

PROBLEME DES NIERENKREISLAUFS

SYMPOSIUM
ÜBER DIE METHODIK DER BESTIMMUNG
DER NIERENDURCHBLUTUNG

41 ABBILDUNGEN UND 4 TABELLEN



AKADÉMIAI KIADÓ
VERLAG DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
BUDAPEST

PROBLEME DES NIERENKREISLAUFS

SYMPOSIUM ÜBER DIE METHODIK DER BESTIMMUNG
DER NIERENDURCHBLUTUNG VOM 26. NOVEMBER 1960
ANLÄSSLICH DES UNGARISCHEN KONGRESSES
FÜR INNERE MEDIZIN IN BUDAPEST

41 ABBILDUNGEN UND 4 TABELLEN



AKADÉMIAI KIADÓ
VERLAG DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
BUDAPEST 1962

© Akadémiai Kiadó, Budapest 1962

PROBLEME DES NIERENKREISLAUFS

PROBLEME DES NIERENKREISLAUFS

SYMPOSIUM ÜBER DIE METHODIK DER BESTIMMUNG
DER NIERENDURCHBLUTUNG VOM 26. NOVEMBER 1960
ANLÄSSLICH DES UNGARISCHEN KONGRESSES
FÜR INNERE MEDIZIN IN BUDAPEST

41 ABBILDUNGEN UND 4 TABELLEN



AKADÉMIAI KIADÓ
VERLAG DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
BUDAPEST 1962

© Akadémiai Kiadó, Budapest 1962

VORWORT

Im Rahmen des Ungarischen Internistenkongresses 1960 in Budapest wurden in erster Reihe Fragen der Nierenpathologie in mehreren Referaten und Vorträgen besprochen. Bereits bei den vorbereitenden Arbeiten ist der Gedanke aufgetaucht, die methodischen Probleme des Nierenkreislaufs in Form eines Symposiums eingehender zu besprechen. Das Bedürfnis nach einer Diskussion ergab sich aus dem Umstand, daß infolge der wachsenden physiologischen und pathologischen Bedeutung des Nierenkreislaufs in den letzten Jahren zahlreiche klinische und experimentelle Arbeiten über diesen Gegenstand erschienen sind. Gleichzeitig ergaben sich bei der Bestimmung der Nierendurchblutung ernste methodische Probleme. Mit Hilfe der Clearancemethodik war eine quantitative Untersuchung der Nierendurchblutung, der Filtration und der tubulären Funktionen auch beim Menschen möglich geworden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß diese Methodik sowohl für die klinische wie für die experimentelle Forschung neue Möglichkeiten geschaffen hat und daß mit ihrer Hilfe viele neue und wichtige Erkenntnisse gewonnen wurden. Im Laufe der intensiven Forschungsarbeiten war es unvermeidlich, die Methodik einer Kritik zu unterziehen. So hat sich herausgestellt, daß bei der Oligurie die Clearancewerte nicht mehr ganz verläßlich sind, und man suchte nach neuen Methoden, die keine Fehlerquellen besitzen.

Indem der Vorstand des Kongresses die methodischen Probleme der Kreislaufbestimmung in der Niere im Rahmen eines Symposiums zur Diskussion gestellt hat, wollte er vor allem jenen Forschern Hilfe leisten, die sich aktiv mit Fragen des Nierenkreislaufs beschäftigen, er wollte aber darüber hinaus allen Ärzten einen Einblick in die Entwicklung der Physiologie und Pathologie der Niere gewähren. Die Kongreßleitung hat Herrn Prof. Dr. JOSEPHSON (Stockholm) ersucht, den Vorsitz beim Symposium zu führen, die Aufgaben des Sekretärs hat Dr. G. SZABÓ übernommen, die Redaktion der Verhandlungen des Symposiums Dr. A. FISCHER besorgt. Die Kongreßleitung dankt allen Teilnehmern und Mitarbeitern des Symposiums für ihre Mühe.

P. GÖMÖRI

Präsident des Ungarischen Kongresses für Innere Medizin, 1960

TEILNEHMER DES SYMPOSIUMS

Vorsitzender:

PROF. DR. B. JOSEPHSON	St. Erics Hospital, Stockholm
PROF. DR. P. BÁLINT	Physiologisches Institut, Budapest
DOZ. DR. J. BROD	Institut für Kreislaufforschung, Prag
DOZ. DR. H. BUCHT	St. Erics Hospital, Stockholm
DR. G. DEUTSCH	Forschungsinstitut der Rumänischen Akademie, Timi- soara
PROF. DR. H. DUTZ	Medizinische Universitäts-Poliklinik, Rostock
PROF. DR. M. FÖLDI	II. Medizinische Universitäts-Klinik, Szeged
DR. J. GAYER	Medizinische Universitäts-Klinik, Marburg
PROF. DR. P. GÖMÖRI	II. Medizinische Universitäts-Klinik, Budapest
PROF. DR. G. HEUCHEL	Medizinische Universitäts-Klinik, Jena
DR. E. LÁNG	Budapest
DR. L. PAUNCZ	Budapest
PROF. DR. H. SARRE	Medizinische Universitäts-Poliklinik, Freiburg
DR. G. SZABÓ	Budapest

DR. JOSEPHSON

Vor allem möchte ich der Internistengesellschaft und Herrn Professor GÖMÖRI unseren Dank aussprechen, daß wir nach Budapest eingeladen worden sind. Es freut uns Schweden ganz besonders, daß die wissenschaftlichen Verbindungen wieder aufgenommen wurden, die schon viel lebhafter waren.

Das Thema dieses Symposiums soll die Brauchbarkeit der Methoden sein, den Nierenkreislauf zu bestimmen. Dieses Thema habe ich so aufgefaßt, daß nur die Methoden an sich diskutiert werden sollen, vielleicht auch ihre klinische Anwendung und diagnostische Bedeutung, aber keine technischen Fragen und Fehlerquellen. Ich möchte jedoch bemerken, daß jeder, der in Clearancearbeiten Erfahrung hat, möglichst mit großem Harnvolumen zu arbeiten trachtet, nicht nur wegen des toten Raums und der Zuverlässigkeit der quantitativen Harnsammlung, sondern auch aus anderen Gründen, die von Herrn BÁLINT später erörtert werden.

Die Methode, die für die Nierendurchblutung jetzt allgemein akzeptiert ist, ist ja die Para-amino-hippursäure-clearance (PAH-Clearance), die von Homer SMITH [13] eingeführt wurde. Wie selbstverständlich in dieser Versammlung allgemein bekannt ist, ist die Voraussetzung für die Methode, daß die ganze oder *beinahe* die ganze PAH im Blut während der Passage durch die Nieren *sofort* mit dem Harn ausgeschieden wird. Wenn das nicht der Fall ist, entspricht die mit dem Harn ausgeschiedene PAH nicht der mit dem Blut zu den Nieren anlangenden PAH, die als Grundlage zur Berechnung des Plasmavolumens dient.

Inzwischen werden die Voraussetzungen, wonach die Clearance wirklich der Durchblutung entspricht, niemals erfüllt — darüber müssen wir uns im klaren sein. Dabei denke ich nicht an die gewöhnlichen technischen Fehler wie quantitative Harnblasenentleerung, chemische Bestimmungsfehler usw., sondern an die Vollständigkeit der PAH-Extraktion in den Nieren. Wie ich soeben sagte, ist ja die Voraussetzung der Gültigkeit der Methode, daß wirklich die ganze PAH, die mit dem Arterienblut zu den Nieren gelangt, aufgefangen und ausgeschieden wird, mit anderen Worten, daß 100% der PAH während der Passage durch die Nieren extrahiert wird. Beim gesunden Menschen beträgt aber die Extraktion nur 85%

bis 98% [2], das heißt: 2% bis 15% der PAH bleiben im Blut zurück und infolgedessen wird der Clearancewert 2% bis 15% niedriger als die Plasmadurchströmung. Bei Gesunden, wohlgerne! Es ist durchaus möglich, daß diese 2% bis 15% das Blut repräsentieren, das durch die von GÖMÖRI [9] beschriebenen Shuntgefäße fließt.

Eine genauere Bestimmung des Nierenplasmadurchflusses bekommt man, wenn man die renale Extraktion von PAH bestimmt. Diesen Wert erhält man durch das Katheterisieren einer Nierenvene, vorzugsweise der rechten. Das ist jetzt ein ziemlich einfacher Eingriff, den Dr. BUCHT und Dr. ÖRSTEN in Schweden bei Patienten gewöhnlich öfter in der Woche ausführen. Durch Bestimmung der PAH-Konzentration in gleichzeitig entnommenen Proben von Arterien- und Nierenvenenplasma wird die renale Extraktion von PAH bestimmt und anstatt der ursprünglichen Clearanceformel bekommen wir

$$RPF \cdot p_A = U \cdot V - RPF \cdot p_V \text{ oder}$$

$$RPF = \frac{U \cdot V}{p_A - p_V} = \frac{Cl}{E}.$$

Hier bedeutet also RPF »renal plasma flow« oder die Menge Blutplasma, die pro Minute durch die Nieren strömt. Wie gewöhnlich bedeutet UV Harnmenge von PAH, p_A und p_V PAH-Konzentration in Arterien- und Venenplasma, Cl = Clearance und E die renale Extraktion. Die entsprechende Menge Vollblut (RBF) wird noch nach folgender Formel berechnet

$$RBF = \frac{RPF}{100 - Hct},$$

wo Hct den Hämatocritwert in Prozenten bedeutet.

Sobald E in der Nähe von 1 (oder 100%) ist, sind Clearance und Plasmadurchblutung ziemlich übereinstimmend.

Es hat sich erwiesen, daß die Extraktion auch bei ziemlich leichten Nierenparenchymschädigungen häufig herabgesetzt ist. Abb. 1 zeigt die PAH-Extraktion im Verhältnis zur

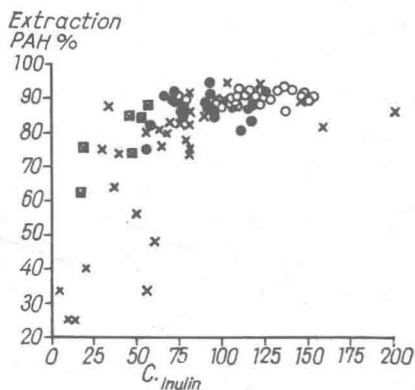


Abb. 1. Verhältnis zwischen PAH-Extraktion und Inulin-clearance [2]. Weiße Ringe = Normalpersonen; schwarze Ringe = Fälle von arterieller Hypertension; Kreuze = Fälle von chronischer Nephritis und Pyelonephritis

Inulinclearance bei Gesunden, Hypertoniepatienten ohne Nierensymptome und bei chronischer Nephritis. Schon wenn die Inulinclearance etwa unter 60 ml/min gesunken ist, ist die Extraktion beträchtlich niedriger als normalerweise.

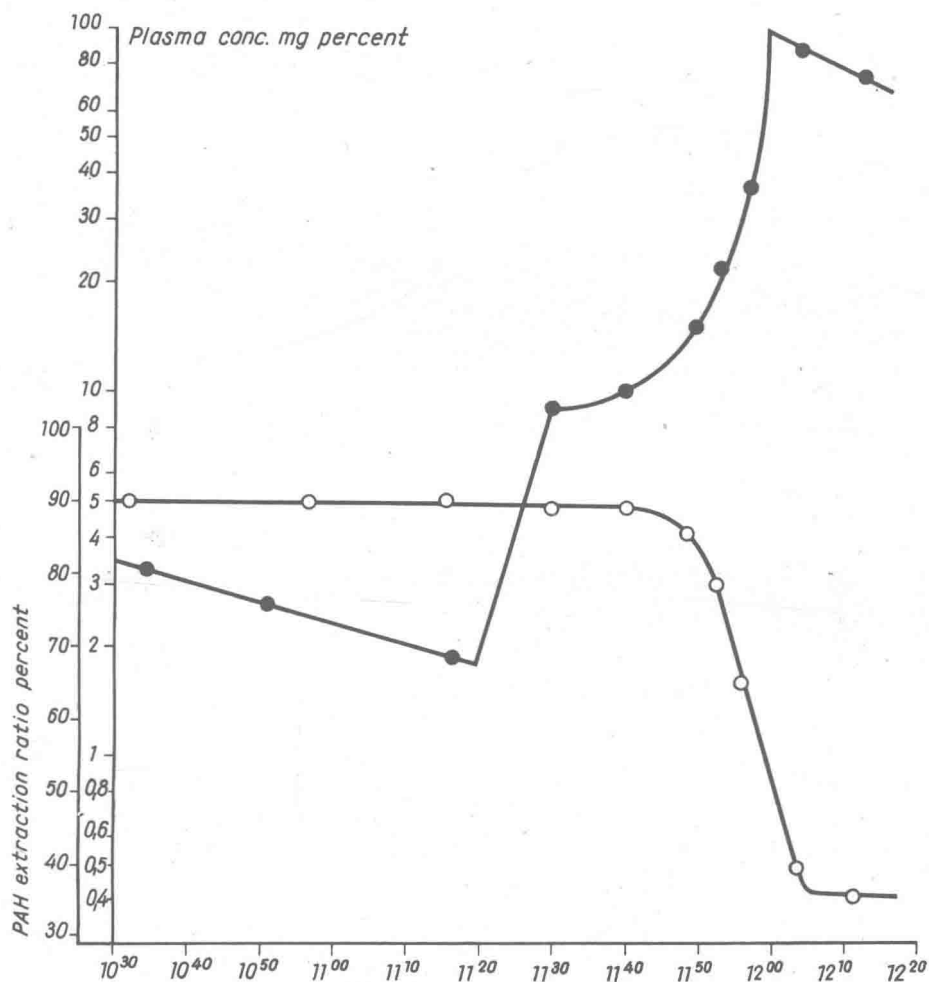


Abb. 2. Verhältnis zwischen der Plasmakonzentration von PAH und der renalen PAH-Extraktion bei einem Patienten mit normaler Nierenfunktion

Hier möchte ich hinzufügen, daß auch bei Gesunden die Extraktion zu sinken anfängt, sobald die PAH-Konzentration im Plasma über eine gewisse Konzentrationsgrenze ansteigt. Diese Grenze, »the self-depression

limit«, liegt bei Gesunden irgendwo zwischen 10 und 20 mg% [2]. Deswegen soll man immer mit PAH-Konzentration im Plasma unter 10 mg% arbeiten.

Als Beispiel zeige ich die Abb. 2, wo die PAH-Konzentration im peripheren Blutplasma (Arterienblut) während einer Stunde unter 4 mg%

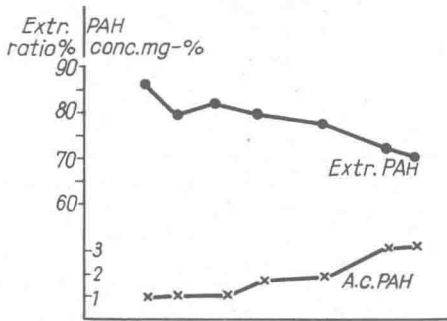


Abb. 3. Verhältnis zwischen der Plasmakonzentration von PAH und der renalen PAH-Extraktion bei einem Patienten mit akuter Glomerulonephritis (aus [3])

gehalten worden ist, wobei die Extraktion stabil bei 90% blieb. Dann wurde die Konzentration der infundierten PAH-Lösung erhöht, so daß die Konzentration im Plasma bis zu 10 mg% anstieg. Die Extraktion blieb immer noch 90%. Erst als die Konzentration einen Wert von ungefähr 15 mg% erreichte, begann die Extraktion zu sinken, die Exkretionskapazität der Tubularzellen wurde überschritten. Als die Konzentration noch mehr erhöht wurde, fiel die Extraktion rasch ab. Diese Grenze (»the saturation limit«, »die Sättigungsgrenze«) ist bei diffusen

Nierenparenchymschädigungen gewöhnlich erniedrigt, unabhängig davon, ob der Ausgangswert der Extraktion normal ist oder nicht [3]. Wie Dr. BUCHT berichtete, kann übrigens diese Grenze diagnostisch ausgenutzt werden. Ich glaube, daß diese Frage am besten anhand von einigen Abbildungen erklärt wird. Auf Abb. 3 ist ein Fall von Nephrosklerose ohne Zeichen von Niereninsuffizienz dargestellt. Wie Sie sehen, war die Extraktion normal oder andeutungsweise gesenkt, solange die Konzentration 1 bis 2 mg% betrug, aber schon bei einer Konzentration von 3 mg% ist die Extraktion deutlich gesunken. So ein Resultat bedeutet, daß das Nierenparenchym allgemein geschädigt ist, so daß es nur bei sehr niedriger Belastung das Blut im normalen Umfang von der PAH befreien kann. Bereits eine unbedeutende Erhöhung der Belastung demaskiert die Insuffizienz. Solche Bilder sieht man häufig bei generellen Parenchymschädigungen, sei die Ausgangsextraktion normal oder nicht.

Diesen Fällen gegenüber stehen andere, bei denen ein Teil des Parenchyms normal funktioniert, indes ein anderer Teil der Niere nicht oder sehr wenig extrahiert (Abb. 4). Hier bekommen wir eine verringerte Ausgangsextraktion, wie niedrig die Plasmakonzentration von PAH auch sein mag, weil ja jener Anteil des Blutes, der durch das nichtfunktionierende Nierenparenchym fließt, überhaupt nicht von der PAH befreit wird. Dage-

gen wird die PAH vollständig von *jenem* Blut extrahiert, welches das *normal* funktionierende Parenchym passiert, auch wenn die PAH-Konzentration in diesem Blut bis zur normalen »saturation limit« steigt. Hier ist also die Ausgangsextraktion gesunken, aber die Sättigungsgrenze normal. Diese Erscheinung kommt bei Cystennieren, Niereninfarkten, Narbenieren usw. und auch bei Pyelonephritis vor [6].

Auch wenn man die Apparatur besitzt, vermag man in der praktischen Routinearbeit natürlich nicht immer die Nierenvenenkatheterisation auszuführen und muß sich mit der gewöhnlichen Clearance begnügen. Dabei muß berücksichtigt werden, was soeben gesagt wurde, daß nämlich der Clearancewert allein gar keinen Sinn hat, wenn die Extraktion nicht in der Nähe von 100% ist. Das ist der Fall, sobald Reststickstoff oder Serumkreatinin erhöht sind oder wenn deutliche Zeichen von Nierenschädigung vorliegen. Bei solchen Fällen soll keine PAH-Clearance bestimmt werden. Gegen dieses Prinzip wird sehr häufig gesündigt. Nur ausgewählte Fälle, ohne schwere Nierenschädigung, eignen sich für die PAH-Clearance. Hoffentlich werden wir in der folgenden Diskussion hören, in welchen Fällen diese Bestimmungen von Interesse sind. Häufig sehen wir, daß die Kliniker bei Nephritis und Nephrosklerose PAH-Clearance ausführen lassen, aber ohne Extraktionsbestimmung ist das sinnlos.

Unter den Schwierigkeiten, einen zuverlässigen Wert der Clearance zu erhalten, soll noch erwähnt werden, daß die Plasmakonzentration während der Bestimmungszeit einigermaßen konstant sein muß. Mit Erfahrung und genauer, ziemlich zeitraubender Arbeit wird die Konstanz gewöhnlich durch intravenöse Dauerinfusion einer PAH-Lösung erhalten. Wird aber zuviel gegeben (und das kommt häufig vor, wenn die Funktionstüchtigkeit der Nieren schwer vorauszusehen ist), so steigt die Plasmakonzentration mehr oder weniger steil an; wird andererseits zu wenig gegeben, so wird die Konzentration zu niedrig, um zuverlässige Analysen zu ermöglichen. Viel leichter ist die Bestimmung, wenn die PAH in ein intramuskuläres Depot verabreicht wird [4]. Hierbei kann man während mehrerer Stunden eine nur

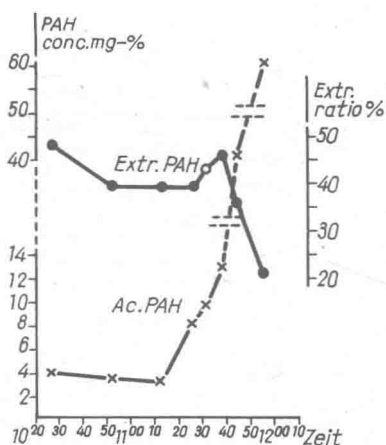


Abb. 4. Verhältnis zwischen der Plasmakonzentration von PAH und der renalen PAH-Extraktion bei einem Patienten mit Cystennieren (aus Arbeit³)

sehr langsam abfallende Plasmakonzentration erhalten, die für Clearancebestimmungen geeignet ist. Normal großen Erwachsenen mit einigermaßen erhaltener Nierenfunktion geben wir 8 ml 20% PAH + 4 ml Xylocain-Exadrin, tief intraglutäal.

Da PAH überhaupt nicht oder kaum in die Blutkörperchen hineindiffundiert, untersucht man mit der PAH-Clearance nur den Plasmafluß durch die Nieren, »the renal plasma flow«, RPF. Wünscht man die ganze Blutmenge durch die Nieren zu berechnen, muß man sich, wie gesagt, des Hämatokrits bedienen. Hier haben wir noch eine Fehlerquelle.

Um den Einfluß solcher Fehler zu ermitteln und auch um die allgemeine Zuverlässigkeit der Methode zu studieren, haben wir eine Reihe Experimente ausgeführt, in denen wir die Nierendurchblutung mit zwei Methoden gleichzeitig bestimmt haben. Die eine ist die oben beschriebene Extraktionsbestimmung mit PAH-Clearance mit Nierenvenenkatheterisieren und Hämatokrit.

Die andere Methode benutzt radioaktives Diodrast. Wie Sie sich vielleicht erinnern, wurde Diodrast (Diodone oder Jodopyracet) früher häufig für Bestimmung von »renal plasma flow« angewandt. Als man mit PAH zu arbeiten begann, wurde es bald übergangen, weil zuviel

Diodrast in die Blutkörperchen hineindiffundiert und zuviel an die Plasmaproteine gebunden wird. Dadurch ist die Diodrast-clearance niedriger als die PAH-Clearance und weniger konstant und verläßlich.

Jetzt ist uns aber eine neue Möglichkeit gegeben, seitdem Diodrast mit radioaktivem Jod erhältlich ist. Wenn Radiodiodrast im Blut anwesend ist, kann man durch einfache Messung der Gammastrahlung die Diodrastkonzentration in Vollblut und Urin bestimmen [8]. Nach der Clearanceformel bedeutet Clearance bzw. RBF die Menge *Vollblut*, die pro Minute durch die Nieren fließt. In einer Reihe von Versuchen haben wir PAH und

TABELLE 1

Renale Durchblutung bei zwei normalen jungen Männern, mit PAH und radioaktivem Diodrast simultan gemessen. Die Durchblutung wurde aus der Radioaktivität sowohl im Plasma wie im Vollblut berechnet (aus [4])

Gesunder Mann, 22 Jahre alt (L. J.)

St	Nierendurchblutung ml/min		
	PAH	Diodone 131 Plasma	Diodone 131 ges. Blut
1	1042	1078	1049
2	1028	1014	1003
3	794	718	668
4	1086	1084	1005
5	686	755	705

Gesunder Mann, 22 Jahre alt (B. P.)

1	1365	1380	1382
2	1300	1385	1470
3	1020	1221	1270