

Aus dem St. Bonifatius-Hospital Lingen
Akademisches Lehrkrankenhaus
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Chefarzt Dr. O.A. Brinkmann
Nephrologisches Zentrum Emsland
Prof. Dr. Dr. H. Hohage

**Auswirkung intravenös applizierten Kontrastmittels auf die
Nierenfunktion bei urologischen Patienten im Rahmen eines
Ausscheidungsurogramms unter Berücksichtigung von
Nebenerkrankungen und Medikation**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Klukkert, Florian Wilhelm Ernst

Osnabrück

2010

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Frau Priv.-Doz. Dr. Barbara Suwelack

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Helge Hohage

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2010

Aus dem St. Bonifatius-Hospital Lingen
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Chefarzt Dr. O.A. Brinkmann
Nephrologisches Zentrum Emsland
Prof. Dr. Dr. H. Hohage

Referent: Priv.-Doz. Dr. Barbara Suwelack
Koreferent: Prof. Dr. Dr. H. Hohage

Zusammenfassung

Auswirkung intravenös applizierten Kontrastmittels auf die Nierenfunktion bei urologischen Patienten im Rahmen eines Ausscheidungsurogramms unter Berücksichtigung von Nebenerkrankungen und Medikation

Florian Wilhelm Ernst Klukkert

Die vorliegende Arbeit sollte die Auswirkung von Kontrastmittel (KM), in Abhängigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie einer antihypertensiven Medikation bei urologischen Patienten analysieren, die Kontrastmittel aufgrund eines Ausscheidungsurogramms (AUG) erhielten. Hierfür wurden aus der Datenbank die Patienten (n=150) extrahiert, die innerhalb eines Jahres ein AUG erhielten und bei denen eine Kontrolle der Nierenretentionswerte vor und 2-9 Tage nach KM-Gabe durchgeführt wurde. Anschließend wurden die definierten Nebenerkrankungen und Medikationen aus den Patientenakten entnommen.

Nach in der Literatur akzeptierten Kriterien wurde das Auftreten einer KM-induzierten Nephropathie (KIN) im Vorfeld definiert. Unter diese Kriterien fielen 26 (17,3%) der Patienten. Beim Vergleich der beiden Gruppen fiel auf, dass in der KIN-Gruppe mehr Patienten mit Nebendiagnosen in Relation zur Gruppe ohne KIN-Kriterien auftraten. Entsprechend war das Antreffen von Hypertonus um 28%, Nikotin-Konsum um 80% und Diabetes um 20% in der KIN-Gruppe höher und zeigen sich nach dieser Arbeit als Risikofaktoren. Allein die Koronare Herzkrankheit zeigte ein um 57% geringeres Aufkommen als in der Nicht-KIN-Gruppe. Bei der Medikation wies nur die Einnahme von β -Blockern (+158%) eine positive Korrelation mit dem Auftreten einer KIN auf. Eine Therapie mit Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern (-19%), Calcium (Ca)-Antagonisten (-70%) und Angiotensin (AT) II-Hemmern (-40%) korreliert mit der KIN negativ.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind kritisch zu betrachten, da das Patientengut aus vorselektionierten Patienten besteht, die bei normalen oder leicht erhöhten Nierenwerten eine KM-untersuchung erhielten. Wünschenswert wäre eine größere, prospektive Studie mit festgelegten Kriterien hinsichtlich der Medikation und Nebendiagnosen, die auch eine Vermischung von Parameter so gering wie möglich hält und damit eine eindeutige Zuordnung der prädiktiven, gefährdenden oder protektiven Variablen denkbar macht.

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2010

Alle wat f6r den de will und nich f6r den de mott
(Spruch meines Vaters)
Eine freiwillige Arbeit...

I EINLEITUNG	1
I.1 KONTRASTMITTELINDUZIERTER NEPHROPATHIE	1
RISIKOFAKTOREN	3
BESTEHENDE NIERENFUNKTIONSEINSCHRÄNKUNG	3
DIABETES MELLITUS	5
ALTER	6
KONTRASTMITTELMENGE	6
ANÄMIE UND EINGRIFFSBEDINGTER BLUTVERLUST	7
ÜBRIGE RISIKOFAKTOREN	7
KONTRASTMITTELTYP	7
KIN-RISIKO-ABSCHÄTZUNG.....	8
PATHOGENESE	10
MEDIKAMENTÖSE PROPHYLAXE	12
I.2 KONTRASTMITTEL.....	16
I.3 AUSSCHIEDUNGSUROGRAMM	20
II ZIELSETZUNG	25
III PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	26
III.1 STUDIENDESIGN.....	26
III.2 PATIENTENKOLLEKTIV	26
EINSCHLUSSKRITERIEN.....	26
III.3 RÖNTGENKONTRASTMITTEL	27
III.4 ANALYSE DES STUDIENKOLLEKTIVES	28
IV ERGEBNISSE	29
IV.1 GESAMTPATIENTENKOLLEKTIV	29
IV.2 PATIENTEN NACH AUR OHNE KIN-KRITERIEN (A)	33
IV.3 PATIENTEN NACH AUR MIT KIN-KRITERIEN (B)	37
IV.4 SIGNIFIKANZPRÜFUNG	43
IV.5 RISIKOSTRATIFIZIERUNGSSCORE.....	49
V.) DISKUSSION	53
V.1.1 KEINE NEBENDIAGNOSEN/ KEINE MEDIKATION	54
V.1.2 HYPERTONUS	55
V.1.3 DIABETES MELLITUS	56
V.1.4 NIKOTIN.....	57
V.1.5 KHK.....	59
V.2.1 BETABLOCKER.....	60
V.2.3 ACE-HEMMER.....	60
V.2.4 CA-ANTAGONISTEN	62

Inhaltsverzeichnis

V.2.5 AT-II-HEMMER	63
<u>VI ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	<u>65</u>
<u>VII DANKSAGUNG</u>	<u>67</u>
<u>VIII LEBENSLAUF</u>	<u>68</u>
<u>VIII LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>69</u>

I Einleitung

I.1 Kontrastmittelinduzierte Nephropathie

Kontrastmittelinduzierte Nephropathie: Definition, Epidemiologie und Risikopatienten

In der Diagnostik und den interventionellen Vorgehensweisen bekommen Kontrastmittel (KM) eine immer höhere Bedeutung. Das steigende Aufkommen von iatrogenen Nierenfunktionsstörungen, bekannt als kontrastmittelinduzierte Nephropathie, ist begründet im vermehrten Gebrauch von KM.

Radiographische KM sind für 11% der nosokomial erworbenen Niereninsuffizienzen verantwortlich und damit die 3. größte Ursache für Nierenschäden nach Durchblutungsstörung der Niere und die Einnahme von nephrotoxischen Medikamenten (Med) (68). Unter allen Anwendungen, die KM zur Diagnostik und Therapie nutzen, sind die Koronarangiographie und die perkutane Koronararterien-Intervention (PCI) mit der höchsten Rate an KIN verknüpft (68).

Die Definition der KIN erfordert drei Komponenten (68): Ein absolute oder relative Erhöhung des Serumkreatinins (SK) hinsichtlich der Ausgangsparameter (103); ein zeitlicher Zusammenhang zwischen Kontrastmittelgabe und Kreatininanstieg im Serum (29) und der

Ausschluss anderer Gründe für eine Nierenfunktionseinschränkung (z.B. Cholesterinembolie).

Die aktuell vorherrschende Definition der KIN ist ein Anstieg über 25% oder ein absoluter Anstieg des Serumkreatinins über 0,5mg/dl und mehr innerhalb von 48-72h nach KM-Gabe. Die ersten 24h nach KM-Exposition scheinen entscheidend für das Auftreten von KIN zu sein. 80% der KIN zeigen, laut einer Studie, einen Anstieg der Serumkreatininwerte innerhalb der ersten 24h nach KM-Gabe. Fast alle Patienten mit einem vorbestehenden Nierenschaden (vorher benötigte nephrologische Beratung oder Dialyse) hatten einen Anstieg des Serumkreatinins in diesem Zeitraum (103;29). Dieselbe Studie zeigte, dass Patienten mit einem geringeren SK-Anstieg als 0,5mg/dl innerhalb 24h keine klinisch relevante Form der KIN hatten(29). Das SK steigt im Mittel am 3.-5. Tag nach KM-Gabe auf seinen höchsten Punkt und erreicht seinen Referenzwert nach 1-3 Wochen wieder (65).

Die Inzidenz für KIN liegt in der Gesamtbevölkerung bei 0,6-2,3% (56). Dennoch liegt die Prävalenz für KIN in etlichen Patientenuntergruppen deutlich höher (75;80;81;66). Dieses trifft besonders auf Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten zu. Das Register der interventionellen Kardiologie der Mayo Klinik zeigt bei einer Zahl von 7586 Patienten eine Inzidenz von 3,3% für das Auftreten von KIN. In einer kleineren Studie des William Beaumont Hospital wiesen bei 1826 Patienten, die eine PCI erhielten, 14,5% eine KIN auf (66).

In beiden Studien war bei 0,7 und 0,3% der von KIN betroffenen Patienten eine Dialyse erforderlich (81;66). Das Risiko für KIN liegt bei 19% bei primärer Anwendung von PCI bei akutem Myokardinfarkt (63).

Das Abschätzen des Risikopotentials zur Ausbildung einer KIN ist von großer Bedeutung. Nicht-beeinflussbare Risiken sind bestehende Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus (Dm), hohes Lebensalter, reduzierte linksventrikuläre Funktion, hochgradige Herzfehler, akuter Myokardinfarkt und Schock, veränderbare Faktoren sind KM-Menge und -Art, nephrotoxische Begleitmedikation, Hypotonus, Dehydratation, Hypoalbuminämie, Anämie und der Einsatz einer intraaortalen Ballonpumpe.

Risikofaktoren

Bestehende Nierenfunktionseinschränkung

Bestehende Nierenerkrankungen mit erhöhten SK-Werten sind der entscheidende Risikofaktor bei Auftreten einer KIN. Die Inzidenz einer KIN bei Patienten mit zugrunde liegender Nierenkrankheit ist extrem hoch und liegt bei 14,8-55% (81;66;28).

Trotz Einsatz von Vorwässerung und nicht-ionischem KM beschreibt eine Studie das Auftreten von KIN bei einem Drittel von 439 Patienten, die sich einer PCI unterziehen mussten und gleichzeitig einen SK-Wert von $>1,8\text{mg/dl}$ aufwiesen (28).

Je höher der SK-Ausgangswert, desto höher ist das Risiko einer KIN. Weist das Serumkreatinin Werte kleiner 1,2 mg/dl auf, besteht lediglich ein 2%iges Risiko (33). Patienten mit Serumwerten zwischen 1,4-1,9 mg/dl haben im Vergleich zur Vorgruppe ein 5-fach höheres Risiko, und für Patienten mit einem Serumkreatinin von größer 2,0 mg/dl besteht ein 62%iges Risiko eine KIN zu entwickeln (33).

Jedoch reicht die alleinige Auswertung des Ausgangskreatinins aufgrund von Schwankungen im Alter, Muskelmasse und Geschlecht nicht aus, um ein Risiko zu erkennen.

Da die Kreatininproduktion im Alter sinkt, korreliert ein normales SK bei älteren Patienten mit zumindest geringer Nierenfunktionseinschränkung. Um die Nierenfunktion sicher abzuschätzen, muss die Kreatinin-Clearance (KC) beurteilt werden. Da eine direkte KC-Messung nicht zweckmäßig ist, wird er über die Cockcroft-Gault-Formel oder die Gleichung der MDRD-(Modification of Diet in Renal Disease) Studie bestimmt.

Eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (gGFR) von 60 ml/min/1,73m² ist ein zuverlässiger Ausgangspunkt zur Erkennung eines hohen Risikos hinsichtlich der KIN. Damit ist die gGFR vor KM-Gabe ein wichtiger Faktor bei der Risikoabschätzung zur Entwicklung einer KIN (18;59).

Aufgrund einer erhöhten Prävalenz für Diabetes, Niereninsuffizienz und dem Gebrauch von nephrotoxischen Medikamenten wie Cyclosporine und nephrotoxische Antibiotika weisen

nierentransplantierte Patienten ein erhöhtes Risiko hinsichtlich einer KIN auf. Die Inzidenz für KIN bei nierentransplantierten Patienten liegt bei 21,2%, sowie 42,8% bei denen, die keine Vorwässerung bei KM-Gabe erhielten (3).

Diabetes mellitus

Gerade Diabetiker repräsentieren wegen der hohen Inzidenz für die Gesamtbevölkerung und der erhöhten Rate an kardiovaskulären Erkrankungen eine große Gruppe, die radiologische Intervention und damit KM-Einsatz erfordern. Die Inzidenz für eine KIN beträgt bei Diabetikern zwischen 5,7 und 29,4% (56;70). Hierbei ist zu beachten; dass das Risiko bei Diabetikern mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere Nebenerkrankungen vergleichbar ist mit Patienten ohne Diabetes (56), wobei klinisch relevante KIN normalerweise bei einer Teilgruppe der Diabetiker mit zugrunde liegender Niereninsuffizienz vorkommt (70;54;58).

Bei 27% der Diabetiker traten laut einer Studie mit einem Serumkreatinin von 2,0-4,0 mg/dl und bei 81% bei Werten größer 4,0 mg/dl KIN auf (12). In einer weiteren Studie trat KIN nach PCI bei 15,1% der Patienten ohne chronische Niereninsuffizienz, gegenüber 27,4% bei Pat. mit chronischer Niereninsuffizienz auf und de-novo Dialyse bei 0,1 vs. 3,1% ($p < 0,0001$) (70).

Alter

Höheres Alter gilt als ein eigenständiger Faktor für die Kontrastmittelinduzierte Nephropathie (75;32;48). Die Gründe im Alter eine KIN zu entwickeln sind nicht speziell erforscht und wahrscheinlich sind multifaktorielle Gründe bei altersbedingten Änderungen wie verminderte glomeruläre Filtrationsrate, tubuläre Sekretion und Konzentrationsfähigkeit verantwortlich. Mehrgefäß-KHK, die aufwändige PCI nach sich ziehen, verbunden mit schwierigeren vaskulären Zugängen, hervorgerufen durch Gefäßkinking und Kalzifikation, fordern eine erhöhte KM-Menge und bilden somit zusätzliche Faktoren für das Auftreten von KIN im Alter.

Kontrastmittelmenge

Die Kontrastmittelmenge ist ein variabler Hauptfaktor bei Entstehung von KIN. Die Korrelation zwischen der KM-Menge und dem KIN-Risiko ist gut erforscht (66;48;4;19;83;44). Hierbei zeigte sich, dass KM besonders schädlich wirkte bei Patienten mit anderen Risikofaktoren. Selbst geringe Dosen <100ml können bleibende Schäden und die Dialyse bei Patienten mit chronischem Nierenschaden hervorrufen (62;110). Bei Diabetikern, die 200-400, 400-600 und >600ml KM erhielten, entwickelte jeder fünfte, vierte bzw. zweite eine KIN. Die Steigerung der KM-Menge um 100ml erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Nephropathie um 30% (70).

Anämie und eingriffsbedingter Blutverlust

Anämie kann eine renale Ischämie hervorrufen. Mit zunehmendem Abfall vom Hämatokrit vor KM-Gabe stieg die Rate an KIN an. Weiter konnte man erkennen, dass bei Patienten mit niedrigen GFR-Ausgangswerten und niedrigen Hämatokrit die Wahrscheinlichkeit von KIN positiv korreliert (71). Patienten mit niedriger gGFR und relativ hohen Hämatokritwerten hatten bemerkenswerterweise niedrigere Chancen auf eine KIN.

Übrige Risikofaktoren

Fortgeschrittene dilatative Kardiomyopathie, Linksherzinsuffizienz, Dehydratation, Hypotension und der Gebrauch von nephrotoxischen Medikation sind ebenfalls als prognostische Faktoren nützlich (103;78;73;79). Nicht nur prolongierter Hypotonus ist schädlich für die Nierenfunktion, sondern auch relativ kurze Perioden können die Niere schädigen(71).

Fraglich ist die Rolle von ACE-Hemmern; so zeigten Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, einen signifikanten Anstieg des SK im Vergleich zu Patienten ohne diese Medikation (48).

Kontrastmitteltyp

Unklar ist die Rolle, die die KM-typen spielen. Bei Gebrauch von hoch-osmolarem KM ist die Ausprägung und Dauer des Anstiegs der Kreatinin-Clearence höher als bei niedrig-osmolarem (46;36). Dagegen wies eine Studie von Schwab et al. (88) keine signifikanten

Unterschiede zwischen verschiedenen KM-arten nach. In einer Meta-Analyse von 45 Versuchen wurden größere Anstiege von SK nach KM-Gabe (hoch- und niedrig-osmolar) nur bei Patienten mit Nierenschaden gesichert (10). Es zeigt sich bei der Menge an unterschiedlichem Kontrastmittel eine große Variationsbreite hinsichtlich des nephrotoxischen Effektes. Beim Vergleich von iso-osmolaren und gering-osmolaren nicht ionischem KM wies man nach, dass beim Nutzen von iso-osmolaren, nicht-ionischem Iodixanol eine geringere Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung einer KIN besteht, als beim Gebrauch von gering-osmolaren, nicht-ionischen Iohexol (7).

Im klinischen Alltag wird bei einem Nierenschaden ein nicht-ionisches, niedrig-osmolares KM bevorzugt. Weitere Studien sind nötig, um den zu befürchtenden Nierenschaden bei verschiedenen KM weiter zu klären.

KIN-Risiko-Abschätzung

Die Gefahr für Patienten ohne Risikofaktoren zur Ausbildung einer KIN liegt bei 1,2%, mit einem Risikofaktor 11,2% und mehr als 20% bei zwei oder mehr Faktoren.

Um bei mehreren Faktoren das Risiko abzuschätzen, wurden von der ESUR (European Society of Urogenital Radiology) und von dem American College of Radiology Guidelines herausgegeben, die eine Bestimmung der Nierenfunktion mittels Serumkreatinins und

Kreatinin-clearance (mit Hilfe der Cockcroft-Gault- oder MDRD-Formel) und einer Risikoabwägung bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz, Dehydratation, höheres Lebensalter (>70 Jahre) und einer nephrotoxischen Begleitmedikation empfiehlt. Diesbezüglich wurde ein Risikostratifizierungsscore entwickelt, welcher acht verschiedene prädisponierende Faktoren mit Wertungszahlen zwischen 2 und 6 belegt.

Die Summe der Zahlen ergibt die Höhe des Risikos eine KIN zu entwickeln bzw. eine nachfolgende Dialyse nach sich zu ziehen (67).

<u>Risikofaktoren</u>	<u>Score</u>
Hypotonie	5
Intraaortale Ballonpumpe	5
Herzinsuffizienz	5
Alter >70 Jahre	4
Anämie	3
Diabetes	3
Kontrastmittelmenge	1/100ml
Serumkreatinin >1,5mg/dl	4
GFR(ml/Min./1,73m ²)	
40-60	2
20-40	4
<20	6

Tabelle 1a: Bestimmung des Risikoscore

<u>Score</u>	<u>KIN-Risiko</u>	<u>Dialyse-Risiko</u>
0-5	7,5%	0,04%
6-10	14%	0,12%
11-16	26,1%	1,09%
>16	57,3%	12,6%

Tabelle 1b: Auswertung des Risikoscore

Pathogenese

Eine Kombination aus mehreren Mechanismen wird für die Kontrastmittelinduzierte Nephropathie verantwortlich gemacht (76;106). Hauptfaktoren scheinen die Reduktion der renalen Perfusion, sowie die toxischen Effekte auf die tubulären Nierenzellen zu sein (99).

Ein wichtiger Pathomechanismus könnte die vermehrte Bildung von freien Radikalen wie $O_2^- + OH^-$, vor allem in der vorgeschädigten Niere sein. Diese freien Radikale scheinen den freien Stickstoff im Blut zu binden und damit die Wirkung in den renalen Kapillaren abzuschwächen (87). Zusätzlich haben die freien Radikalen Einfluss auf vasokonstriktive Stoffe. So wirken sie als extrazelluläre Signalmoleküle auf die Wirkung von Angiotensin II, Thromboxan A₂, Endothelin, Adenosin und Norepinephrin. Indirekt zeigte sich dieses in Versuchen, bei denen freie Radikale von Allopurinol gehemmt wurden und sich die durch KIN reduzierte GFR erholte (9).

Versuche, die die Bindung von freien Radikalen zur Abschwächung der KIN zum Ziel haben, finden somit einige Bedeutung (105;19;15;89:5).

Auch Endothelin (ET) bzw. seine Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in Bezug auf freie Radikale. ET-A Rezeptoren vermitteln hierbei eine Vasokonstriktion und ET-B eine Vasodilatation, wobei letztere eine Stickstofffreisetzung mit sich bringen. Hierbei sind bei selektiver ET-A-Blockade positive Effekte in Tierversuchen nachgewiesen worden (61). Hingegen bei Blockade beider Rezeptorsysteme kam es zu einer Steigerung der KIN-Inzidenz (111).

Des Weiteren wird eine direkte Wirkung des KM auf die Tubuluszelle hinsichtlich der mitochondrialen Enzymaktivität und Membranpotentiale bzw. die Apoptose beschrieben, wobei niedrig-osmolaren monomere KM die geringste Schädigung hervorrufen, im Gegensatz zu ionischen Präparaten (34;39;11). Besonders gefährdet sind die Bereiche der tiefen Schichten der äußeren Medulla, die einen relativ großen Abstand zu den blutzuführenden Gefäßen und somit eine größere Gefahr der Hypoxie vorweisen. Das Ganze wird potenziert durch die Gabe von KM und erhöhtem renalen Widerstand. Auch hier sind wieder Unterschiede bezüglich der KM-arten nachzuweisen. Isoosmolares Iotrolan beeinträchtigt den Sauerstoffpartialdruck im höheren Maße als das niedrig-osmolare Iopromid (14;37;60).

Zuletzt gelten die rheologischen Eigenschaften der KM als wichtige Ursache für KIN. So beeinträchtigt die Viskosität der KM v.a. die Bedingungen im Bereich der Tubuli, wo die vorhandenen Flüssigkeiten weniger viskös sind als im Plasma. Besonders iso-osmolares KM erhöht die Viskosität und damit den Flusswiderstand (108).

Medikamentöse Prophylaxe

Die KIN ist der 3. häufigste Grund einer iatrogen verursachten Verschlechterung der Nierenfunktion. Die Mortalitätsrate wird mit 3,8-64% beschrieben in Abhängigkeit von dem Ausmaß des SK-anstieges (16).

Zwei Wirkstoffe stehen aufgrund ihrer antioxidativen Effekte im Vordergrund von diversen klinischen Studien: N-Acetylcystein (NAC) und Ascorbinsäure.

N-Acetylcystein, normalerweise als Mukolytikum eingesetzt, scheint ein guter Radikalfänger zu sein und damit sinnvoll zur Prävention der KIN durch Verbesserung der Durchblutung und Schutz vor direktem Gewebeschaden (20;38;104). In Anbetracht dessen, dass die KIN vermutlich mitausgelöst wird durch den Anstieg von freien Radikalen bzw. durch Veränderungen der Konzentration von Stickstoffoxiden, zeigten Studien und Experimente mit NAC eine Steigerung der NO_x-menge und gleichzeitig eine verringerte

Inzidenz für KIN. Zusätzlich wurde der direkte, gewebeschädigende Einfluss der freien Sauerstoffradikalen gesenkt (22).

Eine weitere Studie berichtet über eine Kombination von NAC-Gabe und Vorwässerung und eine damit verbundenen, verbesserten Prävention der KIN im Vergleich zur alleinigen Hydratation (105).

Einerseits wird berichtet, dass NAC Einfluss auf das SK und die normierte glomeruläre Filtrationrate als indirekter Marker der Nierenschädigung hat (40), andere Studien sagen aus, dass man den Einfluss von NAC auf KIN nicht mit der Interaktion zwischen SK + NAC korrelieren kann (41).

Ungeachtet der unterschiedlichen Ergebnisse ist der Nutzen durch NAC in verschiedenen Metaanalysen gezeigt worden. Allerdings gibt es individuelle Unterschiede in Bezug auf den Kreatininausgangswert oder der Kontrastmittelmenge bzw. eine fragliche Aussagekraft aufgrund heterogener Studien und Literatur (13;6;74;53).

Ascorbinsäure scheint ein weiterer Hinweis auf den Nutzen einer antioxidativen Therapie zu sein. Eine Studie mit der perioperativen Gabe von Ascorbinsäure zeigt einen wesentlichen Unterschied zu einer Placebogruppe. Während bei letzterer das SK nach KM-Gabe deutlich anstieg, blieb es mit Ascorbinsäure nahezu konstant (102).

Ein weiterer Ansatz die Prophylaxe hinsichtlich einer KIN zu verbessern, ist die Inhibition der renalen Vasokonstriktion. Besonderes Augenmerk liegt hier auf den

Endothelinrezeptorantagonisten. Wobei durchgeführte Studien mit unselektiven Antagonisten (Antag.) kein Benefit brachten (111). Bei weiteren vasokonstriktiven Substanzen konnte bis jetzt nur im Tierversuch oder nur in geringem Maße eine Verbesserung der Inzidenz für KIN erreicht werden.

Hierzu zählen u.a. das **Atrial natriuretic peptide** (ANP), das in einer großen Multicenterstudie keinen Vorteil brachte (64;54). Auch Versuche mit **Calcium-Kanalblockern** zeigten je nach Studie gegensätzliche Ergebnisse (112;21;69;86), wobei der durch die Calcium-Kanalblocker ausgelöste Hypotension, gleichzeitig eine verminderte renale Perfusion erfolgte (16).

Prostaglandin E1 und kompetitive **Adenosinantagonisten** weisen gute Ansätze in der Vorbeugung von KIN auf (50). Gurgowski et. al zeigten in einer Studie mit dem Prostaglandin-Analogon Misoprostol eine signifikante Verminderung des Abfalles der Kreatininclearance (31).

Adenosin, dessen Sekretion durch KM angeregt wird und eine Vasokonstriktion in den Vas efferens verursacht, kann durch Theophyllin oder Aminophylline gehemmt werden. Allerdings gibt es auch hier keine eindeutige Studienlage aufgrund zu unterschiedlicher Studiendesigns (45;26;24;51).

Diuretika

Durch den positiven Erfolg der Hydratation erhoffte man sich durch Steigerung der Diurese eine weitere Verbesserung hinsichtlich der

KIN. Studien mit Mannitol und Furosemid zeigten aber eher eine erhöhte Inzidenzrate. Mannitol erhöhte die intrarenale Produktion von Adenosin und damit die Vasokonstriktion innerhalb der Niere mit der Folge einer schlechten Nierendurchblutung. Furosemid bewirkt vermutlich eine Hypovolämie mit ebenfalls negativen Auswirkungen auf die Nierendurchblutung (101;103).

I.2 Kontrastmittel

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 (25).

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.

Kontrastmittel	Iodgehalt (mg/ml)	Viskosität (37°C) (mPa·s)	Osmolalität (37°C) (mOsm/kg H ₂ O)
<u>Nicht ionisch</u>			
Iopromid	300	4,7	607
Iopamidol	300	4,7	644
Iohexol	300	6,1	685
Ioversol	300	5,8	661
Iomeprol	300	4,5	521
Iodixanol	320	11,4	290
Iotrolanum	300	8,4	290
<u>Ionisch- hochosmolar</u>			
Amidotrizoat	370	8,4	2100
<u>Ionisch niederosmolar</u>			
Ioxaglat	320	7,5	580

Tabelle 2: Chemische und physikalische Eigenschaften der Kontrastmittel (52)

Zur Klassifizierung werden sie in vier Gruppen eingeteilt:

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

Ionische Röntgen-Kontrastmittel (Röntgen-KM) bestehen aus monoaziden Monomeren und dissoziieren in wässriger Lösung in das iodtragende Anion und das positiv geladene Kation (23,27).

Nichtionische Röntgen-KM tragen keine elektrische Ladung, wobei nichtionische Monomere und nichtionische Dimere unterschieden werden. 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 Röntgen-Kontrastmittel eingesetzt. Die deutlich preiswerteren ionischen Röntgen-Kontrastmittel finden insbesondere in den USA Verwendung.

Das Nebenwirkungsspektrum von Röntgen-Kontrastmitteln 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 (25). 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 (25). Die dosisunabhängigen Reaktionen reichen von Urtikaria über Bronchospasmus bis zum Kreislaufkollaps oder Herzstillstand, wobei es sich um nicht immunologisch bedingte anaphylaktoide Reaktionen handelt (25;55).

Die Gesamtrate an Nebenwirkungen beträgt in Untersuchungen größerer Kollektive 5% mit einer Mortalitätsrate von 0,006% (23). 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 (109).

Bei den dosisabhängigen Nebenwirkungen stehen die iodinduzierte Hyperthyreose und die Nierenfunktionsverschlechterung nach i.v.- oder i.a.-Injektion von Röntgenkontrastmitteln (Rö-KM) im Vordergrund. Durch die Injektion iodhaltiger Rö-KM werden dem Patienten große Mengen Iod zugeführt und können die Gesamtiodymenge des Körpers um etwa das 1.500 bis 10.000-fache durch eine Injektion übersteigen (23). Bei vorbestehenden Schilddrüsenerkrankungen wie blande 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 Rö-KM verschlechtert werden (55). 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 (114).

I.3 Ausscheidungsurogramm

Das AUG ist neben der Sonographie das wichtigste diagnostische, bildgebende Instrument in der Urologie.

Nach der Entdeckung von Uroselectan 1929 erfolgte die Einführung von Swick und v. Lichtenberg-Swick.

Im Ausscheidungsurogramm wird dem Patienten ein nierengängiges Kontrastmittel intravenös appliziert und die renale Ausscheidung im Röntgenbild festgehalten. Zur Darstellung kommen die Nieren, Harnleiter, Blase und ggf. die Harnröhre. Atypische Ureterverläufe, Doppelnieren, Blasendivertikel und Fistelgänge können so diagnostiziert werden. Es lassen sich auf diese Weise die Lage, die Funktion und Hinweise auf Missbildungen der harnableitenden Organe beurteilen, sowie Rückschlüsse auf den Tonus und die Motilität des Harnleiters gezogen werden.

Vor der Applikation des Kontrastmittels sollten zur Risikominimierung hinsichtlich der Intoleranz des Patienten gegenüber dem KM eine Anamnese erfolgen, welche u.a. die Niereninsuffizienz, Medikamentenanamnese, die Frage nach vorangegangenen Kontrastmitteluntersuchungen, Allergien und weitere Risikofaktoren wie z.B. Hyperthyreose und Diabetes erfasst.

Technik: Nach Positionierung des Patienten in a.-p. Rückenlage erfolgt zunächst eine Leeraufnahme. Hiernach wird eine rasche,

direkte i.v. Applikation von 50-60ml KM (30-38%iges Iod) verabreicht.

Die erste Aufnahme erfolgt nach 3-5 Minuten, eine weitere nach 10 Minuten. Kommt es zur einer Ausscheidungsverzögerung können nach 30 + 60 Minuten und bis zu 24 Stunden nach i.v.-Gabe weitere Röntgenbilder angefertigt werden. Abbildung 1a-d zeigt die Durchführung eines AUG bei einer Nierenbeckenabgangsenge rechts. Bereits nach 5min sieht man auf der rechten Seite eine Dilatation der Nierenkelche rechts und eine Durchtrittsverzögerung des Kontrastmittels, sowie ein zartes Nierenbecken links mit zeitgerechtem Kontrastmittelabfluß.

Nach 10 Minuten (Abb. 1c) weiterhin noch nicht vollständige Darstellung des gestauten Nierenbeckens rechts, das sich erst nach 90 Minuten vollständig und III° dilatiert zeigt (Abb. 1c).

Zur besseren Darstellung des Nierenbeckens und des Kelchsystems haben sich Aufnahmen unter Kompression des Abdomens mit Hilfe eines Kompressionsbandes bewährt. Durch die Stauung kommt es zu einer vollständigeren Kontrastierung des o.g. Systems.

Eine Abwandlung des Ausscheidungsurogramms ist das Belastungsurogramm und der Wash-out-Test.

Beim Belastungsurogramm wird mit einer höheren Kontrastmittelbelastung (Infusionsurogramm) gearbeitet, wobei Obstruktionen wie intermittierende Hydronephrose oder relative Nierenbeckenabgangsengen detektiert werden können.

Beim Wash-out-Test werden nach diagnostizierter Stauung des Hohlsystems Diuretika verabreicht und hiernach die Geschwindigkeit der KM-Auswaschung beobachtet. Diese Untersuchung ist aufgrund der besseren Aussagekraft des Isotopennephrogramms (ggf. mit Belastung) und der deutlicheren Belastung obsolet.

Kontraindikationen

Durch die Gabe eines iodhaltigen Kontrastmittels kann eine Hyperthyreose bis hin zur thyreotoxischen Krise auslösen, weswegen inzwischen standartmäßig eine Bestimmung des TSH durchgeführt wird. Zur Vorbeugung ist unter Umständen eine Vorbehandlung mit Thiamazol erforderlich.

Bei Patienten mit diabetischer Mikroangiopathie, sowie bei Niereninsuffizienz ist eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit möglich, sodass bei diesem Patientengut eine strenge Indikationsstellung anzustreben ist.

Eine weiterer Risikofaktor bei KM-Gabe sind Erkrankungen mit erhöhter Eiweißausscheidung (Myelome, Morbus Kahler), da es hier nach KM-Gabe zur einer erhöhten Ausfällung der Proteine und zu einer Obstruktion der Tubuli mit konsekutiver Anurie und unter Umständen anschließender dialysepflichtiger Niereninsuffizienz kommen kann.

Komplikationen

Eine Komplikation der intravenösen Kontrastmittelgabe ist die Auslösung einer Nierenkolik, sowie das Hervorrufen einer Fornixruptur bei Harnleitersteinen mit Koliken bei gestautem Nierenbecken.

Zur Vermeidung wird hier die KM-Gabe im symptomfreien Intervall empfohlen.



Abb.1a: Abdomenleeraufnahme vor AUG

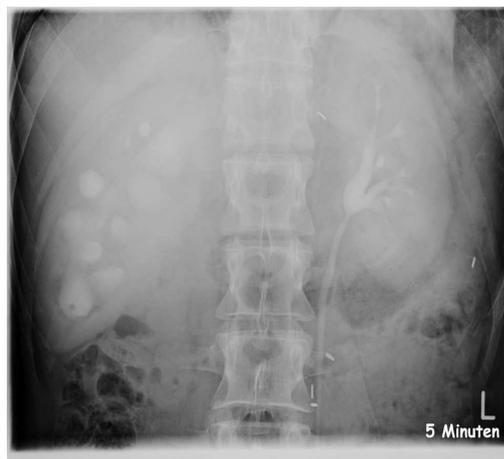


Abb. 1b: Aufnahme nach 5min



Abb. 1c: Aufnahme nach 10min



Abb. 1d: Spätaufnahme nach 90min

Abb. 1a-d: Abdruck mit freundlicher Genehmigung der Gemeinschaftspraxis Dr. med. G. Middelberg, Dr. med. G. Tieke, H. Scheer

II Zielsetzung

Zu Auswirkungen von Kontrastmittel auf die Nierenfunktion gibt es inzwischen zahlreiche Arbeiten speziell aus dem kardiologischen Bereich.

Die vorliegende retrospektive Arbeit sollte nun die Auswirkung von intravenös verabreichtem Kontrastmittel im Rahmen eines Ausscheidungsurogramms bei einem urologischen Patientengut im Hinblick auf die Entwicklung einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie untersuchen. Gleichzeitig sollten mit der Dokumentation vordefinierter Nebenerkrankungen mögliche Risikofaktoren, die die Entwicklung einer KIN beeinflussen, sowie die Einnahme vordefinierter Medikamente und deren positiven oder negativen Einfluss auf die Entstehung einer KM-Nephropathie, überprüft werden.

III Patienten, Material und Methoden

III.1 Studiendesign

Zur Beurteilung der Auswirkung von KM auf die Nierenfunktion und die Einflussnahme vorher definierter Nebenerkrankungen und Medikation erfolgte zunächst die retrospektive Erfassung sämtlicher urologischen Patienten, die innerhalb eines Jahres (01.11.2004-31.10.2005) ein AUR erhielten.

III.2 Patientenkollektiv

Einschlusskriterien

Von den 356 urologischen Patienten, die im o.g. Zeitraum ein AUR erhielten, wurde bei 150 eine Bestimmung des Serum-Kreatinins 1-2 Tage vor KM-Gabe durchgeführt, sowie eine Bestimmung nach Durchführung der Untersuchung bis 9 Tage später vorgenommen. Desweiteren wurde aus den stationären Akten das Alter, Geschlecht, urologische Erkrankung, internistische Nebenerkrankungen wie Hypertonus, Diabetes mellitus, KHK, Nikotinabusus bzw. das Fehlen von Nebenerkrankungen erfasst. Zusätzlich wurde die Einnahme von ACE-Hemmern, Ca-Antagonisten, β -Blockern und ATII-Hemmern dokumentiert.

III.3 Röntgenkontrastmittel

Bei allen Untersuchungen (n=150) wurde das Kontrastmittel Iopamidol (Solutrast 300) verwendet, wobei in den meisten Fällen (n=130) 75ml KM appliziert wurden. Abbildung 2.) zeigt die Häufigkeitsverteilung der KM-Gabe im Patientenkollektiv.

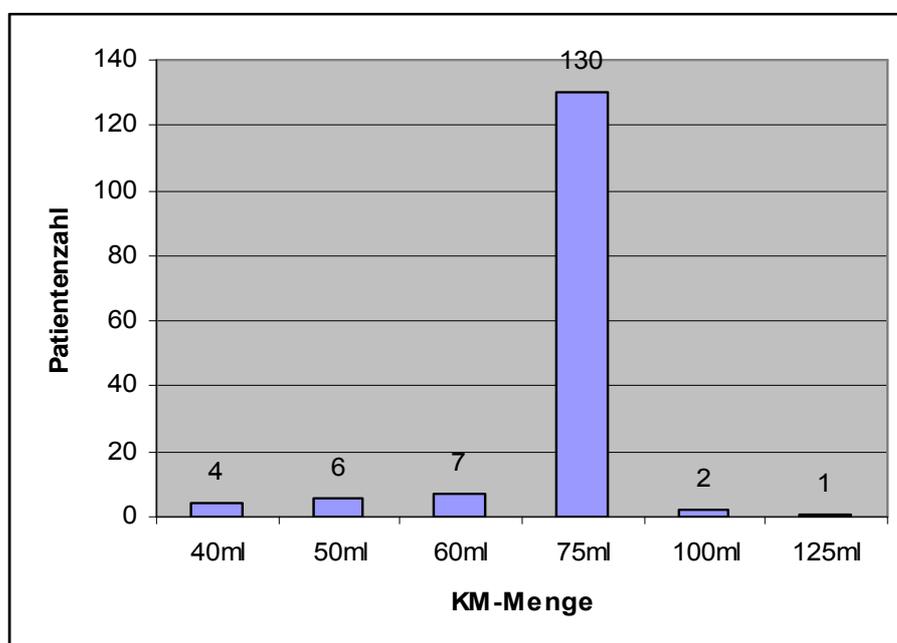


Abb.2.) Häufigkeitsverteilung der KM-Menge im Patientenkollektiv (n=150)

Bei Iopamidol handelt es sich um ein wasserlösliches, niedrig-osmolares, nicht-ionisierendes Agens. Die kontrastgebende Wirkung (Summenformel: $C_{17}H_{22}I_3N_3O_8$) beruht auf der absorbierenden Wirkung gegenüber Röntgenstrahlen durch die in der Verbindung stabil gebundenen Jodatome. Aufgrund der ausgeprägten Hydrophilie findet praktisch keine Bindung an Plasmaproteine statt, die Elimination erfolgt fast ausschließlich renal. Die Strukturformel von Iopamidol ist in Abbildung 3 wiedergegeben.

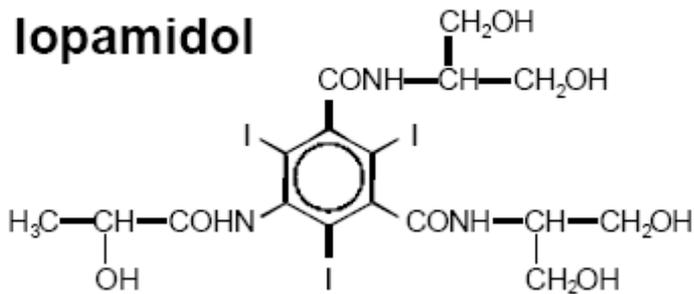


Abb.3: Strukturformel von Iopamidol

III.4 Analyse des Studienkollektives

Zur Auswertung der Daten wurden zunächst die Kriterien, die das Vorliegen einer KIN definieren, wie folgt festgelegt:

- I.) Ein 25%iger Anstieg des Serumkreatinins im Vergleich zum Ausgangswert
- II.) eine absolute Steigerung des Kreatinins $\geq 0,5$ mg/dl
- III.) ein Abfall der glomerulären Filtrationsrate, die über die Gleichung der MDRD-Studie bestimmt wurde um $> 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert

IV Ergebnisse

IV.1 Gesamtpatientenkollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus 150 Patienten, die im Zeitraum von einem Jahr ein AUR erhielten. Abbildung 4 zeigt die Geschlechtsverteilung innerhalb des Kollektivs. Wobei das männliche Geschlecht mit $n= 107$, entsprechend 71,3% im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht ($n=43$) entsprechend 28,7% dominiert.

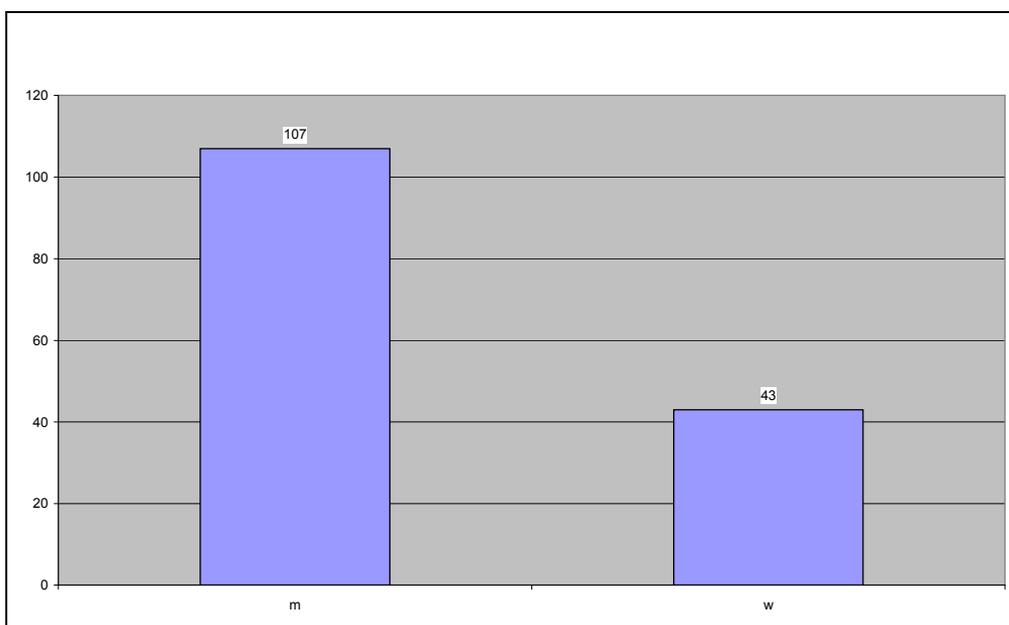


Abb.4: Geschlechtsverteilung im Patientenkollektiv (n=150)

Die Altersverteilung spiegelt sich Abbildung 5 wieder. Hier zeigt sich das Gros des urologischen Patientenklentels mit einer Mehrzahl der

Patienten älter als 50 Jahre; das Durchschnittsalter lag bei 62,6 Jahren

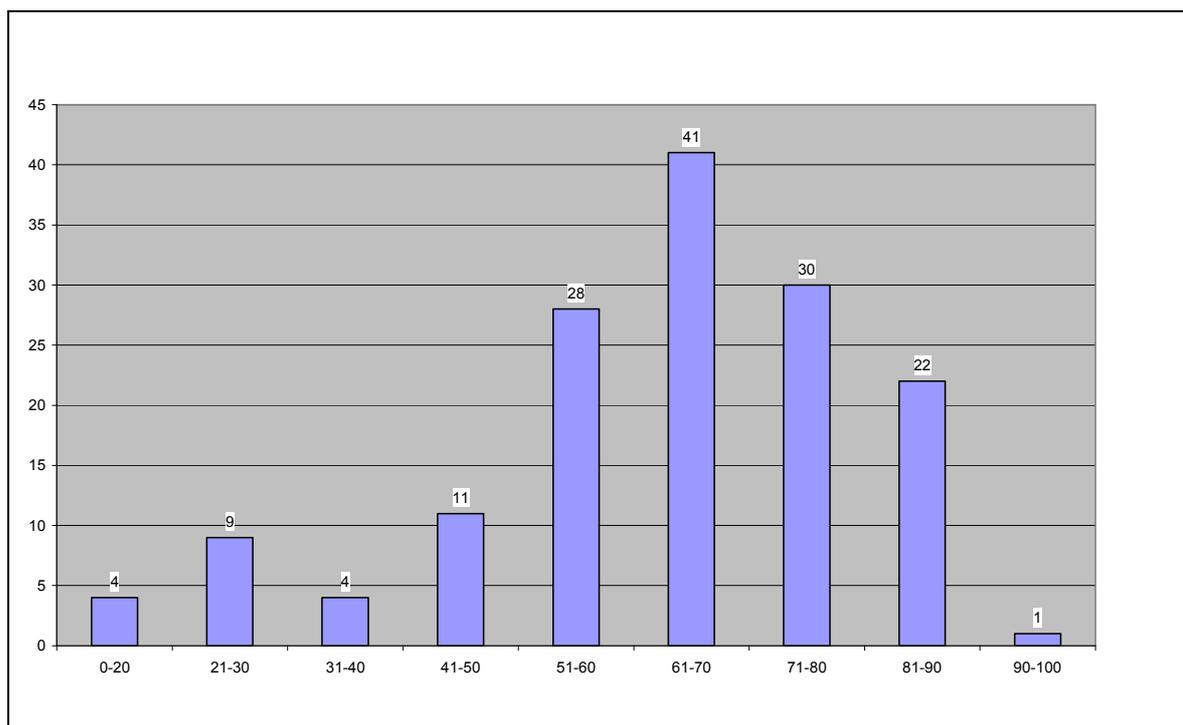


Abb.5: Altersverteilung der 150 ausgewerteten Patienten

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der urologischen Grunderkrankungen, wobei hier die Blasen Tumoren (20%), die benigne Prostatahyperplasie (12%), die Nierentumoren (11%) und das Prostata-Ca (10%) den Hauptteil des Patientengutes ausmachen.

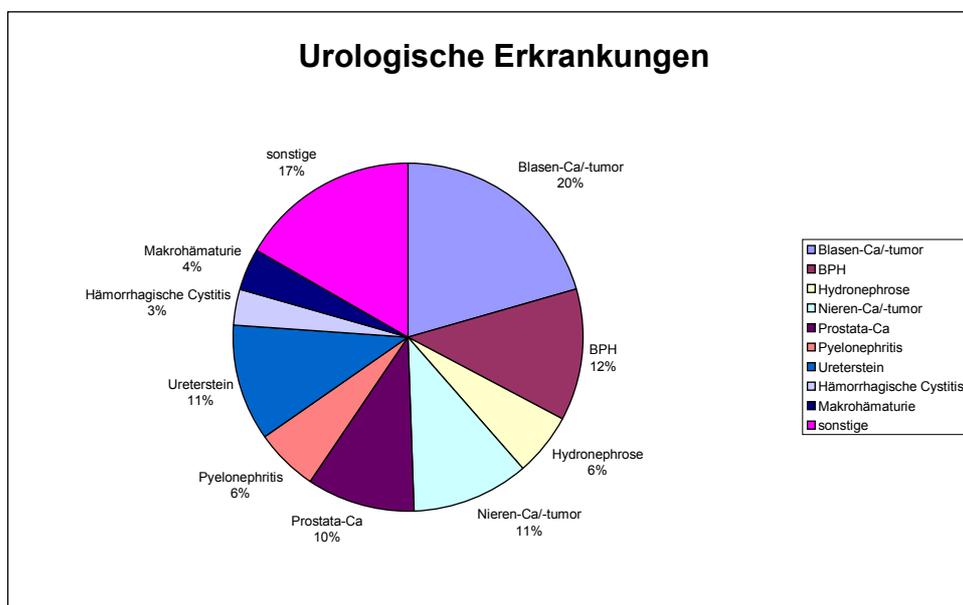


Abb.6: Urologische Erkrankungen (n=150)

38% der Patienten, die ein AUR erhielten, weisen keine bzw. keine der definierten Nebenerkrankungen auf, 34% erkrankten an Hypertonus, 11% an Diabetes mellitus, 11% gaben an zu rauchen, sowie 6% mit KHK.

Mehrfacherkrankungen wurden in dieser Fragestellung in sofern nicht berücksichtigt, als dass jede Erkrankung für sich aufgeschlüsselt wurde. Daraus folgt eine erhöhte Anzahl an Nebendiagnosen (ND) im Verhältnis zum Patientengut.

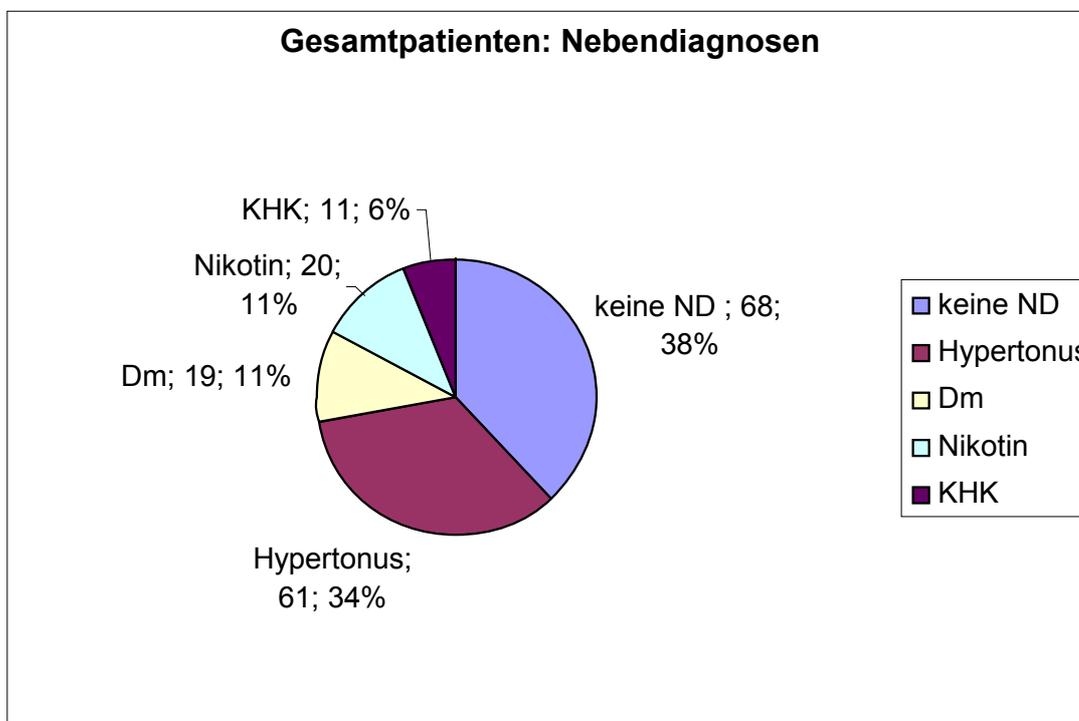


Abb. 7: Nebendiagnosen der n=150 Patienten

Die vordefinierte Medikation des Gesamtkollektivs ist in Abb. 8 wiedergegeben, 51% der Patienten nahmen keine der vier untersuchten Medikamente ein, 20% β -Blocker, 15% ACE-Hemmer, 16% Ca-Antagonisten und 9% ATII-Hemmer.

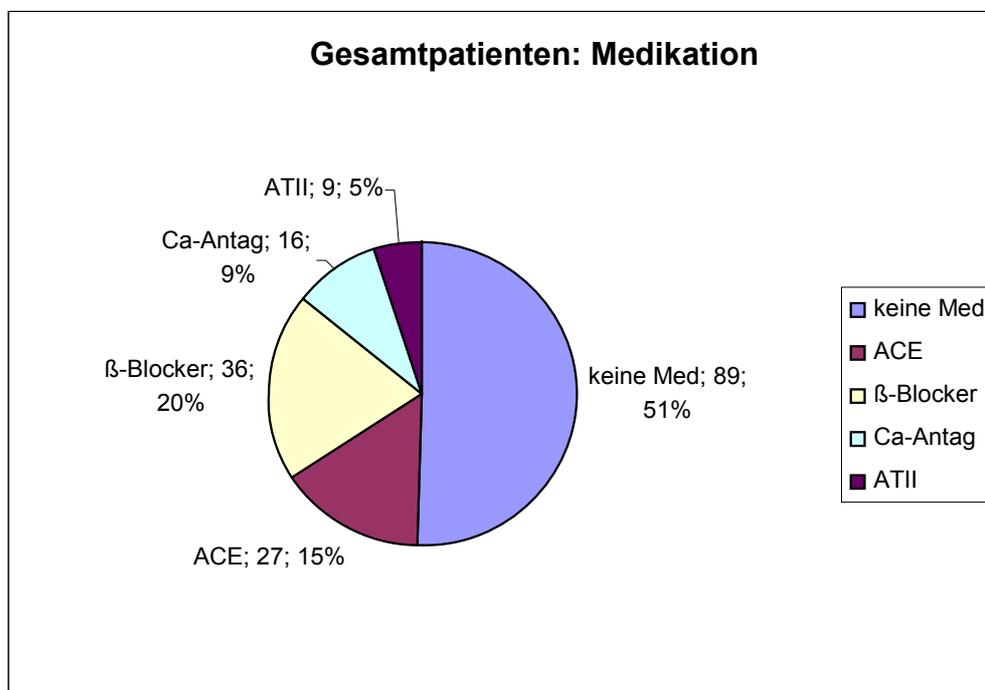


Abb. 8: Medikation im Gesamtpatientenkollektiv (n=150)

Unter Anwendung der o.g. KIN-Kriterien teilt sich das Patientengut in 2 Gruppen

- a) Patienten ohne KIN-Kriterien n= 124
- b) Patienten mit KIN-Kriterien n=26

IV.2 Patienten nach AUR ohne KIN-Kriterien (a)

Die Geschlechtsverteilung bei den Patienten der Gruppe a (n=124) stellt sich im Abbildung 9 dar. 71% (n=88) der Patienten war männlichen Geschlechts, weiblichen dementsprechend 29% (n=36).

Im Vergleich zur Gesamtpatientenzahl und zur KIN-Gruppe ergaben sich hier nahezu identische Werte.

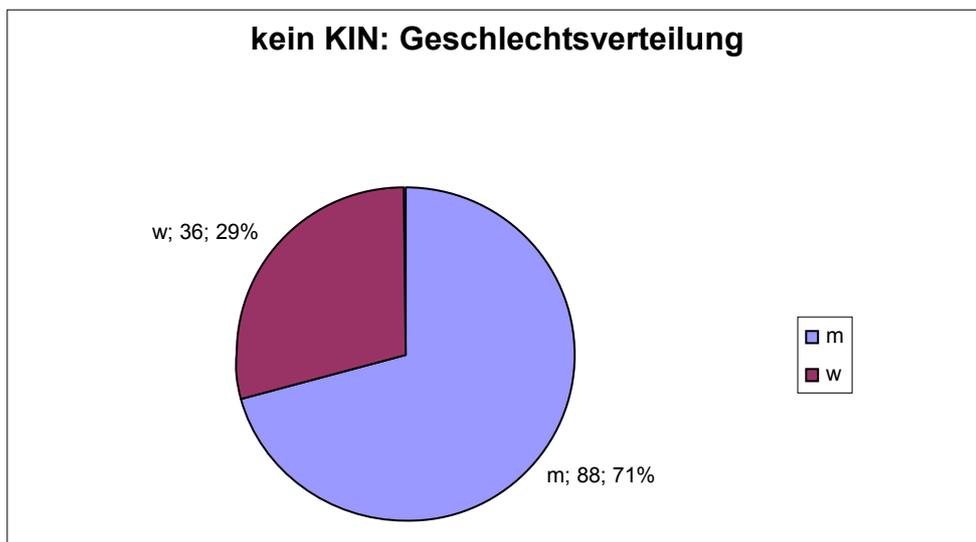


Abb 9: Geschlechterverteilung im Patientengut ohne KIN-Kriterien (n=124)

Die Altersverteilung (Abb.10) zeigt wie im Gesamtpatientengut und in der Gruppe mit pathologischer Erhöhung der Nierenwerte eine Mehrheit >50 Jahre. Das Durchschnittsalter betrug 62,7 Jahre.

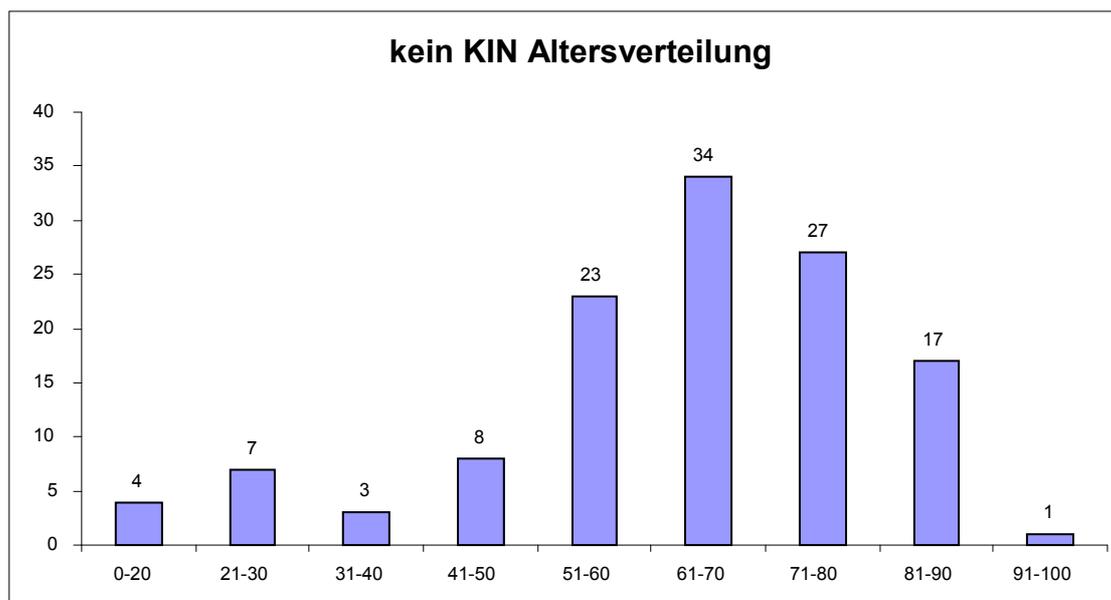


Abb. 10: Altersverteilung in der Patientengruppe a (n=124)

Die Abbildung 11 gibt die Verteilung der Nebendiagnosen in der Gruppe a wieder.

41% (n=59) gaben keine Nebendiagnosen an, 32% (n=47) einen Hypertonus, 10% (n=15) einen Diabetes mellitus, 10% (n=14) gaben an, zu rauchen, 7% (n=10) KHK. Somit zeigt sich, dass ein hoher Prozentsatz der Patienten an klassischen kardiologisch-vaskulären Risikofaktoren leidet.

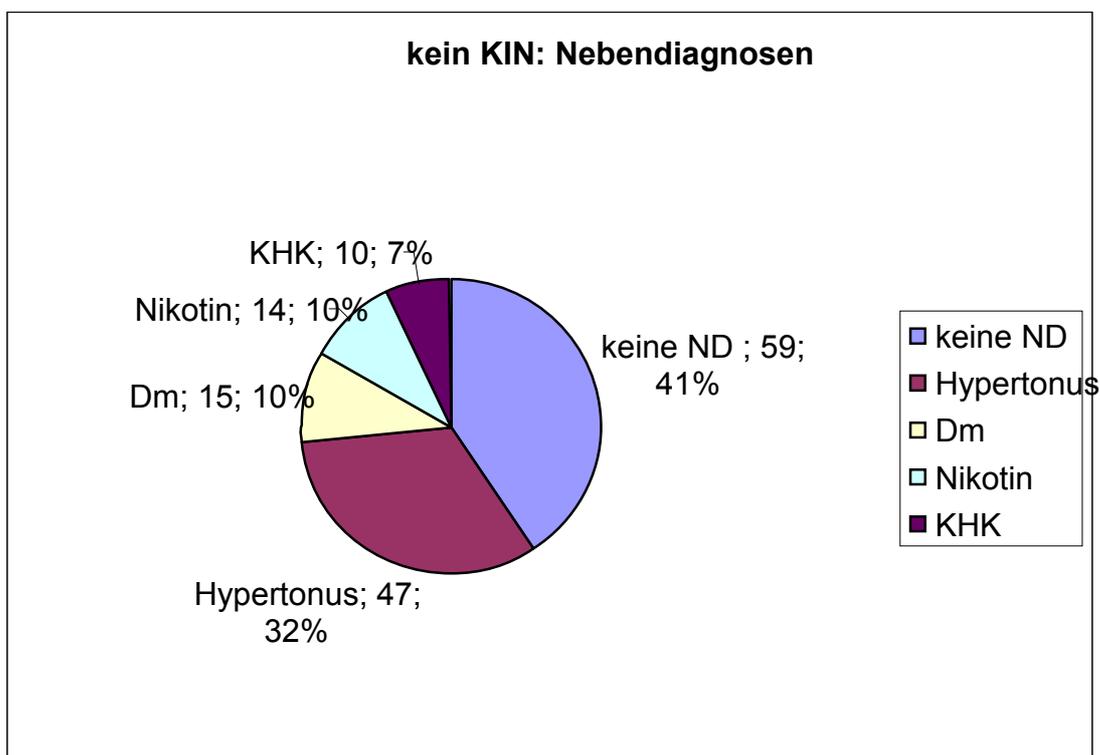


Abb.11: Nebendiagnosen in der Patientengruppe a (n=124)

Die Medikation der Gruppe a wird in Abb.12 dargestellt. 76 der Patienten gaben an, keine der untersuchten Medikamente einzunehmen, 18 (12%) nahmen ACE-Hemmer ein, 31 (21%)

Betablocker. Ca-Antagonisten wurden von 15 (10%) und ATII-Hemmer bei 8 (5%) der Patienten vermerkt.

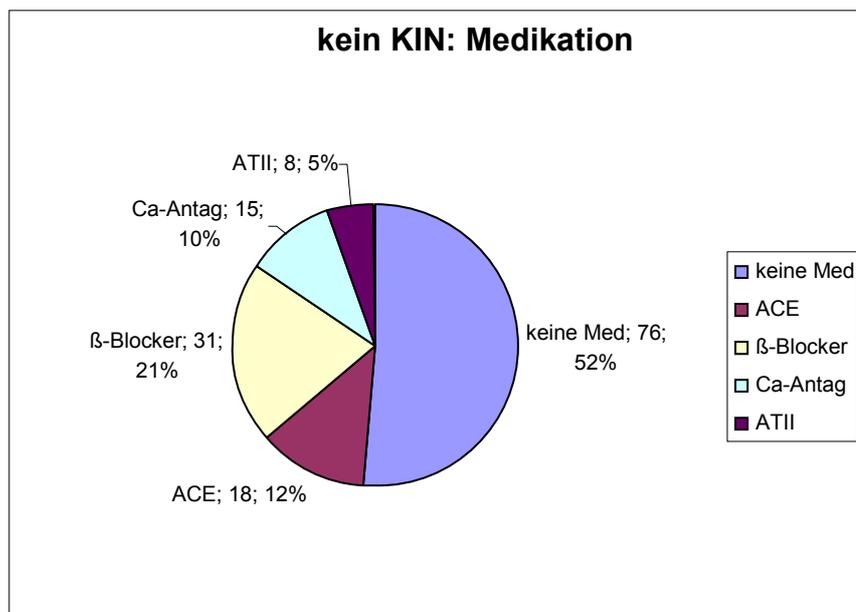


Abb. 12: Medikation in der Patientengruppe a (n=124)

IV.3 Patienten nach AUR mit KIN-Kriterien (b)

In der folgenden Abbildung 14 ist die Geschlechtsverteilung des Patientengutes wiedergegeben, auf die die KIN-Kriterien Anwendung fanden. 73% (n=19) waren männlich (m), 27% (n=7) weiblich(w).

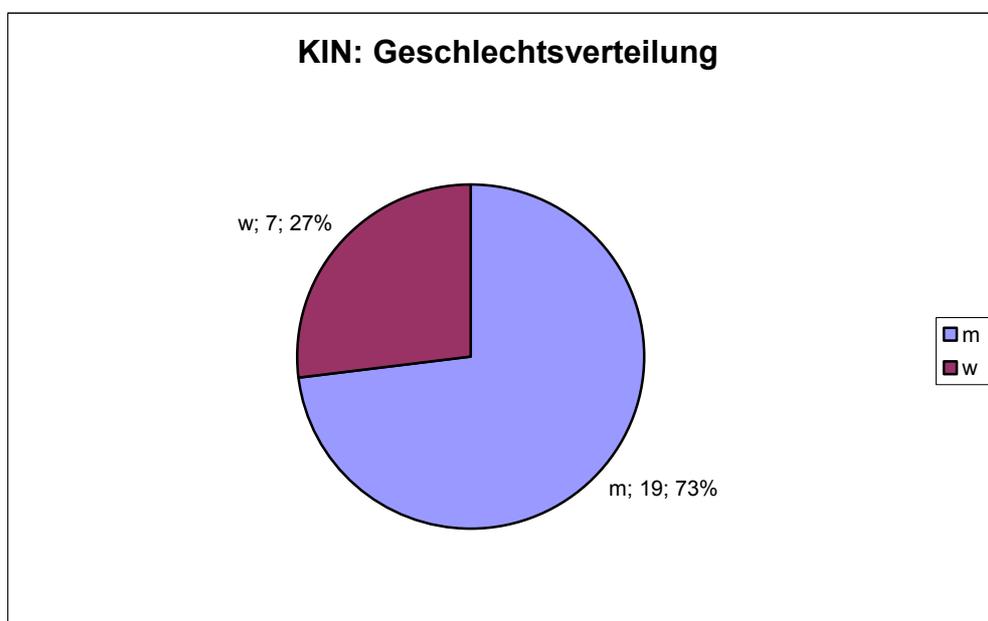


Abb.14: Geschlechtsverteilung der Patienten mit Erfüllung der KIN-Kriterien (n=26)

Die Altersverteilung (Abb. 15) der Gruppe b zeigt 26% (n=7) der Patienten in einem Alter zwischen 61-70, 19% (n=5) zwischen 51-60, sowie 81-90, 12% (n=3) zwischen 71-80, 12% (n=3) zwischen 41-50, 8% (n=2) zwischen 21-30, 4% (n=1) zwischen 31-40. Die Altersgruppen zwischen 0-20 und 91-100 waren nicht vertreten. Der Altersdurchschnitt war ähnlich wie in der Nicht-KIN-Gruppe 62,2 Jahre.

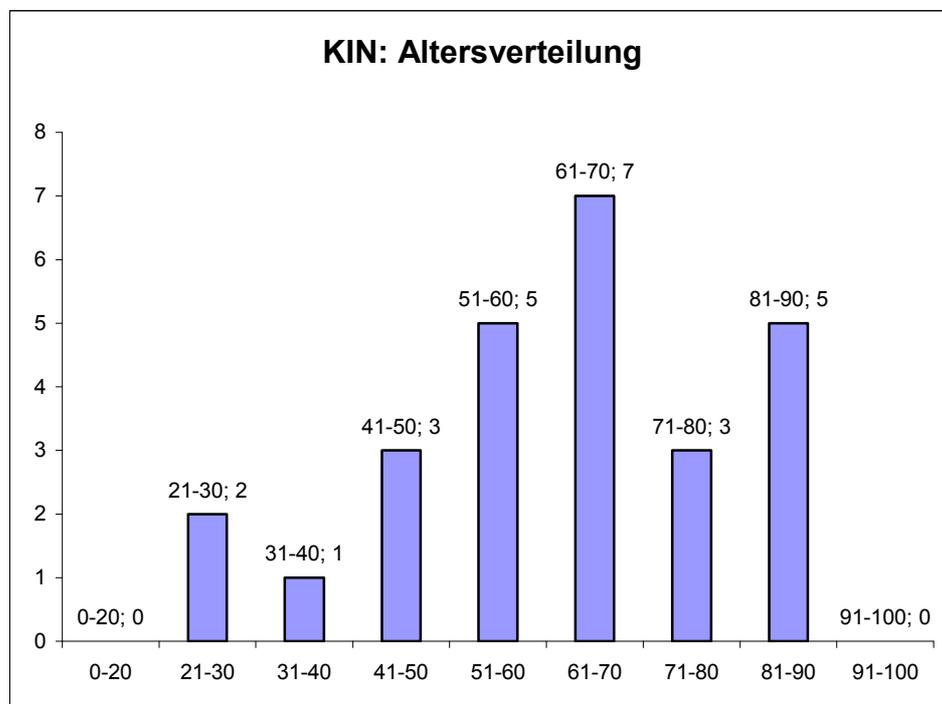


Abb.15: Altersverteilung der Patienten mit Erfüllung der KIN-Kriterien (n=26)

Die Nebendiagnosen der Patienten der „KIN-Gruppe“ - in Abbildung 16 dargestellt- verteilen sich wie folgt: 26%, d.h. 9 Patienten wiesen keine Nebendiagnose auf, 41% (n=14) einen Hypertonus, 12% (n=4) einen Diabetes mellitus, 18% (n=6) Nikotin und 3% (n=1) eine KHK.

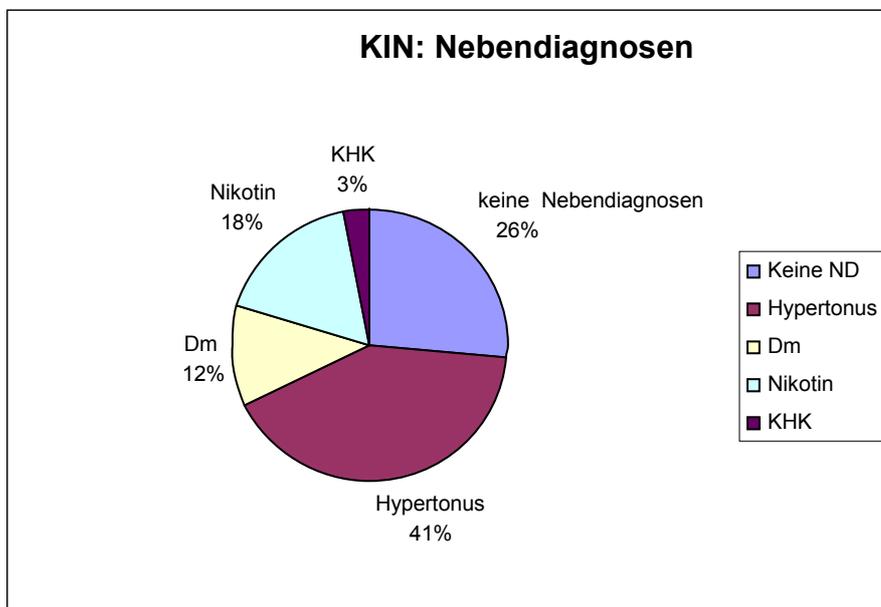


Abb.16: Nebendiagnosen Gruppe b (n=26)

Die Verteilung der Medikamente zeigt Abb. 17.

Ein Großteil der Patienten mit Erfüllung der KIN-Kriterien nach AUR wiesen keine Medikation auf (46% n=13), 31% (n=7) nahmen ACE-Hemmer ein. β -Blocker wurden bei 17% (n=2) dokumentiert, sowie bei je 3% (n=1) Ca-Antagonisten und AT II-Hemmer

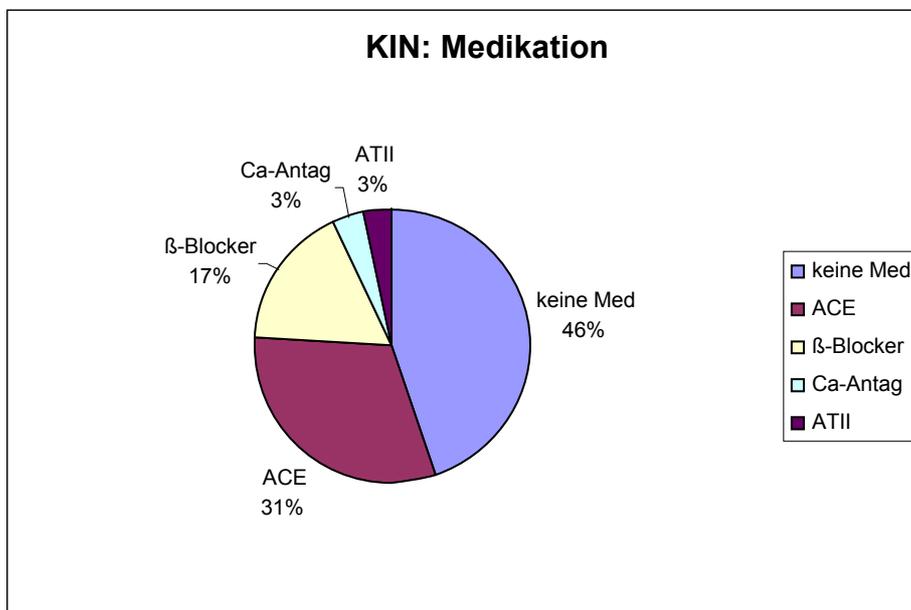


Abb.17: Medikation Gruppe b (n=26)

Tabelle 3 zeigt die Unterteilung bzw. Gegenüberstellung der Patienten nach AUR-Gabe unter Berücksichtigung der festgelegten KIN-Kriterien.

a) Pat. ohne Erfüllung der KIN-Kriterien

b) Pat. mit Erfüllung der KIN-Kriterien

Patientengruppe	a)	b)	Veränderung Gruppe b zu a	
			absolut	relativ
Gesamtzahl	124	26		
Keine Nebendiagnose	59 (41%)	9 (26%)	~0,63	-37%
Hypertonus	47 (32%)	14 (41%)	~1,28	+28%
Diabetes	15 (10%)	4 (12%)	1,2	+20%
Nikotin	14 (10%)	6 (18%)	1,8	+80%
KHK	10 (7%)	1 (3%)	~0,43	-57%
Keine Medikation	76 (52%)	13 (46%)	~0,88	-12%
β-Blocker	18 (12%)	9 (31%)	~2,58	+158%
ACE-Hemmer	31 (21%)	5 (17%)	~0,81	-19%
Ca-Antagonist	15 (10%)	1 (3%)	0,3	-70%
ATII-Hemmer	8 (5%)	1 (3%)	0,6	-40%

Tab.3: Auswertung des Patientengutes hinsichtlich der KIN-Kriterien

Bei den Patienten ohne Nebendiagnosen ergab sich ein Verhältnis von 41% bei den Patienten, auf die die KIN-Kriterien nicht anzuwenden waren, zu 26% bei den Patienten der Gruppe b), was

einer Reduktion um den Faktor 0,63 bzw. 37% entspricht. Der Hypertonus wies eine Majorität bei den Patienten der KIN-Gruppe (41%) auf, während in der Nicht-KIN-Gruppe 32% einen Hypertonus als Nebendiagnose aufwiesen; entsprechend einem Unterschied von 1,28 (+28%).

Hinsichtlich des Diabetes gab es im untersuchten Patientengut nur geringe Unterschiede. So wiesen 10% der Patienten der Gruppe a) einen Diabetes mellitus auf im Vergleich zur Gruppe b) mit 12% (x1,2 bzw. + 20%)

Beim Nikotinabusus war eine Abweichung von 80% zwischen Gruppe a: 10% und Gruppe b: 18% nachzuweisen.

Die KHK wiederum war mit 3% in der KIN-Gruppe zu 5% in der Nicht-KIN-Gruppe vertreten, was einem Unterschied von 57 Prozentpunkten entspricht.

Bei der KIN-Gruppe gaben im Verhältnis 12% weniger Patienten an kein Medikament einzunehmen, als in der Gruppe a.

Ein deutlicher Unterschied war bei den β -Blockern zu vermerken, wo eine Differenz von +158% im Vergleich der beiden Patientengruppen nachzuweisen war, bei einer deutlichen Mehrheit in der KIN-Gruppe.

Pat. mit KIN erhalten weniger ACE-Hemmer (-19%), Ca-Antagonisten (-70%) und ATII-Hemmern (-40%), was die Frage aufwirft, ob hier ein nephroprotektiver Effekt gegenüber der Entwicklung einer KIN zu postulieren ist.

IV.4 Signifikanzprüfung

Im Folgenden sollte geprüft werden, ob zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Begleiterkrankung oder –medikation besteht. Hierfür wurde der Chi-Quadrat (χ^2)-Vierfeldertest angewandt. Er dient dazu, die Häufigkeit eines Merkmals in zwei stochastisch unabhängigen Gruppen zu vergleichen und zugleich die Frage nach der Signifikanz des Testes zu beantworten. Bei der Frage, ob eine medizinische Maßnahme wirksam ist oder nicht, ist der Vierfeldertest sehr hilfreich, da er sich auf das Hauptentscheidungskriterium konzentriert.

	Erfolg	Misserfolg	Summe
Stichprobe 1	a	b	a+b
Stichprobe 2	c	d	c+d
Summe	a+c	b+d	n=a+b+c+d

Tabelle 4: Beispieltabelle zur Errechnung der Prüfsumme

Um festzustellen, ob der Unterschied zwischen den Stichproben wesentlich ist und wie groß die Wahrscheinlichkeit für einen Zufallsbefund ist, wird zunächst die Prüfsumme nach folgender Formel berechnet:

$$\widehat{\chi^2} = \frac{n \cdot (a \cdot d - c \cdot b)^2}{(a + c) \cdot (b + d) \cdot (a + b) \cdot (c + d)}$$

Errechnet sich eine Prüfsumme, die kleiner als 3,841 ist, dann konnte der Test nicht nachweisen, dass ein signifikanter Unterschied besteht. Errechnet sich dagegen eine Prüfsumme, die gleich oder größer 3,841 ist, so besteht zwischen den Stichproben ein signifikanter Unterschied.

Auswertung:

	KIN	Kein KIN	Summe
Keine Nebendiagnose	9	59	68
Nebendiagnose	17	65	82
Summe	26	124	n=150

Tabelle 5: Signifikanzprüfung Nebendiagnosen/keine Nebendiagnosen

Nach Anwendung der o.g. Gleichung ergibt sich im Falle der Nebendiagnosen eine Prüfsumme von $X^2 = 1,46$. (Tab.5). Somit besteht keine Signifikanz zwischen den beiden Stichproben.

	KIN	Keine KIN	Summe
Hypertonus	14	47	61
Kein Hypertonus	12	77	89
Summe	26	124	n=150

Tabelle 6: Signifikanzprüfung Hypertonus/kein Hypertonus

Ebenfalls keine Signifikanz (Prüfsumme $X^2 = 2,3$) ergab sich bei der Überprüfung der beiden Patientengruppen im Hinblick auf einen vorbekannten Hypertonus (Tab.6).

	KIN	Kein KIN	Summe
Diabetes	4	15	19
Kein Diabetes	22	109	131
Summe	26	124	n=150

Tabelle 7: Signifikanzprüfung Diabetes/kein Diabetes

Tabelle 7 gibt die bekannten Zahlen hinsichtlich eines vorhandenen Diabetes mellitus wieder. Die Prüfsumme ergab hier $X^2=0,21$, was nach o.g. Definition kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Prüfsummen bedeutet.

	KIN	Kein KIN	Summe
Nikotinabusus	6	14	20
Kein Nikotinabusus	20	110	130
Summe	26	124	n=150

Tabelle 8: Signifikanzprüfung Nikotin/kein Nikotin

	KIN	Kein KIN	Summe
KHK	1	10	11
Keine KHK	25	114	139
Summe	26	124	n=150

Tabelle 9: Signifikanzprüfung KHK/keine KHK

Hinsichtlich der Angabe eines Nikotinabusus und einer KHK ergaben die beiden Prüfgruppen (KIN/kein KIN) ebenfalls keine bedeutsame Differenz zwischen den beiden Gruppen (Tab. 8: Prüfsumme $X^2=2,58$ + Tab. 9: $X^2=0,56$)

Somit ergibt sich nach Durchführung des Signifikanztestes bei keinem der kardio-vaskulären Risikofaktoren ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Prüfgruppen.

Ebenfalls überprüft wurde die Signifikanz bezüglich der Begleitmedikation und der Entwicklung einer KIN.

	KIN	Kein KIN	Summe
Keine Med.	13	76	89
Med	13	48	61
Summe	26	124	n=150

Tabelle 10: Signifikanzprüfung (Medikation/keine Medikation)

Tab. 10 gibt zunächst die Zahlen hinsichtlich einer generellen Begleitmedikation und der Entwicklung einer kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung wieder. Die Prüfsumme ergab $X^2=1,14$ und somit keine Signifikanz zwischen der Angabe eine Medikation und keiner Begleitmedikation und der Entwicklung einer KIN.

	KIN	Kein KIN	Summe
ACE-Hemmer	9	18	27
Kein ACE	17	106	123
Summe	26	124	n=150

Tabelle 11: Signifikanzprüfung Einnahme eines ACE-Hemmers/keines ACE-Hemmers

Allein die Signifikanzprüfung hinsichtlich der Einnahme von ACE-Hemmern ergab eine Prüfsumme von $X^2 > 3,841$ (Tab. 11: Prüfsumme $X^2 = 5,88$) und somit eine Signifikanz zwischen den beiden Prüfgruppen.

	KIN	Kein KIN	Summe
β-Blocker	5	31	36
Keine β-Blocker	21	93	114
Summe	26	124	n=150

Tabelle 12: Signifikanzprüfung Betablocker/keine Betablocker ($X^2 = 0,39$)

Bei dem direkten Vergleich war bei den Betablockern eine 158%ige Steigerung von der Nicht-KIN- zur KIN-Gruppe zu verzeichnen. Trotzdem ergab die Signifikanzprüfung eine Summe von $X^2 = 0,39$ und somit ebenfalls keinen wesentlichen Unterschied zwischen den beiden Gruppe (Tab. 12).

	KIN	Kein KIN	Summe
Ca-Antagonisten	1	25	26
Keine Ca-Antagonisten	25	109	134
Summe	26	124	n=150

Tabelle 13: Signifikanzprüfung Ca-Antagonisten/keine Ca-Antagonisten ($X^2=3,56$)

In Tabelle 13 und 14 sind die Werte hinsichtlich der Überprüfung der Signifikanz in Bezug auf Ca-Antagonisten und AT-II-Hemmern wiedergegeben.

	KIN	Kein KIN	Summe
AT-II-Hemmer	1	8	9
Keine AT-II-Hemmer	25	116	141
Summe	26	124	n=150

Tabelle 14: Signifikanzprüfung AT-II-Hemmer/keine AT-II-Hemmer ($X^2=0,26$)

Bei beiden Untersuchungsgruppen fand sich kein signifikanter Unterschied unter Verwendung des Chi-Quadrat-Vierfeldertestes. Es fanden sich Prüfsummen von $X^2=3,56$ für die Einnahme von Ca-Antagonisten und $X^2=0,26$ für die AT-II-Hemmer.

IV.5 Risikostratifizierungsscore

Zuletzt wurden die beiden Patientengruppen noch hinsichtlich des oben beschriebenen Risikostratifizierungsscores beurteilt, wobei aber nicht alle im Score enthaltenen Risikofaktoren bei der Datenerhebung im Vorfeld aufgenommen wurden (Intraaortale Ballonpumpe, Hypotonie, Herzinsuffizienz + Anämie).

Nach der Auswertung zeigen 76% (n=95) der Patienten ohne KIN-Kriterien nach AUR ein Risikoscore von 0-5, was ein KIN-Risiko von 7,5% bedeutet. 18% (n=22) wiesen ein Risiko von 14% auf (Scorepunktzahl 6-10), sowie 7 Patienten, was einen Anteil von 6% entspricht, erreichten die Scorepunktzahl 11-16 mit einem Risiko von 26,1%.

Tabelle 15 zeigt die Verteilung innerhalb der Patienten ohne KIN-Kriterien, sowie Abbildung 18 die prozentuale Häufigkeit in dieser Gruppe.

Score	Patienten	KIN-Risiko
0-5	95	7,5%
6-10	22	14%
11-16	7	26,1%
>16	0	57,3%

Tabelle 15: Risikostratifizierungsscore innerhalb der Patienten ohne KIN-Kriterien (n=124)

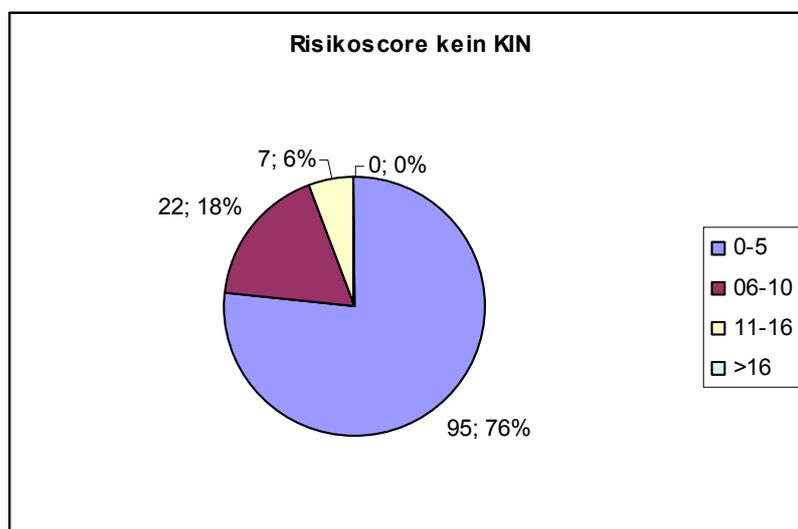


Abbildung 18: Prozentuale Verteilung der Patienten innerhalb der Patienten ohne KIN-Kriterien in Bezug auf den ermittelten Risikoscore (n=124)

Auf gleiche Weise wurden die Patienten mit Kontrastmittelinduzierter Nephropathie erfasst.

Wie aus der Tabelle 16 bzw. Abbildung 19 zu entnehmen ist, erlangten 22 KIN-Patienten (85%) einen Score von 0-5 (Risiko von 7,5%), sowie 4 (15%) von 6-10, was einem möglichen Risiko nach KM-Gabe eine KIN zu entwickeln von 14% entspricht.

Score	Patienten	KIN-Risiko
0-5	22	7,5%
6-10	4	14%
11-16	0	26,1%
>16	0	57,3%

Tabelle 16: Risikostratifizierungsscore innerhalb der Patienten mit KIN-Kriterien

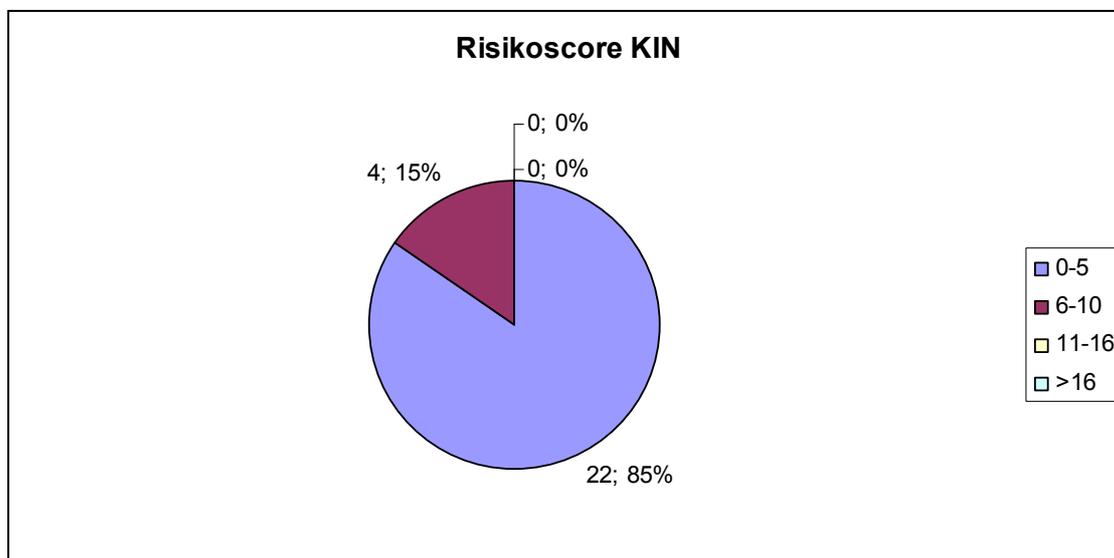


Abbildung 19: Prozentuale Verteilung der Patienten innerhalb der Patienten mit KIN-Kriterien in Bezug auf den ermittelten Risikoscore (n=24)

Vergleicht man die beiden Gruppen miteinander, weisen die Patienten, die nicht in die KIN-Kriterien fallen, im Verhältnis einen höheren Risikoscore auf, als diejenigen der KIN-Gruppe. In der niedrigsten Scoreverteilung zwischen 0-5 wies die Gruppe a einen Anteil von 76% (n=95) auf, die der Gruppe b einen von 83% (n=22), was eine absolute Differenz von 7% oder eine relative Steigerung von ~8,5% bedeutet. In der Scoregruppe von 6-10 zeigt die Nicht-KIN-Gruppe einen Anteil von 18% im Gegensatz zu den 15% der KIN-Gruppe, was wiederum einen absoluten Unterschied von -3% (relativ ~-15%)

Die nächsthöhere Scorestufe von 11-16 kommt nur in der Nicht-KIN-Gruppe vor, sodass hier eine Abweichung von -7% absolut bzw. 100% relativ errechnet werden kann.

Offensichtlich lässt sich der Risikostratifizierungsscore nur bedingt auf das untersuchte Patientengut anwenden, was unter Umständen an den oben angegebenen, fehlenden Scoreparametern liegen mag. Gleichzeitig muss aber auch beachtet werden, dass das Patientengut durch die vor der Röntgenuntersuchung erfassten Laborwerte vorselektioniert ist.

V.) Diskussion

Ziel der vorliegenden, retrospektiven Arbeit war es, die Auswirkung einer i.v.-Kontrastmittelgabe im Rahmen eines Ausscheidungsurogramms auf die Nierenfunktion hinsichtlich der Entwicklung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie unter Berücksichtigung von vorher definierten internistische Erkrankungen (KHK, Hypertonus, Diabetes mellitus + Nikotinabusus) und Medikationen (ACE-Hemmer, β -Blocker, Ca-Antagonisten + AT-II-Hemmern eines urologischen Patientengutes zu untersuchen.

Von den 150 Patienten, die in das Studiendesign Eingang fanden, erfüllten 26 die festgelegte Definition einer Kontrastmittelnephropathie. Dies entspricht etwa 17,3%. In der Literatur wird die Inzidenz zur Entwicklung einer KIN in der Gesamtbevölkerung mit Zahlen zwischen 0,6% (56) -14,5% (66) angegeben. Dagegen werden die Zahlen bei nierenerkrankten Patienten in einer Studie von Gruberg et al. zwischen 14,8%-55% (81;66;28) angeführt.

Das untersuchte Patientengut ist hauptsächlich der eher „nierengesunden“ Gruppe zuzuordnen, da in der Radiologischen Abteilung eine Vorselektion hinsichtlich der Nierenretentionswerte vorgenommen wird. Patienten mit erhöhten Kreatininwerten erhielten aufgrund des bekannten Risikos einer KIN erst gar kein Ausscheidungsurogramm und fanden somit logischerweise auch keinen Eingang in diese Studie.

V.1.1 Keine Nebendiagnosen/ keine Medikation

Die Patientenanzahl ohne studienrelevante Nebendiagnosen betrug $n=68$, wovon 59 die KIN-Kriterien nicht erfüllten, was einem Anteil von 41% entspricht. Im Vergleich dazu wurde bei 9 Patienten (26% der Gesamt-KIN-Patienten des Kollektivs) eine Kontrastmittelinduzierte Nephropathie detektiert. Das entspricht ein Steigerung um den Faktor $\sim 1,57$ bzw. um 57%, d.h. ein geringeres Risiko hinsichtlich der Entwicklung einer KIN bei Patienten ohne Nebendiagnosen.

Gleichzeitig haben 46% ($n=13$) der KIN-Patienten die Einnahme keines der vordefinierten Medikamente angegeben, während es in der Gegengruppe 52% ($n=76$) waren. Dies bedeutet eine Steigerung von der KIN-Gruppe zur Nicht-KIN-Gruppe von $\sim 1,13$ bzw. 13% und lässt sich dahingehend interpretieren, dass generell die Patienten ohne Medikamenteneinnahme ein geringeres Risiko eine Kontrastmittelinduzierte Nephropathie zu entwickeln, haben.

Dieses Ergebnis bestätigt die gängigen Aussagen der Literatur, in denen, wie oben schon erwähnt, ein allgemeines Risiko eine Kontrastmittelnephropathie zu erleiden bei 0,6-14,5% liegt, bzw. bei 14,8-55% bei Nierenerkrankten. Dass das Ergebnis zwischen diesen Gruppen liegt, ist vermutlich darin begründet, dass nicht alle nephrotoxischen Nebenerkrankungen oder Medikationen Eingang in diese Studie fanden. Ebenfalls wird die Erkrankung, die zur

Kontrastmitteluntersuchung führte nicht berücksichtigt. Ebenfalls außer Acht gelassen sind in diesem Fall Nebendiagnosen/ Medikamentenkombinationen.

V.1.2 Hypertonus

Von den 124 Patienten ohne Nachweis einer KIN gaben 32% (n=47) an, an Hypertonus zu leiden, die 2. Gruppe mit pathologischem Anstieg der Nierenretentionswerte zeigte in 41% der Fälle einen Hypertonus, was einen Anstieg um den Faktor $\sim 1,28$ bzw. 28% bedeutet.

Dieses Ergebnis weist also den Hypertonus als möglichen Risikofaktor für die Entwicklung einer KIN aus.

Die Hypertonie zeigt als Folgeerkrankung häufig einen Nierenschaden auf, wobei eine Wechselbeziehung zwischen den beiden Erkrankungen herrscht.

Bei bestehender Niereninsuffizienz kommt es durch erhöhte Kochsalzretention, Volumenexpansion und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Hypertonie.

Je höher der systemische Blutdruck, umso größer ist das Risiko, im Laufe des Lebens niereninsuffizient zu werden (49). So schädigt die Hypertonie durch hämodynamische und strukturelle Veränderungen im Sinne von Intimahypertrophie, Mediaverdickung und konsekutiver Stenosierung der Blutgefäße die Niere (2;84;85).

Metabolische Faktoren wie eine Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Hyperhomozysteinämie und Insulinresistenz können die renalen Läsionen potenzieren. Ebenso kommt es zur einer geringeren Freisetzung von Prostaglandinen und Stickstoffmonoxid, welche als Vasodilatoren fungieren. Durch zusätzliche Minderung der Synthese der Stoffe durch Kontrastmittel wird eine höhere Kontrastmittelsensibilität postuliert (100).

Man kann also anhand der vorliegenden Studie vermuten, dass ein Teil der Hypertoniker einen zumindest latenten Schaden der Nierenfunktion aufweisen, welcher im Falle einer Kontrastmittelgabe zu klinischer Relevanz führt.

Gleichzeitig ist das o.g. Ergebnis kritisch zu betrachten, da im vorliegenden Studiendesign die Hypertonie aufgrund von geringen Patientenzahlen als einzelne Entität aufgeführt wird. Andere, ebenfalls vorhandene, möglicherweise nephrotoxische Diagnosen sind hierbei außer Acht gelassen.

V.1.3 Diabetes mellitus

In der umfangreichen Literatur bezüglich der Kontrastmittelinduzierten Nephropathie hat der Diabetes mellitus hinsichtlich der Risikoeinschätzung einen besonders hohen Stellenwert. Diabetes mellitus führt zu Veränderungen an den Glomerula im Sinne einer Verbreiterung des Mesangiums, eine Verdickung der Basalmembran, sowie einer nodulären Sklerosierung der Kapillarschlingen mit Einlagerung von Hyalin.

Die Wahrscheinlichkeit gesunder Patienten ohne Risikofaktoren eine KIN zu entwickeln, liegt bei 1,2-1,6% (72), wird als Nebendiagnose ein Diabetes angegeben, steigt das Risiko auf 10% an (54). Andere Quellen geben den Diabetes mellitus allgemein mit 5,7 bis 29,4% als Risikofaktor an ohne Unterschied, ob es sich um einen Typ 1 oder Typ 2 Diabetes handelt. Je nach Stadium der Erkrankung muss das Risiko differenziert eingeschätzt werden. Wesentlich ist dabei die Beobachtung, dass Diabetiker mit erhaltener Nierenfunktion ohne zusätzliche Risikofaktoren ein ähnlich geringes Risiko wie gesunde Menschen haben (58).

In der vorliegenden Arbeit weisen 10% der nicht an einer KIN leidenden Patienten einen Diabetes mellitus auf, während es in der erkrankten Gruppe 12% sind. Das Risiko ist somit um das 1,2fache bzw. 20% erhöht.

V.1.4 Nikotin

In einer Studie mit 40619 Teilnehmern zwischen 28 und 75 Jahren konnte nachgewiesen werden, dass Rauchen mit einer Mikroalbuminurie assoziiert ist, was als Zeichen für eine Nierenschädigung gilt (43). Pinto-Sietsma et al. (77) zeigten, dass die Menge konsumierter Zigaretten mit einer Mikroalbuminurie positiv korreliert. Raucher mit einem Konsum von <20 Zigaretten weisen ein um das 1,92fach erhöhte Risiko zur Entwicklung einer Mikroalbuminurie bzw. bei einem Konsum >20 ein Risiko, welches um den Faktor 2,15 erhöht ist, auf.

In einer weiteren prospektiven Studie mit mehr als 23.500 Teilnehmern postulieren Haroun et al., dass 31% der chronischen Nierenerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung allein auf das Rauchen zurückzuführen sind (35).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass 18% der Patienten, die unter die KIN-Kriterien fielen, angegeben haben zu rauchen. In der „Nicht-KIN-Gruppe“ waren es lediglich 10%. Somit gibt es eine Steigerung um den Faktor 1,8 bzw. 80%. Leider können diese Zahlen nicht mit Angaben in der Literatur verglichen werden, da es keine Studie zur Korrelation von Nikotinabusus und Kontrastmittelinduzierter Nephropathie gibt.

Indirekt werden aber die Ergebnisse der o.g. Studien wiedergegeben, welche von einer Schädigung des Nierenparenchyms durch das Rauchen ausgehen. So auch einer Studie von Warmoth et al. (113), die einen rascheren Nierenfunktionssabfall bei rauchenden Patienten nachwies.

Auf der anderen Seite sind die o.g. Ergebnisse zurückhaltend zu werten, da keine Angaben über die Menge des Tabakkonsums gemacht werden, noch über das gleichzeitige Auftreten von nierenschädigenden Erkrankungen oder Medikation.

V.1.5 KHK

Es gibt diverse Arbeiten über chronische Nierenerkrankungen als eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (8). Über die KHK als prädiktiven Faktor hinsichtlich einer KIN scheint es keine direkte Arbeit zu geben. Allerdings wird sie als Ausdruck einer chronischen, systemischen Erkrankung im Sinne einer Arteriosklerose, die wiederum Folge eines metabolischen Syndroms, das Übergewicht, Hypertonus, Diabetes, Hyperlipidämie beinhaltet, gesehen.

Sie ist somit eng mit den bekannten Risikofaktoren vernetzt, die zur Entwicklung einer KIN beitragen bzw. ebenfalls einen schädigenden Einfluss auf das Nierenparenchym haben.

Diese Arbeit zeigt bei 7% der Nicht-KIN-Patienten das Auftreten von KHK, während es in der Patientengruppe, auf die die KIN-Kriterien Anwendung fanden, lediglich 3% (n=1) waren. Es ergibt sich hier ein um den Faktor 0,43 (-57%) geringerer Wert im Vergleich der beiden Gruppen und entspricht somit nicht der erwarteten Tendenz.

Gründe liegen hier sicherlich in der geringen Patientenzahl und anhand der vor der Röntgenuntersuchung vorgenommenen Kontrolle der Nierenretentionwerte vorselektionierten Patientengutes.

V.2.1 Betablocker

Zum Einfluss von Betablockern auf die Entwicklung einer KIN gibt es nur wenige Arbeiten. Ein Tiermodell an 32 Ratten, das von renoprotektiven Eigenschaften aufgrund renaler Vasodilatation und antioxidativen Effekten ausging, wies einen präventiven Effekt von Nebivolol nach (107).

In dieser Arbeit wiesen 31% (n=9) der Patienten, die eine KIN entwickelten eine Medikation mit einem Betablocker auf. In der Gegengruppe waren es 12% (n=18). Dies bedeutet einen Zuwachs um den Faktor ~2,58 (+158%) in der KIN-Gruppe. Dies steht in deutlichem Gegensatz zu o.g. Studie, da in der vorliegenden Studie von einer Verschlechterung der Nierenwerte unter Kontrastmittelgabe und gleichzeitiger Einnahme von Betablockern auszugehen ist.

Das Ergebnis ist allerdings kritisch zu betrachten, da auch aufgrund der Studiengröße und des Studiendesigns nicht zwischen selektiven und nicht-selektiven Betablockern unterschieden wird und in der Niere der vasokonstriktive Effekt von Renin hauptsächlich über β_1 -Rezeptoren vermittelt wird.

V.2.3 ACE-Hemmer

ACE-Hemmer greifen ins Renin-Angiotensin-System der Niere ein, in dem sie die Aktivität des Angiotensin-Converting-Enzyme kompetitiv hemmen. Somit kann keine enzymatische Aktivierung

von Angiotensin I zum vasokonstriktorischen Angiotensin II erfolgen. Ein weiterer Effekt ist die Hemmung des Abbaus des vasodilatativen Bradykinins.

An der Niere wird die Durchblutung beeinträchtigt, was bei Nierengesunden keine Gefahr darstellt. Bei Nierenarterienstenosen, Hypovolämie und Herzinsuffizienz ist allerdings eine zu starke Einschränkung der Durchblutung und damit eine weitere Nierenschädigung möglich. Dennoch sind ACE-Hemmer bei Ausschluss der o.g. Kontraindikationen, aufgrund der verringerten Progredienz von Folgeerkrankungen der Niere bei Hypertonie und Diabetes mellitus, als nephroprotektiv anzusehen (42;1).

Hinsichtlich der ACE-Hemmer in Bezug auf die KIN scheint es noch keine eindeutige Datenlage zu geben. In einer Arbeit von Cirit et al. in der 230 Patienten untersucht wurden, wird die Einnahme von ACE-Hemmern zu den beeinflussbaren Risiken zur Entwicklung einer KIN gerechnet (17).

Dagegen sagt eine randomisierte Studie von Gupta et al. mit ca. 70 Patienten aus, dass die Einnahme von ACE-Hemmern- in diesem Fall Captopril- sich nephroprotektiv bei Kontrastmittelgabe auswirkt (30).

Zur Zeit läuft noch eine Studie der kanadischen McMaster University, die die Auswirkung von ACE-Hemmern und Kontrastmitteln bei Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterziehen, untersucht.

Mit ersten Ergebnissen wird im Juli 2009 gerechnet. Die vorliegende Studie zeigte, dass 21% der Patienten, welche nicht unter die KIN-Kriterien fielen, ACE-Hemmer einnahmen. In der Gruppe mit pathologischem Anstieg der Nierenretentionswerte waren es 17%. Dies bedeutet eine Abfall um den Faktor 0,81 bzw. 19% und würde somit die o.g. Studie von Gupta et. al. bestätigen.

V.2.4 Ca-Antagonisten

Die Gruppe der Calcium-Antagonisten blockieren die Konstriktion der renalen afferenten Arteriolen und hemmen so die Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und Dauer der intrarenalen Vasokonstriktion nach Kontrastmittelgabe.

Nifedipin wurde von Russo et al. auf seine nephroprotektive Wirkung untersucht. Hierbei konnte ein positiver Effekt hinsichtlich der Vorbeugung der KIN verifiziert werden (86). Allerdings handelte es sich in dieser Studie um nierengesunde Patienten. Studien mit Risikopatienten scheinen noch auszustehen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Spangberg-Viklund et al, die eine kleine Gruppe mit normaler Nierenfunktion bzw. geringer Niereninsuffizienz unter der Gabe von Felodipin untersuchten und ebenfalls einen nephroprotektiven Effekt diagnostizierten (111). Die Aussagekraft dieser Studie muss allerdings bei der Größe des Patientengutes (n=27) sehr zurückhaltend betrachtet werden.

Letztendlich fehlt eine großangelegte randomisierte prospektive Studie hinsichtlich des Nutzens von Ca-Antagonisten.

Die vorliegende Studie zeigt, dass bei 3% der KIN-Gruppe die Einnahme von Ca-Antagonisten angegeben wurde. Im Gegensatz hierzu werden in der Gruppe ohne Anstieg der Nierenretentionswerte bei 10% der Gebrauch von Ca-Antagonisten angeführt. Dies entspricht einer Verminderung um den Faktor 0,3 bzw. 70% und reiht sich somit in die Aussagen der o.g. Studien ein. Gleichzeitig gilt auch hier die kritische Betrachtung hinsichtlich der Patientenzahlen und des retrospektiven Studiendesigns.

V.2.5 AT-II-Hemmer

Wie die ACE-Hemmer greifen auch die AT-II-Hemmer ins Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ein. Die Daueraktivierung des RAAS scheint, wie Tierversuche ergaben, an der Entwicklung einer KIN beteiligt zu sein. Andererseits ergaben weitere Arbeiten, dass eine chronische Hemmung des RAAS die Entwicklung einer KIN vermindert. Hier wird, wie gesagt, von langfristigen Effekten ausgegangen; eine kurzfristige Gabe von AT-II-Hemmern reduziert das Auftreten nicht (24;47;57).

Letztendlich gibt es zu dieser Medikamentengruppe keine eindeutige Studienlage hinsichtlich einer präventiven oder gar negativen Auswirkung in Bezug auf die Entwicklung einer Kontrastmittelinduzierten Nephropathie. Eine Studie von Rosenstock

et al. zeigte keine signifikanten Unterschiede in einer dreigeteilten Patientengruppe, welche entweder AT-II-Hemmer, ACE-Hemmer oder keine von beiden Medikamenten einnahmen (82).

In dieser Arbeit gaben 3% (n=1) der KIN-Patienten einen AT-II-Hemmer einzunehmen. In der anderen Gruppe waren es 5% (n=8). Dies bedeutet eine Verminderung um den Faktor 0,6 bzw. 40% und würde von den reinen Zahlenwerten her einen positiven Einfluss von AT-II-Hemmern auf die Entwicklung einer KIN implizieren.

Eine signifikante Aussagekraft kann diesen Ergebnissen aber aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in dieser Untersuchungsgruppe nicht beigemessen werden.

VI Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym
ANP	Atrial Natriuretic Peptid
Antag	Antagonist
AT-II-Hemmer	Angiotensin II-Hemmer
AUG	Ausscheidungsurogramm
β-Blocker	Betablocker
CT	Computertomogramm
Dm	Diabetes mellitus
gGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
KC	Kreatininclearance
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIN	Kontrastmittelinduzierte Nephropathie
KM	Kontrastmittel
NAC	N-Acetylcystein
ND	Nebendiagnosen
m	männlich
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Med.	Medikation
o.g.	oben genannt
Pat.	Patient
PCI	perkutane Coronarintervention
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Rö-KM	Röntgenkontrastmittel
SK	Serumkreatinin
Tab.	Tabelle
w	weiblich
V.a.	Verdacht auf
Z.n.	Zustand nach

VII Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie Herrn Prof. Dr. Dr. Helge Hohage für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas, die ausgezeichnete Betreuung während der Studie und die konstruktive Kritik bei der Auswertung der erhobenen Daten, die mich die vorliegende Arbeit vollenden ließ.

Ebenfalls möchte ich meiner Frau Sonja für die unverzichtbare Unterstützung danken, indem sie mir vor allem zeitlich den Rücken freihielt.

Zuletzt danke ich meiner gesamten Familie, die am Ende nicht mehr fragte, ob ich denn noch „den Doktor machen“ wolle.

VIII Lebenslauf

VIII Literaturverzeichnis

- ¹ ACE-Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med.*2001; 134: 370-379
- ² Adamczak M, Zeier M, Dikow R, Ritz E. Kidney and hypertension. *Kidney Int* 2002; 80 (suppl): 62–7.
- ³ Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced Nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 11-14
- ⁴ Albert SG, Shapiro MJ, Brown WW et al. Analysis of radiocontrast-induced nephropathy by dual-labeled radionuclide clearance. *Invest Radiol* 1994; 29: 618-623
- ⁵ Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57: 279-283
- ⁶ Alonso A., Lau J, Jaber BL et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1-9
- ⁷ Aspelin P, AubryP, Fransson SG et al. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso-osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in High-risk patients undergoing angiography. *N Eng J Med* 2003; 348:491-499

- ⁸ Baigent C et al., Lancet 2000;356:147-52
- ⁹ Bakris GL, Lass N, Gaber AO et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. Am J Physiol 1990; 258: F115-F120
- ¹⁰ Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolarity iodinated contrast media. Radiology 1993; 188: 171-178
- ¹¹ Beerl R, Symon Z, Brezis M et al. Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys. Kidney Int 1995; 47: 1806-1810
- ¹² Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. Kidney int 1989; 36: 730-740
- ¹³ Birck R, Krzossok S, Markowitz F et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. Lancet 2003; 362: 598-603
- ¹⁴ Brezis M, Rosen S, Silva P et al. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. J Clin Invest 1984; 73: 182-190
- ¹⁵ Briguori C, Manganelli F, Scarpato P et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 298-303
- ¹⁶ Briguori C, Marenzi G. Contrast-induced nephropathy: Pharmacological prophylaxis. Kidney International 2006; 69: 30-38
- ¹⁷ Cirit O, Toprak, Murat Yesil, Serdar Bayata, Nursen Postaci, Lara Pupim, Ertap Esi. Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitors as a

Risk Factor for Contrast-Induced Nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2006;104:c20-c27

¹⁸ Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41

¹⁹ Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89: 356-358

²⁰ DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N et al. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physio* 1997; 272: F292-F298

²¹ Duan SB, Liu FY, Luo JA et al. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast-media. The protective role of amlodipine in a rat model. *Acta Radio* 2000; 41: 503-507

²² Efrete S, Dishy V, Averbukh M et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int* 2003; 64: 2182-2187

²³ Elke, M., Felder, E., Gückel, C and Speck U., 1992, Röntgenkontrastmittel (RKM), Magnetresonanzkontrastmittel (MRKM) und Ultraschallmittel (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, NewYork. (Abstract)

- ²⁴ Erley CM, Duda SH, Schlepckow S et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int* 1994; 45: 1425-1431
- ²⁵ Fink, U., 1992, Kontrastmittelanwendungen bei bildgebenden Verfahren: Lissner, J. and Dink, U.v.4,(4.4):p.110-122. *Radiologie I*. Enke: Stuttgart. (Abstract)
- ²⁶ Gandhi MR, Brown P, Romanowski CAJ et al. The use of theophylline, an adenosine antagonist, in the prevention of contrast media induced nephropathy. *Br J Radiol* 1992; 65: 838 (letter)
- ²⁷ Geilenkothen, Manon et al. 2005, Auswirkungen i.v. applizierbarer nichtionischer Röntgenkontrastmittel auf die Nierenfunktion, von Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz. Eine retrospektive Analyse; 2005 p1-5
- ²⁸ Gruberg L, Mehran R, Dangas G et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 409-416
- ²⁹ Gutterez NV, Diaz A, Timmis GC et al. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J. Interv. Cardiol* 2002, 15: 349-354
- ³⁰ Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, Sinha N, Sharma RK. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J*. 1999 Sep-Oct;51(5):521-6
- ³¹ Gurkowski L, Mac Dougall M, Wiegmann T. Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction. *Am J Ther* 1995; 2: 837-842

- ³² Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, van Bockel JH et al. Renal dysfunction after angiography, a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991; 32: 81-86
- ³³ Hall KA, Wong RW, Hunter GC et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapie. *J Surg Res* 1992; 53: 317-320
- ³⁴ Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V et al. Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F61-F70
- ³⁵ Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Nov;14(11):2934-41.
- ³⁶ Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH. Nephrotoxicity from contrast material in renal insufficiency: ionic versus non-ionic agents. *Radiology* 1991; 179: 849-852
- ³⁷ Heyman SN, Brezis M, Reubinhoff CA et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest* 1988; 82: 401-412
- ³⁸ Heyman SN, Goldfarb M, Shina A et al. N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney int* 2003; 63: 634-641

- ³⁹ Hizoh I, Strater J, Schick CS et al. Radiocontrast-induced DANN fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 911-918
- ⁴⁰ Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 407-410
- ⁴¹ Izzedine H, Guerin V, Launay-Vacher V et al. Effect of N-acetylcysteine on serum creatinine level. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1514-1515
- ⁴² Jafar et al. Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. A Patient-Level Meta-Analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 244-252
- ⁴³ Janssen WM, Hillege H, Pinto-Sietsma SJ, Bak AA, De Zeeuw D, de Jong PE: Low levels of urinary albumin excretion are associated with cardiovascular risk factors in the general population. *Clin Chem Lab Med* 38: 1107–1110, 2000
- ⁴⁴ Kahn JK, Rutherford BD, McConahay DR et al. High-dose contrast agent administration during complex coronary angioplasty. *Am Heart J*
- ⁴⁵ Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 17-221990; 120: 53

- ⁴⁶ Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT et al. Nephrotoxicity of non-ionic low-osmolarity versus ionic high-osmolarity contrast media: A prospective double-blind randomized comparison in human beings. *Radiology* 1993; 186: 183-187
3-536
- ⁴⁷ Katzberg, R.W. (1997) Urography into the 21st century: New contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity *Radiology* 204, 297-312
- ⁴⁸ Kini AS, Mitre AS, Kim M et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 169-173
- ⁴⁹ Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. (1996) Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 334(1): 13–18
- ⁵⁰ Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43-49
- ⁵¹ Kolonko A, Wiecek A, Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J Nephrol* 1998; 11: 151-156
- ⁵² Krakau, I., Lapp, H., *Das Herzkatheterbuch* Thieme Verlag 2005
- ⁵³ Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta analysis of prospective controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 761-769

- ⁵⁴ Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674-680
- ⁵⁵ 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)
- ⁵⁶ Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the US Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203: 605-610
- ⁵⁷ Larson, T.S., Hudson, K., Mertz, J.L., Romero, J.C., Knox, F.G. Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin-angiotensin-system. *J. Lab. Clin. Med.* 1983; 101, 385-391
- ⁵⁸ Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 49-58
- ⁵⁹ Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470
- ⁶⁰ Liss P, Nygren A, Erikson U et al. Injection of low and iso-osmolality contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998; 53: 698-702

- ⁶¹ Liss P, Carlsson PO, Nygren A et al. Et-A receptor antagonist BQ123 prevents radiocontrast media-induced renal medullary hypoxia. *Acta Radiol* 2003; 44: 111-117
- ⁶² Manske CL, Sprafke JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med*. 1990; 89: 615-620
- ⁶³ Marenzi G, Lauri G, Assanelli E et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1780-1785
- ⁶⁴ Margulies KB, McKinley LJ, Caverro PG, Burnett Jr JC. Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart-failure. *Kidney Int* 1990; 38: 1101-1108
- ⁶⁵ McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl 5): S3-S9
- ⁶⁶ McCollough PA, Wolyn R, Rocher LL et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-375
- ⁶⁷ Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-1399
- ⁶⁸ Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936
- ⁶⁹ Neumeyer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel

blocker nitrendipine: a prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 1030-1036

⁷⁰ Nikolsky E, Mehran R, Turcot D et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 300-305

⁷¹ Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z et al. Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005; 67: 706-713

⁷² Nikolsky E, Mehran R. Understanding the consequences of contrast-induced nephropathy. *Reviews in Cardiovasc Med* 2003; 4:S10-S18

⁷³ Oymak O. Contrast media induced irreversible acute renal failure in a patient treated with intraperitoneal cisplatin. *Clin Nephrol* 1995; 44: 135-136

⁷⁴ Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366-1374

⁷⁵ Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989; 320: 143-149

⁷⁶ Perrson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 14-22

- ⁷⁷ Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM, Hillege HL, de Zeeuw D, de Jong PE: Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 133: 585–591, 2000
- ⁷⁸ Pollock DM, Polakowski JS, Wegner CD, Opgenorth TJ. Beneficial effect of ETA receptor blockade in a rat model of radiocontrast induced nephropathy. *Ren Fail* 1997; 19: 753-761
- ⁷⁹ Raynal-Raschilas N, Deray G, Bagnis C, Jacobs C. Severe acute renal failure after administration of contrast media in a patient treated with cisplatin. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2522-2523
- ⁸⁰ Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1237-1242
- ⁸¹ Rihal CS, Textor SC, Grill DE et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264
- ⁸² Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, DeVita MV, Michelis MF. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):749-55. Epub 2008 Apr 26.
- ⁸³ Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A et al. High-dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review. *Radiology* 1996; 200: 199-122

- ⁸⁴ Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359–64.
- ⁸⁵ Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy*
- ⁸⁶ Russo D, Testa A, Della Volpe L et al. Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker. *Nephron* 1990; 55: 254-257
- ⁸⁷ Schnackenberg CG, Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr. Comp Physiol* 2002; 282: R335-R342
- ⁸⁸ Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-153
- ⁸⁹ Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1383-1388
- ⁹⁹ Solomon R. Radiocontrast-induced nephropathy. *Semin Nephrol* 1998; 18: 551-557
- ¹⁰⁰ Solomon R Contrast-medium-induced acute renal failure, *Kidney Int* 1998; 53:230-242

¹⁰¹ Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide an acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Angl J Med* 1994; 331: 1416-1420

¹⁰¹ Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nidonoff T, Nyberg P, Skau T, Larsson R. Does prophylactic treatment with felodopine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol* 1996;30(1):63-8.

¹⁰² Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; 110: 2837-2842

¹⁰³ Stevens MA, McMullough PA, Tobin KJ et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the PRINCE study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403-411

¹⁰⁴ Tariq M, Morais C, Sobki A et al. N-acetylcysteine attenuates cyclosporine-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 923-929

¹⁰⁵ Tepel M, Van der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-184

- ¹⁰⁶ Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76: 513-518
- ¹⁰⁷ Toprak,O., Cirit, M., Tanrisev, M. et al. Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 0: 1–7doi: 10.1093/ndt/gfm691
- ¹⁰⁸ Ueda J, Nygren A, Hansell P et al. Influence of contrast media on single nephron glomerular filtration rate in rat kidney. A comparison between diatrizoate, iohexol, ioxaglate, and iotrolan. *Acta Radiol* 1992; 33: 596-599
- ¹⁰⁹ 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)
- ¹¹⁰ Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996; 132: 1049-1050
- ¹¹¹ Wang A, Holcslaw T, Bachore TM et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57: 1675-1680.
- ¹¹² Wang YX, Jia YF, Chen KM, Morcos SK. Radiographic contrast protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radil* 2001; 74: 1103-1108
- ¹¹³ Warmoth L, Regalado MM, Simoni J, Harrist RB, Wesson DE. Cigarette Smoking Enhances Increased Urine Albumin Excretion as

a Risk Factor for Glomerular Filtration Rate Decline in Primary Hypertension. *Am J Med Sci* 2005; 330 (3): 111-119.

¹¹⁴ Wenzel, U., Dominiak, P., Neumayer, H., and Wolf, G., 2003, Hemmung der Progression von chronischen Nierenerkrankungen: *Deutsches Ärzteblatt*, 31-32, p. 1629-1634