

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
-Direktor Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel-

Auswirkungen i.v. applizierbarer nichtionischer Röntgenkontrastmittel auf
die Nierenfunktion von Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz:
Eine retrospektive Analyse

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Geilenkothen, Manon Elisabeth Christiane

aus Hamm

2005

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Tombach
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Bremer

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Klinische Radiologie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. W. Heindel -
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Tombach
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Bremer

Zusammenfassung

Auswirkungen i.v. applizierbarer nichtionischer Röntgenkontrastmittel auf die Nierenfunktion von Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz: Eine retrospektive Analyse

Geilenkothen, Manon Elisabeth Christiane

Zur Evaluierung einer potentiell durch nichtionische Rö-KM induzierten Verschlechterung einer vorbestehenden Niereninsuffizienz sollte eine retrospektive computerunterstützte Datenbankanalyse aller im Institut für klinische Radiologie (IKR) am Universitätsklinikum Münster (UKM) in einem definierten Zeitraum von 4,5 Monaten mit der Computertomographie untersuchten Patienten auf der Grundlage von Serumkreatininwerten im Verlauf erfolgen. Ferner sollten durch eine Datenbankanalyse des Instituts für Klinische Chemie alle im UKM im oben genannten Zeitraum untersuchten Patienten mit einer bereits vor der CT bestehenden Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl) spezifiziert nach den laborchemischen Untersuchungsdaten ermittelt werden.

Von insgesamt 4871 computertomographischen Untersuchungen im Beobachtungszeitraum erfolgten 49,9% in Kombination mit der i.v. Applikation von Rö-KM. 452 der insgesamt 3154 Patienten (14,3%) wiesen im Untersuchungszeitraum einen Serumkreatininwert $\geq 1,5$ mg/dl (Jaffé) auf.

Bei 82% der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde keine engmaschige Kontrolle der Serumkreatininwerte durchgeführt, so dass für diese Patienten keine Aussage zur Inzidenz einer Kontrastmittelnephropathie getroffen werden kann. Für 36 Patienten standen mindestens 5 Serumkreatininwerte im Zeitraum von 3 Tagen vor bis 4 Tagen nach der kontrastmittelunterstützten CT zur Auswertung der Verlaufsbeurteilung der Nierenfunktion zur Verfügung.

72,2% der Patienten des identifizierten „Risikokollektivs“ wurden drei Tage vor oder nach der KM-CT hämodialysiert oder hämofiltriert und wegen des vermeintlichen Einflusses dieser Verfahren auf den Verlauf des Serumkreatininwertes nicht berücksichtigt.

30% der Patienten des verbleibenden „Studienkollektivs“ zeigten im Rahmen einer i.v. Rö-KM-Applikation einen signifikanten Anstieg des Serumkreatininwertes. Da es sich bei diesen Patienten um multimorbide intensivpflichtige Patienten handelt, konnten im Rahmen dieser retrospektiven Analyse keine Patienten mit einer eindeutig durch Rö-KM induzierten Nephropathie nachgewiesen werden.

Die vorliegende retrospektive Analyse dokumentiert, dass etwa jeder 6. untersuchte Patient eine Nierenfunktionseinschränkung zum Untersuchungszeitpunkt aufwies. 4/5 dieser Patienten wurden in einer Klinik der Maximalversorgung nicht verlaufskontrolliert.

Tag der mündlichen Prüfung: 27.10.2005

Inhaltsverzeichnis:

1.	Einleitung	1
1.1.	Röntgenkontrastmittel.....	1
1.2.	Kontrastmittelnephropathie.....	5
2.	Zielsetzung	12
3.	Material und Methoden	13
3.1.	Studiendesign.....	13
3.2.	Datenbankanalysen.....	13
3.2.1.	Patientenkollektiv.....	13
3.2.2.	Röntgenkontrastmittel.....	14
3.3.	Analyse des Studienkollektivs.....	16
4.	Ergebnisse	17
4.1.	Studienkollektiv.....	17
4.2.	Patienten mit Verschlechterung der Nierenfunktion.....	20
5.	Diskussion	28
6.	Zusammenfassung	33
7.	Literaturverzeichnis	35
8.	Abkürzungen	45
9.	Danksagung	46
10.	Lebenslauf	47

1. Einleitung

1.1. Röntgenkontrastmittel

Röntgenkontrastmittel (Rö-KM) werden in der radiologischen Diagnostik zur besseren Visualisierung anatomischer Strukturen mit geringen Absorptionsunterschieden eingesetzt, wobei negative und positive Rö-KM unterschieden werden. Negative Kontrastmittel sind z.B. Luft oder CO₂. Diese weisen eine vermehrte Strahlentransparenz auf und führen somit zu einem negativen Kontrast. Als positive Kontrastmittel werden Bariumsulfat (BaSO₄) oder iodhaltige Substanzen verwendet, die eine erhöhte Strahlenabsorption aufweisen. Während BaSO₄ als wasserunlösliche Suspension nur für die orale Kontrastierung des Magen-Darm-Traktes verwendet werden kann, lassen sich die wasserlöslichen iodierten Kontrastmittel oral, intravenös (i.v.) und intraarteriell (i.a.) applizieren und finden insbesondere in der kontrastmittelunterstützten Computertomographie (CT) und der Angiographie Verwendung. Diese iodhaltigen Kontrastmittel enthalten als kontrastgebende chemische Elemente an einen Benzolring gebundene Iod-Atome in Form des Tri-Iod-Benzol (28).

Die Eigenschaften wasserlöslicher iodierter Rö-KM werden durch physikochemische Faktoren wie die Jodkonzentration, die Osmolalität, die Molekülstruktur, die elektrische Ladung, die Löslichkeit, die Viskosität und die Stabilität bestimmt, wobei die Jodkonzentration eines Rö-KM für das Ausmaß der Schwächung von Röntgenstrahlen verantwortlich ist. Zur Klassifizierung werden sie in vier Gruppen eingeteilt:

- hochosmolar ionisch
- niederosmolar ionisch
- niederosmolar nichtionisch
- isoton nichtionisch

Ionische R \ddot{o} -KM bestehen aus monoaziden Monomeren und dissoziieren in wässriger Lösung in das iodtragende Anion und das positiv geladene Kation (20). Nichtionische R \ddot{o} -KM tragen keine elektrische Ladung, wobei nichtionische Monomere und nichtionische Dimere unterschieden werden (Abb. 1.1.; Abb. 1.2.). Nichtionische Dimere sind im Vergleich zu Monomeren mit dem Blutserum fast isoosmolar und haben eine höhere Viskosität. In Deutschland werden für die CT und Angiographie vorwiegend die besser verträglichen nichtionischen R \ddot{o} -KM eingesetzt. Die deutlich preiswerteren ionischen R \ddot{o} -KM finden insbesondere in den USA Verwendung.

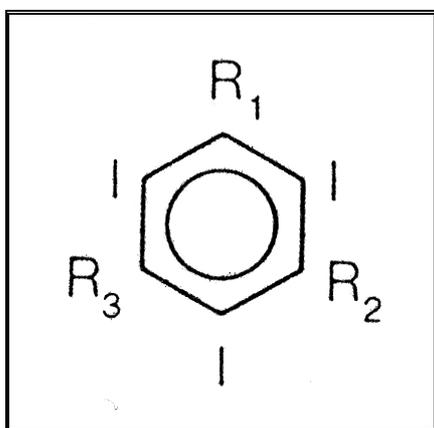


Abb. 1.1: Chemische Strukturformel eines nichtionischen monomeren R \ddot{o} -KM

R = H-Atom oder Substituent (Seitenkette, Radikal)

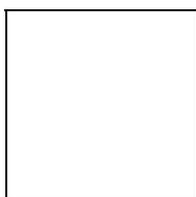


Abb. 1.2: Chemische Strukturformel eines nichtionischen dimeren R \ddot{o} -KM

R = H-Atom oder Substituent (Seitenkette, Radikal)

Das Nebenwirkungsspektrum von R \ddot{o} -KM umfasst allgemeine und lokale Reaktionen sowie Organkomplikationen, wobei die Übergänge fließend sind. Prinzipiell sind pharmakologisch erklär- und zum Teil voraussehbare dosisabhängige und dosisunabhängige anaphylaktoide Reaktionen zu

unterscheiden (28). Zu den dosisabhängigen Nebenwirkungen nach Applikation ionischer wie nichtionischer Röntgen-Kontrastmittel zählen Hitzegefühl, Endothelschäden an den Gefäßen, Kreislaufdepressionen, neurotoxische Effekte, die Entwicklung einer Hyperthyreose oder Nierenfunktionseinschränkungen (28). Die dosisunabhängigen Reaktionen reichen von Urtikaria über Bronchospasmus bis zum Kreislaufkollaps oder Herzstillstand, wobei es sich um nicht immunologisch bedingte anaphylaktoide Reaktionen handelt (28;49). Typische Nebenwirkungen von Röntgen-Kontrastmitteln sind in Tab. 1.1. zusammengestellt.

Respiratorisch	Dyspnoe Bronchospasmus (ca. 2-8%) (35) Atemstillstand (ca. 0,004%) (31)
Kardiovaskulär	Tachykardie Bradykardie Blutdruckabfall Herzrhythmusstörungen Schock Kreislaufstillstand (ca. 2%) (35)
Haut	Flush (ca. 19%) (88) Rötung Juckreiz Urtikaria Ödem (ca. 2-8%) (35)
Gastrointestinal	Übelkeit Erbrechen (ca. 3,2%) (26)

Tab. 1.1: Beispiele für Symptome und Inzidenz sowie Manifestationsort unerwünschter Reaktionen nach Applikation nichtionischer Röntgen-Kontrastmittel (aus Greenberger P. Contrast media reactions. J. Allergy Clin. Immunol 1984)

Die Gesamtrate an Nebenwirkungen beträgt in Untersuchungen größerer Kollektive 5% mit einer Mortalitätsrate von 0,006% (20). In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um leichte Reaktionen, die sich als Hauterscheinungen wie z.B. Flush, Urtikaria oder angioneurotisches Ödem, Nausea oder Tachykardie

äußern (94). Nach Ring und Meßmer lassen sich 4 Schweregrade unterscheiden (Tab 1.2.).

Grad	Haut	Abdomen	Respirationstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Flush Urtikaria Angioödem	-	-	-
II	siehe I (jedoch nicht obligat)	Nausea Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie Hypotension Arrhythmie
III	siehe I (jedoch nicht obligat)	Erbrechen	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV	siehe I (jedoch nicht obligat)	Erbrechen	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Tab. 1.2. Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer/anaphylaktoider Reaktionen nach Ring und Meßmer, 1977 (72)

Bei den dosisabhängigen Nebenwirkungen stehen die iodinduzierte Hyperthyreose und die Nierenfunktionsverschlechterung nach i.v.- oder i.a.-Injektion von Rö-KM im Vordergrund. Durch die Injektion iodhaltiger Rö-KM werden dem Patienten große Mengen Iod zugeführt und können die Gesamtiodmenge des Körpers um etwa das 1.500 bis 10.000-fache durch eine Injektion übersteigen (20). Bei vorbestehenden Schilddrüsenerkrankungen wie blanden oder knotigen Strumen z.B. in Jodmangelgebieten können somit Stoffwechsellentgleisungen zur Hyperthyreose oder thyreotoxischen Krise führen.

Bei Patienten mit latenter oder manifester Niereninsuffizienz kann die Funktion der Niere durch Applikation iodhaltiger Röntgen-Kontrastmittel (Rö-KM) verschlechtert werden (49). Bei zunehmend steigender Zahl der niereninsuffizienten Patienten in Deutschland ist die Nephrotoxizität von Rö-KM somit von großer klinischer Relevanz. Die Zahl der im Jahr 2003 in Deutschland dialysepflichtigen Patienten wird mit 57.000 angegeben (98).

1.2. Kontrastmittelneuropathie

Insgesamt ist die Kontrastmittelneuropathie die dritthäufigste Ursache für ein iatrogen verursachtes akutes Nierenversagen (ANV) und wird mit einer ansteigenden Mortalitätsrate in Verbindung gebracht (83). Die Angaben zu Inzidenz und Definition der Kontrastmittelneuropathie variieren (4;21;84), wobei uneinheitliche Studienkriterien und die Heterogenität des untersuchten Krankengutes in den einzelnen Studien zu einer breiten Streuung der Inzidenz von $< 1\%$ bis $> 70\%$ führen (1;7;45). Der Anteil der KM-induzierten Neuropathien im Krankenhaus wird mit etwa 10% angegeben (27).

Als Kontrastmittelneuropathie wird allgemein eine akute Beeinträchtigung der Nierenfunktion nach vorangegangener Applikation von Rö-KM definiert, wobei andere Ursachen für die Beeinträchtigung ausgeschlossen sein sollten (6). Da Rö-KM im diagnostisch relevanten Bereich fast ausschließlich durch glomeruläre Filtration eliminiert werden, weisen Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion eine deutlich verlängerte Halbwertszeit auf (86; 87). Auch bei diesen Patienten stellt allerdings die glomeruläre Filtration den Hauptausscheidungsweg dar (64). Prinzipiell können die Rö-KM sowohl zu einer glomerulären als auch zu einer tubulären Schädigung der Niere und somit zu einer Proteinurie, einer vermehrten Harnsäure- und Oxalatausscheidung sowie

einer erhöhten Konzentration von Enzymen tubulären Ursprungs führen (8;15;22;23;95;99). Die Pathogenese ist multifaktoriell und bis heute nicht vollständig geklärt (46). Pathophysiologisch kommt es nach Applikation von Röntgen-Kontrastmittel (Rö-KM) zu einem biphasischen Effekt. Initial resultiert eine Durchblutungssteigerung mit darauffolgender minutenlangem Vasokonstriktion, die in einigen Fällen über 20 Minuten bis zu wenigen Stunden anhalten kann und zu einem verminderten renalen Blutfluß führt (3;8;15;20;23;32;39;47;60;68;95). Für den vasokonstriktiven Effekt werden viele Mediatoren diskutiert wie z.B. Einflüsse des Renin-Angiotensin-Systems, der Prostaglandine und Elektrolytverschiebungen (20;42;70). Als Folge der Vasokonstriktion des Vas afferens und einer mesangialen Kontraktion kommt es zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und einer renalen Ischämie (8;17;39;47). Gleichzeitig entwickelt sich eine Durchblutungsumverteilung von kortikalen zu tiefer gelegenen Nephronen (40). Diese hämodynamisch renalen Veränderungen stehen im Gegensatz zu anderen Organen, bei denen nach Rö-KM Applikation nur eine homogene Durchblutungssteigerung festgestellt wurde, die sich nach ein bis zwei Stunden normalisiert (69;70;71). Ursächlich für eine tubuläre Schädigung werden Präzipitatbildungen des Rö-KM im Tubulussystem mit organischen Säuren, Serumproteinen und dem im distalen Tubulus sezernierten Tamm-Horsfall-Protein diskutiert, die eine kanalikuläre Obstruktion mit epithelialen Nekrosen fördern. Ferner sind hydropische Zellschwellungen, zytoplasmatische Vakuolenbildung sowie Abschilferungen des lumenwärts gelegenen Bürstensaumes nachgewiesen worden (76). Die Natriumreabsorption im proximalen Tubulus kann durch die epithelialen Läsionen vermindert sein. Im distalen Konvolut und insbesondere im topographischen Bereich der Macula densa steigt die Na-Konzentration, die über das intrarenale Renin-Angiotensin-System eine gegenregulatorische Drosselung der glomerulären Filtration, bis hin zum Sistieren der Ultrafiltration (ANV) bewirken kann (76). Eine Vakuolisierung und folgende Zelldegeneration im Bereich der proximalen

Tubulusabschnitte ist als histologisches Korrelat beschrieben worden (39). Enzymurie und tubuläre zytoplasmatische Vakuolisation nach Rö-KM-Applikation werden als Beweis einer direkten tubulären Toxizität angesehen (42;54;65;93). Das Ausmaß der tubulären Veränderungen und die Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate korrelieren jedoch nicht miteinander (58).

Die Definition eines durch Rö-KM induzierten ANV erfolgt häufig über den Anstieg des Serum-Kreatinins, wobei die absoluten Werte von $\geq 0,5$ mg/dl in 24 bis 72 h, $\geq 1,0$ mg/dl in 48 h oder von mindestens 2,0 mg/dl in 48 h definiert werden (8;47;11;95). Andere Autoren gehen von einem Rö-KM induzierten ANV bei einem relativen Anstieg des Serum-Kreatininwertes von 25% in 3 Tagen nach Rö-KM Applikation oder um mehr als 50% mit begleitender zeitweiliger Anurie oder sicher anhaltender Oligurie 48 h nach Applikation des Rö-KM aus (50;60;66). Als Indikator einer Kontrastmittelnephropathie gilt neben einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate die vermehrte Ausscheidung von Urinenzymen, unabhängig von den Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate (23).

Als Risikofaktoren eines durch Rö-KM induzierten Nierenversagens werden neben einem hohen Lebensalter der Patienten, einer vorbestehende Herzinsuffizienz, einem arteriellen Hypertonus und einem multiplen Myelom insbesondere die vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, die Dehydratation der Patienten und die Applikation großer Volumina an Rö-KM angesehen (8;11;15;23;47;56;67;77;95).

Die *vorbestehende chronische Niereninsuffizienz* ist einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Rö-KM induzierten Nephropathie (7;10;11;14;27;37;55-57;66;68;69). Patienten mit regelrechter Nierenfunktion entwickeln hingegen selbst nach Gabe von großen Mengen an Rö-KM nur selten

ein ANV (32;73). Die Inzidenz wird bei nierengesunden Patienten auf $\leq 1\%$ geschätzt (7;8;48). Im Vergleich zu diesem Kollektiv ist das Risiko für die Entwicklung einer Kontrastmittelneuropathie für Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz ca. 21mal so hoch (74). Patienten mit Diabetes mellitus Typ II (DM II) und gleichzeitig vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion weisen ein besonders hohes Risiko für ein ANV nach Applikation von Röntgen-Kontrastmitteln auf (11;15;47;50;66;95). Für Patienten mit DM II und einem Ausgangsserumkreatininwert > 2 mg/dl wird die Inzidenz der Kontrastmittelneuropathie mit bis zu 76% angegeben (37). Shafi et al. konnten für Patienten mit DM II und chronischer Niereninsuffizienz eine Kontrastmittelneuropathierate von 92% gegenüber 61% bei Patienten mit vergleichbaren Serumkreatininwerten ohne DM II zeigen (79).

Der *Dehydration* des Patienten kommt als Risikofaktor eine große Bedeutung zu (8;15;47;53;77;95). Bei ausreichender Hydratation treten bei Diabetikern mit normaler Nierenfunktion ebenso wie bei Nicht-Diabetikern mit chronischer, kompensierter Niereninsuffizienz seltener renale Funktionseinschränkungen nach Applikation von Röntgen-Kontrastmitteln auf (53). Bei dehydrierten Patienten ist die Ausscheidungsgeschwindigkeit des Röntgen-Kontrastmittels reduziert und die Röntgen-Kontrastmittelkonzentration und Kontaktzeit im tubulären System erhöht (77). Der protektive Effekt einer zusätzlichen Flüssigkeitsgabe ist in zahlreichen Studien nachgewiesen worden (13;43;44;80;82). Eine sinnvolle Prävention ist durch Infusion mit NaCl-Lösung, 12 h vor der Untersuchung des Patienten beginnend, zu erreichen (13;43;44;80;82). Die zusätzliche Gabe von Diuretika zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Harnflusses ist wegen der möglichen Dehydration im Falle einer unzureichenden Flüssigkeitszufuhr in der Literatur umstritten (33;41;96;97).

Einige Studien konnten zeigen, daß sich sowohl hämodynamische als auch tubulotoxische Schäden durch Röntgen-Kontrastmittel (Rö-KM) mit einer Hydratation und Gabe von Theophyllin (5 mg/kg KG) verhindern lassen (24;25). Diese Möglichkeit wird in der aktuellen Literatur allerdings kontrovers diskutiert. Ein protektiver Effekt durch Kalziumantagonisten, die den Kalziumeinstrom in die geschädigte Zelle verhindern, ist ebenfalls zweifelhaft (63). Neuere Publikationen zeigen, dass die orale Applikation von Acetylcystein in Kombination mit einer Hydratation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (Serumkreatininwert $2,4 \pm 1,3$ mg/dl) einen Funktionsverlust der Nieren nach Applikation eines nichtionischen, niedrigosmolaren Rö-KM verhindern können (75;90).

Große Rö-KM Volumina (> 200 ml) und auch die mehrmalige Applikation an aufeinanderfolgenden Tagen erhöhen die Inzidenz renaler Komplikationen (15;23). Taliercio et al. konnten in ihrer Untersuchung einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz einer Kontrastmittelnephropathie (Anstieg des Serumkreatininwertes um ≥ 1.0 mg/dl) und der Applikationsdosis eines Rö-KM bei niereninsuffizienten Patienten (Serumkreatininwert $\geq 2,0$ mg/dl) nachweisen. 32% der Patienten, die ≥ 125 ml Iohexol erhielten, entwickelten ein ANV (89).

Die Hyperosmolalität ist nach Ansicht der Mehrzahl der Autoren wahrscheinlich nicht für klinisch relevante renale Nebenwirkungen ausschlaggebend, ihr Auftreten ist nach Applikation hoch- und niedrigosmolarer Rö-KM etwa gleich häufig (12;16;45;58;67;78;81). Einige wenige Autoren zeigten in ihren Studien für niedrigosmolare Rö-KM ein geringeres nephrotoxisches Potential als für hochosmolare Rö-KM (9;18;19;29;34;61;92).

Für ionische Rö-KM wurde insgesamt ein höheres nephrotoxisches Potential als für nichtionische Rö-KM nachgewiesen (74;77). In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Rate an Kontrastmittelnephropathien bei Patienten mit einem

initialen Serumkreatininwert $> 1,5$ mg/dl nach Applikation ionischer Röntgen-Kontrastmittel (Rö-KM) mit 27% deutlich höher lag und bei gleichzeitiger Erkrankung an DM II mit 47,7% gegenüber 12,2% bzw. 33,3% nach Applikation nichtionischer Rö-KM (23;52).

Die nachträgliche Entfernung eines Rö-KM durch eine Hämodialysebehandlung wird mit 76 – 85% der applizierten Dosis in Abhängigkeit von Blut- und Dialysatfluss und verwendeter Dialysemembran angegeben (2). Durch eine zeitliche Verzögerung von 1 bis 2 h von der Applikation des Rö-KM bis zum Dialysebeginn ist allerdings davon auszugehen, dass die hämodynamische Wirkung des Rö-KM an den Nieren bereits zum Tragen gekommen ist (23). Lehnert et al. konnten in ihrer Studie keinen Nutzen einer Hämodialyse nachweisen (52). Der Ausgangskreatininwert der Studienteilnehmer lag bei $2,4 \pm 0,16$ mg/dl vor der Rö-KM-Applikation. Frank et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass auch eine simultan zur Rö-KM Gabe begonnene Hämodialyse über 4 h das Rö-KM induzierte ANV bei Patienten mit einem initialen Serumkreatininwert > 3 mg/dl nicht sicher verhindern kann (30).

Zur Prophylaxe des Rö-KM induzierten ANV sind aktuell Empfehlungen von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) publiziert worden. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie nennt die Hydratation als einzige prophylaktische Maßnahme auf höchstem Evidenzniveau (A) [Die Angabe der Evidenz erfolgt nach allgemein akzeptierten Prinzipien der evidence based medicine: A–Vorliegen mehrerer randomisierter Studien; B–Vorliegen einzelner randomisierter Studien; C–Expertenmeinungen] (62). Vor der geplanten Rö-KM-Applikation sollte mit einer ausreichenden Infusionsmenge (1 ml/kg KG/h) begonnen werden und diese Infusionstherapie auch während und nach der Rö-KM-Exposition fortgeführt werden. Ferner wird eine Unterbrechung einer vorbestehenden Metformintherapie bei Patienten mit

einem DM II für einen Zeitraum von 2 Tagen vor bis 2 Tagen nach der Röntgen-Kontrastmittel-Untersuchung empfohlen (62).

Die ESUR nennt viele Präventivmaßnahmen zur Verhinderung des Röntgen-Kontrastmittel-induzierten ANV, wie z.B. die Applikation von Dopamin, Theophyllin, Schleifendiuretika, Acetylcystein sowie eine Hydratation (91). Als effizienteste Präventivmaßnahme wird auch von der ESUR die i.v. Volumengabe von 100 ml/h NaCl-Lösung 4 h vor der Röntgen-Kontrastmittel-Untersuchung und eine Fortführung dieser Maßnahme für 24 h angegeben. Bei fehlenden Kontraindikationen kann der Patient auch zur oralen Aufnahme der Flüssigkeitsmenge angehalten werden. Allgemein wird die Konsultation eines Nephrologen vor einer Untersuchung mit Röntgen-Kontrastmittel bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz zur Prävention einer Kontrastmittelnephropathie empfohlen (23). Zur Prävention der Kontrastmittelnephropathie sollte aber vorrangig eine Exposition mit Röntgen-Kontrastmittel vermieden werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten die Applikationsdosis des Röntgen-Kontrastmittel auf ein Minimum reduziert und wiederholte Röntgen-Kontrastmittel-Applikationen vermieden werden (23;38;52;85).

2. Zielsetzung

Zur Evaluierung einer potentiell durch nichtionische Röntgen-Kontrastmittel (Rö-KM) induzierten Verschlechterung einer vorbestehenden, latenten oder manifesten Niereninsuffizienz sollte eine retrospektive Analyse aller im Institut für Klinische Radiologie (IKR) am Universitätsklinikum Münster (UKM) in einem definierten Zeitraum von 4,5 Monaten mit der Computertomographie untersuchten Patienten auf der Grundlage von Serumkreatininwerten im Verlauf erfolgen.

Durch eine computerunterstützte Datenbankanalyse sollten zunächst alle im Zeitraum vom 01.03.1999 bis 15.07.1999 mit der CT untersuchten Patienten spezifiziert nach Untersuchungsdaten, Untersuchungstechnik (nativ oder mit nichtionischen Rö-KM), Untersuchungsregion, appliziertem Rö-KM-Volumen und den eingesetzten Rö-KM recherchiert werden. Ferner sollten durch eine Datenbankanalyse des Instituts für Klinische Chemie alle im UKM im oben genannten Zeitraum untersuchten Patienten mit einer bereits vor der CT bestehenden Nierenfunktionseinschränkung (Serumkreatinin $\geq 1,5$ mg/dl) spezifiziert nach den laborchemischen Untersuchungsdaten ermittelt werden.

Patienten mit mindestens 5 Serumkreatininwerten im Zeitraum von 3 Tagen vor bis 4 Tagen nach der kontrastmittelunterstützten CT sollten durch Abgleich beider Datenbanken identifiziert werden. Durch Aktenstudium sollte bei diesen Patienten eine Analyse der individuellen Risikofaktoren (z.B. Begleiterkrankungen, Hydratationszustand) sowie der Dosis des applizierten Rö-KM erfolgen, wobei Patienten unter Hämofiltrations- (CVVH) bzw. Hämodialysebehandlung (HD) innerhalb von 3 Tagen vor bzw. nach der Rö-KM-Applikation wegen der potentiell günstigen Beeinflussung der Auswirkungen des Rö-KM auf den Serumkreatininwert nicht berücksichtigt werden sollten.

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Zur Beurteilung potentiell nephrotoxischer Wirkungen von nichtionischen Röntgenkontrastmitteln (Rö-KM) im Rahmen einer CT erfolgte zur Identifikation von Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung eine retrospektive Analyse der Datenbanken im IKR (Direktor: Prof. Dr. W. Heindel) sowie im Institut für Klinische Chemie des UKM (Direktor: Prof. Dr. G. Assmann) für den Zeitraum vom 01.03.1999 bis 15.07.1999.

3.2. Datenbankanalysen

3.2.1. Patientenkollektiv

Das durch Datenbankanalyse (RADOS-Recherche) im IKR ermittelte Kollektiv umfasste eine Gesamtzahl von 3154 Patienten, die in der Zeit vom 01.03.1999 bis zum 15.07.1999 insgesamt 4871 computertomographische Untersuchungen erhalten hatten. 2464 Untersuchungen (50,6%) wurden in nativer Technik und 2407 Untersuchungen (49,4%) in Kombination mit der i.v. Applikation von Rö-KM durchgeführt. 452 der insgesamt 3154 Patienten (14,3%) wiesen im Untersuchungszeitraum einen Serumkreatininwert $\geq 1,5$ mg/dl (Jaffé) auf. Bei 36 von 452 Patienten („Gesamtkollektiv“) (7,9%) (10 weibliche, 26 männliche) standen mindestens 5 Serumkreatininwerte im Zeitraum von 3 Tagen vor bis 4 Tagen nach der kontrastmittelunterstützten CT zur Auswertung der Verlaufsbeurteilung der Nierenfunktion zur Verfügung. Insgesamt wurden in

diesem Gesamtkollektiv 40 computertomographische Untersuchungen durchgeführt.

Bei 26 von diesen 36 Patienten erfolgte kurz vor oder nach der Applikation von Röntgen-KM eine Hämodialysebehandlung oder eine Hämofiltration. 10 Patienten (3 weibliche, 7 männliche) wurden 3 Tage vor oder nach der KM-CT nicht dialysiert oder hämofiltriert und bilden das „Studienkollektiv“.

Das Durchschnittsalter des „Gesamtkollektivs“ (36 Patienten) betrug 59,9 Jahre (SD 16,6, Median 66,5, min. 20 Jahre, max. 78 Jahre). Im „Studienkollektiv“ betrug das Durchschnittsalter 60,2 Jahre (SD 17,5, Median 68, min. 30 Jahre, max. 77 Jahre). Die Indikationen für die KM-CT beim „Studienkollektiv“ waren die Kontrolle eines bekannten Aortenaneurysmas (n=3), die Suche eines intrakraniellen Fokus bei Fallneigung (n=1), die Kontrolle einer Y-Prothese (n=1), der Nachweis eines Nierenarterienverschlusses (n=1), die Kontrolle bipulmonaler Infiltrate (n=1), der Ausschluß einer intrakraniellen Blutung (n=1), der Nachweis eines Hirnabszesses (n=1) und das Staging eines Nierenzellkarzinoms (n=1).

3.2.2. Röntgenkontrastmittel

Für sämtliche Untersuchungen (n=2407) wurden die in Tab. 3.1. beschriebenen niedermolekularen, nichtionischen, monomeren Röntgen-KM mit vergleichbarer Iodkonzentration und Osmolalität eingesetzt.

Tab. 3.2 fasst die Röntgen-KM und die jeweiligen applizierten Volumina für die 10 Patienten des „Studienkollektivs“ zusammen.

Rö-KM	Wirkstoff	Iodkonzentration [mg/dl]	Osmolalität [mOsm/kg H₂O]	Viskosität [mPas]
Ultravist® 300 Schering AG, Berlin	Iopromid	300	610	4,6
Accupaque™ 300 Amersham Buchler GmbH & CoKG Braunschweig	Iohexol	300	720	5,7
Imeron® 300 Byk Gulden AG Konstanz	Iomeprol	300	521	4,5
Imagopaque® 300 Amersham Buchler GmbH & CoKG Braunschweig	Iopentolum	300	640	6,5

Tab. 3.1: Rö-KM und physikochemische Eigenschaften im untersuchten Kollektiv von 2407 Untersuchungen

Rö-KM Anz. der Unters.	Appl. Volumen [ml]	Mittelwert [ml]	Standardabw. [ml]	Median [ml]
Ultravist® 300 n=5	100	120,2	27,9	105
	100			
	105			
	132			
	164			
Accupaque™ 300 n=3	100	126,7	46,2	100
	180			
	180			
Imeron® 300 n=1	135	135	-	135
Imagopaque® 300 n=1	160	160	-	160

Tab. 3.2: Rö-KM und applizierte Volumina im „Studienkollektiv“ von n=10 Patienten

3.3. Analyse des „Studienkollektivs“

Zur Beurteilung des Einflusses der Rö-KM auf die Nierenfunktion wurden die zur Verfügung stehenden Serumkreatininwerte der Patienten vom 3. Tag vor der Untersuchung bis zum 4. Tag nach der Untersuchung analysiert. Zum Zeitpunkt der computertomographischen Untersuchung wurde von einer vorbestehenden Niereninsuffizienz bei einem Serumkreatininwert $\geq 1,5$ mg/dl ausgegangen. Ein Rö-KM induziertes ANV wurde durch einen Anstieg des Serumkreatininspiegels $\geq 0,5$ mg/dl in den ersten 72 h nach i.v. Applikation des Rö-KM definiert. Ferner erfolgte eine ergänzende Analyse der weiteren potentiellen Risikofaktoren wie z.B. Hydratationszustand, Begleiterkrankungen oder Dosis des Rö-KM.

Mittelwerte und Standardabweichungen der applizierten KM-Volumina und der Serumkreatininwerte im Beobachtungszeitraum wurden für die Patienten des „Studienkollektivs“ individuell analysiert. Zur Signifikanzprüfung des Anstieges der Serumkreatininwerte nach KM-CT wurde in den jeweiligen Patientenkollektiven der Friedman-Test als nicht parametrischer Test für mehrere verbundene Stichproben verwendet. Als Nullhypothese wurde eine fehlende Änderung des Serumkreatininwertes während des beobachteten Zeitraums definiert.

4. Ergebnisse

4.1. „Studienkollektiv“

In Tab. 4.1 sind die Eigenschaften des „Studienkollektivs“ in Bezug auf Alter, Hydratationszustand, vorbestehenden DM II, Anstieg des Serumkreatininwertes nach Applikation des R -KM, Volumen und Art des R -KM zusammengefasst. 3/10 Patienten erhielten vor oder während der KM-CT Infusionstherapien.

Patient	Serum-Kreatinin Anstieg	Alter [Jahre]	R�-KM	Volumen des KM [ml]	Hydratation	DM
1	Ja	47	Accupaque TM 300	180 130	-	Nein
2	Nein	77	Accupaque TM 300	180	-	Nein
3	Nein	66	Imagopaque [®] 300	160	Tag der CT: 1000 ml NaCl 0.9% + 1000 ml Glukose 5%	Nein
4	Nein	72	Ultravist [®] 300	100	-	Ja
5	Ja	62	Ultravist [®] 300	132	Tag der CT: 1500 ml NaCl 0.9% + 1500 ml Glukose 5% 1. Tag post CT: 500 ml NaCl 0.9% + 500 ml Glukose 5%	Nein
6	Nein	27	Ultravist [®] 300	105	-	Nein
7	Nein	74	Ultravist [®] 300	100	-	Nein
8	Ja	30	Imeron [®] 300	135	-	Nein
9	Nein	70	Ultravist [®] 300	164	Tag der CT: 1000 ml NaCl 0.9% + 1000 ml Glukose 5%	Nein
10	Nein	32	Accupaque TM 300	100	-	Nein

DM = Diabetes mellitus Typ II

Tab. 4.1: Charakteristika des „Studienkollektivs“ (n=10)

Bei 7/10 Patienten (70%) war eine vorbestehende Nierenerkrankung zum Zeitpunkt der KM-CT bekannt (Pat.: 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9). Die der Niereninsuffizienz zugrunde liegenden Erkrankungen waren bei jeweils einem Patienten eine Ischämie der rechten Niere bei Aortendissektion Typ A (Pat. 1), eine Nierenarterienstenose (Pat. 2), multiple Niereninfarkte (Pat. 3), Z. n. Nierentransplantation (Pat. 5), Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention auf dem Boden einer Arteriosklerose (Pat. 7) sowie eine kompensierte Niereninsuffizienz unbekannter Genese (Pat. 8), ein metastasierendes Nierenzellkarzinom mit Z.n. Nephrektomie vor 3 Jahren (Pat. 9). 9/10 Patienten wiesen mindestens eine kardiovaskuläre Begleiterkrankung auf (alle Patienten außer Pat. 10). Bei 4 Patienten (Pat. 2, 5, 7, 8) war eine arterielle Hypertonie, bei 2 Patienten (Pat. 3, 5) eine koronare Herzkrankheit, bei jeweils 1 Patienten war eine Aortendissektion (Pat. 1), eine absolute Arrhythmie (Pat. 2), eine dilatative Kardiomyopathie (Pat. 4), eine Endokarditis (Pat. 6), eine Herzinsuffizienz (Pat. 7) oder ein Zustand nach Thrombose der Vena cava inferior (Pat. 9) bekannt. 50% der Patienten wiesen eine Erkrankung des respiratorischen Systems auf: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (n=2) (Pat. 1, 2), Pneumonie (n=1) (Pat. 3) oder Asthma bronchiale (n=2) (Pat. 6, 7). Bei Patient 4 war ein vorbestehender DM II b bekannt.

Patient 9 wies die Diagnose eines metastasierten Nierenzellkarzinoms pT3b, N0, Pm1a, GIII bei Z.n. rechtsseitiger Nephrektomie vor 3 Jahren und Adrenalektomie 4 Monate vor der KM-CT sowie einen Z.n. lokaler Weichteilmetastasenresektion auf.

Bei einem Patienten (Pat. 5) war 9 Jahre zuvor ein Adenokarzinom der Lunge diagnostiziert worden, wobei der Patient bei Z.n. Resektion des rechten Oberlappens rezidivfrei war.

In Tab. 4.2 sind die Serumkreatininwerte für das „Studienkollektiv“ (n=10) dargestellt, wobei die Patienten 1, 5 und 8 einen Anstieg des Serumkreatininwertes aufwiesen.

Patienten	Serumkreatininwerte [mg/dl]							
	prae 72h	prae 48h	prae 24h	KM- CT	post 24h	post 48h	post 72h	post 96h
1				1,7	2,1	3,4	4,0	4,4
2	2,0	1,9	1,6	2,1	1,9	1,8	1,8	1,7
3			1,8	1,75	1,7	1,8	1,7	1,6
4	2,0	1,9	1,8	1,7	1,7	1,6	1,6	
5	2,3	2,1	2,1	2,6	2,8	2,8	2,8	2,6
6	1,9	1,6	1,5	1,6	1,6	1,6	1,7	2,0
7		2,5	2,4	2,4	2,4		2,6	2,6
8	2,1	2,1	1,5	1,6	1,7	1,6	2,2	2,5
9		2,4	2,3	2,5	2,3	2,3	2,2	2,4
10	1,6	1,7	1,5	1,5	1,7			

Tab. 4.2: Verlauf der Serumkreatininwerte vor und nach Rö-KM-Applikation im „Studienkollektiv“ (n=10) (KM-CT = Kontrastmittel-CT)

4.2. Patienten mit Verschlechterung der Nierenfunktion

Eine Verlaufsbeurteilung der Serumkreatininwerte der 3 Patienten mit Verschlechterung der Nierenfunktion nach R -KM-Gabe sowie der Begleiterkrankungen erfolgte individuell. In den Abbildungen 4.1 bis 4.3 sind die bei diesen Patienten täglich gemessenen Kreatininwerte graphisch dargestellt.

Patient 1 des „Studienkollektivs“

Patient 1 wurde mit V.a. eine Aortendissektion stationär aufgenommen. Klinisch standen eine Schmerzsymptomatik im Thorax- und Abdominalbereich sowie eine Parese beider Beine im Vordergrund. Die KM-CT ergab eine Typ-A-Dissektion eines Aortenaneurysmas mit Perfusionsausfall der rechten Niere. Hinweise auf eine Ruptur ergaben sich nicht. Die KM-CT erfolgte 1 h nach Beginn der Beschwerdesymptomatik zur Diagnosesicherung und Beurteilung des Ausmaßes der Dissektion. Als Begleiterkrankungen waren ein auf die Aortendissektion zurckzufhrendes ANV, eine COPD, eine Adipositas, eine hämorrhagisch-erosive Korpusgastritis, eine ischämische Kolitis, sowie ein Zustand nach transitorischer ischämischer Attacke (Def: zerebrale Durchblutungsstörung mit vollständiger Rückbildung der Symptome wie z.B. Amaurosis fugax, Aphasie, Hemiparese der Gesichts- oder Armmuskulatur innerhalb von 24 h) bekannt. Am Tag der KM-CT wurde ergänzend eine abdominelle Angiographie mit 130 ml R -KM durchgeführt, so dass der Patient an diesem Tag insgesamt 310 ml nicht-ionisches R -KM erhielt. Der Patient wurde ab dem 4. Tag nach der KM-CT regelmäßig dialysiert.

Patient 5 des „Studienkollektivs“

Patient 5 wies eine terminale Niereninsuffizienz bei Schrumpfnieren auf. 3 Monate zuvor hatte der Patient ein allogenes Nierentransplantat mit regelrechter Transplantatfunktion erhalten. An Begleiterkrankungen waren bei diesem

Patienten eine koronare 3-Gefäßerkrankung, ein Adenokarzinom des rechten Oberlappens mit Pleurainfiltration, ein infrarenales Aortenaneurysma, eine schwere CMV-Infektion sowie eine Antrumgastritis bekannt. Der Patient erhielt direkt im Anschluß an die KM-CT eine Infusionstherapie mit 1000 ml NaCl 0,9% und 1000 ml Glukose 5% über 6 h und 500 ml NaCl 0,9% sowie 500 ml Glukose 5% am darauffolgenden Tag.

Patient 8 des „Studienkollektivs“

Patient 8 wurde mit akuten retrosternalen Schmerzen und Sensibilitätsdefiziten im Bereich des linken Beines und Armes stationär aufgenommen. Es wurde die Diagnose eines Aortenaneurysmas De Bakey I mit Aorteninsuffizienz III° und nachweisbarer Dissektionsmembran vom Aortenbogen bis in Höhe des Abganges des Truncus coeliacus gestellt (Typ A nach Stanford). Bei diesem Patienten wurde zusätzlich eine kompensierte Niereninsuffizienz, ein arterieller Hypertonus sowie eine bilaterale Pneumonie beschrieben. Die KM-CT wurde nach operativer Versorgung des Aortenaneurysmas mit einem klappentragenden Konduit zum Ausschluss eines Abszesses oder Infiltrates durchgeführt. Ein Abszess oder Infiltrat konnte dabei nicht nachgewiesen werden. Bei diesem Patienten wurde bei steigenden Retentionswerten ab dem 7. Tag nach der KM-CT eine kontinuierliche venovenöse Hämofiltration durchgeführt.

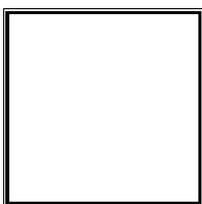


Abb. 4.1: Verlauf des Serumkreatinins [mg/dl] bei Patient 1 des „Studienkollektivs“ (Tag 0 = Tag der Applikation des Rö-KM)

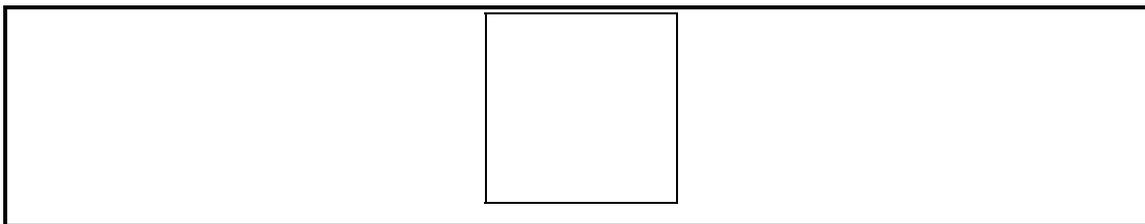


Abb. 4.2: Verlauf des Serumkreatinins [mg/dl] bei Patient 5 des „Studienkollektivs“ (Tag 0 = Tag der Applikation des R^{KM-CT}-KM)

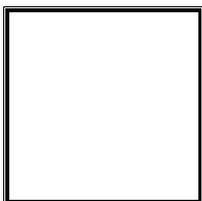


Abb. 4.3: Verlauf des Serumkreatinins [mg/dl] bei Patient 8 des „Studienkollektivs“ (Tag 0 = Tag der Applikation des R^{KM-CT}-KM)

MW ± SD	Serumkreatininwert [mg/dl]		
	(n=10) ^{KM-CT} „Studienkollektiv“	(n=7) Pat. ohne Serumkreatininanstieg	(n=3) Pat. mit Serumkreatininanstieg
prae 72 h	1,98 ± 0,23	1,88 ± 0,19	2,20 ± 0,14
prae 48 h	2,03 ± 0,32	2,00 ± 0,37	2,10 ± 0,00
prae 24 h	1,83 ± 0,35	1,84 ± 0,37	1,80 ± 0,42
KM-CT	1,95 ± 0,42	1,94 ± 0,40	1,97 ± 0,55
post 24 h	1,99 ± 0,40	1,90 ± 0,32	2,20 ± 0,56
post 48 h	2,11 ± 0,67	1,82 ± 0,29	2,60 ± 0,92
post 72 h	2,29 ± 0,77	1,93 ± 0,39	3,00 ± 0,92
post 96 h	2,46 ± 0,87	2,06 ± 0,43	3,13 ± 1,10

Tab. 4.3: Mittelwerte und Standardabweichungen im täglichen Verlauf des Studienkollektivs

In Tab. 4.3 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Serumkreatininwerte für das in 3.2.1. definierte „Studienkollektiv“ insgesamt

und in Abhängigkeit vom Verlauf der Serumkreatininwerte des Untersuchungszeitraumes zusammengestellt.

In Abb. 4.4 und 4.5 sind Median, Standardabweichung, 95%-Perzentil, 5%-Perzentil, größter nicht extremer Wert und kleinster nicht extremer Wert in Form von Box plots dargestellt. Abb. 4.4 berücksichtigt alle 10 Patienten des „Studienkollektivs“, Abb. 4.5 stellt den täglichen Verlauf der 7 Patienten ohne nachweisbaren Anstieg des Serumkreatininwertes nach KM-CT dar. Der Serumkreatininwert am Tag der CT (Tag 0) wurde als Bezugswert vor KM-Gabe angenommen.

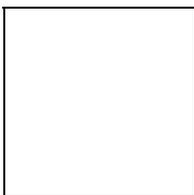


Abb. 4.4: Box plots des Verlaufs der Serumkreatininwerte des „Studienkollektivs“ (n=10)

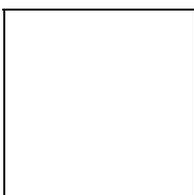


Abb. 4.5: Box plots des Verlaufs der Serumkreatininwerte der Patienten des „Studienkollektivs“ (n=7/10) mit stabiler Nierenfunktion

Zur Durchführung des Friedman-Testes wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen Serumkreatininwerte zu 4 Beobachtungszeitpunkten (48 h vor der KM-CT, am Tag der KM-CT und 24 und 72 h nach der CT) vorlagen, da eine eindeutige Vergabe der Rangzahlen ansonsten nicht möglich war. Daher wurde

Patient 1 mit Nierenfunktionsverschlechterung nach der KM-CT und die Patienten 3 und 10 ohne Nierenfunktionseinschränkung nach der KM-CT nicht berücksichtigt. Die Serumkreatininwerte sind in Tab. 4.4, die Rangzahlen in Tab. 4.5. dargestellt.

Patient	Serumkreatininwert [mg/dl]			
	prae 48 h	KM-CT	post 24 h	post 72 h
1	-	1,7	2,1	4,0
2	1,9	2,1	1,9	1,8
3	-	1,75	1,7	1,7
4	1,9	1,7	1,7	1,6
5	2,1	2,6	2,8	2,8
6	1,6	1,6	1,6	1,7
7	2,5	2,4	2,4	2,6
8	2,1	1,6	1,7	2,2
9	2,4	2,5	2,3	2,2
10	1,7	1,5	1,7	-

Tab. 4.4: Serumkreatininwerte der Patienten des „Studienkollektivs“ zu 4 Beobachtungszeitpunkten (48 h prae KM-CT, Tag des KM-CT, 24 h post KM-CT, 72 h post KM-CT) als Grundlage des Friedman-Testes

Patient	Serumkreatininwert [mg/dl]			
	2	2,5	4	2,5

4	4	2,5	2,5	1
5	1	2	3,5	3,5
6	2	2	2	4
7	3	1,5	1,5	4
8	3	1	2	4
9	3	4	2	1
Σ	18,5	17	16	18,5
MW	2,64	2,43	2,29	2,64

Tab. 4.5: Rangzahlen der mit dem Friedman-Test evaluierbaren Patienten des „Studienkollektivs“
(Σ = Summe, MW = Mittelwert)

Über die mittleren Rangzahlen wurde anhand eines annähernd Chi-Quadrat verteilten Testwertes ein Chi-Quadrat von 0.435, eine Anzahl der Freiheitsgrade von 3 und eine asymptotische Signifikanz von 0.933 berechnet. Da die asymptotische Signifikanz > 0.05 beträgt, muss die Nullhypothese angenommen werden. Die Alternativhypothese eines signifikanten Anstieges des Serumkreatininwertes für das untersuchte Patientenkollektiv konnte daher nicht bestätigt werden.

5. Diskussion

Bei dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv von insgesamt 2407 Patienten, die in einem Untersuchungszeitraum von 4,5 Monaten eine KM-CT im UKM erhalten hatten, wiesen 452 Patienten (14,3%) einen Serumkreatininwert ≥ 1.5 mg/dl auf. Bei 82% dieser Patienten wurde die Nierenfunktion im Verlauf nicht kontrolliert. Diese Patienten entziehen sich somit einer retrospektiven Analyse zur Inzidenz der R -KM-Nephropathie.

Eine Analyse im Hinblick auf ein potentiell durch R -KM induziertes ANV konnte für 36 dieser Patienten erfolgen, die in einem Zeitraum von 3 Tagen vor bis 4 Tagen nach der KM-CT Laborwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion im Verlauf aufwiesen. Von 36 Patienten wurden 26 Patienten kurz vor oder nach der KM-CT hämodialysiert oder hämofiltriert. 10 der 26 Patienten, die einer Hämodialyse oder Hämofiltration unterzogen wurden, und 4 der 10 Patienten des Studienkollektivs befanden sich zum Zeitpunkt der KM-CT in intensivmedizinischer Behandlung. 3 von 10 Patienten (30%), die zum Zeitpunkt der KM-CT weder hämodialysiert noch hämofiltriert wurden, zeigten im Anschluss an die intravenöse Applikation von R -KM einen in dieser Studie definierten Anstieg des Serumkreatininwertes $> 0,5$ mg/dl in den ersten 72 h nach R -KM-Applikation.

Risikofaktoren für ein akutes Nierenversagen wie DM II, hohes Lebensalter, unzureichende Hydratation sowie die Applikation hoher R -KM-Volumina werden im Folgenden getrennt diskutiert.

Als Definition einer vorbestehenden Niereninsuffizienz wurde in der vorliegenden Studie in Analogie zur Studie von Rudnick et al. ein vorbestehender Serumkreatininwert von $\geq 1,5$ mg/dl festgelegt. In Übereinstimmung mit Rudnick et al. und Violon et al. wurde von einem R -KM

induzierten ANV bei einem Anstieg des Serumkreatininwertes $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb der ersten 72 h nach Applikation des R -KM ausgegangen (74;95). Ein R -KM induziertes ANV war in der vorliegenden Studie somit bei 3 von 10 Patienten (30%) nach Applikation eines niedrigosmolaren, nichtionischen R -KM nachzuweisen. Rudnick et al. konnten bei 52 von 250 (20,8%) niereninsuffizienten Patienten nach Gabe von Iohexol ein R -KM assoziiertes ANV nachweisen. In einem Subkollektiv ohne DM II lag die Rate der Patienten mit ANV bei 12,2% (74). Die Differenz der Ergebnisse beider Studien kann darauf beruhen, dass einerseits das untersuchte Kollektiv relativ klein war und andererseits die untersuchten Patienten des Studienkollektivs neben vorbestehender Niereninsuffizienz und DM II an verschiedenen weiteren Begleiterkrankungen litten, die sicher ebenfalls einen Risikofaktor für die Ausbildung einer Kontrastmittelneuropathie darstellen. In einer Studie von Cacoub et al. entwickelten 9 von 26 Patienten (35%) mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion einen Anstieg des Kreatininwertes um mindestens 20% in den ersten 1 - 5 Tagen nach der R -KM gestützten Untersuchung (12). In dieser Studie erhielt eine Gruppe von Patienten ein hochosmolares R -KM, die andere ein niedrigosmolares. In der Gruppe der niedrigosmolaren R -KM entwickelten 17% eine Kontrastmittelneuropathie. Parfrey et al. ermittelten in einer prospektiven Studie eine Rate von 11,8% an Kontrastmittelneuropathien (Anstieg des Serumkreatininwertes um mehr als 50%) bei allen Studienteilnehmern mit vorbestehender Niereninsuffizienz (Serumkreatininwert ≥ 1.5 mg/dl) (n=135) (66).

Zahlreiche Studien zeigen, dass für Patienten mit DM II und vorbestehender Niereninsuffizienz ein höheres Risiko einer R -KM-Neuropathie besteht (5;51;59;67;68). Rudnick et al. wiesen für 33% ihrer Studienteilnehmer (34 von 102), bei denen sowohl eine vorbestehende Niereninsuffizienz (Kreatininwert \geq

1.5 mg/dl) als auch ein DM II bekannt waren, nach Gabe von Iohexol eine Kontrastmittelneuropathie nach. Harkonen und Kjellstrand konnten bei 22 von 29 Patienten (75.8%) mit bekannter Niereninsuffizienz und DM II eine signifikante Röntgen-Kontrastmittel-assoziierte Verschlechterung der Nierenfunktion feststellen (36;74). In der vorliegenden Studie war bei einem der 10 Studienteilnehmer (Patient Nr. 4) ein DM II b bekannt. Der Serumkreatininwert dieses Patienten war allerdings nach der Röntgen-Kontrastmittel-Gabe nicht angestiegen. Da es sich nur um einen Einzelfall im Rahmen einer relativ kleinen Stichprobe handelt, ist eine eindeutige Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines ANV nach Gabe von Röntgen-Kontrastmittel bei DM II und begleitender Niereninsuffizienz im untersuchten Studienkollektiv nicht möglich.

Ein hohes Lebensalter ≥ 60 Jahre der Patienten ist von einigen Autoren beschrieben worden, wobei keine signifikant beweisenden oder ausschließenden Ergebnisse erzielt werden konnten (7;11;27;56). In der vorliegenden Studie waren die 3 Patienten, mit einem Anstieg des Serumkreatininwertes zum Zeitpunkt der Untersuchung 30, 47 und 62 Jahre alt. Insgesamt wiesen 6 von 10 Patienten (Pat. 2, 3, 4, 5, 7, 9) zum Untersuchungszeitpunkt ein Lebensalter ≥ 60 Jahre auf. 1 von 6 (Pat. 5) der Patienten ≥ 60 Jahre (16.7%) zeigte einen Anstieg des Serumkreatininwertes und 2 von 4 (Pat. 1, 8) Patienten (50%) < 60 Jahren.

Jakobson et al. stellten bei 16 Patienten in gutem Hydratationszustand fest, dass der Serumkreatininwert nach Applikation von Röntgen-Kontrastmittel zwar signifikant angestiegen war, sich nach 72 h aber wieder dem Ausgangswert näherte (43). Kein Patient wurde dialysepflichtig. Alle Patienten waren vor der Untersuchung ausreichend hydriert und bei keinem der Patienten war ein DM II bekannt. In der vorliegenden Studie erfolgte bei 3 von 10 Patienten eine Hydratation mittels Glukose- oder NaCl-Infusion. Bei keinem der 3 Patienten war ein DM II diagnostiziert worden. 2 von 3 Patienten boten keine Zeichen eines ANV. Der

Anstieg des Serumkreatininwertes von 1 Patienten normalisierte sich 72 h nach der Untersuchung nicht.

Auch die Dosis des verabreichten R -KM wird im Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung eines R -KM induzierten ANV diskutiert (89). Rosovsky et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit regelrechter Nierenfunktion selbst große Mengen von R -KM (bis zu 800 ml) keine negativen Auswirkungen auf die Nierenfunktion haben (73). Taliercio et al. konnte in ihrer Untersuchung einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz einer Kontrastmittel-nephropathie (Anstieg des Serumkreatininwertes ≥ 1.0 mg/dl) und der Applikationsdosis eines R -KM bei niereninsuffizienten Patienten (Serumkreatininwert ≥ 2.0 mg/dl) herstellen (89). Im Gegensatz zu 3% der Patienten (Volumina < 125 ml Iohexol), entwickelten 32% der Patienten mit applizierten Volumina ≥ 125 ml Iohexol ein ANV.

Die Untersuchungsergebnisse von Taliercio et al. stehen nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Studie. Bei allen 3 Patienten, die ein ANV entwickelten, wurde ein R -KM Volumen ≥ 125 ml verabreicht (Pat 1: 310 ml, Pat. 5: 132 ml, Pat. 8: 135 ml). Insgesamt wurde 6 von 10 Patienten ein R -KM Volumen ≥ 125 ml appliziert. Die Rate an Nephropathien lag somit bei 50% bei den Hoch-Dosis Patienten (KM-Volumen ≥ 125 ml) im Vergleich zu 0% bei den 4 Patienten, die eine geringeres Volumen erhielten. Beide Studien sind allerdings nicht direkt miteinander vergleichbar, da die Definitionen der Ausgangsserumkreatininwerte (1,5 mg/dl bzw. 2,0 mg/dl) und der R -KM assoziierten Nephropathie (Serumkreatininanstieg 0,5 mg/dl bzw. 1,0 mg/dl) differieren.

Bei der Beurteilung der Studienergebnisse ist zu berücksichtigen, dass es sich bei dem untersuchten Studienkollektiv um schwerstkranke Patienten eines Universitätsklinikums und nicht um ein Durchschnittspatientenkollektiv handelt.

Zur adäquaten Beurteilung, ob Rö-KM einen Einfluß auf die Funktionsfähigkeit der Niere bei bereits vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung haben, wäre die Analyse eines größeren Patientenkollektives mit einheitlichen Ausgangsbedingungen (einheitliche Vor- und Nachbereitung) im Rahmen einer prospektiven Studie vorteilhaft, wobei eine anschließende engmaschige Verlaufskontrolle der Retentionsparameter die Aussagekraft der Studienergebnisse erhöhen würde. Die Stichprobe in der vorliegenden Studie ist allerdings verhältnismäßig klein und schränkt daher die Aussagekraft ein.

Zusammenfassend dokumentiert die vorliegende Studie, dass 14,3% der in einem definierten Zeitraum mit einer kontrastmittelunterstützten CT untersuchten Patienten an einem Universitätsklinikum als Krankenhaus der Maximalversorgung eine vorbestehende Nierenfunktionseinschränkung mit einem Serumkreatininwert $\geq 1,5$ mg/dl aufwiesen. Bei 82% dieser Risikopatienten erfolgte keine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion im Verlauf im Rahmen des Aufenthaltes im Universitätsklinikum, so dass in Kenntnis der publizierten Daten aus der Literatur bei einem Teil der Patienten von einer Verschlechterung der Nierenfunktion im Verlauf ausgegangen werden muss. Somit ist für alle Patienten, die eine KM-unterstützte CT erhalten, die Kenntnis der Serumkreatininwerte vor der Untersuchung obligat zu fordern. Die im Rahmen der vorliegenden Studie identifizierten 3 Patienten mit signifikanter Verschlechterung der Nierenfunktion waren intensivpflichtig und lassen somit keine Rückschlüsse auf den Einfluß des Rö-KM auf die Nierenfunktion im Sinne eines Rö-KM induzierten ANV zu.

6. Zusammenfassung

Das „Gesamtkollektiv“ von 36 Patienten berücksichtigt nur 7,9% der im definierten Untersuchungszeitraum mittels Datenbankrecherche als niereninsuffizient charakterisierten Patienten. Bei 82% der Patienten wurde keine engmaschige Kontrolle der Serumkreatininwerte durchgeführt, so dass für diese Patienten keine Aussage zur Inzidenz einer Kontrastmittelnephropathie getroffen werden kann.

72,2% der Patienten des identifizierten Risikokollektivs wurden 3 Tage vor oder nach der KM-CT hämodialysiert oder hämofiltriert. Wegen des vermeintlichen Einflusses dieser Verfahren auf den Verlauf des Serumkreatininwertes nach i.v. Applikation eines Rö-KM konnten von den 36 Patienten des „Gesamtkollektivs“ nur 10 Patienten (27,7%) berücksichtigt werden (2). 3 der 10 Patienten (30%) wiesen im Rahmen einer i.v. Rö-KM Applikation einen signifikanten Anstieg des Serumkreatininwertes auf. Da es sich bei diesen 3 Patienten um multimorbide, intensivpflichtige Patienten handelt, kann keine definitive Aussage darüber getroffen werden, ob der Anstieg des Serumkreatininwertes allein auf die i.v. Applikation des Rö-KM oder auf die zahlreichen Grunderkrankungen der Patienten zurückzuführen ist. Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse konnten keine Patienten mit einer eindeutig auf Rö-KM beruhenden Nephropathie nachgewiesen werden.

Die vorliegende retrospektive Analyse dokumentiert die Wichtigkeit der Kenntnis der Nierenfunktion vor einer Rö-KM Applikation, da etwa jeder 6. untersuchte Patient eine Nierenfunktionseinschränkung zum Untersuchungszeitpunkt aufwies und 4/5 dieser Patienten in einer Klinik der Maximalversorgung nicht verlaufskontrolliert wurden.

Zusammenfassend ist der Identifizierung von Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung und der Prophylaxe einer Kontrastmittelnephropathie daher

entscheidende Bedeutung beizumessen. Sowohl die deutsche Gesellschaft für Kardiologie als auch die ESUR (European Society of Urogenital Radiology) fordern die Kenntnis des Serumkreatininwertes und nennen eine Hydratation während und nach der KM-CT als effizienteste Prophylaxe (62;91). Die Indikation für die i.v. Applikation eines Röntgen-KM bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz sollte insgesamt unter Berücksichtigung alternativer diagnostischer Verfahren sehr streng gestellt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Arici, M., Erdem, Y., Bülent, A., Ferhun, B., Yasavul, Ü., Turgan, C., and Caglar, S., 1996, Severe renal vasokonstriktion and anuria after intravenous urography in a patient with renal impairment: *American Journal of Kidney Diseases*, 28(3), p. 454-456.
2. Baars, H., Schabel, J., and Weiß, M., 1984, Kontrastmittel-Elimination durch Hämodialyse: *Z.Urol.Nephrol.*, 77(8), p. 473-481.
3. Bakris, Z. and Burnett, J., 1985, A role for calcium in radiocontrast induced reductions in renal hemodynamics: *Kidney International*, 27(2), p. 465-468.
4. Barrett, B. and Carlisle, E., 1993, Metaanalysis in the relative nephrotoxicity of high and low osmolality iodinated contrast media: *Radiology*, 188(1), p. 171-178.
5. Barrett, B., Parfrey, P., Vavasour, H., McDonald, J., Kent, G., and Hefferton, D., 1992, Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media: *Kidney International*, 41, p. 1274-1279.
6. Bennett, W., Elzinga, L., and Porter, G., 1991, Tubulointerstitial disease and toxic nephropathy: Bremer, B. and Rector, F. v. 4, (29):p. 1430-1496. *The Kidney Vol. II.* WB Saunders Company: Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo. (Abstract)
7. Berkseth, R. and Kjellstrand, C., 1984, Radiologic contrast induced nephropathy: *Medical Clinics of North America*, 68(2), p. 351-370.
8. Berns, A., 1989, Nephrotoxicity of contrast media: *Kidney International*, 36, p. 730-740.
9. Billström, A., Hietala, S., Lithner, F., Merikanto, J., Wirell, M., and Wirell, S., 1989, Nephrotoxicity of contrast media in patients with diabetes mellitus. A comparative urographic and angiographic study with iohexol and metrizoate: *Acta Radiologica*, 30, p. 509-515.
10. Brown, M. and Battle, D.jr., 1964, The effect of urography on renal function in patients with multiple myeloma: *Canadian Medical Association Journal*, 91, p. 786-790.

11. Byrd, L. and Sherman, R., 1979, Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review: *Medicine*, 58(3), p. 270-279.
12. Cacoub, P., Deray, G., Baumelou, A., and Jacobs, C., 1988, Nephrotoxicity of low osmolar radiocontrast agents in patients with chronic renal failure: *Nephron*, 48, p. 324-325.
13. Carraro, M., Stacul, F., Collari, P., Toson, D., Zucconi, F., Torre, R., Faccini, L., and Dalla Palma, L., 1993, Contrast media nephrotoxicity: urinary protein and enzyme pattern in patients with or without saline infusion during digital subtracting angiography: *Contributions To Nephrology*, 101, p. 251-254.
14. D'Elia, J., Gleason, R., Alday, M., Malarick, C., Godley, K., and Warram, J., 1982, Nephrotoxicity from angiographic contrast material: a prospective study: *American Journal of Medicine*, 72, p. 719-725.
15. Dawson, P., 1985, Contrast agent nephrotoxicity. An appraisal: *British Journal of Radiology*, 58(686), p. 121-124.
16. Deray, G., Bellin, M., Boulechfar, H., Baumelou, B., Koskas, F., Baumelou, A., Grellet, J., and Jacobs, C., 1991, Nephrotoxicity of contrast media in high-risk patients with renal insufficiency: Comparison of low- and high-osmolar contrast agents: *American Journal of Nephrology*, 11, p. 309-312.
17. Donadio, C., Tramonti, G., Lucchesi, A., Auner, I., and Bianchi, C., 1998, Early glomerular effects of contrast media in rats: evaluation with a simple method: *Renal Failure*, 20(5), p. 703-706.
18. Duan, S., Liu, F., Luo, J., Wu, H., Liu, R., Peng, Y., and Yang, X., 2000, Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model: *Acta Radiologica*, 41, p. 503-507.
19. Edgren, J., Laasonen, L., Groop, P., and Groop, L., 1986, Iohexol and metrizoate in urography of insulin dependend patients: *Acta Radiol.Diagnosis*, 27, p. 265-267.
20. Elke, M., Felder, E., Gückel, C., and Speck, U., 1992, Röntgenkontrastmittel (RKM), Magnetresonanzkontrastmittel (MRKM) und Ultraschallkontrastmittel (USKM): Elke, M., Schmitt, H., Felder, E., Fröhlich, J., Gückel, C., Radü, E., Scheidegger, D., and Speck, U. v. 3, (2):p. 5-37. Kontrastmittel in der radiologischen Diagnostik;

- Eigenschaften - Nebenwirkungen - Behandlung. Georg Thieme Verlag: Stuttgart; New York. (Abstract)
21. Erley, C., 1997, Übersicht: Prävention des kontrastmittelbedingten Nierenversagens: *Intensivmed.*, 34, p. 769-777.
 22. Erley, C., 1999, Nephrotoxicity: focusing on radiocontrast nephropathy: *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 14 Suppl 4, p. 13-15.
 23. Erley, C. and Duda, S., 1997, Kontrastmittelnephropathie - Pathogenese und Prävention: *Aktuelle Radiologie*, 7, p. 189-192.
 24. Erley, C., Duda, S., Schlepckow, S., Koehler, J., Huppert, P., Strohmaier, W., Bohle, A., Risler, T., and Osswald, H., 1994, Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application: *Kidney International*, 45, p. 1425-1431.
 25. Erley, C., Heyne, N., Burgert, K., Langanke, J., Risler, T., and Osswald, H., 1997, Prevention of radiocontrast-induced nephropathy by adenosine antagonists in rats with chronic nitric oxide deficiency: *Journal of the American Society of Nephrology*, 8(7), p. 1125-1132.
 26. Federle, M., Willis, L., and Swanson, D., 1998, Ionic versus nonionic contrast media: a prospective study of the effect of rapid bolus injection on nausea and anaphylactoid reactions: *Journal of Computer Assisted Tomography*, 22(3), p. 341-345.
 27. Finger, M. and Ramsay, A., 1987, Contrast nephropathy: *American Family Physician*, 35, p. 171-175.
 28. Fink, U., 1992, Kontrastmittelanwendungen bei bildgebenden Verfahren: Lissner, J. and Fink, U. v. 4, (4.4):p. 110-122. *Radiologie I.* Enke: Stuttgart. (Abstract)
 29. Forrest, J., Howards, S., and Gillenwater, J., 1981, Osmotic effects of intravenous contrast agents on renal function: *Journal of Urology*, 125, p. 147-150.
 30. Frank, H., Werner, D., Lorusso, V., Klinghammer, L., Daniel, W., Kunzendorf, U., and Ludwig, J., 2003, Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure: *Clinical Nephrology*, 60(3), p. 176-182.
 31. Gertz, E., Wisneski, J., Miller, R., Knudtson, M., Robb, J., Dragatakis, L., Browne, K.J., Vetovec, G., and Smith, S.J., 1992, Adverse reactions of low osmolality contrast media during cardiac angiography: a prospective

- randomized multicenter study.: *Journal of the American College of Cardiology*, 19(5), p. 899-906+.
32. Golman, K. and Almén, T., 1985, Contrast media-induced nephrotoxicity - survey and present state: *Investigative Radiology*, 20, p. 92-97.
 33. Golman, K. and Cederholm, C., 1990, Contrast medium-induced acute renal failure. Can it be prevented?: *Investigative Radiology*, 25 Suppl 1, p. 127-128.
 34. Gomes, A., Lois, J., Baker, J., McGlade, C., Bunnell, D., and Hartzman, S., 1989, Acute renal dysfunction in high-risk patients after angiography: Comparison of ionic and nonionic contrast media: *Radiology*, 170, p. 65-68.
 35. Greenberger, P., 1984, Contrast media reactions: *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 74(4pt2), p. 600-605.
 36. Harkonen, S. and Kjellstrand, C., 1977, Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography: *American Journal of Medicine*, 63(6), p. 939-946.
 37. Harkonen, S. and Kjellstrand, C., 1981, Contrast nephropathy: *American Journal of Nephrology*, 1, p. 69-77.
 38. Hash, R., 1999, Intravascular radiographic contrast media: Issues for family physicians: *Journal of the American Board of Family Practice*, 12(1), p. 32-42.
 39. Haubitz, B. and Haubitz, M., 2000, Bildgebende Verfahren: Koch, K. v. 1, (10):p. 118-132. *Klinische Nephrologie*. Urban & Fischer: München Jena. (Abstract)
 40. Heymann, S., Brezis, M., Epstein, F., Spokes, K., Silva, P., and Rosen, S., 1991, Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin: *Kidney International*, 40, p. 632-642.
 41. Heymann, S., Brezis, M., Greenfeld, Z., and Rosen, S., 1989, Protective role of furosemide and saline in radiocontrast-induced acute renal failure in the rat: *American Journal of Kidney Diseases*, 14, p. 377-385.
 42. Idée, J., Beaufile, H., and Bonnemann, B., 1994, Iodinated contrast media-induced nephropathy. Pathophysiology, clinical aspects and prevention.: *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 8(3), p. 193-206.

43. Jakobsen, J., Berg, K., Klaergsgaard, P., Kolmannskog, F., Nordal, K., Nossen, J., and Rootwelt, K., 1996, Angiography with nonionic x-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention: *Nephron*, 73, p. 549-556.
44. Jakobsen, J., 1995, Renal effects of iodixanol in healthy volunteers and patients with severe renal failure: *Acta Radiologica.Supplementum*, 399, p. 191-195.
45. Jevnikar, A., Finnie, K., Dennis, B., Plummer, D., Avila, A., and Linton, A., 1988, Nephrotoxicity of high- and low-osmolality contrast media: *Nephron*, 48, p. 300-305.
46. Kandzari, D., Rebeitz, A., Wang, A., and Sketch, M.J., 2004, Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention: *Am.J.Cardiovasc.Drugs.*, 3(6), p. 395-405.
47. Katzberg, R., 1988, Renal effects of Contrast Media: *Investigative Radiology*, 23(Suppl. 1), p. 157-160.
48. Keizur, J. and Das, S., 1994, Current perspectives on intravascular contrast agents for radiological imaging: *Journal of Urology*, 151, p. 1470-1478.
49. Lackner, K., 1998, Geschichte und technisch-physikalische Grundlagen: Thurn, P., Bücheler, E., Lackner, K., and Thelen, M. v. 10, (1):p. 1-55. Einführung in die radiologische Diagnostik. Thieme: Stuttgart; New York. (Abstract)
50. Lang, E., Foreman, J., Schlegel, J., Leslie, C., List, A., and McCormick, P., 1981, The incidence of contrast medium induced acute tubular necrosis following arteriography: *Radiology*, 138, p. 203-206.
51. Lautin, E., Freeman, N., Schoenfeld, A., Bakal, C., Haramati, N., and Friedman, A., 1991, Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors: *Am.J.Roentgenol.*, 157, p. 49-58.
52. Lehnert, T., Keller, E., Gondolf, K., Schäffner, T., Pavenstädt, H., and Schollmeyer, P., 1998, Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency: *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 13, p. 358-362.
53. Lonnemann, G. and Eisenbach, G., 2000, Akutes Nierenversagen: Koch, K. v. 1, (67):p. 816-835. *Klinische Nephrologie*. Urban & Fischer: München Jena. (Abstract)

54. Louvel, J.-P., Primard, E., Henry, J., Houlette, C., Weinstein, A., and Janvresse, A., 1996, Effects of the low-osmolality contrast medium ioversol (optipray) on renal function in a geriatric population: *Acta Radiologica*, 37(6), p. 950-953.
55. Marenzi, G., Marana, I., Lauri, G., Assanelli, E., Grazi, M., Campodonico, J., Trabattoni, D., Fabbiochi, F., Montorsi, P., and Bartorelli, A., 2003, The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration: *New England Journal of Medicine*, 349 (14), p. 1333-1340.
56. Margulies, K., Schirger, J., and Burnett, J.jr., 1992, Radiocontrast-induced nephropathy: current status and future prospects: *International Angiology*, 11(1), p. 20-25.
57. McClennan, B., 1990, Preston M Hickey memorial lecture. Ionic and nonionic iodinated contrast media: evolution and strategies for use: *Am.J.Roentgenol.*, 155, p. 225-233.
58. Miller, D., Chang, R., Wells, W., Dowjat, B., Malinosky, R., and Doppman, J., 1988, Intravascular contrast media. Effect of dose on renal function: *Radiology*, 167(3), p. 607-611.
59. Moore, R., Steinberg, E., Powe, N., Brinker, J., Fishman, E., Graziano, S., and Gopalan, R., 1992, Nephrotoxicity of high-osmolality versus low osmolality contrast media: Randomized clinical trial: *Radiology*, 182, p. 649-655.
60. Morcos, S., Thomsen, H., and Webb, J., 1999, Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report: *Eur.Radiol.*, 9, p. 1602-1613.
61. Morsing, P., Person, A., and Boberg, U., 1988, A micropuncture assessment of the effects of contrast media of different osmolality: *Investigative Radiology*, 23, p. 767-771.
62. Möckel, M., Bahr, F., Leuner, C., Kuhn, H., and Dietz, R., 2002, Empfehlungen zur Prophylaxe der durch Röntgen-Kontrastmittel (RKM) induzierten Nephropathie: *Zeitschrift für Kardiologie*, 91, p. 719-726.
63. Neumayer, H., Junge, W., Kufner, A., and Wenning, A., 1989, Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomized trial: *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 4, p. 1030-1036.

64. Nossen, J., Jakobsen, J., Klaergsgaard, P., Andrew, E., Jacobsen, P., and Berg, K., 1995, Elimination of the non-ionic x-ray contrast media iodixanol and iohexol in patients with severely impaired renal function: *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 55, p. 341-350.
65. Older, R., Miller, J., Jackson, D., Johnsrude, I., and Thompson, W., 1976, Angiographically induced renal failure and its radiographic detection: *Am.J.Roentgenol.*, 126(5), p. 1039-1045.
66. Parfrey, P., Griffiths, S., Barrett, B., Paul, M., Genge, M., Withers, J., Farid, N., and McManamon, P., 1989, Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study: *New England Journal of Medicine*, 320(3), p. 143-149.
67. Porter, G., 1989, Contrast-associated nephropathy: *American Journal of Cardiology*, 64, p. 22-26.
68. Porter, G., 1993, Contrast medium-associated nephropathy. Recognition and management: *Investigative Radiology*, 28(Suppl. 4), p. 11-18.
69. Porter, G., 1994, Contrast-associated nephropathy: presentation, pathophysiology, and management: *Mineral and Electrolyte Metabolism*, 20, p. 232-243.
70. Porter, G., 1994, Radio contrast induced nephropathy: *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 9 Suppl. 4, p. 146-156.
71. Porter, G., Kloster, F., and Bristow, J., 1971, Sequential effect of angiographic contrast agent on canine renal and systemic hemodynamics: *American Heart Journal*, 81, p. 80-92.
72. Ring, J. and Messmer, K., 1977, Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes: *Lancet*, 1, p. 466-468.
73. Rosovsky, M., Rusinek, H., Berenstein, A., Basak, S., Setton, A., and Nelson, P., 1996, High-dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review: *Radiology*, 200(1), p. 119-122.
74. Rudnick, M., Goldfarb, S., Wexler, L., Ludbrook, P., Murphy, M., Halpern, E., Hill, J., Winniford, M., Cohen, M., and Van Fossen, D., 1995, Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial: *Kidney International*, 47, p. 254-261.

75. Safirstein, R., Andrade, L., and Vieira, J., 2000, Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents - a new use for an old drug: *New England Journal of Medicine*, 343(3), p. 210-212.
76. Scherberich, J., Tuengerthal, S., Kollath, J., and Riemann, H.E., 1984, Kontrastmitteltoxizität und Niere: Differenzierte Beurteilung durch tubulusspezifische Gewebsparameter: *Digitale Radiographie*, 1, p. 315-322.
77. Schmiedel, E., 1993, Kontrastmittelnephropathie - ein Beitrag zur Reduzierung des Untersuchungsrisikos: *Aktuelle Radiologie*, 3(4), p. 253-257.
78. Schwab, S., Hlatky, M., Pieper, K., Davidson, C., Morris, K., Shelton, T., and Bashore, T., 1989, Contrast nephrotoxicity: *New England Journal of Medicine*, 320, p. 149-153.
79. Shafi, T., Chou, S., Porusch, J., and Shapiro, W., 1978, Infusion intravenous pyelography and renal function. Effects in patients with chronic insufficiency: *Archives of Internal Medicine*, 138(8), p. 1218-1221.
80. Shieh, S., Hirsch, S., Boshell, B., Pino, J., Alexander, L., Witten, D., and Friedman, E., 1982, Low risk of contrast media-induced acute renal failure in nonazotemic type 2 diabetes mellitus: *Kidney International*, 21, p. 739-743.
81. Smith, H., Levorstad, K., Berg, K., Rootwelt, K., and Sveen, K., 1985, High dose urography in patients with renal failure. A double blind investigation of iohexol an metrizoate: *Acta Radiol.Diagnosis*, 26, p. 213-220.
82. Solomon, R., Werner, C., Mann, D., D'Elia, J., and Silva, P., 1994, Effects of saline, mannitol and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced buy radiocontrast agents: *New England Journal of Medicine*, 331(21), p. 1416-1420.
83. Soma, N., Cavusoglu, E., Vidlun, R., Frishman, W., and Sharma, S., 2002, Contrast-associated nephropathy: *Heart Dis.*, 4(6), p. 372-379.
84. Spinler, S. and Goldfarb, S., 1992, Nephrotoxicity of contrast media following cardiac angiography. Pathogenesis, clinical course, and preventive measures, including the role of low osmolality contrast media: *Annals of Pharmacotherapy*, 26(1), p. 56-64.

85. Stacul, F., 1999, Evaluation of renal function following administration of nonionic dimers: *Acta Radiologica*, 40(5), p. 556
86. Svaland, M., Kolmannskog, F., Lillevold, P., Nordal, K., Ressem, L., and Berg, K., 1992, Pharmacokinetics of iopentol in patients with chronic renal failure: *Acta Radiologica*, 33, p. 482-484.
87. Taenzer, V., 1982, Kontrastmittelanwendungen bei der Diagnostik von Nierenerkrankungen: *Röntgenpraxis*, 35, p. 39-42.
88. Taenzer, V. and Zeitler, E., 1983, *Contrast Media*. Stuttgart; New York, Georg Thieme Verlag,
89. Taliercio, C., McCallister, S., Holmes, D., Ilstrup, D., and Vlietstra, R., 1989, Nephrotoxicity of nonionic contrast media after cardiac angiography: *American Journal of Cardiology*, 64(12), p. 815-816.
90. Tepel, M., van der Giet, M., Schwarzfeld, C., Liermann, D., and Zidek, W., 2000, Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine: *New England Journal of Medicine*, 343(3), p. 180-184.
91. Thomsen, H. and Morcos, S., 2003, Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Guidelines: *British Journal of Radiology*, 76, p. 513-518.
92. Törnquist, C., Almén, T., Golman, K., and Holtas, S., 1985, Renal function following nephroangiography with metrizamide and iohexol: *Acta Radiol.Diagnosis*, p. 489
93. Van Zee, B., Hoy, W., Talley, T., and Jaenike, J., 1978, Renal injury associated with intravenous pyelography in non-diabetic and diabetic patients: *Annals of Internal Medicine*, 89(1), p. 51-54.
94. Vieluf, D. and Ring, J., 1991, Anaphylaktoide Reaktionen durch Röntgenkontrastmittel: Peters, P. and Zeitler, E. v. 1, p. 83-95. *Röntgenkontrastmittel Nebenwirkungen-Prophylaxe-Therapie*. Springer Verlag: Berlin; Heidelberg. (Abstract)
95. Violon, D., 1999, renal failure and iodinated contrast media. A review: *JBR-BTR*, 82(2), p. 57-62.
96. Visweswaran, P., Massin, E., and Dubose, T., 1997, Mannitol-induced acute renal failure: *Journal of the American Society of Nephrology*, 8(6), p. 1028-1033.

97. Weinstein, J., Heymann, S., and Brezis, M., 1992, Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy: *Nephron*, 62, p. 413-415.
98. Wenzel, U., Dominiak, P., Neumayer, H., and Wolf, G., 2003, Hemmung der Progression von chronischen Nierenerkrankungen: *Deutsches Ärzteblatt*, 31-32, p. 1629-1634.
99. Zapf, S. and Scherberich, J., 1989, Einfluß nierengängiger Röntgenkontrastmittel auf die Funktion der gesunden Niere - ein intraindividueller Vergleich: *Röntgenblätter*, 42(10), p. 424-427.

8. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANV	akutes Nierenversagen
CT	Computertomographie
CVVH	kontinuierliche venovenöse Hämofiltration
d	Tag
Def.	Definition
DM	Diabetes mellitus
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
HD	Hämodialyse
IKR	Institut für klinische Radiologie
KG	Körpergewicht
Pat.	Patient
Rö-KM	Röntgenkontrastmittel
Tab.	Tabelle
UKM	Universitätskliniken Münster
V.a.	Verdacht auf
Z.n.	Zustand nach

9. Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben zahlreiche Personen beigetragen, denen ich nachfolgend danken möchte:

Herrn Prof. Dr. W. Heindel möchte ich dafür danken, dass ich meine Dissertation in seiner Klinik anfertigen durfte.

Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. B. Tombach, der mir nicht nur das Thema überlassen hat, sondern mich auch in hervorragender Weise zum wissenschaftlichen Arbeiten angeleitet hat und für Fragen bzgl. dieser Arbeit immer ein offenes Ohr hatte.

Für die Hilfestellung bei den biomathematischen bzw. statistischen Problemen möchte ich Herrn Dr. Heinecke meinen Dank aussprechen.

Dr. N. Meyer und seinem Team danke ich für die hervorragende und geduldige Unterweisung in die RADOS-Datenbank.

Herrn Prof. Dr. G. Assmann gilt mein Dank für die Bereitstellung der im Rahmen der Studie benötigten Labordaten.

Nicht zuletzt danke ich meiner Mutter für ihre Unterstützung, die mir das Studium und diese Arbeit ermöglicht hat.

Herzlichsten Dank möchte ich auch meinem Bruder aussprechen, der stets eine Lösung für meine, mir teilweise recht aussichtslos erscheinenden, computerbedingten Probleme fand.

