

II. Medizinische Klinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

**Inzidenz und Risikoprädiktion der Kontrastmittelnephropathie bei
Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion:
Evaluation von Cystatin C im Serum im Rahmen einer prospektiven
Studie an je 200 Patienten mit intravenöser bzw. intraarterieller
Kontrastmittelapplikation**

Katharina Bühren

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. W. L. E. Huber
2. Univ.-Prof. Dr. U. Heemann

Diese Dissertation wurde am 30.11.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.03.2007 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Röntgenkontrastmittel	9
1.2 Definition der Kontrastmittelnephropathie	10
1.3 Inzidenz	11
1.4 Verlauf und Prognose	13
1.5 Klinische Bedeutung.....	14
1.6 Pathogenese	14
1.6.1 Störung der renalen Hämodynamik	15
1.6.2 Tubulusschädigung.....	16
1.7 Risikofaktoren	17
1.7.1 Eingeschränkte Nierenfunktion	17
1.7.2 Diabetes mellitus	18
1.7.3 Kontrastmitteldosis	18
1.7.4 Weitere Risikofaktoren.....	19
1.7.5 Fazit.....	19
1.8 Prophylaxe.....	20
2 Fragestellung	22

3	Patienten, Material und Methoden	24
3.1	Studienart	24
3.2	Population.....	24
3.2.1	Einschlusskriterien.....	25
3.2.2	Ausschlusskriterien.....	25
3.3	Studienablauf.....	25
3.3.1	Patientenaufklärung.....	25
3.3.2	“Vorab-Untersuchungen“ und Patientenprotokoll	26
3.3.3	Untersuchungen zur Quantifizierung der Nierenfunktion.....	26
3.3.4	Bestimmung der Laborwerte.....	28
3.4	Kontrastmitteluntersuchung	29
3.4.1	Untersuchungsarten	29
3.4.2	Verwendete Kontrastmittel.....	29
3.5	Auswertung	30
3.5.1	Verwendete Definition der Kontrastmittelnephropathie	30
3.5.2	Statistische Auswertung	30
4	Ergebnisse	32
4.1	Arten der Kontrastmitteluntersuchungen	32
4.2	Applizierte Kontrastmittelarten und Mengen.....	33
4.3	Patientencharakteristika.....	34
4.3.1	Patientencharakteristika der i.v.-Patienten	34
4.3.2	Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	35
4.4	Risikofaktoren	35
4.4.1	Risikoprofil der i.v.-Patienten	36
4.4.2	Risikoprofil des Gesamtkollektivs	36

4.5	Zeitverlauf der Kreatininwerte im Serum	37
4.5.1	Zeitverlauf der Kreatininwerte der i.v.-Patienten.....	38
4.5.2	Zeitverlauf der Kreatininwerte der i.a.-Patienten	39
4.5.3	Zeitverlauf der Kreatininwerte des Gesamtkollektivs	40
4.6	Zeitverlauf der BUN-Werte im Serum	41
4.6.1	Zeitverlauf der BUN-Werte der i.v.-Patienten	41
4.6.2	Zeitverlauf der BUN-Werte der i.a.-Patienten	42
4.6.3	Zeitverlauf der BUN-Werte des Gesamtkollektivs	43
4.7	Zeitverlauf der Cystatin C-Werte im Serum	44
4.7.1	Zeitverlauf der Cystatin C-Werte der i.v.-Patienten	44
4.7.2	Zeitverlauf der Cystatin C-Werte der i.a.-Patienten	45
4.7.3	Zeitverlauf der Cystatin C-Werte des Gesamtkollektivs	46
4.8	Cut-off-Wert des Cystatin C bzgl. der KMN - Inzidenz	47
4.9	Proteinuriediagnostik	48
4.9.1	Zeitverlauf des Gesamtproteins.....	48
4.9.2	Zeitverlauf des Albumins	49
4.9.3	Zeitverlauf des α_1 -Mikroglobulins.....	50
4.9.4	Zeitverlauf des β -NAGs	51
4.9.5	Zusammenfassung	52
4.10	Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie.....	52
4.11	Regressionsanalyse.....	53
4.12	Zusammenfassung.....	54
5	DISKUSSION	56
5.1	Kreatinin.....	57
5.2	BUN	59
5.3	Cystatin C	59

5.4	Urindiagnostik	63
5.4.1	Veränderungen der Enzymausscheidung im Urin	64
5.4.2	Veränderungen der Rückresorption niedermolekularer Proteine	65
5.4.3	Veränderungen der glomerulären Filtration von Albumin nach KM-Applikation	65
5.4.4	Zusammenfassung	66
5.5	Risikoprädiktion	66
5.5.1	Hypertonus	66
5.5.2	Nephrotoxische Medikation	67
5.5.3	Diabetes mellitus	68
5.5.4	Kontrastmittel	68
5.6	Prophylaxe	70
5.6.1	Unspezifische Maßnahmen	71
5.6.2	Hydrierung	71
5.6.3	Medikamentöse Prophylaxe	72
5.6.4	Empfehlungen für Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion	74
6	Zusammenfassung	76
7	Literaturverzeichnis	78
8	Anhang	95

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformeln eines ionischen, monomeren KM (Diatrizoat, A), eines nichtionischen, monomeren KM (Iohexol, B) und eines nichtionischen, dimeren KM (Iodixanol, C) nach Aspelin et al. (5)	9
Abbildung 2: Häufigkeit der KMN (Definition nach Barrett) in Abhängigkeit der begleitenden Risikofaktoren	12
Abbildung 3: Biphasische Reaktion der renalen Hämodynamik nach KM-Applikation (aus: 7)	15
Abbildung 4: „Kreatinin-blinder Bereich“ (nach 101)	22
Abbildung 5: Anteile der verschiedenen radiologischen Verfahren	32
Abbildung 6: Applizierte KM-Mengen im Vergleich	33
Abbildung 7: Risikofaktoren der i.v.-Patienten	36
Abbildung 8: Risikofaktoren des Gesamtkollektivs.....	37
Abbildung 9: Zeitverlauf des Serumkreatinins der i.v.-Gruppe	38
Abbildung 10: Zeitverlauf des Serumkreatinins der i.a.-Gruppe.....	39
Abbildung 11: Zeitverlauf des Serumkreatinins des Gesamtkollektivs	40
Abbildung 12: Zeitverlauf des Serum-BUN der i.v.-Gruppe	41
Abbildung 13: Zeitverlauf des Serum-BUN der i.a.-Gruppe	42
Abbildung 14: Zeitverlauf des Serum-BUN des Gesamtkollektivs	43
Abbildung 15: Zeitverlauf des Serum-Cystatin C der i.v.-Gruppe	44
Abbildung 16: Zeitverlauf des Serum-Cystatin C der i.a.-Gruppe	45
Abbildung 17: Zeitverlauf des Serum-Cystatin C des Gesamtkollektivs	46
Abbildung 18: ROC-Analyse	47
Abbildung 19: Zeitverlauf der Gesamtproteinausscheidung im Urin	48
Abbildung 20: Zeitverlauf der Albuminausscheidung im Urin	49
Abbildung 21: Zeitverlauf der α_1 - Mikroglobulinausscheidung im Urin	50
Abbildung 22: Zeitverlauf der β - NAG-Ausscheidung im Urin	51
Abbildung 23: Inzidenz der Kontrastmittelneuropathie im Vergleich	53
Abbildung 24: Vergleich Kreatinin und Cystatin C (nach 35)	61
Abbildung 25: Flow-Sheet zur Prophylaxe der KMN	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Literaturübersicht über KMN-Definitionen anhand des Anstiegs des Serumkreatinins	11
Tabelle 2: Primäre und sekundäre Risikofaktoren der KMN	17
Tabelle 3: Labordiagnostik	27
Tabelle 4: Urindiagnostik.....	27
Tabelle 5: Proteinuriediagnostik.....	28
Tabelle 6: Patientencharakteristika der i.v.-Patienten	34
Tabelle 7: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	35
Tabelle 8: Signifikanzen der Proteinurieparameter	52
Tabelle 9: Ergebnis der Risikofaktoranalyse	54

Abkürzungsverzeichnis

AAP:	Alaninaminopeptidase
AES:	Artheroembolie-Syndrom
ALP:	alkalische Phosphatase
ANP:	atriales natriuretisches Peptid
ASS:	Acetylsalicylsäure
ATP:	Adenosintriphosphat
AUG:	Ausscheidungsurogramm
BBA:	Becken-Bein-Arteriographie
BUN:	Harnstoff N
CRP:	c-reaktives Protein
CT:	Computertomographie
ELISA:	enzyme –linked immuno sorbent assay
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
γ -GT:	γ-Glutamyl-Transpeptidase
HOKM:	hoch-osmolares Kontrastmittel
IOKM:	iso-osmolares Kontrastmittel
i.v.:	intravenös
KG:	Körpergewicht
KM:	Kontrastmittel
KMN:	Kontrastmittel-Nephropathie
LCOM:	niederosmolare Kontrastmittel
LDH:	Laktatdehydrogenase
MRT:	Magnetresonanztherapie
β -NAG:	N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase
NAC:	N-Acetylcystein
NO:	Stickstoffmonoxid
NOKM:	niederosmolares, nichtionisches Kontrastmittel
NSAID:	Non-steroidal anti-inflammatory drugs, „nichtsteroidale Antiphlogistika“
PAH:	p-Aminohippursäure
PTCA:	perkutane transluminale koronare Angiographie
RF:	Risikofaktor
RPF:	Renaler Plasma-Fluss
RVR:	renaler Gefäßwiderstand
TGF:	tubuloglomeruläres Feedback

1 Einleitung

Radiologische Untersuchungen unter gleichzeitiger Verwendung von Kontrastmitteln (KM) gehören nunmehr seit Jahrzehnten zu den Basismethoden morphologischer Diagnostik und interventioneller Therapie. Dabei beinhaltet die Gabe eines KM grundsätzlich das Risiko einer Nephropathie, die von einer leichten passageren Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zu einem dialysepflichtigen Nierenversagen reichen kann.

1.1 Röntgenkontrastmittel

Im Rahmen der intravasalen Applikation unterscheidet man ionische und nichtionische Kontrastmittel. Die anfangs verwendeten ionischen monomeren KM wiesen eine sehr hohe Osmolarität (1200 bis 2000 mosmol/l) auf. Später gelang es, durch Entwicklung nichtionischer KM die Osmolarität um die Hälfte zu senken. Annähernd blutisotone Werte konnten im weiteren Verlauf durch Dimerisierung zweier Jodatome erzielt werden (78).

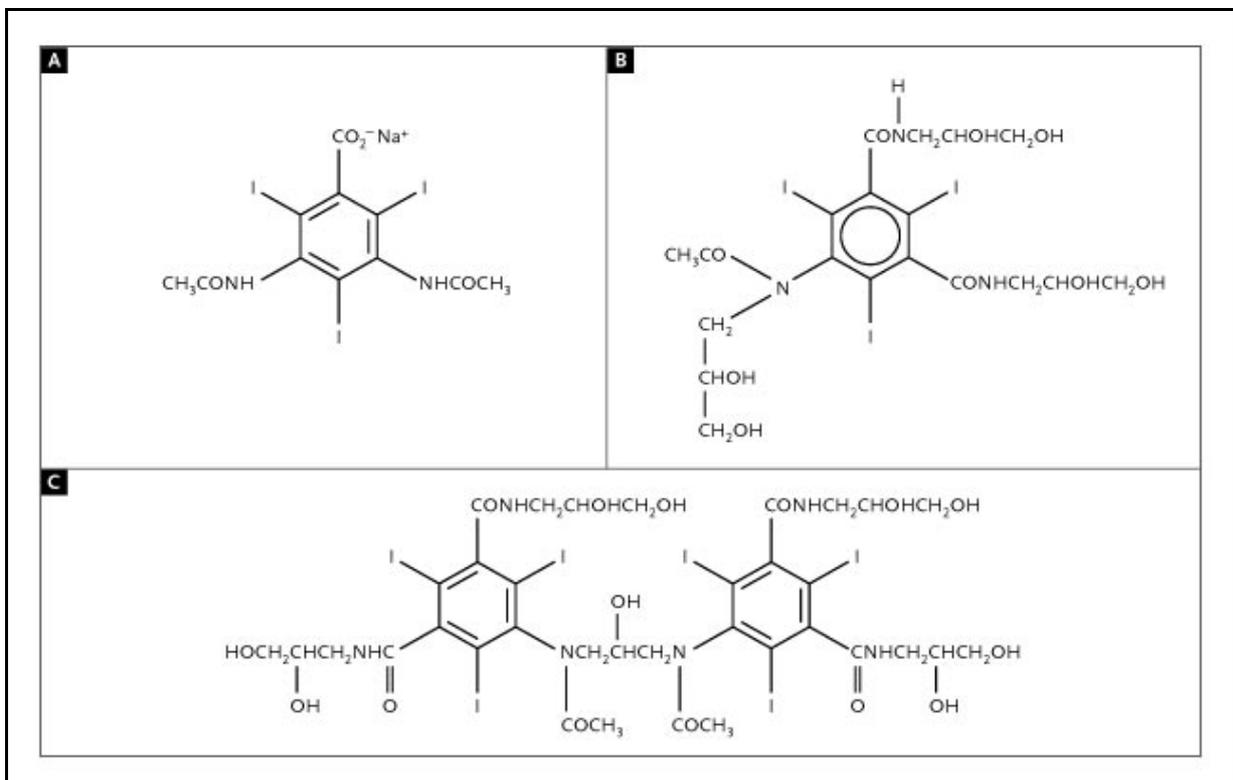


Abbildung 1: Strukturformeln eines ionischen, monomeren KM (Diatrizoat, A), eines nichtionischen, monomeren KM (Iohexol, B) und eines nichtionischen, dimeren KM (Iodixanol, C) nach Aspelin et al. (5)

Das entscheidende Element für die Absorption der Röntgenstrahlen stellt dabei das atomare Jod dar, während die löslichen Bestandteile für die Nephrotoxizität verantwortlich sind. So ist es mit der Einführung niedermolekularer KM (NOKM) gelungen, bei gleichbleibender diagnostischer Aussagekraft das Risiko eines Großteils der unerwünschten Begleiterscheinungen nach KM-Gabe entscheidend zu verringern (78). Die Inzidenz von Schmerz- und Hitzegefühlen bei intraarterieller Applikation, der Grad der entstehenden Endothelschädigung sowie die Neuro- und Kardiotoxizität sind dadurch signifikant zurückgegangen. **Anaphylaktische Reaktionen** treten fünf- bis zehnfach seltener auf (15, 89). Die durch den Jodgehalt der KM verursachte Gefahr **hyperthyreoter Entgleisungen** ist dahingegen gleich geblieben, da das auslösende Agens weiterhin Bestandteil aller Kontrastmittel ist (89). Gleiches gilt für die hohe **Nephrotoxizität**, die eine klinisch hochrelevante Nebenwirkung darstellt. Die Elimination wasserlöslicher KM geht zu 95% durch glomeruläre Filtration über die Niere vonstatten, während nur die verbleibenden 5% extrarenal über Leber, Magen- und Dünndarmschleimhaut sowie Speicheldrüsen ausgeschieden werden (49). Daraus lässt sich ableiten, dass die Niere das mit Abstand am meisten den schädlichen Auswirkungen ausgesetzte Organ ist und damit die zentrale Rolle in der KM-Interaktion mit dem Organismus spielt.

1.2 Definition der Kontrastmittelneuropathie

Die Kontrastmittelneuropathie (KMN) bezeichnet die **Verschlechterung der Nierenfunktion** innerhalb der ersten zwei bis drei Tage nach **intravasaler KM-Applikation** unter der Voraussetzung, dass **keine andere Ätiologie** dafür verantwortlich gemacht werden kann (59).

Da abgesehen von der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz und dem Tod weitere klar definierte Endpunkte der KMN fehlen, ist sie bis heute nicht einheitlich anhand bestimmter klinisch-chemischer Parameter definiert. In den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl verschiedener Laborparameter als potentielle „Surrogat-Marker“ vorgeschlagen und erprobt. Darunter befanden sich das dialysepflichtige Nierenversagen (65, 73), der Nachweis des Rückgangs der Kreatinin-, Inulin- bzw. PAH-Clearance (67) und der vermehrten Ausscheidung von Bürstensaum-, lysosomalen und zytoplasmatischen Enzymen bzw. Proteinen im Urin (32). In der klinischen Praxis findet überwiegend das Serumkreatinin Anwendung, da es sich als kostengünstiger Routineparameter besonders anbietet. Allerdings stieß bisher die Festlegung eines signifikanten Cut-offs auf Uneinigkeit, so dass

man in der Literatur verschiedene Vorschläge findet (8, 16, 21, 22, 27, 34, 41, 48, 65, 88, 104, 120).

Anstieg um	Zeitraum (Tage)	Autor
≥ 25%	5	Shafi, 1978
> 0,3 mg/dl und > 20%	5	Cochran, 1983
≥ 1,0 mg/dl	7	Van Zee, 1978
≥ 2,0 mg/dl	2	Byrd, 1979
≥ 1,0 mg/dl	5	Cigarroa, 1989; Harkonen, 1977
≥ 1,0 mg/dl	3	D'Elia, 1982
≥ 0,5 mg/dl	2	Barrett, 1994; Erley, 1999; Huber, 2001
> 50%	2	Parfrey, 1989
> 25%	2	Manske, 1994

Tabelle 1: Literaturübersicht über KMN-Definitionen anhand des Anstiegs des Serumkreatinins

Zwei dieser Definitionen kristallisierten sich jedoch in den letzten Jahren als die gebräuchlichsten heraus (7, 34, 39, 65, 104, 107):

- **Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl binnen 48 Stunden** nach KM-Gabe (Barrett-Definition)
- **Erhöhung des Serumkreatininwertes um mehr als 25%** (Ausgangs- versus Post-KM-Applikationswert)

Die Sensitivität dieser beiden Definitionen ist ausreichend, um im Rahmen klinischer Studien eine sinnvolle Mindestanzahl von Patienten zu erfassen, zusätzlich konnte auch eine gute Korrelation mit Outcome-orientierten Daten wie Mortalität und Krankenhausliegedauer nachgewiesen werden (1, 64, 70).

1.3 Inzidenz

Die Angaben in der Literatur zur Inzidenz der KMN variieren sehr stark (30). Diese Varianz ergibt sich z.B. aus dem Mangel einer einheitlichen Definition der KMN, aus ihrer starken Abhängigkeit vom untersuchten Patientengut, dem angewendeten radiologischen Verfahren und der Art, Dosis und Applikationsweise des Röntgenkontrastmittels. Nachhaltigen Einfluss

auf das Ergebnis hat des Weiteren die Präsenz prädisponierender Risikofaktoren, wie vorbestehende Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus.

Für nierengesunde Patienten ohne Risikofaktoren liegt die Wahrscheinlichkeit, nach KM-Gabe eine KMN zu entwickeln, zwischen 1,2 und 1,6% (84). Diese erhöht sich durch Vorliegen eines Diabetes mellitus bereits auf bis zu 10% und steigt dann mit Verschlechterung des Risikoprofils weiter an, bis über 50% für Hochrisikopatienten (59).

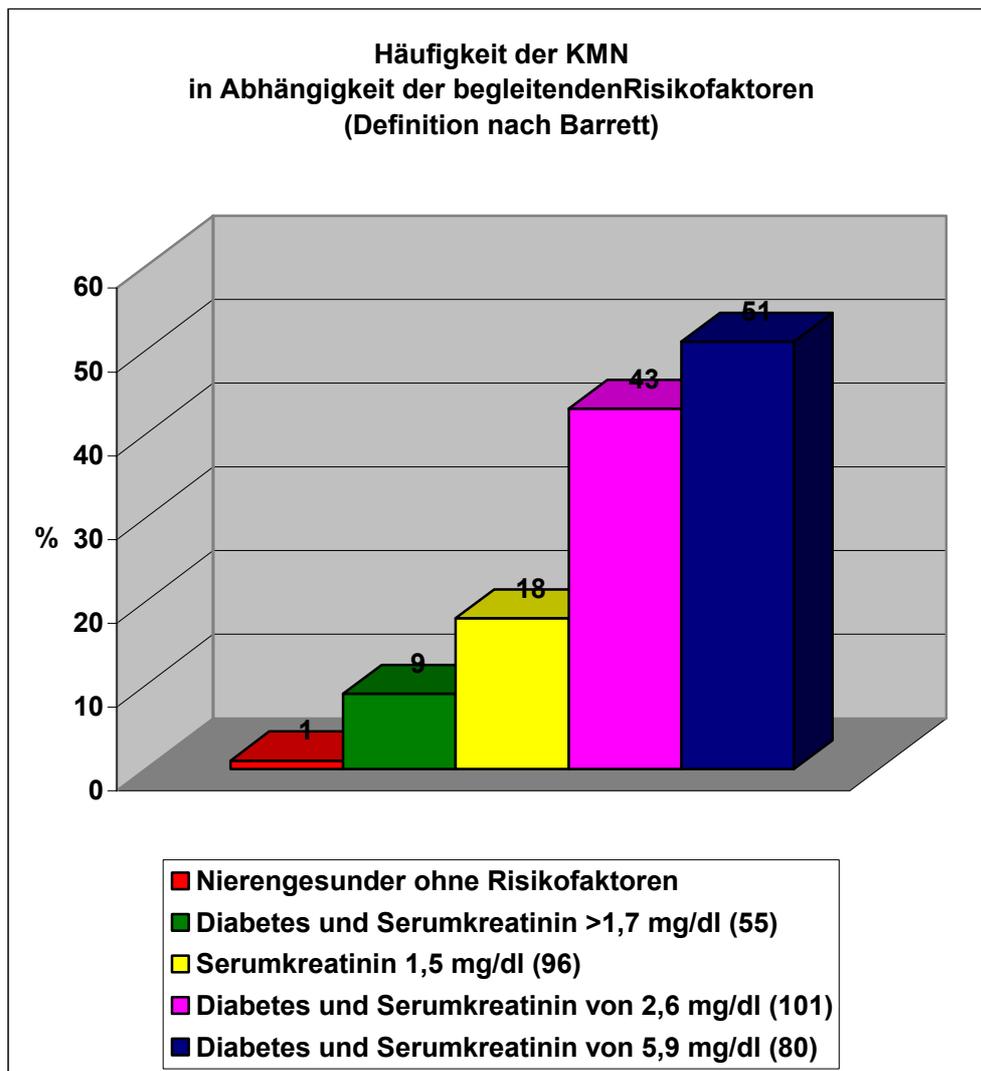


Abbildung 2: Häufigkeit der KMN (Definition nach Barrett) in Abhängigkeit der begleitenden Risikofaktoren

Diese Daten machen eindrücklich klar, dass es sich bei der KMN um eine durchaus klinisch relevante Komplikation handelt, die in Zukunft weiterhin an Bedeutung gewinnen wird (71). Vor allem bei älteren und multimorbiden Patienten werden die Indikationen für KM-unterstützte diagnostische und therapeutische Eingriffe heutzutage zunehmend großzügiger

gestellt. Entsprechend verstärkt sich die Notwendigkeit suffizienter prophylaktischer Maßnahmen, um eine gleichzeitige Zunahme der KMN-Inzidenz zu vermeiden.

1.4 Verlauf und Prognose

Bei der KMN kommt es zu einem Serumkreatininanstieg gemeinsam mit einem entsprechenden Abfall der Kreatinin-Clearance und damit der GFR innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden. Den Gipfel erreicht das Serumkreatinin gewöhnlich zwischen dem dritten bis fünften Tag, um dann nach sieben bis zehn Tagen wieder auf seinen Ausgangswert zu fallen (81). Meist handelt es sich um ein nicht-oligurisches Nierenversagen, gelegentlich können jedoch auch Proteinurie und Oligurie beobachtet werden, vor allem bei Patienten mit bereits vorgeschädigter Niere. Glücklicherweise kann in den meisten Fällen mit einer Erholung der Nierenfunktion gerechnet werden, so dass die Anzahl derjenigen Patienten, die nach diesem Vorfall auf eine Langzeit-Dialyse angewiesen sind, gering bleibt (59). Dennoch kommt es bei ungefähr einem Drittel der Betroffenen zu einer dauerhaften Einschränkung der renalen Leistungsfähigkeit (81). Diese Patienten haben allerdings je nach Ausgangsnierenfunktion ein Risiko zwischen 3,7 und 64% daran zu versterben (24). Zudem ist die Wahrscheinlichkeit, nichtrenale, teilweise lebensbedrohliche Komplikationen wie Blutung, Sepsis, respiratorische Insuffizienz oder Delirium zu entwickeln, für diese Patienten um ein Vielfaches erhöht (4). Mit einem letalen Ausgang des klinischen Vollbildes einer KMN haben durchschnittlich 29% der Betroffenen zu rechnen (59).

Wichtig ist weiterhin die differentialdiagnostische Unterscheidung zwischen der Kontrastmittelnephropathie und dem deutlich selteneren Atheroemboliesyndrom (AES). Beim AES kommt es durch Kathetermanipulation zur Ablösung von Atherombestandteilen aus atherosklerotisch veränderten Gefäßen. Neben der renalen Symptomatik können die Patienten auch Abdominalbeschwerden als Folge intestinaler Ischämie, eine Pankreatitis oder eine Hepatitis mit Anstieg der entsprechenden Enzyme entwickeln. Es können periphere Embolisationen wie „livedo reticularis“ und „blue toe syndrome“, koronare Ischämien, neurologische Manifestationen und Laborwertveränderungen wie Eosinophilie, Hypokomplementämie und eine erhöhte Sedimentrate zu Tage treten (2, 96). Während die KMN meist fulminant und in direktem zeitlichen Zusammenhang mit der KM-Exposition auftritt, ist im Falle des AES eher mit einer protrahierten Entwicklung mit einem Peak der Retentionsparameter nach drei bis acht Wochen zu rechnen. Aufgrund der schweren glomerulären Schädigung besitzt das AES zudem eine deutlich schlechtere Prognose und ist nur in ca. 25 % der Fälle reversibel (114).

1.5 Klinische Bedeutung

Bei der KMN handelt es sich somit nicht nur um ein passageres Laborphänomen, sondern um eine potentiell lebensbedrohliche Verschlechterung einer vitalen Organfunktion. Daher ist ihr Outcome zum einen von entscheidender Bedeutung für den individuellen Krankheitsverlauf des Patienten, zum anderen aber auch von hoher sozialmedizinischer Relevanz. So führt ihr Auftreten zu einer signifikanten Erhöhung der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Notwendigkeit einer Dialyse und damit zu erhöhten Kosten sowie einer erhöhten Patientenmortalität (84). Die verlängerte Dauer der Hospitalisierung resultiert insbesondere aus dem Aufschub ausstehender Untersuchungen und Operationen bis zur Normalisierung der Nierenparameter. Auch wird bei 10 bis 25% der Patienten eine postexpositionelle Dialyse notwendig (108), die im Anschluss eventuell in eine chronische Dialysepflichtigkeit mündet.

Beim Vergleich der Sterblichkeit hospitalisierter Patienten zeigte sich eine Mortalität der von KMN-betroffenen Patienten von 34%, während aus der Vergleichsgruppe nur 7% verstarben (64). Andere Untersuchungen ergaben für einen Serumkreatininanstieg um 0,5 bis 0,9 mg/dl nach KM-Gabe eine Sterblichkeit von 3,8%, im Falle einer Erhöhung um über 3,0 mg/dl sogar von bis zu 64%. Die klinische Relevanz des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens ist somit evident und gilt mit einem Anteil von 13% als die dritthäufigste Ursache des stationären akuten Nierenversagens, in der Reihung nach dem Abfall der Nierenfunktion durch Minderperfusion und der postoperativen Niereninsuffizienz (12, 100).

1.6 Pathogenese

Bis heute ist die exakte pathogenetische Entstehung der KMN nicht vollständig geklärt. Man ist sich aber allgemein einig, dass es sich bei den hauptverantwortlichen Faktoren um eine renale Hypoxie aufgrund von Minderperfusion durch KM-induzierte Vasokonstriktion sowie eine direkt durch Kontrastmittel ausgelöste Tubulustoxizität handelt (98). Die veränderte renale Hämodynamik mit konsekutiver ischämischer Schädigung stellt dabei den ausschlaggebenden pathogenetischen Faktor dar (108).

1.6.1 Störung der renalen Hämodynamik

Ein gestörtes Verhältnis zwischen Sauerstoffverbrauch und Sauerstoffzufuhr aufgrund der veränderten renalen Hämodynamik während der KM-Exposition ist der wesentliche Grund für die hypoxisch bedingte Nierenschädigung.

Nach KM-Gabe kommt es zu einer initialen transienten Vasodilatation mit gesteigertem renalen Blutfluss (RBF) und vermindertem renalen Gefäßwiderstand (RVR). Die zweite, länger andauernde Phase besteht aus einer Vasokonstriktion mit Abfall sowohl der renalen Durchblutung und als auch der glomerulären Filtrationsrate (GFR) (77, 108). Das Ungleichgewicht intrarenaler Vasokonstriktoren, wie Adenosin, Angiotensin II und Endothelin als Schlüsselmediatoren, und Vasodilatoren, wie NO und Prostaglandinen, ist dabei ausschlaggebend (98). Aufgrund dieser so genannten „biphasischen hämodynamischen Reaktion der Niere“ kommt es im weiteren Verlauf zur Hypoxie der Tubuluszellen, die über Schwellung, Verlust der Zellpolarität und Zunahme des intrazellulären Kalziums schließlich zur Zerstörung der Zelle führt (125).

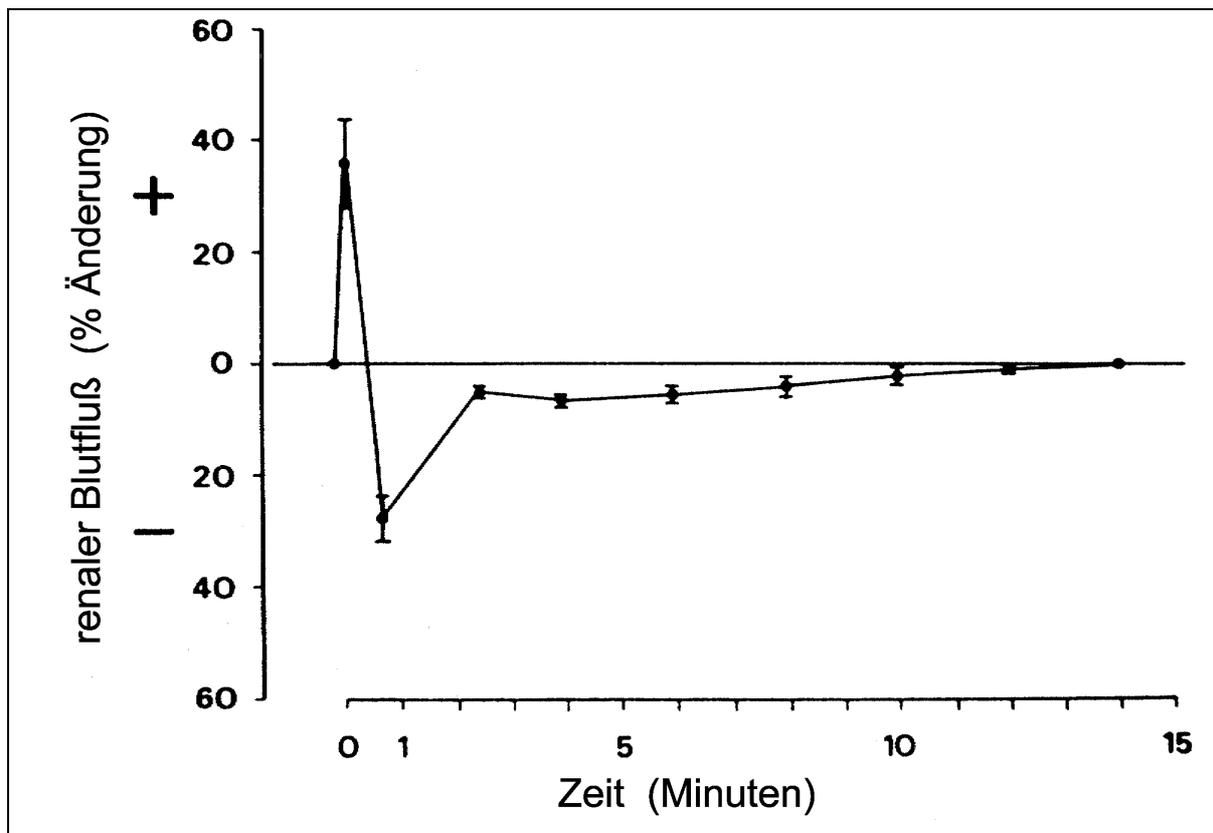


Abbildung 3: Biphasische Reaktion der renalen Hämodynamik nach KM-Applikation (aus: 7)

Sowohl das Ausmaß dieses tubuloglomerulären Feedbacks (TGF) als auch die osmotische Wirkung steigt mit Zunahme der Osmolarität des KM (98). Den resultierenden erhöhten Verlust von Natrium- und Chloridionen versucht die Niere durch vermehrte aktive, O₂-abhängige Reabsorption im aufsteigenden Ast der Henle-Schleife wieder auszugleichen. Während Nierengesunde an dieser Stelle über entsprechende Kompensationsmechanismen zur Deckung des erhöhten Sauerstoffbedarfes verfügen, wird bei Patienten mit vorgeschädigter Niere die bereits bestehende medulläre Hypoxie weiter verstärkt (76). In diesem von Sauerstoff minderversorgten Gewebe kommt es durch die anaerobe Stoffwechselsituation zur Freisetzung von Superoxidradikalen, die ihrerseits Lipide und Zellmembranbestandteile schwer schädigen (2, 4, 116). Erschwerend kommt eine Minderperfusion durch eine KM-induzierte Schrumpfung, Deformierung und Aggregation der Erythrozyten mit konsekutiver Blockade der Kapillaren und Mikrozirkulationsstörungen hinzu (100). Direkte Effekte des KM auf die glatten Muskelzellen der Nierenkapillaren bilden eine weitere Komponente der hämodynamischen Antwort (12).

1.6.2 Tubulusschädigung

Ein weiterer Hauptmechanismus der KMN ist die direkte Schädigung von Tubuluszellen, die über die konsekutive Freisetzung freier Sauerstoffradikale zum nachfolgenden Abfall der renalen Durchblutung beitragen (8, 96). Durch eine aktive Aufnahme des Kontrastmittels von den Zellen des Niereneptihels entstehen hier strukturelle Veränderungen wie eine Vakuolisierung der Zellen des proximalen Tubulus sowie eine Nekrose und interstitielle Entzündung medullärer Tubuluszellen der aufsteigenden Henle-Schleife (59, 100). Die resultierende Zellexpansion führt über die Verminderung des intratubulären Lumens zu einer Flussverlangsamung im Tubulus, wodurch sich die Expositionszeit gegenüber dem KM zusätzlich verlängert (12).

Eine in vivo gemessene erhöhte Ausscheidung verschiedener tubulärer Indikatorenzyme, wie AAP, β -Glutamyltranspeptidase und alkalische Phosphatase, und tubulärer Bürstensaumproteine, wie α_1 - und β_2 -Mikroglobuline, sind Ausdruck der glomerulären Filtrations- bzw. tubulären Reabsorptionsstörung (100, 108).

Zusammenfassend kommt es zu einem **Zusammenbruch autoregulatorischer Kompensationsmechanismen** der Niere. Die gedrosselte Sauerstoffversorgung durch Überwiegen der Vasokonstriktion und Mikrozirkulationsstörungen sowie der gleichzeitig bestehende erhöhte Sauerstoffverbrauch induzieren medulläre Ischämie, Hypoxie und antioxidativen Stress. Besonders gefährdet sind dabei Patienten, deren gegenregulatorische Kapazität wie die Synthese von Vasodilatoren und Antioxidanzien bereits im Voraus

eingeschränkt ist. Darunter fallen vor allem diejenigen mit endothelialer Dysfunktion, NSAID-Therapie und vorliegender Dehydratation.

1.7 Risikofaktoren

Während es bei fast allen Patienten zu einer geringen kurzzeitigen Einschränkung der GFR nach KM-Gabe kommt, hängt die Entwicklung einer manifesten Verschlechterung der Nierenfunktion maßgeblich von der Anwesenheit bestimmter prädisponierender Faktoren ab (81).

Primäre Risikofaktoren	Sekundäre Risikofaktoren
vorbestehende Niereninsuffizienz	erniedrigtes intravasales Volumen
hohe KM-Menge und/oder wiederholte Gaben innerhalb einer Woche	Herzinsuffizienz und andere schwere Begleiterkrankungen
nephrotoxische Begleitmedikation	Alter > 70 Jahre
intraarterielle Applikation	(Para-)Proteinurie
Diabetes mellitus (additiv)	

Tabelle 2: Primäre und sekundäre Risikofaktoren der KMN

Besonders hervorzuheben sind eine schon im Vorfeld **eingeschränkte Nierenfunktion** und die Applikation einer hohen **KM-Menge**.

1.7.1 Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Vielzahl von Studien bestätigt übereinstimmend die herausragende Bedeutung einer präexistenten Niereninsuffizienz für die Entwicklung einer KMN (9, 22, 27, 76, 88, 93, 97). Durch die eingeschränkte Nierenfunktion kommt es zu einer verzögerten Ausscheidung und damit zu einer verlängerten Exposition gegenüber dem KM. Das Risiko steigt parallel zum Grad der Einschränkung der Nierenfunktion an und ist ab einer Serumkreatininkonzentration von 1,0 bis 1,4 mg/dl mit 11,8% bereits signifikant erhöht (88). Ab einem Wert von 1,2 mg/dl kommt es dann zu einem exponentiellen Anstieg (26). Bei Werten größer als 2,0 mg/dl besteht eine 20%-ige Wahrscheinlichkeit, eine KMN zu entwickeln (108), bis zu 48% der Patienten benötigen im Anschluss eine Dialysebehandlung (4). Bei diesen Angaben muss

jedoch bedacht werden, dass eine Risikoevaluation erst ab einem Kreatininwert über 1,2 mg/dl sinnvoll erscheint. Gerade im relevanten Bereich zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl ist das Kreatinin unzuverlässig zur Ermittlung der KMN-Inzidenz, so dass sich die Frage nach einem besseren Parameter zur Abschätzung des KMN-Risikos stellt.

1.7.2 Diabetes mellitus

Patienten mit alleinigem Diabetes mellitus ohne begleitende Nierenschädigung werden heutzutage nicht als gefährdeter angesehen als das Normalkollektiv, nachdem einige Studien ihnen ein ähnlich niedriges Risiko bestätigt haben (27, 76, 88, 97, 108). Allerdings stellt die Zuckererkrankung weiterhin einen wichtigen additiven Risikofaktor dar, so kommt es bei vergleichbarer initialer Nierenfunktion bei Diabetikern signifikant häufiger zur KMN (24 bis 39%) als bei Nicht-Diabetikern (4 bis 21%) (59). Vor allem aber bei Kombination von renaler Insuffizienz und Diabetes mellitus entsteht ein zweifach erhöhtes KMN-Risiko (81). Bei einem Ausgangskreatininwert über 1,5 mg/dl beträgt das Risiko durchschnittlich bereits 61 bis 92%, zwischen 1,5 und 4,5 mg/dl sind etwa 50% zu veranschlagen, bei höheren Werten sogar bis zu 100% (91, 100). Insulinpflichtige Diabetiker scheinen besonders gefährdet zu sein (75). Ferner entwickeln zuckerkrankte Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion häufiger besonders schwere Verläufe mit Oligurie und Dialysepflichtigkeit (108).

1.7.3 Kontrastmitteldosis

Das Ausmaß der nephrotoxischen Wirkung eines Kontrastmittels hängt unter anderem von der angewendeten Menge ab.

Linear mit der KM-Dosis steigt das Risiko, eine KMN zu entwickeln. Allerdings existieren keine einheitlichen Empfehlungen für die zulässige Höchstmenge, so variieren die Angaben in der Literatur zwischen 100 und 300 ml (93). Einen individuellen Cut-off bietet die Formel von Cigarroa, die den derzeit besten prädiktiven Marker für die kritische KM-Menge darstellt (21):

$$\frac{\text{Kreatinin im Serum (mg/dl)} \cdot \text{KM (ml)}}{\text{KG (kg)}} \leq 5$$

Sowohl multiple Anwendungen innerhalb von 72 Stunden als auch die intraarterielle Applikation erhöhen die KMN-Wahrscheinlichkeit (75, 76).

1.7.4 Weitere Risikofaktoren

Im Zustand der **Dehydratation** ist die Leistungsfähigkeit der Niere aufgrund der gedrosselten Perfusion eingeschränkt (76). Sie stellt einen wesentlichen, zuweilen auch vermeidbaren Risikofaktor dar, der häufig iatrogen durch Diuretikatherapie hervorgerufen wird.

Besteht schon vor KM-Exposition eine **Herzinsuffizienz**, ist mit einer vorbestehenden verminderten renalen Durchblutung und einem Volumenmangel aufgrund therapeutischer Maßnahmen wie geringer Salzaufnahme und Diuretikaeannahme zu rechnen (108). Diese pathogenetischen Veränderungen bedingen eine Nierenschädigung und Einschränkung der Funktion und erhöhen somit das Risiko, eine KMN zu entwickeln (76).

Die gleichzeitige Exposition gegenüber **nephrotoxischen Medikamenten** macht einen weiteren Risikofaktor aus. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang Prostaglandin-Synthese-Hemmer (NSAID), Aminoglykoside und Amphotericin B (24). Das erhöhte Risiko bei Einnahme von Diuretika und ACE-Hemmern ist größtenteils auf den Verlust intravasalen Volumens zurückzuführen (12). Bei Patienten mit Plasmozytom wurde das Auftreten eines akuten Nierenversagens nach KM-Applikation lediglich in 0,6 bis 1,25% der Fälle beschrieben, während das Risiko des Normalkollektivs mit 0,15% nicht wesentlich geringer war (69). Daher gilt diese Krankheit heute per se und ohne Bence-Jones-Proteinurie nicht mehr als Risikofaktor für eine KMN. Allerdings müssen begleitende Komplikationen wie Hyperkalzämie, Dehydratation, Infektionen und Bence-Jones-Proteinurie als prädisponierende Faktoren angesehen werden (100).

1.7.5 Fazit

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es sich bei der kontrastmittelinduzierten Nephropathie um ein klassisch **multifaktoriell bedingtes Geschehen** handelt. Daher ist es besonders wichtig, bei jedem einzelnen Patienten die individuellen Risikofaktoren in der Zusammenschau zu betrachten, um dann das Risiko einer KMN im Einzelfall abschätzen zu können. Bisher existiert allerdings kein einheitlicher Score zur Gewichtung der verschiedenen Risikofaktoren. Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit versucht, prädiktive

Faktoren der KMN herauszufiltern, die im klinischen Alltag bei der Entscheidung helfen können, ein individuelles Risikoprofil für jeden Patienten zu erstellen. Hieran orientierend kann im Einzelfall entschieden werden, ob eine Prophylaxe sinnvoll erscheint.

1.8 Prophylaxe

Aufgrund der zunehmend ausgedehnten Indikationsstellung für KM-unterstützte Untersuchungen gehören in den letzten Jahren vermehrt ältere multimorbide Personen zum Patientengut, deren Risiko eine KMN zu entwickeln entsprechend erhöht ist. Deshalb kommt der Erstellung eines individuellen Risikoprofils und der Durchführung prophylaktischer Maßnahmen eine besondere Bedeutung zu (71).

Verstärkt in der Diskussion waren in letzter Zeit vor allem nephroprotektive Maßnahmen in Form medikamentöser Prophylaxen. Es wurden eine Vielzahl verschiedener Wirkstoffe untersucht, darunter N-Acetylcystein (NAC), Theophyllin, Dopamin-Agonisten, Kalziumkanal-Blocker und das atriale natriuretische Peptid (ANP).

Auch eine Reihe unspezifischer Maßnahmen können bereits wesentlich zur Prophylaxe der KMN beitragen. Oft handelt es sich bei KM-unterstützten Untersuchungen um planbare Prozeduren und so bleibt in der Regel genügend Zeit, um eventuelle **Risikopatienten herauszufiltern** und die aufgedeckten Risikofaktoren optimalerweise vor der KM-Gabe zu korrigieren. Da die eingeschränkte Nierenfunktion den wichtigsten Risikofaktor für die KMN darstellt, sollte die Serumkreatininkonzentration idealerweise vor sowie 48 und 72 Stunden nach der KM-Anwendung überwacht (81) und **nephrotoxische Medikamente** möglichst am selben Tage sowie einen Tag nach der Untersuchung **pausiert** werden (77).

Außerdem sollte jede Untersuchung mit KM-Applikation vorher kritisch im Hinblick auf Indikation und Notwendigkeit überprüft werden. Wann immer möglich, sollte auf **risikoärmere Untersuchungsmethoden** wie Ultraschall, MRT oder andere nuklearmedizinische Techniken mit vergleichbarer diagnostischer Aussagekraft ausgewichen werden. Wird eine KM-unterstützte Untersuchung dennoch notwendig, sollte immer eine möglichst **geringe KM-Menge** (7, 11, 103) verwendet werden. Auch wenn die Reduktion des Nebenwirkungsprofils durch **niederosmolare KM** nicht so deutlich wie erhofft ausfiel und ihre Anwendung zudem nicht unerhebliche Mehrkosten bedeutet, sollten besonders bei Risikopatienten die niederosmolaren, weniger toxischen Lösungen Verwendung finden (5, 9, 97). Eine **wiederholte KM-Gabe** innerhalb eines kurzen Zeitintervalls sollte nach Möglichkeit **vermieden** und diagnostische und therapeutische Verfahren in einer Sitzung durchgeführt werden.

Zur Verdünnung des applizierten Kontrastmittels, Verminderung der Konzentration ausgeschütteter Vasokonstriktoren, Steigerung der Diurese und Korrektur eines eventuellen subklinischen Volumenmangels, der vor allem bei älteren Patienten oft vorliegt, sollte in jedem Fall eine adäquate **Hydrierung** stattfinden. Obwohl sie vor allem bei niereninsuffizienten Patienten keinen sicheren Schutz vor der Entwicklung einer KMN bieten kann, stellt sie laut mehreren Studien (24, 79, 107) dennoch eine einfache und wirksame Präventivmaßnahme dar (6, 81). Es wird die intravenöse Wässerung mittels 0,9% NaCl-Lösung in einer Dosierung von 1 ml/kg KG/h beginnend mindestens 12 Stunden vor der geplanten Intervention mit einer Fortsetzung bis zumindest 12 Stunden danach empfohlen (77, 116). In einer anderen Studie (111) erwies sich die orale ambulante Hydratationsprophylaxe mit einem Liter Flüssigkeit über 10 Stunden und i.v.-Injektion von 300 ml 0,45% NaCl-Lösung pro Stunde sechs Stunden lang beginnend kurz vor der Intervention als ebenso effektiv wie die stationäre Wässerung. Es profitierten besonders Patienten mit Diabetes mellitus und diejenigen, die eine Kontrastmittelmenge von mehr als 250 ml erhielten. Nachteil dieser Methode besteht in der Limitierung ihrer Anwendung bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen, mit dem Risiko der Volumenüberlastung und in Notfall- und ambulanten Situationen (77). Eine postinterventionelle Hämodialyse konnte keinen Benefit bzgl. der KMN-Inzidenz erbringen (46).

Zusammenfassend ist kritisch festzustellen, dass eine Wirksamkeit der bekannten medikamentösen Prophylaxen ausschließlich bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion gesichert ist. Somit steht eine Untersuchung an, ob auch Patienten mit normaler bzw. grenzwertiger Nierenfunktion von einer präventiven Maßnahme profitieren können.

2 Fragestellung

Zahlreiche Studien ergaben, dass die Einschränkung der Nierenfunktion vor KM-Applikation den Hauptrisikofaktor bei der KMN darstellt. Die Abschätzung der präexpositionellen Nierenfunktion spielt daher hinsichtlich des KMN-Risikos eine bedeutende Rolle. Als Surrogat-Marker wird hier üblicherweise der Serumkreatininwert herangezogen. Er ist einfach und kostengünstig zu bestimmen und korreliert darüber hinaus im Bereich über 1,3 mg/dl sehr gut mit den sensitiveren, aber aufwendigeren Clearance-Untersuchungen. Im Bereich zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl ist die Zuverlässigkeit dieser Einschätzung jedoch nicht sehr groß, da bereits im scheinbar normalen Bereich des Serumkreatininwertes eine verminderte Nierenfunktion vorliegen kann. In diesem so genannten „Kreatinin-blinden Bereich“ kann die glomeruläre Filtrationsrate bereits um bis zu 50% erniedrigt sein, ohne dass sich dies in den Laborwerten niederschlägt.

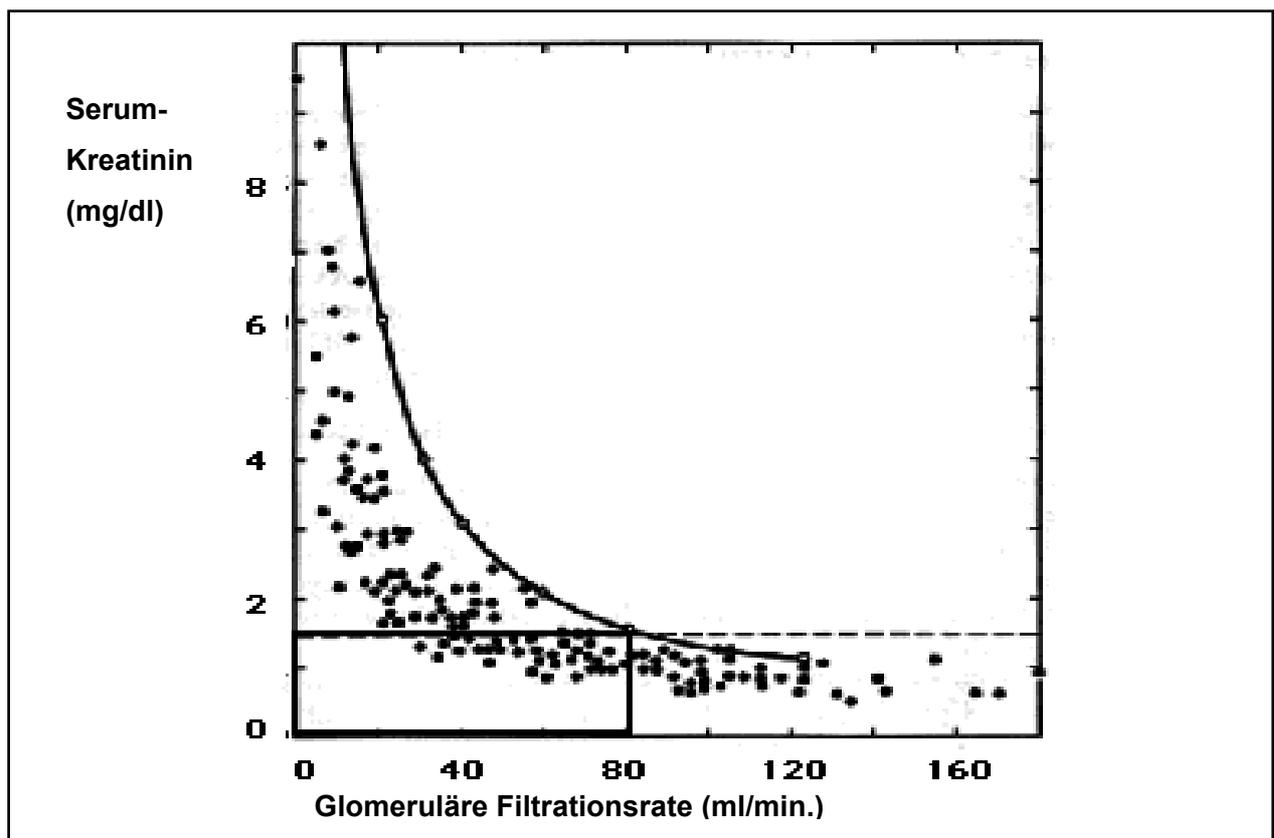


Abbildung 4: „Kreatinin-blinder Bereich“ (nach 101)

Für dieses Patientenkollektiv existieren unseres Wissens bisher keine spezifischen Studien, da diese bislang nur an Patienten mit bereits eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt wurden. Einer kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung lässt sich zwar wirkungsvoll durch die präventive Gabe von z.B. ACC und Theophyllin vorbeugen, allerdings ist aus finanziellen und zeitlichen Gründen eine solche Prophylaxe ungeachtet des Risikos des einzelnen Patienten nicht praktikabel. Um eine bestmögliche Ausnutzung der vorhandenen Möglichkeiten zu gewährleisten, kommt der Erfassung des individuellen Risikoprofils, und hier vor allem der möglichst genauen Einschätzung der präexpositionellen Nierenfunktion, eine große Bedeutung zu.

Ziel muss es daher erstens sein, einen für den „Kreatinin-blinden Bereich“ aussagekräftigeren und zuverlässigeren Parameter zur Abschätzung zu finden. Einen solchen stellt vermutlich die Cystatin C-Konzentration im Serum dar (57, 82, 85, 102, 110, 115, 126). So korreliert Cystatin C besonders im Falle eines beginnenden Abfalls der Nierenfunktion signifikant besser mit der GFR als Kreatinin. Während der Cystatin C-Wert bereits auf eine Funktionseinschränkung hinweist, kann sich der Kreatininwert hier noch im Normbereich befinden (23). Durch seine Unabhängigkeit von Größe, Alter, Geschlecht und Muskelmasse profitieren vor allem Kinder, ältere Menschen und Patienten mit reduzierter Muskelmasse von Cystatin C als Surrogat-Marker der Nierenfunktion. Ferner ist der Cystatin C-Wert einfach und schnell bestimmbar und nicht sehr kostenintensiv (35). Es ist also zu vermuten, dass Patienten mit hochnormalem Serumkreatinin von der Bestimmung des Cystatin C-Wertes insofern profitieren, als ihr erhöhtes Risiko, eine KMN zu entwickeln, zuverlässiger aufgedeckt werden kann.

Zweitens ist von Interesse, wie viele Patienten im „Kreatinin-blinden Bereich“ denn tatsächlich von einer KMN betroffen sind. Für die intraarterielle KM-Applikation wurde im Rahmen einer anderen Dissertation dazu bereits eine Studie durchgeführt, in der auffiel, dass es sich, besonders bei Heranziehen der 25%-Definition, um einen nicht unerheblichen Prozentsatz handelte.

Und drittens, wie kann anhand der Erstellung eines individuellen Risikoprofils zuverlässig herausgefiltert werden, welche Patienten von einer unspezifischen oder medikamentösen Prophylaxe profitieren können.

In der vorliegenden Studie wurden an 200 Patienten mit Kreatininwerten zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl prospektive Untersuchungen vor und nach intravenöser KM-Applikation durchgeführt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse einer früheren Studie an weiteren 200 Patienten ebenfalls mit Kreatininwerten im oben genannten Bereich, jedoch nach intraarterieller KM-Gabe ausgewertet, so dass schließlich ein Gesamtdatenpool von 400 Patienten analysiert werden konnte.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Studienart

Die klinische Relevanz der Entwicklung einer durch Kontrastmittelgabe verursachten Nephropathie wurde bei Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin bereits in verschiedenen Studien untersucht. Auch die Möglichkeiten und Wirksamkeit einer medikamentösen Prophylaxe wurden an diesem Patientengut getestet.

Bei dieser Arbeit galt das Interesse jenen Patienten, denen bei ursprünglich normalen Kreatininwerten Röntgen-Kontrastmittel verabreicht wurde. Ziel war die Analyse potentieller Risikofaktoren und prädiktiver Laborparameter, um in Zukunft eine effektivere Ermittlung des Risikoprofils des einzelnen Patienten durchführen zu können. Dazu wurden im Rahmen zweier Dissertationen zwei prospektive Studien im Zeitraum von April 2002 bis Juli 2003 am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München und am Deutschen Herzzentrum München durchgeführt. Es wurden je 200 Patienten mit intravenöser bzw. intraarterieller Kontrastmittelgabe untersucht, um in Anbetracht der niedrigen Inzidenz der KMN in diesem Kollektiv eine ausreichende statistische Aussage zu gewährleisten. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Daten des intravenösen, Teilen des intraarteriellen sowie des Gesamtkollektives.

3.2 Population

Es nahmen insgesamt 400 Patienten, die sich bei normaler Nierenfunktion je zur Hälfte einer intraarteriellen oder intravenösen KM-Untersuchung unterzogen, an zwei verschiedenen Studien teil. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs, bei dem das männliche Geschlecht mit 71 % überwog, lag bei 63,8 Jahren. Mit durchschnittlich 62,9 Jahren waren die Patienten der intravenösen Gruppe etwas jünger, auch bei ihnen waren die Männer mit 66% stärker vertreten. Es handelte sich um stationäre Aufnahmen der Abteilung für Gastroenterologie der II. Medizinischen Klinik, der Abteilung für Hämatonkologie der III. Medizinischen Klinik, der Urologischen Klinik, der Abteilungen für Allgemein- und Thoraxchirurgie der Chirurgischen Klinik und der Abteilung für Kardiologie der I. Medizinischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München sowie des Deutschen Herzzentrums in München.

3.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit normaler, aber im oberen Referenzbereich angesiedelter Nierenfunktion, definiert als Serumkreatininwert zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl am Tag der geplanten Kontrastmittelgabe. Weitere Kriterien waren die Applikation einer Mindestmenge von 100 ml Kontrastmittel und ein Lebensalter zwischen 18 und 95 Jahren.

3.2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit präexpositionellem Nierenversagen, definiert als Serumkreatininanstieg um mehr als 0,5 mg/dl innerhalb von 48 Stunden
- Patienten, die sich im Untersuchungszeitraum eines Eingriffs im Bereich des Harntraktes unterzogen oder bei denen KM-Untersuchungen in Kombination mit Interventionen durchgeführt wurden, die mit einer iatrogenen Veränderung der Nierenfunktion einhergehen, wie z.B. PTCA einer Nierenarterienstenose oder Thromboembolisation.
- Patienten mit bekannter Unverträglichkeit oder Kontraindikation für das eingesetzte Röntgenkontrastmittel
- Patienten, die eine präexpositionelle Prophylaxe mit ACC oder Theophyllin erhalten hatten
- schwangere Patientinnen.

3.3 Studienablauf

3.3.1 Patientenaufklärung

Die klinische Untersuchung wurde gemäß der Deklaration von Helsinki und nach Genehmigung durch die Ethik-Kommission des Klinikums Rechts der Isar durchgeführt. Die ausgewählten Patienten wurden vorher über ihre Teilnahme an einer Studie aufgeklärt.

3.3.2 “Vorab-Untersuchungen“ und Patientenprotokoll

Zunächst wurde nach sorgfältiger Kontrolle der oben aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien für jeden in die Studie einzuschließenden Probanden ein Patientenprotokoll erstellt. Hierzu wurden Alter, Größe und Gewicht, Hauptdiagnosen des Patienten, aktueller Anlass für den stationären Aufenthalt und derzeitige Medikation erfasst. Zur besseren Quantifizierung einiger Risikofaktoren wurden neben Natrium, Harnstoff und Kreatinin im Serum zusätzliche klinisch-chemische Parameter, wie der aktuelle Serummagnesium- und Serumkaliumwert sowie die Ergebnisse des Urin-Stix, der mikroskopischen Urinsediment-Analyse und der Proteinurie-Diagnostik, mit in das Patientenprotokoll aufgenommen. Im Falle eines Diabetes-mellitus-Patienten wurde auch der Prozentanteil des glykosilierten Hämoglobins (HbA_{1c}) zur Objektivierung der Blutzuckereinstellung während der letzten vier bis acht Wochen erfasst.

Um eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch nephrotoxische Begleitmedikation mit Aminoglykosiden, Cyclosporin oder Vancomycin auszuschließen, wurden bei den betroffenen Patienten täglich die entsprechenden Plasmaspiegel kontrolliert.

3.3.3 Untersuchungen zur Quantifizierung der Nierenfunktion

Zur kontinuierlichen Kontrolle der Nierenfunktion wurden in festgesetzten Abständen Venenblut und Spontanurin abgenommen. So erfolgt die Abnahme der Basiswerte bis zu acht Stunden vor KM-Applikation und die Verlaufskontrollen nach 24 bzw. 48 Stunden gemäß Tabellen 3 und 4. Dabei bestand aus praktischen und logistischen Gründen ein zeitlicher Spielraum von maximal zwei Stunden.

Jeweils 9 ml Blut dienten der Bestimmung der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff-N (BUN) sowie Natrium, Magnesium und Cystatin C im Serum.

	Basiswert vor KM	24 h nach KM	48 h nach KM
Kreatinin i. S.	+	+	+
Harnstoff i. S.	+	+	+
Cystatin C i. S.	+		+
Natrium i.S.	+		
Kalium i.S.	+		
Magnesium i. S.	+		
Hb A_{1c}	+		

Tabelle 3: Labordiagnostik

Anhand von je 10 ml Urin wurden die Kreatinin- und Natrium-Werte gemessen sowie eine Proteinuriediagnostik und ein Urin-Stix vorgenommen. Eine mikroskopische Analyse des Urinsediments wurde nur bei pathologischem Ergebnis des Urin-Stix durchgeführt.

	Basiswert vor KM	24 h nach KM	48 h nach KM
Kreatinin i. U.	+		+
Natrium i. U.	+		+
Proteinurie	+		+
Urin-Stix	+		+
Urinsediment	+		+

Tabelle 4: Urindiagnostik

Die im Rahmen der Proteinuriediagnostik quantitativ erfassten Parameter sind in Tabelle 5 charakterisiert und ihre Bedeutung für eine eventuelle Nierenschädigung kurz erläutert.

	Beschreibung	Bedeutung
Gesamtprotein		Summe der Proteinausscheidung
Albumin	mittlegroßes, anionisches Protein	Störung der glomerulären Filtration
α_1-Mikroglobulin	niedermolekulares Protein	Störung der tubulären Reabsorption
β-N-Acetylglucosaminidase	Tubulusezym	tubulotoxischer Schaden

Tabelle 5: Proteinuriediagnostik

Um diuresebedingte Verdünnungseffekte auszuschließen und Schwankungen der Harnkonzentration auszugleichen, wurden für die Zeitverlaufparameter nicht die Absolutwerte der Proteinkonzentrationen herangezogen, sondern der jeweilige Quotient aus Proteinurienmarker und Kreatininkonzentration im Urin.

3.3.4 Bestimmung der Laborwerte

Alle Werte wurden vom Institut für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München nach den dort üblichen Standardmethoden bestimmt.

Die Retentionsparameter im Serum wurden mittels enzymatischer In-Vitro-Tests quantitativ analysiert. Für die Messung der Kreatininwerte wurden die enzymatischen Farb-Tests CREA plus (Boehringer Mannheim, Deutschland), für die der Harnstoff-N-Werte der kinetische UV-Tests UREA/BUN (Boehringer Mannheim, Deutschland) herangezogen. Die Bestimmung von Cystatin C im Serum erfolgte nephelometrisch (Dade-Behring, Marburg), die Quantifizierung des Hämoglobin A_{1c} im EDTA-Blut mit Hilfe des immunologischen Tests Tina-quant® HbA_{1c} II (Boehringer Mannheim, Deutschland).

Der Urin-Stix wurde mit dem Neunfach-Teststreifen Combur⁹-Test® M (Boehringer Mannheim, Deutschland) vorgenommen, der den Nachweis von Leukozyten, Nitrit, Protein, Glukose, Keton, Urobilinogen, Bilirubin und Blut im Urin sowie die pH-Wert-Bestimmung ermöglicht und am Reflexionsphotometer Miditron® M ausgewertet wird. Im Falle eines pathologischen Urin-Stix wurde zusätzlich eine mikroskopische Analyse des Urin-Sediments durchgeführt.

Im Rahmen der Proteindiagnostik kamen mehrere verschiedene Verfahren zum Einsatz. Der Kreatininwert im Urin wurde anhand des kinetischen Farbttest nach der Jaffé-Methode

(CREA, Boehringer Mannheim, Deutschland) bestimmt. Dagegen wurden für Bestimmung des Albumin- bzw. des α_1 -Mikroglobulin-Wertes über die immunochemische Einzelproteinbestimmung mit N-Antiserum gegen Human-Albumin bzw. α_1 -Mikroglobulin das Behring Nephelometer (Behring Diagnostika, Marburg, Deutschland) verwendet. Der β -NAG-Farbstest lieferte den Wert der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin (Boehringer Mannheim, Deutschland).

3.4 Kontrastmitteluntersuchung

3.4.1 Untersuchungsarten

Sämtliche mit einer KM-Gabe verbundenen Untersuchungen, die bei dem in die Studie aufgenommenen Patientenkollektiv durchgeführt wurden, wurden in Zusammenarbeit mit der Radiologischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt. Intravenös wurde das Kontrastmittel im Rahmen von Computertomographien (CT) und Ausscheidungsurogrammen (AUG) appliziert. Sowohl für koronare als auch Becken-Bein-Angiographien (BBA) wurde das KM intraarteriell gegeben.

3.4.2 Verwendete Kontrastmittel

Für alle der ausgewerteten KM-Untersuchungen wurden ausschließlich niederosmolare, nicht-ionische, monomere Kontrastmittel verwendet, deren Osmolaritäten zwischen 521 mosmol/kg H₂O und 695 mosmol/kg H₂O liegen. Am häufigsten wurde das KM Imeron® (Imeron®, Byk Gulden, Konstanz, Deutschland) mit Jodkonzentrationen von 300 mg/ml (Imeron® 300) bzw. 350 mg/ml (Imeron® 350) appliziert. Die Osmolarität beläuft sich je nach enthaltener Jodkonzentration auf 618 bzw. 521 mosmol/kg H₂O (37). Imeron® 300 fand bei der intravenösen, Imeron® 350 bei der intraarteriellen Applikation Anwendung.

Zweimal wurde auch Iobitriol (Xenetix® ; Guerbet GmbH, Sulzbach/Taunus, Deutschland) mit einem Jod-Gehalt von 300mg/dl und einer Osmolarität von 695 mosmol/kg H₂O (14), benutzt.

3.5 Auswertung

3.5.1 Verwendete Definition der Kontrastmittelnephropathie

Die kontrastmittelinduzierte Nephropathie wurde in der vorliegenden Studie zum einen als Anstieg des Basis-Serumkreatinins um 25% und zum anderen nach Barrett um 0,5 mg/dl innerhalb der ersten 48 Stunden nach KM-Applikation definiert. Dabei musste jeglicher Hinweis auf eine andere Ätiologie der Nierenfunktionsverschlechterung ausgeschlossen sein. Zum einen erscheint die Sensitivität dieser beiden Definitionen ausreichend, um in einer klinischen Studie eine sinnvolle Mindestanzahl von Patienten zu erfassen, zum anderen sind nur für diese beiden Definitionen Assoziationen mit Mortalität und Krankenhausverweildauer nachgewiesen worden (1, 64, 70).

Als primäre Endpunkte der vorliegenden Arbeit wurden die KMN-Inzidenz nach den beiden oben genannten Definitionen, die aus der Regressionsanalyse hervorgehenden Risikofaktoren sowie klinisch-chemische Prädiktoren einschließlich des Cystatin C formuliert. Der postexpositionelle Verlauf der BUN-Werte und der Proteinurie-Parameter stellten sekundäre Endpunkte dar.

3.5.2 Statistische Auswertung

Fallzahlplanung und statistische Auswertung erfolgten in Zusammenarbeit mit Herrn Dipl. Stat. Dr. Michael Hennig und Herrn Hansjörg Baurecht vom Institut für medizinische Statistik und Informatik des Klinikums Rechts der Isar.

Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurde für den Vergleich der Verlaufsparemeter zu den einzelnen Zeitpunkten nach KM-Applikation mit den Ausgangswerten wie Kreatinin im Serum, Harnstoff-N im Serum, Cystatin C im Serum und Proteinurie-Parameter als nicht-parametrischer Test angewandt. Zusätzlich wurden die Korrelationen von Ausgangswert und Differenz der 48- und 0-Stunden-Werte der jeweiligen Proteinuriemarker mit der Differenz der Kreatininwerte im Serum nach 48 Stunden und zu Beginn berechnet. Der Einfluss verschiedener Risikofaktoren auf die Nierenfunktion nach KM-Gabe wurde mittels Regressionsanalyse (multiple Regression, backward variable selection) ermittelt. Im Hinblick auf prophylaktische Maßnahmen bei Patienten mit hohem KMN-Risiko wurde ein Cut-off für den Cystatin C-Quotienten mittels ROC-Analyse errechnet. Unterschiede in den Ergebnissen und Merkmalen wurden dann als statistisch signifikant

erachtet, wenn die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit innerhalb der 5 %-Grenze ($p < 0,05$) betrug. Lag sie oberhalb dieses Wertes, so wurden die Unterschiede als zufällig bewertet.

4 Ergebnisse

Von den 400 eingeschlossenen Patienten gingen 374 in die Datenanalyse ein. Bei den übrigen 26 Patienten konnten wesentliche Daten aufgrund von zeitlicher Verzögerung der Untersuchungen, vorzeitiger Entlassung, etc. nicht komplett erhoben werden. Es wurden 190 Patienten mit intraarterieller KM-Gabe und 184 mit intravenöser KM-Applikation untersucht.

4.1 Arten der Kontrastmitteluntersuchungen

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen ein radiologisches Verfahren mit einer Applikation von mindestens 100 ml Kontrastmittel im Verlauf des diagnostischen oder therapeutischen Prozesses notwendig wurde. Es handelte sich dabei um 190 Herzkatheteruntersuchungen, die mit 50,8% den größten Anteil stellten. 151 Patienten unterzogen sich einer Computertomographie (40,4%). Das Ausscheidungsurogramm machte mit 6 Patienten 1,6% und die Angiographie mit 27 Probanden 7,2% der radiologischen Verfahren aus.

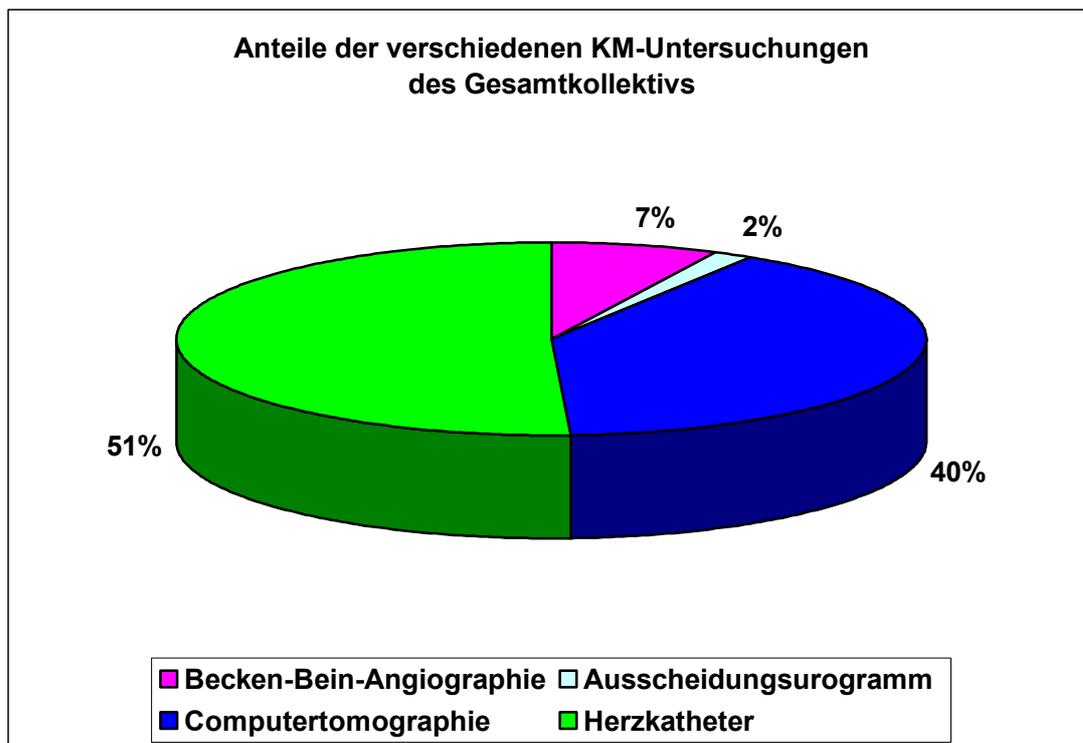


Abbildung 5: Anteile der verschiedenen radiologischen Verfahren

4.2 Applizierte Kontrastmittelarten und Mengen

Bei allen Untersuchungen wurden durchweg niederosmolare, nicht-ionische, monomere KM appliziert. Dabei findet im Rahmen der Computertomographie vor allem **Iomeprol** mit einer Jodkonzentration von 300mg/dl (Imeron[®]-300) Anwendung. Sämtliche Angiographien wurden mit dem gleichen Kontrastmittel, das jedoch eine etwas höhere Konzentration an Jodionen (Imeron[®]-350) enthielt, durchgeführt.

Die applizierte KM-Menge bei den intravenösen Gaben lag im Mittel bei 152,4 ml und bei intraarterieller Verabreichung bei 298,2 ml, so dass sie im Gesamtkollektiv durchschnittlich 229,2 ml betrug.

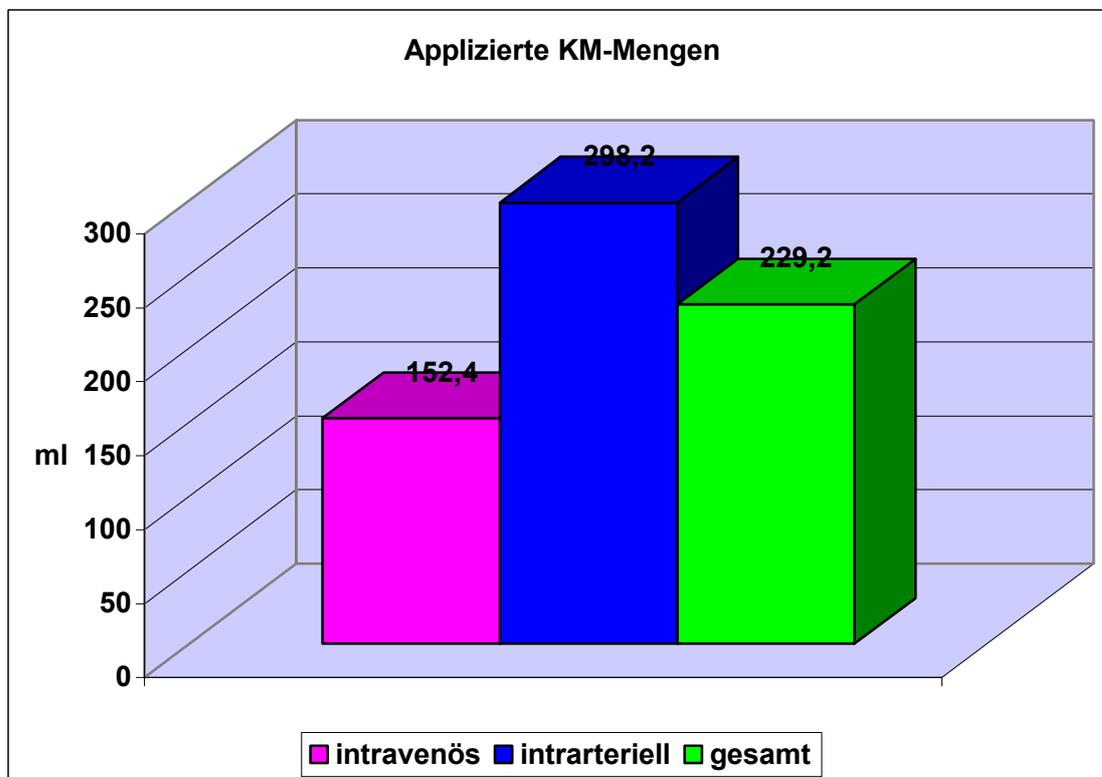


Abbildung 6: Applizierte KM-Mengen im Vergleich

4.3 Patientencharakteristika

4.3.1 Patientencharakteristika der i.v.-Patienten

Voraussetzung für die Teilnahme der Patienten an der durchgeführten Untersuchung war ein Basis-Kreatinin-Wert im Serum zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl. Der durchschnittliche Wert aller 184 Patienten mit intravenöser KM-Gabe lag bei $0,98 \pm 0,47$ mg/dl. Als weiterer Nierenfunktionsparameter wurde der Serumharnstoff mit einem Ausgangswert von $16,8 \pm 8,7$ mg/dl untersucht. Die Serumkonzentration des Cystatin C betrug im Durchschnitt $1,06 \pm 0,4$ mg/L. Außerdem wurde für jeden Patienten sowohl den Cigarroa- als auch den Cystatin C-Quotienten berechnet. In beide Werte gehen Körpergewicht und applizierte KM-Menge sowie zusätzlich der Ausgangskreatinin- bzw. –Cystatin C-Wert ein. Für den Cigarroa-Quotient ergab sich ein Mittelwert von $2,11 \pm 1,76$ mg/dl \times ml \times kg⁻¹, für den Cystatin C-Quotient (KM [ml] \times Cystatin C im Serum [mg/dl] / KG [kg]) von $2,29 \pm 1,6$ mg/L \times ml \times kg⁻¹. Die übrigen erhobenen Werte und deren Mittel lassen sich Tabelle 6 entnehmen.

Patientencharakteristika der i.v.-Patienten	
Alter	62,9 \pm 13,3 Jahre
Geschlecht	34% weiblich, 66% männlich
Gewicht	74,5 \pm 14,6 kg
Serumkreatinin 0h	0,98 \pm 0,47 mg/dl
Serumharnstoff 0h	16,8 \pm 8,7 mg/dl
Serum-Cystatin C 0h	1,06 \pm 0,4 mg/L
Serummagnesium 0h	0,52 \pm 0,41
KM-Menge	152,4 \pm 78,5 ml
Kreatinin-Clearance nach Cockroft/Gault	84,8 \pm 31,9 ml/min
Cigarroa-Quotient*	2,11 \pm 1,76 mg/dl \times ml \times kg ⁻¹
Cystatin C-Quotient**	2,29 \pm 1,6 mg/L \times ml \times kg ⁻¹

* Cigarroa-Quotient: Serumkreatinin (mg/dl) \times KM-Menge (ml) \times KG (kg)⁻¹

** Cystatin C-Quotient: Serum-Cystatin C (mg/L) \times KM-Menge (ml) \times KG (kg)⁻¹

Tabelle 6: Patientencharakteristika der i.v.-Patienten

4.3.2 Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

Fasst man die erhobenen Daten aller untersuchten Patienten zusammen, so ergibt sich ein durchschnittliches Serumkreatinin von $1,00 \pm 0,33$ mg/dl zum Zeitpunkt 0. Der Ausgangswert des Harnstoffs im Serum beläuft sich auf $28,4 \pm 15,0$ mg/dl, der des Cystatin C auf $1,01 \pm 0,32$ mg/L. Auch hier sind die weiteren untersuchten Werte in der untenstehenden Tabelle aufgelistet.

Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs	
Alter	63,8 \pm 11,9 Jahre
Geschlecht	29% weiblich, 71% männlich
Gewicht	77,2 \pm 14,8 kg
Serumkreatinin 0h	1,00 \pm 0,33 mg/dl
Serumharnstoff 0h	28,4 \pm 15,0 mg/dl
Serum-Cystatin C 0h	1,01 \pm 0,32 mg/L
Serummagnesium 0h	0,52 \pm 0,41
KM-Menge	229,2 \pm 152,1 ml
Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault	82,6 \pm 28,3 ml/min
Cigarroa-Quotient*	3,17 \pm 2,46 mg/dl \times ml \times kg ⁻¹
Cystatin C-Quotient**	3,11 \pm 2,31 mg/L \times ml \times kg ⁻¹

* Cigarroa-Quotient: Serumkreatinin (mg/dl) \times KM-Menge (ml) \times KG (kg)⁻¹

** Cystatin C-Quotient: Serum-Cystatin C (mg/L) \times KM-Menge (ml) \times KG (kg)⁻¹

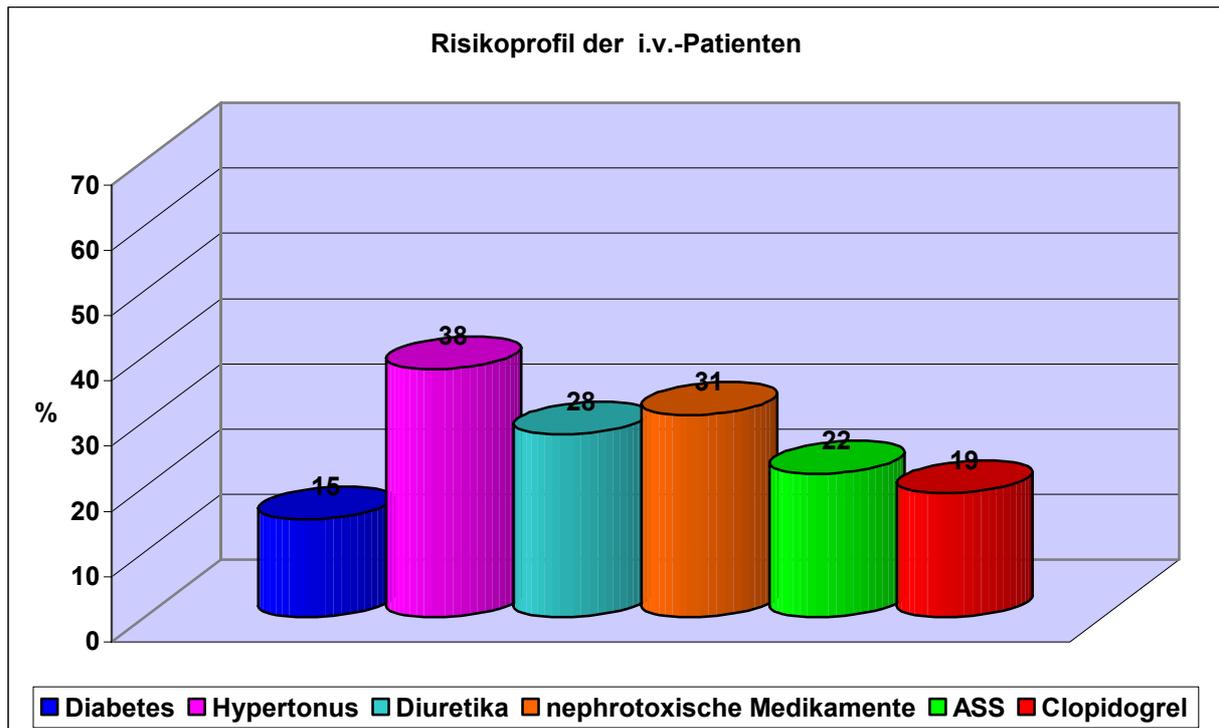
Tabelle 7: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

4.4 Risikofaktoren

Ein weiterer Endpunkt der vorliegenden Studie war die Erstellung eines individuellen Risikoprofils bzgl. Begleiterkrankungen und nephrotoxischer Medikation. Dazu wurde das Vorliegen von Diabetes mellitus, Hypertonus sowie Einnahme von Diuretika und anderer potentiell nierenschädigender Medikamente wie NSAID, ASS, Aminoglykoside und Vancomycin überprüft.

4.4.1 Risikoprofil der i.v.-Patienten

Die Untersuchung ergab im Falle der i.v.-Gruppe bei 15% der Patienten einen bereits bekannten Diabetes mellitus und bei 38% eine Bluthochdruckerkrankung. 31% der Befragten gaben an, nephrotoxische Medikamente, wie Diuretika, NSAID, ASS, Aminoglykoside und/oder Vancomycin, einzunehmen. Clopidogrel-Einnahme wurde von 19% bejaht.

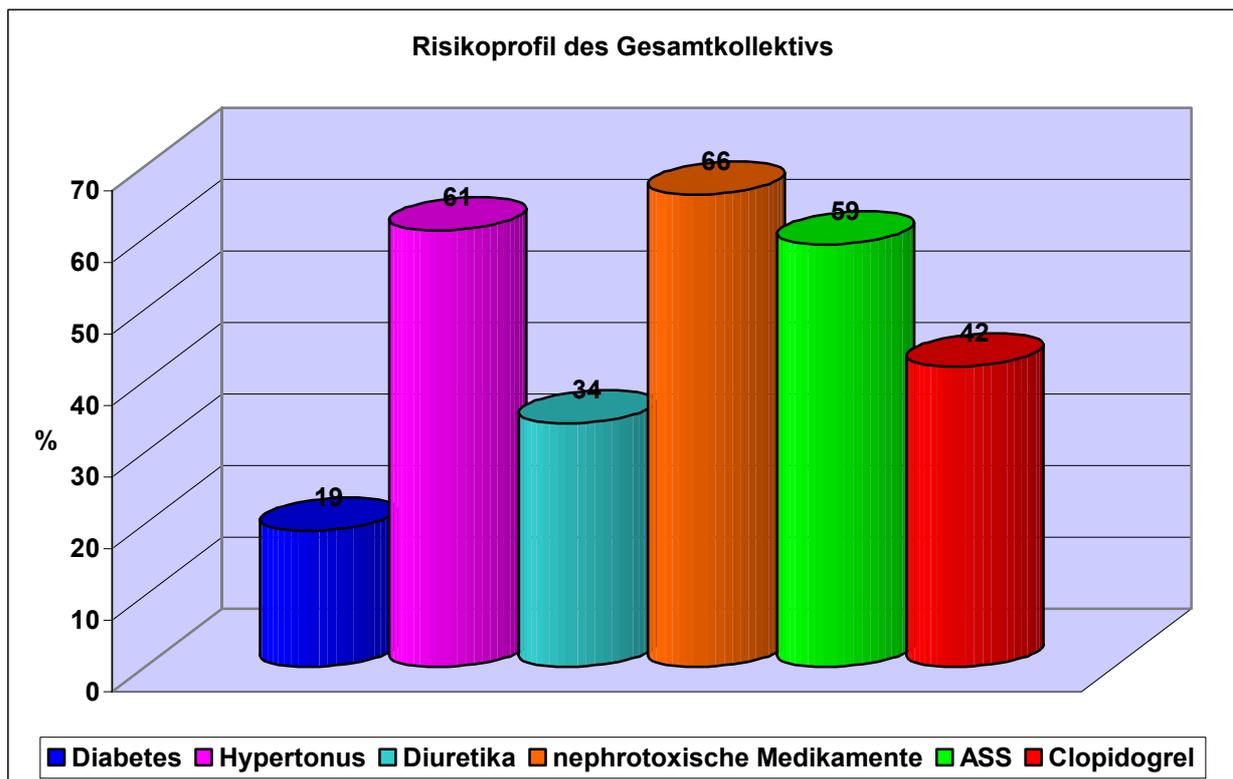


Nephrotoxische Medikamente: Diuretika, NSAID, ASS, Aminoglykosid, Vancomycin

Abbildung 7: Risikofaktoren der i.v.-Patienten

4.4.2 Risikoprofil des Gesamtkollektivs

Im gesamten Patientenkollektiv konnte eine vermehrte Prävalenz von Begleiterkrankungen und nephrotoxischer Medikation erhoben werden, da die hier mit eingeschlossenen Patienten der i.a.-Gruppe signifikant häufiger als die i.v.-Patienten an einer diabetischen und/oder kardialen Vorerkrankung litten und daher auch vermehrt potentiell nierenschädigende Medikamente, besonders Diuretika, ASS und Clopidogrel, einnahmen. So litten hier 19% an Diabetes mellitus und 61% an Bluthochdruck. Nephrotoxische Medikamente, wie Diuretika, NSAID, ASS, Aminoglykoside und/oder Vancomycin, nahmen 66% ein, davon 59% zumindest ASS. Eine Antikoagulation mit Clopidogrel erhielten 42%.



Nephrotoxische Medikamente: Diuretika, NSAID, ASS, Aminoglykosid, Vancomycin

Abbildung 8: Risikofaktoren des Gesamtkollektivs

4.5 Zeitverlauf der Kreatininwerte im Serum

Die zeitlichen Verläufe des Retentionsparameters Kreatinin zum Zeitpunkt 0 bis 48 Stunden nach der KM-Applikation sind im Folgenden (Abb. 9 bis 11) zusammengestellt. Dabei steigen die Kreatininwerte sowohl in der intravenösen und intraarteriellen Gruppe als auch in der Gesamtheit signifikant an.

4.5.1 Zeitverlauf der Kreatininwerte der i.v.-Patienten

Bei den intravenösen Patienten belief sich gegenüber einem durchschnittlichen Ausgangswert von $0,98 \pm 0,47$ mg/dl der Wert nach 24 bzw. 48 Stunden auf $1,0 \pm 0,47$ mg/dl ($p < 0,0001$) bzw. $1,01 \pm 0,49$ mg/dl ($p < 0,0001$).

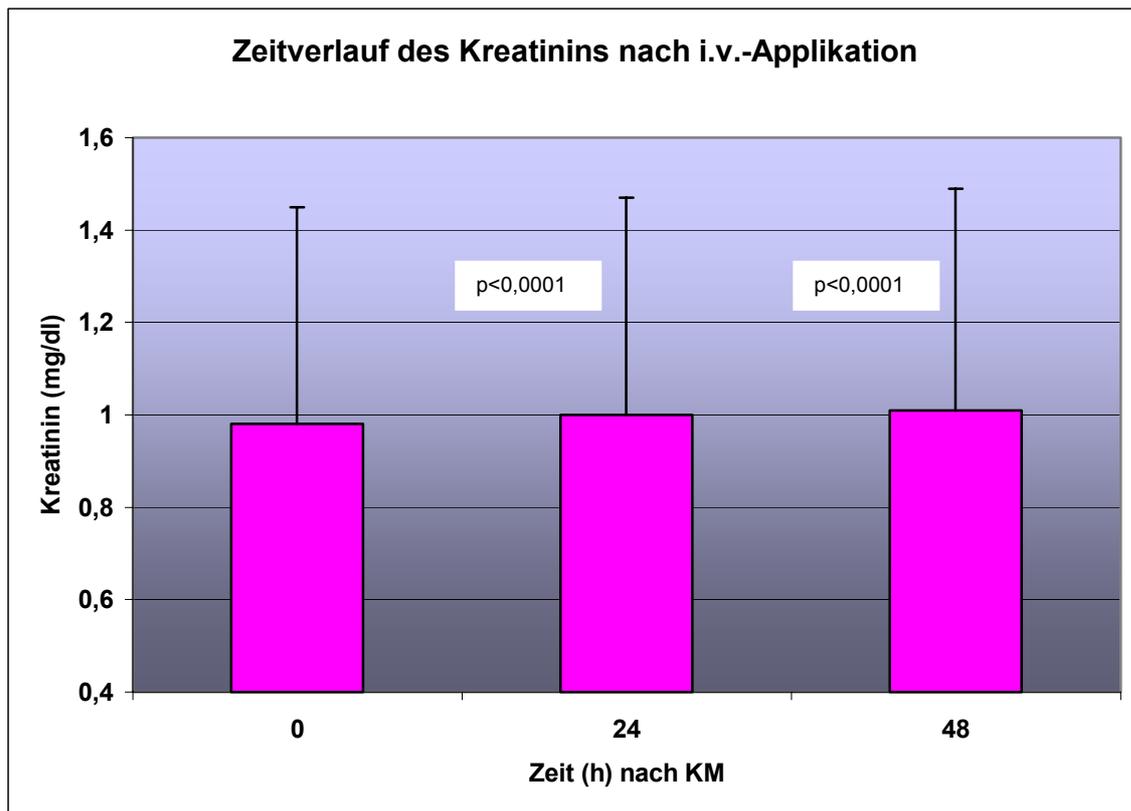


Abbildung 9: Zeitverlauf des Serumkreatinins der i.v.-Gruppe

4.5.2 Zeitverlauf der Kreatininwerte der i.a.-Patienten

Bei den Patienten mit intraarterieller KM-Gabe kam es ausgehend von einem Serumkreatininwert von $1,03 \pm 0,14$ mg/dl nach 24 Stunden zu einer Konzentration von $1,16 \pm 0,2$ mg/dl ($p < 0,0001$) und nach 48 Stunden zu $1,15 \pm 0,18$ mg/dl ($p < 0,0001$).

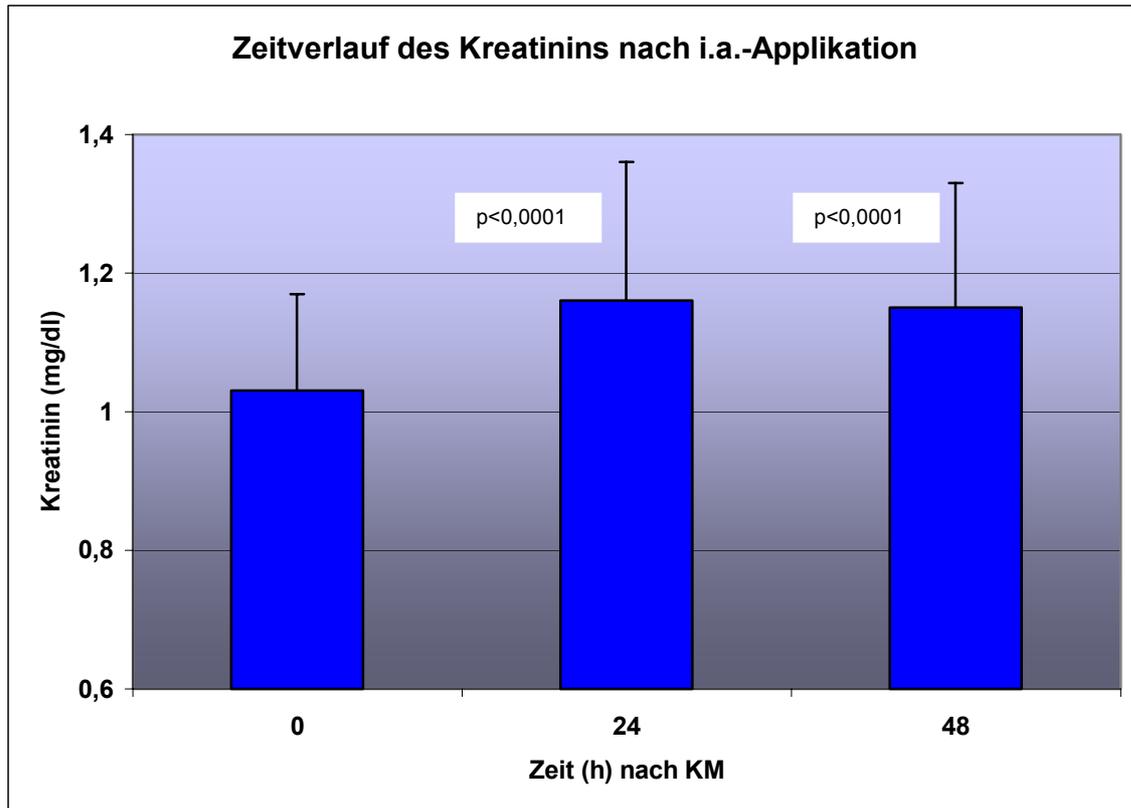


Abbildung 10: Zeitverlauf des Serumkreatinins der i.a.-Gruppe

4.5.3 Zeitverlauf der Kreatininwerte des Gesamtkollektivs

Die Kreatininwerte der Gesamtheit stiegen dabei von $1,0 \pm 0,33$ mg/dl auf $1,07 \pm 0,38$ mg/dl ($p < 0,0001$) nach 24 Stunden bzw. $1,08 \pm 0,37$ mg/dl ($p < 0,0001$) nach 48 Stunden.

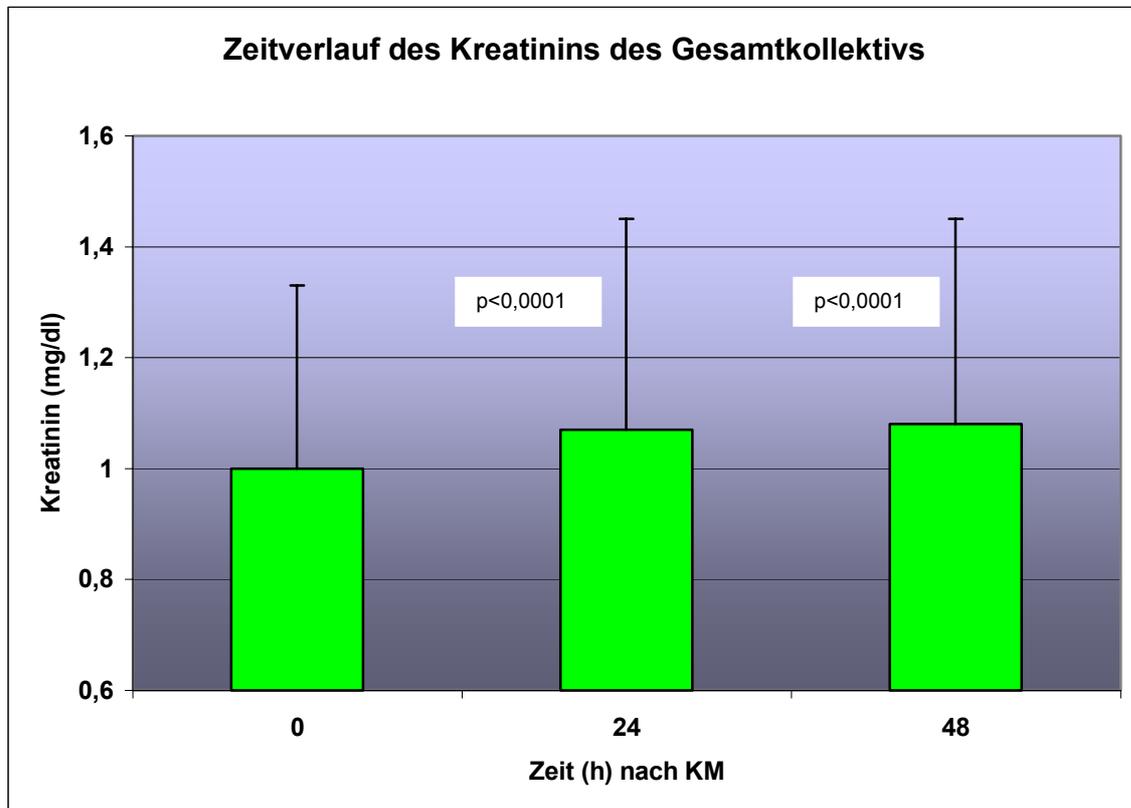


Abbildung 11: Zeitverlauf des Serumkreatinins des Gesamtkollektivs

4.6 Zeitverlauf der BUN-Werte im Serum

Für die Harnstoffwerte im Serum ergab sich demgegenüber für keine der drei Gruppen eine signifikante Veränderung. Die zeitlichen Verläufe der BUN-Werte im Serum sind in den Abbildungen 12 bis 14 dargestellt.

4.6.1 Zeitverlauf der BUN-Werte der i.v.-Patienten

Das intravenöse Kollektiv verzeichnete einen nicht signifikanten Anstieg von anfänglich $16 \pm 8,7$ mg/dl auf $17,5 \pm 10,3$ mg/dl ($p=0,662$) nach einem Tag und $17,6 \pm 12,8$ mg/dl ($p=0,508$) nach zwei Tagen.

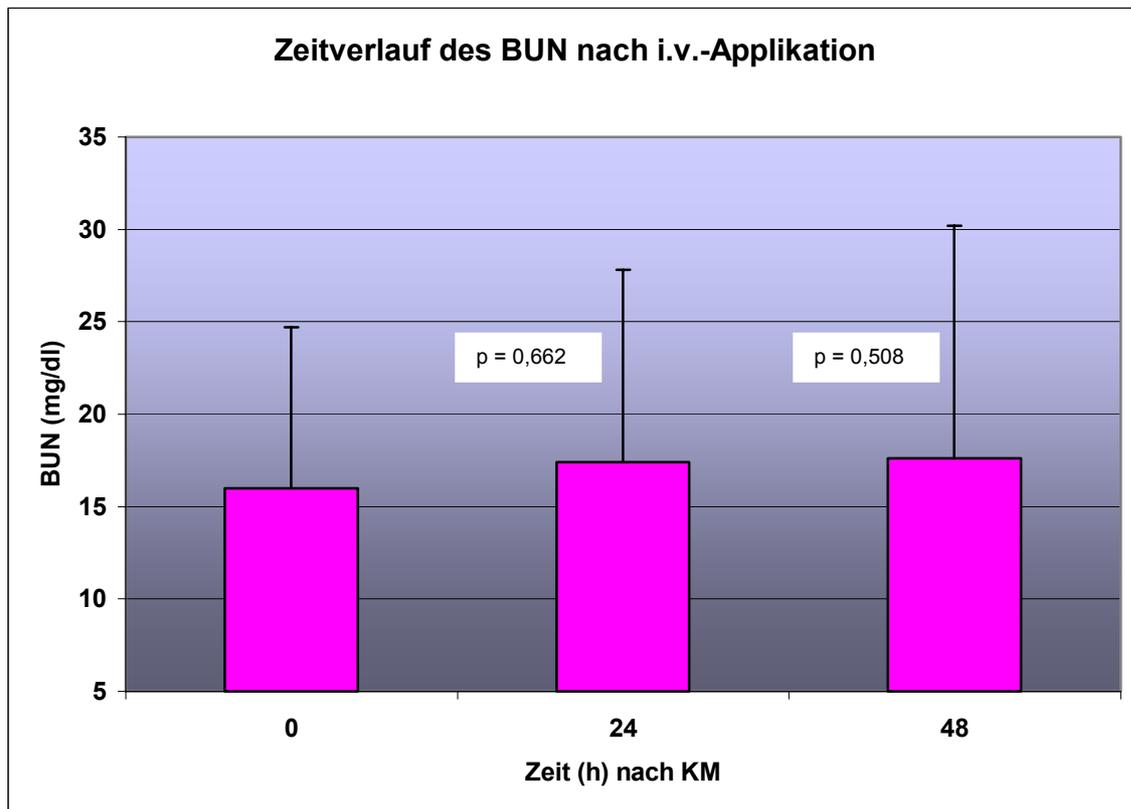


Abbildung 12: Zeitverlauf des Serum-BUN der i.v.-Gruppe

4.6.2 Zeitverlauf der BUN-Werte der i.a.-Patienten

Auch die Patienten mit intraarterieller KM-Gabe lagen mit Werten von $39,8 \pm 12,9$ mg/dl ($p=0,675$) nach 24 Stunden und $40,7 \pm 15,4$ mg/dl ($p=0,110$) nach weiteren 24 Stunden nicht signifikant über dem Ausgangswert von $39,1 \pm 10,9$ mg/dl.

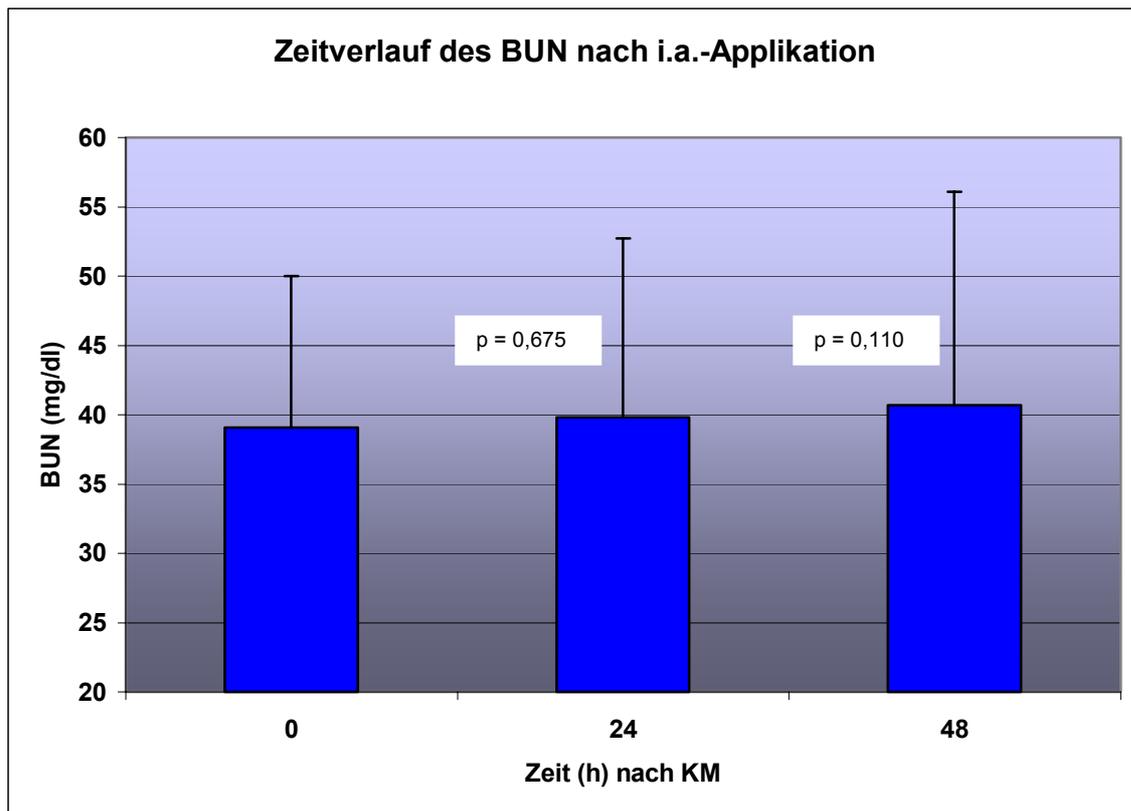


Abbildung 13: Zeitverlauf des Serum-BUN der i.a.-Gruppe

4.6.3 Zeitverlauf der BUN-Werte des Gesamtkollektivs

Die Werte des Gesamtkollektivs stiegen ohne Signifikanz von $28,4 \pm 15,0$ mg/dl auf $28,6 \pm 16,6$ mg/dl ($p=0,647$) nach 24 Stunden und $29,4 \pm 18,7$ mg/dl ($p=0,466$) nach 48 Stunden.

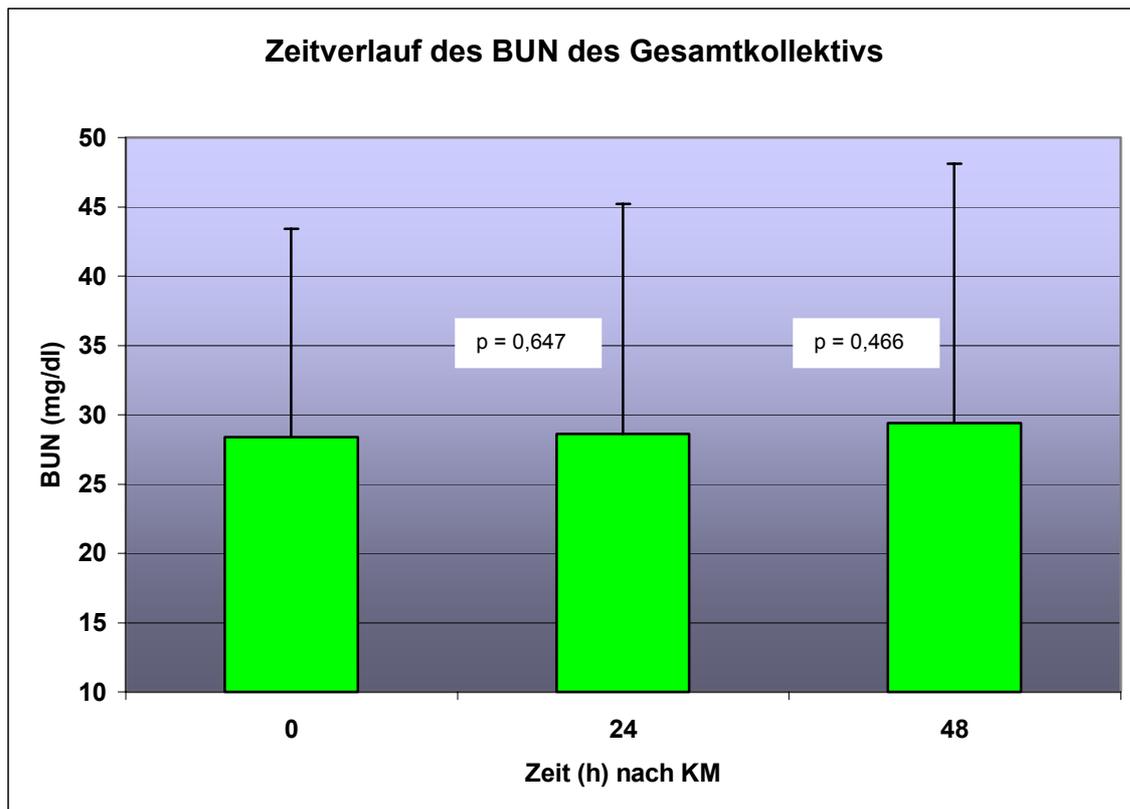


Abbildung 14: Zeitverlauf des Serum-BUN des Gesamtkollektivs

4.7 Zeitverlauf der Cystatin C-Werte im Serum

Sowohl bei intraarterieller KM-Applikation als auch im Gesamtkollektiv stieg der im Serum gemessene Cystatin C-Wert 48 Stunden nach KM-Applikation nicht signifikant an. Bei intravenöser KM-Gabe ergab sich ein signifikanter Abfall für das Cystatin C im Serum. Die Verläufe sind in den Abbildungen 15 bis 17 dargestellt.

4.7.1 Zeitverlauf der Cystatin C-Werte der i.v.-Patienten

Die intravenöse Gruppe verzeichnete einen signifikanten Abfall von $1,06 \pm 0,4$ mg/dl auf $1,02 \pm 0,4$ mg/dl ($p = 0,028$).

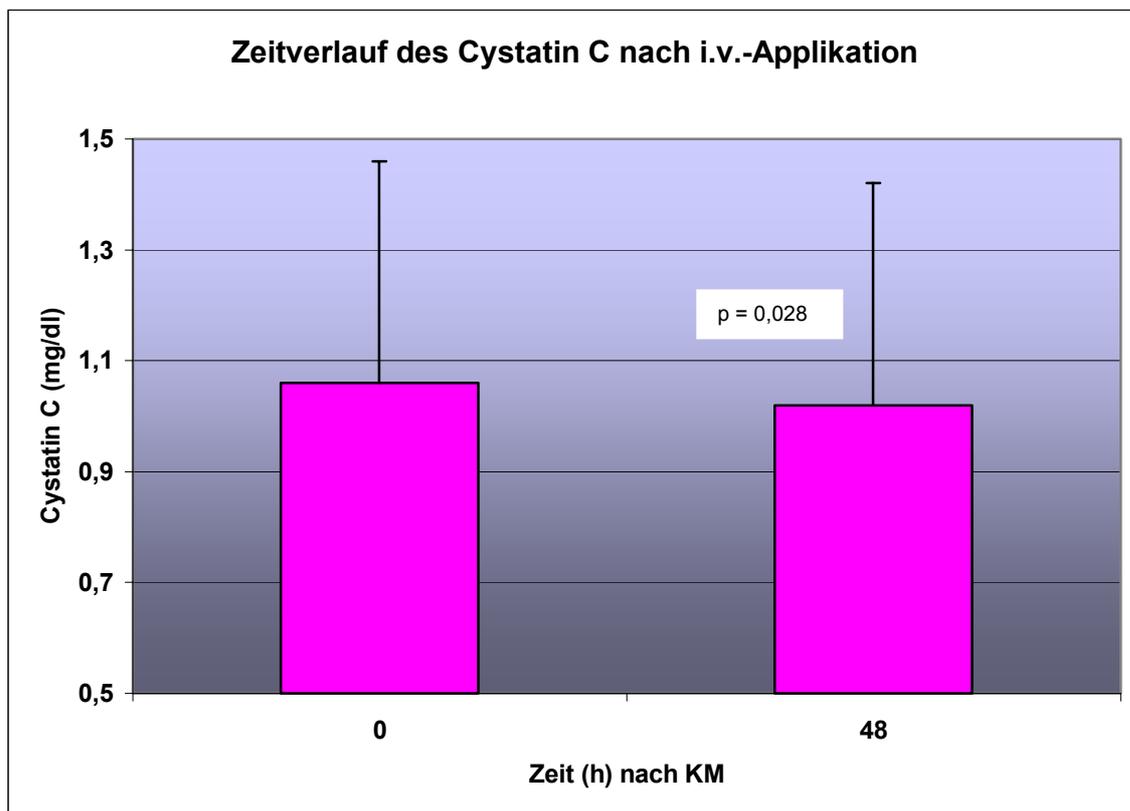


Abbildung 15: Zeitverlauf des Serum-Cystatin C der i.v.-Gruppe

4.7.2 Zeitverlauf der Cystatin C-Werte der i.a.-Patienten

Das Cystatin C im Serum betrug in der Gruppe der intraarteriellen KM-Applikation zu Beginn $0,99 \pm 0,21$ mg/dl und stieg dann innerhalb der folgenden 48 Stunden nicht signifikant auf $1,03 \pm 0,26$ mg/dl ($p = 0,061$) an.

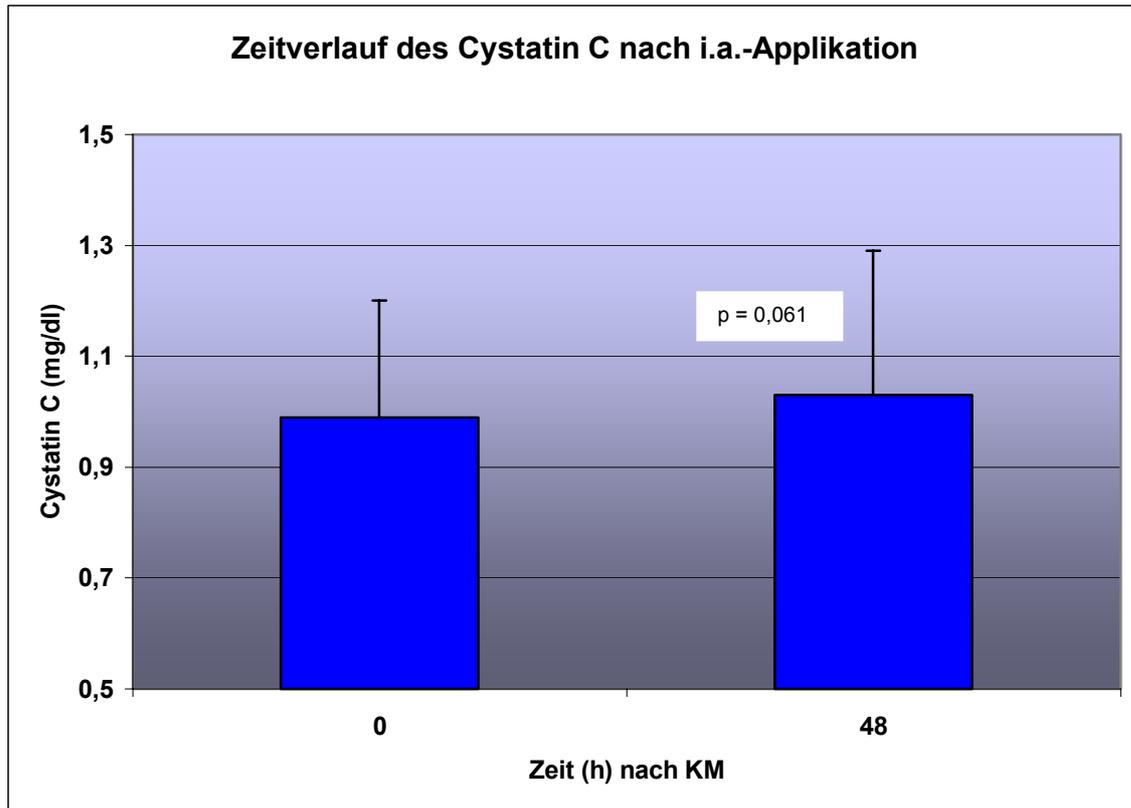


Abbildung 16: Zeitverlauf des Serum-Cystatin C der i.a.-Gruppe

4.7.3 Zeitverlauf der Cystatin C-Werte des Gesamtkollektivs

Für die Gesamtheit wurde zum Zeitpunkt 0 Stunden ein Wert von $1,01 \pm 0,32$ mg/dl ermittelt, der sich nach 48 Stunden auf $1,03 \pm 0,34$ mg/dl erhöht hatte. Ein p-Wert wurde hier aufgrund des gegensinnigen Verlaufes der Cystatin-C-Werte der intravenösen und intraarteriellen Gruppe nicht errechnet.

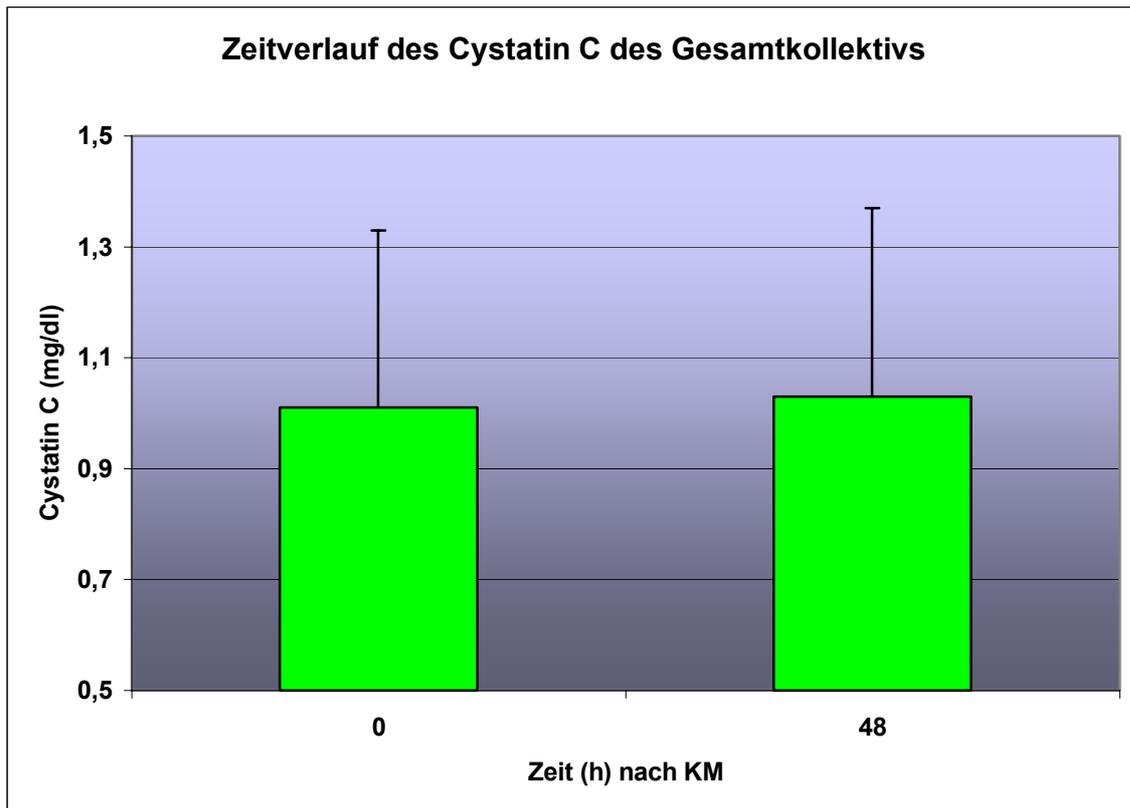


Abbildung 17: Zeitverlauf des Serum-Cystatin C des Gesamtkollektivs

4.8 Cut-off-Wert des Cystatin C bzgl. der KMN - Inzidenz

Mittels ROC-Analyse wurde zur besseren Risikoabschätzung der KMN-Inzidenz nach der Definition von Barrett ein Cut-off-Wert für den Cystatin C-Quotienten ermittelt. Dieser Grenzwert erlaubt mit größtmöglicher Sensitivität und zugleich Spezifität die Identifikation derjenigen Patienten mit hohem KMN-Risiko und so das frühzeitige Ergreifen prophylaktischer Maßnahmen. Dieser Wert beträgt laut unseren Ergebnissen **2,42** bei einer Sensitivität von 0,700 und einer Spezifität von 0,552.

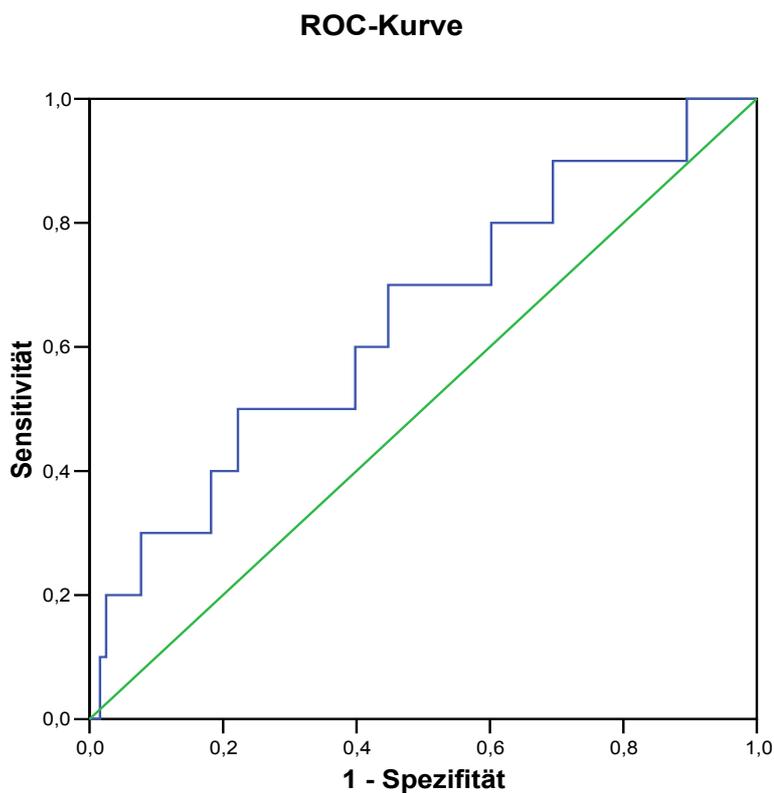


Abbildung 18: ROC-Analyse

Daraus leitet sich folgende Formel für den **Cut-off des Cystatin C-Quotienten** ab:

$$\frac{\text{Cystatin C im Serum (mg/dl)} \cdot \text{KM (ml)}}{\text{KG (kg)}} \leq 2,42$$

4.9 Proteinuriediagnostik

Zusätzlich zur oben genannten Datenerhebung wurde bei jenen Patienten, die intravenös Kontrastmittel erhielten, die Analyse der Proteinausscheidung im Urin durchgeführt. Vor und 48 Stunden nach KM-Gabe wurden jeweils Gesamteiweiß, Albumin, α_1 -Mikroglobulin und β -NAG im morgendlichen Mittelstrahlurin ermittelt.

4.9.1 Zeitverlauf des Gesamtproteins

Zum Zeitpunkt 0 wurde eine durchschnittliche Gesamteiweißausscheidung von $177,23 \pm 331,34$ mg/g Kreatinin im Urin gemessen. Nach 48 Stunden war ein signifikanter Anstieg auf $205,87 \pm 542,23$ mg/g Kreatinin ($p=0,045$) zu verzeichnen.

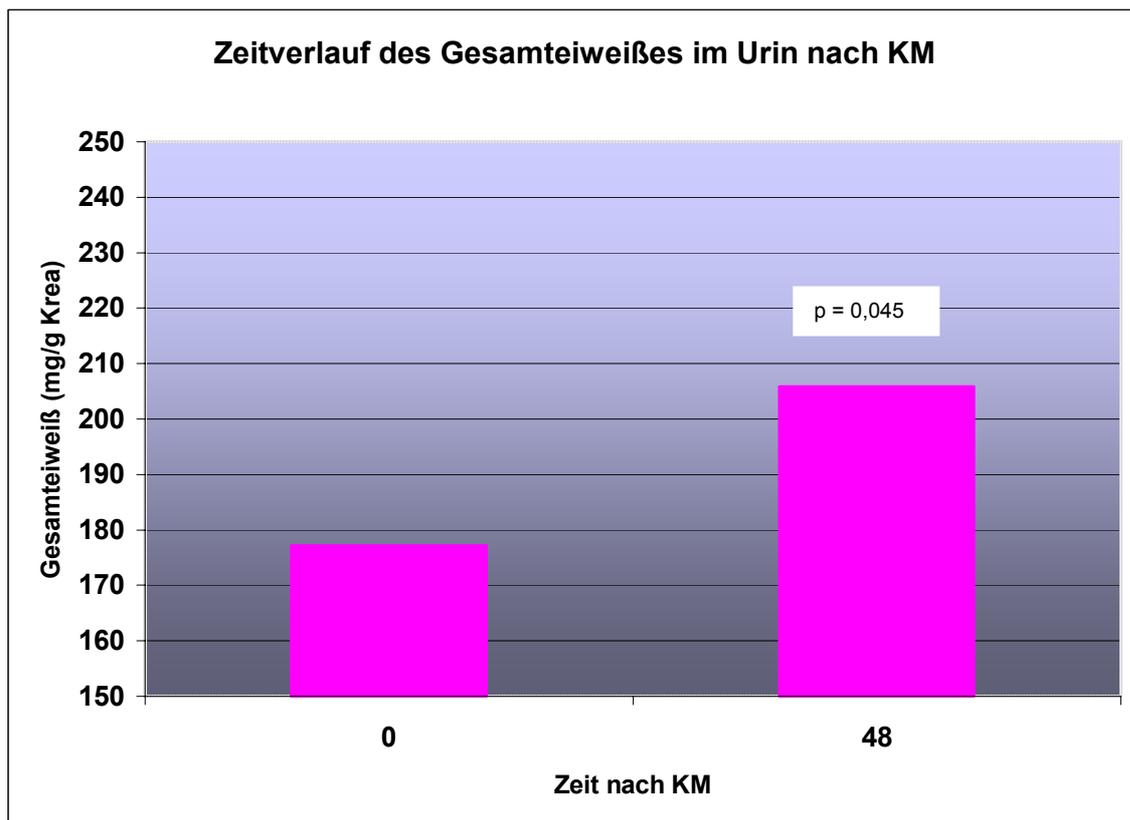


Abbildung 19: Zeitverlauf der Gesamtproteinausscheidung im Urin

Zusätzlich korreliert die Differenz des Gesamtproteins nach 48 Stunden und des Wertes zu Beginn signifikant mit der entsprechenden Differenz der Kreatininwerte ($p = 0,02$).

4.9.2 Zeitverlauf des Albumins

Für die Albuminausscheidung ergab sich vor KM-Gabe ein Wert von $270,56 \pm 2861,96$ mg/g Kreatinin, der dann innerhalb der nächsten zwei Tage auf $77,26 \pm 317,50$ mg/g Kreatinin ($p=0,524$) nicht signifikant abfiel.

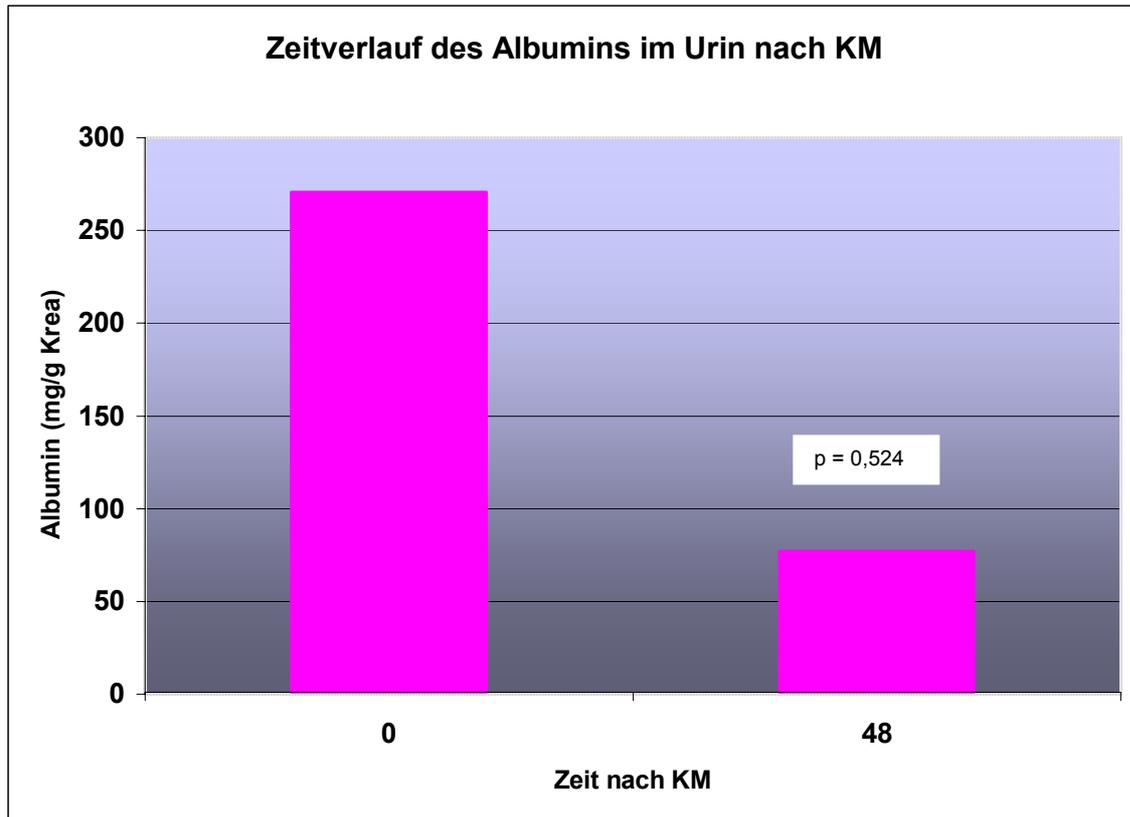


Abbildung 20: Zeitverlauf der Albuminausscheidung im Urin

4.9.3 Zeitverlauf des α_1 -Mikroglobulins

Zum Zeitpunkt 0 Stunden betrug die α_1 -Mikroglobulin-Konzentration im Urin $231,74 \pm 2860,42$ mg/g Kreatinin, 48 Stunden später nur noch $13,36 \pm 44,06$ mg/g Kreatinin α_1 -Mikroglobulin ($p=0,281$). Der Abfall war nicht signifikant.

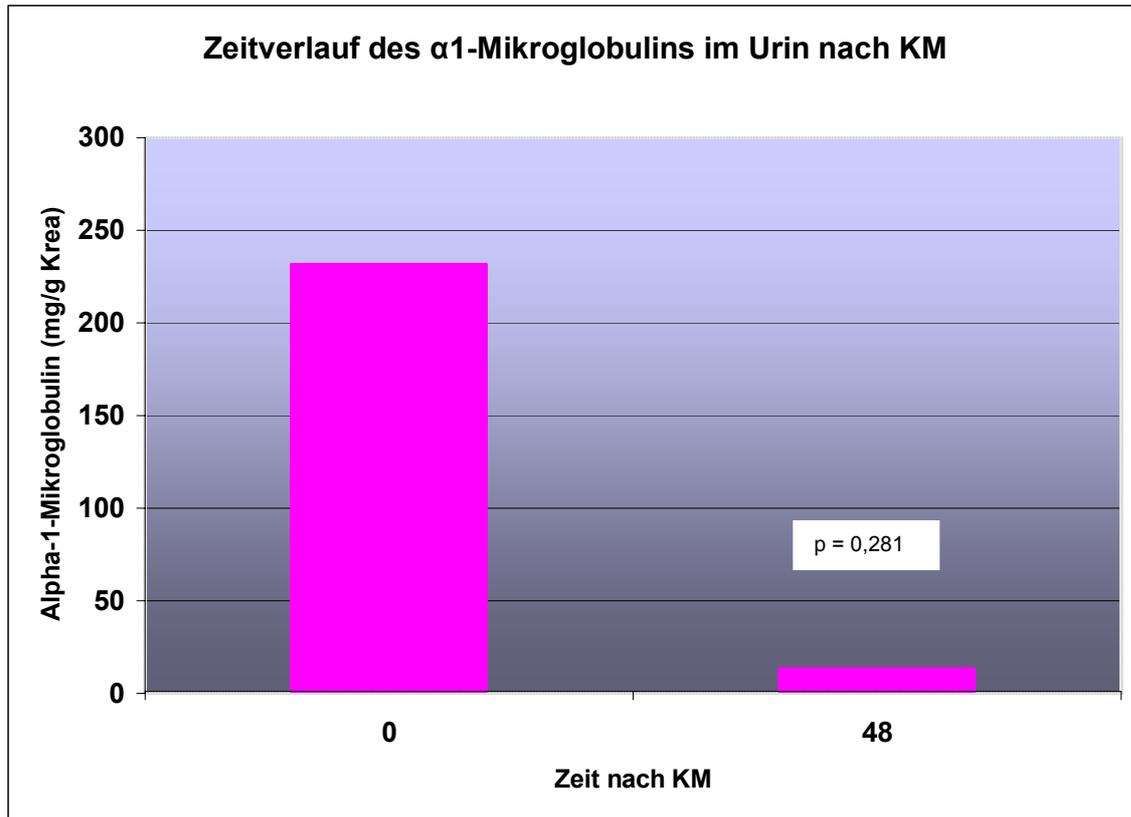


Abbildung 21: Zeitverlauf der α_1 - Mikroglobulinausscheidung im Urin

4.9.4 Zeitverlauf des β -NAGs

Bei der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase kam es beim Vergleich des Wertes vor und 48 Stunden nach KM-Gabe zu einem nicht signifikanten Anstieg von $7,08 \pm 12,10$ U/g Kreatinin auf $7,25 \pm 13,02$ U/g Kreatinin ($p=0,365$).

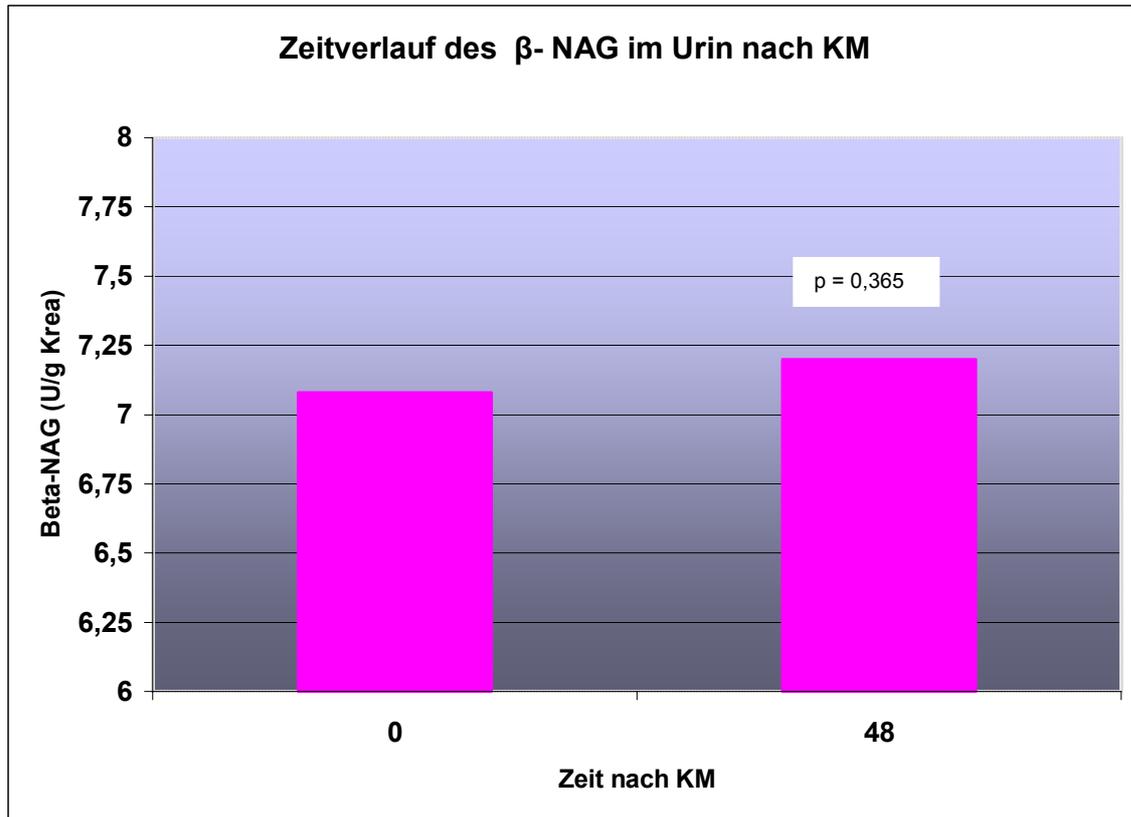


Abbildung 22: Zeitverlauf der β -NAG-Ausscheidung im Urin

4.9.5 Zusammenfassung

Abschließend eine Zusammenstellung der Signifikanzwerte der einzelnen Proteinurieparameter.

	Signifikanz
Gesamtprotein	0,045
Albumin	0,524
α_1-Mikroglobulin	0,281
β-N-Acetylglucosaminidase	0,365

Tabelle 8: Signifikanzen der Proteinurieparameter

4.10 Inzidenz der Kontrastmittelneuropathie

Als primärer Endpunkte der Studie wurde auch das klinische relevante Auftreten eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens festgelegt. Dieses lag vor, wenn der Serumkreatininwert entweder entsprechend der Definition nach Barrett um $\geq 0,5$ mg/dl oder aber um $\geq 25\%$ binnen der ersten 48 Stunden angestiegen war.

Eine KMN nach der Barrett wiesen dabei bei intravenöser Gabe vier der 184 (2,2%) untersuchten Patienten auf, während 15 (8,2%) unter ihnen mit einem Serumkreatininanstieg von mindestens 25% reagierten. Im intraarteriellen Patientenkollektiv waren es nach der Definition von Barrett sieben der 190 Patienten (3,7%) und 38 (20%) mit einem Anstieg um 25% oder mehr. In der Gesamtheit kam es bei 2,9% (11/374) zu einer KMN nach Barrett, bei 14,1% (53/374) erhöhte sich das Serumkreatinin um ein Viertel des Ausgangswertes.

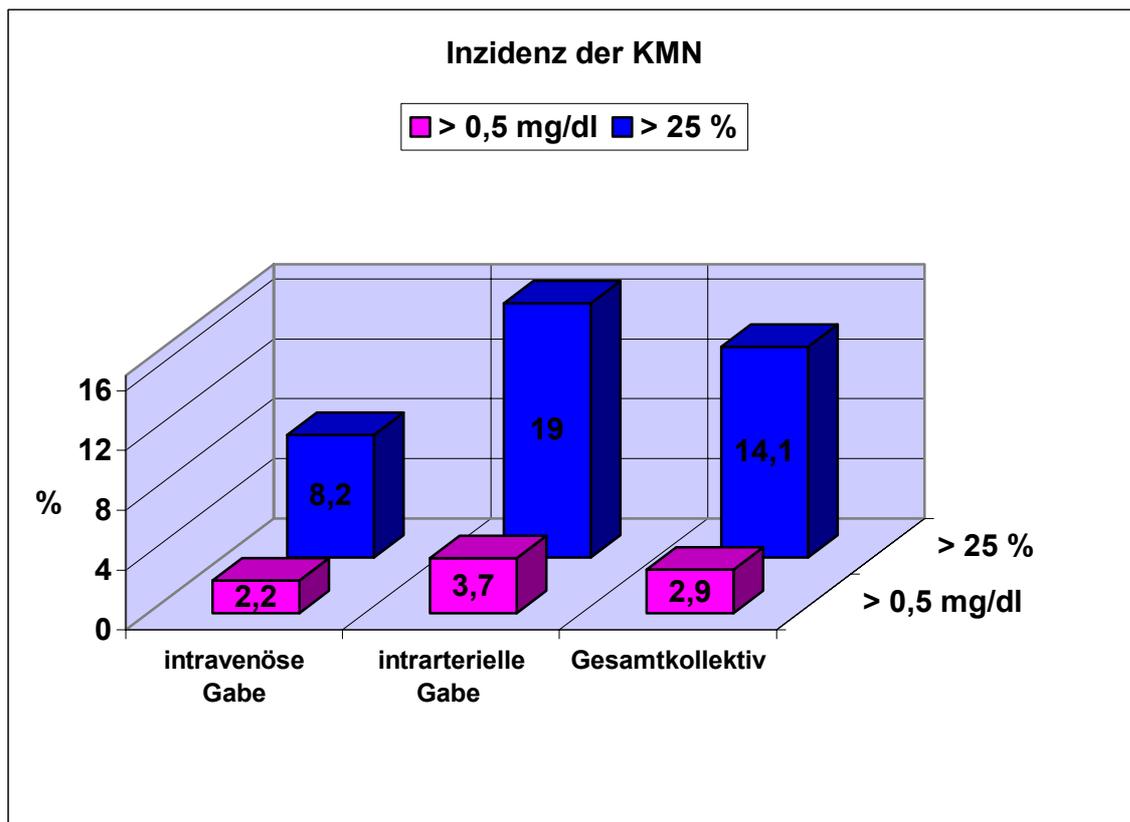


Abbildung 23: Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie im Vergleich

4.11 Regressionsanalyse

Zur Analyse der Risikoprädiktion anhand verschiedener Laborparameter und Risikofaktoren wurde eine Regressionsanalyse mittels Rückwärtselimination mit $Y =$ „maximaler Anstieg des Serumkreatinins innerhalb 48 Stunden“ durchgeführt. In die Analyse gingen das Vorliegen eines Diabetes mellitus und/oder einer Hypertonie, Alter, Geschlecht, Körpergröße, der Ausgangswert des BUN, die Elektrolytwerte für Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l] und Magnesium [mmol/l], die Einnahme von Medikamenten (Clopidogrel, ACE-Hemmer, Antidiabetika, Insulin, AT_2 -Antagonisten, β -Blocker, Ca-Antagonisten) und von nephrotoxischer Medikation (Diuretika, NSAID, ASS, Aminoglykoside und/oder Vancomycin) sowie die Cystatin C-Ratio (KM [ml] x Cystatin C im Serum [mg/dl] / KG [kg]) als Regressoren ein.

Bei der Auswertung der i.v.-Patienten konnte das **männliche Geschlecht** als signifikanter Risikofaktor der KMN ($p=0,04$) ermittelt werden. Für die intraarterielle KM-Gabe stellte sich die gleichzeitige Therapie mit **Diuretika** als prädiktiv für die Entwicklung einer KMN heraus ($p=0,0092$). In der Analyse des gesamten Datenpools zeigte sich der **Cystatin-C-Quotient**

als prädiktiver Faktor bezüglich des Auftretens einer KMN ($p=0,0086$). Außerdem ergab sich für Patienten mit **Hypertonus** ($p=0,0208$) und **nephrotoxischer Medikation**, wie Diuretika, NSAID und ASS, Aminoglycoside sowie Vancomycin ein erhöhtes Risiko nach KM-Gabe eine KMN zu entwickeln.

i.v.-Gruppe	i.a.-Gruppe	Gesamtkollektiv
männliches Geschlecht	Diuretika	nephrotoxische Begleitmedikation
		Hypertonus
		Cystatin-C-Quotient als prädiktiver Faktor

Tabelle 9: Ergebnis der Risikofaktoranalyse

4.12 Zusammenfassung

Alle Patienten hatten vor KM-Applikation eine Nierenfunktion im „Kreatinin-blinden Bereich“, die in einem Ausgangskreatinin von 0,8 bis 1,2 mg/dl Ausdruck fand. Im Durchschnitt wurden ihnen $229,2 \pm 152,1$ ml KM appliziert. Gegenüber des Ausgangswertes des Serumkreatinins von $1,0 \pm 0,33$ mg/dl kam es sowohl nach 24 ($1,07 \pm 0,38$ mg/dl) als auch nach 48 Stunden ($1,08 \pm 0,37$ mg/dl) zu einem signifikanten Anstieg dieses Wertes ($p<0,0001$).

Während in der Gruppe mit intravenöser KM-Applikation lediglich 2,2 % der Untersuchten eine KMN nach Barrett (Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl) entwickelten, waren es bei intraarterieller Gabe immerhin 4%. In der Gesamtheit der Patienten kam es in 2,9% der Fälle zu einem Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl und damit zum Auftreten einer KMN nach der Definition von Barrett. Einen Anstieg um mehr als 25% des Ausgangswertes des Serumkreatinins trat bei intravenöser Gabe bei 8,2% der Patienten auf, bei intraarterieller Applikation bei 20% und im Gesamtkollektiv in 14,1% der Fälle.

Im Rahmen dieser Studie wurde erstmals der so genannte **Cystatin-C-Quotient** definiert und verwendet. Dieser errechnet sich analog zum Cigarroa-Quotienten, mit dem einzigen Unterschied, dass das Serumkreatinin durch das Cystatin C im Serum ersetzt wird:

$$\frac{\text{Cystatin C im Serum (mg/dl)} \cdot \text{KM (ml)}}{\text{KG (kg)}}$$

Der Cystatin-C-Quotient stellte sich im Gegensatz zum Cigarroa-Quotienten als prädiktiv heraus, was zeigt, dass Cystatin C ein sensitiverer Marker der Nierenfunktion ist als Kreatinin.

Weiterhin lassen sich in der intararteriellen Gruppe Diuretika ($p=0,0092$) als Risikofaktor identifizieren, in der intravenösen das männliche Geschlecht ($p=0,04$). Im gesamten Datenpool wiesen Patienten mit Hypertonus ($p=0,0208$) und/oder nephrotoxischen Medikamenten ein erhöhtes KMN-Risiko auf.

5 DISKUSSION

Die Kontrastmittelneuropathie (KMN) stellt eine der wichtigsten und damit eine klinisch höchst relevante Ursache des akuten Nierenversagens dar (127). Die Mortalität von Patienten mit KMN wird mit bis zu 29% angegeben (59). Als grober Routineparameter zur Abschätzung des KMN-Risikos hat sich die Bestimmung des präexpositionellen Kreatininwertes im Serum erwiesen. Dabei besteht die Gefahr, dass auch Patienten mit scheinbar normalen Kreatininwerten, die sich im so genannten „Kreatinin-blinden Bereich“ (Serumkreatinin zwischen 0,8 mg/dl und 1,2 mg/dl) befinden, durchaus eine Nephropathie entwickeln können. In der Vergangenheit fanden genau diese Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion im Hinblick auf die KMN eher wenig Beachtung, so wurden die zu diesem Thema vorliegenden Studien fast ausschließlich an Patienten mit Kreatininwerten $\geq 1,3$ mg/dl durchgeführt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, Patienten mit Retentionsparametern im „Kreatinin-blinden Bereich“ im Hinblick auf KMN-Inzidenz und relevante Risikofaktoren genauer zu untersuchen. Besonders bei diesem Patientenkollektiv ist die Gefahr hoch, gemessen an der GFR eine relevante Einschränkung der Nierenfunktion in der Größenordnung bis 50% zu übersehen. Gerade im Bereich zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl Kreatinin kann anhand des üblicherweise verwendeten Surrogatmarkers nur sehr schlecht zwischen normaler und bereits eingeschränkter Nierenfunktion unterschieden werden, so dass es leicht zu einer Überschätzung der glomerulären Filtrationsrate kommen kann (119).

Ein weiteres Ziel war es, den prädiktiven Wert eines mutmaßlich zuverlässigeren und aussagekräftigeren Markers, des Cystatin C, zu ermitteln. Zu diesem Zwecke wurden 400 Patienten in eine prospektive Studie eingeschlossen, wobei für das definierte Patientenkollektiv eine derartige quantitative Umfangsgröße nach unserem Wissensstand erstmalig untersucht wurde.

Bei dieser Untersuchung bestätigte sich die Annahme, dass es auch bei Patienten mit Werten innerhalb des „Kreatinin-blinden Bereiches“ nach Kontrastmittelgabe zu einem signifikanten Anstieg des Serumkreatininwertes innerhalb von 48 Stunden kommt. In immerhin 2,9% der Fälle konnte ein Anstieg um mindestens 0,5 mg/dl und damit eine KMN nach der Definition von Barrett beobachtet werden. Ein Anstieg um mehr als 25% des Ausgangswertes wurde in 14,1% verzeichnet.

Beim ebenfalls untersuchten Cystatin C-Wert im Serum konnte weder im Gesamtkollektiv noch in der intraarteriellen Gruppe ein signifikanter Anstieg, bei den Patienten der intravenösen Gruppe aber ein signifikanter Abfall beobachtet werden. Auffällig ist, dass in der i.v.-Gruppe der Kreatininwert im Serum signifikant ansteigt, während im gleichen

Zeitraum das Cystatin C abfällt. Für diese Beobachtung konnte bisher keine Erklärung gefunden werden.

Zusätzlich stellte sich heraus, dass der im Rahmen dieser Studie definierte der sog. Cystatin-C-Quotient ($\text{KM [ml]} \times \text{Cystatin C im Serum [mg/dl]} / \text{KG [kg]}$) prädiktiv im Hinblick auf die Entwicklung einer KMN zu werten ist. Bezüglich des Risikoprofils bei Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion sollte nach diesen Ergebnissen insbesondere nephrotoxischer Medikation und vorbestehendem Hypertonus Beachtung geschenkt werden. Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit ein Grenzwert für den Cystatin C-Quotienten ermittelt, dieser beträgt 2,42. Befindet sich der individuell berechnete Wert eines Patienten oberhalb dieser Grenze, sollten auf jeden Fall vorbeugende Maßnahmen wie präexpositionelle Hydrierung, Kontrolle der Laborparameter Kreatinin und Cystatin C sowie eine medikamentöse Prophylaxe mit ACC oder Theophyllin erwogen werden.

5.1 Kreatinin

Die Konzentration des Kreatinins im Serum ist zum einen einfach und kostengünstig zu bestimmen und korreliert zum anderen im Bereich über 1,3 mg/dl gut mit den sensitiveren, aber aufwendigeren Clearance-Untersuchungen. Daher gilt sie momentan mangels praktikabler Alternativen als Standard, so dass die Abschätzung der aktuellen Nierenfunktion über die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate mittels Serumkreatinin, BUN und Kreatinin-Clearance erfolgt. Ab einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von $\leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ wird dabei von einem erhöhten KMN-Risiko ausgegangen. Dies entspricht in der Normalbevölkerung bereits einem Kreatininwert von 1,5 mg/dl und mehr. Gerade bei älteren Leuten kann jedoch ein im Serum gemessener Kreatininwert von weniger als 1,0 mg/dl bereits ein Absinken der GFR auf $\leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bedeuten (35). Die in diesem Bereich unzuverlässige Korrelation von Kreatinin und GFR rührt einerseits daher, dass die Kreatininkonzentration stark abhängig ist von nichtrenalen Faktoren, wie Muskelmasse, körperlicher Bewegung und Proteinaufnahme. Andererseits erhöht sich die tubuläre Kreatininsekretion bei Abfall der glomerulären Filtrationsrate, z.B. bei chronischem Nierenversagen. Aus Praktikabilitätsgründen ist die Berechnung der GFR über den reziproken Kreatininwert oder mit Hilfe der Kreatinin-Clearance-Bestimmung im 24-Stunden-Urin in der klinischen Praxis allerdings weiterhin die geläufigste Methode. So sind andere präzisere Verfahren, wie die Clearance-Bestimmung über radioaktiv markierte Marker oder mit Inulin und Iohexol, sowohl sehr arbeitsaufwendig als auch zeit- und kostenintensiv und kommen damit nicht routinemäßig zur Anwendung (31).

Auch in der vorliegenden Studie wurde im Vorfeld der KM-Untersuchung die Bestimmung des Kreatinins im Serum als Screening hinsichtlich der Studienteilnahme durchgeführt. Alle eingeschlossenen Patienten hatten vor KM-Applikation eine grenzwertige Nierenfunktion, die in einem Ausgangskreatinin im Bereich zwischen 0,8 bis 1,2 mg/dl Ausdruck fand. 24 und 48 Stunden nach KM-Applikation wurden die Werte erneut erhoben. Dabei ergab sich ein signifikanter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert, dies galt sowohl für die i.v.-untersuchten Patienten als auch für das Gesamtkollektiv.

Bei immerhin 2,2 % der Untersuchten in der i.v.-Gruppe kam es dabei zu einem Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl und damit zum Auftreten einer KMN nach der Definition von Barrett. Nach intraarterieller Gabe entwickelten bereits 4 % der Untersuchten eine KMN nach Barrett. In der Gesamtheit der Patienten kam es in 2,9% der Fälle zu einem Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 0,5 mg/dl. Einen Anstieg um mehr als 25% des Ausgangswertes des Serumkreatinins trat bei intraarterieller Gabe bei 20% der Patienten auf, bei intravenöser in 8,2% und im Gesamtkollektiv in 14,1% der Fälle. Bei intravenösem Gebrauch von Kontrastmitteln bei Patienten mit unauffälliger Nierenfunktion, die in der vorliegenden Studie untersucht wurden, ist eine klinisch relevante Beeinträchtigung der Nierenfunktion somit als eher gering einzuschätzen. Die intraarterielle Applikation hingegen birgt ein keinesfalls zu unterschätzendes KMN-Risiko.

Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer Untersuchungen, denen zufolge zum einen intravenöse KM-Gabe weniger toxisch ist, und zum anderen die Wahrscheinlichkeit einer KMN bei einer Konzentration des Serumkreatinins unter 1,2 mg/dl 2% beträgt. Allerdings muss in der Praxis bedacht werden, dass das KMN-Risiko direkt proportional zur Konzentration des Ausgangskreatininwertes weiter ansteigt. Für Patienten mit einem Kreatininwert zwischen 1,4 und 1,9 mg/dl verfünffacht sich das Risiko bereits (10,4%). Liegt der Kreatininwert im Serum bei $\geq 2,0$ mg/dl, besteht eine 62%-ige Chance, eine KMN zu entwickeln (84).

Zusätzlich wurde der Cigarroa-Quotient (21) für jeden einzelnen Patienten berechnet:

$$\frac{\text{Kreatinin im Serum (mg/dl)} \cdot \text{KM (ml)}}{\text{KG (kg)}}$$

Dieser bietet einen individuellen Cut-off hinsichtlich der kritischen KM-Menge. Überschreitet dieser Quotient den von Cigarroa 1989 festgestellten Wert von fünf, so steigt das KMN-Risiko sprunghaft an. Wird die Schwellendosis allerdings eingehalten, so ist eine Senkung der KMN-Inzidenz von 21% auf 2% möglich (77).

Die Regressionsanalyse der vorliegenden Untersuchung ergab jedoch weder für den Serumkreatininwert noch für den aus ihm errechneten Cigarroa-Quotienten eine prädiktive Relevanz bezüglich des Auftretens einer KMN.

5.2 BUN

Die Harnstoffkonzentration im Serum (BUN) zeigte sich in dieser Studie für beide Gruppen als wenig aussagekräftiger Parameter hinsichtlich der renalen Funktion, so konnte kein signifikanter Anstieg der BUN-Werte nach der Kontrastmittelgabe beobachtet werden. Dies dürfte darauf beruhen, dass der Harnstoffspiegel nicht nur von der Ausscheidung über die Niere, sondern zusätzlich von einer Fülle extrarenaler Faktoren abhängt. Proteinreiche Nahrung, vermehrter Eiweißabbau, z.B. unter Steroidtherapie, und Exsikkose führen zu einem Anstieg, während Leberfunktionsstörungen, eiweißarme Kost sowie vermehrte Diurese einen Abfall der BUN-Konzentration bedingen. Ferner treten vielfältige Interferenzen mit z. B. Bilirubin, Hämoglobin, Harnsäure, Tetrazyklinen, Ascorbinsäure, Streptomycin, ASS und Levodopa auf (23). Dieser Parameter erscheint uns daher ungeeignet, um eine Veränderung der Nierenfunktion zuverlässig anzuzeigen.

5.3 Cystatin C

Aufgrund der genannten Einschränkungen und der Unzuverlässigkeit der GFR-Bestimmung auf Basis des Serumkreatinins wurden gerade in den letzten Jahren die Bemühungen verstärkt, einen alternativen, exakter die Nierenfunktion widerspiegelnden Marker zu finden. Cystatin C hat sich in mehreren Studien als besserer Parameter zur Einschätzung der renalen Funktion erwiesen.

Zum ersten Mal wurde Cystatin C 1961 von Clausen im zerebrospinalen Liquor beschrieben, um kurz darauf von Butler und Flynn auch im Urin identifiziert zu werden. Cystatin C ist ein nichtglykosiliertes Protein niedrigen Molekulargewichtes (13 kDa) und gehört zur Superfamilie der Cystein-Protease-Inhibitoren, die bei der Blockade lysosomaler Proteasen eine wichtige Rolle spielen. Es wird von allen kernhaltigen Zellen in relativ konstantem Maße produziert und daher in biologischen Flüssigkeiten, wie Serum, Urin, aber auch Samen-Zerebrospinal- und Synovialflüssigkeit in hohem Maße angetroffen (90). Die Cystatin C-Bildung bleibt dabei von entzündlichen Prozessen, Muskelmasse, Geschlecht, Gewicht und

Proteinaufnahme unbeeinflusst (35, 43). Eine Kohortenstudie an 8058 Individuen von Knight et al. (58) beschreibt zwar eine Assoziation höheren Alters, männlichen Geschlechtes, höheren Gewichtes, größerer Körpergröße, aktiven Zigarettenrauchens und erhöhter CRP-Werte im Serum mit einem höheren Cystatin C-Wert. Dabei ist allerdings zu bedenken, dass Übergewicht und Rauchen bereits mit höheren CRP-Werten einhergehen und höheres Alter sowie männliches Geschlecht wiederum abhängige Faktoren darstellen könnten.

Aufgrund seiner geringen Größe und positiven Ladung wird Cystatin C durch die Glomeruli frei filtriert, im Gegensatz zu Kreatinin jedoch nicht von tubulären Epithelzellen sezerniert. Eine Reabsorption des Proteins durch das Tubulusepithel findet zwar statt, allerdings wird es im Anschluss umgehend im proximalen Tubulus verstoffwechselt und nicht wieder ins Blut freigesetzt (68). Untersuchungen an Ratten bestätigten dem Cystatin C eine 94%ige renale Clearance im Vergleich zu ^{51}Cr -EDTA, außerdem eine sehr starke Korrelation mit dem GFR-Marker und somit eine praktisch freie Filtration (35). Nach der Ausscheidung über den Urin findet zwar eine Zersetzung durch mikrobielle Serin-Proteasen statt, diese sind aber durch Inhibitoren hemmbar. Eingefroren bleibt die Cystatin C-Konzentration in den Proben dann wochenlang unverändert. Nachweisbar ist Cystatin C durch nephelometrische und turbimetrische Immunoassays, wobei es zu weniger Störungen durch Bilirubin, Glukose und Ketonkörper kommt als im Falle des enzymatischen Nachweises für Kreatinin. Von Vorteil ist außerdem, dass für männliche und weibliche Individuen im Alter von ein bis 50 Jahre die gleichen Referenzwerte verwendet werden können. Im ersten Lebensjahr sind die Cystatin C-Werte höher als im Erwachsenenalter, passen sich ihnen dann aber langsam an, um nach dem 50. Lebensjahr reziprok zum Abfall der GFR wieder anzusteigen (68).

	Kreatinin	Cystatin C
Produktion	endogen, konstant	endogen, konstant
Ausscheidung	freie renale Filtration geringe tubuläre Sekretion	freie renale Filtration
Wiederaufnahme	keine	ja, aber sofortige Verstoffwechslung
Modifikation	keine	keine
Einflussfaktoren	Muskelmasse (→ Alter, Geschlecht) Proteinaufnahme Rhabdomyolyse extrarenale Clearance bei Krea ≥ 6 mg/dl	kaum ev. Alter, Geschlecht, Gewicht, CRP i. S.
Interferenzen	H ₂ -Blocker, Trimetho- prim, Cephalosporine Glukose, Fruktose, Bilirubin, Harnsäure,	nicht bekannt
Nachweis	enzymatisch (ev. Interferenzen)	nephelometrisch, turbimetrisch
Kosten	gering	günstig
Sensitivität	eingeschränkt	gut
Spezifität	gut	sehr gut
Korrelation mit GFR	gut	sehr gut

Abbildung 24: Vergleich Kreatinin und Cystatin C (nach 35)

Es sprechen somit wesentliche Argumente dafür, dass Cystatin C eine praktikable und aussagekräftige Alternative zum Kreatinin ist. Während kleinere Studien widersprüchliche Ergebnisse ergaben (25, 58, 86, 119), kam eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse (31) zu dem Schluss, dass Cystatin C Kreatinin als Marker der Nierenfunktion signifikant überlegen sei. Auch eine Vielzahl weiterer Studien (3, 38, 62, 82, 83, 92, 106, 119, 121, 122) bestätigten, dass der reziproke Cystatin C-Wert signifikant besser mit der gemessenen GFR korreliert als die Abschätzung mit Hilfe des Kreatininwertes. Besonders evident war dies im Falle einer nur geringen Einschränkung der Nierenfunktion, die aber bereits klinisch relevant war (3). Die Cystatin C-Werte stiegen hier bereits ab einer GFR von 88 ml/min pro 1,73m², während ein Kreatininanstieg erst ab einer GFR von 75 ml/min pro 1,73 m² verzeichnet werden konnte (23). Eine andere Untersuchung, die postoperativ an erfolgreich nierentransplantierten Patienten durchgeführt wurde, zeigte einen signifikant schnelleren Abfall des Serum-Cystatin C-Wertes im Vergleich zum entsprechenden Kreatininwert. Auch

in diesem Fall korrelierte Cystatin C signifikant zuverlässiger mit der Iohexol-Clearance (20). Ähnliche Ergebnisse konnten Bökenkamp (13) und Le Brion (61) verzeichnen. Diese bestätigten Cystatin C eine signifikant höhere Verlässlichkeit bei Aufdecken einer reduzierten Nierenfunktion für Kreatinin-Clearance-Werte $< 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sowie bei Vorliegen eines bereits fortgeschrittenen Nierenversagens (90).

Auch Studien an zuckerkranken (Typ1- und -2-Diabetes) Patienten (102, 110, 118) konstatierten, dass Cystatin C einen sensitiveren und spezifischeren Indikator für die Abschätzung der Nierenfunktion darstellt als Kreatinin. Dies konnten sowohl Xu et al. (126), der die Aussagekraft des ELISA für gesunde und unter verschiedenen Nierenfunktionsstörungen leidenden Patienten ermittelte, als auch Tomino et al. (115), der Patienten mit beginnender IgA-Nephropathie untersuchte, bestätigen. Andere Untersuchungen ergaben einen zumindest gleichwertigen diagnostischen Nutzen von Kreatinin- und Cystatin C-Werten bei Patienten mit unterschiedlich gearteten Nierenfunktionseinschränkungen, wie Diabetes mellitus (119), Proteinurie und systemischem Lupus erythematodes (68). Sowohl Kazama et al. (57) als auch Nitta et al. (85) stellten fest, dass besonders im Falle einer subklinischen bzw. milden Nierenfunktionsstörung Cystatin C im Vergleich zu Kreatinin, vor allem bei Kindern und älteren Patienten, eine höhere Aussagekraft hat. Auch an Leberzirrhose bzw. dem hepatorenalen Syndrom erkrankte Patienten profitieren von einer Bestimmung der Nierenfunktion mit Hilfe des Cystatin-C-Wertes, da bei diesem Patientengut der Grad der Leberfunktionsstörung einen starken Einfluss auf die Kreatininkonzentration ausübt. Als problematisch zu beurteilen ist die Aussagekraft des Cystatin C möglicherweise bei Krebspatienten, da diese hier durch eventuelle Interferenzen aufgrund von Tumorprogression beeinflusst werden kann (68).

Eine kürzlich an 41 Patienten durchgeführte Studie (94) verglich Kreatinin- und Cystatin C-Werte vor und nach der KM-Gabe anlässlich einer Koronarangiographie. Cystatin C stellte sich dabei als deutlich aussagekräftigerer Marker für eine eventuelle Nephrotoxizität heraus, war doch der Anstieg wesentlich kürzer nach KM-Exposition zu verzeichnen. Auch Herget-Rosenthal et al. (42) betonen die höhere Sensitivität der Cystatin-C-Bestimmung zur Diagnostik des akuten Nierenversagens, das auf diese Weise ein bis zwei Tage früher erfasst werden kann.

Auch in der vorliegenden Studie bestätigten sich die Vorteile der Abschätzung der Nierenfunktion mit Hilfe von Cystatin C. Nach den obigen Ausführungen und genannten Studien wird deutlich, dass gerade unser Patientengut, nämlich Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion, besonders von der Risikoabschätzung mittels Cystatin C profitieren können. Dazu wurde vor und 48 Stunden nach KM-Gabe sowohl der Kreatinin- als auch der Cystatin C-Wert im Serum bestimmt. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich prädiktiver Eigenschaften für

eine KMN untersucht. Im Gegensatz zum Kreatininwert und dem aus ihm errechneten Cigarroa-Quotienten stellte sich dabei der so genannte **Cystatin-C-Quotient** als prädiktiver Wert heraus. Dieser in der vorliegenden Studie neu eingeführte und erstmals angewendete Quotient errechnet sich analog zum Cigarroa-Quotienten, wobei allerdings Kreatinin durch Cystatin C ersetzt wird.

$$\text{Cystatin C - Quotient} = \frac{\text{Cystatin C im Serum (mg/dl)} \cdot \text{KM (ml)}}{\text{KG (kg)}}$$

Daraus ergibt sich laut unseren Daten, dass zur Risikoprädiktion der KMN der Cystatin C-Wert und vor allem der Cystatin-C-Quotient besser geeignet sind als Serumkreatinin und Cigarroa-Quotient. Daher lautet die klare Empfehlung, zur Errechnung der individuellen höchstzulässigen KM-Menge künftig anstatt des Cigarroa-Quotienten den Cystatin-C-Quotienten anzuwenden. Anhand des von uns ermittelten Grenzwertes von gerundet 2,4 kann eine klare Empfehlung bezüglich der Anwendung prophylaktischer Maßnahmen ausgesprochen werden.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass Cystatin C als sensitiver endogener Marker zur Einschätzung der Nierenfunktion in Zukunft zunehmend an Bedeutung gewinnen wird. So deckt es einen beginnenden GFR-Abfall zuverlässiger auf und ist einfach und schnell bestimmbar. Durch seine Unabhängigkeit von Größe, Alter, Geschlecht und Muskelmasse profitieren vor allem Kinder, ältere Menschen und Patienten mit reduzierter Muskelmasse von Cystatin C als Surrogat-Marker der Nierenfunktion (35).

5.4 Urindiagnostik

Neben der Beeinflussung der renalen Hämodynamik wirken KM auch direkt toxisch auf das Nierenepithel. Im Rahmen von in vitro Versuchen an kultivierten proximalen Tubuluszellen waren nach Inkubation mit KM eindeutige Zeichen zellulärer Schädigung nachweisbar (50). So kam es bei der in der klinischen Routine eingesetzten KM-Konzentrationen und Inkubationszeiten zu verminderter Zellatmungsrate, zur Abnahme intrazellulärer Kaliumionen und Adenosinnukleotide und zu einem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. Als Zeichen dieser Zellschädigung können eine erhöhte Enzymfreisetzung und Ausscheidung niedermolekularer Proteine im Urin beobachtet werden. Ferner kommt es einer

eingeschränkten glomerulären Filtration, die sich durch das vermehrte Auftreten hochmolekularer Proteine bemerkbar macht.

5.4.1 Veränderungen der Enzyausscheidung im Urin

Die direkte Toxizität des Kontrastmittels auf die renalen Epithelzellen konnte auch in anderen Untersuchungen anhand der erhöhten Aktivität tubulärer Markerenzyme im Kulturmedium nach KM-Exposition gezeigt werden. Zur Abschätzung der direkten KM-Toxizität in vivo kann demnach die quantitative Bestimmung verschiedener renaler Tubulusenzyms als sensitive Methode herangezogen werden (19, 40, 117). Diagnostisch bedeutsam sind dabei tubuläre Bürstensaumenenzyme wie die Alkalische Phosphatase (ALP), Alaninaminopetidase (AAP) und γ -Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT) und lysosomale Enzyme wie die N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (β - NAG) oder Cytosol-Enzyme wie die Laktatdehydrogenase (LDH) (100, 108, 118).

In der vorliegenden Arbeit wurde β - NAG vor und nach KM-Gabe im morgendlichen Spontanurin gemessen. Es konnte dabei ein Trend in Richtung Anstieg innerhalb der ersten 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation festgestellt werden ($p=0,052$). Eine mögliche Erklärung für die nur mäßig erhöhte β - NAG - Konzentration im Urin stellt die Beobachtung in mehreren Studien dar (12, 19, 46, 97), dass es nach KM-Gabe innerhalb der ersten 24 Stunden zu einem Anstieg der renalen Indikatorenzyme kommt, die Normalisierung jedoch bereits nach weiteren 24 Stunden wieder eintritt. Diese Zeitspanne gilt besonders für Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion. Aufgrund der Tatsache, dass die hier vorgestellten Messungen erst zwei Tage nach KM-Applikation durchgeführt wurden, kann vermutet werden, dass in dieser Untersuchung der in anderen Studien beschriebene β - NAG-Anstieg nicht erfasst wurde. Erley et al. (34) führen diesen frühen Gipfel bei Nierengesunden auf eine schnellere Ausscheidung und damit kürzere Exposition gegenüber dem schädigen Agens im Vergleich zu chronisch niereninsuffizienten Patienten zurück. Laut Morcos (76) korreliert das Ausmaß der Enzymurie jedoch nicht signifikant mit dem Outcome der Patienten, vielmehr ist es Ausdruck einer transienten, aber meist reversiblen Schädigung der Nierentubuli. Westhuyzen et al. (124) konstatieren jedoch, dass das Monitoring der Enzymurie durchaus hilfreich sei, um Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens frühzeitig zu identifizieren und damit eine Behandlung einleiten zu können. Bezieht man die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit ein, erscheint diese Methode der Riskoprädiktion als eher unzuverlässig.

5.4.2 Veränderungen der Rückresorption niedermolekularer Proteine

Auch das Vorliegen einer Mikroalbuminurie deutet unabhängig vom Grad der Einschränkung der GFR auf eine Nierenschädigung hin und geht daher mit einem erhöhten KMN-Risiko einher (35). So ist sie Ausdruck einer eingeschränkten tubulären Rückresorption, die anhand der vermehrten Ausscheidung niedermolekularer Proteine wie dem α_1 - und dem β_2 -Mikroglobulin zutage tritt, die in einigen Studien beobachtet werden konnte (17, 108, 123). In der vorliegenden Untersuchung konnte im Gegensatz dazu nach 48 Stunden kein Anstieg des durch den Urin ausgeschiedenen α_1 -Mikroglobulins, sondern im Gegenteil eher ein Abfall verzeichnet werden. Dies deckt sich mit dem Ergebnis von Carraro et al. (18), wo es trotz mehrerer Messungen innerhalb der ersten sieben Tage nach KM-Gabe zu keiner signifikanten Veränderung α_1 -Mikroglobulinwertes kam.

5.4.3 Veränderungen der glomerulären Filtration von Albumin nach KM-Applikation

Da Albumin in der Niere glomerulär filtrierte, jedoch nicht rückresorbiert wird, stellt es einen guten Marker eines glomerulären Funktionsverlustes dar. Die vorliegende Studie bestätigt die Ergebnisse anderer Studien (17, 18, 54, 55, 123), dass bei nierengesunden Patienten die Applikation von Kontrastmittel keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Albuminausscheidung auslöst.

Auch Jakobsen et al. (56) beobachteten in ihrer Studie trotz eines signifikanten Kreatininanstieges weder eine vermehrte Ausscheidung von Albumin noch von der Gesamtheit aller Proteine. Dies entspricht dem vorliegenden Ergebnis, dass es 48 Stunden nach KM-Gabe zu keiner signifikanten Erhöhung der Gesamtproteinmenge im Urin kommt. In dieser Untersuchung ergab sich allerdings sehr wohl eine Signifikanz bezüglich der Korrelation zwischen Anstieg des Kreatinins im Serum und der Differenz der Gesamtproteinausscheidung nach und vor KM-Applikation. Dies deckt sich mit der Aussage von Filler et al. (35), die bei dem Vorliegen einer Proteinurie von einem erhöhten KMN-Risiko ausgehen. Diese Beobachtung birgt die Möglichkeit der Risikoprädiktion einer KMN mittels der einfachen und kostengünstigen Bestimmung des Gesamteiweißes im Urin vor einer KM-gestützten Untersuchung.

5.4.4 Zusammenfassung

Den Ergebnissen dieser Studie zufolge erweist sich neben der Analyse von Kreatinin und Cystatin C im Serum die zusätzliche Bestimmung der über den Urin ausgeschiedenen Menge des Gesamtproteins zur Abschätzung des individuellen KMN-Risikos eines Patienten durchaus als nützlich. Die übrigen Parameter der Proteinuriediagnostik erscheinen wenig geeignet, klinisch relevante Nierenfunktionsstörungen nach KM-Gabe aufzudecken und zu quantifizieren. Sie ist zudem zeit- und kostenintensiv und ergibt aufgrund vielfältiger Interferenzen keine zuverlässigen klinischen Aussagen.

5.5 Risikoprädiktion

Aufgrund der limitierten Möglichkeiten der Behandlung einer KMN ist eine vor der geplanten Intervention durchgeführte Risikoanalyse und wenn nötig eine entsprechende Prävention als besonders wichtig einzustufen. Eine Reihe von Risikofaktoren wird allgemein anerkannt. Dazu gehören Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, Dehydratation, Applikation einer hohen KM-Menge und als wohl wichtigster Parameter eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Auch im Rahmen dieser Studie wurden diese Faktoren im Vorfeld der Untersuchung erhoben und anschließend hinsichtlich ihres Stellenwertes in der Risikoprädiktion mittels Regressionsanalyse ausgewertet. Für die i.v.-Gruppe konnte dabei das **männliche Geschlecht**, für die i.a.-Gruppe die Behandlung mit **Diuretika** als Risikofaktor identifiziert werden. Das Gesamtkollektiv hatte bei Vorliegen eines **Hypertonus** sowie bei **nephrotoxischer Begleitmedikation** ein erhöhtes KMN-Risiko.

5.5.1 Hypertonus

In der vorliegenden Studie ergab die Regressionsanalyse des Gesamtkollektivs ein signifikant höheres Risiko für hypertone Patienten. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung ist die Tatsache, dass Grunderkrankungen wie Hypertension und arteriosklerotische Gefäßerkrankungen aufgrund der Epithelschädigung mit einer erniedrigten Freisetzung von Vasodilatoren, wie Prostaglandinen und NO, verbunden sind. Da KM die Synthese bzw. Freisetzung dieser Mediatoren blockiert, weisen diese Patienten eine höhere KM-Empfindlichkeit auf. Besteht zusätzlich eine Herzinsuffizienz, muss bei

diesen Patienten damit gerechnet werden, dass bereits präexpositionell eine verminderte renale Durchblutung und ein Volumenmangel, unter anderem auch aufgrund therapeutischer Maßnahmen, wie geringer Salzaufnahme und Diuretikaeneinnahme, besteht (108). Diese pathogenetischen Veränderungen gehen mit einer zusätzlichen Nierenschädigung und Einschränkung der Funktion einher und erhöhen somit das Risiko, eine KMN zu entwickeln (76).

5.5.2 Nephrotoxische Medikation

Die Einnahme nephrotoxischer Medikamente macht einen weiteren Risikofaktor aus. Auch im Rahmen dieser Studie stellte sich ein höheres KMN-Risiko für Patienten mit nierenschädigender Begleitmedikation heraus. In Anlehnung an die aktuelle Literatur untersuchten wir in diesem Zusammenhang NSAID, Diuretika, Aminoglykoside, Amphotericin B und ACE-Hemmer (24).

Aufgrund ihres häufigen Einsatzes gerade bei kardiovaskulär erkrankten Personen sind ASS und andere NSAID hier von besonderer Relevanz. Durch die von ihnen ausgelöste Hemmung der Prostaglandin-Synthese schwächen sie den ohnehin durch das Kontrastmittel eingeschränkten renalen Kompensationsmechanismus zusätzlich. Dies führt zu einer weiteren Steigerung des vaskulären Widerstandes, die eine medulläre Minderdurchblutung mit konsekutiver Sauerstoffunterversorgung nach sich zieht (108). Besonders in der nachfolgenden Reperfusionphase nach längerer Ischämie entstehen während des ATP-Abbaus vermehrt reaktive Sauerstoffradikale (125), die dann eine Zellschädigung durch Oxidation von zellulären Lipiden und Zellmembranbestandteilen bewirken (4). Da Diuretika das antioxidative Potential der Niere einschränken, führt ihre Einnahme während KM-Exposition zu einer Steigerung des KMN-Risikos. Außerdem kommt es unter Diuretikaeneinnahme zum Verlust des intravasalen Volumens, was das Risiko nochmals erhöht (12).

Aufgrund dieser Erkenntnisse und der aktuellen Datenlage, die in der vorliegenden Studie Bestätigung fand, sollten daher nephrotoxische Medikamente und insbesondere Diuretika vor der Untersuchung pausiert werden. Ist dies nicht möglich oder liegen zusätzliche Risikofaktoren wie ein Hypertonus, die Einnahme weiterer nephrotoxischer Medikamente oder ein pathologischer Cystatin C-Wert vor, so sollte zusätzlich zu den unspezifischen Maßnahmen eine medikamentöse Prophylaxe erwogen werden.

5.5.3 Diabetes mellitus

Für 5,7 bis 29,4% der KMN gilt der Diabetes mellitus allgemein als ein zusätzlicher Risikofaktor (60). In der vorliegenden Studie litten 15% der Patienten in der i.v.-Gruppe, 23% in der i.a.-Gruppe und 19% des Gesamt-Datenpools an Diabetes mellitus. Bei ihnen ließ sich aus den im gewünschten Bereich liegenden HbA_{1c}-Werten und den unauffälligen Kreatininwerten schließen, dass der Blutzucker ausreichend eingestellt und die diabetische Nephropathie damit noch nicht progredient war. Bei der durchgeführten Regressionsanalyse gab es keinen Anhalt für ein erhöhtes KMN-Risiko bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus.

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 (60). Da in die vorliegende Studie nur Patienten mit im Normbereich liegenden Kreatininwerten eingeschlossen wurden, scheint der Diabetes auch hier allenfalls als additiver Faktor eine Rolle zu spielen. Somit ergibt sich in diesem Stadium der Erkrankung gemäß der vorliegenden Untersuchung sowie der aktuellen Studienlage für den Diabetes als singulären Faktor kein erhöhtes KMN-Risiko. Kommt jedoch ein weiterer Risikofaktor hinzu, kann er offensichtlich seine additive Potenz entfalten und so zur Entwicklung einer KMN maßgeblich beitragen.

5.5.4 Kontrastmittel

Durch die Einführung nieder-osmolarer KM (LOCM) erhoffte man sich eine deutliche Reduktion des Nebenwirkungsprofils. Diese fiel jedoch eher enttäuschend aus. So gelang es in einigen Studien (9, 75, 103) nicht, einen signifikanten Unterschied zwischen hoch- und nieder-osmolaren KM bezüglich der Häufigkeit des Auftretens nephrotoxischer Begleiterscheinungen festzumachen. In einer Metaanalyse von 31 Studien (7) und in prospektiven Studien (93, 97) konnte jedoch vor allem für Risikopatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine deutliche verminderte Toxizität herausgearbeitet werden. LOCM bewirken eine geringere Reduktion von renalem Blutfluss und glomerulärer Filtrationsrate, außerdem sind Albuminurie, Enzymurie und histologische Schäden weniger stark ausgeprägt (28, 29, 96, 99). Jüngere Studien ergaben eine weitere Risikoreduktion für Patienten mit renaler Insuffizienz und Diabetes bei Verwendung isoosmolarer KM an (2, 33), dies ist allerdings noch Gegenstand gegenwärtiger Forschung. In der vorliegenden Studie

wurden ausschließlich niederosmolare KM verwendet, so dass über den Einfluss der Osmolarität des KM auf die Entwicklung keine Aussage gemacht werden kann.

5.5.4.1 Kontrastmitteldosis

Laut einer Vielzahl von Studien (11, 65, 70, 93, 97) hängt das Ausmaß der nephrotoxischen Wirkung eines Kontrastmittels maßgeblich von der applizierten Menge ab, da mit größerer Dosis das KMN-Risiko ansteigt.

Auch in der vorliegenden Studie wurde die durchschnittliche applizierte KM-Dosis und der durchschnittliche Cigarroa-Quotient (Cigarroa-Quotient = $\text{KM [ml]} \times \text{Kreatinin im Serum [mg/dl]} / \text{KG [kg]}$) berechnet. Beim untersuchten Patientenkollektiv lag sowohl die durchschnittliche und als auch die individuelle KM-Menge in der i.v.-Gruppe deutlich unter der kritischen Grenze von 200 ml, nämlich bei $152,4 \pm 78,5$ ml. Demgegenüber wurde dieser Wert in der i.a.-Gruppe mit $298,2 \pm 161,6$ ml deutlich überschritten, so dass sich für das Gesamtkollektiv eine durchschnittliche KM-Dosis von $229,2 \pm 152,1$ ml ergab. Der Cigarroa-Quotient für die Patienten mit intravenöser Applikation lag durchweg unter 5, durchschnittlich bei $2,11 \pm 1,76 \text{ mg/dl} \times \text{ml} \times \text{kg}^{-1}$. Dahingegen ergab sich bei intraarterieller Gabe ein durchschnittlicher Quotient von $4,01 \pm 2,67 \text{ mg/dl} \times \text{ml} \times \text{kg}^{-1}$ und für das Gesamtkollektiv ein mittlerer Cigarroa-Quotienten von $3,17 \pm 2,46 \text{ mg/dl} \times \text{ml} \times \text{kg}^{-1}$ ermittelt wurde.

Laut Studienlage profitieren besonders niereninsuffiziente Patienten davon, wenn eine bestimmte KM-Dosis nicht überschritten wird (21). Bis heute fehlt jedoch ein einheitlicher absoluter Schwellenwert für die zulässige Höchstmenge, die diesbezüglichen Angaben variieren in der Literatur zwischen 100 und 300 ml (93). Einen individuellen Cut-off bietet die Formel von Cigarroa (58), die den derzeit wohl besten prädiktiven Marker für die kritische KM-Menge darstellt:

$$\frac{\text{Kreatinin im Serum (mg/dl)} \cdot \text{KM (ml)}}{\text{KG (kg)}} \leq 5$$

Wird die so berechnete Dosis überschritten, steigt das KMN-Risiko exponentiell (36) und hochsignifikant von 2% auf 21% (81) an. Multiple Anwendungen innerhalb von 72 Stunden erhöhen ebenfalls die Wahrscheinlichkeit einer KMN (76). Der Einfluss der KM-Dosis auf die KMN-Entwicklung wird allerdings auch kontrovers diskutiert, da einige Untersuchungen mit allerdings nur relativ geringen Fallzahlen (72, 74, 80, 95, 96, 100) keine dosisabhängige klinische Veränderung der Nierenfunktion feststellen konnten. Demgegenüber bestätigte eine Studie an 1077 Patienten (80) eine signifikante Assoziation zwischen der steigenden Anzahl

von KM-Untersuchungen und einem höheren Risiko der Entwicklung einer ESRD (Niereninsuffizienz im Endstadium).

In der vorliegenden Studie konnte für den Cigarroa-Quotienten keine prädiktive Potenz bezüglich des Auftretens einer KMN ermittelt werden, wohl aber für den von uns neu eingeführten Cystatin C-Quotienten, für den zusätzlich ein Cut-off-Wert berechnet wurde.

Nach diesen Ergebnissen ist es in jedem Fall sinnvoll, die Kontrastmittelmenge möglichst gering zu halten (7, 11, 103). Eine wiederholte KM-Gabe innerhalb eines kurzen Zeitintervalls sollte nach Möglichkeit vermieden und diagnostische und therapeutische Verfahren in einer Sitzung durchgeführt werden (52).

5.5.4.2 Anwendungsart

Die intravenöse KM-Applikation scheint weniger toxisch als die intraarterielle Injektion zu sein (75, 76). Auch unsere Ergebnisse bestätigen diese Theorie. Bei den Patienten mit intravenöser KM-Injektion trat ein Nierenversagen gemäß der Definition nach Barrett mit 2,2% seltener auf als in der i.a.-Gruppe mit 3,7% und im gesamten Datenpool (2,9%). Verständlich wird dies unter der Annahme, dass die akute intrarenale KM-Konzentration bei suprarenaler, intraarterieller Gabe wesentlich höher ist als bei i.v.-Gabe und entsprechend zeitlich verzögerter Anflutung und Verdünnung. Einschränkend muss allerdings bedacht werden, dass bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv mit intraarterieller Applikation deutlich mehr begleitende Risikofaktoren, wie nephrotoxische Medikation, Hypertonus, Diabetes und Diuretikaeannahme, vorlagen. Um den Einfluss der Applikationsart zuverlässiger zu untersuchen, müssten demnach Patientengruppen mit vergleichbarem Risikoprofil ausgewählt werden.

5.6 Prophylaxe

Die Indikation für KM-unterstützte Untersuchungen wurde gerade in den letzten Jahren auch bei multimorbiden, älteren Risikopatienten großzügiger gestellt, mit der Folge einer zunehmenden Konfrontation mit der KMN (71). Die Suche nach potenten Maßnahmen zur Prophylaxe dieser schwerwiegenden, potentiell lebensbedrohlichen Komplikation rückt daher in letzter Zeit in den Vordergrund.

5.6.1 Unspezifische Maßnahmen

Bereits eine Reihe unspezifischer Maßnahmen können wesentlich zur Prophylaxe der KMN beitragen. Jede Untersuchung mit KM-Applikation sollte zunächst genauestens im Hinblick auf Indikation und das zu erwartende KMN-Risiko überprüft werden. Erscheint das Risiko zu hoch, sollte auf risikoärmere Untersuchungsmethoden, wie Ultraschall, MRT oder andere nuklearmedizinische Techniken mit entsprechender diagnostischer Aussagekraft ausgewichen werden (52).

5.6.2 Hydrierung

Die Vorteile der Hydrierung liegen in der Verdünnung des applizierten Kontrastmittels, der Verminderung der Konzentration ausgeschütteter Vasokonstriktoren, der Steigerung der Diurese und der Korrektur eines eventuellen subklinischen Volumenmangels, der vor allem bei älteren Patienten oft vorliegt. Obwohl sie vor allem bei niereninsuffizienten Patienten keinen ausreichenden Schutz vor der Entwicklung einer KMN bietet, stellt sie laut mehreren Studien (6, 24, 79, 107) eine einfache und wirksame Präventivmaßnahme dar (2, 52, 81). Es wird die intravenöse Wässerung mittels 0,9% NaCl-Lösung in einer Dosierung von 1 ml/kgKG/h beginnend mindestens 12 Stunden vor der geplanten Intervention und einer Fortsetzung über mindestens 12 Stunden empfohlen (77). Die Wirksamkeit einer oralen Hydratationsprophylaxe wird kontrovers diskutiert. In einer Studie (111) erwies sich die ambulante Hydratation mit einem Liter Flüssigkeit per os über zehn Stunden und anschließender i.v.-Injektion von 300 ml 0,45% NaCl-Lösung pro Stunde in den letzten sechs Stunden vor der Intervention als ebenso effektiv wie die stationäre Wässerung. Trivedi et al. (116) hingegen schätzen nach ihren Ergebnissen die orale Flüssigkeitsaufnahme bezüglich der KMN-Prophylaxe als unterlegen ein.

Insgesamt scheinen besonders Patienten mit Diabetes mellitus und diejenigen, die eine Kontrastmittelmenge von mehr als 250 ml erhalten, von einer durchgeführten Dehydratationsprophylaxe profitieren zu können. Nachteile dieser Methode bestehen in der Limitierung ihrer Anwendung bei kardialen Vorerkrankungen, bei dem Risiko der Volumenüberlastung und in Notfall- und ambulanten Situationen (77). Eine Verbesserung der prophylaktischen Wirkung der alleinigen Wässerung ergab sich in einer Studie für die Verwendung von Natrium-Bikarbonat (154 mEq/L) statt Natrium-Chlorid. Dies wird auf eine erhöhte antioxidative Kapazität der Niere durch die Alkalisierung der tubulären Flüssigkeit zurückgeführt (73).

5.6.3 Medikamentöse Prophylaxe

Bedeutend in der Pathogenese der KMN ist das Überwiegen intrarenaler Vasokonstriktoren, wie Adenosin, Angiotensin II und Endothelin, im Vergleich zu Vasodilatoren, wie NO und Prostaglandinen (98). Die Folge ist eine Sauerstoffunterversorgung der renalen Epithelzellen, die zu vermehrtem oxidativen Stress, intrazellulärem Kaliummangel und Kalziumüberschuss führen. In Kenntnis dieser Mechanismen wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl medikamentöser Strategien zur Nephroprotektion während KM-Exposition vorgeschlagen und erprobt.

Zum einen wurde versucht, der durch KM ausgelösten Ausschüttung renaler Vasokonstriktoren durch die Gabe dilatatorisch wirksamer Mediatoren entgegenzutreten. Sowohl Fenoldopam, das als Dopamin-1-Rezeptor-Antagonist seine vasodilatatorische Wirkung an mesenterialen, peripheren und renalen Arterien entfaltet, als auch niedrigdosiertes Dopamin (0.5 - 5 µg/kg/min) als reiner renaler Vasodilatator bewirken eine erhöhte GFR und Diurese (24, 77). Allerdings ist für Dopamin eine sehr individuelle Dosis notwendig, um den gewünschten Effekt zu erzielen und eine kontraindizierte renale Vasokonstriktion auszulösen. Die gefäßerweiternden Kalzium-Kanal-Blocker und Prostaglandin E₁ scheinen nicht nur die vasokonstriktorische KM-Antwort der Niere, sondern auch den Abfall der GFR abzuschwächen (63). Auch ACE-Hemmer und Endothelin-Antagonisten könnten aufgrund ihrer nachgewiesenen Rolle in der Pathogenese der KMN einen gewissen Schutz bieten, der allerdings bisher nur tierexperimentell bestätigt werden konnte (24). Für das atriale natriuretische Peptid (ANP) wurde aufgrund seiner starken diuretischen, natriuretischen und vasodilatativen Wirkung zunächst ein günstiger Effekt vermutet (59), der allerdings nicht bestätigt werden konnte.

Grundsätzlich besteht bei systemisch wirkenden Dilatatoren das Problem, dass sie aufgrund ihres blutdrucksenkenden Effektes die renale Perfusion vermindern können und so die KM-induzierte Schädigung der Niere eher vorantreiben, als sie zu verhindern.

Ähnliches gilt für die Diuretika Mannitol und Furosemid, denen man wegen ihrer harnstimulierenden Wirkung eine prophylaktische Wirkung nachsagte. Neuere Ergebnisse lassen nun darauf schließen, dass von einer prophylaktischen Diuretikatherapie dringend abzuraten ist, und sogar ein Absetzen von Diuretika bei geplanter KM-Gabe empfohlen wird (107).

Die vielversprechendsten Ergebnisse in Bezug auf eine medikamentöse Prophylaxe lieferten NAC und Theophyllin.

5.6.3.1 N-Acetylcystein

Die KMN-Prävention mittels des Antioxidans N-Acetylcystein (NAC) beruht wahrscheinlich auf zwei unterschiedlichen Mechanismen. Zum einen bewirkt es direkt eine renale Vasodilatation und zu anderen verhindert es durch das Abfangen freier Sauerstoffradikale eine oxidative Epithelschädigung (24). Dabei hat es wenige Nebenwirkungen und kann oral verabreicht werden (12). Einen Benefit scheint es allerdings nur bei einer injizierten KM-Menge unter 140 ml zu erbringen (24). Eine neuere Studie an 354 Patienten (66) fand eine geringere KMN-Inzidenz gemessen am Serumkreatininanstieg bei prophylaktischer NAC-Gabe. Auch eine ältere Subgruppenanalyse von sieben Studien (10) kam zu dem Schluss, dass die Kombination von Hydrierung und NAC das Risiko der KMN-Entwicklung um bis zu 56% mindern könne. Kürzlich erbrachte jedoch eine um einige Studien erweiterte Metaanalyse und eine zweite Zusammenstellung verschiedener Metaanalysen (112, 128), dass eine prophylaktische NAC-Gabe keinen bisher evidenten Vorteil hat. Diesen Ergebnissen zufolge kann NAC eventuell zur Risikoverminderung bei Applikation kleiner KM-Volumina eingesetzt werden, seine Bedeutung bei Hochrisikopatienten ist dahingegen eher als gering einzuschätzen (77). Interessant erscheint in diesem Zusammenhang auch das Ergebnis der Arbeit von Hoffmann et al. (43), die nach NAC-Gabe ohne KM-Applikation einen signifikanten Abfall der Serumkreatininkonzentration ohne eine Beeinflussung der GFR beobachtete. Dies würde bedeuten, dass NAC nur eine scheinbare KMN-protective Wirkung hat.

Insgesamt erscheint die Datenlage für die KMN-Prävention mittels NAC derzeit noch zu inkonsistent, so dass es weiterer Untersuchungen bedarf, um eventuellen Nutzen einer prophylaktischen NAC-Gabe vor KM-Applikation zu sichern (2, 52, 87).

5.6.3.2 Theophyllin

Adenosin gilt als Schlüsselmediator des tubuloglomerulären Feedbacks und damit der durch KM ausgelösten Vasokonstriktion und medullären Ischämie. Daher stellt die Gabe des kompetitiven Adenosin-Antagonisten Theophyllin eine plausible Möglichkeit zur KMN-Prophylaxe dar.

Einige Studien legten bereits die Vermutung nahe, dass Theophyllin bestimmte KM-assoziierte Veränderungen der Nierenfunktion verhindern könne, konnten allerdings keine signifikante Überlegenheit gegenüber der alleinigen Hydrierung mit NaCl herausgearbeiten (81). Eigene Untersuchungen zeigten dagegen einen deutlichen Benefit einer Theophyllin-Prophylaxe besonders für Hochrisikopatienten und auch eine Überlegenheit gegenüber NAC

(44, 45, 47, 48). Auch eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse (53) hat einen signifikanten prophylaktischen Effekt für den Adenosin-Antagonisten bestätigt. Theophyllin hat sich besonders im Vergleich zu anderen Wirkstoffen als einfache, kostengünstige und schnell wirksame Prophylaxe erweisen (52).

Leider existieren sowohl für NAC als auch für Theophyllin ausschließlich Studien an Patienten mit einer bereits vor der radiologischen Untersuchung eingeschränkten Nierenfunktion. Es wäre also wünschenswert, wenn es gelänge, anhand prädiktiver Risikofaktoren diejenigen Patienten herauszufiltern, die potentiell von einer medikamentösen Prophylaxe profitieren könnten.

5.6.4 Empfehlungen für Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion

Bei Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion, also einem Kreatininwert zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl vor der KM-Untersuchung, ist eine sorgfältige Risikoabschätzung nötig. Nur so kann entschieden werden, ob der jeweilige Patient von präventiven Maßnahmen profitieren würde oder nicht.

Liegen keine Risikofaktoren vor, kann von einem sehr geringen Risiko für eine KMN-Entwicklung ausgegangen werden. Daher erscheint eine medikamentöse Prophylaxe in diesem Fall nicht notwendig. Es sollte jedoch in jedem Fall über das Risiko einer KMN aufgeklärt werden und eine ausreichende orale Flüssigkeitszufuhr (> 2 l/d) gewährleistet sein. Befindet sich das Serumkreatinin zwar mit < 1,3 mg/dl noch im Normbereich, liegen jedoch ein oder mehrere Risikofaktoren vor, sollte Cystatin-C-Quotient bestimmt werden und eine Aufklärung über das erhöhte KMN-Risiko erfolgen. Nephrotoxische Medikamente und insbesondere Diuretika sollten vor der Untersuchung pausiert werden. Zusätzlich ist eine intravenöse Hydrierung mit NaCl 0,9% 12 Stunden vor und nach KM-Gabe anzuraten. Bei hohem Risikoprofil aufgrund mehrerer Risikofaktoren oder Cystatin-C-Quotient > 2,4 sollte zusätzlich zu den unspezifischen Maßnahmen eine medikamentöse Prophylaxe erwogen werden. Hier bietet sich die Gabe von 200mg Theophyllin i.v. über 30 Minuten kurz vor der Untersuchung oder alternativ von zweimal 600g NAC p.o. jeweils am Tag vor und nach der KM-Applikation an.

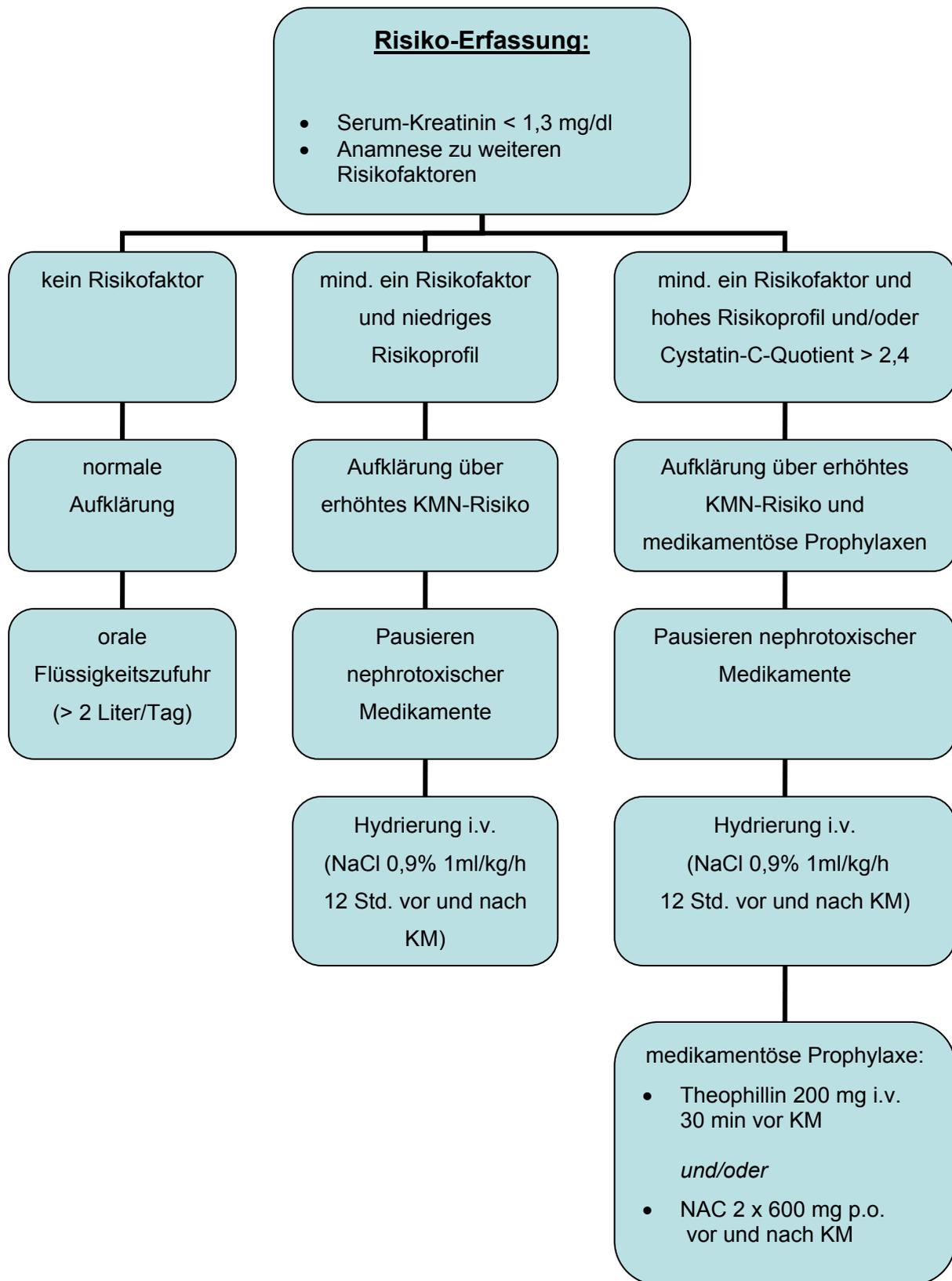


Abbildung 25: Flow-Sheet zur Prophylaxe der KMN

6 Zusammenfassung

Die Kontrastmittelinduzierte Nephropathie (KMN) ist eine häufige iatrogene Ursache einer akuten Verschlechterung der Nierenfunktion. Als wichtiger Risikofaktor spielt dabei eine bereits vorbestehende Nierenschädigung eine besondere Rolle. Aber auch Patienten mit scheinbar unauffälliger Nierenfunktion laufen Gefahr, nach Kontrastmittelgabe eine Einschränkung der Nierenfunktion zu entwickeln. Bei Patienten mit Serumkreatininwerten im oberen Normbereich zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl stellt Kreatinin keinen ausreichend sensitiven Marker zur Risikoabschätzung der Nierenfunktion dar, da bereits in diesem Bereich eine Einschränkung der Nierenfunktion vorliegen kann. Das Ziel dieser Studie war es, Patienten mit Kreatininwerten innerhalb dieses sog. „Kreatinin-blinden Bereiches“ vor und nach Kontrastmittelapplikation zu untersuchen und zu prüfen, ob sich andere Parameter, wie z.B. das Cystatin C im Serum, hinsichtlich der Risikoprädiktion einer KMN bei Patienten mit grenzwertiger Nierenfunktion möglicherweise als aussagekräftiger und zuverlässiger erweisen.

Es wurde eine prospektive Studie an 400 Patienten durchgeführt, deren Serumkreatininwerte vor Kontrastmittelgabe zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl lagen und die im Rahmen einer radiologischen Untersuchung entweder intraarteriell oder intravenös mindestens 100 ml Kontrastmittel erhielten. Die Überwachung der Nierenfunktion erfolgte anhand der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff im Serum 24 und 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation und Cystatin C im Serum vor KM-Gabe sowie 48 Stunden später. Zusätzlich wurde die Ausscheidung von Gesamtprotein, Albumin, α_1 -Mikroglobulin und β -NAG im Urin vor und 48 Stunden nach KM-Applikation gemessen. Daneben wurden die KMN-Risikofaktoren Diabetes, Hypertonus, nephrotoxische Begleitmedikation, Kontrastmittelmenge, Alter, Geschlecht und Gewicht zum Zeitpunkt 0 dokumentiert. Als KMN wurde ein Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 25% bzw. von mindestens 0,5 mg/dl binnen 48 Stunden nach KM-Gabe gewertet.

Primäre Endpunkte waren Zeitverlauf von Serumkreatinin, Harnstoff und Cystatin C im Serum, die KMN-Inzidenz und die Regressionsanalyse bezüglich der oben genannten Laborparameter und Risikofaktoren mit Y= maximaler Anstieg des Serumkreatinins binnen 48 Stunden (Rückwärtsselektion). Der postexpositionelle Verlauf der BUN-Werte und der Proteinurie-Parameter stellten sekundäre Endpunkte dar.

Es kam bei 11 der 374 auswertbaren Patienten zu einem Kreatininanstieg um $\geq 0,5$ mg/dl bzw. bei 53 Patienten zu einem Anstieg um mehr als 25%. Davon entfielen 4 bzw. 15 Patienten auf die Gruppe mit intravenöser KM-Applikation. Gegenüber dem Ausgangswert stieg der Serumkreatininwert sowohl in der Gesamtheit aller Patienten als auch in intravenöser und intraarterieller Gruppe einzeln signifikant ($p < 0,0001$) an, während sich der

Harnstoffwert in keiner der drei Gruppen wesentlich änderte. Bezüglich des Cystatin C war für die intraarterielle Gruppe ein nicht signifikanter Anstieg ($p=0,061$), für die intravenöse Gruppe dahingegen ein signifikanter Abfall ($p=0,028$) zu verzeichnen. In der Gesamtanalyse kristallisierte sich der in dieser Arbeit neu etablierte Cystatin C-Quotient als bester prädiktiver Laborparameter bezüglich der KMN heraus ($p=0,0086$). Dieser errechnet sich anhand der Formel: $\text{Cystatin C-Quotient} = \text{Serum-Cystatin C (mg/dl)} \times \text{KM-Menge (ml)} \times \text{KG (kg)}^{-1}$ und wurde im Rahmen dieser Untersuchungen erstmals angewendet. Für ihn ergab sich ein Grenzwert von 2,42, ab dem sich die KMN-Inzidenz erhöht. Außerdem haben Patienten mit Hypertonus ($p=0,0208$) und nephrotoxischer Begleitmedikation wie Diuretika, NSAID, Aminoglykoside und Vancomycin ein erhöhtes Risiko, eine KMN zu entwickeln. Für das intraarterielle Kollektiv stellt sich die gleichzeitige Einnahme von Diuretika ($p=0,0092$) als prädiktiver Risikofaktor heraus, während bei den intravenösen Patienten das männliche Geschlecht ($p=0,04$) für die KMN prädiktiv war. Die Proteinuriediagnostik wurde nur bei den Patienten mit intravenöser KM-Gabe durchgeführt. Es kam bei keinem der untersuchten Parameter (Gesamtprotein, Albumin, α_1 -Mikroglobulin, β -NAG) im Durchschnitt zu einem signifikanten Anstieg, dennoch konnte zwischen dem Kreatininanstieg im Serum und der Vermehrung der Gesamtproteinausscheidung im Urin eine signifikante Korrelation ($p=0,045$) identifiziert werden.

Bei Patienten mit grenzwertigem Serumkreatinin zwischen 0,8 und 1,2 mg/dl kommt es nach KM-Applikation zu einem signifikanten Anstieg des Kreatinin- und Cystatin C-Wertes im Serum. Als prädiktiver Parameter kann der Cystatin C-Quotient herangezogen werden, identifizierbare Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, Hypertonus und/oder nephrotoxische Medikamente. Daher sollten Diuretika nach Möglichkeit vor der Untersuchung pausiert werden. Bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Hypertonus, ASS und/oder pathologischem Cystatin C bzw. Cystatin C-Quotient $> 2,4$ sollte eine medikamentöse Prophylaxe erwogen werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Harvey M, Kent KM, Leon MB
Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency
Am J Cardiol 1999; 83:260-263
2. Adolph E, Chatterjee T, Ince H, Eckhard H, Rehders T, Kische S, Drawert S, Petzsch M, Nienaber CA
Kontrastmittel-induzierte Nephropathie – Klinik und Prävention
Dtsch Med Wochenschr 2005; 130:2391-2396
3. Artunc FH, Fischer IU, Risler T, Erley CM
Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization
Int J Cardiol 2005; 102(2): 173-178
4. Asif A, Preston RA, Roth D
Radiocontrast-induced nephropathy
Am J Ther 2003; 10(2):137-147
5. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strassner R, Willenbrock R, Berg KN
Nephrotoxic Effects in High-risk patients Undergoing Angiography
N Engl J Med 2003; 348:491-499.
6. Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbauer I, Duda S, Risler T, Erley CM
What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity?
Clin Nephrol 2004; 62(1):1-7
7. Barrett BJ, Carlisle EJ
Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodated contrast media
Radiol 1993; 188:171-178

8. Barrett, BJ
Contrast nephrotoxicity
J Am Soc Nephrol 1994; 5:125
9. Barrett BJ, Parfey PS, Vavasour H, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O'Dea F, Stone E, Reddy R, McManamon PJ
Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media
Kidney Int 1995; 41:1274-1279
10. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, Woude FJVD, Braun C
Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis
Lancet 2003; 303:598-603
11. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Micciardelli B
Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity
J Am Coll Cardiol 2002; 40:298-303
12. Briguori C, Tavano D, Colombo A
Contrast agent-associated nephrotoxicity
Prog Cardiovasc Dis 2003; 45:493-503
13. Bökenkamp A, Özden N, Dietrich C, Schumann G, Ehrich J, Brohdel J
Cystatin C and Creatinine after successful kidney transplantation in children
Clin Nephrol 1999; 52:371-376
14. Bouard JC, Lyonnet D, Illes JP, Bouard-Monnier C, Rouviere O, Pangaud C
Clinical experience with iobitriol 250-300 in digital subtraction angiography; Double-blind randomized studies vs iopromide and iohexol
Acta Radiol 1996; 37:85-88.
15. Bush WH, Swanson DP
Acute reactions to intravascular contrast media: Types, risk factors, recognition, and specific treatment
AJR 1991; 157:1153-1161

16. Byrd L, Sherman RL
Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiological review
Medicine 1979; 58: 270-279
17. Carraro M, Stacul F, Collari P, Toson D, Zucconi F, Torre R, Faccini L, Dalla Palma L
Contrast media nephrotoxicity: urinary protein and enzyme pattern in patients with or without saline infusion during digital subtracting angiography
Contrib Nephrol 1993; 101:251-254
18. Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S, Assante M, Grynne B, Haider T, Palma LD, Faccini L
Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial
Eur Radiol 1998; 8:144-147
19. Cavaliere G, Arrigo G, D'Amico G, Bernasconi P, Schiavina G, Dellafiore L, Vergnaghi D
Tubular nephrotoxicity after intravenous urography with ionic high-osmolal and non-ionic low-osmolal contrast media in patients with chronic renal insufficiency
Nephron 1987; 46:128-133
20. Christensson A, Ekberg J, Grubb A, Ekberg H, Lindström V, Lilja H
Serum cystatin c is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of Creatinine in renal transplantation
Nephron Physiol 2003; 94:p19-p27
21. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD
Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease
Am J Med 1989; 86:649-652
22. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ
Predicting angiography-induced acute renal function impairment: Clinical risk model.
AJR 1983; 141: 1027-1033
23. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A
Serum cystatin c as a new marker for non-invasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment
Am J Kidney Dis 2000; 36:29-34

24. Cox CD, Tsikouris JP
Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature
J Clin Pharmacol 2004; 44:327-337
25. Daniel JP, Chantrel F, Offner M, Moulin B, Hanndouche T
Comparison of cystatin c, creatinine and creatinine clearance versus GFR for detection of renal failure in renal transplant patients
Ren Fail 2004; 26(3):253-257
26. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM
Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization, A prospective trial
Ann Intern Med 1989; 110:119-124
27. D'Elia JA, Gleason RE, Alda M, Malarick C, Godley K, Warram J, Kaldany A, Weinrauch LA
Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study
Am J Med 1982; 72:719-725
28. Deray G, Dubois M, Martinez F, Baumelou B, Beaufils H, Bourbouze R, Baumelou A, Jacobs C
Renal effects of radiocontrast agents in rats: a new model of acute renal failure
Am J Nephrol 1990; 10:507-513
29. Deray G, Bagnis C, Jacquiaud C, Dubois M, Adabra Y, Jaudon C
Renal effects of low and isoosmolar contrast media on renal hemodynamic in a normal and ischemic dog kidney
Invest Radiol 1998; 34:1-4
30. Deray G
Nephrotoxicity of contrast media
Nephrol Dial Transplant 1999; 14:2602-2606
31. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G
Serum cystatin c is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis
Am J Kidney Dis 2002; 40:221-226

32. Donadio C, Tramonti G, Luccesi A, Giordani R, Luccetti A, Bianchi C
Tubular toxicity is the main renal effect of contrast media
Ren Fail 1996; 18:647-656
33. Erdogan A, Davidson CJ
Recent clinical trials of Iodixanol
Reviews in Cardiovasc Med 2003; 4:S43-S50
34. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Müller C, Osswald H, Risler T
Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline
Nephrol Dial Transplant 1999; 14:1146-1149
35. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A
Cystatin C as a marker of GFR – history, indications and future research
Clin Biochem 2005; 38:1-8
36. Freemann RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, De Franco AC, Eagle KA, McGinnity JG, Patel K, Maxwell-Eward A, Bondie D, Mescucci M, Blue Cross – Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2)
Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose
Am J Cardiol 2002; 52:419-432
37. Gallotti A, Uggeri F, Cabrini AFM, de Haen C
The chemistry of iomeprol and physico-chemical properties of its aqueous solutions and pharmaceutical formulations
Eur J Radiol 1994; 18:S1-S12
38. Grubb A, Bjork J, Lindstrom V, Sterner G, Bondesson P, Nyman U
A cystatin C-based formula without anthropometric variables estimates glomerula filtration rate better than creatinine clearance using the Crockcroft-Gault formula
Scand J Clin Lab Invest 2005; 65(2):153-162
39. Guitterez N, Diaz A, Timmis GC, O'Neill WW, Stevens MA, Sandberg KR, McCullough PA
Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy

J Interv Cardiol 2002; 15:349-354

40. Haller C, Schick CS, Zorn M, Kübler W
Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers
Cardiovasc Res 1997; 33:655-665
41. Harkonen S, Kjellstrand CM
Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography
Am J Med 1977; 63: 939-943
42. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janss O, Philipp T, Kribben A
Early detection of acute renal failure by serum cystatin c
Kidney Int 2004; 66(3):1115-1122
43. Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer BK
The value of N-Acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable
J Am Soc Nephrol 2004; 15:407-411
44. Huber W, Eckel F, Hennig M, Rosenbrock H, Wacker A, Saur D, Sennefelder A, Hennico R, Schenk C, Meining A, Schmelz R, Fritsch R, Weiss W, Hamar P, Heemann U, Schmid RM
Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study
Radiol 2006; 239(3):793-804
45. Huber W, Schipek C, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Wacker A, Schweigart U, Lutilsky L, Valina C, Seyfarth M, Schömig A, Classen M
Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency
Am J Cardiol 2003; 91:1157-1162
46. Huber W, Jeschke B, Kreymann B, Hennig M, Page M, Salmhofer H, Eckel F, Schmidt U, Umgelter A, Schweigart U, Classen M
Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review

Invest Radiol 2002; 37:471-481

47. Huber W, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Schweigart U, Jeschke B, Lutlisky L, Weiss W, Salmhofer H, Classen M
Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blind studie
Radiol 2002; 223:772-779
48. Huber W, Jeschke B, Page M, Weiß W, Salmhofer H, Schweigart U, Ilgmann K, Reichenberger J, Neu B, Classen M
Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk
Intensive Care Med 2001; 27:12001209
49. Huhn HW, Tönnis HJ, Schmidt E
Elimination von Röntgenkontrastmitteln durch Hämodialyse
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1993; 22:45-52
50. Humes HD, Hunt DA, White MD
Direct toxic effects of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells
Am J Physiol 1987; 252:F246-F255
51. Hunter JV, Kind PR
Nonionic iodinated contrast media: potential renal damage assessed with enzymuria
Radiol 1992; 183:101-104
52. Idé JM, Lnacelot E, Pines E, Corot C
Prophylaxis of iodinated contrast media-induced nephropathy: a pharmacological point of view
Invest Radiol 2004; 39(3):155-170
53. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM
Theophylline for prevention of radiocontrast nephropathy: meta-analysis
Nephrol Dial Transplant 2004; 19(11):2747-2753
54. Jakobsen JA, Berg KJ, Waaler A, Andrew E
Renal effects of the nonionic contrast medium iopentol after intravenous injection in

healthy volunteers

Acta Radiol 1990; 31:87-91

55. Jakobsen JA, Berg KJ, Brodahl U, Laake B, Moxness A
Renal effects of nonionic contrast media after cardioangiography
Acta Radiol 1994; 35:191-196
56. Jakobsen JA, Berg KJ, Kjaersgaard P, Kolmannskog F, Nordal KP, Nossen JO, Rootwelt K
Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe renal failure: renal function and contrast retention
Nephron 1996; 73:549-556
57. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F
Serum cystatin c reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases
Nephron 2002; 91:13-20
58. Knight EL, Verhave JC, Spiegelmann D, Hillege HL, De Zeeuw D, Curhan GC, De Jong P
Factors influencing serum cystatin levels other than renal function and impact on renal function measurement
Kidney Int, 2004; 65:1416-1421
59. Kurnik BRC, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS
Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy
Am J Kidney Dis 1998; 31:674-680
60. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal WC, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S, Belizon I
Radiocontrast-associated renal dysfunction: Incidence and risk factors
AJR 1991; 157:49-58
61. Le Bricon T, Thervet E, Benlakehal M, Bousquet B, Legendre C, Erlich D
Changes in plasma cystatin c after renal transplantation and acute rejection in adults
Clin Chem 1999; 45:2243-2249

62. Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S
Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates
Clin Chem Lab Med 2005; 43(9):953-957
63. Lepor NE
A review of pharmacologic interventions to prevent contrast-induced nephropathy
Reviews in Cardiovasc Med 2003; 4:S34-42
64. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI
The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis
JAMA 1996; 275:1489-1494
65. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y
Contrast nephropathy in azothemic diabetic patients undergoing coronary angiography
Am J Med 1990; 89:615-620
66. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbicocchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL
N-Acetylcysteine and Contrast-induced Nephropathy in Primary Angioplasty
N Engl J Med 2006; 354:2773-2782
67. Mason RA, Arbeit LA, Giron F
Renal dysfunction after angiography
JAMA 1985; 253:1001-1004
68. Massey D
Commentary: Clinical diagnostic use of Cystatin C
J Clin Lab Anal 2004, 18:55-60
69. Mc Carthy CS, Becker JA
Multiple myeloma and contrast media
Radiol 1992; 183:519-521
70. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW
Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality

Am J Med 1997; 103:368-375

71. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Kakovou I, Faty M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stene GW, Leon MB, Dangas G
A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous intervention
J Am Coll Cardiol 2004; 44:1393-1399
72. Mekan SF, Rabbani MA, Azhar-uddin M, Ali SS
Radiocontrast nephropathy: is it dose related or not?
J Pak Med Assoc 2004; 54(7):372-374
73. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Moore AV, Simonton CA, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP
Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial
JAMA 2004; 291:2328-2334
74. Miller DL, Chang R, Wells WT, Dowjat BA, Malinosky RN, Doppman JL
Intravascular contrast media: effect of dose on renal function
Radiol 1988; 167:607-611
75. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, Gopalan R
Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial
Radiol 1992; 182:649-655
76. Morcos SK
Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers
Br J Radiol 1998; 71:357-365
77. Morcos SK
Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far
Clin Radiol 2004; 59(5):381-389
78. Morris TW
X-ray contrast media: Where are we now, and where are we going?

Radiol 1993; 188:11-16

79. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H
Prevention of contrast media-associated nephropathy. Randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty
Arch Intern Med 2002; 329-336
80. Muntner P, Coresh J, Klag MJ, Whelton PK, Perneger TV
Exposure to radiologic contrast media and increased risk of treated end-stage renal disease
Am J Med Sci 2003; 326(6):353-359
81. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS
Contrast nephropathy
J Am Soc Nephrol 2000; 11:177-182
82. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M
Cystatin c is a more sensitive marker than creatinin for estimation of GFR in type 2 diabetic patients
Kidney Int 2002; 61:1453
83. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP
Serum cystatin c measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinin
Kidney Int 1995; 47:312
84. Nikolsky E, Mehran R
Understanding the consequences of contrast-induced nephropathy
Reviews in Cardiovasc Med 2003; 4:S10-S18
85. Nitta K, Hayashi T, Uchida K, Hondo K, Tsukada M, Sekine S, Hanashi M, Yumura W, Nihei H
Serum cystatin c concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases
Intern Med 2002; 41:931-935

86. Oddoze C, Morange S, Portugal H, Berland Y, Dussol B
Cystatin c is not more sensitive than creatinine for detecting early renal impairment in patients with diabetes
Am J Kidney Dis 2001; 38:310-316
87. 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
88. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ
Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study
N Eng J Med 1989; 320:143-149
89. Pederson SH, Svaland MG, Reiss AL, Andrew E
Late allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media
Acta Radiol 1998; 39:344-348
90. Pöge U, Stoschus B, Stoffel-Wagner B, Gerhardt T, Klehr HU, Sauerbruch T, Woitas RP
Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients
Kidney Blood Press Res 2003; 26:55-60
91. Porter GA
Contrast-associated nephropathy
Am J Cardio 1989; 64:22E-26E
92. Post TW, Rose BD
Assessment of renal function: Plasma creatinin, BUN and GFR
UpToDate December 11, 2003
93. Rich MW, Crecelius CA
Incidence, risk factors and clinical course of acute renal failure after cardiac catheterization in patients 70 years of age and older
Arch Intern Med 1995; 150:1237-1242

94. Rickli H, Benou K, Ammann P, Fehr T, Brunner-La Rocca HP, Petridis-Riesen W, Wuthrich RP
Time course of serial cystatin c levels in comparison with serum creatinin after application of radiocontrast media
Clin Nephrol 2004; 61(2):98-102
95. Rosovsky MA, Rusinek H, Berenstein A, Basak S, Setton A, Nelson PK
High-dose administration of nonionic contrast media: a retrospective review
Radiol 1996; 200:119-122
96. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S
Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism. A critical review
Am J Kidney Dis 1994; 24:713
97. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB
Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study
Kidney Int 1995; 47:254-261
98. Rudnick MR, Rose BD
Radiocontrast media-induced acute renal failure
UpToDate August 12, 2002
99. Rudnick MR, Goldfarb S
Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with emphasis on the role of osmolality
Reviews in Cardiovasc Med 2003; 4:S28-S33
100. Schäffner T, Gondolf K, Lehnert T, Keller E
Nephrotoxicität von Röntgenkontrastmitteln. Übersicht und Darstellung einer kontrollierten randomisierten Studie
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1997; 7:283-291
101. Schiavina G, Arrigo G, Vergnaghi D, Cavaliere G, Scarduelli B, Luzzatti G, D'Amico G
Nephrotoxicity of contrast media. Comparison of iopamidol and diatrizoate by

measurement of urinary enzymes after urography

Radiolo Med 1984; 70:176-179

102. Schimuza A, Horikoshi S, Rinno H, Kobata M, Saitko K, Tomino A
Serum Cystatin C may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy
J Clin Lab Anal 2003; 17:164-167
103. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, Bashore TM
Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent
N Engl J Med 1989; 3:149-153
104. Shafi T, Chou CY, Porush JG, Shapiro WB
Infusion intravenous pyelography and renal function. Effects in patients with chronic renal insufficiency.
Arch Intern Med 1978; 138:1218-1221
105. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD
Limitations of creatinin as filtration marker in glomerulopathic patients
Kidney Int 1985; 28:830-838
106. Sjostrom P, Tidman M, Jones I
Determination of the production rate and non-renal clearance of cystatin C and estimation of the glomerular filtration rate from the serum concentration of cystatin C in humans
Scand J Clin Lab Invest 2005; 65:111-124
107. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P
Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents
N Engl J Med 1994; 331(21):1416-1420
108. Solomon R
Contrast-medium-induced acute renal failure
Kidney Int 1998; 53:230-242

109. Stacul F, Carraro M, Magnaldi S
Contrast agent nephrotoxicity: comparison of ionic and nonionic contrast agents
Am J Roentgenol 1987; 149:1287-1289
110. Tan GD, Lewis AV, James TJ, Altmann P, Taylor RP, Levy JC
Clinical usefulness of cystatin c for the estimation of glomerular filtration rate in type 1 diabetes: reproducibility and accuracy compared with standard measures and iohexol clearance
Diabetes Care 2002; 25:2004-2009
111. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J
PREPARED: Preparation for angiography in renal dysfunction. A randomized trial of inpatient versus outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction
Chest 1998; 114:1570-1574
112. Tepel M, Aspelin P, Lameire N
Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach
Circulation 2006; 113:1799-1806
113. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zideck W
Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine
N Engl J Med 2000; 343:180-184
114. Thandhani RI, Camargo CA, Xavier RJ, Fang LST, Bazari H
Atheroembolic renal failure after invasive procedures. Natural history based on 52 histologically proven cases
Medicine 1995; 74:350-358
115. Tomino Y, Suzuki S, Gohda T, Kabayashi M, Horikoshi S, Imai H, Saito T, Kawamura T, Yorioka N, Harada T, Yasumoto Y, Kida H, Kobayashi Y, Endho M, Sato H, Saito K
Serum cystatin c may predict the prognostic stages of patients with IgA nephropathy prior to renal biopsy
J Clin Lab Anal 2001; 15:25-29

116. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J
A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity
Nephron Clin Pract 2003; 93:c29-c34
117. Tschakert H, Matern-Pinzek R, Schaffeldt J
Anstieg von Nierenenzymen im Harn nach Kontrastmittelgabe: Vergleich der Nephrotoxizität ionischer und nichtionischer Präparate
Act Radiol 1995; 5:152-156
118. Uslu S, Efe B, Alatas O, Kebapci N, Colak O, Demirustu C, Yoruk A
Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients
J Nephrol 2005; 18(5):559-567
119. Van der Noortgate NJ, Janssens WH, Delanghe JR, Afschrift MB, Lameire NH
Serum cystatin C concentration compared with other markers of glomerular filtration rate in the old
J Am Geriatr Soc 2002; 50:1278-1282
120. Van Zee BE, Hoy WE, Talley TE, Jaenike JR
Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients
Ann Intern Med 1978; 89: 51-54
121. Visvardis G, Griveas I, Zilidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manou E, Ginikopoulou E, Meimaridou D, Pavlito, A, Sakellariou G
Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin-c levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate
Transplant Proc 2004; 36(6):1757:1759
122. Wasen E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivela SL, Irjala K
Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinin-based formulae with serum cystatin c
J Intern Med 2004; 256(1):70-78.

123. Westhuyzen J, Cross DB, Cox SV, Frenneaux MP, Fleming SJ
Urinary protein excretion following coronary angiography using a non-ionic radiocontrast agent
Ann Clin Biochem 1996; 33:349-351
124. Westhuyzen J, Endre ZH, Reece G, Reith DM, Saltissi D, Morgan TJ
Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit
Nephrol Dial Transplant 2003; 18:543-551
125. Wolf G
Das akute Nierenversagen: Neue Aspekte zur Pathogenese und Therapie
Med Welt 1998; 49:311-317
126. Xu X, Zou J, Xin D, Ren Y
Clinical value of serum cystatin c by ELISA assay for estimation of glomerular filtration rate
J Clin Lab Anal 2004; 18:61-64
127. Zager RA, Johnson ACM, Hanson SY
Radiographic contrast media-induced tubular injury: Evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity
Kidney Int 2003; 64:128-139
128. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH
N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of 13 randomized trials
Am Heart J 2006; 151:140-145

8 Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katharina Bühren
Geburtsdatum: 19. November 1978 in Hannover
Adresse: Theresienstrasse 26
52072 Aachen
Tel.: 0173 / 8801 501
Email: kbuehren@web.de

Schulbildung

09/85 – 07/89 Grundschule Homburg-Schwarzenbach
08/89 – 04/93 Gymnasium Johanneum in Homburg/Saar
04/93 – 06/98 Staffelsee-Gymnasium in Murnau am Staffelsee
06/98 Abitur am Staffelsee-Gymnasium in Murnau am Staffelsee

Hochschulbildung

10/98 - 09/00 vorklinisches Studium an der Universität Regensburg
09/00 Physikum
10/00 – 04/04 klinisches Studium an der Technischen Universität München
08/01 1. Staatsexamen
04/04 2. Staatsexamen
04/04 – 03/05 Praktisches Jahr
05/05 3. Staatsexamen

Praktisches Jahr

04/04 – 08/08	1. Terial: Innere Medizin, Hospital de San Juan, Alicante, Spanien
08/04 – 12/04	2. Terial: Traumatologie, Alfred Hospital, Melbourne, Australien
12/04 – 03/05	3. Terial: Pädiatrie, Schwabinger Kinderklinik der TU München

Famulaturen

Anästhesie	BG-Unfallklinik Murnau (2000)
Innere Medizin	Clinica Privada Junin, Cordoba, Argentinien (2001)
Dermatologie	Praxis Prof. Dr. Dr. M. Dorn, München (2001)
Pädiatrie	Praxis Dr. Lindner-Gajek, München (2002)

Tätigkeit als Assistenzärztin

seit Juni 2005	Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der RWTH Aachen
----------------	--

Danksagung

Herrn PD Dr. Wolfgang Huber bin ich für die Überlassung des Themas für diese Dissertation sehr verbunden. Außerdem danke ich ihm für die gute Betreuung, stetige Unterstützung und die hilfreichen Anregungen.

Des Weiteren gilt mein Dank den Kollegen der Stationen des Klinikums Rechts der Isar und des Deutschen Herzzentrums München, hier insbesondere Dr. Annette Wacker, sowie der Abteilung für Radiologie des Klinikums Rechts der Isar, stellvertretend Herrn Prof. Dr. Rummeny, ohne die die Erhebung der Daten nicht möglich gewesen wäre. Für die gute Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar danke ich stellvertretend Herrn Prof. Dr. Luppä und Herrn Prof. Dr. Neumeier.

Für die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn H. Baurecht und Herrn Dipl.-Stat. Dr. M. Hennig vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie bedanken, die viel Zeit und Engagement in diese Arbeit steckten.

Besonders danke ich Sebastian, der mich mit viel Geduld fortwährend motiviert hat. Bei jeglichen Schwierigkeiten hatte er immer ein offenes Ohr und einen guten Lösungsvorschlag bereit.

Meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und mir während der ganzen Jahre mit Rat und Tat zur Seite standen, widme ich diese Dissertation.