub>3</sub>) in Prozent des Ausgangswertes während verschiedener Zeitintervalle unter PAH-Belastung

In Abbildung 4.12 ist die relative »Rest-Clearance« der beiden Radiopharmaka unter PAH-Belastung während der Meßperiode mit der größten Einschränkung (B) gegen den Serumkreatininspiegel aufgetragen. OJH weist, trotz relativ großer Konfidenzintervalle, bei erhöhtem Kreatininspiegel eine signifikant geringere Rest-Clearance auf als im Normbereich ( $p \leq 0,05$ ). Die TER von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> war bereits bei normalen Serumkreatininwerten stark erniedrigt; eine signifikante Abhängigkeit von diesem Parameter war nicht nachweisbar ( $p > 0,1$ ).

## 4.6 Renale arteriovenöse Differenz

### 4.6.1 Patienten und Untersuchungstechniken

Bei allen Patienten dieser Studie war eine einseitige Nephrektomie wegen malignen Nierentumors vorgesehen. Die Überweisung erfolgte zur Erhebung eines präoperativen Nierenfunktionsstatus. Die Patienten wurden sowohl über die simultane Anwendung von [<sup>131</sup>J]OJH und <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> bei den Clearanceuntersuchungen als auch über die intraoperative Applikation von PAH, [<sup>131</sup>J]OJH, <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> und Inulin sowie über die anschließenden Blutentnahmen aus der Nierenarterie und -vene vor

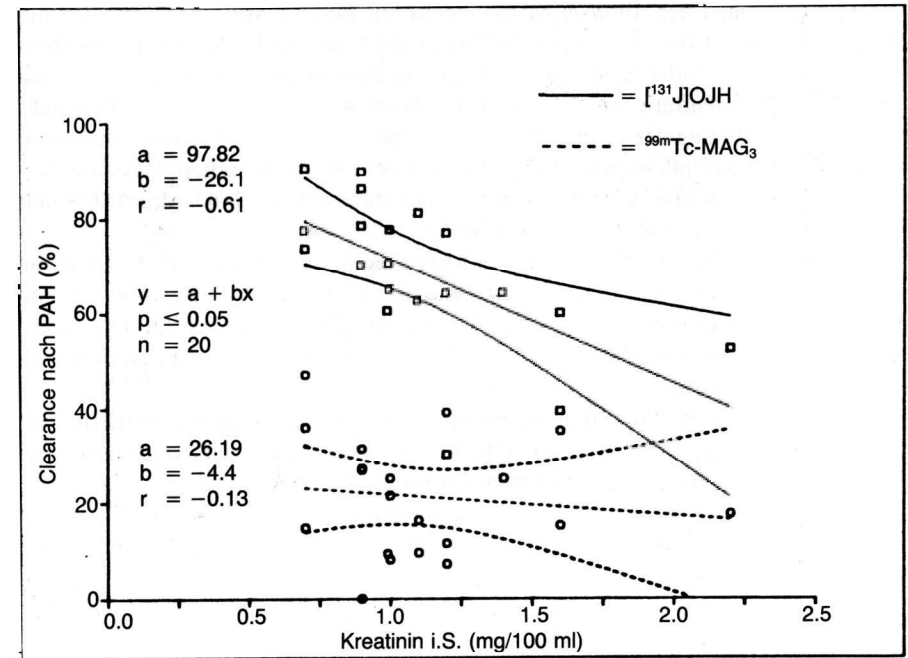


Abbildung 4.12 Prozentuale Clearances von OJH und von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> während der 1.-10. Minute nach PAH-Infusion in Abhängigkeit vom Serumkreatininspiegel

der Nephrektomie ausführlich aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Bei insgesamt 7 Patienten wurden während der Woche vor der Operation an zwei verschiedenen Tagen simultan die <sup>111</sup>In-DTPA- und die [<sup>131</sup>J]OJH-Clearance bzw. die TER (MAG<sub>3</sub>) und die [<sup>131</sup>J]OJH-Clearance unter Gleichgewichtsbedingungen bestimmt (siehe Kapitel 3.1.3).

Intraoperativ wurden nach Freilegung der Tumorniere unmittelbar vor Ligatur der großen Nierengefäße (teilweise nach Unterbindung von Arterien, die vorwiegend den Tumor versorgten) 4 MBq [<sup>131</sup>J]OJH, 11 MBq <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, 400 mg PAH (Nephrotest®) und 5000 mg Inulin (Inutest®) in einen zentralen Katheter verabreicht. Fünf bis zehn Minuten später erfolgte die gleichzeitige Blutentnahme aus der Nierenarterie, der Nierenvene und aus einem peripheren Zugang.

Die Aktivitätskonzentrationen dieser Plasmaproben wurden im Bohrloch gemessen und übersprechkorrigiert (Kapitel 4.1.1). Bei einem Patienten konnte die Blutentnahme aus der Nierenarterie und -vene operationstechnisch bedingt nicht simultan erfolgen, so daß eine Auswertung dieser Daten nicht möglich war.

Die Bestimmung von Inulin erfolgte im »Autoanalyser II« (Technicon, Bad

Vilbel, FRG) nach der *Anthron*-Methode, die im Bereich von 0–50 mg/100 ml Linearität aufweist (der Variationskoeffizient als Maß für die Reproduzierbarkeit betrug 86%). Die Farbstoffmessung erfolgte im Photometer bei 630 nm.

Die PAH-Konzentrationen wurden ebenfalls im Autoanalyser II auf der Grundlage der Diazotierung der primären Aminogruppe von PAH, der Azokupplung mit N- $\alpha$ -Naphthylethylendiamindichlorhydrat und der photometrischen Messung des entstandenen Farbstoffs bei 550 nm bestimmt (Methodik im Sonderdruck 328 der *Technicon*-Symposium-Vortragsreihe 1964).

Sowohl bei der Inulin- als auch bei der PAH-Bestimmung wurden die Eichkurven mittels Patientenplasma erstellt, so daß insbesondere bei der PAH-Bestimmung ein mögliches Mitentfernen von PAH bei der Proteinfällung Berücksichtigung fand. Außerdem wurden Serumleerproben des jeweiligen Patienten mitgemessen und entsprechende Korrekturen durchgeführt.

Sämtliche venösen Plasmakonzentrationen wurden entsprechend der Differenz zwischen arteriellem und venösem HK-Wert korrigiert, um der Konzentrierung durch die renale Flüssigkeitselimination Rechnung zu tragen.

Sowohl zum Zeitpunkt der Clearancemessungen als auch während der Operation wurden folgende Parameter bestimmt: Kreatinin i. S., HK-Wert, Gesamteiweiß i. S., Pulsfrequenz und Blutdruck.

#### 4.6.2 Ergebnisse

Der Serumkreatininspiegel der 6 auswertbaren Patienten betrug durchschnittlich  $0,9 \pm 0,02$  mg/100 ml (0,6–1,2 mg/100 ml; 3 Werte pro Patient). Die Pulsfrequenz lag in den präoperativen Untersuchungen zwischen 56 und 87 /min und während der Operation zwischen 60 und 80 /min; die präoperativen Werte unterschieden sich maximal um 30% von den intraoperativen. Blutdruckwerte wurden systolisch zwischen 115 und 160 und diastolisch zwischen 65 und 100 mm Hg gemessen; prä- zu intraoperativ fand sich bei den systolischen Werten eine Maximaldifferenz von 15%.

Die Tabelle 4.6 zeigt die gefundenen Extraktionsverhältnisse von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zu OJH bzw. von OJH zu PAH, einmal präoperativ mittels steady state-Clearance, zum anderen intraoperativ durch Messung der renalen arteriovenösen Differenz bestimmt. Jeweils eine Fehlbestimmung lag bei der intraoperativen  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ - bzw. Inulin-Messung vor, so daß die entsprechenden Mittelwerte für  $n = 5$  gelten. Der diesbezügliche  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ -/OJH-Clearancequotient wurde ebenfalls nicht in die Rechnung einbezogen.

Die präoperativen Clearanceverhältnisse lagen zwischen 0,66 und 0,74 und die entsprechenden Quotienten der renalen a. v.-Differenz zwischen 0,56 und 0,78. Präoperativ wurde die Filtratfraktion (FF) aus dem Verhältnis der  $^{111}\text{In-DTPA}$ -Clearance (= GFR) zum ERPF (= OJH-Clearance  $\times 1,2$ ) nach Korrektur des

jeweiligen Proteingehaltes i. S. bestimmt (siehe Appendix II). Die FF der Tumormiere wurde durch Quotientenbildung der arteriovenösen Differenz von Inulin zu der von PAH ermittelt. Auch hier erfolgte eine individuelle Korrektur bezüglich des Plasmaproteingehaltes. Die Filtratfraktion lag präoperativ zwischen 0,15 und 0,22, intraoperativ (Tumormiere) zwischen 0,12 und 0,50.

Weder zeigten die Clearanceverhältnisse  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ /OJH im Vergleich mit den entsprechenden Quotienten der arteriovenösen Differenz noch die prä- gegenüber den intraoperativ bestimmten Filtratfraktionen einen signifikanten Unterschied ( $p > 0,1$ ).

Tabelle 4.6 Extraktionsverhältnisse

Patient	präoperativ steady state-Clearance		intraoperativ renale a. v.-Differenz		
	$\frac{\text{Tc-MAG}_3}{\text{OJH}}$	FF	$\frac{\text{OJH}}{\text{PAH}}$	$\frac{\text{Tc-MAG}_3}{\text{OJH}}$	FF
OP 1	0,72	0,19	0,95	0,56	0,20
OP 2	(0,82)	0,14	0,80	–	0,47
OP 3	0,66	0,17	0,94	0,76	0,15
OP 4	0,72	0,18	0,95	0,76	0,43
OP 5	0,74	(0,20)	0,89	0,58	–
OP 6	0,72	0,20	0,97	0,78	0,11

# 5 Metabolismus

## 5.1 Urinanalyse

Um zu prüfen, ob  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> im Urin in unveränderter Form vorliegt oder ob Metaboliten und/oder freies [ $^{99m}\text{Tc}$ ]Pertechnetat durch Dekomplexierung *in vivo* entstehen, wurden bei 15 Patienten 30 Minuten p.i. und bei weiteren 3 Patienten 3 Stunden p.i. Urinproben entnommen und chromatographisch untersucht.

Um Schädigungen der HPLC-Säulen durch Feststoffe vorzubeugen, wurde der Urin zuvor sterilfiltriert (0,22 µm Porenweite, teilhydrophobiert; *Schleicher & Schuell*, Dassel, FRG). Die HPLC-Chromatographie erfolgte unter den in Appendix I beschriebenen Bedingungen.

Entsprechend der Beispiele in Abbildung 5.1 konnte im Urin unabhängig vom Zeitpunkt der Miktion p.i. nur der unveränderte  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>-Komplex nachgewiesen werden. Kleine Unterschiede in der Retentionszeit sind darauf zurückzuführen, daß für die Urinchromatographie Säulen mit einer höheren Kohlenstoffbeladung als für die Reinigung der Kit-Präparate verwendet wurden.

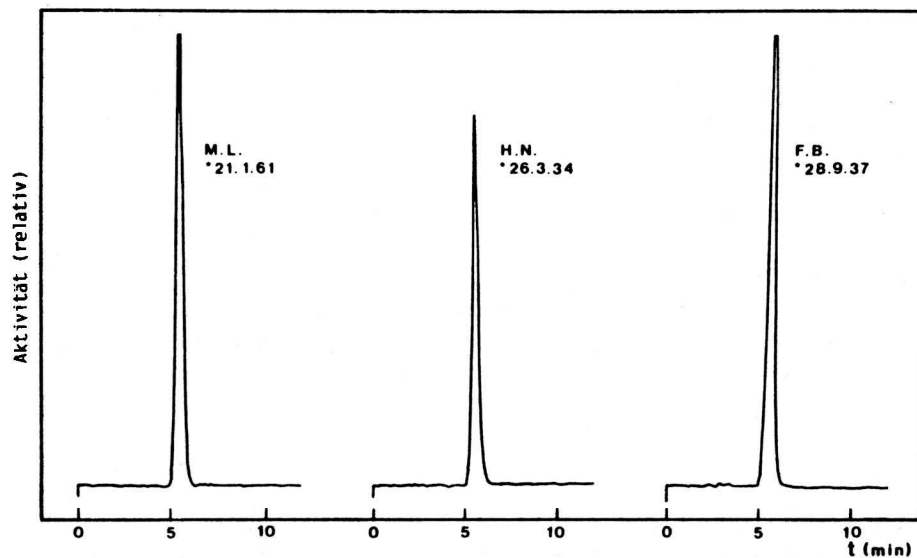


Abbildung 5.1 HPLC-Chromatogramme von Patientenurin nach Szintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>

## 5.2 Relative Leberaktivität

Bei 11 Patienten wurden nach simultaner Applikation von jeweils 15 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> und [ $^{131}\text{J}$ ]OJH nach der in Kapitel 3.1.3 beschriebenen Technik Nephrogramme beider Radiopharmaka und außerdem Zeit-Aktivitätskurven über der Leber bis 20 Minuten p.i. erstellt. Unter Berücksichtigung des kollimatorspezifischen Kalibrierfaktors zwischen  $^{99m}\text{Tc}$  und  $^{131}\text{J}$  (Phantommessungen) und der unmittelbar vor der Injektion exakt bestimmten Aktivität des jeweiligen Radiopharmakons sowie in Kenntnis der Übersprechräte von  $^{131}\text{J}$  in den  $^{99m}\text{Tc}$ -Kanal (siehe Kapitel 3.1.3) wurden Korrekturen durchgeführt.

Das Verhältnis der so errechneten Zerfallsraten von  $^{99m}\text{Tc}$  zu  $^{131}\text{J}$  in der Leber lag durchschnittlich bei  $1,39 \pm 0,16$  mit einem Streubereich von 1,07 bis 1,56.

## 5.3 Elimination von Produktverunreinigungen im Tierexperiment

Die Anforderungen an die radiochemische Reinheit von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> müssen insbesondere deshalb sehr hoch sein, weil dieses Radiopharmakon durch einen aktiven Transportmechanismus renal eliminiert wird. Dies erfordert eine intermediäre Bindung des Substratmoleküls an ein Rezeptorprotein der Tubuluszelle, also einen hochspezifischen Prozeß. Die Definition der Substratspezifität, die auf schwache organische Säuren wie PAH, OJH und auch auf  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> zutrifft, erfolgte durch *Despoulos* (1959, 1961, 1965). Es ist somit davon auszugehen, daß Substanzen, die diesen Anforderungen nicht genügen, ein anderes pharmakokinetisches Verhalten aufweisen und möglicherweise hepatobiliär eliminiert werden. In diesem Zusammenhang berichteten verschiedene Untersucher über Unterschiede in der szintigraphischen Bildqualität und der quantitativen Clearance in Abhängigkeit davon, ob eine  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>-Kit-Präparation oder HPLC-gereinigtes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> verwendet wurde (*Müller-Suur und Müller-Suur*, 1986, 1987; *Coveney und Robbins*, 1987a, 1987b; *de Jong et al.*, 1987).

Da bisher keine Kenntnisse darüber vorliegen, welche Rolle die bei der Komplexbildungsreaktion entstehenden Verunreinigungen spielen (Abbildungen 3.3 A und 5.2), wurde ihr Verhalten an Ratten untersucht. Hierfür wurde eine szintigraphische Methode benutzt, die bei Verwendung eines Pinhole-Kollimators eine quantitative Auswertung pharmakokinetischer Daten erlaubt.

### 5.3.1 Material und Methoden

Es wurden weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 180–200 g verwendet. Die Tiere wurden durch intraperitoneale Injektion von Chloralhydrat (500 mg/kg Körpergewicht) 30 Minuten vor Beginn der Untersuchung anästhesiert.

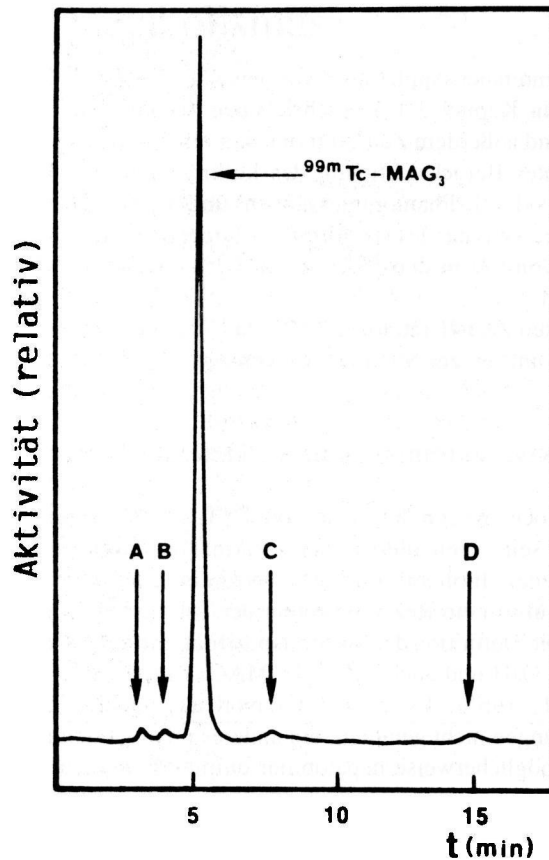


Abbildung 5.2 HPLC-Chromatogramm einer Kit-Präparation von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  (radiochemische Ausbeute 92%). »A« bis »D« entsprechen Produktverunreinigungen.

Jedes Tier wurde in Rückenlage mit einem exakt definierten Abstand zum Pinhole-Kollimator unter der Angerkamera (LFOV, Searle) positioniert. Nach Injektion von 2,8–8,2 MBq (in 0,3–0,8 ml isotoner NaCl-Lösung) einer der in Abbildung 5.2 mit »A« bis »D« bezeichneten Nebenprodukte bzw. von reinem  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  in eine laterale Schwanzvene wurden 30 frames in einminütigen Intervallen mit einem Rechnersystem aufgezeichnet (Dycom 80, Elscint).

Die »regions of interest« (ROI) wurden über die Leber, die Nieren, die Harnblase und eine Untergrundregion (UG) gelegt. Die gemessenen Impulsraten pro ROI wurden bezüglich der physikalischen Halbwertszeit, der Weichteilabsorption und der Geometrie des Kollimator-Kamera-Systems nach dem von Brandau (1985) beschriebenen und validierten Verfahren korrigiert. Aus diesen Daten wurden nach UG-Korrektur für jede ROI Zeit-Aktivitätskurven erstellt.

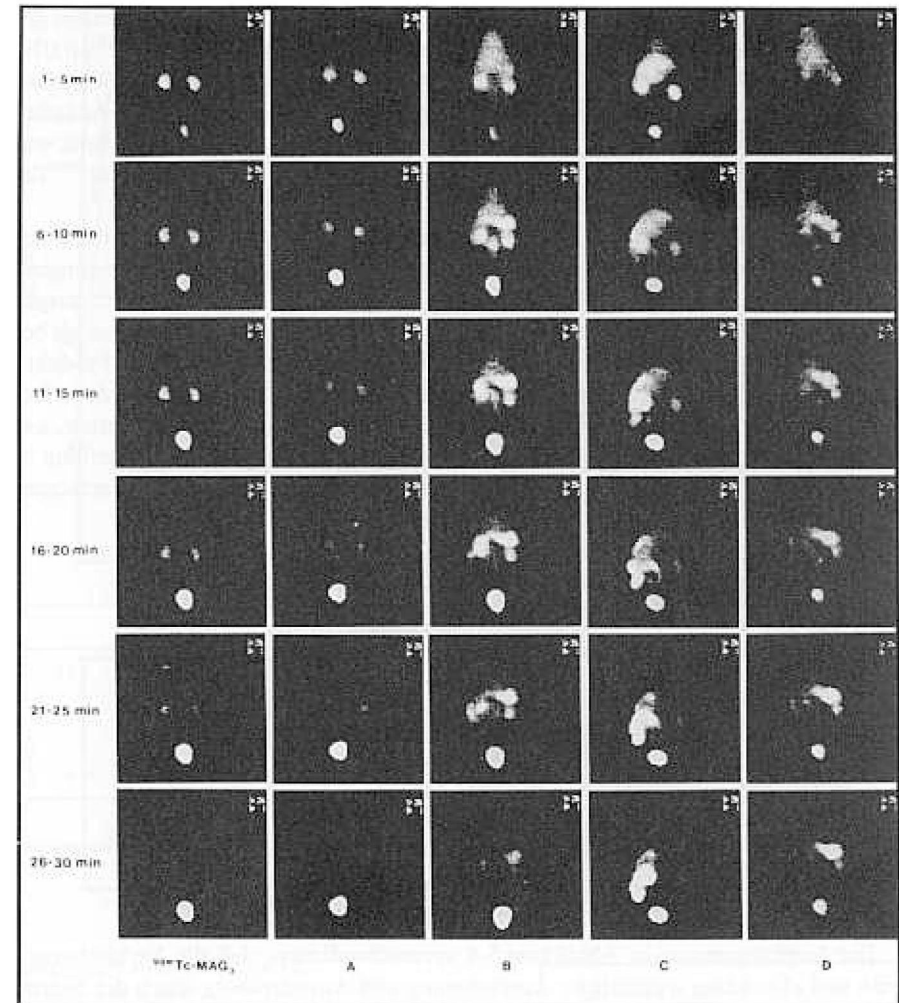


Abbildung 5.3 Nierenszintigramme von Ratten nach Applikation der isolierten Verunreinigungen bzw. von reinem  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$

### 5.3.2 Ergebnisse

Bei den Nierenfunktionsuntersuchungen an Ratten ergaben sich die gleichen Probleme bezüglich der Reproduzierbarkeit der Daten, die bereits von zum Winkel (1964) bei Kaninchen beobachtet worden waren. Weder eine leichte Narkose mit Äther noch mit Chloralhydrat unmittelbar vor der szintigraphischen Untersuchung

brachte zufriedenstellende Resultate. Mit beiden Methoden fanden sich auch bei der Verwendung von gut charakterisierten Verbindungen ( $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  oder  $^{123}\text{IJOJH}$ ) nicht reproduzierbare Aktivitätsretentionen in einer oder in beiden Nieren (Brandau, 1985). Die Methode der Wahl scheint eine intraperitoneale Chloralhydrat-Anästhesie 30 bis 40 Minuten vor Beginn der Untersuchung zu sein. Mit dieser Technik war es möglich, die szintigraphischen Ergebnisse von Fritzberg et al. (1986) mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  an Ratten nachzuvollziehen.

Abbildung 5.3 zeigt die digitalen Szintigramme nach Applikation der verschiedenen Substanzen in Zeitinkrementen von jeweils fünf Minuten. Die Verunreinigung »A« wird ähnlich wie  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  nahezu ausschließlich über die Nieren ausgeschieden. Trotzdem ist das Niere-zu-Untergrund-Verhältnis deutlich geringer als bei der Verwendung von reinem  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ . Es ist offensichtlich, daß die Produkte »B«, »C« und »D« zu einem hohen Maße hepatobiliär eliminiert werden. Bei Produkt »C« war es nicht möglich, die rechte Niere von der Leber abzugrenzen, um ein Nephrogramm anzufertigen. Bei der Berechnung der kumulativen Verteilung in der Leber-/Darmregion wurde deshalb die Impulsrate der linken Niere abgezogen (Tabelle 5.1).

Kumulative Aktivitätsverteilung in Ratten 30 min p.i. [% ID]

		Leber/Darm	
A	3	–	51
B#	6	14	40
C*	3*	51	45
D#	2	15	12
Tc-MAG <sub>3</sub>	10	–	90

\* nur linke Niere (siehe Text)

# die Differenzen zu 100% entsprechen einer unspezifischen Verteilung außerhalb der gemessenen Regionen

Die Nephrogramme in Abbildung 5.4 veranschaulichen, daß die Verbindungen »B« und »D« keine wesentliche Anreicherung und Ausscheidung durch die Nieren während des Beobachtungszeitraums aufweisen. »A« und »C« zeigen Maximalwerte von 8% bzw. 10% der injizierten Aktivitätsdosis (ID) pro Minute in der Niere, im Gegensatz zu einer Maximalkonzentration von mehr als 22% ID/min für  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ . Die kumulierte Aktivitätsausscheidung in die Harnblase (Abbildung 5.5) korreliert mit den entsprechenden Nephrogrammen. Keine der Verunreinigungen wurde innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 30 Minuten zu mehr als 50% der injizierten Menge in die Harnblase ausgeschieden.

Die Nephrogramme mit dem Komplex »A« sowie dessen Eliminations-Halbwertszeit sind vergleichbar mit den unter ähnlichen Bedingungen gefundenen Werten für  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  (Brandau, 1985). Es ist jedoch nicht zu entscheiden, ob

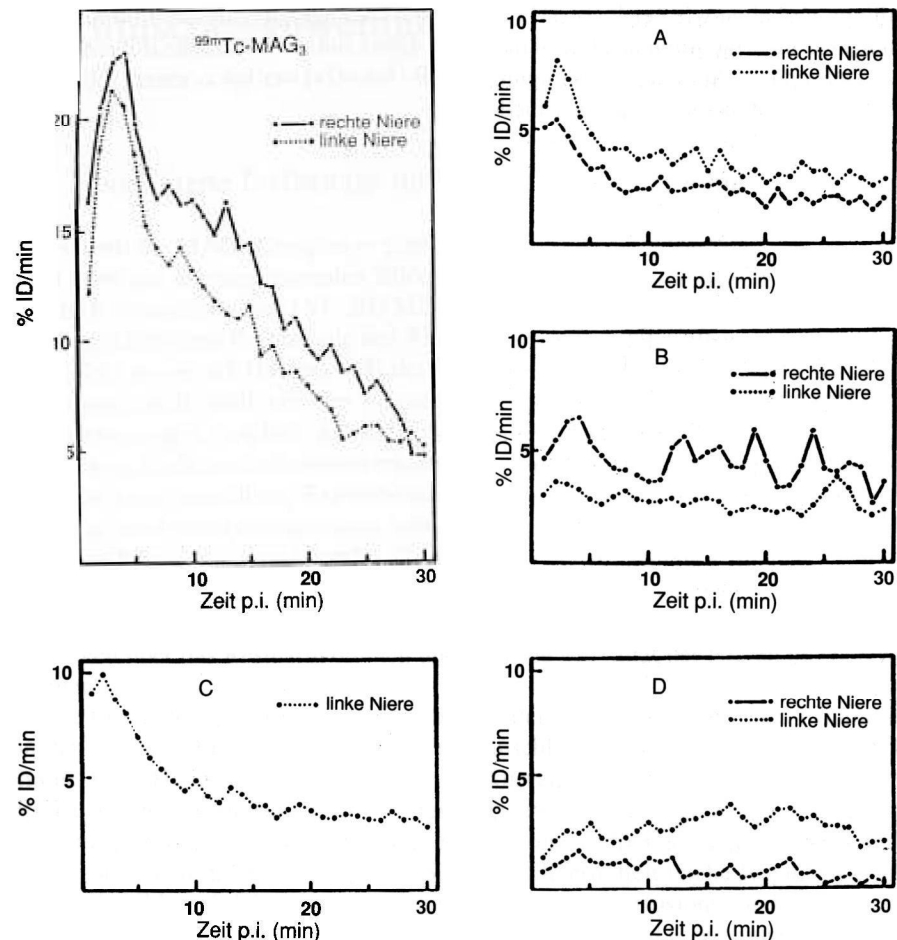


Abbildung 5.4 (oben) Nephrogramme von Ratten mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  bzw. mit den isolierten Verunreinigungen »A« bis »D«

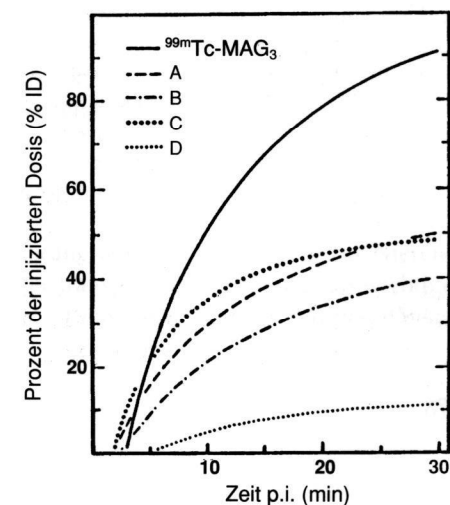


Abbildung 5.5 (rechts) Kumulative Harnblasenaktivität der jeweiligen Substanz bei Ratten

dieses Verhalten wie bei  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA auf eine alleinige glomeruläre Filtration oder auf eine niedrige Tubuläre Extraktionsrate dieser Substanz zurückzuführen ist.

Die anderen Produktverunreinigungen (»B« bis »D«) werden zu einem sehr hohen Prozentsatz hepato biliär ausgeschieden.

## 6 Klinische Anwendung

### 6.1 Kombinierte Perfusions- und Funktionsszintigraphie

Der Vorteil des  $\text{MAG}_3$ -Komplexes gegenüber [ $^{131}\text{J}$ ]OJH durch die  $^{99m}\text{Tc}$ -Markierung liegt nicht nur in einer optimalen Bildqualität der Funktionsszintigramme, sondern durch Bolusinjektion von 150–200 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$  besteht auch die Möglichkeit einer gleichzeitigen Beurteilung des Aktivitätsanstroms in den Nieren (zum Seitenvergleich) sowie der Homogenität der Perfusion (*Bubeck et al.*, 1986b). Dies ist zwar prinzipiell auch bei der Verwendung von  $^{123}\text{J}$ -markierten OJH in diesen Aktivitätsmengen möglich, jedoch aus Kostengründen nicht zu vertreten.

Analoge Perfusionsaufnahmen erfolgten sequentiell während der ersten 30 Sekunden mit einer jeweiligen Expositionsdauer von drei Sekunden. Funktionsszintigramme wurden mit einminütigen Aufnahmezeiten bis zur 20. Minute p.i. üblicherweise im Sitzen von dorsal erstellt. Die Aufnahme der 19. Minute erfolgte mit halber Intensität, um gegebenenfalls fokale Aktivitätsretentionen besser beurteilen zu können. Nach Miktion wurde ein weiteres Bild im Liegen von dorsal angefertigt, um Aussagen über das Restharnvolumen und über die Mobilität der Nieren machen zu können.

Die Computer-Akquisition erfolgt während der ersten Minute p.i. mit 1 frame/s, in der zweiten Minute mit 1 frame/5 s und anschließend bis zur 20. Minute mit 1 frame/30 s. Hieraus werden Zeit-Aktivitätskurven der Nieren, einer Untergrund-ROI und eines Aortenabschnitts während der ersten Minute generiert. Außerdem werden Nephrogramme des gesamten Untersuchungszeitraumes nach üblicher Glättung erstellt und daraus die relativen Seitenanteile ermittelt (siehe Kapitel 6.3.1).

Die Abbildung 6.1 A zeigt ein solches kombiniertes Perfusions- und Funktionsszintigramm nach Bolusapplikation von 150 MBq  $^{99m}\text{Tc}$ - $\text{MAG}_3$ . Während der ersten 20 Sekunden nach Applikation findet sich eine intensive Perfusion im unteren Teil der rechten Niere (2). Dieser Bereich korrespondiert mit einem Defekt in der Parenchymphase, dem typischen »Umkehreffekt« (*zum Winkel et al.*, 1975) eines hypervaskularisierten Nierentumors entsprechend (Abbildung 6.1 B).

#### 6.1.1 Konsequenzen bei der Nachsorge transplantierter Patienten

Schon in den ersten Jahren nach der Einführung radiomarkierter OJH zur Nierenfunktionsdiagnostik erwies sich die Nachsorge transplantierter Patienten als wichtige Indikation für ihre Verwendung (*Collins et al.*, 1963; *Loken et al.*, 1964; *zum Winkel et al.*, 1968).

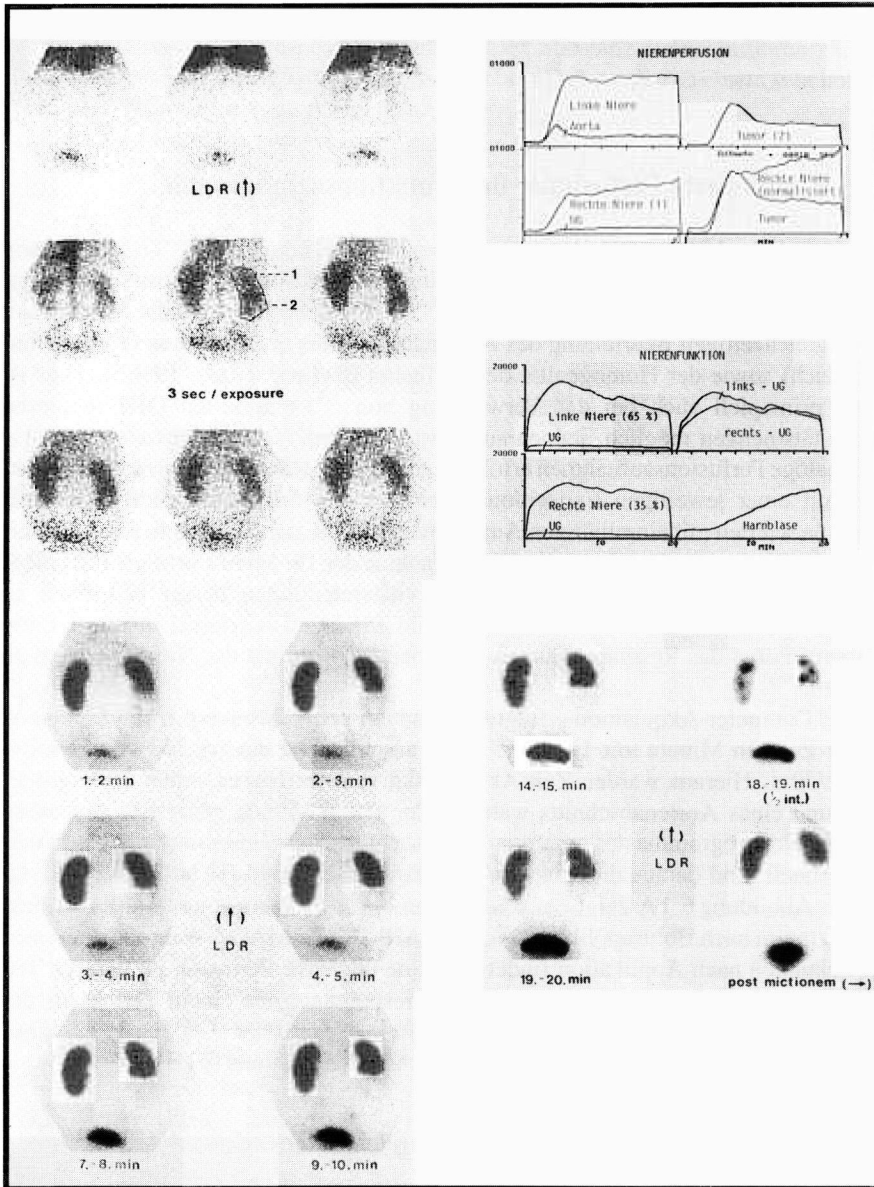


Abbildung 6.1A Scintigramme und Zeit-Aktivitätskurven nach Bolusapplikation von 150 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  bei einem Patienten mit Hypernephrom im unteren Anteil der rechten Niere (2): Gute Frühperfusion dieses Bereiches mit Defekt während der Parenchymphase (»Umkehrreffekt«)

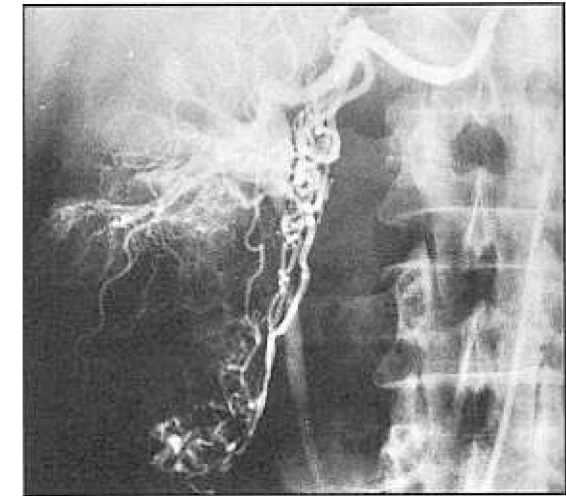


Abbildung 6.1B Angiogramm der Tumorniere

Nach eigenen Erfahrungen sowie nach Berichten anderer Untersucher (*Clorius et al., 1979; Baillet et al., 1986*) sind zur optimalen Verlaufsbeurteilung von Transplantatnieren jedoch zusätzlich Informationen über den Perfusionszustand erforderlich, die ihrerseits wiederum ohne Kenntnis der Funktion des Transplantats keine ausreichende diagnostische Sicherheit gewährleisten (*Osman und Shapiro, 1988*). Bisher blieb die Frage ungeklärt, ob der für die Beurteilung relevante Perfusionspeak nach Bolusapplikation von  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  durch eine Perfusionskurve mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  im Rahmen einer kombinierten Szintigraphie ersetzt werden kann (*Bubeck et al., 1987b*), da sich die Kurvenverläufe wegen der unterschiedlichen renalen Eliminationsrate dieser beiden Radiopharmaka deutlich unterscheiden (Abbildung 6.2) und mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  anstelle eines Peaks oft nur ein angedeutetes Plateau zur Darstellung gelangt.

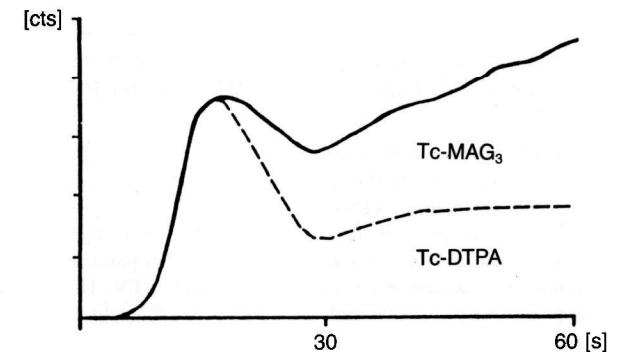
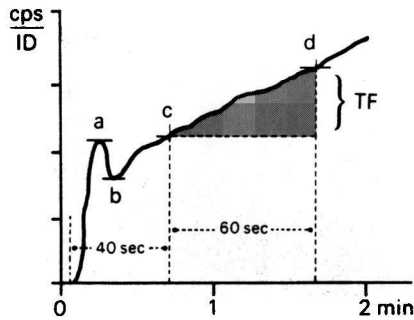


Abbildung 6.2 Perfusionskurven einer Transplantatniere (schematisch)





Indices:

$$\text{Transplantat-Perfusion: TP} = \frac{a^2}{b} \quad [\text{cps/MBq}]$$

$$\text{Transplantat-Funktion: TF} = (d-c) \cdot 30 \quad [\text{cpm/MBq}]$$

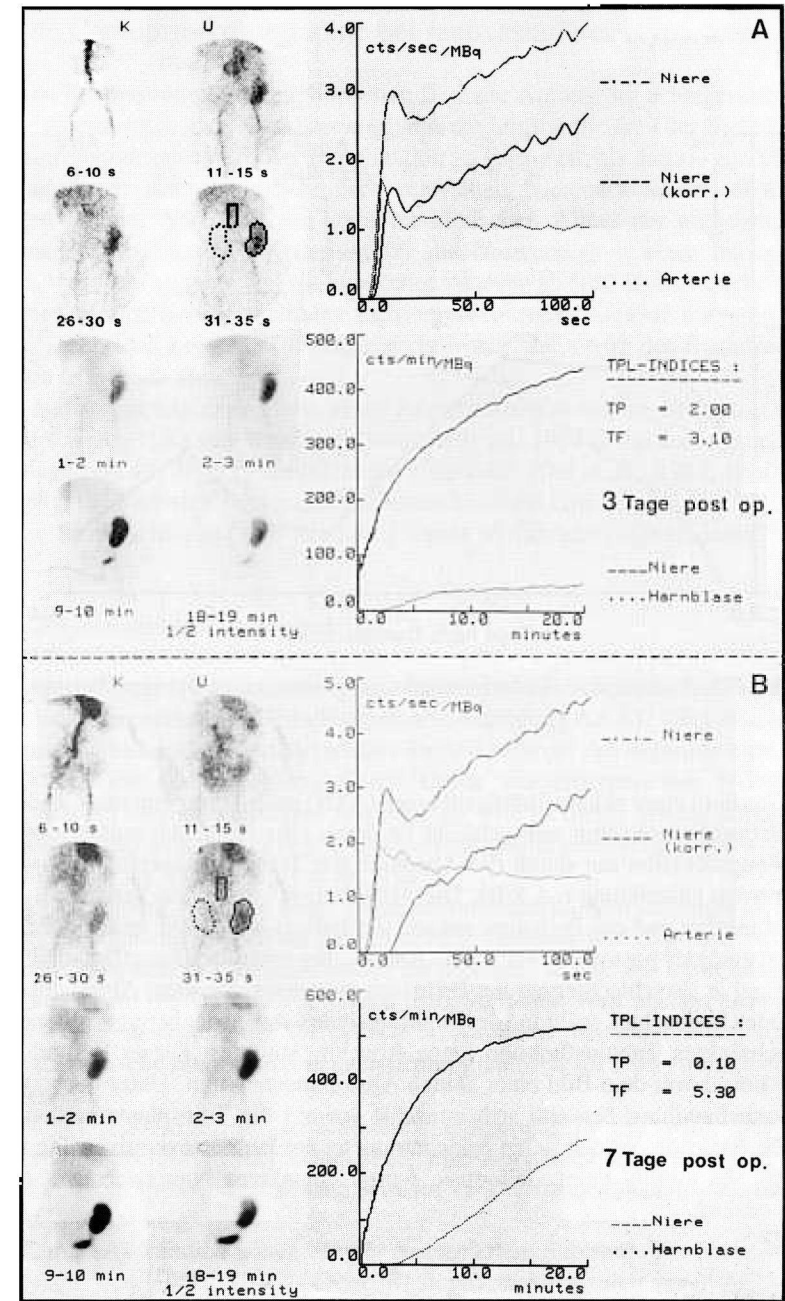
Abbildung 6.3 Schema zur Ermittlung von Transplantat-Perfusions- und Funktionsindices für semiquantitative Verlaufskontrollen

Um dies zu prüfen, wurden bei 12 Patienten in der Frühphase nach Nierentransplantation die nuklearmedizinischen Verlaufskontrollen mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  durchgeführt. Aus dem Zeitaktivitätsverhalten des Transplantats während der ersten zwei Minuten nach Bolusapplikation von 180–200 MBq wurden 5 verschiedene semiquantitative Perfusions- und Funktionsparameter erstellt und zur intraindividuellen Verlaufsbeurteilung verwendet. Dabei erwiesen sich die in Abbildung 6.3 definierten Indices als am geeignetsten (Bubeck et al., 1988 b). Diese werden aus den untergrundkorrigierten Zerfällen (counts) pro Sekunde über dem Transplantat bezogen auf die injizierte Aktivitätsdosis (cps/ID) zu den Zeitpunkten a bis d errechnet (spezifisch für das verwendete Kollimator-Kamera-System).

In insgesamt 90 systematischen Untersuchungen bei diesen Patienten stellten sich die vorgestellten Parameter neben der rein visuellen Bewertung der Szintigramme und Nephrogramme als außerordentlich hilfreich bei der intraindividuellen Verlaufsbeurteilung der Transplantatnieren heraus, und vor allem zeigte sich, daß mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  auch eine Beurteilung der Transplantatperfusion möglich ist. Allerdings muß eine gute Bolusqualität gewährleistet oder zumindest die Ausprägung des Aortenpeaks mit der Voruntersuchung vergleichbar sein, damit der jeweilige Perfusionsindex (TP) zur Verlaufsbeurteilung verwendet werden kann. Von solchen Einschränkungen sind auch andere derartige Indices (z. B. nach Hilson et al., 1978) betroffen. Dagegen ist der Funktionsindex (TF) von der Bolusqualität unabhängig.

Abbildung 6.4A: Befriedigende Perfusion einer Transplantatniere 3 Tage post op., jedoch Retention von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  im Nierenparenchym: Typischer Befund für eine mäßig ausgeprägte akute Tubulusnekrose (ATN) ▷

B: Am 7. Tag post op. hat die Nierenperfusion deutlich abgenommen (siehe korrigierte Nierenkurve und TP-Index) bei weiterhin bestehender parenchymaler Retention: Akute Abstoßungsreaktion im Stadium einer sich rückbildenden ATN. Diese Diagnose war szintigraphisch nur durch die Perfusionsabnahme des Transplantats, nicht durch das Anreicherungsverhalten des Radiopharmakons während der Sekretionsphase zu stellen



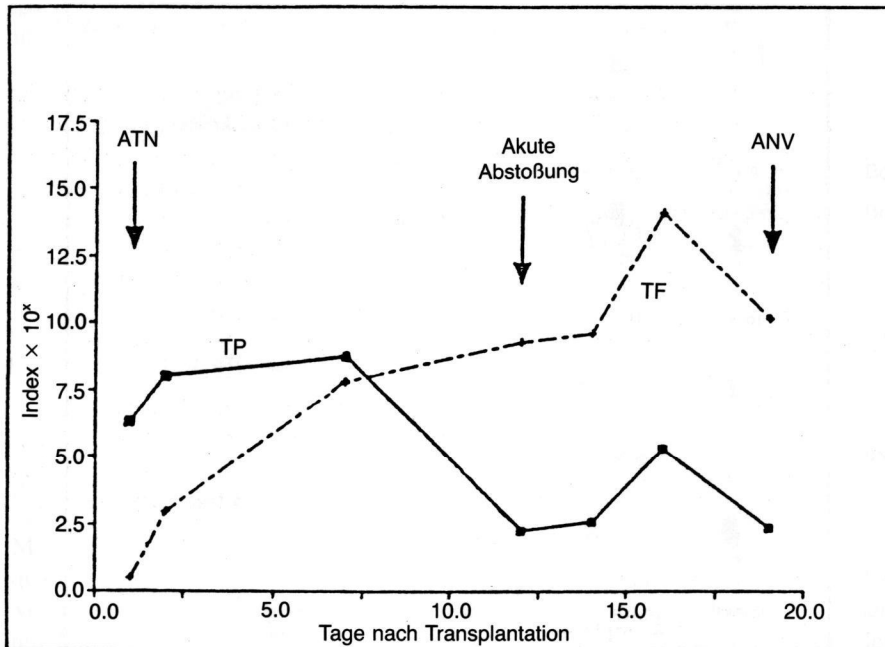


Abbildung 6.5 Postoperative Verlaufskontrolle bei einem transplantierten Patienten (siehe Text)

Im Stadium einer akuten Tubulusnekrose (ATN) nach Transplantation, in dem die Tubulusfunktion ohnehin sehr schlecht ist, kann eine zusätzlich auftretende akute Abstoßungsreaktion nur durch die Abnahme der Transplantatperfusion diagnostiziert werden (Abbildung 6.4 A/B). Die Abbildung 6.5 zeigt den Verlauf der Transplantatfunktion und der Perfusion anhand der Indices bei einem weiteren Patienten mit ausgeprägter postoperativer ATN. Am 14. Tag nach der Transplantation wurde eine massive Verschlechterung der Perfusion mit entsprechendem Abfall des Perfusionsindex beobachtet, während der Funktionsindex wegen der bereits vorher extrem eingeschränkten Tubulusfunktion keine Abnahme aufwies. Dieser Befund korrelierte klinisch mit dem Bild einer akuten Abstoßungsreaktion. Unter hochdosierter Cortisonbehandlung besserte sich zunächst sowohl die Transplantatperfusion als auch die Funktion, jedoch fielen beide Parameter am 19. postoperativen Tag wieder deutlich ab: mittels Feinnadelbiopsie wurde ein akutes Nierenversagen (ANV) diagnostiziert.

## 6.2 Die Captopril-Szintigraphie bei renovaskulärer Hypertonie

Entgegen der ursprünglichen euphorischen Berichte Anfang der achtziger Jahre hat sich zwischenzeitlich in der Praxis gezeigt, daß die Empfindlichkeit der Nierenperfusionsszintigraphie auch nach Bolusapplikation zu gering ist, als daß sie zur Klärung der Frage nach einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose (NAS) beitragen könnte. Nach wie vor wird im klinischen Alltag der angiographisch bestimmte Stenosegrad als Kriterium für die Notwendigkeit einer Intervention benutzt, wobei im allgemeinen Nierenarterienstenosen ab 50% als therapiebedürftig angesehen werden (wofür allerdings auch organprotektive Aspekte mitverantwortlich sind), ohne daß zuvor der Beweis erbracht wurde, daß sie für den Hochdruck des Patienten ursächlich sind.

Die Nephrographie nach Gabe eines Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmers wurde 1983 von *Majd et al.* vorgestellt und 1984 in die nuklearmedizinische Diagnostik zur Hypertonieabklärung eingeführt (*Oei et al.*, 1984; *Wenting et al.*, 1984). 1986 wurden zwei nordamerikanische sowie eine europäische Multicenterstudie zur Abschätzung der Wertigkeit dieses Verfahrens aufgenommen.

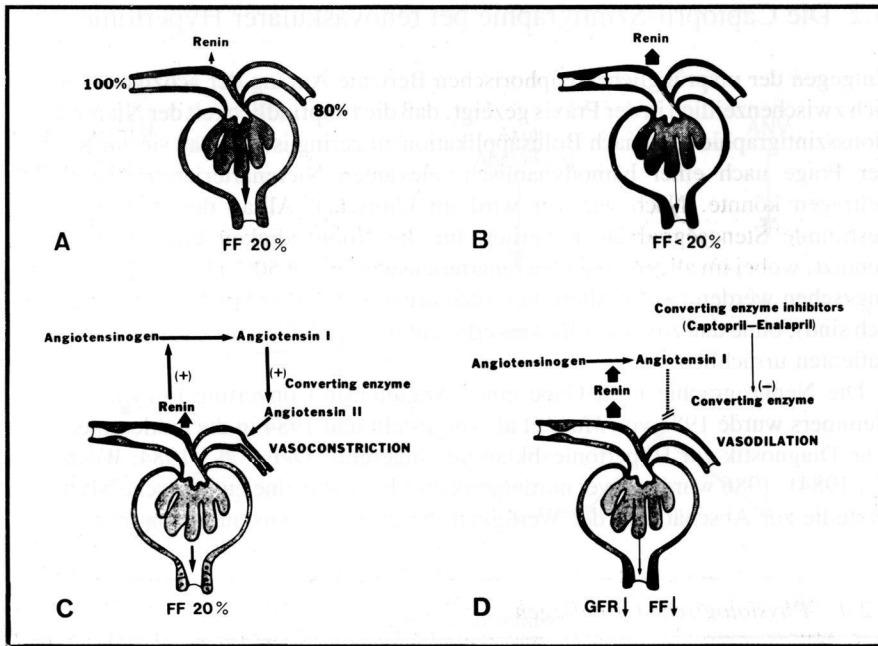
### 6.2.1 Physiologische Grundlagen

Bei Vorliegen einer Nierenarterienstenose sinkt durch die Abnahme des Filtrationsdrucks im Glomerulum die Filtratfraktion ab (Abbildung 6.6 B). Über den Renin-Angiotensin-Mechanismus erfolgt reaktiv am Vas efferens der Arteriole eine Vaso-konstriktion, um den intraglomerulären Druck wiederherzustellen (Abbildung 6.6 C). Erst bei einem Stenosegrad von mehr als 95% ist dieser Mechanismus nicht mehr ausreichend wirksam; es liegt dann eine sogenannte »dekompensierte« Nierenarterienstenose vor (*Sfakianakis et al.*, 1988).

Erhält ein Patient, bei dem dieser Mechanismus eintritt, also die Nierenarterienstenose hämodynamisch relevant ist, einen ACE-Hemmer wie Captopril, wird die postglomeruläre reaktive Stenose wieder aufgehoben, so daß der intraglomeruläre Druck und damit der Harnfluß auf einen pathologischen Wert absinkt (Abbildung 6.6 D). Diese Reaktion, die theoretisch insbesondere bei einer kompensierten Nierenarterienstenose wirksam ist, kann nephrographisch auf zwei Arten dokumentiert werden:

1. Mit <sup>99m</sup>Tc-DTPA, das ausschließlich glomerulär filtriert wird. Die unter Captopril durchgeführte Untersuchung zeigt eine Abnahme der glomerulären Funktion auf der von der NAS betroffenen Seite im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung ohne ACE-Hemmung.

2. Durch Applikation einer tubulär sezernierten Substanz wie radiojodierte Hippursäure oder <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>. Diese Radiopharmaka werden unter ACE-Hemmung zwar nach wie vor aktiv aus dem Plasma extrahiert und in die Tubuluszelle



**Abbildung 6.6** Schematische Darstellung der Auswirkung einer hämodynamisch relevanten Nierenarterienstenose sowie der ACE-Hemmung auf die glomeruläre Funktion: Während normalerweise die Filtratfraktion (FF) 20% beträgt (A), sinkt bei einer signifikanten NAS der poststenotische Blutfluß und der intraglomeruläre Druck, woraus eine Abnahme der GFR bzw. der FF resultiert (B).

Durch eine reaktive Erhöhung der Reninausschüttung aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates erfolgt über den Renin-Angiotensin-Mechanismus eine Vasokonstriktion an der efferenten Arteriole, was zu einer Wiederherstellung der GFR und damit der Filtratfraktion führt (C). Bei Gabe eines ACE-Hemmers wird die Produktion von Angiotensin II blockiert, wohingegen die Renin-Ausschüttung und Angiotensin I-Bildung weiter zunimmt. Daraus resultiert eine postglomeruläre Vasodilatation, die eine Dekompensation der Nierenarterienstenose mit einer deutlichen Abnahme der GFR und der FF zur Folge hat (D). Dieser Rückgang des Harnflusses im proximalen Tubulus führt auch zu einem verzögerten Abtransport tubulär sezernierter Radiopharmaka (wie z. B.  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ) aus den Tubuluszellen. (Abbildung modifiziert nach *Sfakianakis et al., 1988*)

aufgenommen, jedoch ist durch den abgefallenen Filtrationsdruck die Primärharnbildung und damit der Flüssigkeitsstrom im Tubuluslumen so weit reduziert, daß sie verlangsamt aus der Tubuluszelle in die Tubulusflüssigkeit gelangen (Diffusionsprozeß) und so deutlich verzögert eliminiert werden. Bei Verwendung dieser Substanzen ist eine Akkumulationskurve oder zumindest ein deutlich angehobener exkretorischer Kurvenschenkel des Nephrogramms auf der betroffenen Seite zu erwarten.

Invasive Messungen an Patienten mit einseitiger NAS (*Wenting et al., 1984*) zeigten unter Captopril auch für OJH eine hochsignifikante Abnahme der renalen arteriovenösen Differenz (= Extraktionseffizienz) auf der betroffenen Seite bei gleichbleibender OJH-Clearance. Dies wird durch eine simultane Zunahme des tatsächlichen renalen Plasmaflusses erklärt, da die Clearance einer Substanz dem Produkt ihrer Extraktionseffizienz mit dem renalen Plasmafluß entspricht. Solche Folgerungen sind auch mit tierexperimentellen Ergebnissen zu vereinbaren, nach denen die OJH-Clearance (von den Autoren als »ERPF« angegeben) von der Gabe eines ACE-Hemmers auf der Seite der NAS nicht oder nur unwesentlich beeinflusst wird, während sie in der gesunden Niere sogar etwas ansteigen kann (*Lee und Blaufox, 1990*).

### 6.2.2 Beispiele

Die Abbildungen 6.7 A/B zeigen die Ergebnisse einer kombinierten Nierenperfu-sions- und Funktionsuntersuchung nach bolusartiger i. v. Applikation von 180 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  bei einer Patientin mit 70%iger zirkulärer Stenose der linken Nierenarterie. In der Anflutungsphase erfolgt ein zeitgerechter und zeitgleicher Aktivitätsanstieg über beiden Nieren (Abbildung 6, 7 A), einem falsch-negativen perfusionsszintigraphischen Befund entsprechend. Die Funktionskurven der Basisuntersuchung verlaufen qualitativ völlig unauffällig mit zeitgleichem Maximum und ergeben nur eine geringfügige Seitendifferenz zugunsten der rechten Niere (Abbildung 6.7 B, links).

Unter Captopril ist der Transport des Radiopharmakons in der linken Niere massiv verzögert, der Akkumulationskurve entsprechend (Abbildung 6.7 B, rechts). Hier liegt ein eindeutig richtig-positiver Befund der Captopril-Szintigraphie vor, während die Perfusionskurve der betroffenen Niere auch unter Captopril einen zu Abbildung 6.7 A identischen unauffälligen Verlauf aufweist.

Die Abbildungen 6.8 A/B zeigen die analogen Untersuchungen bei einem Patienten mit arteriellem Hypertonus: Wiederum nach der Bolusapplikation (200 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ ) zeitgleiche und bezüglich der Steigung nicht sicher unterschiedliche Aktivitätszunahme in beiden Nieren (Abbildung 6.8 A) sowie völlig unauffällige Verläufe beider Funktionsnephrogramme mit unwesentlich unterschiedlichen Funktionsanteilen. Die Wiederholungsuntersuchung unter Captopril ergab einen identischen perfusionsszintigraphischen Befund, jedoch beidseits pathologische Funktionskurven mit erheblich angehobenen exkretorischen Kurvenschenkeln (Abbildung 6.8 B, rechts).

Die anschließend durchgeführte arterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA) zeigte absolut unauffällige Nierenarterien beidseits. Eine weitere szintigraphische Untersuchung unter körperlicher Belastung (Fahrradergometer) war unauffällig hinsichtlich einer corticalen Perfusionsstörung der Nieren (*Clorius et al.,*

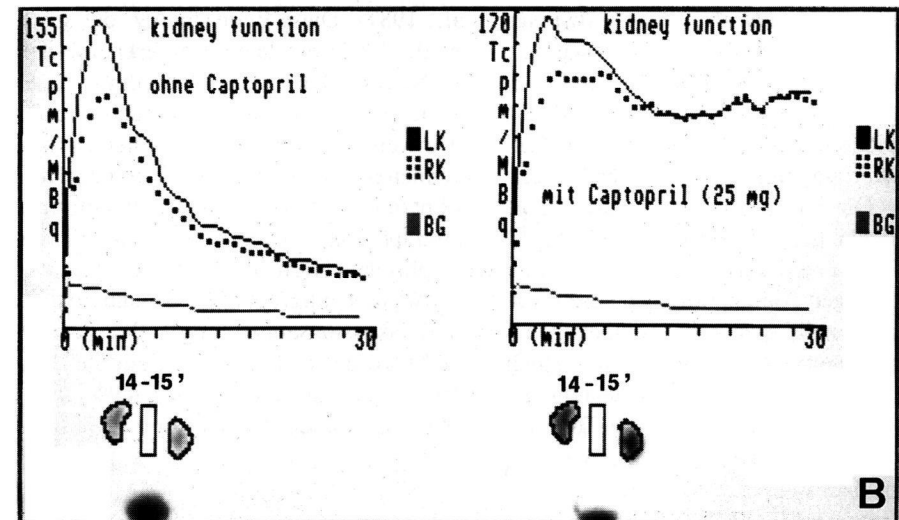
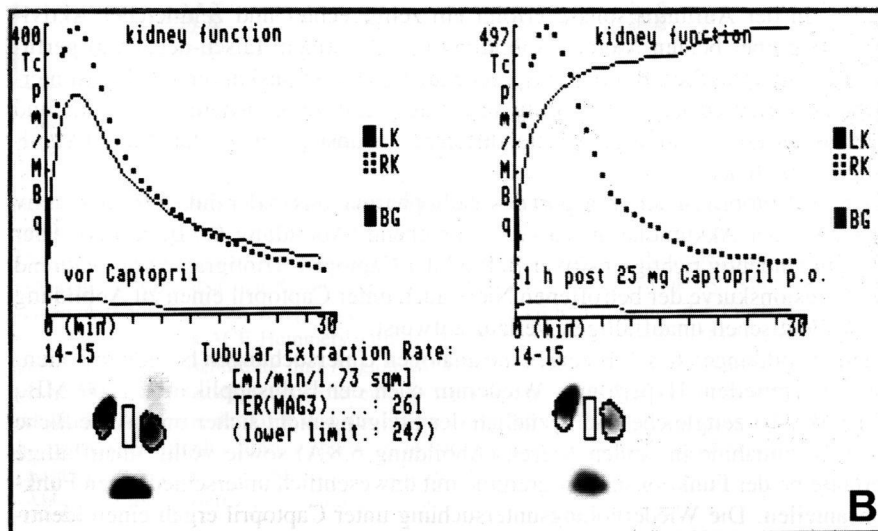
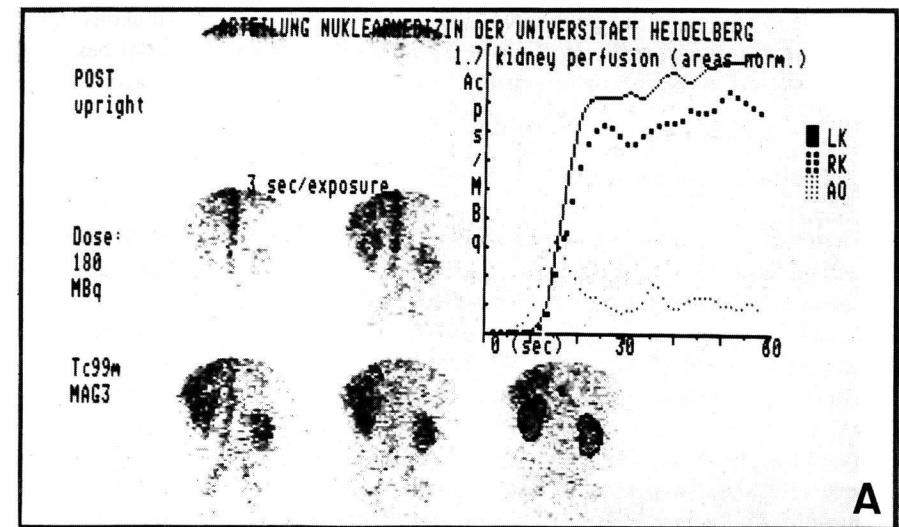
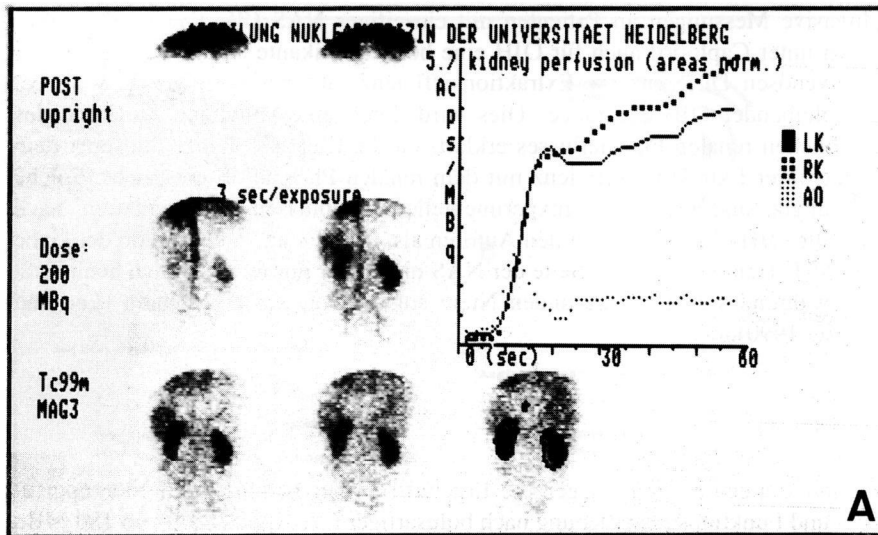


Abbildung 6.7 Patientin mit 70%iger zirkulärer Stenose der linken Nierenarterie: Unauffälliger, falsch-negativer Befund der Nierenperfusionsszintigraphie (A) bei richtig-positivem linksseitigem Captopril-Nephrogramm nach unauffälliger Basis-Untersuchung (B).

Abbildung 6.8 Patient mit arterieller Hypertonie: Zeitgerechte und seitengleiche Aktivitätsanflutung in beiden Nieren (A), jedoch unter Captopril im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung beidseitige parenchymale Retention von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>, entsprechend den angehobenen exkretorischen Kurvenschenkeln beider Nephrogramme (B). Bei diesem Patienten war weder angiographisch noch szintigraphisch unter ergometrischer Belastung ein pathologischer Befund zu erheben (siehe Text).

1987), die die Ursache der parenchymalen Retention des Radiopharmakons unter Captopril hätte sein können. In diesem Fall handelt es sich folglich um beidseits falsch-positive Captopril-Szintigramme, trotz forcierter Diurese mit Lasix®.

### 6.2.3 Ergebnisse der Europäischen Multicenterstudie

Auf dem Kongreß der *European Association of Nuclear Medicine* (EANM) in Wien wurden im September 1991 die endgültigen Ergebnisse der Europäischen Captopril-Multicenterstudie (September 1987 bis Juni 1990) vorgestellt. Insgesamt waren daran 426 Patienten, davon 113 mit einer Stenose zwischen 50 und 70% und 116 Patienten mit Stenosen größer als 70% beteiligt (Fommei et al., 1991).

In der Frühphase dieser Studie wurden die Untersuchungen vorwiegend mit <sup>99m</sup>Tc-DTPA durchgeführt. Da aber die Szintigraphie mit einem tubulär sezernierten Radiopharmakon sensitiver erschien als die mit einer ausschließlich glomerulär filtrierten Substanz (Zwischenbericht der Studienteilnehmer auf dem Internationalen Symposium *Radionuclides in Nephro-Urology* im Mai 1989 in Williamsburg/USA), wurde anschließend vorwiegend radiojodierte Hippursäure oder <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> verwendet (Oei et al., 1987; Sfakianakis et al., 1987). Diese Beobachtung, die durch aktuelle Ergebnisse bestätigt wurde (Oei et al., 1992), ist dadurch zu erklären, daß zum einen die Clearance (und damit das Niere-zu-Untergrund-Verhältnis) einer tubulär sezernierten Substanz höher ist als die einer glomerulär filtrierten und zum anderen, daß eine Aktivitätserhöhung als Hinweis für einen pathologischen Befund szintigraphisch grundsätzlich besser zu erkennen ist als eine relative Verminderung.

Die Analyse der Ergebnisse (Vergleich ohne/mit Captopril) ergab bei erwartungsgemäß hoher Spezifität der Captopril-Szintigraphie (87%) eine Sensitivität von nur 73% unter Zugrundelegung des angiographischen Befundes einer mindestens 50%igen Nierenarterienstenose (beidseits positive szintigraphische Befunde waren nicht in die Auswertung einbezogen worden [Diskussionsanmerkung]). Bei späteren Präsentationen (Fommei et al., 1992a, 1992b) wurde zur Berechnung ein Stenosegrad von 70% als Grenzkriterium verwendet, woraus dann ein Wert von 83% für die Sensitivität resultierte. Die Treffsicherheit ist aus diesen Angaben mit 79% bzw. 95% zu berechnen (Tabelle 6.1).

Tabelle 6.1 Ergebnisse der Europäischen Captopril-Multicenterstudie von 426\* bzw. 380\* Patienten (RN = richtig-negativ; FP = falsch-positiv etc.)

		Stenose > 50% (n = 229*/197#)	Stenose ≥ 70% (n = 116*/124#)
Sensitivität	$\left(\frac{RP}{RP + FN}\right)$ [%]	73*	83#
Spezifität	$\left(\frac{RN}{RN + FP}\right)$ [%]	87*	100#
Treffsicherheit	$\left(\frac{RP + RN}{\text{Gesamtk.}}\right)$ [%]	79	95

präsentiert von E. Fommei am 5. September 1991 auf dem EANM-Kongreß in Wien (\*) bzw. am 8. Mai 1992 auf dem Internationalen Symposium *Radionuclides in Nephro-Urology* in Chester/England (#)

### 6.2.4 Kontroverse Betrachtung

Prima vista scheint – gemessen an den vorliegenden Daten – die Captopril-Szintigraphie nicht als Screeningmethode zur Abklärung des renovaskulären Hypertonus geeignet, da auf der Grundlage des angiographischen Befundes einer Stenosierung von mindestens 50% die Sensitivität des Verfahrens zu niedrig ist, wie auch *Tiel-van Buul* und Mitarbeiter (1991) resümierten. Eine Änderung der Auswertekriterien mit Anhebung der Grenze auf einen Stenosegrad von 70% führt zwar zu einer erheblichen »Verbesserung« der Sensitivität (Tabelle 6.1), jedoch kommt dadurch nur zum Ausdruck, in welchem Ausmaß solche Angaben von der Zusammensetzung des untersuchten Kollektivs abhängen. Ein derartiges Zahlenspiel kann aber nicht zum Beweis beitragen, daß die Wertigkeit des Verfahrens »besser ist als bisher angenommen«. Hier ist jedoch folgendes zu berücksichtigen:

Die Captopril-Szintigraphie soll über die hämodynamische Relevanz einer Nierenarterienstenose Aufschluß geben, was anhand des pharmakologischen Prinzips auch zu erwarten ist. Üblicherweise werden die Ergebnisse jedoch mit dem morphologischen Substrat angiographischer Befunde verglichen, die damit nicht unbedingt

korrelieren (insbesondere nicht bei Stenosen zwischen 50 und 70%) und demnach als Referenzmethode nur beschränkt tauglich erscheinen. Dies dürfte zu einer Unterschätzung der Sensitivität der szintigraphischen Methode im Hinblick auf die gewünschte diagnostische Aussage, nämlich die hämodynamische Wirksamkeit einer NAS, führen. Andererseits ist bei Patienten mit »dekompensierter« NAS (über 95%ige Einengung), bei denen auch eine maximale Engstellung der efferenten Arteriole den intraglomerulären Druck nicht wiederherzustellen vermag, die Sensitivität der Captopril-Szintigraphie bereits prinzipiell eingeschränkt, da zum einen die ACE-Hemmung die Filtratfraktion nicht oder nur unwesentlich weiter reduzieren kann und zum anderen, weil Nephrogramme von sehr schlechten Nieren per se (und auch die Änderung ohne/mit Captopril) schwierig auswertbar sind. Besonders in diesen Fällen kommt der Vorteil eines tubulär sezernierten Radiopharmkons wie  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zum Tragen (Kapitel 6.2.3).

Als »Goldstandard« für den Beweis der hämodynamischen Relevanz einer NAS kann nur die Beseitigung oder deutliche Besserung des Hypertonus nach Nierenarteriendilatation oder entsprechender chirurgischer Intervention sein, sofern kontralateral nicht bereits ein sekundärer Nierenparenchymschaden eingetreten ist. Es ist deshalb von höchstem klinischem Interesse, Befunde der Captopril-Szintigraphie bei Patienten mit angiographisch gesicherter NAS von mehr als 50% anhand des Hypertonieverlaufs einzustufen, um den diagnostischen Aussagewert der Methode bezüglich des Vorliegens eines durch Beseitigung der Stenose *heilbaren* (oder signifikant zu verbessernden) renovaskulären Hypertonus (hRVH) zu erfahren.

In diesem Zusammenhang konnten zunächst *Volterrani et al.* (1991) zeigen, daß 95% solcher Patienten mit szintigraphisch (einseitig) positivem Befund auch tatsächlich einen hRVH aufwiesen. Eine aktuelle Studie von *Dondi et al.* (1992), die bei 51 Patienten den Verlauf nach Intervention der Beurteilung des szintigraphischen Befundes zugrundelegte, erbrachte eine Sensitivität der Methode von 87% und eine Spezifität von 93% hinsichtlich eines hRVH. Allerdings sind diese Zahlen nicht direkt auf die Situation in der klinischen Routinediagnostik übertragbar, da im untersuchten Kollektiv (mit einer einzigen Ausnahme) die Stenosierung mehr als 50% betrug.

Die Ergebnisse der unterschiedlich angelegten Studien lassen aber nunmehr eine Bewertung der Captopril-Szintigraphie zu (*Bubeck, 1993b*). Dies geschieht am geeignetsten mit Hilfe des prädiktiven Wertes (PW), des Voraussagewertes einer Methode, da dieser Parameter nicht nur die Sensitivität und die Spezifität, sondern auch die Prävalenz (»*a-priori*-Wahrscheinlichkeit«) einer NAS im untersuchten Krankengut berücksichtigt:

Unter Zugrundelegung der Ergebnisse der Europäischen Multicenterstudie, bei der nahezu die Hälfte der Patienten Stenosen zwischen 50 und 70% aufwiesen und damit im diagnostisch interessantesten Bereich lagen, läßt sich bei Anwendung des Verfahrens auf eine durchschnittliche Hypertoniker-Population (ca. 5%ige Prävalenz für das Vorliegen einer NAS) ein negativer PW von 98%, jedoch ein positiver

PW von nur 23% errechnen. Dies bedeutet, daß sich bei 77% der Patienten mit positivem Szintigramm der Verdacht auf eine NAS nicht bestätigen ließe, folglich diese Patienten unnötig einer Angiographie zugeführt werden würden.

Wird aber anhand klinischer Kriterien eine Vorselektion durchgeführt (schwer einstellbarer Hypertonus / Alter bei Diagnosestellung unter 20 oder über 50 Jahre / generalisierte Arteriosklerose), kann realistisch eine *a-priori*-Wahrscheinlichkeit von etwa 30% erreicht werden. In einem solchen Kollektiv fällt dann die Captopril-Szintigraphie in 31% der Fälle positiv aus und zwar mit einem positiven PW von 71% bezüglich einer mehr als 50%igen Nierenarterienstenose, wonach für diese Patientengruppe ein wesentlicher diagnostischer Gewinn aus dem nuklearmedizinischen Ergebnis abzuleiten ist. Allerdings sind von den szintigraphisch negativen Patienten immer noch 12% angiographisch positiv.

Zur Abschätzung der Wertigkeit des Verfahrens bezüglich des Vorliegens eines hRVH sind nun die Ergebnisse von *Dondi et al.* (1992) (sie fanden bei 73% ihrer Patienten mit einer NAS von mehr als 50% einen hRVH) auf diese beiden, nach dem Ergebnis der Captopril-Szintigraphie differenzierten Gruppen anzuwenden:

Danach korrelieren bei angiographisch positiven Patienten nuklearmedizinisch positive Befunde in 97% der Fälle mit einem hRVH, während sich 72% der szintigraphisch negativen Ergebnisse als diesbezüglich richtig-negativ erweisen. Insgesamt werden demnach nur 3% der szintigraphisch negativen Patienten anhand des nuklearmedizinischen Befundes falsch-negativ bezüglich des Vorliegens einer hRVH eingeschätzt.

Nach derzeitigem Wissensstand ist somit die Captopril-Szintigraphie als Methode einzuschätzen, die sich durch eine niedrige Nebenwirkungsrate sowie einen geringen technischen Aufwand auszeichnet und es gestattet, szintigraphisch unauffälligen Patienten eine weitergehende invasive Diagnostik zu ersparen. In solchen Fällen dürften nuklearmedizinische Verlaufsuntersuchungen vor allem im Hinblick auf eine möglicherweise zunehmend seitendifferente Nierenleistung (ohne Captopril) ausreichend sein. Der Anteil der Patienten mit positivem szintigraphischem Befund, der ein negatives Angiogramm aufweist (Stenose  $\leq 50\%$ ) und folglich mit hoher Wahrscheinlichkeit auch negativ bezüglich eines hRVH ist, liegt bei sorgfältiger klinischer Vorselektion mit 9% am Gesamtkollektiv sowohl bezüglich der Patientenbelastung als auch der entstehenden Kosten in einem vertretbaren Bereich.

Allerdings ist zu beachten, daß sich alle diese Ergebnisse auf einseitige Befunde beziehen; szintigraphisch beidseits positive Resultate scheinen in nahezu 60% der Fälle falsch-positiv zu sein (*Dubovsky et al., 1991*) und sollten nicht in die diagnostische Beurteilung einbezogen werden. Die Ursache hierfür ist bisher unbekannt; es ließ sich weder ein Zusammenhang mit der individuellen Nierenfunktion oder mit dem Hydrierungsstatus feststellen, noch scheint eine corticale Perfusionsstörung, die theoretisch in Betracht zu ziehen ist, dafür verantwortlich zu sein (Abbildung 6.8B). *Dondi et al.* beobachteten dieses Phänomen insbesondere bei Patienten mit einem Blutdruckabfall auf weniger als 60 mmHg diastolisch infolge

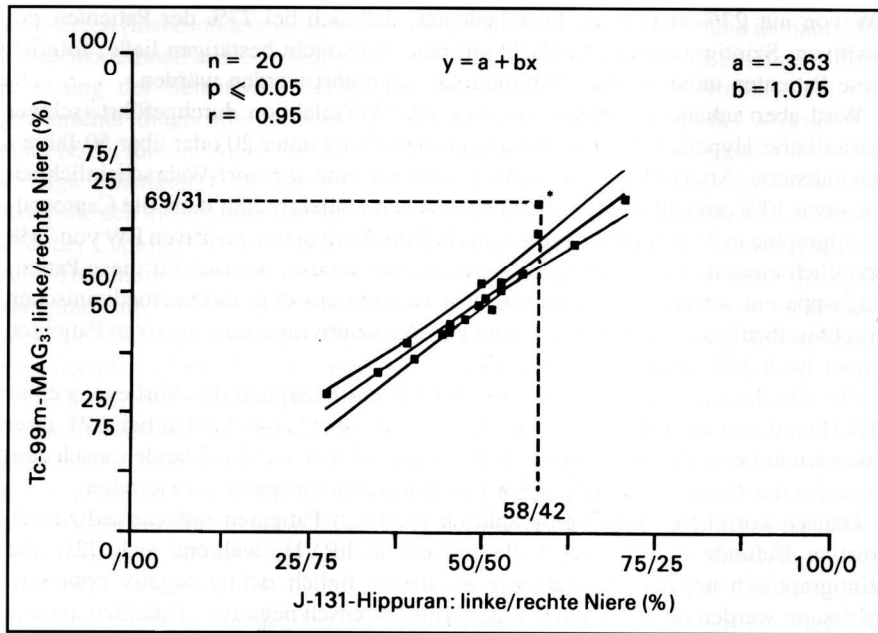


Abbildung 6.9 Ergebnisse der relativen Clearance (Seitentrennung) mit [<sup>131</sup>J]OJH bzw. mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> im Vergleich (\*Patient mit Ren mobilis rechts)

der Captopril-Gabe sowie bei solchen mit fortgeschrittenen obstruktiven Gefäßveränderungen in der Peripherie, und zwar sowohl bei Verwendung von <sup>99m</sup>Tc-DTPA (1989) als auch von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> (1991).

## 6.3 Semiquantitative Nierenfunktionsparameter

### 6.3.1 Relative Clearance (Seitentrennung)

Zur Beurteilung, ob die Berechnung der seitengetrenten Nierenfunktion mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> in ähnlicher Genauigkeit durchgeführt werden kann wie mit [<sup>131</sup>J]OJH, wurden 20 Patienten simultan jeweils 15 MBq <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> und [<sup>131</sup>J]OJH appliziert und eine Funktionsszintigraphie im Sitzen von dorsal durchgeführt. Die sowohl im <sup>99m</sup>Tc- als auch im <sup>131</sup>J-Kanal aufgenommenen Daten wurden analog der in Kapitel 3.1.3 beschriebenen Methode korrigiert. Nach einem üblichen Verfahren (Oberhausen und Romahn, 1968; Oberhausen, 1981) wurden aus den über beiden Nieren

gemessenen Impulsen zwischen der 45. und der 120. Sekunde p.i. im jeweiligen Kanal die relativen Seitenanteile berechnet und miteinander verglichen. Die Abbildung 6.6 zeigt nur bei einem Patienten einen wesentlichen Unterschied; dieser hatte eine rechtsseitige Ren mobilis, die in der aufrechten Untersuchungsposition nach caudal und ventral gewandert war und dadurch einen größeren Abstand zum Kollimator aufwies als die linke Niere. Bei der Verwendung von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> resultierte hier aus der für beide Nieren deutlich unterschiedlichen Weichteilabsorption infolge der niedrigen Energie des Radionuklids ein zu geringer Wert für die rechte Niere. Der analoge Effekt würde natürlich auch bei der Verwendung von [<sup>123</sup>J]OJH auftreten und erfordert bei entsprechender Fragestellung eine Zusatzuntersuchung, z. B. mit <sup>99m</sup>Tc-DMSA von ventral und von dorsal.

Da <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> jedoch in wesentlich höheren Aktivitätsmengen eingesetzt wird als [<sup>131</sup>J]OJH, ergeben sich bei normaler Lage beider Nieren durch die bessere Zählstatistik Vorteile für <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> bei der Berechnung der seitengetrenten Nierenfunktion. Außerdem kann dadurch das der Berechnung zugrunde liegende Zeitintervall (s. o.) verkürzt werden (bis zur 100. Sekunde p. i., siehe Abbildung 6.26), um zu gewährleisten, daß während dieser Phase noch keine Aktivität ins Hohlraumssystem ausgeschieden wurde. Dies könnte nämlich bei einer gestauten Niere zur Überschätzung des Seitenanteils der erkrankten Niere führen (Doppelfeld, 1979).

### 6.3.2 Der »Clearance-Index«

Da die parenchymale Aufnahme von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> während der Sekretionsphase die tubuläre Funktionsleistung der Nieren widerspiegelt, kann die Anzahl der zur Seitenberechnung verwendeten Impulse auch zur Abschätzung der quantitativen Nierenfunktion verwendet werden, indem man sie summiert und auf die jeweils applizierte Aktivitätsmenge bezieht (Abbildung 6.26). Da hier allerdings (im Gegensatz zur relativen Seitenberechnung) der von Patientengewicht und -größe abhängige Abstand der Nieren von der Hautoberfläche berücksichtigt werden muß, wird eine Schwächungskorrektur für <sup>99m</sup>Tc (Gates, 1982) nach Abschätzung der Nierentiefe (Tønnesen et al., 1975) vorgenommen, wie sie in ähnlicher Form auch von Schlegel und Hamway (1976) durchgeführt wurde. Das zeitnormierte Ergebnis wird als »Clearance-Index« bezeichnet.

Dieser renale Uptake ist sowohl von der Nierenfunktion als auch von der Konzentration im Plasma abhängig, da entsprechend dem Tubulären Extraktionskoeffizienten (Tabelle 4.5) pro Nierenpassage ein für jede Substanz spezifischer prozentualer Anteil aus dem Plasma entfernt wird. Bei den in der Nuklearmedizin eingesetzten Substanzmengen ist dies unabhängig von der tatsächlichen Plasmakonzentration. Somit wird notwendig, den während dieser Phase gemessenen Aktivitätszuwachs in beiden Nieren analog zur Plasmakonzentration (Kapitel 6.4.1.2) mit der

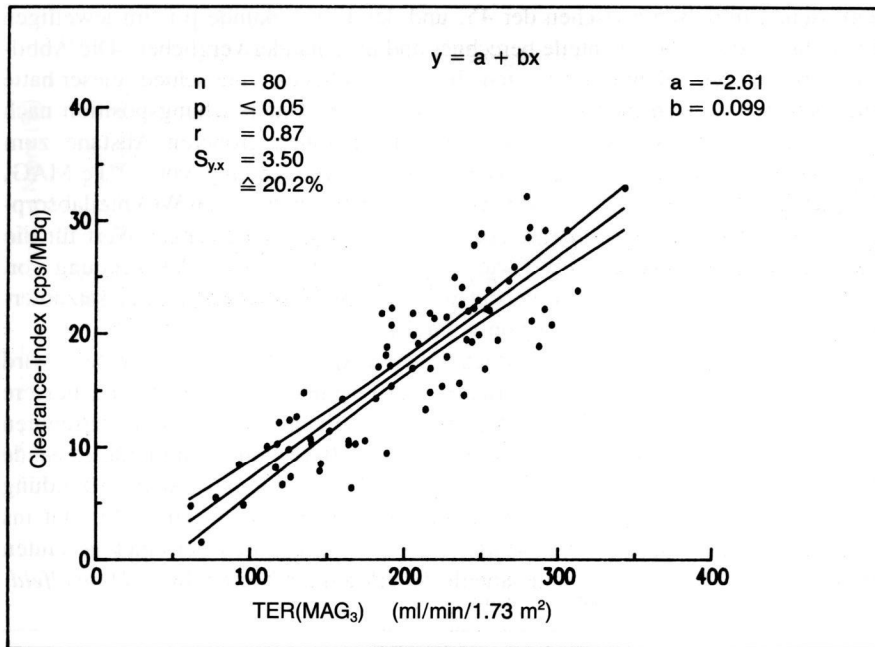


Abbildung 6.10 Korrelation des »Clearance-Index« mit der normierten TER(MAG<sub>3</sub>) nach Schwächungskorrektur (siehe Text).

tatsächlichen Körperoberfläche des Patienten zu multiplizieren und durch 1,73 m<sup>2</sup> zu dividieren.

Dieser Wert würde dann den *absoluten* Clearance-Index repräsentieren, da die gemessene Region der tatsächlichen Nierengröße des Patienten entspricht. Um diese Größe jedoch auf den »Standardmenschen« zu normieren, müßte sie, analog zum Vorgehen bei der Clearanceberechnung, mit 1,73 m<sup>2</sup> multipliziert und durch die tatsächliche Körperoberfläche des Patienten dividiert werden.

Da sich diese beiden Normierungen gegenseitig aufheben, ist bereits der *gemessene* Clearance-Index eine abhängige Größe der *normierten* Nierenclearance mit guter Korrelation (Abbildung 6.10) [cave: Der ermittelte Zahlenwert hängt deutlich vom jeweils verwendeten Kollimator-Kamera-System ab!]. Bei Erwachsenen besteht hier offensichtlich ein linearer Zusammenhang, jedoch fehlen gegenwärtig diesbezügliche Daten von Kindern. Deshalb ist nicht auszuschließen, daß diese Annahme nur hier (näherungsweise) zutrifft und sich in einem Kinderkollektiv – analog zum »theoretischen« Verteilungsvolumen (Kapitel 6.4.1.1) – eine logarithmische Abhängigkeit dieses renalen Uptakes von der Nierenfunktion ergeben würde.

Die zuletzt genannte Unklarheit ist neben anderen Problemen (Kapitel 6.3.1) ein

weiterer Grund dafür, diese einfache Methode zur Nierenfunktionsbestimmung nicht dazu zu verwenden, einen »tatsächlichen« Clearancewert zu berechnen, sondern sie vorzugsweise für intraindividuelle Verlaufsbeurteilungen (mit möglichst geringem zeitlichen Abstand und an derselben Geräteeinheit), z. B. bei Kleinkindern, bei denen keine Blutentnahme möglich war, sowie für Plausibilitätskontrollen einzusetzen. So kann ein verhältnismäßig niedriger Clearance-Index bei gleichzeitig hohem quantitativem Clearancewert ein Hinweis für eine partiell paravenöse Injektion sein; dieser Parameter kann jedoch bei entsprechender Fragestellung die quantitative Clearancebestimmung mit mindestens einer Blutabnahme nicht ersetzen.

#### 6.4 Quantitative Clearancebestimmung bei Kindern und Erwachsenen mit einer Blutentnahme

Sowohl zur Bestimmung der GFR mit einem markierten DTPA-Komplex (Russell et al., 1985; Tepe et al., 1987; Mulligan et al., 1990) oder mit [<sup>131</sup>J]Diatrizoat (Tauxe, 1986) und des ERPF mit radiojodierter Hippursäure (Tauxe et al., 1971; Tauxe et al., 1982) als auch der Tubulären Extraktionsrate von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> (Bubeck, 1988; Russell et al., 1989) stehen eine Reihe von empirisch ermittelten Algorithmen zur Verfügung, die es erlauben, nach Einmalapplikation der jeweiligen Substanz mittels einer einzigen Blutentnahme deren Nierenclearance zu bestimmen.

Tauxe et al. haben 1971 dieses Verfahren für die nuklearmedizinische Bestimmung des ERPF eingeführt. Das Prinzip beruhte darauf, die spezifischen Plasmakonzentrationen zu bestimmten Zeitpunkten nach einmaliger Verabreichung von OJH der simultan unter Gleichgewichtsbedingungen gemessenen PAH-Clearance als Maß für den ERPF zuzuordnen, um daraus empirisch Algorithmen zur ERPF-Bestimmung mit nur einer Plasmaprobe abzuleiten. Wegen des hohen Aufwandes einer steady-state-Clearanceuntersuchung, die dem »Goldstandard« entspricht, wurde alternativ sowohl von Tauxe als auch in der Folgezeit von vielen anderen Autoren die Bestimmung nach dem Zwei-Kompartiment-Modell (Sapirstein et al., 1955) mit multiplen Blutabnahmen bei fallendem Plasmaspiegel als Referenzmethode benutzt; allerdings stellt dieses Vorgehen einen Kompromiß zwischen Praktikabilität und Genauigkeit dar.

Mit dieser sogenannten »Single-Sample«-Methode steht ein einfaches und für die klinische Routine ausreichend genaues Verfahren zur Verfügung, das aber bisher nur bei Erwachsenen, nicht jedoch bei Kindern und Säuglingen anwendbar ist (Russell und Dubovsky, 1989; Mulligan et al., 1990; Blaufox, 1991; Piepsz et al., 1991; Shore, 1991). Insbesondere seit der Einführung von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> hat die Nachfrage nach einer derart einfachen Clearancebestimmungsmethode bei Kindern deutlich zugenommen (Gordon et al., 1991; Piepsz et al., 1991), da dieses Radiopharmakon ständig verfügbar ist und sich wegen der günstigen physikalischen Eigenschaften von <sup>99m</sup>Tc besonders gut für pädiatrische Untersuchungen eignet.

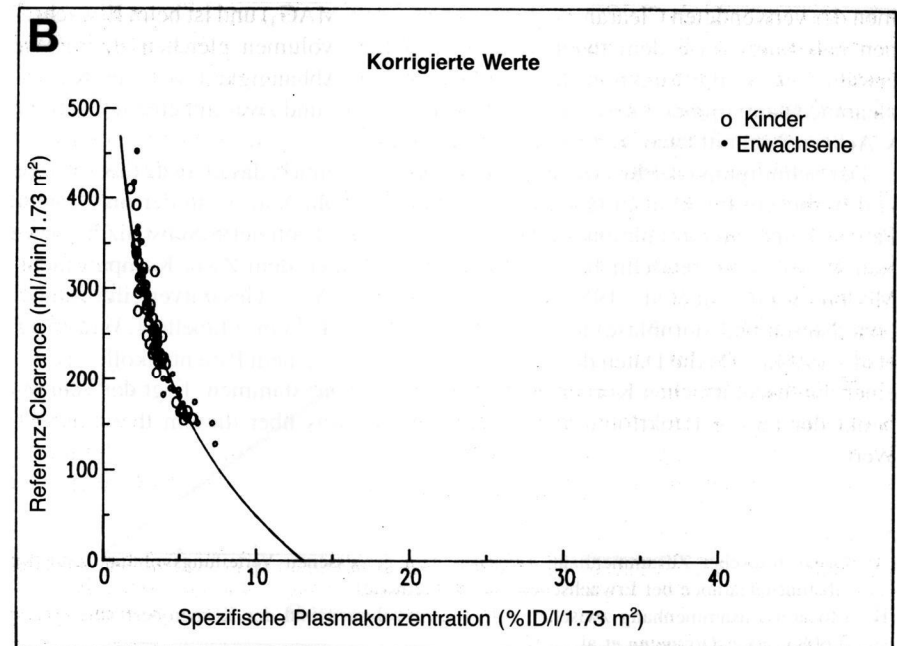
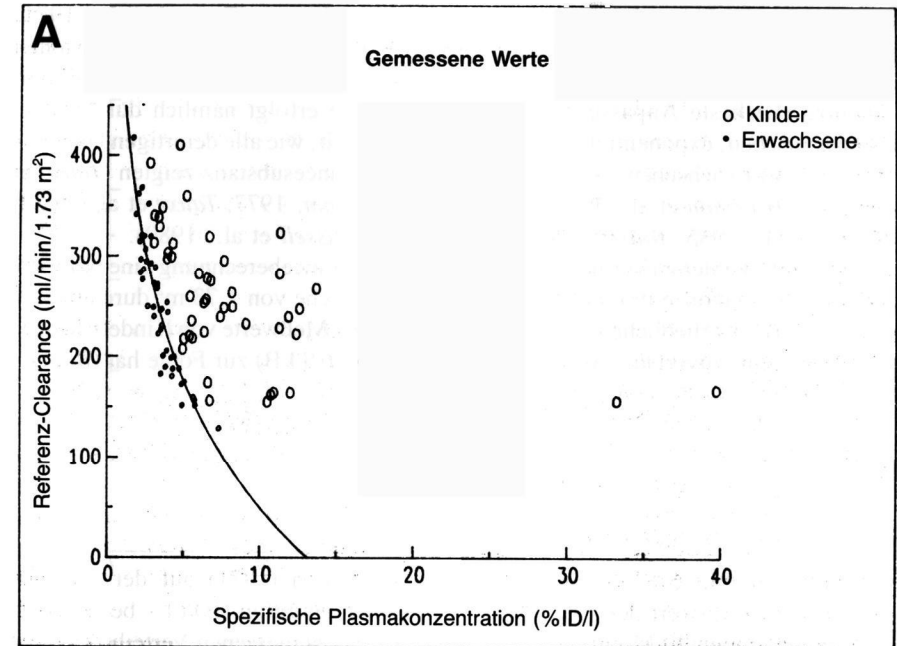


Tauxe und Mitarbeiter haben zwar bereits 1975 Algorithmen zur ERPF-Bestimmung bei Kindern und in der Folgezeit verschiedene Autoren solche zur Bestimmung der GFR vorgestellt (Tauxe et al., 1987; Tepe et al., 1987; Ham und Piepsz, 1991), jedoch basieren alle diese Formeln auf rein empirischen Daten, die zwar an Kinderkollektiven ermittelt wurden, aber ganz erheblich vom Alter bzw. von den Körpermaßen und damit vom Verteilungsvolumen der untersuchten Patienten abhängig sind. Ebenso wie bei GFR-Bestimmungen ein pathologisch vergrößertes extrazelluläres Volumen berücksichtigt werden sollte (White und Strydom, 1991), müßten für bestimmte Lebenszeiträume bzw. für verschiedene Körperoberflächenbereiche eine ganze Reihe solcher Algorithmen zur Verfügung stehen, da sich mit den Körpermaßen der Verteilungsraum der Clearancesubstanz, der den kritischen Punkt bei Single-Sample-Methoden darstellt (Summerville et al., 1990), ändert. Der Ansatz im Bestreben, die bisher (bei Erwachsenen) verwendeten Algorithmen durch Berücksichtigung der individuellen Körpermaße genauer und universell anwendbar zu machen (Bubeck et al., 1990b), was sich zunächst aus Mangel an Kinderdaten zur Validierung verzögerte, basiert auf folgender Überlegung:

Die spezifische Plasmakonzentration ( $c/ID = \text{Konzentration bezogen auf die injizierte Aktivitätsdosis}$ ), die zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Applikation einer renal eliminierten Substanz gemessen wird, ist nicht nur von der individuellen Nierenfunktion, sondern auch vom Verteilungs- bzw. Plasmavolumen des untersuchten Patienten abhängig. Da das Plasmavolumen eine lineare Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KO) aufweist (Moens et al., 1962; Nadler et al., 1962; Retzlaff et al., 1969; Dissmann et al., 1971; Boer, 1984), verhält sich die Plasmakonzentration reziprok zur Körperoberfläche, welche wiederum für die Körperdimensionen (Größe und Gewicht) repräsentativ ist. Das heißt, wenn zum Beispiel die körperoberflächenkorrigierte Clearance eines Erwachsenen genauso groß ist wie die eines Kindes, dessen KO nur ein Drittel so groß ist, dann ist die spezifische Plasmakonzentration der Clearancesubstanz bei diesem Kind im Vergleich dreimal so hoch. Wird dieser Aktivitätsspiegel – wie bisher bei Erwachsenen üblich – ohne Korrektur zur Berechnung der Clearance des Kindes eingesetzt, resultiert meistens ein deutlich zu niedriger Wert, der auch durch die anschließende Normierung der Nierenfunktion auf die Standardkörperoberfläche von  $1,73 \text{ m}^2$  unrealistisch bleibt (siehe auch Abbildung 6.14).

Die Ursache hierfür ist der bei Kindern erhebliche Einfluß der erwähnten linearen Korrelation zwischen dem Plasmavolumen und der Körperoberfläche auf das gemessene Verteilungsvolumen, das dem Kehrwert der spezifischen Plasmakonzentration entspricht. In diesen Fällen kann das gemessene Verteilungsvolumen auch nicht

Abbildung 6.11 Die 30 min p.i. gemessene Plasmakonzentration (in Prozent der injizierten Aktivitätsdosis) zeigt nur dann eine strenge Abhängigkeit von der normierten Nierenclearance, wenn auch sie auf  $1,73 \text{ m}^2$  KO normiert wurde (A versus B). Die »Ausreißer« in A entsprechen den Werten von Säuglingen.



annähernd mit dem »theoretischen« Verteilungsvolumen (Tauxe et al., 1971) gleichgesetzt werden, das bei Erwachsenen (die bezüglich der Körperdimensionen ein relativ homogenes Kollektiv darstellen) *nicht-linear* von der Nierenfunktion abhängt. Die beste Anpassung an solche Meßwerte erfolgt nämlich durch einen logarithmischen, exponentiellen oder parabolischen Fit, wie alle derartigen Untersuchungen an Erwachsenen unabhängig von der Clearancesubstanz zeigten (Tauxe et al., 1971; Hagstam et al., 1974; Groth und Tengstrom, 1977; Tauxe et al., 1982; Russell et al., 1985; Tauxe, 1986; Bubeck, 1988; Russell et al., 1989).

Um diesen Fehler zu vermeiden, muß vor der Clearanceberechnung eine Normierung der Plasmakonzentration auf eine Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> durchgeführt werden, die eine erhebliche Annäherung vor allem der Meßwerte von Kindern an den erwarteten Kurvenverlauf (Abbildung 6.11 A versus 6.11 B) zur Folge hat (Bubeck et al., 1993b).

#### 6.4.1 Verfahren

##### 6.4.1.1 Theoretische Herleitung

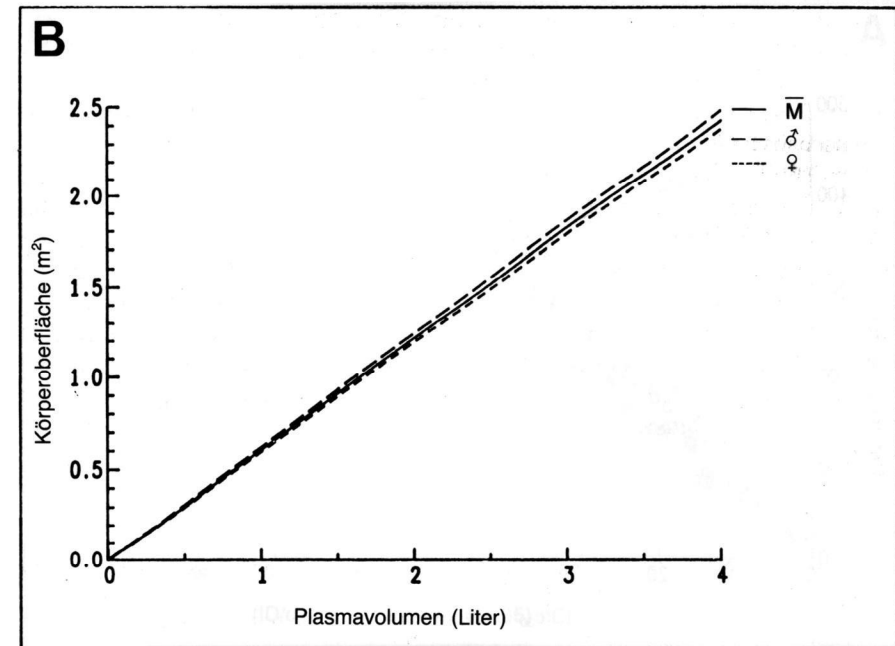
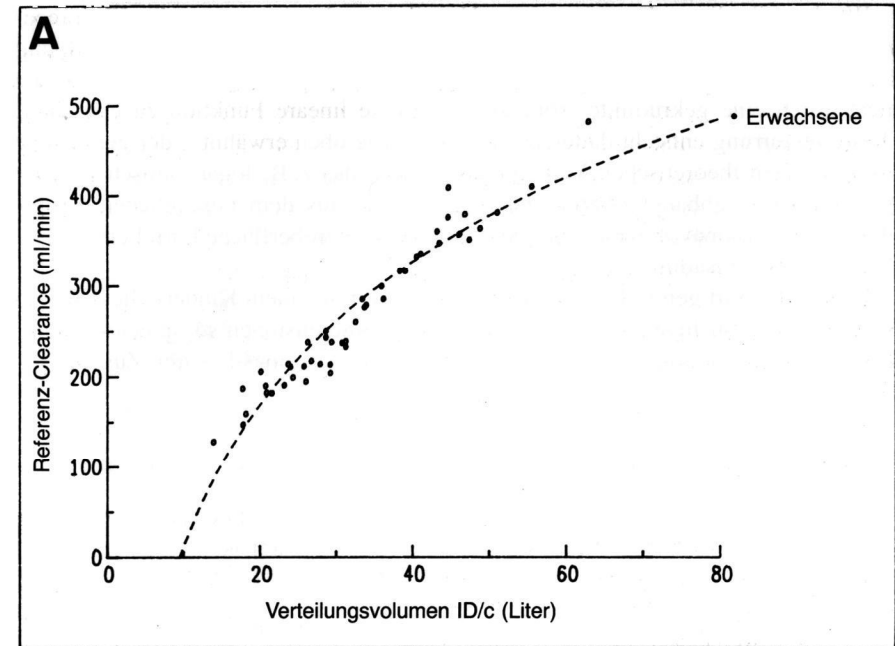
Der in Abbildung 6.12 A nach dem Tauxe-Verfahren (1971) auf der x-Achse aufgetragene Kehrwert der spezifischen Plasmakonzentration (ID/c) – beispielhaft für Blutentnahmen 30 Minuten p. i. – entspricht dem gemessenen Verteilungsvolumen der verwendeten Clearancesubstanz (hier <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>) und ist beim Erwachsenen näherungsweise dem theoretischen Verteilungsvolumen gleichzusetzen. Wie erwähnt, weist die Funktion dieses Parameters in Abhängigkeit von der Nieren-clearance dann immer einen gekrümmten Verlauf auf, und zwar mit einem positiven x-Achsenabschnitt, was wie folgt zu erklären ist:

Der Schnittpunkt der Kurve mit der x-Achse repräsentiert das kleinste theoretische und in diesem Punkt auch tatsächliche Verteilungsvolumen, wenn der untersuchte Patient keine Nierenfunktion aufweist, das heißt die applizierte Substanz befindet sich zu 100% im tatsächlichen Verteilungsraum. Nach dem Zwei-Kompartiment-Modell (Sapirstein et al., 1955) beträgt dieser ( $V_1 + V_2$  = Gesamtverteilungsraum ohne Nieren und Harnblase) für <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> 7,05 l/1,73 m<sup>2</sup> (Tabelle 4.3) (Bubeck et al., 1990a). Da die Daten der Abbildung 6.12 A von einem Patientenkollektiv mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,85 m<sup>2</sup> stammen, liegt der Schnittpunkt der an die Punktfolge angepaßten Kurve etwas über diesem theoretischen Wert.

#### Abbildung 6.12

(A) Logarithmischer Zusammenhang zwischen dem gemessenen Verteilungsvolumen und der Absolut-Clearance bei Erwachsenen (Tauxe-Methode).

(B) Linearer Zusammenhang zwischen dem Plasmavolumen und der Körperoberfläche ( $y_{\bar{M}} = 0,608 x$ ; nach Dissmann et al., 1971).

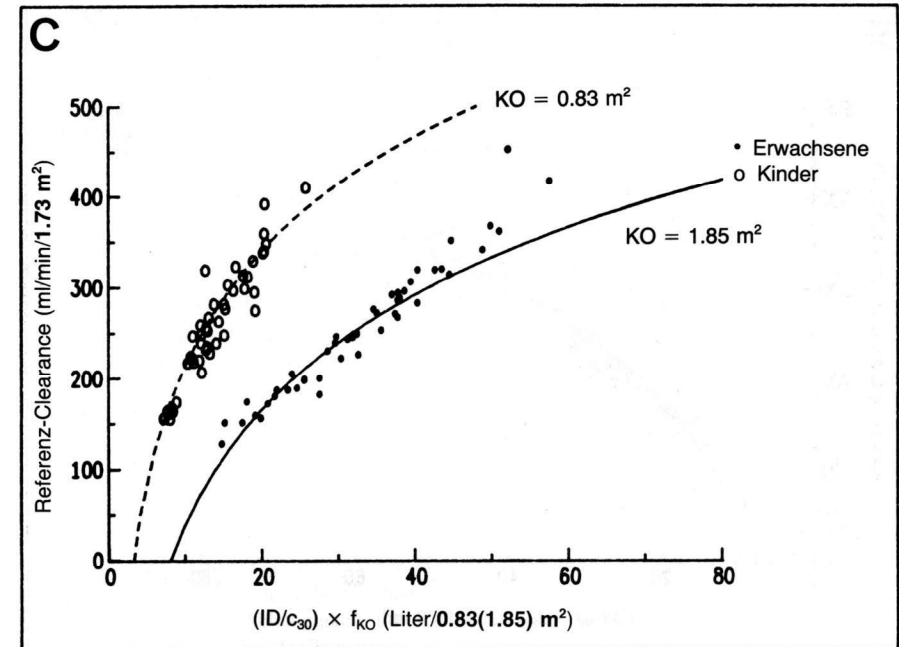
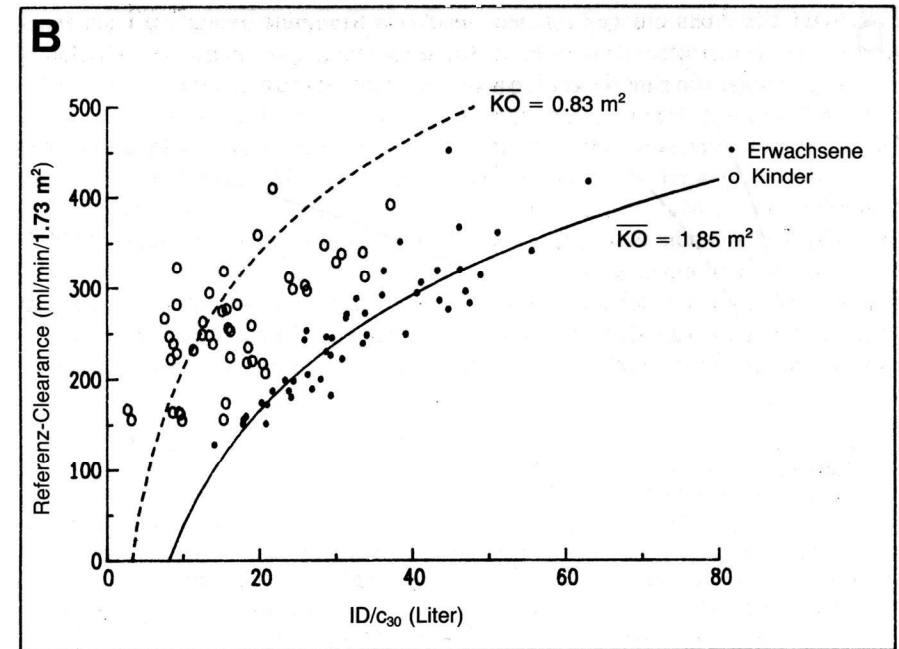
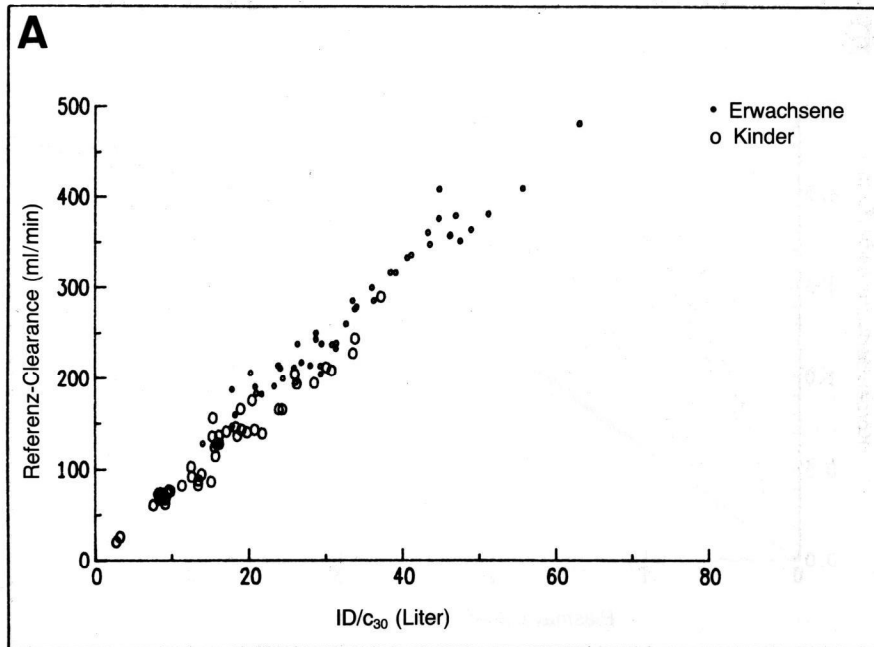


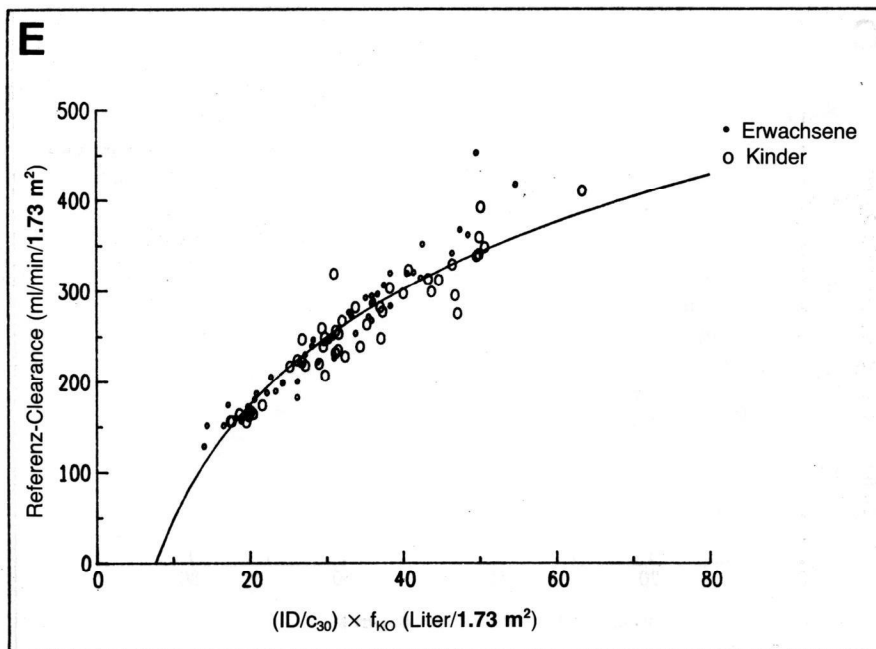
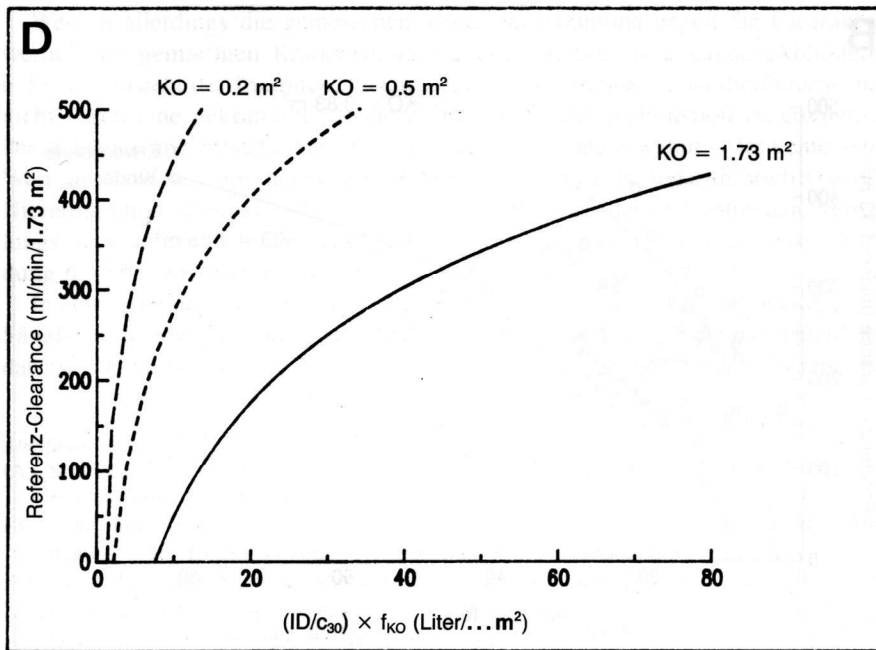
Werden allerdings die gemessenen Verteilungsvolumina gegen die Clearancewerte einer gemischten Kinder-/Erwachsenenpopulation aufgetragen (Abbildung 6.13 A), entsteht der Eindruck, hier wäre die beste Anpassung an die Punktwolke nicht durch eine gekrümmte, sondern durch eine lineare Funktion zu erreichen. Diese Verzerrung entsteht dadurch, daß sich – wie oben erwähnt – der gemessene Wert aus dem theoretischen Verteilungsvolumen, das z. B. logarithmisch von der Nierenfunktion abhängt (Abbildung 6.12 A), und aus dem tatsächlichen Verteilungs- bzw. Plasmavolumen, das linear mit der Körperoberfläche korreliert (Abbildung 6.12 B), zusammensetzt.

In einem derart gemischten Kollektiv – aber auch in einem Kinderkollektiv vom Säugling bis zum Jugendlichen – sind die Körperdimensionen so unterschiedlich, daß, wie in Abbildung 6.13 A, der subjektive Eindruck eines linearen Zusammen-

Abbildung 6.13

- (A) Scheinbar lineare Abhängigkeit des Verteilungsvolumens von der Absolut-Clearance in einem gemischten Kollektiv.  
 (B) Eindeutige Trennung der Meßwerte von Kindern von denen von Erwachsenen durch Auftragung gegen die bereits körperoberflächennormierte Nierenclearance.  
 (C) Durch Normierung der gemessenen Plasmakonzentrationen der Kinder auf ihre Durchschnittskörperoberfläche von  $0,83 \text{ m}^2$  und der der Erwachsenen auf  $1,85 \text{ m}^2$  ergibt sich eine deutliche Annäherung der Punkte an die vorberechneten Kurven.





hangs entsteht, dessen Kurvenfit nur einen einzigen Schnittpunkt mit der x-Achse aufweist. Es kann jedoch keine einzelne Kurve – auch nicht näherungsweise – für ein solches Kollektiv die Randbedingung erfüllen, wonach ihr Schnittpunkt mit der x-Achse dem tatsächlichen Verteilungsvolumen ( $V_1 + V_2$ ) entspricht, weil sich mit abnehmender Körperoberfläche der untersuchten Patienten das Verteilungsvolumen verringert und sich deshalb der Schnittpunkt der Kurve mit der x-Achse nach links verschieben muß.

Die in Abbildung 6.13 A konfluierende Punktwolke läßt sich eindeutig dadurch trennen, daß das gemessene Verteilungsvolumen nicht gegen die absolute Clearance in ml/min, sondern gegen die körperoberflächenkorrigierte Clearance in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> aufgetragen wird (Abbildung 6.13 B). Die durchschnittliche Körperoberfläche der hier untersuchten Kinder betrug 0,83 m<sup>2</sup> und die der Erwachsenen 1,85 m<sup>2</sup>, so daß je eine Punktwolke für das Kinder- und eine für das Erwachsenenkollektiv abzuleiten ist. Die entsprechenden Kurven weisen unterschiedliche Schnittpunkte mit der x-Achse auf, entsprechend der aufgrund der anatomischen Größenverhältnisse unterschiedlichen tatsächlichen Verteilungsvolumina in den jeweiligen Patientengruppen.

Wird in einem weiteren Schritt die gemessene Plasmakonzentration der Kinder normiert, indem sie mit der tatsächlichen, individuellen KO multipliziert und anschließend durch 0,83 m<sup>2</sup> (siehe oben) dividiert wird und analog bei den Erwachsenen diese Normierung auf 1,85 m<sup>2</sup> erfolgt, nimmt die Streuung um die vorberechneten Kurven ganz erheblich ab (Abbildung 6.13 C). Dies würde bedeuten, daß die bei Clearanceberechnungen zugrundezulegenden Algorithmen in Abhängigkeit von der Körperoberfläche der untersuchten Patienten ausgewählt werden müßten, entsprechend der verschiedenen Kurvenverläufe in Abbildung 6.13 D.

Ein sehr einfacher und zugleich der einzige Weg, dies zu umgehen, besteht darin, die beim jeweiligen Individuum gemessene Plasmakonzentration sofort auf 1,73 m<sup>2</sup> KO zu normieren und diesen Wert dann gegen den ebenfalls auf 1,73 m<sup>2</sup> KO bezogenen Clearancewert der Referenzmethode aufzutragen (Abbildung 6.13 E). An die so erhaltene Punktwolke ist dann – auch bei gemischten Kollektiven – die von Erwachsenen bekannte gekrümmte Funktion anzupassen. Der Schnittpunkt mit der x-Achse entspricht dann – wie gefordert – näherungsweise dem Verteilungsvolumen von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> in einem »Standardmenschen« von etwa 7 1/1,73 m<sup>2</sup>. Eine

◁ *Abbildung 6.13* (Fortsetzung)

- (D) Theoretische Kurvenverläufe für Patientenkollektive bestimmter Körperoberflächenbereiche.  
 (E) Durch Normierung aller gemessenen Plasmakonzentrationen auf 1,73 m<sup>2</sup> KO und Auftragung gegen die normierte Nierenclearance erfolgt eine Konfluenz der Punktwolken beider Kollektive, deren Abhängigkeit durch eine einzige Funktion – vom Säugling bis zum Erwachsenen – zu beschreiben ist.

Kind (17 kg, 99 cm)                      Erwachsener (80 kg, 181 cm)

Körperoberfläche: 0.67 m<sup>2</sup>                      2.0 m<sup>2</sup>  
 $f_{ko}$ : 2.6                      0.87

Referenz-Clearance: 190 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

absolut: 66 ml/min                      220 ml/min

Single-Sample Clearance (30 min p. i.):

Algorithmus:  $TER(MAG_3) = -372 + 183 \ln(ID/c_{30})$

gemessene Konzentration: 12.0% ID/l		4.0% ID/l	
früher: 16 ml/min	jetzt: $c_{30}/2.6 = cn_{30} =$	früher: 217 ml/min	jetzt: $c_{30}/0.87 = cn_{30} =$
↓ × 2.6	↓ 4.6% ID/l	↓ × 0.87	↓ 4.6% ID/l
42 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	191 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	189 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	191 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>

Abbildung 6.14 Berechnungsbeispiel zum Vergleich der bisherigen Methode mit dem neuen Verfahren unter Zugrundelegung des gleichen Algorithmus (siehe Text).

geringfügige Abweichung nach oben ist mit der alternativen hepatobiliären Elimination solcher Substanzen bei fehlender oder sehr schlechter Nierenfunktion zu vereinbaren (Fritzberg et al., 1982).

Hier ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß die Kurven in diesen Abbildungen nicht mathematisch an die jeweils gezeigten Punktwolken angepaßt wurden, sondern den unter Gleichgewichtsbedingungen an Erwachsenen ermittelten Algorithmen (Kapitel 6.4.2.1) entsprechen und in den Abbildungen 3B und 3C nur auf die jeweilige Körperoberfläche des untersuchten Kollektivs bzw. in Abbildung 3E auf 1,73 m<sup>2</sup> normiert wurden.

#### 6.4.1.2 Anwendung

Für den generellen Einsatz von bisher bei Erwachsenen angewandten Algorithmen – sowohl zur Bestimmung der GFR als auch des ERPF und unabhängig von der verwendeten Clearancesubstanz – ist die einzige Voraussetzung, daß die jeweiligen Formeln an einem Kollektiv ermittelt wurden, dessen durchschnittliche Körperoberfläche nicht wesentlich von 1,73 m<sup>2</sup> abwich (ca. ± 5%). Für zukünftige Berechnungen muß dann die gemessene Plasmakonzentration mit der tatsächlichen Körperoberfläche des untersuchten Patienten (DuBois und DuBois, 1916) multipliziert und durch 1,73 m<sup>2</sup> dividiert werden (Abbildung 6.14). Wird die derart normierte Plasma-

konzentration (cn) in den bisher verwendeten Algorithmus eingesetzt, resultiert als Ergebnis bereits die KO-korrigierte Nierenclearance in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>(!), da die Basisdaten von einem »Quasi-Standardkollektiv« stammen.

#### 6.4.2 Validierung

##### 6.4.2.1 Patienten und Material

Die Berechnung der neuen Algorithmen erfolgte anhand der vorliegenden Daten von Erwachsenen (n = 31) mit einer Körperoberfläche von 1,79 ± 0,17 m<sup>2</sup>, mit denen auch die früheren, nur für Erwachsene gültigen Algorithmen berechnet worden waren (Bubeck, 1988; Bubeck et al., 1990b). Dabei wurden den Patienten 10 min (n = 13), 17 min (n = 15), 25 min (n = 27), 30 min (n = 25) bzw. 44 min (n = 16)

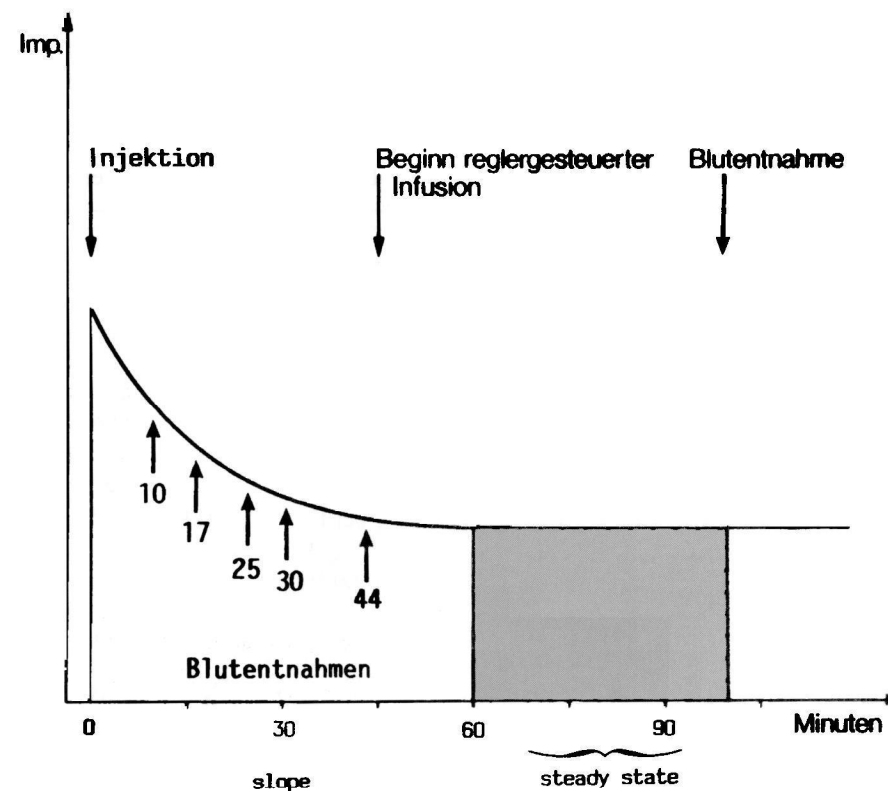


Abbildung 6.15 Versuchsablauf der empirischen Ermittlung von Algorithmen zur slope-Clearancebestimmung mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>

nach einmaliger Applikation von 15 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  jeweils 5 ml Blut entnommen und die Plasmaproben im Bohrloch gemessen. Unmittelbar im Anschluß daran erfolgte eine Clearancebestimmung unter Gleichgewichtsbedingungen (Abbildung 6.15) mit einem rückkoppelungsgesteuerten Infusionspumpensystem nach dem in Kapitel 3.1.3 beschriebenen Verfahren.

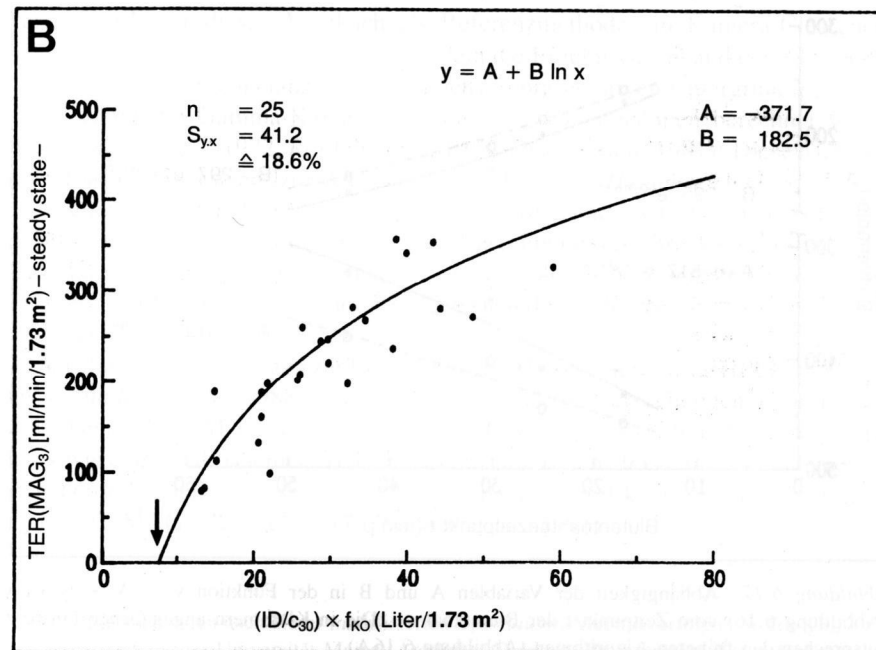
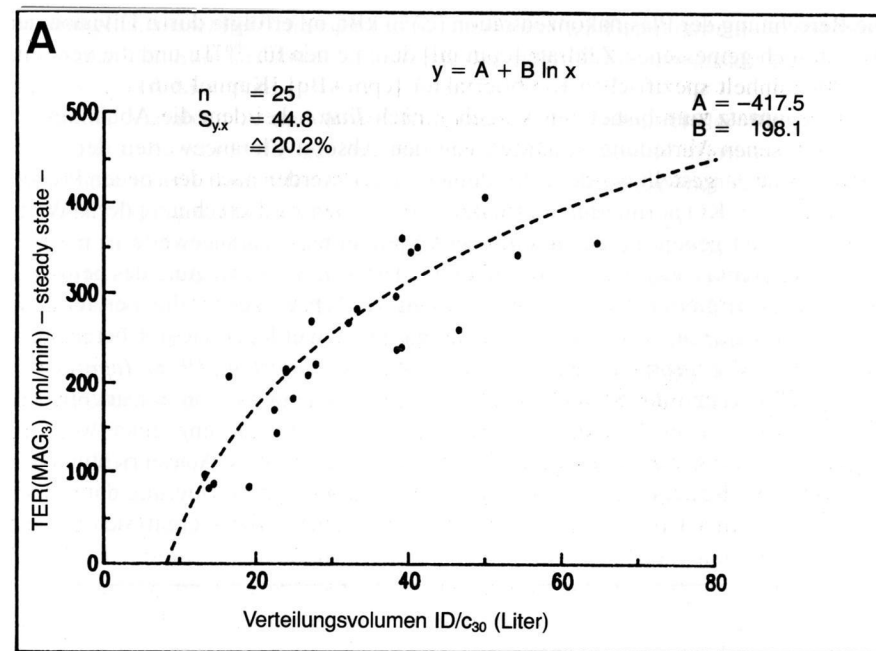
Diese steady state-Clearancedaten dienten als Referenz und wurden gegen die Reziprokwerte der spezifischen Plasmakonzentrationen zum jeweiligen Blutentnahmezeitpunkt aufgetragen. An die fünf Punktwolken (entsprechend den fünf Blutentnahmezeitpunkten) wurden mathematisch Kurven verschiedener Funktionen (parabolisch, exponentiell und logarithmisch) optimal angepaßt. Da sich die Standardabweichungen ( $S_{y,x}$ ) bei Verwendung der unterschiedlichen Funktionen nicht signifikant voneinander unterschieden (Bubeck, 1988), erfolgte die Entscheidung für die geeignetste nach pragmatischen Gesichtspunkten: die parabolische Funktion verläuft nicht monoton, das heißt, nach Überschreiten des Kurvenmaximums in x-Richtung (möglich bei sehr guter Nierenfunktion) werden zu niedrige Clearancewerte berechnet. Die exponentielle Funktion verläuft zwar ebenso wie die logarithmische monoton, jedoch asymptotisch gegen ein Maximum, was aus physiologischer Sicht nicht zu begründen ist. Außerdem erfordert ihre Verwendung die Berechnung von drei Zeitvariablen, während die logarithmische Funktion nur zwei solche Coeffizienten beinhaltet. Aus diesen Gründen wurde die logarithmische Funktion der Form  $y = A + B \ln x$  gewählt.

Hierin sind nach dem neuen Verfahren:

y	= TER (MAG <sub>3</sub> )	[ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]
x	= ID/cn <sub>t</sub> = theoretisches Verteilungsvolumen	[1]
A, B	= Zeitvariablen	[ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]
t	= Zeitpunkt der Blutabnahme p. i.	[min]
ID	= injizierte Aktivitätsdosis	[MBq]
cn <sub>t</sub>	= c <sub>t</sub> /f <sub>KO</sub> = normierte Plasmakonzentration bei t	[kBq/ml/1,73 m <sup>2</sup> ]
f <sub>KO</sub>	= 1,73 m <sup>2</sup> /KO	
KO	= Gewicht <sup>0,425</sup> [kg] · Größe <sup>0,725</sup> [cm] · 0,007184	[m <sup>2</sup> ]

Abbildung 6.16

- (A) Basisdaten zur Ermittlung von Algorithmen zur TER(MAG<sub>3</sub>)-Bestimmung nach der *Tauxe*-Methode bei Erwachsenen: Die Referenz-Clearancewerte wurden unter Gleichgewichtsbedingungen ermittelt.
- (B) Optimierung der Algorithmen durch Normierung der Meßwerte beider Achsen auf 1,73 m<sup>2</sup> KO. Der x-Achsenabschnitt (Pfeil) korreliert mit dem tatsächlichen Verteilungsvolumen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  beim »Standardmensch«.



Die Berechnung der Plasmakonzentration ( $c_t$ ) in kBq/ml erfolgte durch Division der im Bohrloch gemessenen Zählrate [cpm/ml] durch einen für  $^{99m}\text{Tc}$  und die verwendete Meßeinheit spezifischen Kalibrierfaktor [cpm/kBq] (Kapitel 6.6).

Im Gegensatz zum bisherigen Vorgehen nach *Tauxe*, bei dem die Abhängigkeit der gemessenen Verteilungsvolumina von den Absolut-Clearancewerten der Referenzmethode dargestellt wurde (Abbildung 6.16 A), werden nach dem neuen Prinzip die auf  $1,73 \text{ m}^2$  KO normierten Plasmakonzentrationen zur Berechnung der x-Werte verwendet und gegen die ebenfalls bereits normierten Clearancewerte in ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$  (y-Achse) aufgetragen (Abbildung 6.16 B). Eine Auftragung des gemessenen (nicht-korrigierten) Verteilungsvolumens (x-Achse) gegen die bereits KO-normierte Clearance, wie sie zunächst vorgenommen wurde, zeigte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher (*Chatterton*, 1978; *Tepe* et al., 1987), daß dadurch die Standardabweichung der Meßpunkte von der angepaßten Kurve zunahm. Dies ist damit zu erklären, daß die Einführung einer weiteren Variablen (KO) in die Clearancemeßwerte (also nur in der y-Achsenrichtung) zu einer größeren Streuung der Punkte führt. Bei zusätzlicher Normierung der individuellen Werte in x-Richtung auf ein »mittleres« Plasmavolumen ergab sich bei den

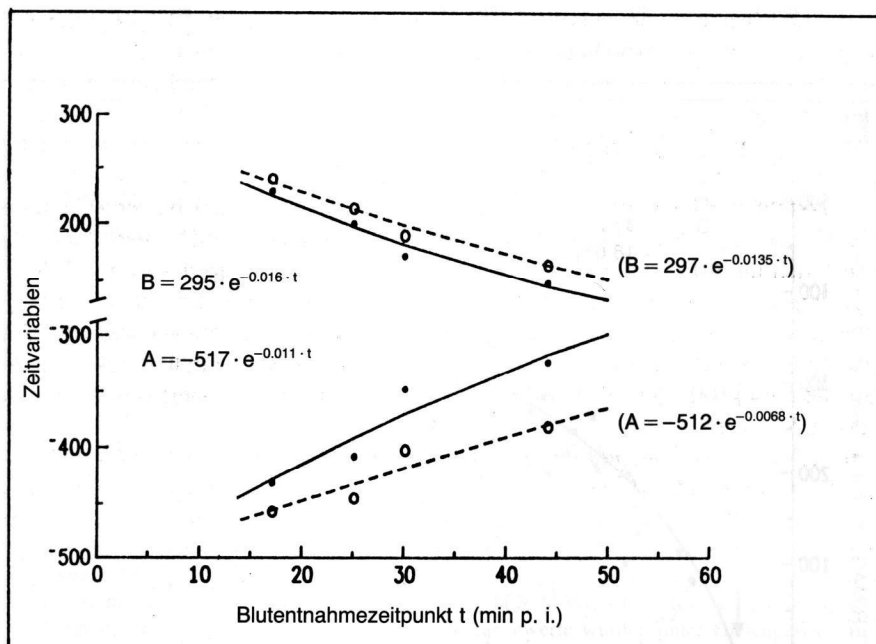


Abbildung 6.17 Abhängigkeit der Variablen A und B in der Funktion  $y = A + B \ln x$  (Abbildung 6.16) vom Zeitpunkt  $t$  der Blutentnahme. Die in Klammern angegebenen Formeln entsprechen den früheren Algorithmen (Abbildung 6.16 A).

ursprünglich ausschließlich an Erwachsenen ermittelten Daten nur eine so minimale Änderung der Standardabweichung, daß der richtige Lösungsansatz damit nicht bewiesen werden konnte.

Da die Variablen A und B des Kurvenfits vom Zeitpunkt der Blutentnahme abhängig sind, wurde die geeignetste mathematische Funktion ermittelt, mit der dann diese Coeffizienten für jeden beliebigen Blutabnahmezeitpunkt zu berechnen sind (Abbildung 6.17).

Die neuen Algorithmen wurden für Kinder durch Vergleich mit analogen Ergebnissen bei Erwachsenen validiert. Das Kinderkollektiv bestand aus 46 Patienten im Alter zwischen 9 Tagen und 14 Jahren ( $6,05 \pm 3,99$  Jahre) mit einem Gewicht zwischen 3,9 und 49 kg ( $22,6 \pm 11,8$  kg) und einer Körperoberfläche von 0,22 bis  $1,51 \text{ m}^2$  ( $0,83 \pm 0,33 \text{ m}^2$ ). Das Vergleichskollektiv (47 Erwachsene) wies eine Körperoberfläche von  $1,85 \pm 0,23 \text{ m}^2$  und ein durchschnittliches Körpergewicht von  $75 \pm 17,4$  kg auf.

Die Berechnung der TER(MAG<sub>3</sub>) nach der Single-Sample-Methode erfolgte auf der Grundlage von Blutentnahmen 30 min p. i. Bei Kindern wurde sie außerdem anhand von Blutabnahmen 20 (n = 40), 25 (n = 45), 35 (n = 9) und 40 (n = 21) min p. i. durchgeführt, um das optimale Zeitintervall für die Blutentnahme zu ermitteln.

Da eine Clearancebestimmung im steady state (wie in Kapitel 3.1.3 beschrieben) bei Kindern und insbesondere bei Kleinkindern wegen der Dauer und wegen des absoluten Bewegungsverbots während der Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, wurde für diesen Vergleich als Referenzmethode ein Kamera-Clearancebestimmungsverfahren angewandt\*, bei dem die Ergebnisse anhand des Aktivitätsabfalls in einer für den Ganzkörper möglichst repräsentativen Untergrundregion im Gesichtsfeld der Gamma-Kamera und aus zwei Blutabnahmen berechnet wurde (*Oberhausen* et al., 1972; *Rohloff* et al., 1974; *Oberhausen*, 1981). Diese Methode eignet sich insbesondere zur Anwendung bei Kindern (*Heidenreich* et al., 1981).

In einem zweiten Erwachsenenkollektiv wurden die nach dem neuen Prinzip gewonnenen Ergebnisse mit denen des alten Berechnungsverfahrens – jeweils auf der Grundlage von nur einer Blutentnahme – verglichen. Dabei handelte es sich um 86 Patienten mit einem Gewicht von  $71 \pm 12,6$  kg und einer Körperoberfläche zwischen 1,36 und  $2,34 \text{ m}^2$ .

Bei allen Untersuchungen zur Ermittlung der Algorithmen wurde HPLC-gereinigtes (*Brandau* et al., 1988) und bei den Vergleichsuntersuchungen kommerziell erworbenes  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> verwendet (*Mallinckrodt Medical*, Petten, Holland). Letzteres wies eine radiochemische Reinheit von mindestens 95% auf und unterschied sich damit im renalen Ausscheidungsverhalten nicht signifikant von HPLC-gereinigtem  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> (Kapitel 6.4.3) (*Bubeck* et al., 1991).

\* Alle Untersuchungen nach dieser modifizierten *Oberhausen*-Methode erfolgten in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Mainz (Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Klaus Hahn).

### 6.4.2.2 Ergebnisse

Die steady state-Clearancewerte der insgesamt 31 erwachsenen Patienten (Basisdaten) lagen absolut bei  $222 \pm 90$  (53–407) ml/min und normiert bei  $210 \pm 78$  (63–357) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Die Standardabweichung  $S_{y,x}$  der gemessenen Werte von der bisher verwendeten Funktion (herkömmliche Auftragsmethode, Abbildung 6.16 A) unterscheidet sich nur geringfügig von der nach dem neuen Prinzip unter Verwendung der optimierten Algorithmen (Abbildung 6.16 B) und beträgt 20,2% bzw. 18,6% des jeweiligen durchschnittlichen y-Wertes.

Die Zeitvariablen A und B weisen eine exponentielle Abhängigkeit der allgemeinen Form  $y = a \cdot e^{-b \cdot x}$  vom Blutabnahmezeitpunkt t auf (Abbildung 6.17), wenn der 10-Minuten-Wert ausgeschlossen wird. Dies erklärt die deutlich unterschiedliche Standardabweichung zwischen der gefitteten Kurve und der nach dem Algorithmus berechneten Kurve beim 10-Minuten-Wert (Tabelle 6.2). Die letzte Spalte in dieser Tabelle zeigt außerdem, daß die Standardabweichung bei Anwendung der alten Algorithmen auf das neue Verfahren (Abbildung 6.17, in Klammern) nur geringfügig höher ist als bei Verwendung der neuen Algorithmen.

Werden analog zu den Abbildungen 6.16 A/B die Meßwerte von Kindern aufgetragen, zeigt sich die erhebliche Reduzierung der Standardabweichung von 50,9% (Abbildung 6.18 A) auf 8,4% (Abbildung 6.18 B). Hier ist zu beachten, daß sich  $S_{y,x}$  auf die an der y-Achse aufgetragenen Werte bezieht, die bei einer

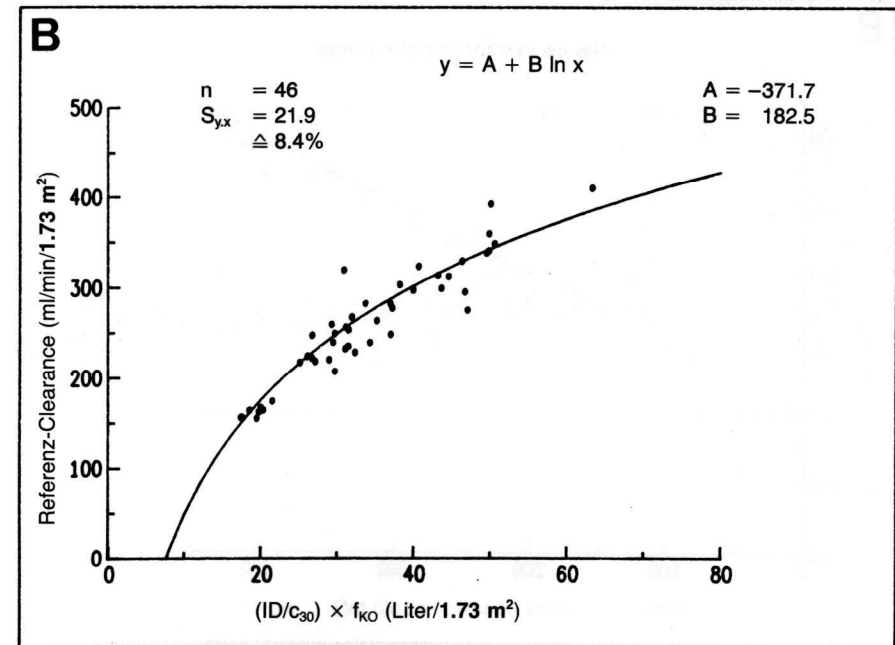
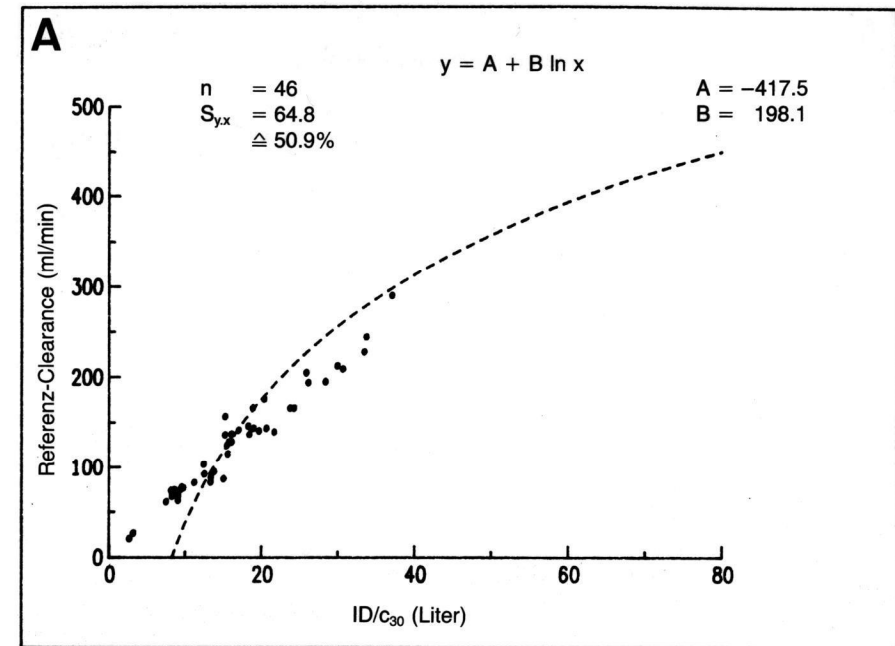
**Tabelle 6.2** Standardabweichung bei Verwendung der Funktion  $y = A + B \ln x$  (die in Klammern angegebenen Prozentwerte beziehen sich bei der bisherigen Methode auf den durchschnittlichen Absolut-Clearancewert von 222 ml/min und beim neuen Verfahren auf die normierte Durchschnittsclearance von 210 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Zeitpunkt der Blutentnahme t [min p.i.]	Standardabweichung $S_{y,x}$				
	Bisherige Methode [ml/min](%)		Neues Verfahren [ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ](%)		
	gefittet	alte Algorithmen	gefittet	neue Algorithmen	alte Algorithmen
10	34.6 (16.4)	74.9 (33.7)	41.8 (19.9)	75.1 (35.8)	71.1 (33.9)
17	33.3 (15.0)	35.2 (15.9)	34.6 (16.5)	35.8 (17.0)	35.0 (16.7)
25	42.0 (18.0)	42.8 (19.3)	39.8 (19.0)	40.5 (19.3)	41.9 (20.0)
30	43.3 (19.5)	44.8 (20.2)	37.2 (17.7)	41.2 (18.6)	45.5 (21.7)
44	37.9 (17.1)	38.5 (17.3)	34.4 (16.4)	34.8 (16.6)	38.0 (18.1)

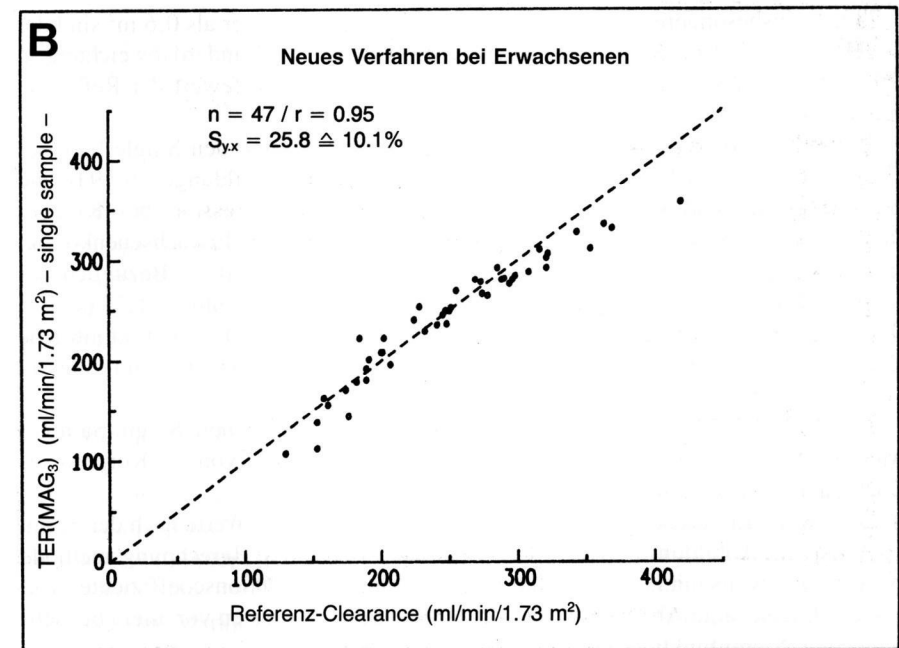
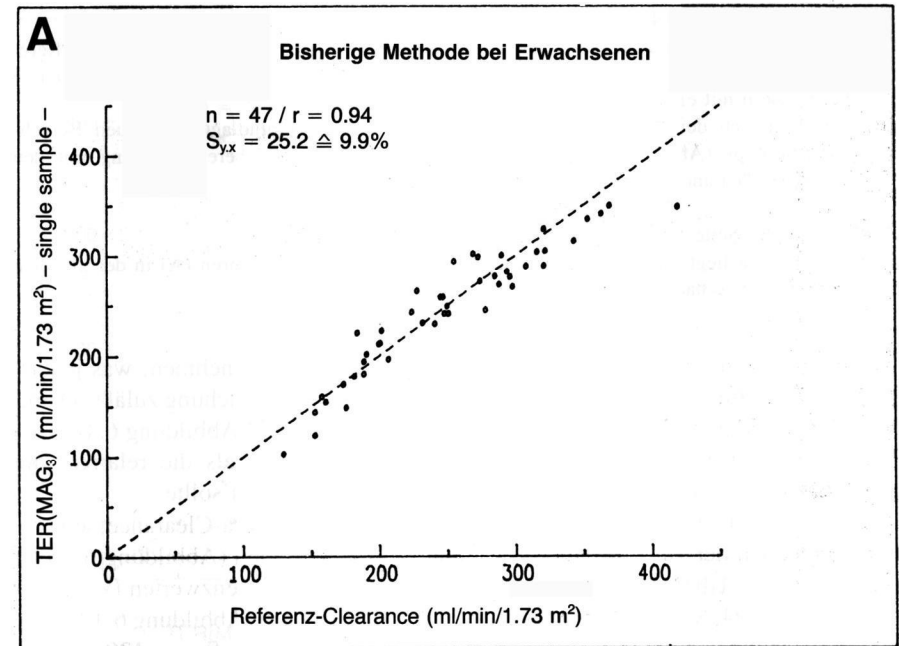
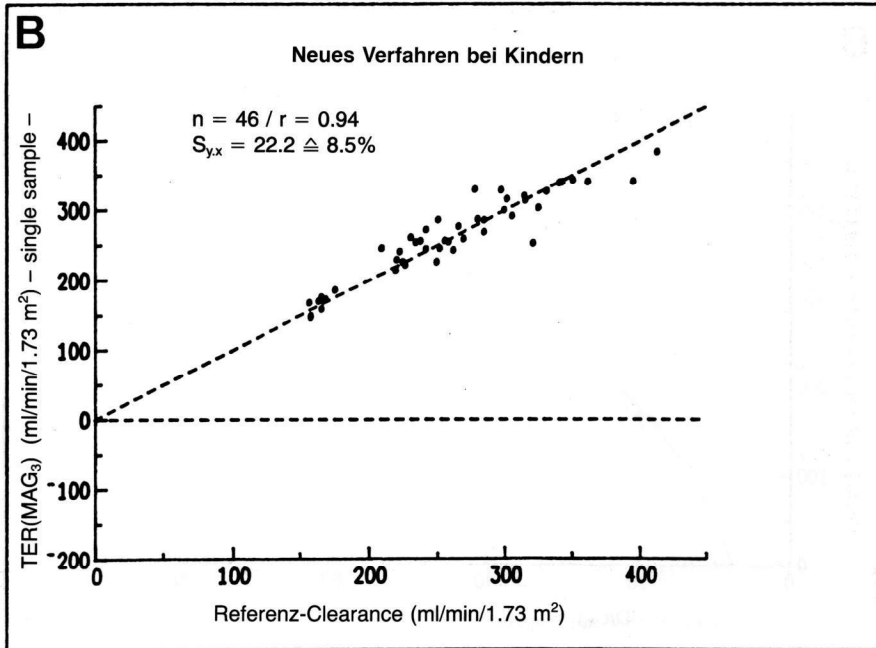
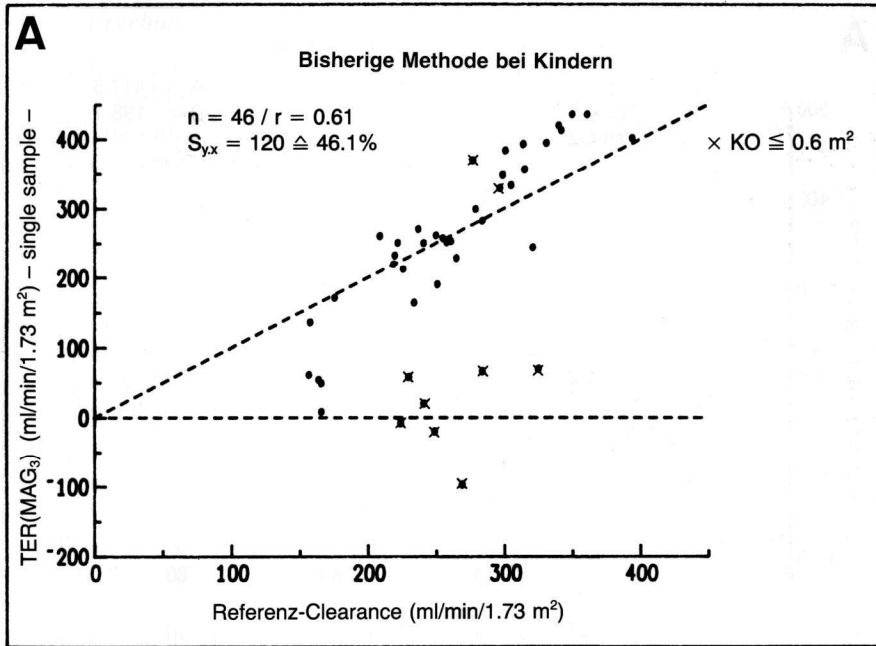
**Abbildung 6.18**

(A) Unakzeptabel hohe Standardabweichung von über 50% bei Anwendung der bisherigen Algorithmen nach der *Tauxe*-Methode auf ein Kinderkollektiv.

(B) Nach dem neuen Berechnungsprinzip (unter Verwendung der optimierten Algorithmen) reduziert sich die Standardabweichung auf 8,4%.







◁ *Abbildung 6.19* (Seite 114)

- (A) Die Ergebnisse der Berechnung nach *Abbildung 6.18A* sind im Vergleich mit den Referenz-Clearancewerten auch nach Normierung auf  $1,73 \text{ m}^2$  KO unrealistisch (insbesondere bei Kindern mit einer Körperoberfläche von  $\leq 0,6 \text{ m}^2$ ).
- (B) Der Vergleich der Single-Sample-Clearancewerte auf der Grundlage des neuen Berechnungsprinzips (*Abbildung 6.18B*) zeigt eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den Referenz-Clearancewerten.

◁ *Abbildung 6.20* (Seite 115)

Bei Erwachsenen liegt die Standardabweichung nach dem *Tauxe*-Verfahren (A) in der gleichen Größenordnung wie nach dem neuen Berechnungsprinzip (B).

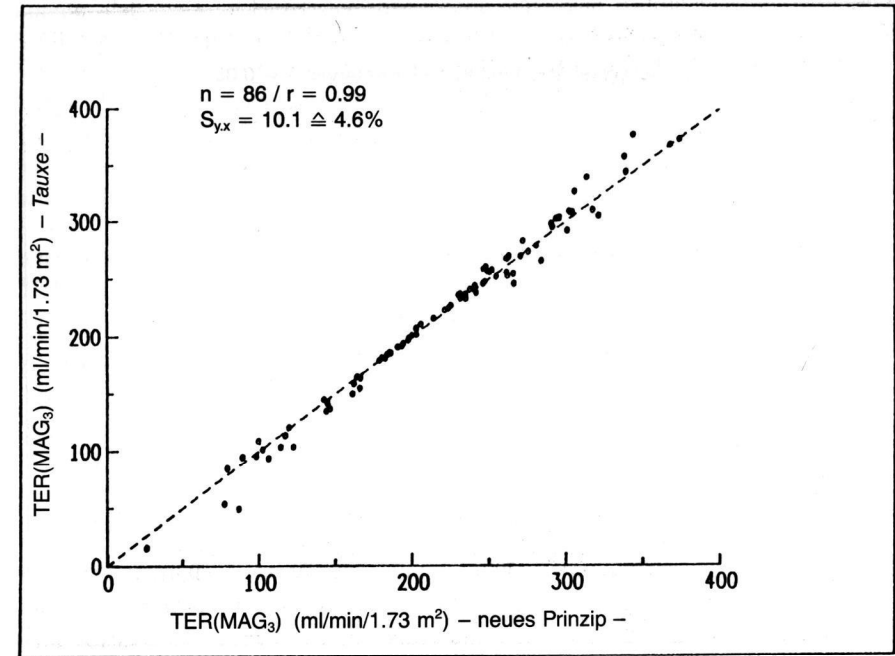
Normierung von Kinder-Clearancewerten auf  $1,73 \text{ m}^2$  KO zuzunehmen, was jedoch keinen Rückschluß die (entscheidende!) relative Standardabweichung zuläßt. Damit ist auch zu erklären, daß die absolute Standardabweichung in *Abbildung 6.18 B* im Vergleich zu *Abbildung 6.18 A* weniger abgenommen hat als die relative, die grundsätzlich für solche Vergleiche mit herangezogen werden sollte.

Entsprechend zeigt der Vergleich der Ergebnisse der Kamera-Clearancemethode mit denen nach der *Tauxe*-Methode, daß nur bei Erwachsenen (*Abbildung 6.20 A*) eine akzeptable Übereinstimmung im Vergleich mit den Referenzwerten (x-Achse) besteht ( $r = 0,94$ ;  $S_{y \cdot x} = 25,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Bei Kindern (*Abbildung 6.19 A*) ist die Abweichung von der Identitätslinie ganz erheblich ( $r = 0,61$ ;  $S_{y \cdot x} = 120 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), insbesondere bei einer Körperoberfläche von weniger als  $0,6 \text{ m}^2$  sind die Ergebnisse völlig unrealistisch (die jeweilige Angabe der Standardabweichung in Prozent bezieht sich hier auf den durchschnittlichen Clearancewert der Referenzmethode).

Der Ergebnisvergleich zwischen der Referenzmethode und den Single-Sample-Clearancewerten nach dem neuen Berechnungsprinzip (*Abbildungen 6.19 B* und *6.20 B*) ergab, daß sich die Parameter der linearen Regression bei Kindern ( $y = 37 + 0,868 x$ ) statistisch nicht signifikant von denen des Erwachsenenkollektivs ( $y = 42 + 0,805 x$ ) unterscheiden (auch nicht bei  $p = 0,1$ ). Bezüglich der Identitätslinie betrug die Standardabweichung bei Kindern  $20,2 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $r = 0,94$ ) und bei Erwachsenen  $19,8 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  ( $r = 0,95$ ). Die durchschnittliche Differenz (Single-Sample- minus Referenz-Clearancewerte) lag im Gesamtkollektiv bei  $-0,3 \pm 8,6\%$ .

Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen nach der neuen Single-Sample-Methode und denen nach dem Referenzverfahren waren nicht von der Körperoberfläche der Patienten abhängig ( $p > 0,05$ ).

Das zweite Erwachsenenkollektiv zeigt beim Vergleich der Werte nach der neuen (x-Achse in *Abbildung 6.21*) mit denen nach der alten Berechnungsmethode (y-Achse), jeweils mit nur einer Blutentnahme, einen Korrelationskoeffizienten von  $r = 0,99$ . Relevante Abweichungen von der Identitätslinie treten vor allem bei sehr schlechter Nierenfunktion auf.



*Abbildung 6.21* Direkter Vergleich bei 86 Erwachsenen: Die Ergebnisse nach der *Tauxe*-Methode weisen eine sehr enge Korrelation mit denen des neuen Verfahrens auf. Die Punktwolke zeigt eine lineare Abhängigkeit der Funktion  $y = -10,5 + 1,055x$ .

Der Vergleich der  $\text{TER}(\text{MAG}_3)$ -Werte auf der Grundlage verschiedener Blutabnahmezeitpunkte bei Kindern zeigt, daß nur das 20-Minuten-Ergebnis mit  $-5,9 \pm 3,9\%$  signifikant vom Mittelwert (durchgezogene Linie in *Abbildung 6.22*) abweicht, während sich die anderen Werte nicht sicher davon unterscheiden ( $p \leq 0,05$ ).

#### 6.4.3 Einfluß von Produktverunreinigungen

Die Algorithmen zur  $\text{TER}(\text{MAG}_3)$ -Berechnung wurden unter Verwendung von HPLC-gereinigtem  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  bestimmt (Kapitel 6.4.2.1). Ihre Anwendung soll innerhalb bestimmter Grenzen ein vom Blutabnahmezeitpunkt unabhängiges Ergebnis gewährleisten.

Da bei der Markierung der  $\text{MAG}_3$ -Vorstufe mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  Verunreinigungen entstehen, die teilweise hepatobiliär eliminiert werden und eine deutlich geringere

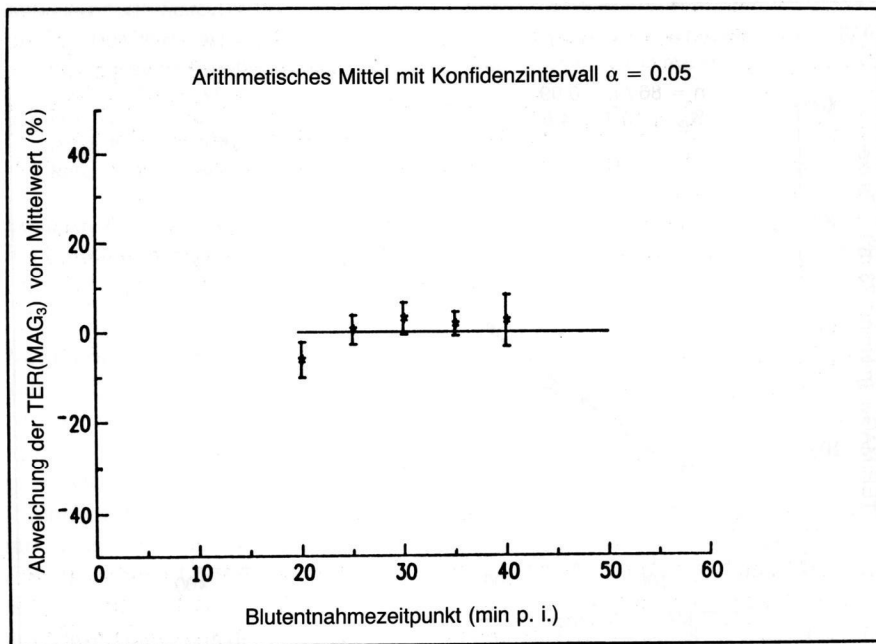


Abbildung 6.22 Abweichung der berechneten Clearancewerte vom Blutabnahmezeitpunkt bei Kindern: Nur das Clearanceergebnis auf der Grundlage des 20-Minuten-Wertes liegt geringfügig unterhalb des Mittelwertes.

Clearance als die Reinsubstanz aufweisen (Kapitel 5.3.2) (Brandau et al., 1988), taucht immer wieder die Frage auf, ob die von Mallinckrodt Medical angegebene radiochemische Reinheit des Markierungsprodukts von mindestens 95% für quantitative Nierenfunktionsprüfungen ausreichend ist. Falls nicht wäre zu erwarten, daß die bei fallendem Plasmaspiegel berechneten »Gesamt«-Clearancewerte mit zunehmendem zeitlichen Abstand zum Applikationszeitpunkt kleiner werden, da sich *in vivo* der prozentuale Anteil der Verunreinigungen an der Gesamtaktivität durch deren geringere Clearance erhöht.

#### 6.4.3.1 Material und Methoden

Bei insgesamt 35 erwachsenen Patienten wurden nach Applikation von 100–150 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zwischen der 20. und 60. min p. i. vier Blutproben entnommen und jeweils die Clearance berechnet.

Üblicherweise ergab die Qualitätskontrolle mittels HPLC eine radiochemische Reinheit von mehr als 95%. In einigen Fällen war jedoch die Markierungsausbeute grenzwertig oder lag deutlich darunter, was retrospektiv dadurch erklärt werden

konnte, daß die vom Hersteller angegebene maximale Aktivitätsmenge von etwa 1 GBq pro Fläschchen (Kapitel 6.6.1) mit bis zu 2,5 GBq deutlich überschritten worden war. Im Gegensatz zu den im eigenen Labor hergestellten Kit-Präparationen (Appendix I) zeigte sich das damals auf anderem Wege synthetisierte und konservierte kommerzielle Produkt, das außerdem andere Hilfsstoffkonzentrationen aufwies, diesbezüglich empfindlicher, woraus in diesen Fällen die geringe Markierungsausbeute resultierte.

Die Clearanceergebnisse von Patienten, die mit solchen Präparationen untersucht worden waren, wurden mit Ergebnissen nach Applikation von HPLC-gereinigtem  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  verglichen. Für die Auswertung erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen:

1. Gruppe (n = 15):  
HPLC-gereinigtes  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ .
2. Gruppe (n = 11):  
Die Kit-Präparationen wiesen einen Reinheitsgrad von 94–96% auf.
3. Gruppe (n = 9):  
Die radiochemische Reinheit lag zwischen 83 und 88%.

Auf der Grundlage der Plasmakonzentrationen 20 Minuten nach Applikation betrug die berechnete Clearance in der 1. Gruppe  $247 \pm 32$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, in der 2. Gruppe  $227 \pm 93$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und in der 3. Gruppe  $169 \pm 53$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

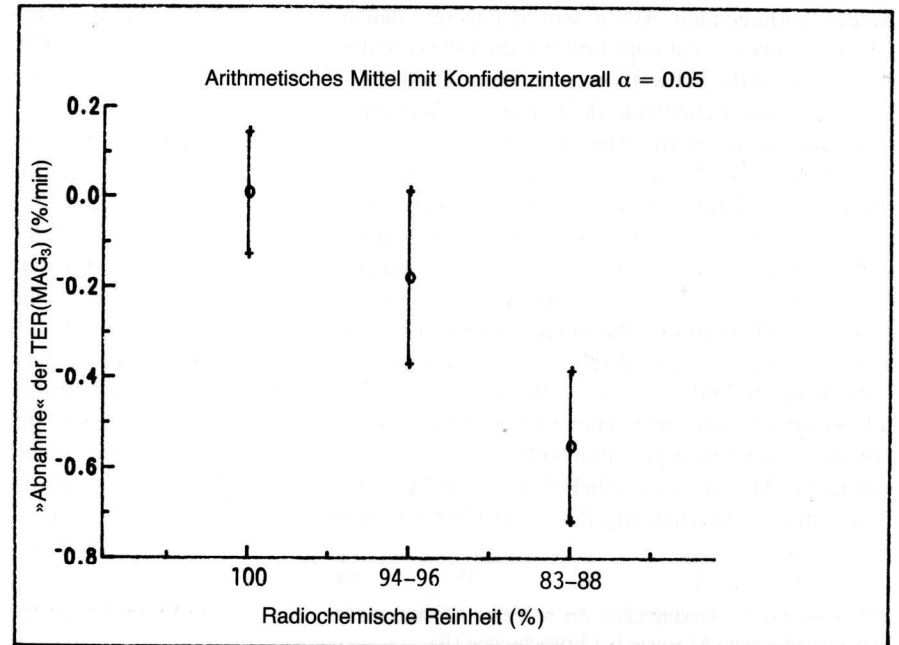
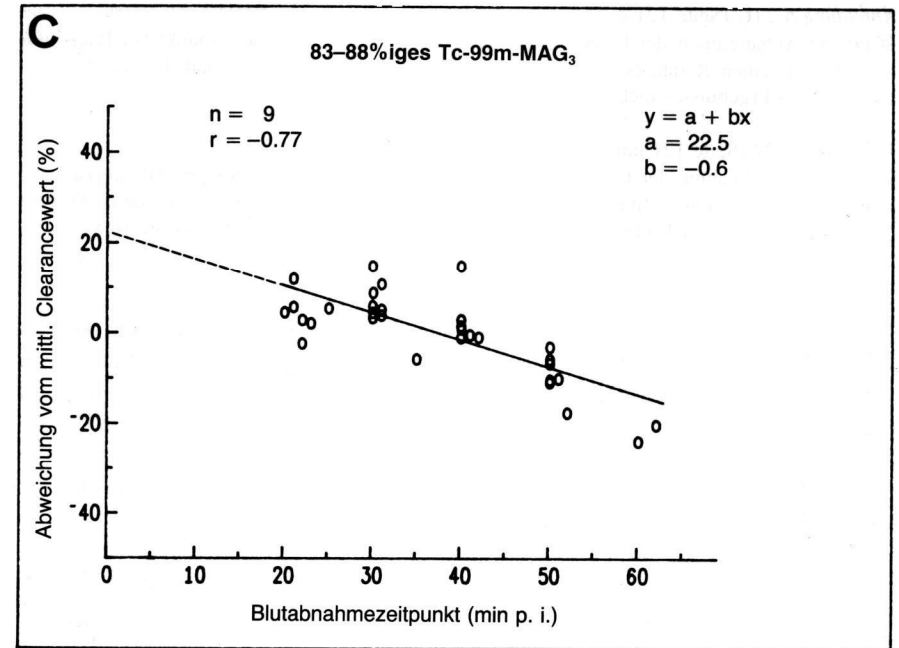
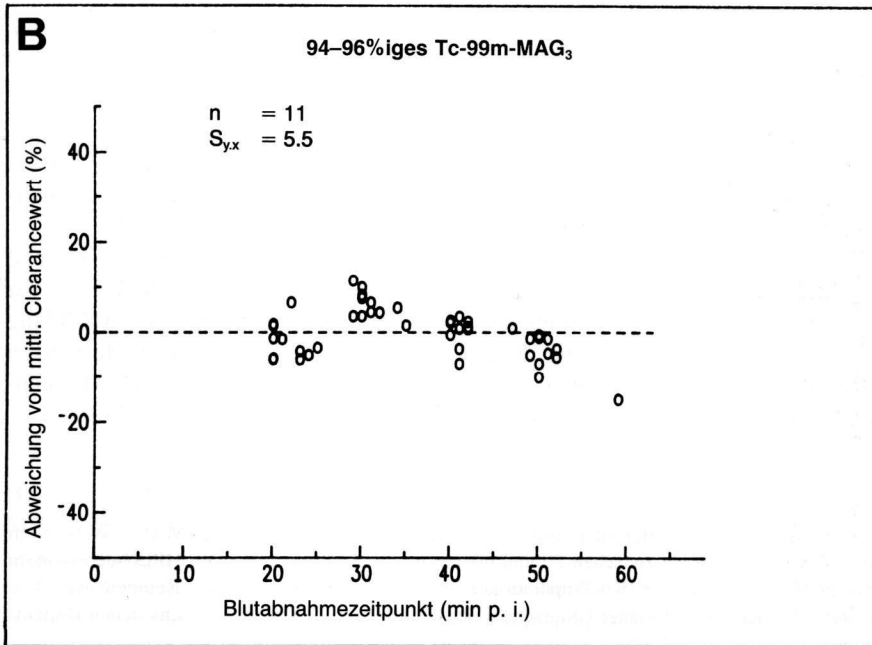
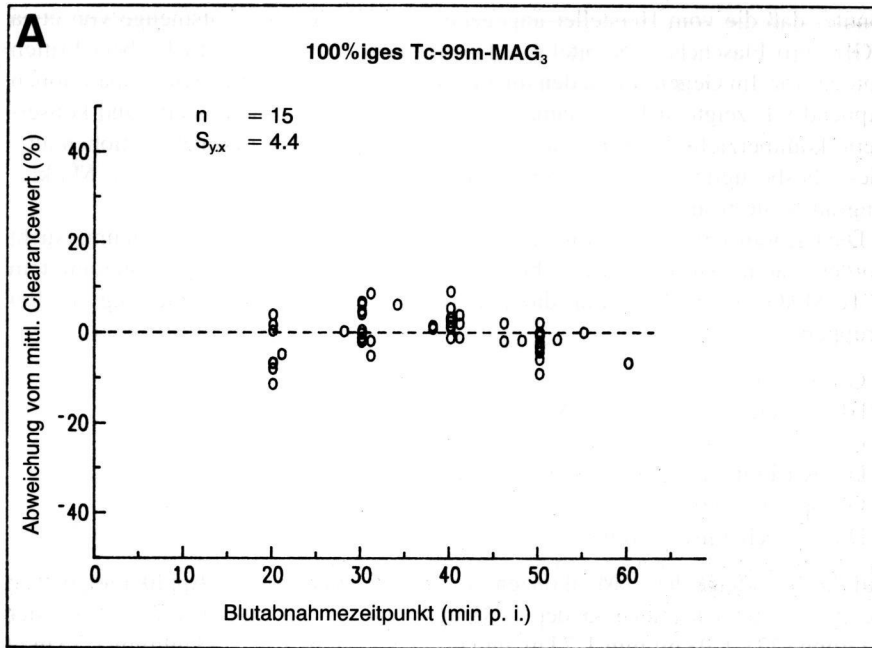
#### 6.4.3.2 Ergebnisse

Die Abbildung 6.23 zeigt, daß bei Verwendung von HPLC-gereinigtem  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  die Standardabweichung  $S_{y \cdot x}$  vom Mittelwert der vier Messungen nur 4,4% beträgt; der Vergleich mit dem 20-Minuten-Wert zeigt keinen signifikanten Unterschied bei  $p \leq 0,05$  (Abbildung 6.24).

Auch beim Einsatz von Kit-Präparaten, deren Verunreinigung zwischen 4 und 6% lag, zeigt sich bei diesem Signifikanzniveau keine sichere Änderung der Clearanceergebnisse in Abhängigkeit vom Blutentnahmekzeitpunkt (Abbildung 6.24). Die Standardabweichung in bezug auf den Mittelwert der vier Messungen betrug hier 5,5% (Abbildung 6.23 B). Tendentiell lagen jedoch die 60-Minuten-Ergebnisse in Gruppe 1 und Gruppe 2 etwas niedriger als die übrigen Werte.

#### Abbildung 6.23 A/B

Prozentuale Abweichung der zu bestimmten Zeitpunkten berechneten TER(MAG<sub>3</sub>)-Werte vom Mittelwert (4 Messungen zwischen 20 und 60 min p.i.) bei Verwendung von HPLC-gereinigtem  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  (A) und von Kit-Präparationen mit einem radiochemischen Reinheitsgrad von 94–96% (B): Kein signifikanter Unterschied der Clearanceergebnisse bei verschiedenen Blutentnahmekzeitpunkten ( $p \leq 0,05$ ).



◁ **Abbildung 6.23 C** (Seite 121 oben)

Deutliche Abhängigkeit der berechneten Clearance vom Blutabnahmezeitpunkt bei Präparationen, die nur einen Reinheitsgrad zwischen 83 und 88% aufweisen, so daß die Angabe eines quantitativen Ergebnisses nicht möglich ist.

◁ **Abbildung 6.24** (Seite 121 unten)

Rechnerische Abnahme der Clearance in Prozent des 20-Minuten-Wertes pro Minute zum Abstand vom Applikationszeitpunkt in Abhängigkeit vom Reinheitsgrad der verwendeten Präparation: Kein signifikanter Einfluß bei einem Verunreinigungsgrad von höchstens 6% ( $p \leq 0,05$ ).

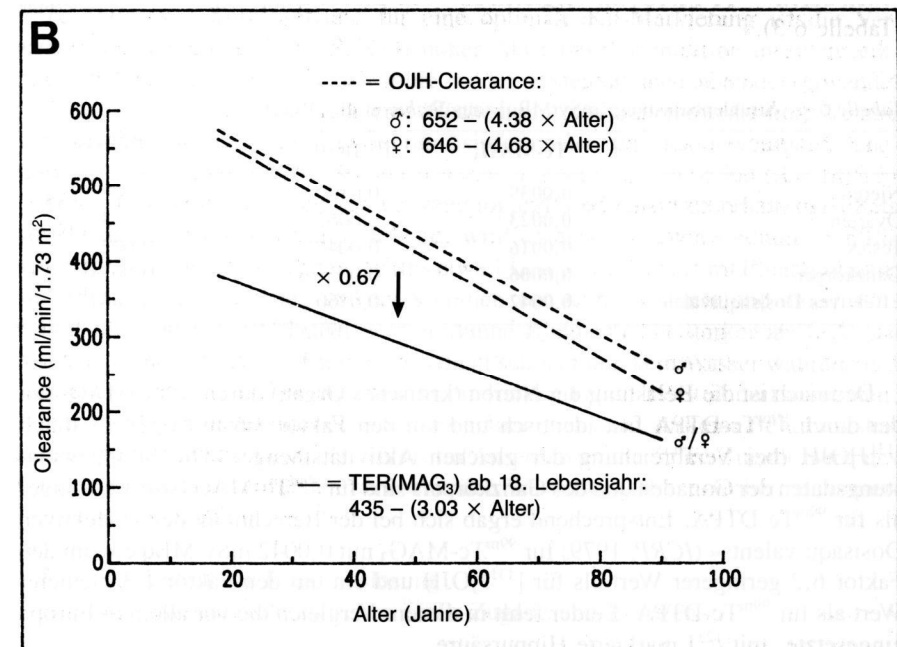
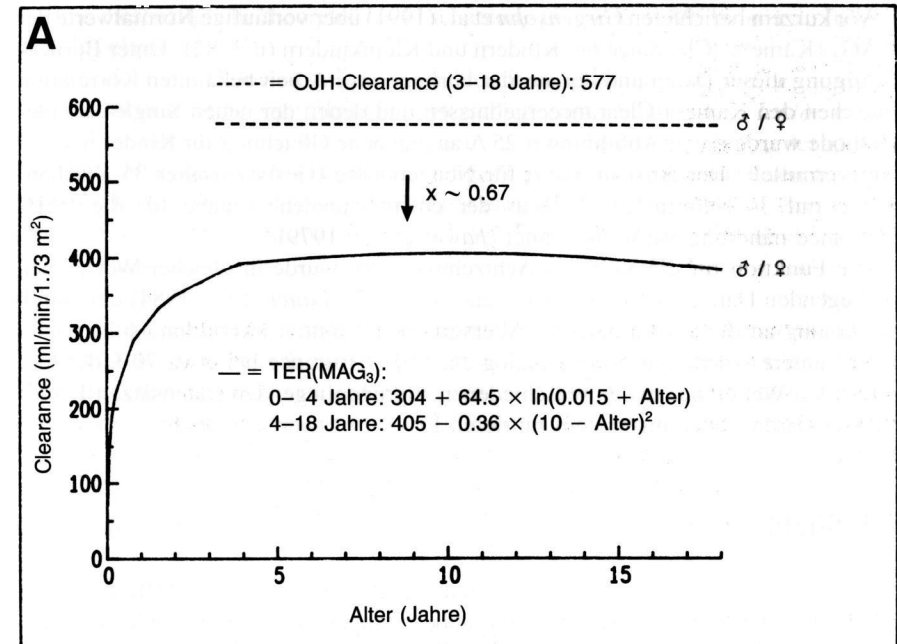
Bei Verwendung von Kit-Präparationen, die einen Reinheitsgrad von nur 83–88% aufwiesen (Abbildung 6.23 C), zeigt sich jedoch eine deutliche rechnerische Abnahme der Clearancewerte in Abhängigkeit vom Blutabnahmezeitpunkt. Dieser betrug pro Minute 0,6% des Mittelwertes bzw. 0,55% des 20-Minuten-Wertes (Abbildung 6.24), das heißt der mit der Plasmakonzentration bei 40 Minuten berechnete Wert lag um 11% niedriger als das Ergebnis, das auf der Grundlage des 20-Minuten-Wertes kalkuliert worden war.

**6.4.4 Altersentsprechende Normwerte**

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, daß die TER(MAG<sub>3</sub>) mit der OJH-Clearance ebenso gut korreliert wie die OJH- mit der PAH-Clearance (Tauxe, 1985). Allerdings ist die Schwankungsbreite der TER(MAG<sub>3</sub>) bisher nicht bekannt und muß anhand großer Patientenkollektive im Verlauf ermittelt werden.

Da bis heute noch keine gesicherten Daten über die Altersabhängigkeit der TER(MAG<sub>3</sub>) bei Nierengesunden im Erwachsenenalter vorliegen, sollte weiterhin die sich in der Praxis bisher bewährte Regressionsgleichung »TER(MAG<sub>3</sub>) = 435 – (3,03 · Alter)« verwendet werden, die aus den von Steinstrüßer et al. (1989) publizierten Normwerten für die OJH-Clearance durch Multiplikation mit dem Faktor 0,67 (Kapitel 4.4) errechnet wurde. Diese Autoren untersuchten diesbezüglich das bisher größte Patientenkollektiv (n = 898) und fanden bei sehr hohen Korrelationskoeffizienten ( $r = -0,95$ ) keinen relevanten Geschlechtsunterschied (Abbildung 6.25 B). Daß diese Werte, die nach dem Oberhausen-Verfahren ermittelt worden waren, unter Gleichgewichtsbedingungen ermittelten Ergebnissen entsprechen, wird zwar postuliert (Oberhausen et al., 1970), erscheint jedoch anhand simultaner Messungen fraglich (Raptou, 1977); offensichtlich ist dies jedoch für eine pragmatische Abschätzung des Normalbereichs von untergeordneter Bedeutung.

Abbildung 6.25 Abhängigkeit der mittleren Clearance vom Alter bei nierengesunden Kindern ▷ und Jugendlichen (A) sowie bei Erwachsenen (B).



Vor kurzem berichteten *Girgensohn et al.* (1991) über vorläufige Normalwerte der  $\text{MAG}_3$ -(Kamera-)Clearance bei Kindern und Kleinkindern ( $n = 82$ ). Unter Berücksichtigung dieser Daten und der aus der vorliegenden Arbeit bekannten Korrelation zwischen den Kamera-Clearanceergebnissen und denen der neuen Single-Sample-Methode wurde die in Abbildung 6.25 A angegebene Gleichung für Kinder bis vier Jahre ermittelt. Der Ausgangswert für Neugeborene (Gestationsalter 35 Wochen) wurde mit  $34 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  aus der entsprechenden Angabe für die PAH-Clearance näherungsweise berechnet (*Fawer et al.*, 1979).

Die Funktion für die Vier- bis Achtzehnjährigen wurde in gleicher Weise nach vorliegenden Daten für die OJH-Clearance ( $n = 33$ ) (*Lauer et al.*, 1984) und durch Anpassung an die beiden anderen Altersgruppen ermittelt (Abbildung 6.25 A).

Die untere Normgrenze liegt analog zur OJH-Clearance bei etwa 70% der hier genannten Werte, was in den verschiedenen zugrundeliegenden Datensätzen 1,5 bis 2,0 Standardabweichungen vom mittleren Erwartungswert entspricht.

## 6.5 Strahlenbelastung

Von *Stabin et al.* (1992) wurden die ersten ausführlichen, nach der MIRD-Technik ermittelten Daten über die Höhe der Organbelastungen bei nierengesunden Erwachsenen durch  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  im Vergleich zu  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  und  $^{131}\text{J}[\text{OJH}]$  veröffentlicht (Tabelle 6.3).

Tabelle 6.3 Strahlenbelastung [mSv/MBq] (aus *Stabin et al.*, 1992)

Nieren	0,0039	0,0140	0,0037
Ovarien	0,0023	0,0062	0,0034
Testes	0,0016	0,0046	0,0024
Ganzkörper	0,0006	0,0021	0,0013
Effektives Dosisäquivalent	0,0042	0,0260	0,0054

Demnach ist die Belastung der Nieren (kritisches Organ) durch  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  mit der durch  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$  fast identisch und um den Faktor 3,6 niedriger als durch  $^{131}\text{J}[\text{OJH}]$  (bei Verabreichung der gleichen Aktivitätsmenge). Die Strahlenbelastungsdaten der Gonaden und des Ganzkörpers sind für  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  sogar günstiger als für  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ . Entsprechend ergab sich bei der Berechnung des »Effektiven Dosisäquivalents« (*ICRP*, 1979) für  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  mit  $0,0042 \text{ mSv/MBq}$  ein um den Faktor 6,2 geringerer Wert als für  $^{131}\text{J}[\text{OJH}]$  und ein um den Faktor 1,3 kleinerer Wert als für  $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ . Leider fehlt in diesem Vergleich die vor allem in Europa eingesetzte, mit  $^{123}\text{J}$  markierte Hippursäure.

Eine diesbezügliche theoretische Abschätzung (*Bubeck*, 1989) kommt zu folgendem Ergebnis:

Die effektiven Halbwertszeiten der beiden Radiopharmaka weisen bei normaler Nierenfunktion keine signifikanten Unterschiede auf (Tabelle 4.3; *Taylor et al.*, 1986, 1988) und der absorbierte Anteil der Gammastrahlung ist nahezu der gleiche für beide Nuklide. Auch liegt der jeweilige Teil an nicht-penetrierenden Konversionselektronen, die während des Zerfalls entstehen, in der gleichen Größenordnung. Dagegen ist der Aktivitätsspiegel von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  in den Nieren höher als der von  $^{123}\text{J}$ , da die Blutkonzentration von  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  etwa um den Faktor 1,4 höher ist als die von  $^{123}\text{J}[\text{OJH}]$  (Tabelle 7.1; *Taylor et al.*, 1988), woraus bei normaler Nierenfunktion eine etwas höhere Strahlenbelastung für die Nieren bei der Verwendung von  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  im Vergleich mit  $^{123}\text{J}[\text{OJH}]$  resultieren dürfte. Bei stark reduzierter Nierenfunktion ergeben sich jedoch wegen der deutlich kürzeren physikalischen Halbwertszeit von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  gegenüber  $^{123}\text{J}$  diesbezügliche Vorteile für  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ .

## 6.6 Praktische Hinweise

### 6.6.1 Markierung eines $\text{MAG}_3$ -Kits

*$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Eluierung:* Voraussetzung für eine optimale Kit-Markierung ist die Verwendung eines Eluats mit möglichst hoher Aktivitätskonzentration in einem entsprechend kleinen Volumen. Es sollte weder Ersteluat noch solches verwendet werden, das aus einem länger als eine Woche benutzten Generator stammt. Weitere Vorschriften entsprechend der Gebrauchsinformation für den jeweiligen Generator.

*Komplexierung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ :* Bei Verwendung eines kommerziell erhältlichen Kits (*Mallinckrodt Medical*, Petten, Holland) wird unter aseptischen Bedingungen die benötigte Aktivitätsmenge an  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (bis etwa 1 GBq in maximal 1 ml Eluatvolumen) mit 0,9%iger NaCl-Lösung auf ein Volumen von 4 ml verdünnt und einem Kit-Fläschchen hinzugefügt. Dabei ist eine dünne Kanüle (nicht stärker als G20) zu verwenden, damit sich das Einstichloch dicht schließt und kein Wasser während des folgenden Koch- bzw. Abkühlvorgangs eindringen kann. Es ist darauf zu achten, daß zuvor ein entsprechendes Gasvolumen entnommen wird, da keine Belüftungskanüle verwendet werden darf (!). Sofort im Anschluß an die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Zugabe wird das Kit-Fläschchen für 10 Minuten im kochenden Wasserbad erhitzt, wobei zu vermeiden ist, daß es umfällt.

Fehlerquellen:

- Sauerstoffzutritt zur Reaktionslösung
- zu langes Stehenlassen zwischen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Zugabe und Erhitzen

- Überhitzung der Reaktionslösung (über 100 °C)
- Kontakt der kochenden Lösung mit dem Gummistopfen (Lösung von Metallsalzen aus dem Gummi).

Der unmarkierte Kit sollte bei 2–8 °C im Kühlschrank gelagert werden; das Haltbarkeitsdatum wird vom Hersteller angegeben.

### 6.6.2 Dosierung von $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$

1. kombinierte Nierenperfusions- und Funktionsszintigraphie:
  - bei Erwachsenen: 150–200 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$
  - bei Kindern: ca. 4 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  pro kg Körpergewicht
2. Funktionsszintigraphie:
  - bei Erwachsenen: 60–80 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$
  - bei Kindern: 1–2 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  pro kg Körpergewicht
3. Quantitative Clearancebestimmung ohne Kamerauntersuchung: 10–20 MBq  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$

### 6.6.3 Patientenvorbereitung und Untersuchung

Vor der Untersuchung sollte der Patient etwa 10 ml Flüssigkeit pro kg Körpergewicht trinken und die Harnblase entleeren. Danach wird er in der Regel sitzend mit dem Rücken zum Kollimator so positioniert, daß die Nieren im Bereich des größten Querdurchmessers des Detektors liegen. Zur Durchführung einer kombinierten Perfusions- und Funktionsszintigraphie sollte die Aktivität in Form eines möglichst kleinvolumigen Bolus appliziert werden; unmittelbar im Anschluß daran muß die Injektion von 10–20 ml einer isotonen NaCl-Lösung unter maximalem Druck erfolgen. Hierdurch läßt sich erreichen, daß der Bolus in möglichst konzentrierter Form in die Nierenarterien gelangt.

Nach Ende der üblicherweise 20minütigen Untersuchung erfolgt nach Blasenentleerung eine statische Aufnahme der Nieren im Liegen von dorsal (1 Minute) zur Beurteilung von positionsabhängigen Lageveränderungen.

Falls eine Berechnung des Restharnvolumens gewünscht wird, müssen am Ende der Untersuchung vor und nach Miktions je eine einminütige Rechner-Aufnahme der Harnblase von ventral angefertigt und das Miktionsvolumen festgestellt werden.

Zur Bestimmung der quantitativen Nierenclearance [TER(MAG<sub>3</sub>)] wird 20–50 min p.i. (bei Kindern 25–40 min) eine Blutprobe (oder zwei im Abstand von mindestens 5 min) entnommen (kontralateral zur Injektionsstelle) und die entsprechende Plasmakonzentration im Bohrloch gemessen. Bei Verwendung von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , das nicht HPLC-gereinigt wurde, sollte(n) die Blutentnahme(n) zum frühestmöglich-

chen Zeitpunkt, also ab der 20. min p.i. erfolgen, da der Einfluß von langsam eliminierten Verunreinigungen auf den Clearancewert mit dem Abstand zum Applikationszeitpunkt zunimmt.

Entgegen ursprünglicher Erwartungen ist eine individuelle Korrektur von Clearancewerten, die bei Verwendung von deutlich verunreinigten Kit-Präparationen zu niedrig berechnet werden (Kapitel 6.4.3.2), auch durch eine weitere Blutentnahme nicht möglich (Kapitel 7.4).

### 6.6.3.1 Spezielle Anforderungen bei der Captopril-Szintigraphie

Um den zeitlichen und personellen Aufwand bei derartigen Untersuchungen möglichst gering zu halten, sollte die Szintigraphie unter Captopril zuerst durchgeführt werden. Bei pathologischem oder suspektem Ergebnis ist es empfehlenswert eine »Basis«-Untersuchung ohne ACE-Hemmer anzuschließen (frühestens am nächsten Tag), da die Rate der richtig-negativen Befunde beim Vergleich beider Untersuchungsergebnisse deutlich höher ist als bei einer Beurteilung anhand der alleinigen Captopril-Untersuchung (Volterrani et al., 1991).

Um hypotone Kreislaufreaktionen auf ein Minimum zu reduzieren, ist es im klinischen Routinebetrieb ratsam, die diagnostische Captopril-Dosis nur zu verabreichen, wenn der systolische Blutdruck mindestens 140 mmHg beträgt. Deshalb sollte etwa eine Woche (mindestens 3 Tage) vor der Captopril-Szintigraphie eine Dauerbehandlung mit Diuretika abgesetzt werden, da besonders bei solchen Patienten nach der Einmalgabe von Captopril schwere hypotone Kreislaufreaktionen auftreten können. Einen Tag vor der Untersuchung sind auch Calcium-Antagonisten (insbesondere vom Verapamil-Typ) abzusetzen, da diese die GFR und den ERPF auf der Seite einer NAS senken und damit das Untersuchungsergebnis verfälschen können (Nally et al., 1992). Am Morgen des Untersuchungstages (nach Möglichkeit auch am Vortag) sollte überhaupt keine antihypertensive Medikation erfolgen. Außerdem ist vor der Captopril-Gabe ein venöser Zugang zu legen, um im Falle eines raschen Blutdruckabfalls sofort eine Volumenauffüllung mit physiologischer Kochsalzlösung vornehmen zu können.

Für die diagnostische ACE-Hemmung mit Captopril haben sich 25 mg als ausreichend erwiesen; höhere Dosierungen vergrößern nur die Nebenwirkungsrate (Sfakianakis et al., 1988). Sie sollte eine Stunde vor der Nephrographie erfolgen, und zwar vorzugsweise am nüchternen Patienten, um die Resorptionsrate zu optimieren. Während dieser Zeit ist auf eine gute Hydrierung des Patienten zu achten (Flüssigkeitszufuhr von ca. 10 ml/kg Körpergewicht) und es sollten mehrfach Blutdruckkontrollen durchgeführt werden.

Da gezeigt werden konnte, daß sich auch bei Langzeitmedikation mit ACE-Hemmern der Filtrationsdruck auf der von der NAS betroffenen Seite nicht normalisiert (Jackson et al., 1986; Miyamori et al., 1986), ist bei solchen Patienten die

Nephrographie unter dieser Behandlung ohne weitere Captopril-Gabe durchführbar, falls es sich nicht um eine sehr niedrige Dosierung handelt. Sollte dann noch eine Basis-Untersuchung erforderlich werden, muß je nach biologischer Halbwertszeit des ACE-Hemmers z. B. Captopril 3 Tage und Enalapril 7 Tage vorher abgesetzt werden.

Damit der Verlauf der Nephrogramme möglichst wenig durch Abflußstörungen beeinflusst wird, wird empfohlen, die Untersuchung im Sitzen sowie nach i. v.-Gabe von Lasix® (0,5 mg/kg Körpergewicht) durchzuführen (Dubovsky et al., 1991).

Die Tabelle 6.4 faßt die oben erläuterten Hinweise zur Patientenvorbereitung zusammen und Tabelle 6.5 gibt eine Übersicht über die sich derzeit auf dem Markt befindlichen ACE-Hemmer. Die Kenntnis dieser Präparatenamen ist generell sehr wichtig, da die fehlende Berücksichtigung einer derartigen Medikation zu falscher Befundinterpretation führen kann, wenn die szintigraphische Nierenuntersuchungen mit einer anderen Fragestellung durchgeführt wurde.

Als Radiopharmakon sollte bevorzugt eine tubulär sezernierte Substanz verwendet werden (siehe Kapitel 6.2.4); bei der Auswertung der Untersuchungen mit und ohne Captopril steht dann die visuelle Bewertung der parenchymalen Retention im Szintigramm (Oei et al., 1992) sowie die der unterschiedlichen Kurvenverläufe im Vordergrund. Bei zusätzlicher semiquantitativer Nephrogrammbeurteilung gilt als Kriterium für einen positiven Befund ein  $T_{max} > 6$  Minuten bzw. eine Differenz von  $T_{max}$  mit/ohne Captopril von  $> 3$  Minuten (Oei et al., 1987). Als weiterer Hinweis ist zu werten, wenn die Aktivitätsrate in der betroffenen Niere unter Captopril nach 20 Minuten noch größer als 30% des Maximums oder größer als 80% des 3-Minuten-Wertes ist (Dubovsky et al., 1991). Zur Erfolgsbeurteilung einer Nierenarteriendilatation oder chirurgischen Intervention bedarf es ausschließlich einer Szintigraphie unter Captopril ohne erneute Basis-Untersuchung.

Tabelle 6.4 Maßnahmen zur optimalen Vorbereitung und Durchführung der Captopril-Szintigraphie

#### Captopril-Szintigraphie:

- 1 Woche vor der Untersuchung keine Diuretica
- 1 Tag vor der Untersuchung keine  $Ca^{2+}$ -Antagonisten
- am Untersuchungstag nüchtern sowie ohne antihypertensive Medikation (außer ACE-Hemmern)
- vor der Captopril-Gabe Blutdruckmessung und Legen eines peripheren Zugangs
- 25 mg Captopril per os 1 h vor der Szintigraphie (bei  $RR_{syst.} \geq 140$  mmHg)  
oder  
Dauerbehandlung mit einem ACE-Hemmer
- Flüssigkeitszufuhr (10 ml/kg KG) und RR-Kontrollen bis zur Untersuchung
- 5 min vor der Szintigraphie 0,5 mg/kg KG Lasix<sup>R</sup> i. v. (maximal 40 mg)

#### Basis-Untersuchung:

- 3 (7) Tage vorher kein Captopril (Enalapril) als Dauertherapie

Tabelle 6.5 1993 im Handel erhältliche ACE-Hemmer

<i>Captopril:</i> cor tensobon Lopirin 25/50/-Cor tensobon 25/50	<i>Fosinopril:</i> Dynacil 10/20
<i>Captopril/Hydrochlorothiazid:</i> Capozide 25/50 tensobon comp/-mite	<i>Lisinopril:</i> Acerbon 2,5/5/10/20/-Cor Coric/-card/-mite/-forte
<i>Cilazapril:</i> Dynom 0,5/1,0/2,5/5,0	<i>Perindopril:</i> Coversum 4 mg
<i>Enalapril:</i> Pres 2,5/5/10/20 Xanef 2,5/5/10/20	<i>Quinapril:</i> Accupro 5/10/20
<i>Enalapril/Hydrochlorothiazid:</i> Pres plus Renacor	<i>Ramipril:</i> Delix 1,25/2,5/5 Vesdil/-mite/-forte

Desweiteren ist eine unter Captopril verzögerte Aktivitätsausscheidung ins Nierenhohlraumssystem (normal 2–6 Minuten) von diagnostischer Relevanz (Oei et al., 1992); dieses Kriterium ist auch von Bedeutung bei Patienten mit diabetischer Nephropathie, die unter Captopril zwar eine parenchymale Retention des Radiopharmakons, jedoch eine normale Erscheinungszeit der Aktivität im Hohlraumssystem aufweisen.

Nur bei Verwendung von <sup>99m</sup>Tc-DTPA gilt eine relative Abnahme der Funktion unter Captopril auf der betroffenen Seite bzw. der Rückgang der GFR als Hauptindiz für einen positiven Befund (Cuocolo et al., 1989).

#### 6.6.4 Datenverarbeitung

Zur Auswertung werden »Regions of interest« (ROIs) über beiden Nieren, einem Aortenabschnitt und einer Untergrundregion (außerhalb von Leber und Milz, am besten zwischen beiden Nieren; siehe Abbildungen 6.28 B–6.31) gelegt. Damit werden von beiden Nieren Perfusionskurven während der 1. Minute und zur Kontrolle der Bolusqualität auch der Aorta erstellt. Der Fußpunkt der zuerst ansteigenden Nierenkurve entspricht dem Zeitpunkt 0 für alle folgenden Berechnungen und sollte manuell mit einem Marker festgelegt werden. Funktionskurven werden über den gesamten Untersuchungszeitraum generiert und nach ausreichender Glättung nach einem der üblichen Verfahren (Rohloff et al., 1977) für die Berechnung des Funktionsanteils der jeweiligen Niere verwendet. Wie in Abbildung 6.26 gezeigt, wird dieser Berechnung in Modifikation bisheriger Vorgehensweisen das Zeitintervall 60–100 Sekunden nach Kurvenanstieg zugrundegelegt, um eine Über-



schätzung des Seitenanteils einer gestauten Niere zu vermeiden (siehe Kapitel 6.3.1). Die Untergrundkurve wird ausschließlich für die Seitenberechnung verwendet, so daß mögliche Schwankungen in der zugrunde liegenden ROI (z. B. durch Aorta oder Ureteren) unberücksichtigt bleiben können, da sie nicht während dieses Zeitintervalls auftreten.

Der Clearance-Index [cps/MBq] wird nach Abbildung 6.26 wie folgt berechnet:

$$(F_1 + F_2) : ID : \Delta t \cdot f_{AC} \cdot 10^X$$

hierin sind:

F = Teilintegral [cts]

ID = injizierte Aktivitätsdosis direkt vor der Applikation [MBq]

$\Delta t$  = Zeitintervall der Integrierung [s]

$f_{AC}$  =  $e^{\mu s}$  (Schwächungskorrektur, siehe Kapitel 6.3.2)

$\mu$  = 0,153 [cm<sup>-1</sup>] (Schwächungskoeffizient für <sup>99m</sup>Tc)

s = Abstand zwischen Niere und Hautoberfläche [cm]:

$$\text{links} = 13,2 \cdot (\text{Gewicht [kg]} : \text{Größe [cm]}) + 0,7$$

$$\text{rechts} = 13,3 \cdot (\text{Gewicht [kg]} : \text{Größe [cm]}) + 0,7$$

10<sup>X</sup> = Scale-Faktor (x = 0–2)

### 6.6.5 Bestimmung der TER(MAG<sub>3</sub>)

Es gibt eine Reihe von Verfahren, mit denen bei fallendem Plasmaspiegel Clearance-messungen durchgeführt werden können (Russell und Dubovsky, 1989). Gegenüber einer Gleichgewichts-Clearancemessung stellen sie alle einen Kompromiß zwischen

Praktikabilität und Genauigkeit dar, unabhängig davon, ob die Berechnung auf der Grundlage von mehreren Blutentnahmen erfolgte oder ob zusätzlich eine Kamera-Untersuchung vorgenommen wurde (siehe Kapitel 7.2). Die in Kapitel 6.4 beschriebene Methode hat gegenüber anderen pragmatischen Verfahren den Vorteil, daß nur eine Blutabnahme erforderlich ist und daß keine zusätzliche Kamerauntersuchung und Definition einer Untergrund-ROI benötigt wird. Der Aktivitätsverlauf in einer solchen ROI sollte theoretisch einer »Ganzkörper«-Retentionskurve entsprechen, es ist jedoch – insbesondere bei der hohen intravasalen Konzentration von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> – nicht möglich, im Gesichtsfeld der Gammakamera eine solche Region zu definieren; außerdem kann die Lokalisation dieser ROI Einfluß auf das Clearanceergebnis haben. Der bisherige Vorteil solcher Kamera-Clearancemessungen, daß sie auch bei Kindern anwendbar sind, entfällt gegenüber dem neuen Berechnungsprinzip (Kapitel 6.4); es ergeben sich nunmehr auch in diesem Kollektiv die gleichen Vorteile für die Single-Sample-Methode wie bei Erwachsenen.

Durch den Zugewinn an Genauigkeit (Kapitel 7.4) ist es nunmehr gerechtfertigt, mit dieser Methode quantitative Clearancewerte bis zu 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> anzugeben (Bubeck et al., 1993a). Bei extrem schlechter Nierenfunktion sowie bei Patienten mit Ödemen oder Ascites liefert jedoch nur eine Clearancebestimmung unter Gleichgewichtsbedingungen, z. B. wie in Abbildung 3.3 schematisch dargestellt, befriedigend genaue Ergebnisse.

Die Abbildung 6.27 zeigt das Eingabeprotokoll für eine derartige Berechnung auf der Grundlage von einer oder zwei Blutentnahme(n) (arithmetisches Mittel) zwischen der 20. und 50. min p. i., wobei grundsätzlich gilt, daß bei bekannt schlechter Nierenfunktion die Blutentnahme eher später durchgeführt werden sollte als bei guter Nierenfunktion (Tauxe, 1986). Für Kinder liegt das optimale Zeitintervall zwischen der 25. und der 40. Minute p. i. (Kapitel 6.4.2.2; Abbildung 6.22). Falls die Angabe des ERPF erwünscht ist, kann dieser durch Multiplikation der TER-(MAG<sub>3</sub>) mit dem Faktor 1,8 berechnet werden (siehe Appendix II). Dies ist jedoch unzulässig bei Kleinkindern, bei denen die Nierenreifeung noch nicht abgeschlossen ist (siehe auch Kapitel 7.4) und bei Untersuchungen unter ACE-Hemmung (siehe Kapitel 6.2.1).

Die relevanten Zeitpunkte sind der der Messung der vollen Spritze im Aktivimeter (unabhängig vom Zeitpunkt der Injektion!) und der Zeitpunkt der Messung der Plasmaprobe(n) im Bohrloch. Die leere Spritze wird ebenfalls erst zum Zeitpunkt der Plasmamessung zurückgemessen; der physikalische Abfall wird im Programm automatisch korrigiert.

Die Algorithmen zu diesem Verfahren (Kapitel 6.4.2.2; Abbildung 6.17) werden von allen europäischen Herstellern bzw. Anbietern nuklearmedizinischer Software in ihre Programme für die jeweils modernsten Systeme implementiert. Mallinckrodt Medical stellt seinen Kunden ein entsprechendes PC-Programm in mehreren Sprachen zur Verfügung.

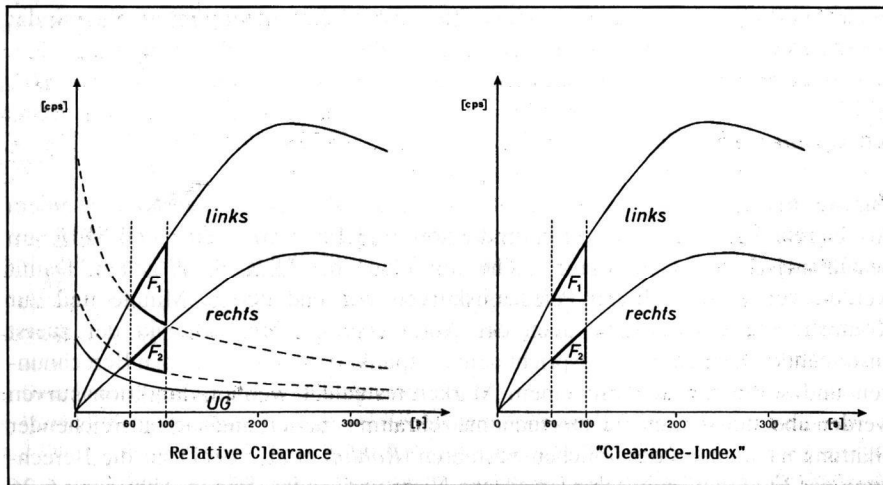


Abbildung 6.26 Schematische Darstellung der Methoden zur Berechnung der relativen Clearance und des »Clearance-Index«

			ERGEBNISSE:	
Zeitdifferenz zwischen Spritzen- und Plasmamessung	204	[min]		
Aktivität Spritze vor Injektion	10	[MBq]		
Aktivität Spritze nach Injektion	2	[MBq]		
Zeitpunkt 1. Blutabnahme	25	[min p.i.]		
Zählrate Probe 1	156000	[cpm/ml]	TER (1) =	79
Zeitpunkt 2. Blutabnahme	40	[min p.i.]	TER (2) =	81
Zählrate Probe 2	118500	[cpm/ml]	TER(MAG <sub>3</sub> ):	80
Kalibrierfaktor <sup>99m</sup> Tc	47500	[cpm/kBq]	Grenzwert:	
Alter des Patienten	0.019	[Jahre]	0.7 × 86 =	60
Gewicht des Patienten	3.9	[kg]		
Größe des Patienten	55	[cm]		
Körperoberfläche	0.23	[m <sup>2</sup> ]		

Abbildung 6.27 Eingabedaten und Ergebnisse einer <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>-Clearancebestimmung bei einem Säugling

#### 6.6.5.1 Bestimmung des Kalibrierfaktors

Etwa 5 MBq [<sup>99m</sup>Tc]Pertechnetat werden in einer 2 ml-Spritze aufgezogen und mit Wasser auf ein Volumen von genau 1 ml gebracht. Falls das Spektrum des verwendeten Aktivimeters nicht ausreicht, muß eine zusätzliche Verdünnung (z. B. 50 MBq auf 1:10) vorausgehen. Diese Aktivität wird in einen bereits teilweise mit Wasser gefüllten 1000 ml-Meßkolben gegeben. Die leere Spritze wird mit Wasser wieder auf ein Volumen von 1 ml aufgefüllt und im Aktivimeter zurückgemessen.

Nach mehrminütigem Schütteln und schrittweisem Auffüllen bis zur Eichmarke werden mit einer *Eppendorf*-Pipette 5 Proben von jeweils 1 ml dieser Lösung entnommen und im Bohrloch gemessen (ca. 5 kBq). Die durchschnittliche Zählrate in cpm, bezogen auf 1 kBq der Netto-Spritzenaktivität (nach Zerfallskorrektur), ergibt dann den Kalibrierfaktor.

Voraussetzung für eine exakte Bestimmung ist die Linearität des verwendeten Aktivimeters im Bereich zwischen ca. 2 und 200 MBq, ansonsten muß, wie oben beschrieben, eine zusätzliche Verdünnung durchgeführt werden (siehe Angaben des Herstellers bzw. Überprüfung durch Erstellung einer Eichkurve). Dieser Faktor ist *spezifisch für die verwendete Geräteeinheit* und sollte, um systembedingte Meßwert-

schwankungen zu kompensieren, monatlich bzw. sofort nach Servicemanipulationen kontrolliert werden.

Berechnungen auf der Grundlage von Spritzenmessungen im Abstandshalter am Bohrloch oder unter der Kamera können zu erheblichen Ungenauigkeiten führen!

#### 6.6.6 Dokumentation von Szintigrammen mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>

Die Bilddokumentation einer nuklearmedizinischen Funktionsuntersuchung mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> sollte, wie in den Abbildungen 6.28 B–6.31 gezeigt, neben szintigraphischen Sequenzbildern ausgewählter Zeitabschnitte (Aufnahmezeit je 1 Minute) auch die Projektion, die Lage des Patienten, die applizierte Aktivitätsmenge sowie die berechneten relativen und absoluten Clearancewerte einschließlich des unteren Grenzwertes (70% des mittleren altersentsprechenden Erwartungswertes) bzw. den Clearance-Index beibehalten. Die Abbildung 6.28 B macht deutlich, daß bei einer Aufnahmezeit von zwei bis drei Minuten pro Bild während der Sekretionsphase – wie es bei der Verwendung von <sup>131</sup>J-markierter OJH erforderlich war – ein erheblicher Informationsverlust eintreten kann. Eines der Sequenzbilder zeigt die Position der ROIs (Untergrund-ROI zwischen den Nieren!); ein spätes Szintigramm (z. B. während der 19. Minute p.i.) ist mit halber Intensität dargestellt, um fokale Retentionen im Hohlraumssystem besser erkennen und zuordnen zu können. Die Spätaufnahme (post mictionem) gibt Aufschluß über lageabhängige Positionsänderungen der Nieren nach Wechsel von der sitzenden in eine liegende Untersuchungsposition und kann außerdem – bei entsprechender Lagerung – eine paravenöse Injektion aufdecken, die zu einem falsch hohen Clearanceergebnis und zur Veränderung des Nephrogrammverlaufs führen kann.

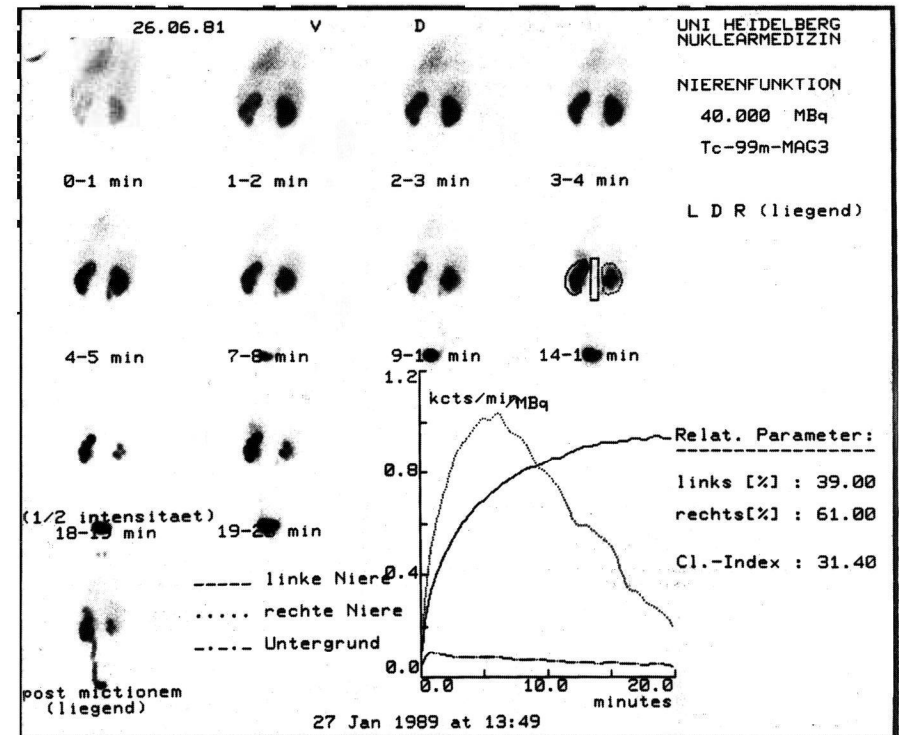
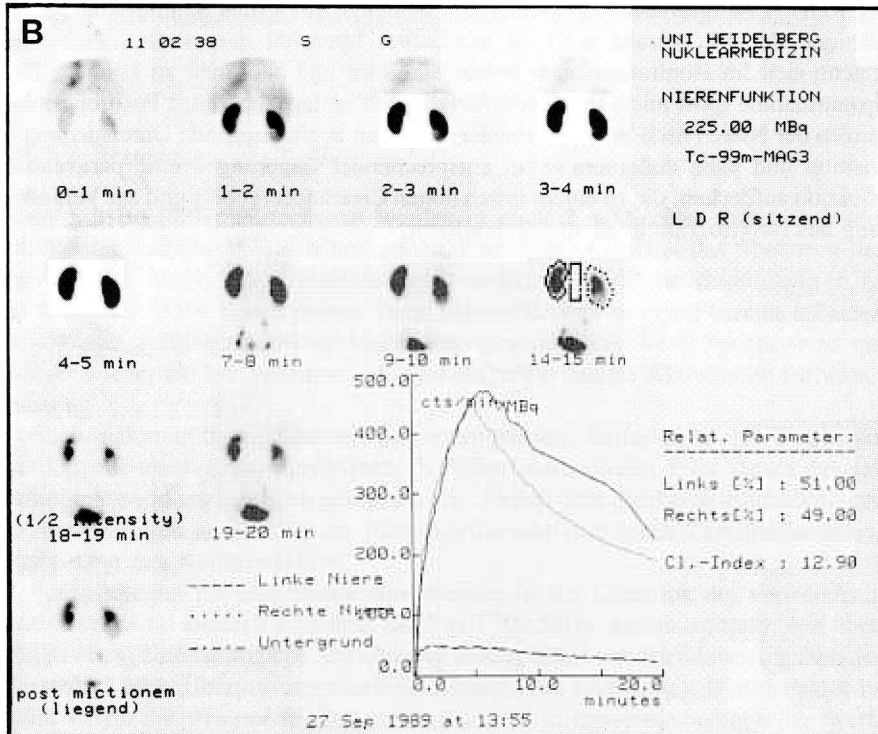
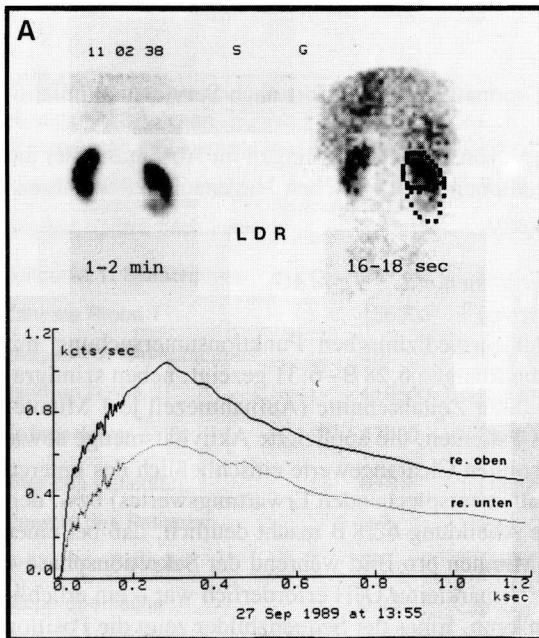
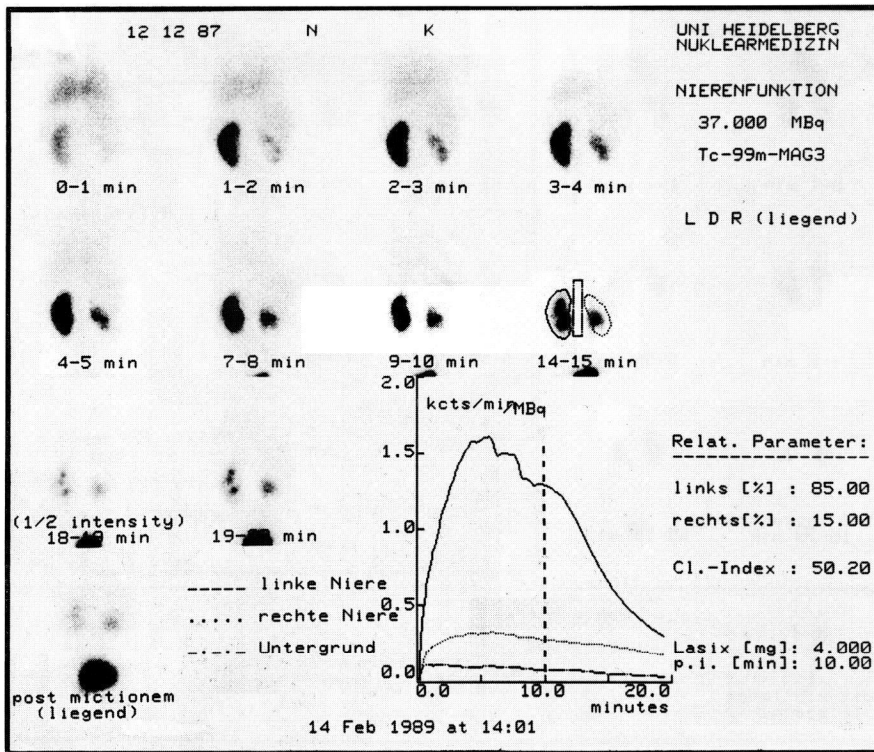


Abbildung 6.29 Eingeschränkte tubulosekretorische Funktion und Abflußbehinderung aus der linken Niere mit fokaler Anreicherung von  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> im Hohlraumssystem (exzellente Abgrenzbarkeit in der Darstellung mit halber Intensität). Der linksseitige Megaureter ist in der Einzelaufnahme nach Miktion in liegender Position besonders gut erkennbar. Normale Tubulusfunktion der rechten Niere mit leichter Aktivitätsretention im Nierenbecken ohne pathologische Bedeutung.

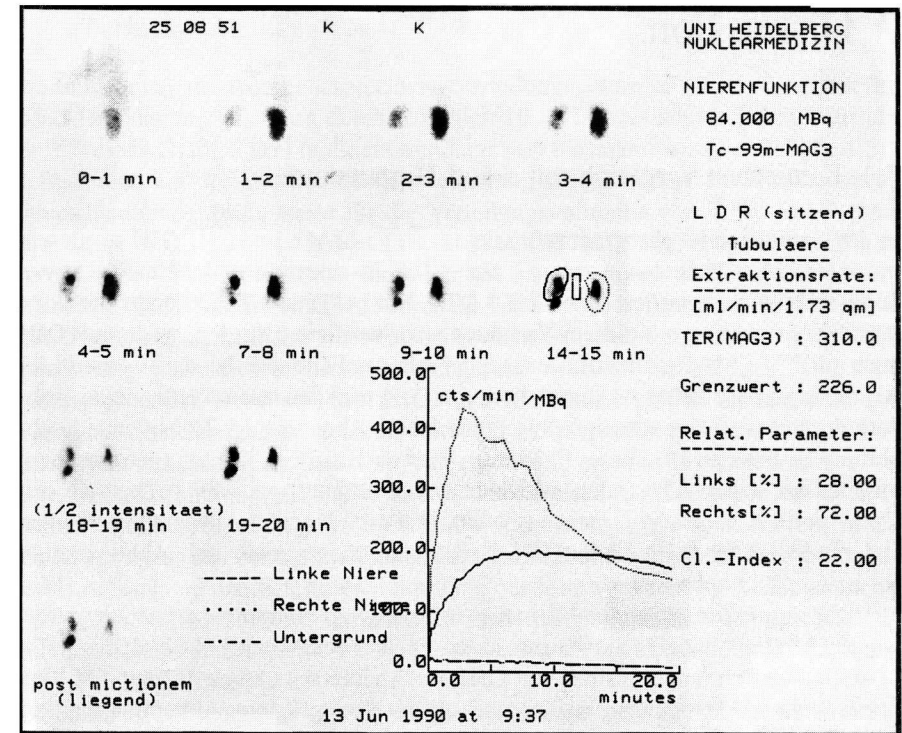
◁ **Abbildung 6.28** Kombiniertes Nierenperfusions- und Funktionsszintigramm mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub> bei einem Patienten mit Infarkt im Bereich des rechten unteren Nierenpols (im CT korrespondierender Befund):

A: Individuelle Darstellung jeweils einer Sequenzaufnahme während der Perfusions- und der Sekretionsphase, die auch – entsprechend den Kurven – eine deutlich verminderte Aktivitätsanflutung und eine reduzierte Funktion der unteren Nierenhälfte rechts aufweisen.

B: Standardisiertes Funktionsszintigramm mit deutlich reduziertem Uptake des Radiopharmakons während der Sekretionsphase in der Infarktregion, jedoch Auffüllung des Defektes während der Eliminationsphase durch Füllung des Hohlraumsystems des unteren Pols aus den übrigen Anteilen. Die mäßiggradigen, fokalen Retentionen in beiden Nieren sind in der Darstellung mit halber Intensität besonders gut abgrenzbar. Eine urodynamische Relevanz dürfte ihnen nicht zukommen, da nach Lagewechsel (post mictionem) die Aktivität weitestgehend abgeflossen ist. Trotz der Funktionseinbuße in Teilen der rechten Niere ist keine Seitendifferenz nachweisbar.



**Abbildung 6.30** 14 Monate alter Säugling bei Zustand nach Pyeloplastik links 9 Monate zuvor und subpelviner Harnleiterstenose rechts vor geplanter operativer Intervention: Etwas spastische Entleerung aus dem Hohlraumssystem der vergrößerten linken Niere; der exkretorische Kurvenschenkel des betreffenden Nephrogramms fällt bereits vor Lasixgabe ab und zeigt danach einen konkaven Verlauf, wonach entsprechend den Kriterien von *Zechmann et al.* (1987) keine urodynamisch relevante Abflußstörung vorliegt. Die deutlich kleinere rechte Niere ist nur mit 15% an der Gesamtfunktion beteiligt und weist entsprechend einer Stauungsniere einen verzögerten intrarenalen Transport und eine fokale Retention im Nierenbecken auf. Die Elimination des Radiopharmakons ist auf dieser Seite durch die Lasixgabe nicht zu beeinflussen. Der Clearance-Index dient hier als Ausgangswert vor der Entlastungsoperation zur späteren Beurteilung der Erholungsfähigkeit der rechten Niere.



**Abbildung 6.31** Standardisierte Dokumentation einer Funktionszintigraphie inclusive Clearancebestimmung bei Zustand nach Litholapaxie und nachfolgender Resektion des linken unteren Nierenpols: Unauffällige tubulosekretorische Funktion und regelrechte Abflußverhältnisse rechtsseitig. Die Restniere links weist entsprechend ihrer Größe noch einen Anteil von 28% an der Gesamtfunktion auf. Während der Eliminationsphase zeigt das Nephrogramm einen horizontalen Verlauf infolge einer fokalen Aktivitätsretention im Nierenbecken; außerdem findet sich eine weitere umschriebene Retention unterhalb des funktionstüchtigen Parenchyms, einer Urinfistel entsprechend. Dieser Befund wurde durch Ureterorenoskopie gesichert und operativ bestätigt.

## 7 Diskussion

### 7.1 Klinischer Vergleich mit *o*-Jod-Hippursäure

In der simultanen Nephrogramm-Studie mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und [ $^{131}\text{J}$ ]OJH an nierentransplantierten Patienten wurden 7 akute Tubulusnekrosen und 12 akute Abstoßungsreaktionen registriert (Tabelle 3.3 A/B). Nur bei Patient TM 3 konnte die akute Abstoßungsreaktion mit diesem Verfahren nicht verifiziert werden, weder mit OJH noch mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ . Dies dürfte einer der seltenen Fälle sein, bei dem während der Abstoßungsphase keine Akkumulation von OJH nachgewiesen werden kann, sondern der nur perfusionsszintigraphisch durch eine Abnahme der Transplantatdurchblutung zu erfassen ist. Dieses Phänomen wird nach eigenen Erfahrungen vor allem im Stadium einer ATN oder, wie hier, unter immunsuppressiver Therapie mit Cyclosporin A beobachtet, meistens jedoch erst nach längerer Anwendung. In allen anderen Fällen fand sich die für OJH charakteristische parenchymale Akkumulation bei beiden Radiopharmaka.

Der Zeitpunkt, an dem eine Normalisierung der Nephrogramme registriert wurde, war in 15 Fällen für beide Substanzen identisch. Nur bei Patient TM 4 hielt die  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ -Retention länger als die von OJH an. Andererseits zeigte Patient TM 1 bei seiner ersten Abstoßungsreaktion eine etwas ausgeprägtere Akkumulation von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  als von OJH. Diese Unterschiede sind nicht zufriedenstellend zu erklären, dürften jedoch für die Gesamtbeurteilung ohne Bedeutung sein. Die Abbildung 3.4 zeigt am Beispiel einer ATN das typische synchrone Verhalten der beiden Radiopharmaka (Patient TM 1).

Die Beobachtung, daß beide Testsubstanzen zum gleichen Zeitpunkt in der Harnblase nachweisbar waren, korreliert mit den Daten von Taylor et al. (1986), die trotz der vergleichsweise niedrigen Clearance von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  nach 30 Minuten von beiden Substanzen nahezu den gleichen Anteil der applizierten Menge im Urin gemessen hatten. Dies ist durch die höhere intravasale Konzentration aufgrund der größeren Plasmaproteinbindung von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  gegenüber OJH zu erklären.

Die Clearancewerte von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  liegen zwar deutlich niedriger als die von OJH, korrelieren jedoch auch bei stark eingeschränkter Nierenfunktion sehr gut miteinander (Abbildung 3.5).

Insgesamt sprechen diese Ergebnisse dafür, daß beide Radiopharmaka über denselben tubulären Sekretionsmechanismus ausgeschieden werden und in klinisch relevanten Bereichen eine ähnliche Affinität zur Tubuluszelle aufweisen. Damit scheinen die pharmakokinetischen Grundvoraussetzungen gegeben zu sein, um OJH in der nuklearmedizinischen Praxis aufgrund der Vorteile der Technetium-Markierung durch  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zu ersetzen (Bubeck et al., 1986a, 1988c).

### 7.2 Pharmakokinetik

Die Berechnung des theoretischen Gesamtverteilungsvolumens ( $V_1 + V_2$ ) ergibt für *o*-Jod-Hippursäure einen mit durchschnittlich 10,88 l signifikant höheren Wert als für  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  mit 7,05 l (auf der Grundlage von Plasmamessungen, Tabelle 4.3).

Basierend auf der gleichen Modellvorstellung fanden andere Untersucher zwar unterschiedliche Absolutwerte für die Verteilungsvolumina von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und OJH (Jafri et al., 1988a; Taylor et al., 1987b, 1987c, 1988), aber die jeweiligen Verhältnisse  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$  stimmten bei allen Autoren überein. Die Unterschiede bei den Absolutwerten sind durch die verschiedenen Blutabnahmezeitpunkte und durch unterschiedliche mathematische Extrapolationsverfahren, die bei der Berechnung nach diesem Modell durchgeführt werden, zu erklären. Die sich widersprechenden Resultate, die Taylor und Mitarbeiter (1986) fanden, sind auf einen Fehler bei der Zerfallskorrektur von  $^{99m}\text{Tc}$  zurückzuführen (Taylor et al., 1988) und stehen demnach nicht mehr im Widerspruch zu unseren Ergebnissen.

In Übereinstimmung mit Taylor et al. (1986) weisen die Kompartiment-Coeffizienten  $b_1$  und  $b_2$  bzw. die jeweiligen Halbwertszeiten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Radiopharmaka auf (Tabelle 4.3); die in der vorliegenden Untersuchung deutlich größere Streuung der Halbwertszeiten der »langsamen« Exponentialen (beider Radiopharmaka) ist durch die teilweise pathologische Nierenfunktion der Untersuchten zu erklären, während die Vergleichsstudie an Nierengesunden durchgeführt wurde.

Ebenso wie Taylor et al. (1986) wurde (unabhängig vom Zeitpunkt der Blutentnahme) für  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  eine mit 90% deutlich höhere Plasmaproteinbindung gemessen als für OJH mit 71% (Tabelle 4.2), jedoch ist nicht bekannt, ob die gleiche Bestimmungsmethode verwendet wurde. In der nachfolgenden Untersuchung an Patienten (Taylor et al., 1987b) fanden sie zwar wieder eine im Vergleich mit OJH höhere Plasmaproteinbindung von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , allerdings lagen die Werte jetzt mit 79% bzw. 53% insgesamt deutlich niedriger als bei ihrer ersten Studie; diese Diskrepanz wurde nicht diskutiert. Die Ergebnisse anderer Untersucher (Smith und Smith, 1938; Maher und Tauxe, 1969) liegen jedoch auch in der hier gefundenen Größenordnung von 70% für OJH (Tabelle 4.2). Eine Bestimmung der Plasmaproteinbindung durch Ausfällen mit Trichloressigsäure anstatt mit Hilfe der Filtrationstechnik scheint zu wesentlich zu niedrigen Werten zu führen (Jafri et al., 1988a).

Taylor und Eshima (1988) beobachteten bei Ratten unter Mannitol-Diurese eine Reduktion der Proteinbindung von OJH um 68% und von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  um 49% im Vergleich mit (anderen) Kontrolltieren in normaler Diurese. Eigene *in vitro*-Untersuchungen zeigten keine Änderung der proteingebundenen Fraktion von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  nach 1:10- ( $n = 4$ ) oder 1:100- ( $n = 3$ ) Verdünnung mit 0,9%iger NaCl-Lösung (unveröffentlichte Ergebnisse).

Die höhere Eiweißbindung von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  im Vergleich mit OJH dürfte die

Hauptursache für die höhere intravasale Konzentration von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  sein, was mit dem deutlich geringeren Verteilungsvolumen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  als von OJH korreliert. Entsprechend der nicht signifikant verschiedenen Halbwertszeiten der Radiopharmaka in den beiden Kompartimenten verändert sich dieses Konzentrationsverhältnis nicht in Abhängigkeit von der Zeit. Die graphische Erfassung der jeweiligen Aktivitätsabnahme als Funktion der Zeit ergibt demnach Kurven, die intraindividuell um einen konstanten Faktor voneinander verschieden sind. Die Beobachtung, daß das Verhältnis der intravasalen Konzentrationen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zu OJH bei einzelnen Patienten relativ weit vom Mittelwert abweicht (Abbildungen 4.3 B und C), wird später diskutiert.

Ausgehend vom Zwei-Kompartiment-Modell resultiert aus den nahezu abbildungsaffinen Plasmakonzentrationsverläufen im slope (Abbildung 4.4 A) und einer höheren intravasalen Konzentration von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  ein um den reziproken Faktor kleineres Verteilungsvolumen sowie eine entsprechend geringere Clearance dieser Substanz im Vergleich mit OJH (Tabelle 7.1). Dies trifft nach den vorliegenden Ergebnissen sowohl auf die Werte, die auf Plasmamessungen basieren als auch auf die von Vollblutmessungen zu. Widersprüchlich dagegen sind die Resultate von Taylor et al. (1987b), die zwar ein signifikant geringeres Verteilungsvolumen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  als von OJH, jedoch nicht signifikant unterschiedliche Vollblut-Clearancewerte für die beiden Substanzen fanden. Dafür wäre Voraussetzung, daß in dieser Studie die (nicht angegebenen) Kompartiment-Coeffizienten der beiden Radiopharmaka verschieden waren, was jedoch im Gegensatz zu ihren eigenen Ergebnissen von 1986 stehen würde.

Tabelle 7.1 Verhältnisse

$^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$		
Clearance	0,66	0,74
Verteilungsvolumen	0,66	0,75
intravasale Konzentration	$\frac{1}{0,64}$	$\frac{1}{0,74}$

Die Beobachtung, daß  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  pro Nierenpassage zwar zu einem geringeren Anteil extrahiert wird als OJH, jedoch intravasal in einer um einen konstanten Faktor höheren Konzentration vorliegt, also die gleiche biologische Halbwertszeit aufweist, erklärt, daß bei Nierengesunden nach 30 Minuten von beiden Substanzen etwa die gleichen Anteile (70% der applizierten Aktivität) ausgeschieden sind (Taylor et al., 1986). Übereinstimmend hiermit wurden bei eigenen Untersuchungen (n = 10) 35 Minuten p.i. 74% des applizierten  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  im Urin gefunden. Voraussetzung hierfür ist, daß die Radiopharmaka in Mengen eingesetzt werden, die unterhalb des Transportmaximums der Tubuluszelle liegen.

In Übereinstimmung mit Kim et al. (1988) ist festzuhalten, daß die Clearance einer Substanz nicht vom Verteilungsvolumen (das vom Ausmaß der Plasmaproteinbindung beeinflusst wird), sondern von der renalen Extraktionsrate abhängt. Letztere wiederum dürfte auch bei tubulär sezernierten Substanzen eine Funktion der Proteinbindung sein (siehe unten, Abbildung 7.1). Die Annahme von Jafri et al. (1988a), das kleinere Verteilungsvolumen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  sei auf den geringeren erythrozytengebundenen Anteil im Vergleich mit OJH zurückzuführen, trifft nicht zu, weil dieser Unterschied unabhängig davon besteht, ob die Berechnung auf der Grundlage von Vollblut- oder von Plasmawerten durchgeführt wird. Ihre weitere Annahme, eine schwächere Eiweißbindung von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  im Vergleich mit OJH sei die Ursache für das geringere Verteilungsvolumen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ , ist äußerst hypothetisch, da bisher keine Angaben über die Stärke der Proteinbindung vorliegen. Für eine derartige Aussage wären Untersuchungen mit  $^{99m}\text{Tc}$  markiertem  $\text{MAG}_3$  Voraussetzung (physikalische Halbwertszeit =  $2,1 \times 10^5 \text{a}$ ). Auch die Vorstellung, durch das höhere Molekulargewicht von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  sei die Diffusion dieser Substanz aus dem Plasma langsamer als von OJH (Jafri et al., 1988a), ist sehr zweifelhaft, da sich die Molekülgrößen der beiden Radiopharmaka nicht wesentlich voneinander unterscheiden und die Gefäßwände generell für deutlich größere Moleküle als  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  frei permeabel sind.

Die vorliegenden Ergebnisse, wonach, korrelierend mit den Resultaten von Taylor et al. (1986) und de Jong et al. (1987), das durchschnittliche Vollblut-Clearanceverhältnis  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$  (0,74) höher liegt als das entsprechende Plasma-Clearanceverhältnis (0,66), sind durch die deutlich höhere prozentuale Erythrozytenbindung von *o*-Jod-Hippursäure mit 15% im Gegensatz zu 5% von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zu erklären (Tabelle 4.1), da der erythrozytengebundene Anteil für die Tubuluszelle nicht zur Extraktion zur Verfügung steht (Burbank et al., 1961). Dies bedeutet auch, daß – im Gegensatz zu der Annahme von Taylor und Eshima (1988) – die Plasmaclearance und nicht die Vollblutclearance klinisch relevant ist. Daraus ergibt sich, daß auch der Unterschied zwischen  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und OJH bezüglich der renalen arteriovenösen Differenz im Vollblut geringer ist als im Plasma.

Theoretisch läßt sich aus einer Plasma-OJH-Clearance von 400 ml/min bei einem HK-Wert von 40% eine Vollblut-Clearance von 667 ml/min berechnen. Da aber 15% der Aktivität im Vollblut an Erythrozyten gebunden sind, entspricht das virtuelle Vollblutvolumen, das pro Minute zu 100% geklärt wird,  $667 \times 0,85 = 567 \text{ ml}$ . Führt man diese Modellrechnung analog für eine Plasma- $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ -Clearance von  $400 \times 0,66$  (s. o.) = 264 ml/min bei einer Erythrozytenbindung von 5% durch, ergibt sich ein virtuelles Vollblutvolumen von 418 ml, das pro Minute geklärt wird. Hieraus errechnet sich ein  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$ -Clearance-Verhältnis von 0,74 für Vollblut, das auch experimentell gefunden wurde (Tabelle 4.4).

Die Tubuläre Extraktionsrate (TER) einer Substanz, die renal sezerniert, jedoch nicht resorbiert wird, läßt sich in Kenntnis der Plasmaproteinbindung rechnerisch ebenso ermitteln wie der Tubuläre Extraktionskoeffizient (TEC), der angibt, welcher

Anteil eines Pharmakons aus dem peritubulären Kapillarblut extrahiert wird (siehe Kapitel 4.3). Solche Parameter sind erforderlich, um das Maß der tubulären Sekretion von PAH, OJH und  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  miteinander vergleichen zu können, da die jeweiligen Clearancewerte die (unterschiedlichen) glomerulär filtrierte Anteile der renalen Elimination beinhalten. Hierbei zeigt sich, daß bei einer höheren Plasmaproteinbindung eines Pharmakons sein TEC kleiner ist (Abbildung 7.1). Dies wäre durch die Hypothese zu erklären, daß in solchen Fällen die peritubuläre Passagezeit nicht mehr dazu ausreicht, damit die entsprechende Substanz quantitativ vom Protein abdissoziieren kann, um nach Diffusion in die interstitielle Flüssigkeit durch die aktive tubuläre Extraktion aus dem Diffusionsgleichgewicht entfernt zu werden (Bubeck et al., 1987a).

Die Berichte von Taylor et al. (1986) sowie von Coveney und Robbins (1987b), nach denen bei Ratten die Clearanceunterschiede zwischen  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und OJH geringer sind bei jeweils deutlich niedrigerer Plasmaproteinbindung als beim Menschen, können in diesem Sinne interpretiert werden.

Mit dieser Hypothese wäre auch die Beobachtung von Harth et al. (1959) zu vereinbaren, die bei starker Hydrämie oder bei Zunahme der Nierendurchblutung eine Abnahme der PAH-Extraktion fanden und dies auf die veränderte Strömungsgeschwindigkeit und Strömungsform des Blutes in den peritubulären Kapillaren zurückführten.

Vor kurzem berichteten Müller-Suur und Müller-Suur (1989) über das Eliminationsverhalten von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  bei Ratten. Im Zusammenhang mit der hypothetischen Abhängigkeit der  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ -Clearance von der Höhe der Plasmaproteinbindung erklären sie mit Hinweis auf die Ergebnisse von Ochwaldt und Pitts (1956): »Andere Substanzen, die primär proteingebunden waren, zeigten keine Zunahme ihrer Clearance, wenn die Proteinbindung reduziert wurde«. Im Gegensatz zu dieser Behauptung beobachteten Ochwaldt und Pitts nach Untersuchungen mit tubulär sezernierten Substanzen an Hunden, daß eine »Zunahme des Anteils an freiem Phenolrot durch Reduzierung der Plasmaproteinbindung zu einer spezifischen Zunahme der Phenolrot-Sekretion führt«, was unsere Hypothese unterstützt. Außerdem nahmen sie an, daß »andere Faktoren, die wahrscheinlich mit der unterschiedlichen Akkumulation solcher Substanzen in der Tubuluszelle zusammenhängen, beteiligt sein müssen«. Letztere Vermutung könnte mit dem gezeigten Unterschied zwischen OJH und  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  bezüglich der Affinität zur Tubuluszelle korrelieren (Abbildung 4.11).

Schwarz und Madeloff (1961), die über 146 simultane Clearancebestimmungen mit PAH und OJH berichteten, hatten keine Erklärung für den etwa 20prozentigen Unterschied zwischen den Clearances dieser beiden Substanzen. Burbank et al. (1961), die ebenfalls eine Differenz zwischen der PAH- und der OJH-Clearance fanden, hielten einen Einfluß der Plasmaproteinbindung auf das Ausmaß der tubulären Sekretion für ausgeschlossen. Dieselbe Arbeitsgruppe (Maher und Tauxe 1969; Maher et al., 1970) stellte jedoch die Hypothese auf, die unterschiedliche

glomeruläre Clearance dieser Substanzen infolge ihrer ungleichen proteingebundenen Anteile sei für die Differenz verantwortlich. Diese Erklärung ist mit Sicherheit unzureichend, da sie u. a. nur für Clearanceunterschiede von maximal 20% (Filtrationsfraktion) gelten könnte, also z. B. als alleinige Ursache für die Diskrepanz zwischen der  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ - und der PAH-Clearance nicht in Frage kommt.

Nachdem nun von drei Substanzen, die tubulär sezerniert und nicht resorbiert werden, sowohl die Tubuläre Extraktionsrate als auch der proteingebundene Anteil bekannt sind, läßt sich ein Modell aufstellen, in dem das Ausmaß der tubulären Extraktion, also der TEC, eine exponentielle Abhängigkeit von der Proteinbindung zeigt (Abbildung 7.1). Diese Vorstellung hat selbstverständlich nur den Charakter eines Hilfsmodells, da eine Vielzahl von Parametern, wie die Proteinbindungsstärken und die verschiedenen Reaktions- und Gleichgewichtskonstanten bei der Dissoziation vom Protein, bei der Diffusion durch die Gefäßwand sowie bei den Vorgängen in der Tubuluszelle, auf die aktive Sekretion Einfluß haben. Mathematisch ist dieser Komplex nicht erfassbar, da nicht nur die meisten Konstanten unbekannt sind, sondern sich diese thermodynamischen Prozesse *in vivo* nicht im Gleichgewicht befinden.

Nach dieser Hypothese wirkt sich eine Schwankung der Plasmaeiweißbindung von PAH innerhalb einer Standardabweichung nur minimal auf den TEC von PAH aus, während bei OJH eine unterschiedliche Proteinbindung in den analogen Bereichen bereits zu einem TEC zwischen 0,88 und 0,79 führen würde (entsprechend dem postulierten Kurvenverlauf in Abbildung 7.1). Die Eiweißbindung von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  im Bereich von 87 bis 93% (entspricht  $\pm \sigma$ ) hat sogar eine Schwankung des TEC zwischen 0,60 und 0,45 zur Folge. Werden zur Veranschaulichung die Maximalwerte der gemessenen Plasmaproteinbindungen von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und von OJH gegenübergestellt (94% bzw. 80%), so ergibt sich ein TEC-Verhältnis  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$  von 0,57 (normal:  $0,55/0,83 = 0,66$ ). Bei analoger Rechnung mit den Minimalwerten (82% Proteinbindung für  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  und 62% für OJH) errechnet sich ein TEC-Verhältnis von 0,78. Da es aber bisher keine Untersuchungen über die Art und die Stärke der Proteinbindung dieser Pharmaka gibt, kann nicht ausgeschlossen werden, daß sich intraindividuell die Eiweißbindung der einen Substanz z. B. an der Obergrenze und die der anderen an der Untergrenze der Norm befindet. Rechnerisch würde sich dann ein TEC-Verhältnis von 0,95 bzw. 0,47 ergeben.

Derartige Schwankungen könnten die Ursache für die zwar seltenen, jedoch deutlichen Abweichungen des Verhältnisses  $\text{TER}(\text{MAG}_3)/\text{OJH}$ -Clearance vom Mittelwert 0,67 sein, die sowohl bei Messungen unter Gleichgewichtsbedingungen als auch bei fallendem Plasmaspiegel beobachtet wurden. Daß es sich hierbei nicht um Fehlbestimmungen handelt, ist dadurch gesichert, daß die Plasmakonzentrationsverhältnisse von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zu OJH auch bei solchen Patienten nur minimale Unterschiede zwischen den fünf Blutentnahmen während der ersten 30 Minuten p.i. aufwiesen. Als Ursache dafür wäre z. B. eine medikamentöse Behandlung

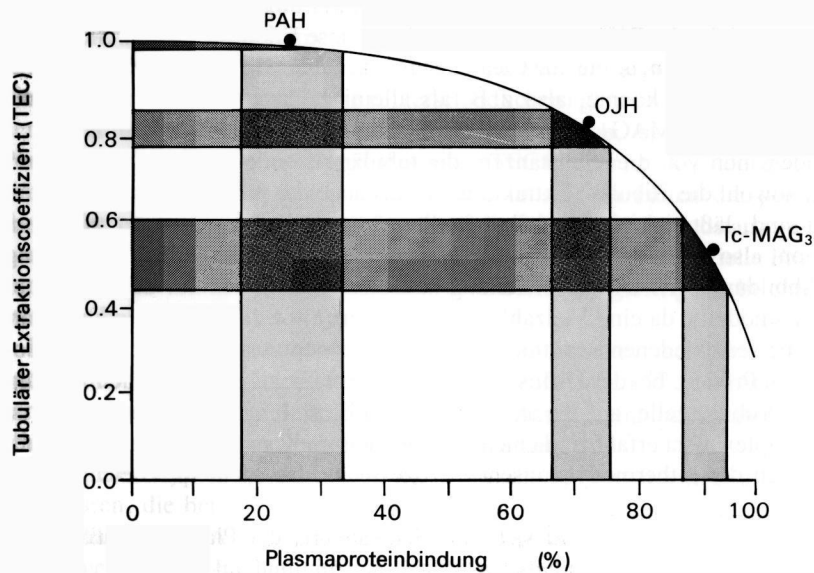


Abbildung 7.1 Hypothetische Abhängigkeit des Tubulären Extraktionskoeffizienten (TEC) von der prozentualen Plasmaproteinbindung ( $y = 1,0 - 0,0031 \cdot e^{0,056x}$ )

dieser Personen zu diskutieren; eine diesbezügliche Recherche war jedoch retrospektiv nicht möglich, da es sich fast ausschließlich um ambulante Patienten handelte.

Der Versuch, die Proteinbindungs- mit den Clearance-Verhältnissen der jeweiligen Patienten zu korrelieren, mißlang, wahrscheinlich deshalb, weil die Patienten, bei denen beide Parameter gemessen worden waren, weder extrem vom Mittelwert abweichende Plasmaproteinbindungen noch extreme Clearanceverhältnisse  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$  aufwiesen. Außerdem hat die meßmethodisch bedingte Schwankung des proteingebundenen Anteils in diesen (normalen) Bereichen einen zu großen Einfluß.

Taylor et al. (1986) fanden im Rahmen von simultanen Clearancebestimmungen bei  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  (HPLC-gereinigt) und OJH bei fallendem Plasmaspiegel ein Clearanceverhältnis von 0,69 innerhalb der ersten 30 Minuten p.i. ( $n = 8$ ). Übereinstimmend hiermit wurde in der hier durchgeführten Studie dieser Wert mit 0,66 bestimmt ( $n = 14$ , Kapitel 4.2.2.2). Die Berechnungen erfolgten jeweils im Rahmen der Zwei-Kompartiment-Analyse nach dem Modell von Sapirstein et al. (1955), das ein praktikables Verfahren zur Bestimmung von Verteilungsvolumina darstellt. Somit war auch ein Vergleich der eigenen Daten mit denen von Taylor et al. (1986) möglich. Die Ergebnisse der Arbeitsgruppe um de Jong (1987) können hier

nicht zum Vergleich herangezogen werden, da das dort verwendete  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  nicht HPLC-gereinigt war.

So sehr sich Sapirsteins Modell zur einfachen Bestimmung theoretischer Verteilungsvolumina eignet, muß doch berücksichtigt werden, daß Clearancemessungen, die bei fallendem Plasmaspiegel der Testsubstanz durchgeführt werden, umstritten sind (Hierholzer, 1975; Kuni et al., 1975) und nur einen Kompromiß zwischen Genauigkeit und Praktikabilität darstellen. Deshalb sind für exakte und reproduzierbare Clearanceberechnungen Gleichgewichtsbedingungen erforderlich, um insbesondere bei pathologischen Zuständen die Einflüsse von Wechselwirkungen zwischen den Kompartimenten auszuschließen. Auch die Folgen extremer Blutdruckschwankungen können, falls sie nur kurze Zeit andauern, dem Untersucher entgehen und zu Fehlbestimmungen führen (Abbildung 4.3 A).

Zur exakten Bestimmung der  $\text{TER}(\text{MAG}_3)$  und der OJH-Clearance wurden deshalb bei 124 Patienten simultane Clearancemessungen im steady state durchgeführt (Abbildung 4.7). Das durchschnittliche Verhältnis  $\text{TER}(\text{MAG}_3)/\text{OJH}$ -Clearance im Plasma lag bei 0,67 und damit sowohl im Bereich der eigenen Ergebnisse (im slope) als auch in dem von Taylor et al. (1986). Trotz der guten Korrelation ( $r = 0,94$ ) liegen allerdings einige der Meßpunkte in Abbildung 4.7 deutlich außerhalb der Konfidenzgrenzen (95%-Intervall), was durch die oben erläuterte Hypothese zu erklären wäre. Im Gegensatz zur eigenen Regressionsgeraden, die praktisch keinen y-Achsenabschnitt aufweist (Abbildung 4.7), fanden Jafri et al. (1988 b) bei gleicher Steigung der Geraden einen konstanten, additiven Faktor von 40 ml/min (= y-Achsenabschnitt). Die Ursache dafür dürfte die geringe Anzahl an Untersuchungen ( $n = 12$ ) und die Messung bei fallendem Plasmaspiegel sein. Taylor et al. (1986) fanden bei 8 gesunden Probanden ein Plasmaclearance-Verhältnis  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3/\text{OJH}$  von 0,69 (innerhalb von 30 Minuten nach simultaner Einmalapplikation).

Zur Prüfung der Beeinflussbarkeit der jeweiligen Clearances durch forcierte Diurese wurden Messungen vor und nach Gabe von Diuretika durchgeführt. Zum einen handelte es sich hierbei um Furosemid (Lasix®), das die Chlorid-Pumpe im aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife hemmt und dadurch die NaCl-Resorption aus der Tubulusflüssigkeit reduziert. Durch die somit veränderte Osmolarität wird die Wasserresorption in diesen Bereich erschwert. Das andere Diuretikum, Hydrochlorothiazid (HCT), hemmt die aktive Natriumresorption und damit die passive Wasserresorption im proximalen Teil des distalen Tubulus.

Nach Gabe von Lasix® wurde weder eine Änderung der  $\text{TER}(\text{MAG}_3)$  noch der OJH-Clearance beobachtet, obwohl berichtet wurde, daß unter Lasix® die renale Durchblutung ebenso wie die GFR um nahezu 30% zunimmt (Vorbürger, 1964; Rado et al., 1967; Vorbürger et al., 1968; Ludens et al., 1970). Bei diesen Untersuchungen wurde nicht nur die PAH-Clearance als Parameter für die Nierendurchblutung gemessen, sondern auch die Flußrate durch Implantation eines elektromagnetischen Durchflußmessers in die Nierenarterie von Hunden direkt bestimmt, um die Änderung der renalen Hydrodynamik sowie eine Zunahme der Tubulären



Extraktionsrate als Ursache für den Anstieg der PAH-Clearance auszuschließen. Daß in der hier durchgeführten Studie nach Lasix®-Gabe keine Clearancezunahme beobachtet werden konnte, dürfte auf die niedrige Dosierung (20 mg) zurückzuführen sein (Vorbürger et al. (1968) setzten bei ihren Experimenten an Hunden die dreifache vierfache Dosis ein).

Die im Gegensatz zur OJH-Clearance signifikante Abnahme der TER(MAG<sub>3</sub>) nach Gabe von Hydrochlorothiazid dürfte durch kompetitive Hemmung an der Tubuluszelle bedingt sein, da HCT über denselben Mechanismus im proximalen Tubulus eliminiert wird. Dieser Einfluß auf die PAH-Clearance ist bekannt (Heidenreich und Füllgraff, 1980). Die fehlende Änderung der OJH-Clearance könnte wiederum durch die geringe Dosis zu erklären sein. Der Unterschied im Verhalten der beiden Radiopharmaka weist darauf hin, daß <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> leichter von den Transportrezeptoren der Tubuluszelle zu verdrängen ist als OJH.

Zum Winkel (1964) führte bei einigen Patienten eine Diurese-Belastung mit Hygroton® durch, einer Substanz, die wie HCT zur Gruppe der Benzothiadiazine gehört und somit den gleichen Wirkungsmechanismus aufweist. Er fand isotonenephrographisch im Vergleich zu Normalbedingungen eine etwas intensivere Hippursäure-Konzentrierung, ein früheres Erreichen des Aktivitätsmaximums und einen rascheren Abfall der Funktionskurven in der Eliminationsphase, was durch einen beschleunigten parenchymalen Transport infolge der forcierten Diurese bedingt sein dürfte. Veränderungen der Nephrogramme im Sinne einer kompetitiven Hemmung der OJH-Sekretion durch Hygroton® wurden von ihm nicht beobachtet; dies ist durch die nach oraler Applikation geringe Maximalkonzentration im Plasma zu erklären.

Ein Rücktransport von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> infolge eines Mitreißen bei der Wasserresorption («solvent drag») – falls die Epithelien in dem betreffenden Tubulusabschnitt für diese Substanz überhaupt permeabel sind – dürfte als Ursache für die im Vergleich mit OJH geringere Clearance von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> ausgeschlossen sein, da sie sonst unter Diurese zunehmen müßte. Auch eine generelle passive Rückdiffusion ist unwahrscheinlich, weil unter Diurese die Konzentration von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> in der Tubulusflüssigkeit abnimmt, was die Rückdiffusion verringern würde und folglich die TER(MAG<sub>3</sub>) unter diesen Bedingungen hätte ansteigen müssen. Eine aktive Resorption, sowohl von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> als auch von OJH, dürfte ausgeschlossen sein, da derartige Mechanismen hochspezifisch sind und nur für lebensnotwendige Substrate existieren.

Blaufox (1987) stellte als eine der Ursachen für die im Vergleich mit PAH geringere Clearance von OJH die »non ionic diffusion« zur Diskussion, die dadurch zustande kommt, daß undissoziierte Moleküle besser lipidlöslich sind und daher leichter aus der Tubulusflüssigkeit zurückdiffundieren können als dissoziierte. Da beide Substanzen schwache Säuren sind, könnte infolgedessen bei Absinken des Urin-pH's diese Art der Rückdiffusion von OJH in größerem Umfang zunehmen als von PAH.

Nach Robinson et al. (1953) liegt der pK<sub>a</sub>-Wert von PAH bei 4,03 (22 °C; Wasser);

ein Wert für OJH bei 23 °C war auch über eine Literaturrecherche in »CAS online« nicht zu ermitteln. Brandau (persönliche Mitteilung) fand für OJH bei 23 °C einen pK<sub>a</sub>-Wert von 4,22 ± 0,04. Diese Messung wurde allerdings in einem Wasser-Ethanol-Gemisch (1:1) durchgeführt, da OJH extrem wasserunlöslich ist. Die unterschiedlichen Dielektrizitätskonstanten der Reaktionsmedien führen jedoch in dem hier relevanten pH-Bereich nur zu vernachlässigbar geringen Abweichungen. Demnach ist davon auszugehen, daß PAH bei einem pH-Wert von 4,03 zu 50% und bei einem pH-Wert von 5,03 zu ca. 90% in dissoziierter Form vorliegt. Von OJH sind folglich bei einem pH von 5,22 etwa 90% dissoziiert. Dies bedeutet, bei physiologischem Urin-pH liegen von beiden Substanzen nur so geringe Anteile undissoziiert vor, daß damit der Clearanceunterschied zwischen OJH und PAH nicht, wie Blaufox (1987) vermutete, erklärt werden kann. Analoges gilt bei der tubulären Sekretion, für die eine Negativladung an der Carboxylfunktion Voraussetzung ist (Kapitel 1.4.1).

Die Bestimmung der Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten als Maß für die Lipidlöslichkeit von OJH und <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> in pH-Bereichen zwischen 7,4 (normaler Blut-pH) und pH 4,0 (extrem niedriger Urin-pH) zeigten für <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> deutlich geringere pH-abhängige Änderungen als für OJH (Tabelle 7.2; Appendix III. B.). Die Lipidlöslichkeit von OJH bei pH 4,0 korreliert ausgezeichnet mit dem von Brandau gefundenen pK<sub>a</sub>-Wert dieser Substanz. Da jedoch der pH-Wert des Primärharns bis zum Ende des distalen Tubuluskonvoluts nur um ca. 0,6 abnimmt, und der Endurin eine entsprechende pH-Differenz von etwa zwei aufweist (Ullrich und Hierholzer, 1976), ist davon auszugehen, daß nur unter extremen Verhältnissen der Harn-pH unter fünf abfällt. Aber auch in diesem Bereich ist der undissoziierte Anteil bzw. die Lipidlöslichkeit beider Radiopharmaka vernachlässigbar gering und somit eine »non ionic diffusion« auszuschließen.

Tabelle 7.2 Lipidlöslichkeit [%] (Octanol-Wasser-Verteilung)

	pH 4,0	pH 6,0	pH 6,5	pH 7,0	pH 7,4
OJH					
Tc-MAG <sub>3</sub>					

Entsprechend zeigten die zusätzlich durchgeführten Elektrophoresen (Appendix III. A.) insbesondere bei <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, das zusätzlich zur negativen Carboxylgruppe noch eine Negativladung am Technetium trägt (Abbildung 1.9), sogar bei einem pH von 4,0 noch eine deutliche Wanderung in Richtung Anode (Abbildung 10.3). Folglich kann auch eine unter HCT-Diurese denkbare Abnahme des Urin-pH's nicht die Ursache für die dabei beobachtete Clearancereduktion sein.

Die PAH-Belastung, mit deren Hilfe es zum Winkel (1963, 1964) gelang, inapparente renale Funktionsstörungen isotonenephrographisch zu verifizieren,

wurde eingesetzt, um Hinweise auf eine unterschiedliche Affinität der beiden Radiopharmaka zum Anionen-Transportsystem der Tubuluszelle zu erhalten. Die Analyse der Clearanceveränderungen in verschiedenen Zeitintervallen während und nach PAH-Infusion zeigte, daß die geringste Extraktion der beiden Substanzen während der 1. bis 10. Minute post PAH stattfand und daß zu sämtlichen Zeitpunkten der Einfluß auf die TER(MAG<sub>3</sub>) deutlich größer war als auf die OJH-Clearance (Abbildung 4.11). Hierbei spielt der etwas größere Anteil, der von OJH glomerulär filtriert wird (Kapitel 4.3) und damit durch PAH nicht zu beeinflussen ist, nur eine vernachlässigbare Rolle. Diese Ergebnisse korrelieren mit tierexperimentellen Beobachtungen (Taylor und Eshima, 1988).

Die deutliche Zunahme der Clearance in der dritten Meßperiode (11. bis 20. Minute post PAH) weist darauf hin, daß der PAH-Spiegel und damit der Umfang der kompetitiven Hemmung wieder abgesunken war. In Übereinstimmung hiermit wurde bei OJH eine deutliche Abhängigkeit des Ausmaßes der Clearancereduktion vom jeweiligen Serumkreatininspiegel beobachtet (Abbildung 4.12,  $p \leq 0,05$ ). Dies ist dadurch zu erklären, daß bei eingeschränkter Nierenfunktion durch die relativ geringe Anzahl an funktionstüchtigen Nephronen die kompetitive Hemmung von OJH länger besteht als bei normaler Funktion. Eine solche Beobachtung konnte bei <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> nicht gemacht werden ( $p > 0,1$ ); seine TER war auch im unteren Serumkreatininbereich massiv eingeschränkt, einer ausgeprägten kompetitiven Hemmung durch PAH entsprechend.

Die Geschwindigkeit des transtubulären Transports dürfte zwar für beide Radiopharmaka etwa gleich sein, wofür die sehr ähnlichen parenchymalen Transitzeiten sprechen (Britton et al., 1988; Jafri et al., 1988 a), jedoch erscheint es nicht möglich, Teilbereiche dieses komplexen Mechanismus zu beurteilen. Ebenso wenig ist theoretisch abzuschätzen, welchen Einfluß die unterschiedlichen spezifischen Aktivitäten der beiden Radiopharmaka (<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>  $\gg$  [<sup>131</sup>J]OJH) auf ihre Extraktion unter PAH-Belastung haben. Die gefundenen Ergebnisse sprechen aber eher gegen die Vorstellung, die geringere Substratkonzentration von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> sei Ursache für die größere Beeinflussbarkeit der TER(MAG<sub>3</sub>) als der OJH-Clearance durch PAH, da sonst, ebenso wie bei OJH, eine Abhängigkeit dieses Parameters vom Serumkreatininspiegel nachweisbar sein müßte (Abbildung 4.12).

Diese Resultate lassen den Schluß zu, daß <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> eine deutlich geringere Affinität zum tubulären Transportsystem aufweist als OJH. Der Unterschied dürfte allerdings nur unter den extremen Verhältnissen einer PAH-Belastung, nicht aber für Clearancemessungen unter physiologischen Bedingungen relevant sein, da das Verhältnis TER(MAG<sub>3</sub>)/OJH-Clearance nur eine diskrete Änderung als Funktion der OJH-Clearance zeigt (Abbildung 4.8 A). Deutlicher scheint sich dieser Quotient bei zunehmendem Serumkreatinin zu verkleinern (Abbildung 4.8 B). Allerdings entsteht hier, wegen der exponentiellen Abhängigkeit des Serumkreatininspiegels von der Nierenfunktion (Abbildung 4.6 A/B), eine Übergewichtung der Werte im oberen Kreatininbereich. Dies könnte in Zusammenhang mit der geringeren Tubulusaffini-

tät von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> als von OJH stehen, die allerdings ohne klinische Relevanz sein dürfte, da auch bei massiv eingeschränkter Nierenfunktion kein diagnostischer Informationsverlust bei der Verwendung von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> entsteht (Kapitel 3.2; Abbildung 3.5).

Ob aufgrund der vergleichsweise geringeren Tubulusaffinität von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> eine medikamentöse Therapie Einfluß auf die TER(MAG<sub>3</sub>) nehmen kann, muß durch diesbezügliche klinische Studien an speziellen Patientenkollektiven geklärt werden.

Die gute Übereinstimmung der relativen Extraktion von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> zu OJH, zum einen präoperativ durch Clearancemessungen ( $M = 0,71$ ), zum anderen intraoperativ durch Ermittlung der renalen arteriovenösen Differenz bestimmt ( $M = 0,69$ ), spricht gegen eine höhere hepatobiliäre Ausscheidung von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> im Vergleich mit OJH, da bei allen Clearance-Meßmethoden, bei denen nicht die im Urin ausgeschiedene Substanzmenge der Berechnung zugrunde gelegt wird (also auch bei der in dieser Studie angewandten Technik), nicht die renale, sondern die Clearance des Gesamtorganismus bestimmt wird. Demnach müßte im Falle einer unterschiedlichen extrarenalen Elimination das Verhältnis der Clearances von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>/OJH größer sein als das der renalen arteriovenösen Differenz, was jedoch nicht beobachtet wurde ( $p > 0,1$ ).

Das Verhältnis von OJH zu PAH liegt mit einem Mittelwert von 0,92 innerhalb des Beobachtungsbereiches anderer Untersucher (Hör et al., 1974). Die individuellen Unterschiede zwischen der präoperativ und der intraoperativ bestimmten Filtrationsfraktion dürften dadurch zu erklären sein, daß intraoperativ nur die Tumorniere gemessen wurde, deren FF im pathologischen Bereich liegen kann, sich aber wegen der im Seitenvergleich geringeren Funktion dieser Niere nicht wesentlich auf die Gesamt-Filtrationsfraktion auswirkt. Diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant ( $p > 0,1$ ).

Die größeren Standardabweichungen bei den intraoperativen als bei den präoperativen Messungen sind mit der technischen Schwierigkeit zu erklären, exakt zum selben Zeitpunkt sowohl aus Nierenarterie als auch aus Nierenvene Blut abzunehmen.

### 7.3 Metabolismus

De Jong et al. (1987) beobachteten tierexperimentell bei Clearancemessungen unter Gleichgewichtsbedingungen eine niedrigere TER(MAG<sub>3</sub>) als bei fallendem Plasmaspiegel. Sie führten diesen Unterschied auf *in vivo* entstehende Metaboliten von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> zurück, die möglicherweise glomerulär filtriert und zu einem geringeren Maße als <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> tubulär sezerniert werden. Diese Hypothese kann nicht bestätigt werden, da sich bei den eigenen Tierexperimenten nach Applikation von HPLC-gereinigtem <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> keine hepatobiliäre Technetium-Elimination

zeigte, also weder vom  $\text{MAG}_3$ -Komplex noch von gallegängigen Metaboliten. Außerdem wurden bei insgesamt 18 Patienten (davon acht mit eingeschränkter Nierenfunktion) nach Verwendung von gereinigtem  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  bis drei Stunden p.i. keine Metaboliten im Urin gefunden (*Brandau et al.*, 1989). Dies korreliert mit der für beide Radiopharmaka bei Patienten simultan gemessenen Leberaktivität: für  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  wurde ein 1,39fach höherer Wert als für OJH ermittelt, der durch die höhere intravasale Konzentration (Kapitel 4.2.2.1, Tabelle 7.1) zu erklären ist (die Vollblutkonzentration von  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  ist durchschnittlich um den Faktor 1,36 höher als die von OJH). Bei keiner der Untersuchungen konnte szintigraphisch die Gallenblase abgegrenzt werden; auch Spätszintigramme des oberen Abdomens (2 Stunden p.i.; n = 5) zeigten keine diesbezügliche  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ -Akkumulation.

Somit dürfte die bei Verwendung einer Kit-Präparation von *Taylor et al.* (1988) und *Jafri et al.* (1988a) beobachtete Anreicherung des Radiopharmakons in der Leber und in der Gallenblase durch die bei der Komplexbildung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  entstehenden Nebenprodukte bedingt sein, welche zu einem hohen Maße hepatobiliär eliminiert werden, wie tierexperimentell gezeigt wurde.

*Müller-Suur und Müller-Suur* (1986, 1987) berichteten über eine extrarenale Clearance von  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  auch nach HPLC-Reinigung. Da von ihnen aber weder die HPLC-Bedingungen angegeben noch Chromatogramme der beiden Präparationen zum Vergleich gezeigt wurden, kann die Qualität der HPLC-Trennung (die von den Autoren nicht selbst durchgeführt wurde) nicht beurteilt werden.

*Müller-Suurs* (1987) führten bei Ratten Infusions-Clearances durch und töteten die Tiere nach dreistündiger Infusionsdauer. Danach fanden sie von beiden  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ -Präparaten mehr als »50%« im Ileum. Da diesen Zahlen weder die applizierte Aktivitätsdosis (= 100%) zugrunde gelegt noch die während der Untersuchung im Urin ausgeschiedene Menge berücksichtigt wurde, ist diese Angabe nicht verwertbar. Die Autoren bezogen die Organaktivitäten auf die Gesamtaktivität der (wenigen) gemessenen Organe (ohne Harnblase!) und verglichen die Aktivität in den Nieren, die ja normalerweise während einer solchen Infusion konstant bleibt, mit der kumulativen Aktivitätsmenge im Ileum.

*Taylor und Eshima* (1988) stellten fest, daß die von ihnen bestimmte renale Extraktionsrate (renale arteriovenöse Differenz) von  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  sich nicht wesentlich von der unterschied, die *Müller-Suurs* (1986) fanden. Allerdings ließen sie dabei unberücksichtigt, daß *Müller-Suurs* diese Werte auf Plasmaproben und nicht – wie sie es taten – auf Vollblutproben bezogen, so daß diesbezüglich doch ein deutlicher Unterschied zwischen den Ergebnissen der jeweiligen Untersucher besteht.

Eine Korrektur der renalen arteriovenösen Differenz bezüglich der Diffusion der Radiopharmaka aus den Erythrozyten ins Plasma, wie sie von *Müller-Suurs* durchgeführt wurde, führt zu falschen Ergebnissen, da diese Diffusion sehr langsam stattfindet (*Burbank et al.*, 1961) und deshalb ihr Ausmaß während der renalen Passage unbedeutend ist.

*Taylor und Eshima* (1988) fanden zwar eine geringere Clearance von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

$\text{MAG}_3$  als von OJH bei Ratten, berechneten aber eine höhere Extraktionsrate für  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  »trotz« der höheren Proteinbindung dieses Komplexes. Diese Diskrepanzen sind nicht widersprüchlich, sondern beruhen darauf, daß die Autoren die Berechnung der arteriovenösen Differenz auf Vollblut- und nicht auf Plasmawerte bezogen. Da der erythrozytengebundene Anteil von OJH höher ist als der von  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ , ist (bei Ratten) die renale Extraktionsrate von  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  im Vollblut höher als die von OJH. Weil jedoch der erythrozytengebundene Anteil beider Radiopharmaka nicht tubulär extrahiert wird (siehe oben), darf die renale Extraktionsrate nicht auf Vollblutwerte bezogen werden, sondern es müssen ebenso wie bei der Clearanceberechnung die Plasmakonzentrationen zugrundegelegt werden.

Die bei der Kit-Präparation entstehenden Nebenprodukte (Kapitel 5.3) führen nicht nur zu einer Abnahme der renalen Extraktionsrate, sondern auch zu einer Abnahme der gemessenen Gesamtclearance, da die Nebenprodukte wesentlich langsamer über die Leber eliminiert werden als  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  über die Nieren. Weder *Coveney und Robbins* (1987b) noch *Taylor et al.* (1988) fanden jedoch signifikante Clearanceunterschiede zwischen HPLC-gereinigtem und Kit-präpariertem  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ , was mit den Resultaten in Kapitel 6.4.3 korreliert, solange der Anteil der Nebenprodukte bei maximal 5% liegt (hier ist allerdings anzumerken, daß die Zusammensetzung der USA-Präparationen mit den in Europa kommerziell erhältlichen Kits nicht identisch ist, wodurch die Ergebnisse nur bedingt miteinander zu vergleichen sind).

Diese Ergebnisse, die vorgestellten tierexperimentellen Befunde sowie umfangreiche eigene klinische Erfahrungen (in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Heidelberg wurden bis Ende 1992 etwa 7500 Nierenfunktionsuntersuchungen mit  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  durchgeführt) lassen den Schluß zu, daß die von anderen Autoren beobachtete hepatobiliäre Ausscheidung ausschließlich ein Problem der radiochemischen Reinheit der Kit-Präparationen darstellt und nicht auf pharmakokinetische Eigenschaften der Reinsubstanz zurückzuführen ist. Da die bei der Komplexbildungsreaktion entstehenden Produktverunreinigungen sowohl zu einer Verschlechterung der szintigraphischen Bildqualität als auch zu einer artefiziellen Erniedrigung der TER( $\text{MAG}_3$ ) führen, muß gewährleistet sein, daß bei der Verwendung von Kit-Präparationen  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$  reproduzierbar in einer radiochemischen Reinheit von mindestens 95% entsteht, wenn das Produkt ohne HPLC-Trennung an Patienten eingesetzt werden soll.

## 7.4 Klinische Anwendung

Außer dem Vorteil einer ausgezeichneten Bildqualität der  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ -Szintigramme ist durch die Markierung mit diesem Radionuklid auch eine kombinierte Nierenperfusions- und Funktionsuntersuchung möglich, wodurch der Untersuchungsablauf vereinfacht und verkürzt wird.

Mit Hilfe der vorgestellten Indices für die Nachsorge nierentransplantierten Patienten besteht eine einfache Möglichkeit, Transplantatperfusion und -funktion semiquantitativ zu erfassen, wodurch die bisherige Verlaufsbeurteilung besser objektiviert werden kann.

Die Angabe des »Clearance-Index«, was in ähnlicher Form schon von anderen Autoren vorgeschlagen wurde (*Schlegel und Hamway, 1976; Bischof-Delaloye et al., 1981*), ermöglicht die intraindividuelle Verlaufskontrolle von Patienten im Säuglings- und Kindesalter, insbesondere prä-/postoperative Beurteilungen, falls aus technischen Gründen eine Blutentnahme nicht möglich war. Außerdem eignet sich dieser Parameter zur Plausibilitätskontrolle von Clearanceergebnissen (Kapitel 6.3.2). Bei der Berechnung der seitengetrenten Nierenclarence waren erwartungsgemäß keine entscheidenden Nachteile gegenüber der Verwendung von [<sup>131</sup>J]OJH nachweisbar, was mit den Ergebnissen von *Taylor et al. (1987b)* übereinstimmt.

*Tauxe* und Mitarbeiter schlugen 1975 eine lineare Regressionsgleichung zur ERPF-Bestimmung bei Kindern vor. Dies würde der Anpassung einer Gerade an die Punktwolke in Abbildung 6.13 A entsprechen. Der Vergleich der Abbildungen 6.12 A und 6.13 A zeigt deutlich, welchen Einfluß die Einbeziehung der Daten des Kinderkollektivs auf die ursprünglich gekrümmte Funktion (in einem bezüglich der Körperdimensionen relativ einheitlichen Kollektiv) hat. Obwohl sich *Tauxe* intensiv mit der Abhängigkeit des Plasmavolumens von den Körpermaßen befaßte (*Retzlaff et al., 1969*), erkannte er nicht oder unterschätzte er deren entscheidenden Einfluß auf die von ihm eingeführte Clearancebestimmungsmethode, wenn sie auf Kinder angewandt wurde. Dies hatte zur Folge, daß seine diesbezügliche Regressionsgleichung (1975) einen positiven y-Achsenabschnitt, also einen negativen Schnittpunkt mit der x-Achse aufweist, was einem negativen tatsächlichen Verteilungsraum entsprechen würde. Es ist deshalb unmöglich, auf dieser Berechnungsgrundlage realistische Ergebnisse bei Kleinkindern, insbesondere nicht bei solchen mit eingeschränkter Nierenfunktion (*Shore, 1991*) zu erzielen. Daß die Normierung der Plasmakonzentration nicht nur eine alternative Berechnungsgrundlage darstellt, sondern vor allem das Problem der Clearancebestimmung bei Kindern löst, wurde bisher nicht realisiert (*Dakubu et al., 1980; Groth und Aasted, 1981*).

Bei Verwendung der hier beschriebenen Methode (*Bubeck et al., 1992; Bubeck, 1993*) bleibt der x-Achsenabschnitt konstant, wie es auch *Shore (1991)* erkannte, weil sich die Plasmakonzentration bereits auf 1,73 m<sup>2</sup> bezieht. Folglich repräsentiert dieser Wert das tatsächliche, körperoberflächennormierte Verteilungsvolumen der verwendeten Clearancesubstanz (Pfeil in Abbildung 6.16B). Da zum Beispiel OJH einen um den Faktor 1,5 größeren Verteilungsraum aufweist als <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> (Kapitel 4.2.2) (*Taylor et al., 1987; Bubeck et al., 1990a*), müssen Kurven zur Bestimmung des ERPF bei Erwachsenen mit OJH einen anderen (späteren) Schnittpunkt mit der x-Achse aufweisen als in Abbildung 6.16B. Hier wird augenscheinlich, warum solche Algorithmen nicht zur Berechnung der <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>-Clearance

verwendet werden können (*Bubeck et al., 1990c*), wie *Russell et al. (1988)* es zunächst vorschlugen. Eine diesbezüglich aus theoretischer Sicht wesentlich günstigere und kürzlich von *Russell und Dubovsky (1991)* favorisierte Methode ist die Umrechnung der gemessenen <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>-Konzentration auf die theoretische OJH-Konzentration durch Division durch 1,5 (Kapitel 4.4) und anschließender Verwendung der OJH-Algorithmen. Dies ist jedoch nur dann zweckmäßig, wenn keine originalen MAG<sub>3</sub>-Algorithmen zur Verfügung stehen.

Die Meßwerte zur Berechnung der früher empfohlenen sowie der neuen Algorithmen stammen aus demselben Datensatz und wurden anhand von Clearancebestimmungen unter Gleichgewichtsbedingungen ermittelt. Die Auftragung der Werte nach der bisher üblichen Methode (Abbildung 6.16 A) ergibt im Vergleich mit der nach dem neuen Berechnungsprinzip (Abbildung 6.16 B) nur eine geringe Änderung des jeweils angepaßten Kurvenverlaufs, und auch die entsprechenden Algorithmen zur Berechnung der Zeitvariablen zeigen nur geringe Unterschiede (Abbildung 6.17). Dies ist dadurch zu erklären, daß diese Meßwerte von Patienten mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,79 m<sup>2</sup> stammen, die damit näherungsweise einem »Standard-Kollektiv« entsprechen. Es würden sich also bei Einsetzen der körperoberflächennormierten Plasmakonzentrationen auch unter Verwendung der alten Algorithmen sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen akzeptable Werte berechnen lassen (Tabelle 6.2); die hier vorgenommene Anpassung ist im Sinne einer Optimierung zu verstehen.

Der Unterschied der Standardabweichungen zwischen den an die Meßwerte optimal angepaßten (gefitteten) Kurven und den je nach Blutabnahmezeitpunkt aus den Algorithmen berechneten Kurven sind mit Ausnahme der 10-Minuten-Werte minimal (Tabelle 6.2), so daß es nicht erforderlich ist, die Blutentnahme zu einem festen Zeitpunkt durchzuführen, für den gemessene (optimale) anstelle der interpolierten Werte für die Zeitvariablen A und B zur Verfügung stehen. Die sehr geringen Standardabweichungen, die *Russell et al. (1989)* für ihre eigenen MAG<sub>3</sub>-Algorithmen (nach der *Tauxe*-Methode) angeben, sind darauf zurückzuführen, daß die Meßwerte, die sie der Berechnung der neuen Algorithmen zugrundelegten, mit denen ihrer Referenzmethode [»8-Punkt-Clearance« nach *Sapirstein (1955)*] identisch sind.

Bei frühen Blutabnahmezeiten sind die Zeitvariablen nicht durch die gewählte Funktion zu beschreiben, wahrscheinlich weil zunächst noch eine Umverteilung der Clearancesubstanz in verschiedene Verteilungsräume stattfindet, so daß die Blutentnahme frühestens 20 Minuten p. i. erfolgen sollte. Bis zur etwa 60. Minute p. i. sind dann beim Erwachsenen nicht signifikant voneinander abweichende Ergebnisse zu erzielen. Da jedoch tendentiell die 60-Minuten-Werte etwas niedriger lagen als die auf der Grundlage der Blutentnahmen zwischen 20 und 50 Minuten p. i., sollte die Abnahme im Rahmen dieser Single-Sample-Methode nicht später als 50 Minuten nach der Applikation erfolgen (Kapitel 6.4.3.2) (*Bubeck et al., 1991*). Bei Kindern liegt das optimale Intervall zwischen der 25. und 40. Minute p. i. (Abbildung 6.22).

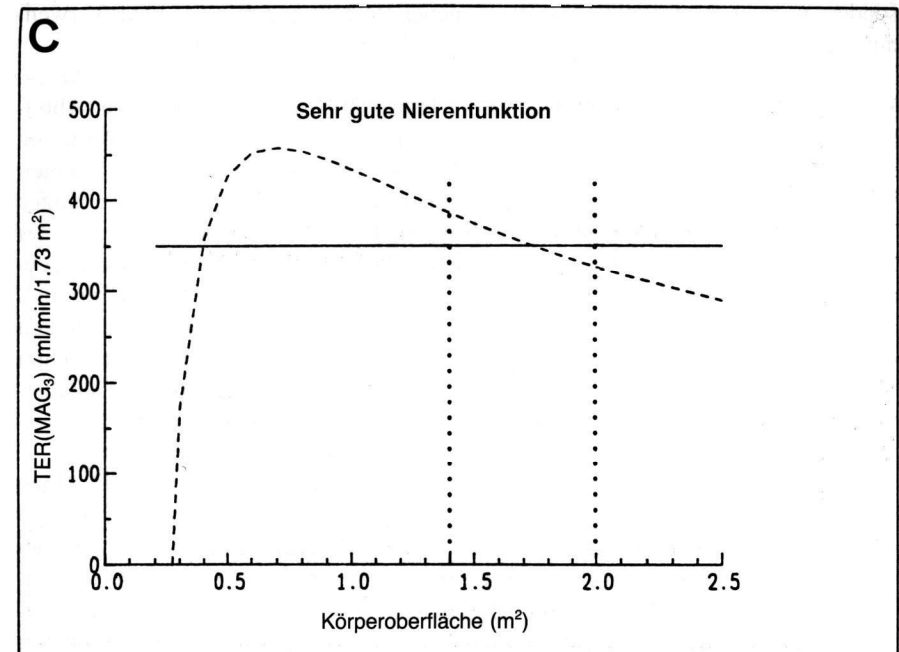
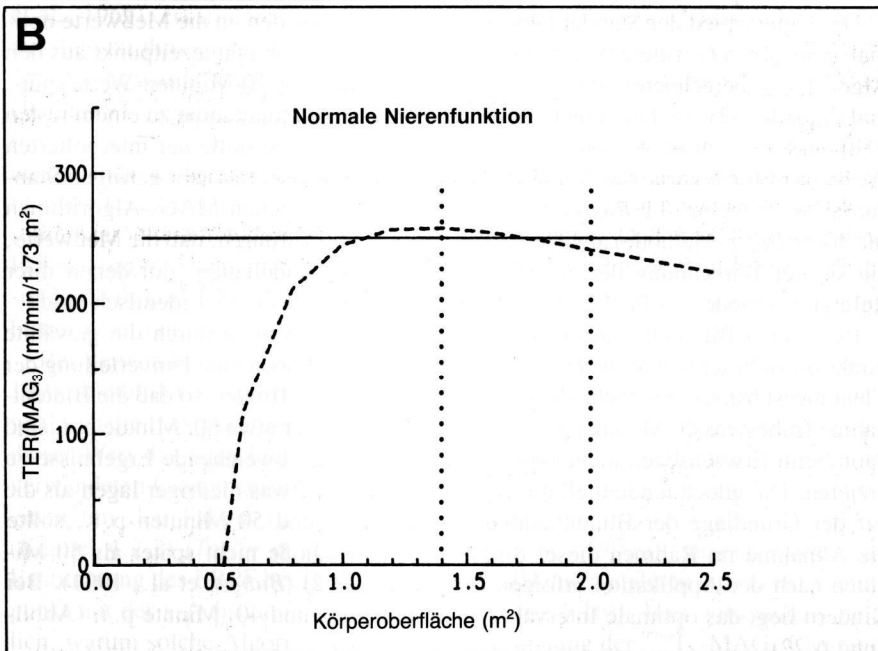
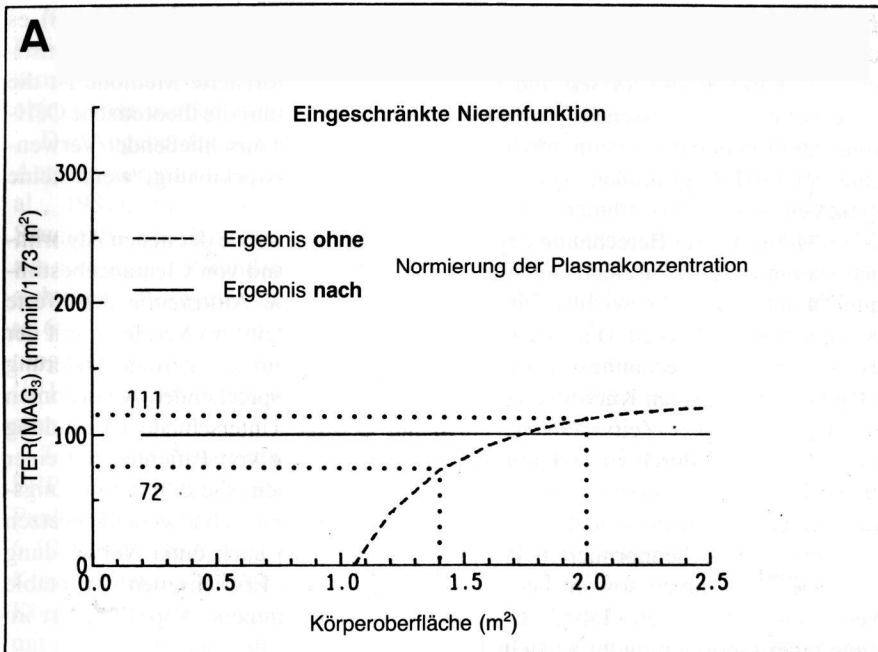


Abbildung 7.2

- (A) Die nach der *Tauxe*-Methode berechnete TER(MAG<sub>3</sub>) (gestrichelte Kurve) kann bei eingeschränkter Nierenfunktion auch bei Erwachsenen erheblich vom tatsächlichen Wert (durchgezogene Linie = neues Verfahren) differieren, wenn die Körperoberfläche des Patienten deutlich von 1,73 m<sup>2</sup> abweicht.
- (B) Bei normaler Nierenleistung ist dieser Fehler vernachlässigbar, solange die KO innerhalb der vertikalen Linien liegt.
- (C) Bei Personen mit sehr guter Nierenfunktion kann die Differenz wieder gravierend werden. (Für alle diese Darstellungen wurden identische Algorithmen sowie die Plasmawerte 30 min p. i. zugrundegelegt; die Berechnung unterschied sich nur durch die Normierung der Plasmakonzentration.)

Die nicht signifikant unterschiedlichen Coeffizienten der linearen Regression zwischen Single-Sample- und Referenz-Clearancewerten von Kindern im Vergleich mit denen von Erwachsenen sowie die vergleichbare Streuung der Punktwolken um die Identitätlinien (Abbildung 6.19 B/6.20 B) zeigen unzweifelhaft, daß nur die bisher fehlende individuelle Korrektur der Plasmakonzentration dafür verantwortlich war, daß die Single-Sample-Methode nur bei Erwachsenen zu ausreichend genauen Ergebnissen führte (Abbildung 6.19 A/6.20 A). Meßwerte von Kindern sind somit keinesfalls zur Ermittlung von speziellen Algorithmen notwendig,

sondern waren nur zur Validierung dieses neuen Berechnungsprinzips unter Verwendung bekannter, nunmehr allgemein gültiger Formeln erforderlich.

Die hervorragende Korrelation zwischen den Ergebnissen nach dem *Tauxe*-Verfahren mit denen nach dem neuen Berechnungsprinzip bei Erwachsenen (Abbildung 6.21) macht deutlich, daß für Verlaufskontrollen früher berechnete Werte mit zukünftigen Ergebnissen vergleichbar sind. Es ist jedoch zu beachten, daß auch hier, insbesondere bei schlechter und bei sehr guter Nierenfunktion (Abbildungen 7.2 A–C) die frühere Clearanceberechnung zu Fehlern in Abhängigkeit von der Körperoberfläche des Patienten führen konnte (Bubeck, 1992), wodurch die Ergebnisunterschiede im unteren und oberen Bereich von Abbildung 6.21 zu erklären sind. Auch die Beobachtung von Lerson et al. (1972), nach der die relative Genauigkeit von Clearancemessungen bei fallendem Plasmaspiegel geringer wird, je schlechter die Nierenfunktion ist, könnte damit zusammenhängen. Durch die größere Genauigkeit des neuen Verfahrens erscheint es nunmehr gerechtfertigt, quantitative Clearancewerte bis zu 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> anzugeben.

Der Vergleich von Ergebnissen nach dem neuen Berechnungsprinzip mit denen nach dem Zwei-Kompartiment-Modell (Sapirstein et al., 1955) auf der Grundlage von 7 Blutentnahmen zwischen der 10. und der 180. min p.i. in einem weiteren Kollektiv von 50 Erwachsenen\* zeigt die beste Angleichung mit einem Polynomfit 2. Ordnung, woraus sich eine exzellente Beziehung mit  $r = 0,98$  bei einer Standardabweichung von nur 7% ergibt (Abbildung 7.3). Die Ursache für den im oberen Bereich von der Identität abweichenden Kurvenverlauf liegt vermutlich bei den unterschiedlichen physiologischen Zuständen, welche bei Clearancemessungen unter Gleichgewichtsbedingungen, die den Single-Sample-Algorithmen zugrunde liegen, herrschen und denen bei fallendem Plasmaspiegel, wie bei der *Sapirstein*-Methode. Damit könnten auch die unrealistisch hohen Werte, die gelegentlich bei Berechnungen nach diesem Modell resultieren, in Zusammenhang stehen. Der Beweis kann jedoch nur durch steady state-Messungen direkt im Anschluß an multiple Blutentnahmen zur Berechnung der *Sapirstein*-Clearance erbracht werden (analog zu dem in Abbildung 6.15 dargestellten Versuchsablauf), zumal ein analoger Vergleich von *Tauxe* et al. (1971) nur ERPF-Werte bis 600 ml/min erfaßte, während die Ergebnisse einer späteren Studie mit Werten bis 900 ml/min (*Tauxe* et al., 1982) nicht durch gleichzeitige Untersuchungen unter Gleichgewichtsbedingungen validiert worden waren.

Vor kurzem veröffentlichten Russell et al. (1991) OJH-Algorithmen zur ERPF-Bestimmung mit einer Blutentnahme, die ebenfalls die individuelle Patientengröße berücksichtigen. Allerdings basieren ihre Berechnungen nicht auf physiologischen

\* Diese Daten wurden dankenswerterweise von Herrn Professor Dr. Adolf Mostbeck, Ludwig-Boltzmann-Institut für Nuklearmedizin des Wilhelminenhospitals, Wien, zur Verfügung gestellt.

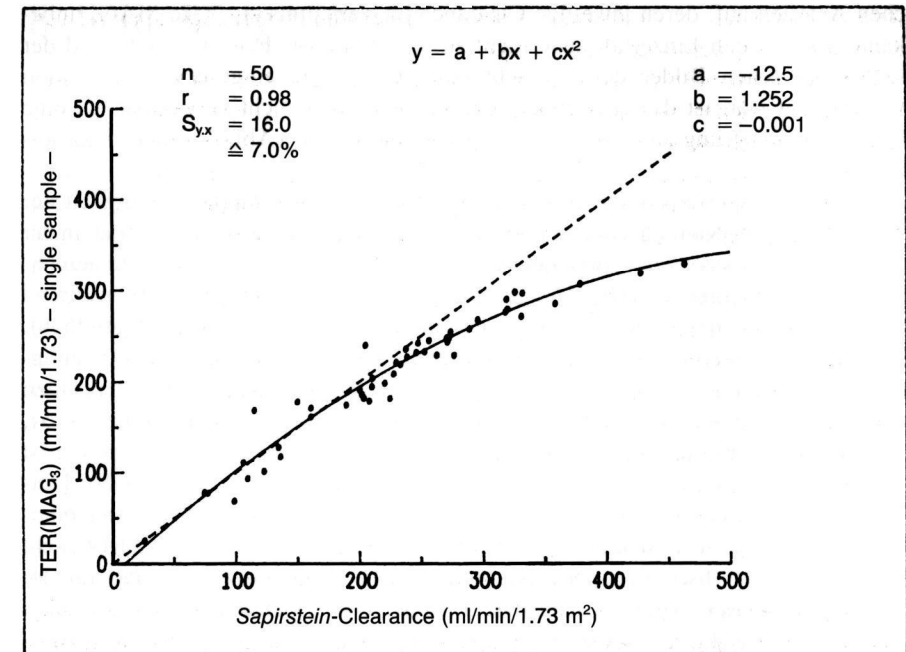


Abbildung 7.3 Der Vergleich von Clearanceergebnissen nach dem *Sapirstein*-Modell mit denen nach dem neuen Single-Sample-Berechnungsverfahren in einem weiteren Erwachsenenkollektiv zeigt eine ausgezeichnete Übereinstimmung bei Anpassung eines Polynomfits; die Gerade entspricht der Identitätslinie (siehe Text). Die prozentuale Standardabweichung bezieht sich auf den mittleren Referenz-Clearancewert (x-Achse).

Überlegungen, sondern die Algorithmen wurden rein mathematisch auf der Grundlage eines gemischten Patientenkollektivs, das nur Kinder älter als vier Jahre beinhaltet, ermittelt. Es resultierte eine Funktion, deren Schnittpunkt mit der x-Achse unabhängig von den Körpermaßen der untersuchten Patienten immer bei Null liegt und damit unrealistisch ist.

<sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>-Präparationen mit einem Reinheitsgrad von weniger als 95% liefern zwar möglicherweise noch ausreichend interpretierbare Szintigramme, aber quantitative Untersuchungen sind damit nicht durchführbar, weil das Ergebnis deutlich vom Blutentnahmezeitpunkt abhängt. Es ist auch nicht möglich, aus zwei derartigen Meßwerten den Schnittpunkt mit der y-Achse zum Applikationszeitpunkt zu extrapolieren (Abbildung 6.23 C), um dadurch die tatsächliche Clearance zu berechnen, weil sich zum einen auch dieser Wert aus den Clearances von reinem <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> und denen der Verunreinigungen zusammensetzt und zum anderen nicht anzunehmen ist, daß hier eine streng lineare Funktion vorliegt. Außerdem treten je nach Präparation mehrere verschiedene Nebenprodukte in mengenmäßig unterschiedli-

chen Anteilen auf, deren jeweilige Clearance im Verhältnis zu  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  unbekannt und für den Einzelfall auch nicht zu berechnen ist. Falls also aufgrund der szintigraphischen Bilder der Verdacht besteht, daß die eingesetzte Präparation verunreinigt war, ist das quantitative Clearanceergebnis nicht verwertbar, da eine Ergebnisoptimierung auch in Kenntnis des rechnerischen »Abfalls« nicht realisierbar ist.

Bis heute liegen noch keine gesicherten Daten über die Altersabhängigkeit der TER(MAG<sub>3</sub>) bei Nierengesunden im Erwachsenenalter vor. Es hat sich jedoch in der Praxis die Regressionsgleichung bewährt, die aus Daten der OJH-Clearance berechnet wurde (Abbildung 6.25 B). Das gleiche gilt für Kinder und Jugendliche, während für Kleinkinder inzwischen vorläufige Normwerte vorliegen (Abbildung 6.25 A). Allerdings sollten diese Angaben, insbesondere bei Kleinkindern, nur als Orientierungshilfe betrachtet werden, da zum einen die bisher untersuchten Patientenzahlen noch gering sind und zum anderen der Tubuläre Extraktionskoeffizient (Tabelle 4.5), der beim Erwachsenen für PAH 1,0 beträgt, bei Kleinkindern deutlich geringer ist und sich in Abhängigkeit von der Nierenreife ändert (Fawer et al., 1979). Dies heißt gleichzeitig, daß vor allem in dieser Altersgruppe die Umrechnung eines Clearancewertes – unabhängig von der verwendeten Substanz – auf den ERPF nicht möglich ist. Der hier postulierte Normwert eines Neugeborenen basiert auf der Annahme, daß der Extraktionskoeffizient für MAG<sub>3</sub> im gleichen Maße vermindert ist wie der für PAH, wofür die bisher in diesem Alter gemessenen MAG<sub>3</sub>-Clearancewerte sprechen.

Die spezifische Strahlenbelastung der Nieren durch  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  dürfte zwar etwas höher sein als die durch  $^{123}\text{J}[\text{OJH}]$ , jedoch wird dies bei eingeschränkter Nierenfunktion durch die kürzere physikalische Halbwertszeit von  $^{99m}\text{Tc}$  kompensiert. Im Vergleich mit  $^{131}\text{J}[\text{OJH}]$  und auch mit  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  ist die Strahlenbelastung durch  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  am geringsten (Tabelle 6.3).

## 8 Schlußfolgerungen

Der klinische Vergleich von OJH mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  hat gezeigt, daß  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  auch bei massiv eingeschränkter Nierenfunktion ein diagnostisch verwertbares Anreicherungsverhalten im Nierenparenchym aufweist.

$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  zeigt eine deutlich geringere Affinität zu den Rezeptoren des tubulären Transportsystems als OJH sowie eine postulierte, höhere Abhängigkeit der tubulären Extraktion von der Höhe der Plasmaproteinbindung als OJH bzw. PAH. Es ist an speziellen Patientenkollektiven zu prüfen, ob diese pharmakokinetischen Unterschiede differentialdiagnostisch verwertbar sind oder ob sie gelegentlich zu Fehlbeurteilungen bei quantitativen Nierenfunktionsuntersuchungen mit diesem Radiopharmakon führen können.

Weder tierexperimentell noch bei simultanen Vergleichsuntersuchungen mit OJH an Patienten wurden Hinweise auf eine hepatobiliäre Elimination von reinem  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  gefunden. Auch der Vergleich relativer Clearancemessungen mit der renalen arteriovenösen Differenz ergab hierfür keinen Anhalt. Dagegen weisen produktionsabhängige Verunreinigungen tierexperimentell eine hohe hepatobiliäre Ausscheidungsrate auf, die bei der Verwendung von verunreinigten Kit-Präparationen zum einen für eine fakultative Darstellung der Gallenblase, zum anderen für die im Vergleich mit reinem  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  geringere Clearance verantwortlich zu machen sind, was allerdings bei Präparationen mit einer radiochemischen Reinheit von  $\geq 95\%$  statistisch noch nicht relevant ist.

Beim Vergleich mit  $^{123}\text{J}$ - bzw.  $^{131}\text{J}[\text{OJH}]$  in der klinischen Routine bietet das neue Radiopharmakon nicht nur alle Vorzüge einer Technetium-Markierung wie permanente Verfügbarkeit, geringere Kosten und gute Abbildungsqualität, sondern durch die Kombination von Nierenperfusions- und Funktionsuntersuchung ergeben sich auch untersuchungstechnische und strahlenhygienische Vorteile. Es ist aber nicht zu erwarten, daß bei qualitativen Untersuchungen mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  künftig szintigraphisch Befunde zu erheben sind, die nicht auch bei der Verwendung von  $^{123}\text{J}[\text{OJH}]$ , nötigenfalls in Kombination mit  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ , zu erkennen gewesen wären.

Bei der Durchführung quantitativer Funktionsprüfungen mit  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  kann unter Einhaltung oben genannter Erfordernisse an die radiochemische Reinheit von einer mit der OJH-Clearance vergleichbaren Genauigkeit ausgegangen werden, wenn eine analoge und für  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  validierte Technik angewandt wird. Insbesondere bei Kindern bedeutet es einen erheblich methodischen Vorteil, wenn die Nierenclearance durch eine einzige Blutentnahme zu einem innerhalb eines bestimmten Zeitraumes beliebig wählbaren Zeitpunkt quantitativ zu bestimmen ist, ohne daß eine zusätzliche Kamerauntersuchung wie beim modifizierten

Oberhausen-Verfahren oder bei der vor kurzem von Gordon et al. (1991) empfohlenen Methode notwendig ist. Außerdem basieren die hier vorgestellten Algorithmen auf Referenzmessungen, die unter Gleichgewichtsbedingungen durchgeführt wurden und damit dem »Goldstandard« entsprechen. Clearancemessungen an der Gammakamera, die ohne jede Blutentnahme auskommen, erwiesen sich in der Vergangenheit als erheblich ungenauer als Single-Sample-Methoden (Fine et al., 1987) und sollten nur zu Plausibilitäts- bzw. Verlaufskontrollen verwendet werden.

Die am Beispiel der TER(MAG<sub>3</sub>)-Bestimmung gezeigte Modifikation des Berechnungsverfahrens sollte zukünftig auf alle bisher benutzten Algorithmen zur Single-Sample-Clearanceberechnung – unabhängig von der Testsubstanz (z. B. DTPA, OJH) – angewandt werden (siehe Kapitel 6.4.1.2). Dadurch wird nicht nur die Clearancebestimmung bei Kleinkindern möglich, sondern es verbessert sich auch die Genauigkeit der Ergebnisse von Erwachsenen, insbesondere bei solchen mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die »Captopril-Szintigraphie« ist bevorzugt mit einem tubulär sezernierten Radiopharmakon wie <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> durchzuführen und erreicht nach heutigem Stand des Wissens einen Voraussagewert, der es erlaubt, szintigraphisch unauffällige Patienten von aufwendigeren Untersuchungsverfahren auszunehmen. Damit kann die Nuklearmedizin einen wertvollen funktionellen Beitrag zur Diagnostik der arteriellen Hypertonie leisten.

## 9 Zusammenfassung

In der Folge langjähriger Entwicklungen wurde Mitte 1985 ein Tc-markierbarer Komplex, <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>, vorgestellt, der als Ersatz für radiojodierte *o*-Jod-Hippursäure zur Diskussion steht.

Zum direkten Vergleich wurden Patienten in der Frühphase nach Nierentransplantation simultan mit [<sup>131</sup>J]OJH und mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> untersucht (n = 90). Dabei zeigte sich zunächst, daß <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> zumindest für qualitative nuklearmedizinische Nierenfunktionsuntersuchungen als potentieller Ersatz von radiomarkierter OJH geeignet ist.

Pharmakokinetische Untersuchungen an Patienten nach dem Zwei-Kompartiment-Modell (n = 14) ergaben, daß <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> eine deutlich höhere Plasma-proteinbindung, ein kleineres (theoretisches) Verteilungsvolumen und eine entsprechend geringere Clearance aufweist als OJH bei praktisch identischen biologischen Halbwertszeiten der beiden Radiopharmaka. Auch simultane Messungen unter Gleichgewichtsbedingungen (n = 124) zeigten, daß die Clearance von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> unabhängig vom Nierenfunktionszustand durchschnittlich um ein Drittel niedriger ist als die von OJH.

Wegen der im Vergleich zu OJH und PAH höheren Plasmaproteinbindung von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> dürfte die peritubuläre Passagezeit nicht dazu ausreichen, daß dieser Komplex vollständig vom Protein abdissoziieren kann, um nach Diffusion in die interstitielle Flüssigkeit für die tubuläre Extraktion zur Verfügung zu stehen. Dies könnte die Ursache für seine geringere Clearance im Vergleich mit den Hippursäurederivaten sein; eine exponentielle Abhängigkeit des Ausmaßes der tubulären Extraktion vom proteingebundenen Anteil derartiger Substanzen wurde postuliert. Aufgrund der hohen Eiweißbindung ist außerdem die glomerulär filtrierte Fraktion von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> vernachlässigbar gering, so daß die Clearance dieser Substanz ihrer »Tubulären Extraktionsrate« (TER) entspricht.

Fortlaufende Clearancemessungen (steady state) vor und während kompetitiver Hemmung des tubulären Transportsystems durch PAH zeigten eine deutlich größere Beeinflussbarkeit der TER(MAG<sub>3</sub>) im Vergleich zur OJH-Clearance, entsprechend einer geringeren Affinität des Technetium-Komplexes zu den Transportrezeptoren der Tubuluszelle (20 Patienten). Weitere Clearancebestimmungen unter forcierter Diurese mit Furosemid (n = 13) und Hydrochlorothiazid (n = 21) sowie Messungen der Lipidlöslichkeit bei verschiedenen pH-Werten ergaben keinen Hinweis auf irgendeine Art der Resorption von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> während der Passage durch das Nephron.

Bei 6 Patienten wurde intraoperativ die renale arteriovenöse Differenz von PAH,



[<sup>131</sup>J]OJH, <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> und Inulin bestimmt. Die Ergebnisse korrelierten mit den Clearances dieser Substanzen und sprechen gegen einen zusätzlichen extrarenalen Eliminationsweg von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>.

Außerdem erbrachten weder die Messungen der relativen Leberaktivität von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>/[<sup>131</sup>J]OJH (n = 11, simultane Applikation) noch die Tierexperimente an Ratten nach Injektion der Reinsubstanz einen Hinweis auf eine hepatobiliäre Ausscheidung des neuen Radiopharmakons. Dagegen konnte gezeigt werden, daß die bei der Komplexierungsreaktion entstehenden Nebenprodukte bei Ratten zu einem großen Maße hepatobiliär eliminiert werden. Des weiteren ergaben HPLC-Chromatogramme von Patientenerin (n = 18) keinen Hinweis auf eine Metabolisierung oder Dekomplexierung von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> *in vivo*. Auch *in vitro* zeigte diese Substanz eine ausgezeichnete Stabilität.

Quantitative Clearancebestimmungen mit Kit-Präparationen, die eine radiochemische Reinheit von mindestens 94% aufwiesen (n = 11), ergaben im Vergleich mit HPLC-gereinigtem <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> (n = 15) kein signifikant unterschiedliches Clearanceergebnis.

Es wurden verschiedene Indices entwickelt, die sowohl eine semiquantitative Verlaufsbeurteilung bei Säuglingen und Kindern ohne Blutentnahme ermöglichen, als auch – aufgrund der simultanen Beurteilbarkeit von Nierenperfusion und -funktion mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> – die Kontrolle von Patienten in der Frühphase nach Nierentransplantation unterstützen.

Auf der Grundlage von Gleichgewichts-Clearancemessungen wurden Algorithmen für <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> validiert, die es erlauben, nach einmaliger Blutabnahme im slope eine Clearanceberechnung ohne gleichzeitige Kamerauntersuchung durchzuführen. Durch Normierung der individuell gemessenen Plasmakonzentration gelang es, die bisher ausschließliche Gültigkeit des Verfahrens für Erwachsene auf Kinder und Kleinkinder zu erweitern und zudem die Genauigkeit der Methode bei Erwachsenen zu verbessern. Erste Berichte über Normwerte bei Kindern sowie die relativen Clearanceunterschiede zwischen <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> und OJH wurden verwendet, um rechnerisch Erwartungswerte für die TER(MAG<sub>3</sub>) abzuschätzen, die eine Interpretation der individuellen Clearancewerte bezüglich der Altersnorm erlauben.

Die Captopril-Szintigraphie wird bezüglich der physiologischen Grundlagen sowie der Vorgehensweise in der klinischen Routine beschrieben. Die Ergebnisse einer europäischen Multicenterstudie werden kontrovers diskutiert.

## 10 Appendix

### I.

#### A. Ligandensynthese

Bei der Synthese der MAG<sub>3</sub>-Vorstufe nach Abbildung 3.2 A und der anschließenden Radiomarkierung wurden sämtliche nachfolgend genannten Reagenzien in analytischer Qualität eingesetzt.

Glycylglycylglycine, N-Hydroxysuccinimid (*Serva*, Heidelberg, FRG) und N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (*Merck*, Darmstadt, FRG) wurden kommerziell erworben und ohne weitere Reinigung verwendet. Thioglycolsäure (*Serva*) und Benzoylchlorid wurden vor ihrer Verwendung destilliert. [<sup>99m</sup>Tc]Pertechnetat wurde aus zwei verschiedenen kommerziellen Generatorsystemen gewonnen (*CIS*, Give-Sur-Yvette, Frankreich; *Behringwerke*, Marburg, FRG).

Die Papierchromatographie wurde auf Papierstreifen Nr. 2043 A (*Schleicher &*

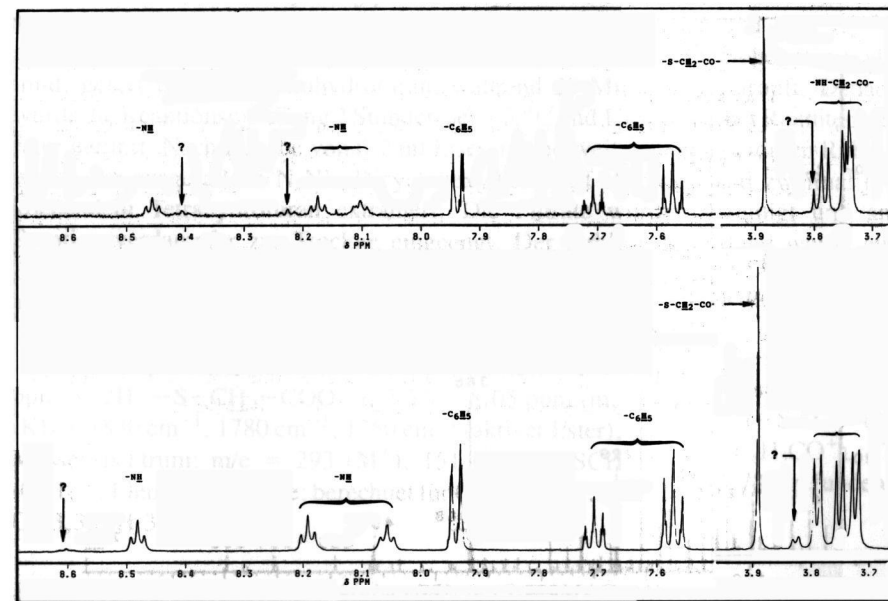


Abbildung 10.1 <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz) zweier S-Benzoyl-MAG<sub>3</sub>-Präparationen

Schüll, Dassel, FRG) mit isotoner Kochsalzlösung als mobiler Phase durchgeführt. Die Aktivitätsverteilung der Chromatogramme wurde mit einem Ionisationskammerdetektor gemessen (Berthold, Wildbad, FRG). Die HPLC-Trennungen wurden isokratisch mit einem Latek-System (Eppelheim, FRG) unter der Verwendung von »reversed phase«-Säulen (250 × 4,6 mm, Nucleosil-C<sub>18</sub>, 5 µm, Macherey & Nagel, Düren, FRG) durchgeführt. Die Säulen wurden mit 10% Ethanol in 0,05 M Phosphatpuffer bei einem pH von 7,0 mit einer Flußrate von 1 ml/min eluiert. Das Eluat wurde mit einem UV-Detektor bei 254 nm sowie mit einem nachgeschalteten Natriumjodid-Szintillationszähler kontrolliert.

Vor der Applikation wurde das Eluat, das <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> in einer spezifischen Aktivität von mehr als 7,4 GBq/mg enthielt, steril filtriert (0,22 µm Filter, Schleicher & Schuell, Dassel, FRG).

Die Infrarotspektren wurden mit einem Perkin-Elmer 580 B-Spektrometer erstellt. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden bei 90 MHz oder 500 MHz mit einem Bruker-Instrument aufgenommen (HX 90, AM 500) (Abbildung 10.1). Die chemischen Verschiebungen sind in ppm (delta-Skala) relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard angegeben. Die Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT 711-Spektrometer bestimmt (Abbildung 10.2). Die Elementaranalysen wurden kommerziell vom mikroanalytischen Laboratorium Beller in Göttingen (FRG) durchgeführt.

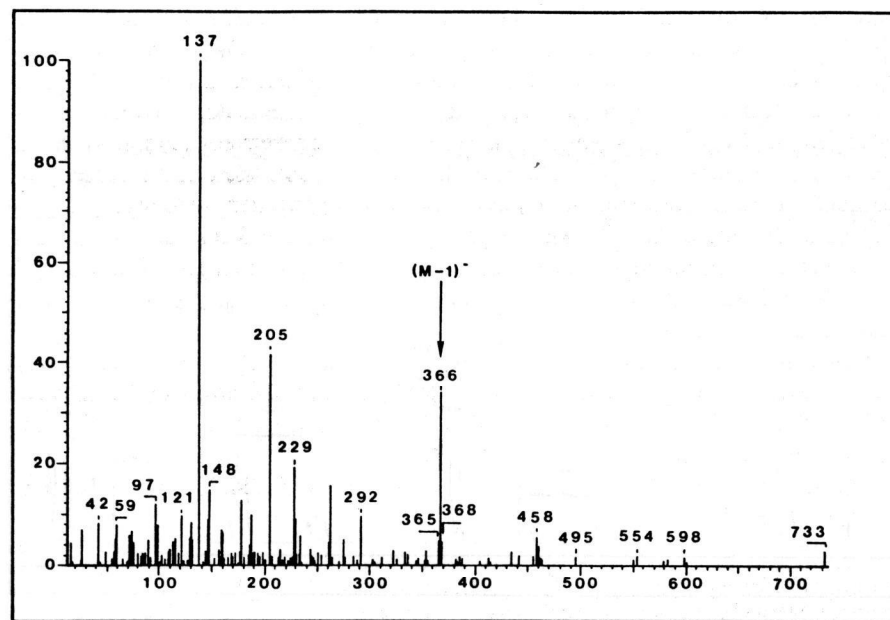


Abbildung 10.2 FAB-Massenspektrum von S-Benzoyl-MAG<sub>3</sub> (Glycerin-DMF-Matrix)

### S-Benzoylthioglycolsäure (1)

8,8 g (0,22 Mol) Natriumhydroxid und 9,2 g (0,1 Mol) Thioglycolsäure wurden in einer Mischung aus 75 ml Toluol und 75 ml Wasser bei 10 °C gelöst. 14,05 g (0,1 Mol) Benzoesäurechlorid wurden während 30 Minuten zugegeben. Anschließend wurde noch 30 Minuten bei 10 °C und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, viermal mit Wasser extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1,5 gebracht. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und getrocknet. Die Umkristallisation aus Ethylacetat ergab 13,74 g (0,071 Mol; 71%) des Produkts als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 104–105 °C (Schneider et al., 1984: 102–103 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3,9 ppm (s, 2H, –S–CH<sub>2</sub>–COOH), 7,3–8,05 ppm (m, 5H aromatisch), 8,95 ppm (s, 1H, breit, –COOH). Infrarot (KBr): 3440 cm<sup>-1</sup> (–OH), 1708 cm<sup>-1</sup> (–COOH) und 1665 cm<sup>-1</sup> (Sc = 0). Massenspektrum: m/e = 196 (M<sup>+</sup>), 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup>), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>). Elementaranalyse: berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S: C 55,09; H 4,11 – gefunden: C 55,06; H 4,18.

### Succinimidyl-S-Benzoylthioglycolat (2)

9,8 g (0,05 mol) S-Benzoylthioglycolsäure (1) und 5,75 g (0,05 mol) N-Hydroxy-succinimid wurden in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf –5 °C abgekühlt. Anschließend wurden 12,38 g (0,06 mol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, gelöst in 20 ml Tetrahydrofuran, während 20 Minuten zugetropft. Danach wurde die Reaktionsmischung 2 Stunden bei –5 °C und 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0,2 ml Eisessig und weiterem einstündigen Rühren wurde der ausgefallene N,N'-Dicyclohexylharnstoff abfiltriert und zweimal mit kochendem Tetrahydrofuran extrahiert. Die Filtrate wurden vereinigt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der farblose Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Es wurden 10,1 g (34,5 mmol; 69%) des Produkts (2) als farblose Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 135–137 °C (Schneider et al., 1984: 135–137 °C) gewonnen.

<sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,8 ppm (s, 4H, –CO–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CO–), 4,2 ppm (s, 2H, –S–CH<sub>2</sub>–COO–), 7,35–8,05 ppm (m, 5H, aromatisch). Infrarot (KBr): 1830 cm<sup>-1</sup>, 1780 cm<sup>-1</sup>, 1750 cm<sup>-1</sup> (aktiver Ester), 1675 cm<sup>-1</sup> (–S–C = O). Massenspektrum: m/e = 293 (M<sup>+</sup>), 151 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COSCH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 105 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO<sup>+</sup>), 77 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>). Elementaranalyse: berechnet für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub>NS: C 53,24; H 3,78 – gefunden: C 53,38; H 3,91.

### S-Benzoyl-Mercaptoacetylglycylglycylglycin (S-Bz-MAG<sub>3</sub>) (3)

2,83 g (15 mmol) Glycylglycylglycin wurden in 13 ml Wasser durch tropfenweise Zugabe von 1 N Natronlauge gelöst und in einer Portion zu einer warmen Lösung

(55 °C) von 5,86 g (20 mmol) der Verbindung (2) in 120 ml Ethanol gegeben. Die Mischung wurde für 2,5 Stunden am Rückfluß gekocht und dann bei Raumtemperatur 12 Stunden lang gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der farblose Rückstand je zweimal mit kochendem Acetonitril extrahiert und aus 90%igem Methanol umkristallisiert. Eine zusätzliche Umkristallisation aus Isopropanol ergab 4,6 g (84%) der Verbindung (3) mit einem Zersetzungspunkt von 193–195 °C (Fritzberg et al., 1986: 195–196 °C).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 3,72 ppm (d, 2H), (–N–CH<sub>2</sub>–CO–), 3,75 ppm (d, 2H), (–N–CH<sub>2</sub>–CO–), 3,79 ppm (d, 2H), (–N–CH<sub>2</sub>–CO–), 3,89 ppm (s, 2H), (–S–CH<sub>2</sub>–CO–), 7,55–7,95 ppm (m, 5H, aromatisch), 8,05 ppm (t, 1H), (–CO–NH–CH<sub>2</sub>–), 8,19 ppm (t, 1H), (–CO–NH–CH<sub>2</sub>–), 8,48 ppm (t, 1H), (–CO–NH–CH<sub>2</sub>–). Elementaranalyse: berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S: C 49,04; H 4,66; N 11,44; S 8,73 – gefunden: C 48,65; H 5,13; N 12,60; S 7,55.

### B. Markierungsverfahren

Zur Herstellung von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> wurden vier Methoden angewandt; die jeweiligen Ausbeuten sind in Tabelle 10.1 aufgeführt:

- Dithionit-Reduktion mit der hydrolysierten <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>-Vorstufe nach der Methode von Fritzberg et al. (1986), jedoch ohne Neutralisation der Reaktionsmi-

Tabelle 10.1 Ausbeuten bei verschiedenen Markierungsverfahren

Markierungsmethode		Radiochemische Ausbeute [% ± σ]
Kit: Charge 1	7	84,3 ± 4,4*
Charge 2	17	95,3 ± 2,5
Charge 3	14	88,1 ± 3,0
Charge 4	13	92,6 ± 2,2
Charge 5	52	90,5 ± 1,9**
Charge 6	13	88,6 ± 2,0
Charge 7	19	88,6 ± 4,2
Charge 8	17	89,0 ± 2,0
Charge 9	8	90,1 ± 4,2
Dithionit-Reduktion:	16	57,9 ± 15,6
Ammoniak-Spaltung:	2	72 / 76
Liganden-Austausch:	2	< 5***

\* exklusive einer Kit-Präparation, die 6 Stunden bei Raumtemperatur Luft ausgesetzt war, wodurch mit einer radiochemischen Ausbeute von mehr als 90% das Nebenprodukt »B« entstand.

\*\* exklusive einer Kit-Präparation, die zu 47% <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> und zu 46% das Nebenprodukt »B« lieferte.

\*\*\* mehr als 80% der Ausbeute an Produkt »B«.

schung vor der HPLC-Isolierung. Diese Präparation erfolgte nicht unter Schutzgasatmosphäre.

- Eine »Kit-Präparation«, ebenfalls von Fritzberg et al. (1986) beschrieben, die Kaliumgluconat, S-Bz-MAG<sub>3</sub> und Zinn-(II)-Chlorid als Reduktionsmittel enthält. In Abweichung zum Vorgehen von Fritzberg wurden nur 0,5 mg der Vorstufe und 15 µg Zinnchlorid zur Herstellung eines Kits benutzt. Außerdem wurde die Menge an [<sup>99m</sup>Tc]Pertechnetat bis auf maximal 16 GBq pro Kit erhöht (Tabelle 10.2). Ein typisches HPLC-Chromatogramm dieser Präparation zeigt die Abbildung 3.3 A.
- Abspaltung der S-Benzoyl-Schutzgruppe mittels eines Standardverfahrens der Proteinchemie (Friedmann, 1973): dazu wurden 1–2 mg von S-Bz-MAG<sub>3</sub> in 0,5 ml 2 N Ammoniak gelöst und unter Argonatmosphäre für 1 Stunde bei Raumtemperatur stengelassen. Nach Zugabe von [<sup>99m</sup>Tc]Pertechnetat (ca. 1 GBq) und frisch gelöstem Dithionit (1 mg/10 µl) wurde die Reaktionslösung wiederum bei Raumtemperatur für 5 Minuten stengelassen und dann mittels HPLC analysiert.
- Austauschreaktion zwischen <sup>99m</sup>Tc-Ethylendiamin und hydrolysiertem S-Bz-MAG<sub>3</sub> (Brandau, 1985): hierzu wurden 10 µl Ethylendiamin in 1 ml Wasser gelöst und mit 1 N Natronlauge auf einen pH-Wert von 11,5 gebracht. Anschließend wurden 200 MBq [<sup>99m</sup>Tc]Pertechnetat und 0,2 ml einer gesättigten Zinn-(II)-Tartratlösung (ca. 10<sup>-8</sup> Mol) in 0,01 N Salzsäure hinzugegeben. Die Mischung wurde für 10 Minuten bei Raumtemperatur stengelassen, um die Bildung des <sup>99m</sup>Tc-Ethylendiamin-Komplexes zu vervollständigen. Dann wurden 2 mg S-Bz-MAG<sub>3</sub> hinzugegeben und die Lösung für 5 Minuten auf 95 °C erhitzt.

Tabelle 10.2 Kit-Präparation von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> (Brandau et al., 1988 a)

10 mg Kaliumgluconat	}	in 0,5 ml H <sub>2</sub> O bei pH 5,5 unter Ar bei –18 °C aufbewahren
0,5 mg S-Bz-MAG <sub>3</sub>		
15 µg Zinn-(II)-chlorid		

- Auftauen des Kits
- Zugabe von maximal 16 GBq [<sup>99m</sup>Tc]Pertechnetat
- 3 min auf 95 °C erhitzen
- DC-Kontrolle und HPLC-Trennung

## II.

Folgende Modellrechnungen gelten für einen ERPF von 600 ml/min und eine GFR von 120 ml/min:

Bei einer Inulin-Clearance (= GFR) von 120 ml/min werden unter Berücksichtigung des Proteingehaltes im Plasma  $120 \times 0,928 = 111$  ml Plasmawasser (PW) pro

Minute glomerulär filtriert. Es ergibt sich hieraus eine Filtratfraktion (FF) von  $111/600 = 0,185$  und eine Konzentration im Ultrafiltrat ( $c_{uf}$ ) von  $c_o/0,928 = 1,078 \times c_o$ . Der postglomeruläre Plasmafluß beträgt also  $600 - 111 = 489$  ml/min in einer Konzentration, die sich aus dem theoretischen Zeitvolumen von 480 ml/min, bezogen auf  $c_o$ , errechnet:  $480 \times c_o = 489 \times c_{pt}$ . Daraus folgt:  $c_{pt} = 0,98 c_o$ , das heißt, die Inulinkonzentration ist peritubulär (pt) geringer als in der Nierenarterie.

Für PAH ergeben sich somit folgende Verhältnisse (bei einer durchschnittlichen Plasmaproteinbindung von 26%): es werden zwar wiederum 111 ml Plasmawasser pro Minute filtriert, jedoch ist die Konzentration im Plasmawasser geringer als die von Inulin, da nur 74% frei filtrierbar sind. Die Konzentration im Ultrafiltrat beträgt folglich für PAH:  $(c_o/0,928) \times 0,74 = 0,80 \times c_o$ . Das theoretische Ultrafiltratvolumen bezogen auf die Ausgangskonzentration  $c_o$  beträgt demnach 89 ml/min. Daraus ergibt sich ein (theoretisches) peritubuläres Zeitvolumen von 511 ml/min (in Wirklichkeit beläuft es sich auf  $600 - 111$  ml/min = 489 ml/min bei einer tatsächlichen Konzentration  $c_{pt} = 1,045 c_o$ ). Da PAH vollständig extrahiert wird, beträgt auch ihre Tubuläre Extraktionsrate [= TER(PAH)] 511 ml/min (auf die Ausgangskonzentration  $c_o$  bezogen). Daraus folgt allgemein:  $TER(PAH) = 0,85$  ERPF.

In Analogie hierzu gilt für OJH bei einem frei filtrierbaren Anteil von 29% eine glomeruläre Clearance von 35 ml/min. Für die tubuläre Extraktion stehen demnach (theoretisch) 565 ml/min (bezogen auf  $c_o$ ) zur Verfügung. Da die OJH-Clearance 84% der PAH-Clearance beträgt (Mittelwert nach Hör et al., 1974), ist sie in dieser Modellrechnung mit 504 ml/min zu veranschlagen. Abzüglich der glomerulär filtrierten Fraktion von 35 ml/min errechnet sich die TER(OJH) mit 469 ml/min (= 0,78 ERPF).

Für  $^{99m}Tc$ -MAG<sub>3</sub> folgt aus einem frei filtrierbaren Anteil von 10% eine glomeruläre Clearance von 12 ml/min bei einer Gesamtclearance von 338 ml/min (= 67% der OJH-Clearance (siehe Kapitel 4.4) bzw. 56% des ERPF). Hieraus ergibt sich eine tubuläre Clearance von 326 ml/min. Rechnerisch beträgt die TER(MAG<sub>3</sub>) demnach 0,54 ERPF. Da die glomeruläre Clearance von  $^{99m}Tc$ -MAG<sub>3</sub> minimal ist, kann die gemessene  $^{99m}Tc$ -MAG<sub>3</sub>-Clearance näherungsweise der Tubulären Extraktionsrate dieses Radiopharmakons gleichgesetzt werden.

Der Tubuläre Extraktionskoeffizient (TEC) für Plasma errechnet sich aus der TER dividiert durch das (theoretische) Gesamtzeitvolumen, das (bezogen auf  $c_o$ ) peritubulär zur Extraktion zur Verfügung steht, also im Falle von  $^{99m}Tc$ -MAG<sub>3</sub>  $326/(600 - 12) = 0,55$  (Tabelle 4.5).

### III.

#### A. Elektrophorese

Die Elektrophoresen wurden an einer handelsüblichen Apparatur (Desaga, Heidelberg, FRG) mit Celluloseacetatfolien als Trägermaterial (Schleicher & Schuell, Dassel, FRG) und 0,1 N Citratpuffer als Elektrolyt bei pH 4,0 durchgeführt (120 V, 70 min).

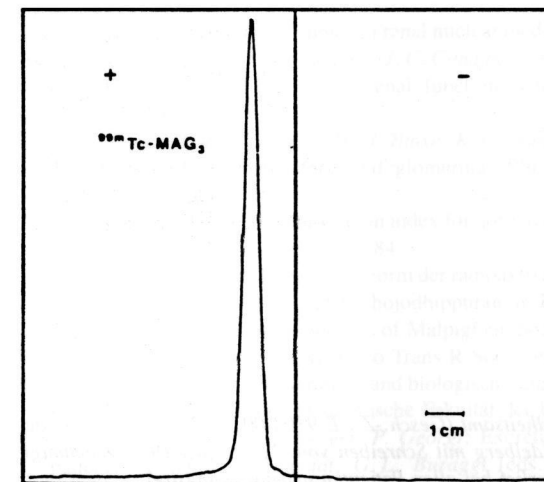
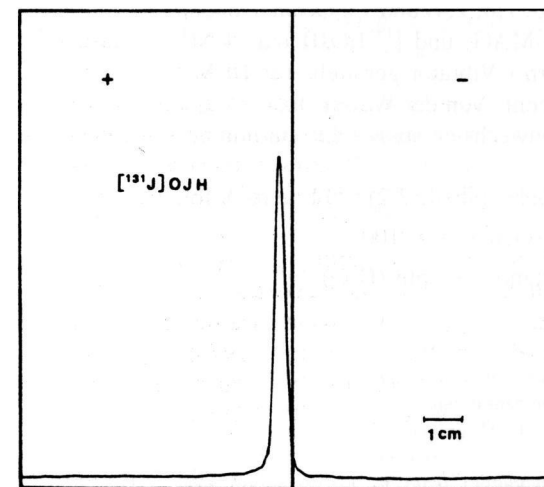


Abbildung 10.3 Elektrophoresen von OJH und  $^{99m}Tc$ -MAG<sub>3</sub> bei pH 4,0 (120 V, 70 min)

Die Aktivitätsprofile der Elektrophoreseträger wurden mit einem Dünnschichtscanner (Eigenbau, NaI(Tl)-Kristall, Elektronik von *Berthold*, Wildbad, FRG) vermessen (Abbildung 10.3).

### B. Lipidlöslichkeit

Zur Bestimmung des Octanol-Wasser-Coeffizienten als Maß für die Lipidlöslichkeit der beiden Radiopharmaka wurden je 1 g 0,1 N Citratpuffer (für pH = 4,0) bzw. 0,1 N Phosphatpuffer (für pH = 6; 6,5; 7,0; 7,4) und 1 g Octan-1-ol eingewogen. Nach Zugabe von jeweils 10 µl <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> und [<sup>131</sup>J]OJH (ca. 4 MBq) wurden die Proben 3 Minuten auf einem *Vortex*-Vibrator gerüttelt, für 10 Minuten bei 2,5 g zentrifugiert und die Phasen getrennt. Von der Wasser- bzw. Octanolphase wurden jeweils 200 mg in einem Probenwechsler ausgezählt (sämtliche Bestimmungen wurden doppelt durchgeführt).

Die Auswertung (Ergebnisse siehe Tabelle 7.2) erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{Lipidlöslichkeit [\%]} = \frac{\text{cpm (Octanol)} \times 100}{\text{cpm (Octanol)} + \text{cpm (H}_2\text{O)}}$$

*Diese Studie wurde vom Bundesgesundheitsamt (Gesch.-Z.: E 9103-00 1033/86) sowie von der Ethik-Kommission der Universität Heidelberg mit Schreiben vom 22. August 1986 genehmigt. Die Applikation der Radiopharmaka verlief bei allen Patienten nebenwirkungsfrei.*

## 11 Schrifttum

- Agha, N.H., A.M. Al-Hilli, H.A. Hassen*: A new technetium-99m-EDTA complex production technique for renal studies. *Int J Appl Radiat Isot* 30: 353–358, 1979
- Anger, H.O.*: A new instrument for mapping gamma-ray emitters. *Biol Med Quarterly Report UCRL*, p 3653, 1957
- Atkinson, E.R., G.R. Handrick, R.J. Bruni, F.E. Granchelli*: Potential antiradiation drugs. I. Amide, hydroxamic acid, and hydrazine derivatives of mercapto acids. *Amino thioacids. J Med Chem* 8: 29–33, 1965
- Baillet, G., J. Ballarin, N. Urdaneta, H. Campos, P. De Vernejoul, F. Fermanian, C. Kellershohn, H. Kreis*: Evaluation of allograft perfusion by radionuclide first-pass study in renal failure following renal transplantation. *Eur J Nucl Med* 11: 463–469, 1986
- Bearn, J.T., A.N. Richards*: Observations on the composition of glomerular urine, with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules. *Am J Physiol* 71: 209–227, 1924
- Bevis, C.R.A., R.S. Lawson, R.A. Shields, H.J. Testa*: A new radiopharmaceutical for gamma camera renography. *Nucl Med Comm* 4: 386–394, 1983
- Bianchi, C., C. Donadio, G. Tramonti, P. Lorusso, L. Bellitto, F. Lunghi*: <sup>99m</sup>Tc-aprotinin: A new tracer for kidney morphology and function. *Eur J Nucl Med* 9: 257–260, 1984
- Bischof-Delaloye, A., J.P. Wauters, H.R. Brunner, B. Delaloye*: Appreciation of renal function by OIH with the scintillation camera after kidney transplantation. *Proceedings of an International Symposium on Medical Radionuclide Imaging, Heidelberg 1980, Vol II*, pp 377–385, International Atomic Energy Agency, Vienna 1981
- Blaufox, M.D.*: The current status of renal radiopharmaceuticals. In: *A. Bischof-Delaloye, M.D. Blaufox* (eds.): *Radionuclides in Nephrology*. Karger, Basel; *Contr Nephrol* 56: 31–37, 1987
- Blaufox, M.D.*: Procedures of choice in renal nuclear medicine. *J Nucl Med* 32: 1301–1309, 1991
- Blaufox, M.D., H.G.W. Frohmüller, J.C. Campbell, D.C. Utz, A.L. Orbis, C.A. Owen*: A simplified method of estimating renal function with iodohippurate-I-131. *J Surg Res* 3: 122–125, 1963 a
- Blaufox, M.D., D.R. Sanderson, W.N. Tauxe, K.G. Wakim, A.L. Orbis, C.A. Owen*: Plasmatic diatrizoate-I-131 disappearance and glomerular filtration in the dog. *Am J Physiol* 204: 536–540, 1963 b
- Boer, P.*: Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans. *Am J Physiol* 247: F632–F636, 1984
- Bögl, W., K. Stockhausen*: Chemische Form der radioaktiven Ausscheidungsprodukte nach intravenöser Verabreichung von I-125-Orthojodhippuran an Ratten. *Nucl-Med* 17: 53–56, 1978
- Bowman, W.*: On the structure and use of Malpighian bodies of the kidney, with observations on circulation through that gland. *Philos Trans R Soc Lon (Biol)* 102: 57–80, 1847
- Brandau, W.*: Physikalisch-chemische und biologische Eigenschaften von Technetium-99m-Amin-Komplexen. *Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg*, 1985
- Brandau, W., B. Bubeck, J. Berger, P. Georgi*: Excretion characteristics of Tc-99m-MAG<sub>3</sub> in patients. In: *H.A.E. Schmidt, G.L. Buraggi* (eds.): *Trends and possibilities in Nuclear*

- Medicine, European Nuclear Medicine Congress 1988, Mailand, pp 409–412, Schattauer, Stuttgart–New York 1989
- Brandau, W., B. Bubeck, M. Eisenhut, M. Steinbächer, P. Georgi, F. Reinbold, D.M. Taylor:** Preliminary clinical comparison of Tc-99m-mercaptoacetyltriglycine and I-131-orthoiodohippuric acid. *Nucl-Med* 25: A97–98, 1986 (abstract)
- Brandau, W., B. Bubeck, M. Eisenhut, D.M. Taylor:** Technetium-99m labeled renal function and imaging agents: III. Synthesis of <sup>99m</sup>Tc MAG<sub>3</sub> and biodistribution of by-products. *Int J Radiat Appl Instrum – Appl Radiat Isot* 39: 121–129, 1988 a
- Brandau, W., B. Bubeck, M. Eisenhut, D.M. Taylor:** Biodistributions of complex impurities and steady state clearance of Tc-99m-MAG<sub>3</sub>. In: *H.A.E. Schmidt, L. Csernay* (eds.): *New trends and possibilities in Nuclear Medicine*. European Nuclear Medicine Congress 1987, Budapest, pp 748–752, Schattauer, Stuttgart–New York 1988 b
- Brandau, W., B. Bubeck, O. Schober, E. Weber, D.M. Taylor:** <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>: Chemistry and biokinetics of by-products. In: *M.D. Blaufox, N.K. Hollenberg, C. Raynaud* (eds.): *Radionuclides in Nephro-Urology*. Karger, Basel; *Contrib Nephrol* 79: 11–16, 1990
- Bratton, A. C., E.K. Marshall:** A new coupling component for sulfanilamide determination. *J Biol Chem* 128: 537–550, 1939
- Britton, K.E., A.A. Al-Nahhas, R.A. Jafri, J. Bomanji, K. Solanki:** 99m-Tc-MAG<sub>3</sub> – a renal radiopharmaceutical in routine use. In: *R. Höfer, H. Bergmann* (Hrsg.): *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, pp 321–322, Schattauer, Stuttgart–New York 1988
- Bubeck, B.:** Technetium-Komplexe für die nuklearmedizinische Nierenfunktionsdiagnostik. Klinischer Vergleich mit o-Jod-Hippursäure und Pharmakokinetik von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>. Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg, 1988
- Bubeck, B.:** Radiation exposure by technetium-99m MAG<sub>3</sub>. *J Nucl Med* 30: 720–721, 1989 (letter)
- Bubeck, B.:** Plasma concentrations under consideration of body dimensions: A general requirement for single-sample-clearance determinations. *J Nucl Med* 33: 629–630, 1992 (letter)
- Bubeck, B.:** Renal clearance determination with one blood sample: Improved accuracy and universal applicability by a new calculation principle. *Semin Nucl Med* 23: 73–86, 1993 a
- Bubeck, B.:** Diagnostik der arteriellen Hypertonie: Beitrag der nuklearmedizinischen Nierenfunktionsdiagnostik? *Nucl-Med* 32 (4): Editorial, 1993 b
- Bubeck, B., W. Brandau, K. Dreikorn, M. Steinbächer, M. Eisenhut, H. Trojan, K. zum Winkel:** Clinical comparison of I-131 o-iodohippurate with Tc-99m CO<sub>2</sub>-DADS-A and Tc-99m MAG<sub>3</sub> by simultaneous double tracer measurement. *NucCompact* 17: 135–138, 1986 a
- Bubeck, B., W. Brandau, M. Eisenhut, F. Reinbold, D. Lange, P. Georgi:** <sup>99m</sup>Tc-markierbare Radiopharmaka als Ersatz für Hippuran zur Beurteilung der Nierenfunktion und simultan auch der Nierenperfusion. *Zbl Rad* 132: 370–371, 1986 b (abstract)
- Bubeck, B., W. Brandau, M. Eisenhut, K. Weidenhammer, P. Georgi:** The tubular extraction rate (TER) of Tc-99m MAG<sub>3</sub>: A new quantitative parameter of renal function. *NucCompact* 18: 260–267, 1987 a
- Bubeck, B., W. Brandau, F. Reinbold, K. Dreikorn, M. Steinbächer, M. Eisenhut, P. Georgi:** Technetium-99m labeled renal function and imaging agents: I. Clinical evaluation of <sup>99m</sup>Tc CO<sub>2</sub>-DADS-A (<sup>99m</sup>Tc N,N'-bis-(mercaptoacetyl)-2,3-diaminopropanoate). *Int J Radiat Appl Instrum – Nucl Med Biol* 15: 99–108, 1988 a
- Bubeck, B., W. Brandau, G. Riedasch, M. Eisenhut, P. Georgi:** Biokinetische Unterschiede zwischen <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> und o-Jod-Hippuran: Konsequenzen für nuklearmedizinische Routineuntersuchungen. In: *R. Höfer, H. Bergmann* (Hrsg.): *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, pp 311–315, Schattauer, Stuttgart–New York 1988 b
- Bubeck, B., W. Brandau, M. Steinbächer, F. Reinbold, K. Dreikorn, M. Eisenhut, P. Georgi:** Technetium-99m labeled renal function and imaging agents: II. Clinical evaluation of <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> (<sup>99m</sup>Tc mercaptoacetylglucylglycylglycine). *Int J Radiat Appl Instrum – Nucl Med Biol* 15: 109–118, 1988 c
- Bubeck, B., W. Brandau, E. Weber, T. Kälble, N. Parekh, P. Georgi:** Pharmacokinetics of technetium-99m-MAG<sub>3</sub> in humans. *J Nucl Med* 31: 1285–1293, 1990 a
- Bubeck, B., W. Brandau, E. Weber, S. Pomer, P. Georgi:** Renal function studies using Tc-99m-MAG<sub>3</sub>: Pharmacokinetics and slope clearance determination. In: *M.D. Blaufox, N.K. Hollenberg, C. Raynaud* (eds.): *Radionuclides in Nephro-Urology*. Karger, Basel; *Contrib Nephrol* 79: 72–73, 1990 b
- Bubeck, B., K. Dreikorn, M. Steinbächer, W. Brandau, M. Eisenhut:** Neues Radiopharmakon zur simultanen Beurteilung der Transplantatperfusion und der -funktion. In: *Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie*, Band 38, S. 513–516, Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1987 b
- Bubeck, B., M. Eisenhut, W. Brandau, T. Kälble, P. Georgi:** Pharmacokinetics and metabolism of Tc-99m-MAG<sub>3</sub>. *J Nucl Med* 29: 906, 1988 d (abstract)
- Bubeck, B., P. Georgi:** Technetium-99m-MAG<sub>3</sub>: The substitute for radioiodinated hippurate in the evaluation of renal function. In: *H.W. Pabst, W.E. Adam, G. Hör, H. Kriegel, M. Schwaiger* (eds.): *Textbook of Nuclear Medicine*, in press, Fischer, Stuttgart–New York 1993
- Bubeck, B., U. Grethe, J. Berger, H. Elser, P. Georgi:** Quantitative Clearancebestimmung mit <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>: HPLC-gereinigtes versus Kit-markiertes Präparat. *Nucl-Med* 30: A8, 1991 (abstract)
- Bubeck, B., R. Hoffmann, G. Berding, P. Georgi:** Clearancebestimmung mit Tc-99m-MAG<sub>3</sub> im slope und Bedeutung des »Clearance-Index«. *Zbl Rad* 141: 259, 1990 c (abstract)
- Bubeck, B., R. Piepenburg, U. Grethe, J. Andreas, P. Georgi:** Clearancebestimmung bei Kindern mit nur einer Blutentnahme: Ein neuer, allgemein anwendbarer Ansatz zur Normierung der Plasmakonzentration. In: *R. Höfer, H. Bergmann, H. Sinzinger* (Hrsg.): *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, im Druck, Schattauer, Stuttgart–New York 1993 a
- Bubeck, B., R. Piepenburg, U. Grethe, B. Ehrig, K. Hahn:** A new principle to normalize plasma concentrations allowing single-sample-clearance determinations in both children and adults: *Eur J Nucl Med* 19: 511–516, 1992
- Bubeck, B., R. Piepenburg, U. Grethe, P. Georgi, K. Hahn:** Single-sample-clearance determination in children by correction of plasma concentrations with respect to body dimensions. In: *P.H. O'Reilly* (ed.): *Radionuclides in Nephro-Urology*, 8th International Symposium 1992 Chester, in press, Field & Wood, Philadelphia 1993 b
- Burbank, M.K., W.N. Taupe, F.T. Maher, J.C. Hunt:** Evaluation of radioiodinated hippuran for the estimation of renal plasma flow. *Mayo Clin Proc* 36: 372–386, 1961
- Caulfield, J.P., M.G. Farquhar:** The permeability of glomerular capillaries to graded dextrans. *J Cell Biol* 63: 883–903, 1973
- Chasis, H., J. Redish, W. Goldring et al.:** The use of sodium p-aminohippurate for the functional evaluation of the human kidney. *J Clin Invest* 24: 583–588, 1945
- Chatterton, B.E.:** Limitations of the single sample tracer method for determining glomerular filtration rate. *Br J Radiol* 51: 981–985, 1978
- Chervu, L.R., M.D. Blaufox:** Renal radiopharmaceuticals – An update. *Semin Nucl Med* 12: 224–245, 1982
- Chervu, L.R., B.M. Sundoro, M.D. Blaufox:** Technetium-99m-labeled p-aminohippuric acid analog: A new renal agent: Concise communication. *J Nucl Med* 25: 1111–1115, 1984
- Clorius, J.H., J.R. Allenberg, T. Hupp, L.G. Strauss, P. Schmidlin, G. Irngartinger, R. Wagner,**

- C. Mukhopadhyay*: Predictive value of exercise renography for presurgical evaluation of nephrogenic hypertension. *Hypertension* 10: 280–286, 1987
- Clorius, J. H., K. Dreikorn, J. Zelt, E. Raptou, D. Weber, K. Rubinstein, D. Dahm, P. Georgi*: Renal graft evaluation with pertechnetate and I-131 hippuran. A comparative clinical study. *J Nucl Med* 20: 1029–1037, 1979
- Collins, jr., J. J., L. F. Plzak, S. K. Tamvakopoulos, R. E. Wilson*: Serial renograms after kidney transplantation in man. *Surg Forum* 14: 217, 1963
- Costello, C. E., J. W. Brodack, A. G. Jones, A. Davison, D. L. Johnson, S. Kasina, A. R. Fritzberg*: The investigation of radiopharmaceutical components by fast atom bombardment mass spectrometry: The identification of Tc-HIDA and the epimers of Tc-CO<sub>2</sub>-DADS. *J Nucl Med* 24: 353–355, 1983
- Coveney, J. R., M. S. Robbins*: Biological characterization of Tc-99m mercaptoacetylglucylglycylglycine (MAG<sub>3</sub>) kit for renal function. *J Nucl Med* 28: 732, 1987a (abstract)
- Coveney, J. R., M. S. Robbins*: Comparison of technetium-99m MAG<sub>3</sub> kit with HPLC-purified technetium-99m MAG<sub>3</sub> and OIH in rats. *J Nucl Med* 28: 1881–1887, 1987b
- Cross, R. J., J. V. Taggart*: Renal tubular transport: Accumulation of p-aminohippurate by rabbit kidney slices. *Am J Physiol* 161: 181–190, 1950
- Cuocolo, A., S. Esposito, M. Volpe, L. Celentano, A. Brunetti, M. Salvatore*: Renal artery stenosis detection by combined Gates' technique and captopril test in hypertensive patients. *J Nucl Med* 30: 51–56, 1989
- Dakubu, S., D. Adu, K. N. Nkrumah, Y. Anim-Addo, E. H. Belcher*: Single blood sample estimation of glomerular filtration rate. *Nucl Med Commun* 1: 83–86, 1980
- Davison, A., A. Jones, C. Orvig, M. Sohn*: A new class of oxotechnetium (5+) chelate complexes containing a TcON<sub>2</sub>S<sub>2</sub> core. *Inorg Chem* 20: 1629–1632, 1981
- Davison, A., M. Sohn, C. Orvig, A. G. Jones, M. R. LaTegola*: A tetradentate ligand designed specifically to coordinate technetium. *J Nucl Med* 20: 641, 1979 (abstract)
- Deetjen, P.*: Niere und ableitende Harnwege. In: *W. Siegenthaler* (Hrsg.): *Klinische Pathophysiologie*, Georg Thieme, Stuttgart–New York 1982
- Deetjen, P., H. Sonnenberg*: Der tubuläre Transport von p-Aminohippursäure. Mikroperforationsversuche am Einzelnephron der Rattenniere in situ. *Pflügers Arch ges Physiol* 285: 35–44, 1965
- Despopoulos, A.*: Renal excretory transport of organic acids: Inhibition by oxypurines. *Am J Physiol* 197: 1107–1110, 1959
- Despopoulos, A.*: Renal excretory transport of organic acids: Inhibition by oxypyrimidines. *Am J Physiol* 200: 163–166, 1961
- Despopoulos, A.*: A definition of substrate specificity in renal transport of organic anions. *J Theoret Biol* 8: 163–192, 1965
- Despopoulos, A.*: Congruence of excretory functions in liver and kidney: Hippurates. *Am J Physiol* 210: 760–764, 1966
- Diamond, J. M.*: Tight and leaky junctions of epithelia and a perspective on kisses in the dark. *Fed Proc* 33: 2220–2224, 1974
- Dillmann, L. T.*: Radionuclide decay schemes and nuclear parameters for use in radiation dose estimation. The Society of Nuclear Medicine, New York, MIRD pamphlet No. 4, *J Nucl Med* 10 (Suppl. No. 2): 1969
- Dissmann, T., R. Gotzen, K. Neuber, B. Offermann, M. Schwab*: Das Erythrocyten- und Plasmavolumen sowie die Relation zwischen Körperhämatokrit und venösem Hämatokrit in verschiedenen Stadien der essentiellen und bei renovasculärer Hypertonie. *Klin Wschr* 49: 915–927, 1971
- Dondi, M., S. Fanti, A. De Fabritiis, A. Zuccalá, R. Gaggi, M. Mirelli, A. Stella, M. Marengo, F. Losinno, N. Monetti*: Prognostic value of captopril renal scintigraphy in renovascular hypertension. *J Nucl Med* 33: 2040–2044, 1992
- Dondi, M., R. Franchi, M. Levorato, A. Zuccalá, R. Gaggi, M. Mirelli, A. Stella, F. Marchetta, F. Losinno, N. Monetti*: Evaluation of hypertensive patients by means of captopril enhanced renal scintigraphy with technetium-99m DTPA. *J Nucl Med* 30: 615–621, 1989
- Dondi, M., N. Monetti, S. Fanti, F. Marchetta, C. Corbelli, P. Zagni, A. De Fabritiis, F. Losinno, M. Levorato, A. Zuccalá*: Use of technetium-99m-MAG<sub>3</sub> for renal scintigraphy after angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Nucl Med* 32: 424–428, 1991
- Doppelfeld, E.*: Untersuchungen zur <sup>131</sup>J-Hippuran-Clearance bei der Stauungsniere. Die Extraktion von Para-Amino-Hippursäure und <sup>131</sup>J-Hippuran in der akut gestauten Hundeniere. *Nucl-Med* 18: 181–185, 1979
- DuBois, D., E. F. DuBois*: Clinical calorimetry. X. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 17: 863–891, 1916
- Dubovsky, E. V., C. D. Russell, M. Japanwalla, M. Mangipudy*: Bilateral response to captopril is nonspecific. *Eur J Nucl Med* 18: 575, 1991 (abstract)
- Elder, L., J. Berger*: Fitten – an APL workspace for nonlinear Regression. In: *W. H. Janko, W. Stucky* (eds.): *APL Quote Quad*, Vol 13, pp 96–104, Conference Proceedings, Heidelberg 1982, Association for Computing Machinery, New York 1982
- Elson, K. A., P. A. Bott, E. H. Shiels*: On the excretion of skiodan, diodrast and hippuran by the dog. *Am J Physiol* 115: 548–555, 1936
- Elson, K. A., P. A. Bott, A. M. Walker*: The simultaneous measurement of renal blood flow and the excretion of hippuran and phenol red by the kidney. *Am J Physiol* 118: 739–742, 1937
- Ercan, M. T., I. S. Or, C. F. Bekdik, T. Sarizi, A. Yazicioglu*: Tc-99m-methyl-CCNU for the static imaging of kidneys. *Eur J Nucl Med* 5: 109–114, 1980
- Eshima, D., A. R. Fritzberg, A. Taylor jr.*: <sup>99m</sup>Tc renal tubular function agents: Current status. *Semin Nucl Med* 20: 28–40, 1990
- Farquhar, M. G.*: The primary glomerular filtration barrier – basement membrane or epithelial slits. *Kidney Int* 8: 197–211, 1975 (editorial)
- Fawer, C. L., A. Torrado, J. P. Guignard*: Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Paediat Acta* 34: 11–21, 1979
- Fine, E. J., M. Axelrod, J. Gorkin, K. Saleemi, M. D. Blaufox*: Measurement of effective renal plasma flow: A comparison of methods. *J Nucl Med* 28: 1393–1400, 1987
- Fommei, E., S. Ghione, A. J. W. Hilson, L. Mezzasalma, H. Y. Oei, A. Piepsz, D. Volterrani*: European multicentre study of the captopril radionuclide test in renovascular hypertension. *Nucl Med Commun* 13: 370, 1992a (abstract)
- Fommei, E., S. Ghione, A. J. W. Hilson, L. Mezzasalma, H. Y. Oei, A. Piepsz, D. Volterrani*: European multicentre study: Captopril radionuclide test in renovascular hypertension. *Eur J Nucl Med* 19: 580, 1992 (abstract)
- Fommei, E., S. Ghione, L. Mezzasalma, D. Volterrani, M. Carrieri*: Captopril radionuclide test in renovascular hypertension. *Eur J Nucl Med* 18: 576, 1991 (abstract)
- Fourie, P. J., A. J. van Wyk, W. H. van Zyl*: New I-131 and Se-75 radiopharmaceuticals including superior Se-75 and Se-73 analogues of Hippuran-I-131. Proceedings of the Third International Symposium on Radiopharmaceuticals Chemistry, pp 178–180, Washington University in St. Louis, MO, 1980
- Friedman, M.*: Thiolation reaction and peptide synthesis. In: *M. Friedman* (ed.): *The chemistry and biochemistry of the sulfhydryl group in amino acids, peptides, and proteins*, pp 230–255, Pergamon Press, Oxford–New York 1973

Fritzberg, A. R., S. Kasina, D. Eshima, D. L. Johnson: Synthesis and evaluation of  $\text{N}_2\text{S}_2$  complexes of Tc-99m as renal function agents. *J Nucl Med* 25: P16, 1984 (abstract)

Fritzberg, A. R., S. Kasina, D. Eshima, D. L. Johnson: Synthesis and biological evaluation of technetium-99m  $\text{MAG}_3$  as a hippuran replacement. *J Nucl Med* 27: 111–116, 1986

Fritzberg, A. R., S. Kasina, D. L. Johnson, D. Eshima: Triamide mercaptide ( $\text{N}_3\text{S}$ ) ligands for Tc-99m as potential Tc-99m renal function agents. *J Nucl Med* 26: P19, 1985 (abstract)

Fritzberg, A. R., W. C. Klingensmith III, W. P. Whitney, C. C. Kuni: Chemical and biological studies of Tc-99m  $\text{N,N}'$ -bis(mercaptoacetamido)ethylenediamine: A potential replacement for I-131 iodohippurate. *J Nucl Med* 22: 258–263, 1981a

Fritzberg, A. R., C. C. Kuni, W. C. Klingensmith III, J. Stevens, W. P. Whitney: Synthesis and biological evaluation of Tc-99m- $\text{N,N}'$ -bis(mercaptoacetyl)-2,3-diaminopropanoate: A potential replacement for [ $^{131}\text{I}$ ]o-iodohippurate. *J Nucl Med* 23: 592–598, 1982a

Fritzberg, A. R., W. P. Whitney, C. C. Kuni, W. C. Klingensmith III: Renal transport mechanism studies of Tc-99m- $\text{N,N}'$ -bis(mercaptoacetamido)-ethylenediamine. *J Nucl Med* 22: P51, 1981b (abstract)

Fritzberg, A. R., W. P. Whitney, C. C. Kuni, W. Klingensmith III: Biodistribution and renal excretion of Tc-99m- $\text{N,N}'$ -bis-(mercaptoacetamido)-ethylenediamine. Effect of renal tubular transport inhibitors. *Int J Nucl Med Biol* 9: 79–82, 1982b

Frömter, E., J. M. Diamond: Route of passive ion permeation in epithelia. *Nature (New Biol)* 235: 9–13, 1972

Gates, G. F. Glomerular Filtration Rate: Estimation from fractional renal accumulation of Tc-99m DTPA (stannous). *Am J Roentgenol* 138: 565–570, 1982

Giebisch, G., E. L. Boulpaep, G. Whittenburg: Electrolyte transport in kidney tubule cells. *Philos Trans R Soc Lond (Biol)* 262: 175–196, 1971

Girgensohn, S. C., O. Schofer, A. Bockisch, C. Meisinger, R. Beetz, K. Hahn: Vorläufige »Normalwerte« für die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mercaptoacetyltriglycin ( $\text{MAG}_3$ ) Clearance im Kindesalter. *NucCom-pact* 22: 84–87, 1991

Gordon, I., P. J. Anderson, M. Orton, K. Evans: Estimation of technetium-99m- $\text{MAG}_3$  renal clearance in children: Two gamma camera techniques compared with multiple plasma samples. *J Nucl Med* 32: 1704–1708, 1991

Gott, F. S., W. H. Pritchard, W. R. Young, W. J. Macintyre: Renal blood flow measurement from the disappearance of intravenously injected hippuran-I-131. *J Nucl Med* 3: 480–485, 1962

Gottschalk, C. W.: Micropuncture studies of tubular function in the mammalian kidney. *Folia Med Neerl* 5: 11–30, 1962

Gottschalk, C. W., M. Mylle: Micropuncture study of pressures in proximal tubules and peritubular capillaries of the rat kidney and their relationship to ureteral and renal venous pressures. *Am J Physiol* 185: 430–439, 1956

Graham, L. S., N. D. Poe, G. D. Robinson: Collimation for imaging the myocardium. *J Nucl Med* 17: 719–723, 1976

Grantham, J. J., A. M. Chonko: Renal handling of organic anions and cations; metabolism and excretion of uric acid. In: B. M. Brenner, F. C. Rector jr. (eds.): *The kidney*, Vol I, pp 663–700, Ardmore Medical Books, W. B. Saunders Company, Philadelphia–London–Toronto 1986

Groth, S., M. Aasted:  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA clearance determined by one plasma sample. *Clin Physiol* 1: 417–425, 1981

Groth, T., B. Tengstrom: A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 37: 39–47, 1977

Hagstam, K. E., I. Nordenfelt, L. Svensson, S. E. Svensson: Comparison of methods for deter-

mination of glomerular filtration rate in renal disease. *Scand J Clin Lab Invest* 34: 31–36, 1974

Ham, H. R., A. Piepsz: Estimation of glomerular filtration rate in infants and in children using a single-plasma sample method. *J Nucl Med* 32: 1294–1297, 1991

Harth, O., W. Kreienberg, J. Lutz: Der Einfluß von Hydrämie und Nierendurchblutung auf die renale Extraktion von p-Aminohippursäure. *Pflügers Arch ges Physiol* 270: 174, 1959

Haynie, T. P., B. H. Stewart, M. M. Nofal, E. A. Carr jr., W. H. Beierwaltes: Renal scintiscans in the diagnosis of renal vascular disease. *J Nucl Med* 2: 272–281, 1961

Heidenreich, O., G. Fülgraff: Niere und Elektrolyte. In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 3. Aufl., S. 226–250, Bibliographisches Institut, Mannheim–Wien–Zürich 1980

Heidenreich, P., O. Lauer, H. Fendel, M. Oberdorfer, H. W. Pabst: Determination of total and individual kidney function in children by means of I-123-hippuran, whole body clearance and scintillation camera. *Pediatr Radiol* 11: 17–27, 1981

Hermann, H.-J., D. Lange, M. Eisenhut, P. Schenck, K. zum Winkel: Radiation dose and labeling of hippuran. In: *Radionuclides in Nephrology*. Karger, Basel; *Contr Nephrol* 11: 100–104, 1978

Hierholzer, K.: Remarks of the chairman. In: K. zum Winkel, M. D. Blaufox, J. L. Funck-Brentano (eds.): *Radionuclides in Nephrology*, pp 282–283, Georg Thieme, Stuttgart 1975

Hilson, A. J. W., M. N. Maisey, C. B. Brown, C. S. Ogg, M. S. Bewick: Dynamic renal transplant imaging with Tc-99m DTPA (Sn) supplemented by a transplant perfusion index in the management of renal transplants. *J Nucl Med* 19: 994–1000, 1978

Höber, R.: *Physical chemistry of cells and tissues*. Blakiston, Philadelphia 1945

Hör, G., P. Heidenreich: *Nierendiagnostik in der Nuklearmedizin*, Schnetztor, Konstanz 1980

Hör, G., J. Kretschko, P. Heidenreich, H. W. Pabst, K. Kempken, A. Schwarzendorfer: Bestimmung der renalen Filtrationsfraktion durch simultane Doppelradionuklid-Clearancetechnik. *Fortschr Röntgenstr* 120: 322–330, 1974

*International Commission on Radiological Protection: Limits for intakes of radionuclides by workers*. ICRP Publication 30, Pergamon Press, New York 1979

Ichikawa, I., B. M. Brenner: Of unglazed pottery and glomerular sieving. *Kidney Int* 10: 264–276, 1976

Irralalde, M., O. R. van Reenen, M. G. Lötter, W. H. van Zyl, A. J. van Wyk, P. J. Fourie, J. P. van der Walt, F. J. Haasbroek: Clinical evaluation and dosimetry of selenium-75 renal tubular radiopharmaceuticals. *Proceedings of an International Symposium on Medical Radionuclide Imaging*, Heidelberg 1980, Vol II, pp 363–376, International Atomic Energy Agency, Vienna 1981

Jackson, B., B. P. McGrath, P. G. Matthews, C. Wong, C. I. Johnston: Differential renal function during angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension. *Hypertension* 8: 650–654, 1986

Jafri, R. A., K. E. Britton, C. C. Nimmon, K. Solanki, A. Al-Nahas, J. Bomanji, J. Fetich, L. A. Hawkins: Technetium-99m  $\text{MAG}_3$ , a comparison with Iodine-123 and Iodine-131 orthoiodohippurate, in patients with renal disorders. *J Nucl Med* 29: 147–158, 1988a

Jafri, R. A., C. C. Nimmon, K. E. Britton, A. S. Al-Nahas, J. Bomanji, K. Solanki, J. Fetich, L. A. Hawkins: Tc-99m  $\text{MAG}_3$ , a clinical trial in nephrological disorders. In: H. A. E. Schmidt, L. Csernay (eds.): *New trends and possibilities in Nuclear Medicine*. European Nuclear Medicine Congress 1987, Budapest, pp 459–462, Schattauer, Stuttgart–New York 1988b

Johannsen, B., B. Noll, K.-H. Heise, K. May, H. Spies, I. Hoffmann, D. Klötzer, H. Reiß, L. Bruch, D. Modersohn: Different technetium complexes with mercaptoacetyltriglycine. *Isotopenpraxis* 26: 97–101, 1990



- Joliffe, N., H. W. Smith: The excretion of urine in the dog. I. The urea and creatinine clearances on a mixed diet. *Am J Physiol* 98: 572–577, 1931
- Jones, A. G., A. Davison, M. R. LaTegola, J. W. Brodack, Ch. Orvig, M. Sohn, A. K. Toothaker, C. J. L. Lock, K. J. Franklin, C. E. Costello, S. A. Carr, K. Biemann, M. L. Kaplan: Chemical and in vivo studies of the anion oxo[N,N'-ethylenebis(2-mercaptoacetamido)]technetate (V). *J Nucl Med* 23: 801–809, 1982
- Jong de R., J. Nielsen, J. van Steenberg, H. Isaacs, W. van den Brom: Results of ERBF and ERPF measurements in healthy dogs with two new radiopharmaceutical principles. In: A. Bischof-Delaloye, M. D. Blaufox (eds.): *Radionuclides in Nephrology*. Karger, Basel; *Contr Nephrol* 56: 49–52, 1987
- Kashgarian, M., H. Stöckle, C. W. Gottschalk, K. J. Ulrich: Transtubular electrochemical potentials of sodium and chloride in proximal and distal renal tubules of rats during antidiuresis and water diuresis (Diabetes insipidus). *Pflügers Arch ges Physiol* 277: 89–106, 1963
- Kim, C. K., P. Stritzke, S. J. Goldsmith: Comparison of the clearance of technetium-99m MAG<sub>3</sub> and iodine-131 OIH. *J Nucl Med* 29: 1878–1879, 1988 (letter)
- Kimbel, K. H.: Diskussion zum Vortrag von *Schlunbaum*. In: K. Fellingner, H. Vetter (Hrsg.): *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, Band 2, S. 150, Urban & Schwarzenberg, Berlin–München 1956
- Kimbel, K. H., W. Börner: Über den Verbleib von J-131-markiertem Urografen im Körper. *Arch Exper Patho Pharmacol* 226: 262–268, 1955
- Klingensmith III, W. C., A. R. Fritzberg, V. M. Spitzer, D. L. Johnson, C. C. Kuni, M. R. Williamson, G. Washer, R. Weil III: Clinical evaluation of Tc-99m N,N'-bis(mercaptoacetyl)-2,3-diaminopropanoate as a replacement for I-131 hippurate: Concise communication. *J Nucl Med* 25: 42–48, 1984
- Klingensmith III, W. C., J. P. Gerhold, A. R. Fritzberg, V. M. Spitzer, C. C. Kuni, C. J. Singer, R. Weil III: Clinical comparison of Tc-99m N,N'-bis(mercaptoacetamido)ethylenediamine and [<sup>131</sup>I]ortho-iodohippurate for evaluation of renal tubular function: Concise communication. *J Nucl Med* 23: 377–380, 1982
- Kokko, J. P.: Sodium chloride in the descending loop of Henle. *J Clin Invest* 49: 1838–1846, 1970
- Kokko, J. P., F. C. Rector, jr.: Countercurrent multiplication system without active transport in the inner medulla. *Kidney Int* 2: 214–223, 1972
- Kramer, K., K. Thurau, P. Deetjen: Hämodynamik des Nierenmarks. *Pflügers Arch ges Physiol* 270: 251–269, 1960
- Kuni, H., K. Naber, W. Pongratz, E. H. Graul: Zwei systematische Fehler der »Ganzkörper«-Clearance bei abfallendem Blutspiegel und ihre gegenseitige Beeinflussung. In: H. W. Pabst, K. Oeff (Hrsg.): *Verhandlungen d. Ges. f. Nuclearmedizin 1972*, S. 276–280, Medico-Informationsdienste, Berlin 1975
- Landes, D., A. J. Sabo, R. B. Conn jr., D. F. Milam, G. G. Green: Compartment analysis of hippuran-I-131 distribution in intact and nephrectomized dogs. *Am J Physiol* 211: 243–248, 1966
- Landis, E. M., K. A. Elson, P. A. Bott, E. H. Shiels: Simultaneous plasma clearances of creatinine and certain organic compounds of iodine in relation to human kidney function. *J Clin Invest* 15: 397–409, 1936
- Lauer, O., H. R. Langhammer, R. Bauer: Alters- und Geschlechtsabhängigkeit der tubulären Nieren clearance im Kindesalter. *Fortschr Med* 40: 1013–1016, 1984
- Lee, H.-B., M. D. Blaufox: Technetium-99m MAG-3 clearance after captopril in experimental renovascular hypertension. *J Nucl Med* 30: 666–671, 1989
- Lee, H.-B., M. D. Blaufox: Influence of diuretic therapy on clearances post captopril (ACEI) in renovascular hypertension (RVH). *Eur J Nucl Med* 16 (Suppl.): S121, 1990 (abstract)
- Lerson, G., P. A. Delwaide, G. Lejeune, G. Rorive, G. Merchie: The value of two simplified methods for the measurement of renal plasma flow by <sup>131</sup>I-hippuran. In: M. D. Blaufox, J.-L. Funck-Brentano (eds.): *Radionuclides in Nephrology*, pp 241–247, Grune & Stratton, New York–London 1972
- Lewy, J. E., E. E. Windhager: Peritubular control of proximal tubular fluid reabsorption in the rat kidney. *Am J Physiol* 214: 943–954, 1968
- Lilienfeld, L. S., H. C. Maganzini: Regulation of medullary blood flow. In: G. Richet (ed.): *Proc 1st Int Congr Nephrol Genève/Evian 1960*, S. 562, Karger, Basel 1964
- Loken, M. H., E. V. Staab, R. L. Vernier, W. D. Kelly: Radioisotope renogram in kidney transplants. *J Nucl Med* 5: 807–810, 1964
- Ludens, J. H., D. C. Heitz, M. J. Brody, H. E. Williamson: Differential effect of furosemide on renal and limb blood flows in the conscious dog. *J Pharmacol Exp Ther* 171: 300–306, 1970
- Ludwig, C.: Beiträge zur Lehre vom Mechanismus der Harnsekretion. *Elwert, Marburg* 1843
- Machida, T., M. Miki, M. Ueda, A. Tanaka, I. Ikeda: Basic studies of various <sup>99m</sup>Tc-labeled renal agents and clinical application of <sup>99m</sup>Tc-malate. *Nucl-Med* 16: 36–41, 1977
- Magnusson, G.: Kidney function studies with I-131-tagged sodium orthoiodohippurate. *Acta Med Scand (Suppl)* 378: 5–125, 1962
- Maher, F. T., C. G. Strong, L. R. Elveback: Renal extraction ratios and plasmabinding studies of radioiodinated o-iodohippurate and iodopyracet and of p-aminohippurate in man. *Mayo Clin Proc* 46: 189–192, 1971
- Maher, F. T., W. N. Tauxe: Renal clearance in man of pharmaceuticals containing radioactive iodine. Influence of plasma binding. *JAMA* 207: 97–104, 1969
- Maher, F. T., W. N. Tauxe, C. G. Strong, L. R. Elveback: Renal clearance in man of pharmaceuticals containing radioactive iodine: Influence of added carrier iodopyracet or o-iodohippurate. *Mayo Clin Proc* 45: 700–711, 1970
- Mailloux, L., J. A. Gagnon: Measurement of effective renal plasma flow. *Proc Nucl Med* 2: 54–70, 1972
- Majd, M., B. N. Potter, P. C. Guzzetta, E. J. Ruley: Effect of captopril on efficacy of renal scintigraphy in detection of renal artery stenosis. *J Nucl Med* 24: P23, 1983 (abstract)
- Malpighi, M.: *Proemium de Renibus*. In: *De viscerum structura*, pp 72–103, Bologna 1666
- Marcus, C. S., J. H. Kuperus: Pediatric renal iodine-123 ortho-iodohippurate dosimetry. *J Nucl Med* 26: 1211–1214, 1985
- McAfee, J. G., Z. D. Grossman, G. Gagne, A. L. Zens, G. Subramanian, F. D. Thomas, P. Fernandez, M. L. Roskopf: Comparison of renal extraction efficiencies for radioactive agents in the normal dog. *J Nucl Med* 22: 333–338, 1981
- McAfee, J. G., G. Subramanian, R. F. Schneider, M. Roskopf, B. Lyons, C. Ritter, C. Zapf-Longo, E. Palladino, F. D. Thomas: Technetium-99m DADS complexes as renal function and imaging agents. II. Biological comparison with iodine-131 hippuran. *J Nucl Med* 26: 375–386, 1985
- Meade, R. C., C. M. Shy: The evaluation of individual kidney function using radiohippurate sodium. *J Urol* 86: 163–170, 1961
- Mercer, P. F., D. A. Maddux, B. M. Brenner: Current concepts of sodium chloride and water transport by the mammalian nephron. *West J Med* 120: 33–45, 1974
- Miyamori, I., S. Yasuhara, Y. Takeda, H. Koshida, M. Ikeda, K. Nagai, H. Okamoto, T. Morise, R. Takeda, T. Aburano: Effect of converting enzyme inhibition on split renal function in renovascular hypertension. *Hypertension* 8: 415–421, 1986

- Moens, R. S., R. Busset, R. A. Collet, R. S. Mach: Use of albumin-I-131 (RIHSA) for the determination of plasma and blood volumes in normal persons: Comparison with other methods. *Schweiz Med Wschr* 92: 1660–1667, 1962
- Möhring, K., N. Christiansen, J. Fog Pedersen, O. Knuth, P. O. Madsen: Clearancebestimmungen mit Radioisotopen – experimentelle und klinische Anwendung: In: *Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie*, Band 23, S. 222, Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1971
- Möller, E., J. F. McIntosh, D. D. van Slyke: Studies of urea excretion. II. Relationship between urine volume and the rate of urea excretion by normal adults. *J Clin Invest* 6: 427–465, 1928
- Moser, E.: Nephrourologie. In: *U. Büll, G. Hör* (Hrsg.): *Klinische Nuklearmedizin*, S. 179–193, Edition Medizin VCH, Weinheim 1987
- Müller-Suur, R., C. Müller-Suur: Renal and extrarenal handling of a new imaging compound ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>) in the rat. *Eur J Nucl Med* 12: 438–442, 1986
- Müller-Suur, C., R. Müller-Suur: Renal and extrarenal handling of a new imaging compound ( $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>) in the rat. In: *A. Bischof-Delaloye, M. D. Blaufox* (eds.): *Radionuclides in Nephrology*. Karger, Basel; *Contr Nephrol* 56: 44–48, 1987
- Müller-Suur, R., C. Müller-Suur: Glomerular filtration and tubular secretion of MAG-3 in the rat kidney. *J Nucl Med* 30: 1986–1991, 1989
- Mulligan, J. S., P. W. Blue, J. A. Hasbargen: Methods for measuring GFR with technetium-99m-DTPA: An analysis of several common methods. *J Nucl Med* 31: 1211–1219, 1990
- Nadler, S. B., J. K. Hidalgo, T. Block: Prediction of blood in normal human adults. *Surgery* 51 (2): 224–232, 1962
- Nally, J. V., L. A. Bedoya, B. Sankari, J. P. Gavin, F. Remzi, N. T. Stowe: Verapamil effect on renography and on renal function in unilateral renal artery stenosis. *Nucl Med Commun* 13: 372–373, 1992 (abstract)
- Nordyke, R. A., M. Tubis, W. H. Bland: Use of radioiodinated hippuran for individual kidney function tests. *J Lab Med* 56: 438–445, 1960
- Oberhausen, E.: Nuklearmedizinische Nierenclearance-Untersuchungen. *Radiologe* 21: 548–552, 1981
- Oberhausen, E., W. Kirsch, I. Emrani: Measurement of unilateral renal plasma flow by combination of clearance determination and renograms. In: *M. D. Blaufox, J. L. Funck-Brentano* (eds.): *Radionuclides in Nephrology*, pp 233–239, Grune & Stratton, New York–London 1972
- Oberhausen, E., R. Kunkel, J. Emrani, R. Tkocz: Funktionsuntersuchungen mit teilabgeschirmtem Ganzkörperzähler. In: *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*, S. 181, Urban & Schwarzenberg, München–Berlin–Wien, 1970
- Oberhausen, E., A. Romahn: Bestimmung der Nierenclearance durch externe Gammastrahlenmessung. In: *G. Hoffmann, R. Höfer* (Hrsg.): *Radionuklide in Kreislaufforschung und Kreislaufdiagnostik*, S. 323, Schattauer, Stuttgart–New York 1968
- Ochwadt, B.: On the measurement of intrarenal blood flow distribution by wash-out techniques. In: *J. Vostal, G. Richet* (eds.): *Proc II Int Congr Nephrol*, Prag 1963, S. 62, Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences and Excerpta Medica Foundation Amst., New York 1964
- Ochwadt, B. K., R. F. Pitts: Disparity between phenol red and diodrast clearances in the dog. *Am J Physiol* 187: 318–322, 1956
- Oei, H. Y., G. G. Geyskes, E. J. Dorhout Mees, C. B. A. J. Puylaert: The significance of captopril renography in renovascular hypertension. In: *A. Bischof-Delaloye, M. D. Blaufox* (eds.): *Radionuclides in Nephrology*. Karger, Basel; *Contrib Nephrol* 56: 95–103, 1987
- Oei, H. Y., G. G. Geyskes, J. C. Roos, E. J. Dorhout Mees, C. B. A. J. Puylaert: Diagnosis of unilateral renal artery stenosis by captopril renography. In: *E. Vauramo, H. A. E. Schmidt* (eds.): *Nuclear medicine in research and practice*, pp 397–400, Schattauer, Stuttgart–New York 1984
- Oei, H. Y., E. K. Hoogeveen, F. H. M. Derkx, H. Pieterman, A. H. van den Melacker, A. J. Man in't Veld, M. A. D. H. Schalekamp, E. P. Krenning: Sensitivity of captopril renography for detecting renal artery stenosis based on visual judgement of sequential images performed with  $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>. *Nucl Med Commun* 13: 371, 1992 (abstract)
- Oeser, H., H. Billion: Funktionelle Strahlendiagnostik durch etikettierte Röntgenkontrastmittel. *Fortschr Röntgenstr* 76: 431–442, 1952
- Ogiński, M., J. Liniecki, J. Joachimiak, M. Surma, J. Bialobrzski: Comparative evaluation of renoscintigraphic properties and plasma clearance of  $^{99m}\text{Tc}$ -DADS ( $^{99m}\text{Tc}$ -N,N'-bis/mercaptoacetamido ethylenediamine),  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA and  $^{131}\text{I}$ -o-hippuran. *Nucl-Med* 22: 136–139, 1983
- Osman, E. A., B. Shapiro: Quantitative assessment of kidney transplant using radioisotope perfusion study. *Nuc Compact* 19: 15–18, 1988
- Ozker, K., I. Urgancioglu: Tc-99m-gentamycin: Chemical and biological evaluation. *Eur J Nucl Med* 6: 173–176, 1981
- Pabst, H. W., G. Hör: Nephrologie und Urologie. In: *L. Diethelm, F. Heuck, O. Olsson, F. Strnad, H. Vieten, A. Zuppinger* (Hrsg.): *Nuklearmedizin, Handbuch der medizinischen Radiologie*, Band XV/2, S. 509–678, Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1978
- Parekh, N., G. Popa, R. Galaske, W. Galaske, M. Steinhäuser: Renal test dyes: I. Physical and chemical properties of some dyes suitable for renal passage time measurements. *Pflügers Arch* 343: 1–9, 1973
- Peters, A. M., D. H. Jones, K. Evans, I. Gordon: Two routes for  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA uptake into the renal cortical tubular cell. *Eur J Nucl Med* 14: 555–561, 1988
- Phillips, R. A., V. P. Dole, P. B. Hamilton et al: Effects of acute hemorrhagic and traumatic shock on renal function of dogs. *Am J Physiol* 145: 314–336, 1946
- Piepsz, A., I. Gordon, K. Hahn: Paediatric nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 18: 41–66, 1991
- Pitts, R. F.: Physiology of kidney and body fluids. Year Book Medical Publishers, Chicago 1963
- Rado, J. P., J. Tako, T. Szabo: Site of action of furosemide. *J Clin Pharm New Drugs* 7: 142–149, 1967
- Raptou, E.: Vergleich der Ganzkörper-Clearance nach Oberhausen und der »steady-state«-Infusions-Clearance. Dissertation, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg, 1977
- Rehberg, P. B. Studies on kidney function: The rate of filtration and reabsorption in the human kidney. *Biochem J* 20: 447–460, 1926
- Retzlaff, J. A., W. N. Tauxe, J. M. Kiely, C. F. Stroebel: Erythrocyte volume, plasma volume, and lean body mass in adult men and women. *Blood* 33: 649–661, 1969
- Robinson, D., J. N. Smith, R. T. Williams: Studies in detoxication: 52. The apparent dissociation constants of some glucuronides mercapturic acids and related compounds. *Biochem J* 55: 151–155, 1953
- Robinson, R. G., D. Bradshaw, B. A. Rhodes, J. A. Spicer, R. J. Visentin, A. H. Gobuty: A rapid one-step kit for the routine preparation of basic Tc-99m-penicillamine. *Int J Appl Radiat Isot* 28: 919–923, 1977
- Rohloff, R., B. Hast, B. Leisner, H. G. Heinze: Bestimmung der  $^{131}\text{J}$ -Hippuran-Clearance im Rahmen der Kamerafunktionsszintigraphie der Nieren nach vereinfachten Modifikationen der Methode von Oberhausen. *Nucl-Med* 13: 303–320, 1974
- Rohloff, R., B. Hast, B. Leisner, H. G. Heinze: Untergrundkorrektur bei der  $^{131}\text{J}$ -Hippuran-Kamera-Funktionsszintigraphie zur seitengetrenten Funktionsbeurteilung der Nieren. *Nucl-Med* 16: 199–206, 1977

Russell, C.D.: Radiopharmaceuticals used to assess kidney function and structure. In: W.N. Tauxe, E.V. Dubovsky (eds.): Nuclear medicine in clinical urology and nephrology, pp 7–29, Appleton-Century-Crofts, Norwalk (Connecticut) 1985

Russell, C.D., P.G. Bischoff, F.N. Kontzen, K.L. Rowell, M.V. Yester, L.K. Lloyd, W.N. Tauxe, E.V. Dubovsky: Measurement of glomerular filtration rate: Single injection plasma clearance method without urine collection. *J Nucl Med* 26: 1243–1247, 1985

Russell, C.D., P.G. Bischoff, K.L. Rowell, F. Kontzen, L.K. Lloyd, W.N. Tauxe, E.V. Dubovsky: Quality control of Tc-99m-DTPA for measurement of glomerular filtration. *J Nucl Med* 24: 722–727, 1983

Russell, C.D., E.V. Dubovsky: Measurement of renal function with radionuclides. *J Nucl Med* 30: 2053–2057, 1989

Russell, C.D., E.V. Dubovsky: Quantitation of renal function using MAG<sub>3</sub>. *J Nucl Med* 32: 2061–2063, 1991 (editorial)

Russell, C.D., E.V. Dubovsky, J.W. Scott: Simplified methods for renal clearance in children: Scaling for patient size. *J Nucl Med* 32: 1821–1825, 1991

Russell, C.D., A. Taylor, D. Eshima: Estimation of technetium-99m-MAG<sub>3</sub> plasma clearance in adults from one or two blood samples. *J Nucl Med* 30: 1955–1959, 1989

Russell, D.C., B. Thorstad, M.V. Yester, M. Stutzmann, E.V. Dubovsky: Quantitation of renal function with technetium-99m MAG<sub>3</sub>. *J Nucl Med* 29: 1931–1933, 1988

Sachs, L.: *Angewandte Statistik*, Springer, Berlin–Heidelberg–New York 1978

Sapirstein, L.A., D.G. Vidt, M.J. Mandel, G. Hanusek: Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *Am J Physiol* 181: 330–336, 1955

Schlegel, J.U., S.A. Hamway: Individual renal plasma flow determination in 2 minutes. *J Urol* 116: 282–285, 1976

Schlegel, J.U., J.T. Warlick: III. Experience in urologic diagnosis using a gamma scintillation camera system. *J Urol* 108: 15–17, 1972

Schneider, R.E., G. Subramanian, T.A. Feld, J.G. McAfee, C. Zapf-Longo, E. Palladino, F.D. Thomas: N,N'-bis(S-benzoylmercaptoacetamido) ethylenediamine and propylenediamine ligands as renal function imaging agents. I. Alternate synthetic methods. *J Nucl Med* 25: 223–229, 1984

Scholz, A., K.H. Meinig, K. Oeff: Clearance-Bestimmungen bei konstantem Blut- und Gewebsspiegel mit strahlungsgesteuerter Infusionspumpe. *Strahlentherapie* 65 (Sonderband): 467–474, 1967

Schuhmacher, J., W. Maier-Borst, H.N. Wellman: Liver and kidney imaging with Ga-68-labeled dihydroxyanthraquinones. *J Nucl Med* 21: 983–987, 1980

Schwarz, F.D., M.S. Madeloff: Simultaneous renal clearances of radiohippuran and PAH in man. *Clin Res* 9: 208, 1961 (abstract)

Sfakianakis, G.N., J.J. Bourgoignie, D. Jaffe, G. Kyriakides, E. Perez-Stable, R.C. Duncan: Single-dose captopril scintigraphy in the diagnosis of renovascular hypertension. *J Nucl Med* 28: 1383–1392, 1987

Sfakianakis, G.N., E. Sfakianaki, J. Bourgoignie: Renal scintigraphy following angiotensin-converting enzyme inhibition in the diagnosis of renovascular hypertension (captopril scintigraphy). In: L.M. Freeman, H.S. Weissmann (eds.): *Nuclear Medicine Annual 1988*, pp 125–170, Raven Press, New York 1988

Shore, R.M.: Glomerular filtration rate in children: Where we have been; where we are going. *J Nucl Med* 32: 1297–1300, 1991 (editorial)

Smith, H.W.: *The kidney: Structure and function in health and disease*. Oxford University Press, New York 1951

Smith, H.W., N. Finkelstein, L.M. Aliminosa et al: Renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in dog and man. *J Clin Invest* 24: 338–404, 1945

Smith, H.W., W. Goldring, H. Chasis: The measurement of the tubular excretory mass, effective blood flow and filtration rate in the normal human kidney. *J Clin Invest* 17: 263–278, 1938

Smith, W.W., H.W. Smith: Protein binding of phenol red, diodrast, and other substances in plasma. *J Biol Chem* 124: 107–113, 1938

Stabin, M., A. Taylor jr., D. Eshima, W. Wootter: Radiation dosimetry for technetium-99m-MAG<sub>3</sub>, technetium-99m-DTPA, and iodine-131-OIH based on human biodistribution studies. *J Nucl Med* 33: 33–40, 1992

Steinhausen, M., G.M. Eisenbach, R. Galaske: A counter-current system of the surface of the renal cortex of rats. *Pflügers Arch* 318: 244–258, 1970

Steinhausen, M., P. Müller, N. Parekh: Renal test dyes: IV. Intravital fluorescence microscopy and microphotometry of the tubularly secreted dye sulfonefluorescein. *Pflügers Arch* 364: 83–89, 1976

Steinsträßer, A., R. Berberich, H. Wilhelm, J. Curschmann: Altersabhängigkeit der Nierenfunktion. *Urologe [A]* 28: 106–111, 1989

Subramanian, G., R.F. Schneider, J.G. McAfee, T. Feld, C. Zapf-Longo, E. Palladino, G.M. Gagne, F.D. Thomas: An evaluation of 16 new Tc-99m compounds for renal tubular excretion studies. *J Nucl Med* 24: P80, 1983 (abstract)

Summerville, D.A., A.B. Packard, B. Bartynski, K.S. Lim, L.R. Chervu, S.T. Treves: Evaluation of the renal clearance of technetium-99m PAHIDA in dogs. *J Nucl Med* 28: 907–909, 1987

Summerville, D.A., C.S. Potter, S.T. Treves: The use of radiopharmaceuticals in the measurement of glomerular filtration rate: A review. In: L.M. Freeman (ed.): *Nuclear Medicine Annual 1990*, pp 191–221, Raven Press, New York 1990

Swick, M.: Excretion urography by means of the intravenous and oral administration of sodium ortho-iodohippurate with some physiological considerations, preliminary report. *Surg Gynecol Obstet* 56: 62–65, 1933

Taggart, J.V.: Renal Function. Transactions of the Third Josiah Macy Jr. Foundation Conference, 1951

Taplin, G.V., O.M. Meredith, H. Kade, C.C. Winter: The radioisotope renogram: An external test for individual kidney function and upper urinary tract patency. *J Lab Clin Med* 48: 886–901, 1956

Tauxe, W.N.: Glomerular filtration. In: W.N. Tauxe, E.V. Dubovsky (eds.): *Nuclear medicine in clinical urology and nephrology*, pp 61–76, Appleton-Century-Crofts, Norwalk (Connecticut) 1985

Tauxe, W.N.: Determination of glomerular filtration rate by single-plasma sampling technique following injection of radioiodinated diatrizoate. *J Nucl Med* 27: 45–50, 1986

Tauxe, W.N., A. Bagchi, P.G. Tepe, P.R. Krishnaiah: Single-sample method for the estimation of glomerular filtration rate in children. *J Nucl Med* 28: 366–371, 1987

Tauxe, W.N., E.V. Dubovsky, T. Kidd jr., F. Diaz, L.R. Smith: New formulas for the calculation of effective renal plasma flow. *Eur J Nucl Med* 7: 51–54, 1982

Tauxe, W.N., W. Haggie, G.B. Stickler: Estimation of effective renal plasma flow in children by use of a single plasma sample after injection of orthoiodohippurate. In: *Dynamic studies with radioisotopes in medicine, Vol I*, pp 264–275, International Atomic Energy Agency, Vienna 1975

Tauxe, W.N., F.T. Maher, W.F. Taylor: Effective renal plasma flow: Estimation from theoretical

- volumes of distribution of intravenously injected  $^{131}\text{I}$  orthoiodohippurate. *Mayo Clin Proc* 46: 524–531, 1971
- Taylor, A., G. Davis, S. Halpern, W. Ashburn: Technetium-99m-penicillamine: Renal cortical scanning agent. *J Urol* 117: 418–420, 1977
- Taylor jr., A., D. Eshima: Effects of altered physiologic states on clearance and biodistribution of technetium-99m  $\text{MAG}_3$ , iodine-131 OIH, and iodine-125 iothalamate. *J Nucl Med* 29: 669–675, 1988
- Taylor jr., A., D. Eshima, N. Alazraki:  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAG}_3$ , a new renal imaging agent: Preliminary results in patients. *Eur J Nucl Med* 12: 510–514, 1987a
- Taylor jr., A., D. Eshima, P. E. Christian, W. Milton: Evaluation of Tc-99m mercaptoacetyltriglycine in patients with impaired renal function. *Radiology* 162: 365–370, 1987b
- Taylor jr., A., D. Eshima, P. E. Christian, W. W. Wooten, L. Hansen, K. McElvany: Technetium-99m  $\text{MAG}_3$  kit formulation: Preliminary results in normal volunteers and patients with renal failure. *J Nucl Med* 29: 616–622, 1988
- Taylor jr., A., D. Eshima, A. R. Fritzberg, P. E. Christian, S. Kasina: Comparison of iodine-131 OIH and technetium-99m  $\text{MAG}_3$  renal imaging in volunteers. *J Nucl Med* 27: 795–803, 1986
- Taylor jr., A., D. Eshima, A. R. Fritzberg, S. Kasina, P. E. Christian: Preliminary evaluation of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  mercaptoacetyltriglycine as a replacement for  $^{131}\text{I}$  OIH. In: A. Bischof-Delaloye, M. D. Blaufox (eds.): Radionuclides in Nephrology. Karger, Basel; *Contrib Nephrol* 56: 38–42, 1987c
- Taylor, A., L. B. Talner, G. Davis: Technetium-99m-penicillamine scans: An index of differential renal function. *J Urol* 120: 142–144, 1978
- Tepe, P. G., W. N. Tauxe, A. Bagchi, P. Rezende, P. R. Krishnaiah: Comparison of measurement of glomerular filtration rate by single sample, plasma disappearance slope/intercept and other methods. *Eur J Nucl Med* 13: 28–31, 1987
- Thakur, M. L., B. M. Chausser: Synthesis of I-123-orthoiodohippurate. *Int J Appl Radiat Isot* 26: 319–320, 1975
- Thorburn, G. D., H. H. Kopald, J. A. Herd, M. Hollenberg, C. C. C. O'Morchoe, A. C. Barger: Intrarenal distribution of nutrient blood flow determined with Krypton $^{85}$  in the unanesthetized dog. *Circulat Res* 13: 290–307, 1963
- Tiel-van Buul, M. M. C., G. A. van Montfrans, J. A. Reekers, A. van Dongen, H. Y. Oei: Captopril renography with 99m-Tc-MAG $_3$  in the diagnosis of renal artery stenosis: Testcriteria and interobserver variability. *Eur J Nucl Med* 18: 575, 1991 (abstract)
- Tønnesen, K. H., O. Munck, T. Hald, P. Mogensen, H. Wolf: Influence on the radiorenogram of variation in skin to kidney distance and the clinical importance hereof. In: K. zum Winkel, M. D. Blaufox, J.-L. Funck-Brentano (eds.): Radionuclides in Nephrology, pp 79–86, Georg Thieme, Stuttgart 1975
- Trnovec, T., M. Greguskova, S. Bezek, V. Koprda: Kinetics of I-131-o-iodohippurate in rats. *Eur J Nucl Med* 3: 263–266, 1978
- Tubis, M., E. Posnick, R. A. Nordyke: Preparation and use of I-131-labeled sodium iodohippurate in kidney function tests. *Proc Soc Exp Biol Med* 103: 497–498, 1960
- Ullrich, K. J.: Anatomie eines Epithels: Analyse des Stofftransportes durch den proximalen Nierentubulus. *Naturwissenschaften* 60: 290–297, 1973
- Ullrich, K. J., K. Hierholzer: Physiologie der Niere. In: H. Sarre (Hrsg.): Nierenkrankheiten, S. 1–74, Thieme, Stuttgart 1976
- Van Wyk, A. J., P. J. Fourie, W. H. van Zyl: A new Se-75-analogue with superior properties over I-131-hippuran. *Int J Appl Radiat Isot* 31: 379–381, 1980
- Vernier, R. L.: Ultrastructure of the glomerulus and changes in fine structure associated with increased permeability of the glomerulus to protein. In: G. E. Wolstenholme, M. P. Cameron, (eds.): Renal Biopsy, Ciba Found. Symp., S. 4, Churchill, London 1961
- Volterrani, D., M. Carrieri, S. Ghione, L. Mezzasalma, M. Ferrari, E. Camerini, E. Fommei: Scintigraphic captopril test in renal artery stenosis: An experience in one centre. *Eur J Nucl Med* 18: 575, 1991 (abstract)
- Vorburger, C.: Die akute Wirkung des Diureticums Furosemid auf das Glomerulumfiltrat, die renale Hämodynamik, die Wasser-, Natrium-, Chlorid- und Kaliumausscheidung und auf den Sauerstoffverbrauch der Nieren. *Klin Wschr* 42: 833–839, 1964
- Vorburger, C., A. M. Harvey, R. L. Malvin: Direkter Nachweis der renalen Hyperämie nach intravenöser Injektion von Furosemid beim Hund. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmac u exp Path* 261: 346–352, 1968
- Wagoner, R. D., W. N. Tauxe, F. T. Maher, J. C. Hunt: Measurement of effective renal plasma flow with sodium iodohippurate I-131. *JAMA* 187: 811–813, 1964
- Walker, A. M., J. Oliver: Methods for the collection of fluid from single glomeruli and tubules of the mammalian kidney. *Am J Physiol* 134: 562–579, 1941
- Weiner, I. M.: Organic acids and bases and uric acid. In: D. W. Seldin, G. Giebisch (eds.): The kidney: Physiology and pathophysiology, pp 1703–1724, Raven Press, New York 1985
- Weiner, I. M., J. A. Washington II, G. H. Mudge: On the mechanisms of action of probenecid on renal tubular secretion. *Johns Hopk Hosp Bull* 106: 333–346, 1960
- Wellman, H. N., R. A. Berke, P. J. Robbins, R. T. Anger jr.: Dynamic quantitative renal imaging with  $^{123}\text{I}$ -hippuran – a possible salvation of the renogram. *J Nucl Med* 12: 405–406, 1971
- Wenting, G. J., H. L. Tan-Tjong, F. H. M. Derkx, J. H. B. de Bruyn, A. J. Man in't Veld, M. A. D. H. Schalekamp: Split renal function after captopril in unilateral renal artery stenosis. *Br Med J* 288: 886–890, 1984
- Wenzel, M., G. Schachschneider: Analogue of hippuran: Labelled ruthenocenoylglycin. *Z Naturf* 38 C: 806–811, 1983
- Wenzl, J. E., W. N. Tauxe, J. C. Hunt: A single-injection technic for renal photoscanning with orthoiodohippurate-I-131, a preliminary report. *Mayo Clin Proc* 38: 313–320, 1963
- White, A. J., W. J. Strydom: Normalisation of glomerular filtration rate measurements. *Eur J Med* 18: 385–390, 1991
- Windhager, E. E., G. Giebisch: Micropuncture study of renal tubular transfer of sodium chloride in the rat. *Amer J Physiol* 200: 581–590, 1961
- Zechmann, W. D., D. Lungenschmid, A. Lochs, H. Rauschmeier, I. Gassner: Verbesserung der Aussagekraft der Diuresierenierenfunktionsszintigraphie durch Berechnung eines Auswaschindexes. *Fortschr Röntgenstr* 146: 148–157, 1987
- Zmbova, B., D. Zivanov-Stakic, I. Tadzer, V. Bogdanova: The preparation and control of pyrrolidinomethyl tetracycline labeled with Tc-99m. *Int J Appl Radiat Isot* 29: 359–362, 1978
- zum Winkel, K.: Renale Isotopenuntersuchungen unter Belastung. In: K. Fellingner, R. Höfer (Hrsg.): Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, S. 291–297, Urban & Schwarzenberg, München–Berlin 1963
- zum Winkel, K.: Nierendiagnostik mit Radioisotopen: Funktionelle und morphologische Ergebnisse in Experiment und Klinik. Georg Thieme, Stuttgart 1964
- zum Winkel, K., H. Harbst, P. Schenck, H. E. Franz, E. Ritz, L. Röhl, M. Ziegler, W. Ammann, W. Maier-Borst: Sequential scintigraphy in renal transplantation. In: Medical Radioisotope Scintigraphy, Vol II, pp 197–208. International Atomic Energy Agency, Vienna 1968

zum Winkel, K., S. Lange, H.-J. Hermann: Nuklearmedizinische Notfalldiagnostik in der Nephrologie-Urologie. In: H. W. Pabst, G. Hör, A. E. Schmidt (Hrsg.): Nuklearmedizin. Fortschritte der Nuklearmedizin in klinischer und technologischer Sicht, Verhandlungsband der 12. Jahrestagung der Ges. f. Nuklearmedizin, München 1974, S. 318–328, Schattauer, Stuttgart–New York 1975

## 12 Sachverzeichnis

- Abflußbehinderung 128, 135f.
- Abstandshalter 133
- Abstoßungsreaktion
  - akut 29, 44, 83f., 138
  - perakut 45
- Acetrizoat (Urokon) 12
- Akkumulation
  - in der Gallenblase 150
  - renoparenchymal 29, 44, 86f., 138
- Aktivimeter 132
- Akute Tubulusnekrose (ATN) 45f., 83f., 138
- Akutes Nierenversagen 84
- Aldosteron 19
- Algorithmen (siehe *Single-Sample-Clearance*)
- Altersabhängigkeit (der Clearance) 122ff., 158
- Angiographie 90f., 93
- Angiotensin 19, 86
- Angiotensin-Converting-Enzyme(ACE)-Hemmung 85ff., 92, 131
  - – Vorbereitung 127f.
  - – Applikation 94
  - – Dosierung 127
  - – Präparate 129
- Antigen-Antikörper-Reaktion 23
- Antihypertensiva 127
- A-priori-Wahrscheinlichkeit (siehe *Prävalenz*)
- Arteriovenöse Differenz (renal) 27, 31, 68ff., 87, 141, 149ff., 159
- Ascites 131
  
- Basalmembran 15
- Belastungs-Szintigraphie 87
- Blut-Hirn-Schranke 26
- Blutdruck 23f.
  - Einfluß auf die Clearance 145
  - unter ACE-Hemmung 90, 93
- Bohrloch 132
- Bolusapplikation 126
- Bowman'sche Kapsel 14
  
- Calcium-Antagonisten 127
- Captopril-Szintigraphie 85, 87ff., 93
  - Goldstandard 92
  - Untersuchungsprotokoll 127
- Carbonsäuren, tubulärer Transport von ~ 25
- Cisplatin 29
- Clearance
  - Definition 14
  - absolute ~ 105
  - extrarenale ~ 150
  - glomeruläre ~ 60
  - Goldstandard 97
  - normierte ~ 105ff., 110, 116
  - Normwerte 122ff., 158
  - relative ~ 93ff., 130
  - totale ~ 59ff.
  - Vollblut-~ 58, 140
  - von <sup>111</sup>In-DTPA 47
  - von Jodid 21
  - von OJH 21, 24, 47, 56ff., 61ff., 87, 122ff.
  - von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> 47, 56ff., 61ff., 122ff.
  - von PAH 20f., 59, 97, 122, 124
- Clearance-Bestimmung
  - im slope
    - – nach dem Zwei-Kompartiment-Modell 51f., 156
    - – an der Gammakamera (siehe *Kamera-Clearance-Verfahren* und *Oberhausen-Verfahren*)
    - – mit einer Blutentnahme (siehe *Single-Sample-Clearance*)
    - im steady state 42f., 97, 108, 111f., 156
- Clearance-Index 95ff., 130, 136, 152
- Compton-Strahlung 42
- <sup>51</sup>Cr-EDTA 17, 22
- Cyclosporin A 138
  
- Datenverarbeitung 129f.
- Diamiddithiol-(N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-)Liganden 27
- Diatrizoat 13, 97

Diffusion (intra-/extravasal) 26, 141  
 Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) 87  
 Diodrast (Jodpyrazet) 12f., 19  
 Dithionit-Reduktion 166  
 Diurese  
 – mit Furosemid (Lasix®) 61, 65f., 90, 145  
 – mit Hydrochlorothiazid 61, 65, 67, 145  
 – mit Hygroton® 146  
 – mit Mannitol 139  
 Dünnschichtscanner 170

Elektrophorese 137, 169  
 Elementaranalyse 164  
 Elimination  
 – hepatobiliär 22, 27f.  
 – – von OJH 26  
 – – von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> 75ff., 117f., 149ff., 157f.  
 – renal (siehe *Arteriovenöse Differenz*)  
 Energiefenster 42  
 Enterohepatischer Kreislauf 26  
 ERPF 11, 13f., 20ff., 32, 59, 70, 87, 97f., 106, 127, 131, 152, 156f.  
 – Bestimmung bei Kindern 152, 158  
 Erythrozytenbindung 26, 49f., 141  
 Extraktionseffizienz (siehe *Arteriovenöse Differenz*)  
 Extraktionsrate  
 – renale (siehe *Arteriovenöse Differenz*)  
 – tubuläre (siehe *Tubuläre Extraktionsrate*)  
 Extraktionsverhältnisse 70f.  
 Extrazelluläres Volumen (siehe auch *Verteilungsvolumen*) 98

Filtratfraktion (FF) 18, 59, 70, 85f., 149, 168  
 Filtrationsdruck (glomerulär) 16, 85f., 92  
 Funktions-Index (TF) 61, 82, 151  
 Funktionsszintigraphie (siehe *Szintigraphie*)

<sup>68</sup>Ga-DTPA 27  
 Gammastrahlung 32, 124f.  
 Ganzkörper-Retentionskurve 131  
 Gefäßveränderungen, obstruktive 94  
 Genauigkeit (von Clearancewerten) 131, 160  
 Gestaute Niere 95, 130  
 GFR 11, 13f., 16f., 19, 22, 59, 70, 86, 97f., 106, 127, 167

Glomerulus 15ff., 19  
 – glomeruläre Clearance 60  
 – glomeruläre Filtration 16, 26, 58, 85f., 149, 168  
 – glomerulärer Filtrationsdruck 53, 85f., 92  
 Goldstandard 92, 97  
 Grenzwert (untere Altersnorm der Clearance) 124, 133

Hämatokrit-Wert 49f., 70  
 Halbwertszeit (biologisch) 53ff., 139  
 Harnfluß 86  
 Harnleiterstenose 136  
 Hemmung des tubulären Transports 17ff., 21, 24, 146  
 – mit 2,4-Dinitrophenol 28  
 – mit PAH 63, 65ff., 147f.  
 – mit Probenecid 18, 26, 28f., 59  
 Henle'sche Schleife 14, 19f.  
 Hippursäure 24  
 – p-Amino-Hippursäure (PAH) 11ff., 17, 19ff., 23ff., 168  
 – – PAH-Belastung 63, 65ff., 147  
 – – PAH-Bestimmung (Methode) 49, 70  
 – – PAH-Clearance 20f., 59, 97, 122, 124  
 – – PAH-Extraktion 142  
 – – Transportmaximum (T<sub>m</sub>) 16, 18  
 – o-Jod-Hippursäure (OJH) 11ff., 20, 22f.  
 – – Metabolisierung 26  
 – – OJH-Clearance 21, 24, 47, 56ff., 61ff., 87  
 – – – Normwerte 122ff., 158  
 – – Pharmakologie 25ff.  
 – – Synthese und Markierung 36f.  
 – – Szintigraphie unter ACE-Hemmung 90f.  
 – – Verteilungsraum 55, 152  
 Hohlraumssystem 95  
 HPLC (high pressure liquid chromatography)  
 – Reinigung von <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub> 40f., 74, 164  
 – Technik 164  
 – Trennung von <sup>99m</sup>Tc-Komplexen 29, 31, 118f.  
 – Urinuntersuchungen 72  
 Hydrierung (der Patienten) 23, 90, 93, 126ff.  
 Hypernephrom 79ff.  
 Hypertonie 85, 89, 92f.  
 Hypertoniker-Population 92

Indices  
 – Clearance-Index 95ff., 130, 136, 152  
 – Transplantat-Indices 82, 84, 151  
<sup>111</sup>In-DTPA 17, 22  
 – Clearance 47  
<sup>113m</sup>In-DTPA 17  
 Infrarotspektren 164  
 Infusionspumpensystem 42f., 108  
 Intravasale Konzentration 140  
 Inulin 15f., 71  
 – Bestimmung (Methode) 69  
 – Clearance 59, 167  
 Inutest® 69

<sup>123</sup>J 25, 33, 95  
<sup>124</sup>J 33  
<sup>131</sup>J 25, 32, 94  
 – Jodid (freies) 27  
 – o-Jod-Benzoesäure 27  
 Jodpyrazet (Diodrast) 12f., 19  
 Juxtaglomerulärer Apparat 15, 19, 86

Kalibrierfaktor 110, 132  
 Kamera-Clearance-Verfahren 111, 124, 131, 160  
 Kapillardruck (peritubulär) 23f.  
 Kit-Präparation 29, 31, 35, 40, 117f., 159, 167  
 Körperdimension 98, 102, 152  
 Körpergröße 156  
 Körperoberfläche (KO) 98, 106, 116  
 Kollimator 33f., 42, 73  
 Kompartiment-Analyse 51ff., 140, 144  
 Kompetitive Hemmung (siehe *Hemmung des tubulären Transports*)  
 Konversionselektronen 125  
 Korrelationskoeffizient 50  
 Kreatinin i.S. 61f., 64

Leber 26, 73, 150f.  
 – Transportmechanismus 22  
 Ligandensynthese (MAG<sub>3</sub>) 163  
 Lipidlöslichkeit 147, 170  
 Lokalisation (renalere Radiopharmaka) 21ff.

Macula densa 19  
 MAG<sub>3</sub> (siehe <sup>99m</sup>Tc-MAG<sub>3</sub>)  
 Markzone 14

Massenspektren 164  
 Megaureter 135  
 Milz 26

N-Benzoyl-Se-Methionin 27  
 Narkose  
 – mit Äther 75  
 – mit Chloralhydrat 73, 75  
 Nephrogramme 134ff.  
 – vor/nach Captopril 86ff.  
 Nephron 14, 23  
 Nephrotest® 69  
 Nierenarterienstenose (NAS)  
 – einseitig 85ff., 90ff., 127  
 – beidseitig 93  
 – dekompensiert 85, 92  
 – klinische Vorselektion 93  
 – kompensiert 85  
 Niereninfarkt 134f.  
 Nierenmark 20  
 Nierenreifeung 131, 158  
 Nierenrinde 20  
 Nierentiefe 98, 130  
 NMR-Spektren 163f.  
 Non ionic diffusion 146  
 Normierung  
 – des Clearanceergebnisses 105, 110, 116  
 – der Plasmakonzentration 106ff.  
 Normwerte (altersentsprechende Clearance) 122ff., 158

Oberhausen-Verfahren 122  
 – modifiziertes ~ 111, 160  
 Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten 147, 170  
 Ödeme 131  
 OJH (siehe *Hippursäure*)  
 OJH-Clearance (siehe *Clearance*)  
 Organische Anionen 24

PAH (siehe *Hippursäure*)  
 PAH-Clearance (siehe *Clearance*)  
 Papierchromatographie 163  
 Passagezeit (peritubulär) 142  
 Patientenvorbereitung 126  
 Penicillamin 13  
 Perfusions-Index (TP) 82, 84, 151  
 Perfusionskurven (Transplantatnieren) 81

Perfusionsstörung (renal), cortical 87, 93  
 Perfusionszintigraphie 85, 88  
 Phenolrot 13, 19  
 Photonenenergie 33  
 Pinhole-Kollimator 73  
 $pK_a$ -Wert  
 – von OJH 147  
 – von PAH 146  
 Plasmakonzentration  
 – Normierung 106ff.  
 – spezifische ~ (siehe *Verteilungsvolumen, gemessenes*)  
 Plasmaproteinbindung 17, 21 ff., 25 ff, 30, 49, 51, 58 f., 138 f., 142 f., 159  
 – Stärke der ~ 141  
 Plasmavolumen 98, 102, 152  
 – mittleres ~ 110  
 Plausibilitätskontrolle 97, 152, 160  
 Polkissen 19  
 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) 27  
 Prädiktiver Wert 92  
 Prävalenz 92f.  
 Primärharn 14, 86  
 Probenecid 18, 26, 28 f., 59  
 Pyeloplastik 136  
  
 Qualitätskontrolle 39 ff., 118 f.  
  
 Regions of interest (ROIs) 129, 133  
 Regressionsanalyse 50  
 Reinheit (radiochemisch) 31, 40, 73 ff., 117 ff., 122, 151, 157 ff.  
 Ren mobilis 94 f., 133  
 Renaler Plasmafluß (RPF) 11, 20, 87  
 Renin 19, 85 f.  
 Renin-Angiotensin-Mechanismus 85 f.  
 Renovaskuläre Hypertonie (siehe *Hypertonie*)  
 Resorption, tubulär 17, 19, 145  
 Restharnvolumen 79, 126  
 Retention (renal)  
 – fokal 133, 136  
 – parenchymal 29, 44, 86 f., 128, 138  
 Rezeptormoleküle, tubuläre 24 f., 146  
 $^{99m}\text{Tc}$   
 Ruppuran 29  
  
 Sapienstein-Verfahren (siehe *Zwei-Kompartiment-Modell*)

S-Benzoyl-MAG<sub>3</sub> 37, 165  
 S-Benzoylthioglycolsäure (Synthese) 165  
 Sammelrohr 15, 20  
 Screening (für NAS) 91  
 Schwächungskorrektur 95, 130  
 $^{75}\text{Se}$  27  
 Seitengetrennte Nierenfunktion 93 ff., 129 f., 152  
 Sekretion, tubulär (siehe *Tubuluszelle*)  
 Sekretionsrate 31, 26, 28  
 Sensitivität 90 ff.  
 Septenpenetration 33  
 Serumkreatinin 61 f., 64  
 Signifikanz 49  
 Single-Sample-Clearance 97 ff., 126, 130 ff., 160  
 – Algorithmen 108, 110, 131, 160  
 – Validierung 107 ff.  
 – bei Kindern 152, 155, 159  
 – Blutabnahmezeitpunkte 117 f., 126, 131, 153  
 – Ergebniskorrektur 127  
 – Genauigkeit 116 f., 131, 152, 156, 160  
 – Modifikation der Berechnung 106 f.  
 Solvent drag 146  
 Spezifität 90 f.  
 Standardabweichung 112  
 – absolute/relative ~ 116  
 Standardkörperoberfläche 98  
 Standardkollektiv 107  
 Statistik (Modelle) 49 ff.  
 Stauungsniere 95, 135 f.  
 Stereoisomere 29, 31  
 Strahlenbelastung 33, 124 f., 158  
 Succinimidyl-S-Benzoylthioglycolat (Synthese) 165  
 Sulfophthalein 13  
 Szintigraphie  
 – Dokumentation 133 ff.  
 – kombinierte ~ 79 ff., 87, 151  
 – Perfusions-~ 85, 88  
 – statische 22, 27  
 – unter ACE-Hemmung (siehe *Captopril-Szintigraphie*)  
  
 Tauxe-Verfahren (siehe *Single-Sample-Clearance*)  
 – Modifikation 100 ff., 156

$^{99}\text{Tc}$  141  
 $^{99m}\text{Tc}$  22, 27, 32 f.  
 – Eluierung 125  
 – Generator 125  
 – Komplexierung 125, 159  
 – Fehlerquellen 125  
 – Perchnetat (freies) 72  
 $^{99m}\text{Tc}$ -Aprotinin 27  
 $^{99m}\text{Tc}$ -CO<sub>2</sub>-DADS 27 ff., 33  
 $^{99m}\text{Tc}$ -DADS 27 f.  
 $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA 17, 22, 27, 95  
 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA 17, 22, 32, 85, 94, 97, 124, 129, 160  
 – Szintigraphie unter ACE-Hemmung 87 ff.  
 $^{99m}\text{Tc}$ -Glucoheptonat 22  
 $^{99m}\text{Tc}$ -MAG<sub>3</sub>  
 – Clearancewerte (siehe auch *TER(MAG<sub>3</sub>) und Clearance*)  
 – im slope 56 ff.  
 – im steady state 47, 61  
 – Korrektur 127  
 – Normbereich 122 ff., 158  
 – Dekomplexierung 72  
 – Kit-Präparate 40  
 – Markierung 39, 125, 166 f.  
 – Ausbeute 39 f., 119  
 – Nebenprodukte 31, 73 ff., 117 ff., 151, 159  
 – Markierung (kommerzieller Kit) 125 f.  
 – Metabolisierung 72 ff., 149  
 – Molekülstruktur 30  
 – spezifische Aktivität 164  
 – Stabilität in vitro 39  
 – Synthese von ~ 37 ff., 163 ff.  
 – Szintigraphie mit ~ 75, 79 ff., 151  
 – Computer-Akquisition 79  
 – Dokumentation 133 ff.  
 – Dosierung 126  
 – unter ACE-Hemmung 87 ff.  
 – Untersuchungsprotokoll 126 f.  
 – Verteilungsraum von ~ 55, 100, 105  
 $^{99m}\text{Tc}$ -PAHIDA 29 f.  
 $^{99m}\text{Tc}$ -Thiodiglycolsäure 29  
 TER (siehe *Tubuläre Extraktionsrate*)  
 TER(MAG<sub>3</sub>)  
 – Algorithmen 108 ff.  
 – Berechnung (theoretisch) 167 f.  
  
 – Bestimmung (klinisch) (siehe *Single-Sample-Clearance*)  
 – PC-Programm 131  
 Transitzeit (parenchymal) 23 f., 28 f., 148  
 Transplantatnieren (Diagnoseparameter) 82  
 Transplantatpatienten (Nachsorge) 79  
 Treffsicherheit 90 f.  
 Tubulus 14, 17 ff.  
 – Gegenstromsystem 17  
 Tubuluszelle  
 – Affinität zur ~ 19, 28 f., 31, 34, 59, 142, 148, 159  
 – transtubuläre Mechanismen 17 ff., 85 f., 95  
 Tubuläre Extraktion 17 ff., 22, 24 ff., 28 ff., 31, 34, 40, 59, 85 f., 142  
 – Transportinhibitoren (siehe *Hemmung des tubulären Transports*)  
 – Transportmaximum (T<sub>m</sub>) 17 ff., 23, 59, 63  
 – Substratspezifität 24  
 – Strukturfragment (gefordertes) 25, 34  
 Tubulärer Extraktionskoeffizient (TEC) 23, 60, 141, 143 f., 158  
 – Berechnung (theoretisch) 168  
 Tubuläre Extraktionsrate (TER) 18, 58 ff., 97, 141, 143, 151, 159  
 – Berechnung (theoretisch) 167 f.  
 Tubuläre Resorption 17, 19, 146  
 Tubuläre Rezeptormoleküle 24 f., 146  
 Tubuläre Sekretion (siehe *Tubuluszelle und Tubuläre Extraktion*)  
  
 Übersprechkorrektur 42  
 Ultrafiltrat 14, 17, 20, 168  
 Umkehrereffekt 79  
 Untergrund  
 – ~-ROI 129  
 – ~-Kurve 130  
 Untersuchungsprotokoll 126 f.  
 – ~ für Captopril-Szintigraphie 127 f.  
 Urin  
 – Analyse 26, 72, 150  
 – Osmolarität 20  
 – pH 147  
 Urinfistel 137  
 Urografin 12  
 Urokon (Acetrisoat) 13  
 Uroselektan B (Iopax) 12

Vasa recta 14  
Verlaufsbeurteilung 82, 97, 152  
Verteilungsraum (einer Clearance substanz)  
23, 34, 42, 51 ff., 98, 139  
– von  $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$  55, 100, 152  
– von OJH 55, 152  
Verteilungsvolumen (siehe auch *Verteilungsraum*)  
– gemessenes 98, 105, 110  
– tatsächliches 100, 102, 105, 152  
– theoretisches 96, 100, 102  
Verunreinigungen (siehe *Reinheit*)  
Vollblut-Clearance 58 f.  
Voraussagewert (siehe *Prädiktiver Wert*)  
Vorselektion, klinisch (für NAS) 93  
Wasserresorption 23  
Weichteilabsorption 95, 130  
 $^{169}\text{Yb-DTPA}$  17  
Zählstatistik 95  
Zeitvariablen (von Clearance-Algorithmen)  
112, 153  
Zerfallsschemata 32 f.  
Zwei-Kompartiment-Modell 51 f., 56, 97,  
100, 140, 144, 156