Messung der seitengetrennten glomerulären Filtrationsrate durch eine triphasische Spiral-Computertomographie mittels einer Zwei-Punkt Patlak-Plot Technik

Messung der glomerulären Filtrationsrate mit einer Niedrigdosis Iopromid Plasmaclearance

Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

> vorgelegt von Cornelia Wiegand aus Meiningen

> > Gießen 2005

Aus dem

Medizinischen Zentrum für Radiologie Direktor: Prof. Dr. W.S. Rau Abteilung Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Gießen

Betreuer: PD Dr. N. Hackstein

1. Gutachter: PD Dr. N. Hackstein

2. Gutachter: Prof. Dr. V. Wizemann

Tag der Disputation: 07.11.2005

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.

Juni 2005

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	1
2.	Theoretische Grundlagen	4
2.1	Clearance	4
2.2	Zwei-Kompartiment-Modell nach Sapirstein	5
2.3	Pharmakokinetik von Röntgenkontrastmittel	8
3.	Methoden und Untersuchungsablauf	9
3.1	Strahlenschutz / Genehmigungen	9
3.2	Verwendetes Computertomographiegerät und Kontrastmittel	12
3.3	Bestimmung von GFR _{Plasma}	13
3.3.1	Praktische Durchführung	13
3.3.2	Jodkonzentrationsmessung mittels Röntgenfluoreszenzanalysator (RFA)	15
3.3.3	Berechnung der GFR _{Plasma}	16
3.4	Bestimmung von GFR _{CT}	19
3.4.1	CT-Protokoll	19
3.4.2	Messung der Kontrastmittelmenge in der einzelnen Niere K(t)	21
3.4.3	Messung der Kontrastmittelkonzentration in der Aorta b(t)	22
3.4.4	Berechnung der GFR_{CT} mittels der Zwei-Punkt Patlak Plot Technik	24
4.	Ergebnisse	26
4.1	Patientengut	26
4.2	GFR _{CT}	27
4.2.1	CT-Daten	27
4.2.2	CT-Ergebnisse	28
4.2.3	Vergleich des Einzel- und Gesamt-Nierenvolumens mit der Einzel- und Gesamt-GFR	
4.3	Hauptfragestellung: Vergleich GFR _{CT} versus GFR _{Plasma}	29
4.4	Nebenfragestellung: Vergleich GFR _{Plasma-Niedrigdosis} versus GFR _{Plasma-Hochdosis}	31
5.	Diskussion	33
5.1	Literatur	33
5.1.1	GFR-Bestimmung mittels Plasmaclearance unter Einsatz verschiedener Testsubstanzen	33
5.1.2	GFR-Bestimmung mittels Patlak-Plot aus CT-Daten	36
5.2	Fehlerbetrachtung	40
5.2.1	GFR _{Plasma}	40
5.2.2	GFR _{CT}	41
6.	Schlussfolgerung	43
6.1	Hauptfragestellung	43
6.2	Nebenfragestellung	44
7.	Literaturverzeichnis	45

8.	Anhang	48
8.1	Demographische Tabelle zu allen Studienpatienten	48
8.2	Tabelle zu allen GFR-Werten	50
8.3	Datenerfassungsbogen der Studie	52
8.4	Aufklärungsbogen für Studienpatienten	54
9.	Zusammenfassung	55
10.	Summary	56
	Danksagung, Lebenslauf	57

Abkürzungsverzeichnis

Abs.	Absatz
131 J	Iod 131
⁵¹ Cr	Chrom 51
^{99m} Tc	Technetium 99m
Aufl.	Auflage
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
Dl	Deziliter
DMSA	Dimercaptobernsteinsäure
DTPA	Diethylentetraaminopentacetonsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
et al.	und andere
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
hct/hkt	Hämatokritwert
Hrsg.	Herausgeber
HU	Hounsfield unit
i.v.	intravenös
keV	Kiloeleketronenvolt
kg	Kilogramm
KĞ	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
kV	Kilovolt
MAG-3	Mercaptoacetyltriglycin
mAs	Milliamperesekunde
MBq	Megabecquerel (1Bq = 1 Zerfall pro Sekunde)
mg	Milligramm
mGy	Milligray
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm^2	Quadratmillimeter
mm ³	Kubikmillimeter
OJH	Orthojodhippursäure
p.i.	post injektionem
RFA	Röntgenfluoreszenzanalysator
ROI	region of interest
RöV	Röntgenverordnung
S	Sekunde
U / min	Umdrehungen pro Minute

1. Einführung

Die Niere ist ein lebenswichtiges Organ, das nicht nur als ein bloßer "*Wasserhahn des Intravasalraumes*" [Renz-Polster und Braun 1999] zu betrachten ist, sondern als ein Organ mit komplexer Funktion und Regulation. Zu ihren Aufgaben zählen das Aufrechterhalten der Volumen- und Elektrolythomöostase des Körpers und die Regulierung des Säure-Basen-Haushaltes; das Ausscheiden von wasserlöslichen Stoffwechselendprodukten und Pharmaka; die Synthese von Hormonen zur Regulation des Blutdruckes (Renin), der Blutbildung (Erythropoetin) und des Knochenstoffwechsels (Vitamin-D-Stoffwechsel).

Der Ersatz dieser Funktionen bei chronischer Niereninsuffizienz macht eine aufwendige diätetische, medikamentöse und maschinelle Therapie notwendig, um bei chronisch niereninsuffizienten Patienten eine relativ hohe Lebensqualität zu erhalten und das Auftreten von Folgeschäden zu vermindern. In Deutschland gab es im Jahr 2001 circa 57.000 Dialysepatienten bei chronisch-terminaler Niereninsuffizienz. Dies bedeutet sogar eine steigende Tendenz bei Zunahme der Anzahl im Vergleich zu 1995 mit circa 41.000 Patienten [Berichte über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2001/2002]. Gerade deshalb steigt die Notwendigkeit, zum Beispiel bei den "Volkskrankheiten" wie dem Diabetes mellitus und der arteriellen Hypertonie, bereits frühzeitig eine Nierenfunktionsstörung zu erkennen und deren Verlauf zu beschreiben.

Die Ausscheidungsfunktion der Niere basiert auf der glomerulären Filtration des Primärharns, der durch tubuläre Sekretion und Absorption modifiziert wird. In der Klinik wird heute für die Bestimmung der Nierenfunktion vor allem (a) die Messung des Kreatininspiegels oder des Harnstoffes im Blutplasma, (b) bestimmte Clearancemessungen und (c) verschiedene nuklearmedizinische Untersuchungen angewandt:

Zu a) Die Messung des Kreatininspiegels im Serum gibt einen Anhaltspunkt für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Das Kreatinphosphat spielt im Muskel als Energiereserve (zur Freisetzung von ATP) eine Rolle und wird in Form von Kreatinin wesentlichen in der Niere glomerulär ausgeschieden. Die tägliche im Ausscheidungsmenge ist der Muskelmasse proportional. Sie kann durch einen erhöhten des Muskelstoffwechsels bei z.B. Muskelläsionen oder vermehrter Umsatz Muskelmasse sowohl falsch-hohe als auch falsch-niedrige GFR-Werte bei verminderter Muskelmasse oder bei Hyperbilirubinämie vortäuschen. Ein erkennbarer Anstieg des Serumkreatininwertes findet erst bei Abnahme der glomerulären Filtration um mindestens 50 % statt.

Ein anderer Parameter ist die Messung des Harnstoffes im Serum. Harnstoff entsteht bei der "Entgiftung" des Ammoniaks im Harnstoffzyklus in der Leber. Er wird über die Niere nach vollständiger Filtration in den Glomeruli und teilweiser Rückresorption in den Tubuli ausgeschieden. Ein Anstieg des Serumharnstoffes zeigt sich jedoch erst bei einer Nierenfunktionsstörung von über 60 %. Bei verschiedenen Lebererkrankungen und bei gesteigertem Eiweißabbau kann es zu ungenauen Werten kommen.

- Zu b) Aussagekräftiger als oben genannte Methoden sind verschiedene Clearancemessungen als ein Maß der Glomerulären Filtrationsrate. So wird Kreatinin bei der 24-Stunden-Kreatininmessung als endogener Indikator genutzt. Diese Messung kann jedoch durch methodische Fehlermöglichkeiten wie Urinsammelfehler ungenau sein. Als "Goldstandard" der GFR-Bestimmung gilt die Clearance von Inulin, die mit einem steady-state oder single-shot Verfahren bestimmt werden kann [Florijn 1994].
- Zu c) Die Nuklearmedizin stellt weitere Methoden zur Untersuchung der Nierenfunktion zur Verfügung, des weiteren liefert die Nierenfunktionszintigraphie Informationen zur Nierenmorphologie:
 - ^{99m}Tc-DTPA (=Diethylentetraaminopentacetonsäure) wird zur Messung der globalen und seitengetrennten GFR verwendet.
 - ^{99m}Tc-MAG-3 (=Mercaptoacetyltriglycin) wird zur Bestimmung der globalen und seitengetrennten MAG-3-Clearance genutzt, die weitgehend eine Funktion der tubulären Sekretion ist.
 - ^{99m}Tc-DMSA (=Dimercaptobernsteinsäure) wird in funktionsfähigen Tubuluszellen akkumuliert und dient der Bestimmung der seitengetrennten Parenchymmassen.
 - J¹³¹-OJH (=Orthojodhippursäure) wird stärker als MAG-3 tubulär sezerniert. Die J¹³¹-OJH-Clearance wird zur Messung der seitengetrennten Nierenfunktion eingesetzt und entspricht annähernd dem renalen Plasmafluss.

Nachteile der nuklearmedizinischen Untersuchungen sind die Inkorporation eines radioaktiven Arzneimittels mit der hiermit verbundenen geringen Strahlenbelastung. Zudem sind bei der Verwendung von offenen radioaktiven Substanzen hohe personelle und technische Voraussetzungen erforderlich.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neues Verfahren zur nichtinvasiven Messung der seitengetrennten GFR mittels kontrastmittel-unterstützter Computertomographie (CT) (Hauptfragestellung). Dieses Verfahren wird in Anlehnung untersucht an das Berechnungsverfahren "Zwei-Punkt Patlak-Plot"-Verfahren genannt. Der hiermit berechnete Parameter wird im folgenden Text mit "GFR_{CT}" bezeichnet. Zur Bestimmung der notwendigen Daten wurde eine triphasische Spiral-Computertomographie-Untersuchung der Nieren durchgeführt. Anhand der CT-Daten wurde mit Hilfe eines Zwei-Kompartiment-Modells die Clearance des Röntgenkontrastmittels für die rechte und linke Niere getrennt berechnet. Das hierfür verwendete Verfahren ist als Rutland-Patlak-Plot bekannt [Rutland 1979, Patlak 1983]. Als Referenzmethode wurde die globale GFR mittels Plasmaclearance von dem für das CT verabreichte Röntgenkontrastmittel Iopromid bestimmt. Dieser Parameter wird im folgenden Text als "GFR_{Plasma-Hochdosis}" bezeichnet.

Als Nebenfragestellung dieser Arbeit wurde eine zweizeitige Plasmaclearancemessung von Kontrastmittel durchgeführt. In der Literatur ist eine mögliche nierentoxische Wirkung von jodhaltigen Kontrastmitteln beschrieben [Herold 2003; Renz-Polster und Braun 1999]. Diese Toxizität kann sich als prärenales akutes Nierenversagen mit seinen vier Stadien (1. Schädigung der Niere, 2. Oligo-/Anurie, 3. Polyurie, 4. Restitution) zeigen. Daher wurde die Messung zunächst mit einer geringen Joddosis (im folgenden Text: "GFR_{Plasma-Niedrigdosis}") und später mit der für die CT-Untersuchung notwendigen höheren Joddosis ("GFR_{Plasma-Niedrigdosis}") durchgeführt. Der Zweck dieser zweizeitigen Messung lag darin, die Übereinstimmung der Messgenauigkeit der Niedrig- im Vergleich zur Hochdosis-Iopromid-Clearance zu messen. Des weiteren sollte ein eventueller Effekt im Sinne einer Erniedrigung der GFR durch die relativ große Kontrastmittelmenge, welche für die CT-Untersuchung notwendig ist, ausgeschlossen werden.

2.1 Clearance

Die Nieren produzieren mittels glomerulärer Filtration den Primärharn. Das Filtrat wird durch tubuläre Sekretion und Resorption modifiziert. Das Flüssigkeitsvolumen, das von allen Glomeruli pro Zeiteinheit filtriert wird, bezeichnet man als glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Die GFR beträgt beim gesunden Menschen 120 ml / min, d. h. pro Tag werden circa 180 l filtriert. Von dem Filtrat wird mehr als 99 % rückresorbiert und nur circa 1,5 l Urin / Tag ausgeschieden [Silbernagel und Despopoulus 1999].

Jedoch muss beachtet werden, dass nicht jede Substanz nur renal eliminiert wird. Viele Stoffe werden nicht nur über die Nieren ausgeschieden, sondern auch verstoffwechselt oder direkt über die Leber in die Gallenflüssigkeit und schließlich in den Darm sezerniert. Aufgrund dessen unterscheidet man die hepatische, renale und die gesamte Ausscheidung.

Betrachtet man die Ausscheidung einer bestimmten Substanz aus dem Körper in den Urin, so findet sich über einen großen Konzentrationsbereich eine Proportionalität zwischen der Serumkonzentration und der ausgeschiedenen Menge. Diese Proportionalität gilt ebenfalls für viele Substanzen, die sezerniert oder resorbiert werden.

Unter dem Begriff "renale Clearance einer Substanz" versteht man das Volumen Blutplasma, welches pro Minute durch die Nierentätigkeit (d.h. Filtration / Resorption / Sekretion) von einer entsprechenden Substanz, z.B. Kreatinin, Inulin oder Röntgenkontrastmittel, vollständig befreit, "geklärt" (englisch: to clear) wird.

Es gilt folgende Clearance (Cl)-Definition bei konstanter Plasmakonzentration:

(1)
$$Cl = \frac{Dx}{Px}$$

Dx steht für die ausgeschiedene Menge einer Substanz X und Px meint die Plasmakonzentration einer Substanz X. Die Einheit der Clearance wird in Volumen pro Zeiteinheit meist in ml / min angegeben.

Die renale Clearance ist altersabhängig, da mit zunehmendem Alter die Zahl der Nephrone abnimmt. So sinkt die Clearance-Rate als Ausdruck der nachlassenden Nierenfunktion.

Die renale Clearance einer Substanz hängt von der Hydro- und Lipophilie des Stoffes, den Verteilungsvolumina im Körper und vor allem von der Affinität zu den renalen tubulären Transportsystemen ab. Somit entspricht die Clearance einer Substanz, die nur glomerulär filtriert wird, der glomerulären Filtrationsrate. Diese Substanz darf weder tubulär sezerniert noch resorbiert werden sowie in der Niere nicht verstoffwechselt oder an Proteine gebunden werden, so dass die Filtrierbarkeit beeinträchtigt sein könnte [Silbernagel und Despopoulus 1999].

2.2 Zwei-Kompartiment-Modell nach Sapirstein

Um den Konzentrationsverlauf einer einzeitig injizierten Substanz im Plasma und die renale Ausscheidung quantitativ zu erfassen, stellte Sapirstein im Jahre 1955 ein Zwei-Kompartiment-Modell vor, bei dem er als Testsubstanz Kreatinin verwendete. Hierbei ging er von der Verteilung des Kreatinins im Intravasalraum (= Kompartiment 1) und im Interstitium (= Kompartiment 2) aus. Zwischen den Kompartimenten findet ein Austausch entlang des Konzentrationsgefälles statt bis sich ein Gleichgewicht einstellt.

Folgende Voraussetzungen und Annahmen liegen dem Modell zu Grunde:

- Die betrachtete Substanz ist in den betrachteten Kompartimenten gleichmäßig verteilt. Die Vermischungsvorgänge im Kompartiment selbst verlaufen sehr schnell.
- Die Substanz gelangt erst in das Kompartiment 2, wenn sie zuvor im Kompartiment 1 vollständig und gleichmäßig verteilt war.
- Die Ausscheidung von Kompartiment 1 ist proportional zur Konzentration der Substanz gemäß der Clearance-Definition.
- 4.) Die Substanz wird nicht metabolisiert.

 Während der Untersuchungszeit bleiben die Parameter a und b (siehe Abbildung 1) konstant.

Abbildung 1: Zwei-Kompartiment-Modell [Sapirstein 1955]



Komp. 1	= Kompartiment 1, entspricht dem Intravasalraum
Komp. 2	= Kompartiment 2, entspricht dem Interstitium
а	= Austausch-Geschwindigkeitskonstante, setzt sich aus a_1 und a_2 zusammen,
	je nach Flussrichtung von Komp. 1 nach 2 oder umgekehrt;
a_1 und a_2	= sind jeweils gleich groß, wenn keine semipermeable Membran oder einseitig
	aktive Transportmechanismen vorliegen.
b	= Ausscheidungsclearance

Mit dem Zwei-Kompartiment-Modell lässt sich der Konzentrationsverlauf einer einzeitig injizierten Substanz (C(t)) im Intravasalraum beschreiben. Die Kurve setzt sich aus den oben beschriebenen zwei Phasen zusammen, welche sich als eine doppelt-exponentielle Funktion ausdrückt:

Der erste Summand in Gleichung (2) steht für die erste Phase (α -Phase siehe in Abbildung 2), in der die Konzentration der Substanz im Intravasalraum durch den Abfluss in das zweite Kompartiment steil abfällt (siehe Parameter a bzw. a₁ in Abbildung 1). Der zweite Summand beschreibt die zweite Phase (β -Phase siehe in Abbildung 2), in der die Konzentration durch die renale Ausscheidung aus dem Kompartiment 1 nur langsam sinkt (siehe in Abbildung 1: Parameter b).

Die Summanden α und β sind von den individuellen Verhältnissen abhängig. Wird die Plasmakurve experimentell durch genügend viele Blutproben bestimmt, können α und β mit einem geeigneten mathematischen Annäherungsverfahren berechnet werden. Anhand dessen können sodann die Volumina der Verteilungsräume und die Parameter a und b errechnet werden.





Das Zwei-Kompartiment-Modell liefert für den zweiphasischen Verlauf folgende Erklärung: Kurz nach der Injektion befindet sich die gesamte Menge der injizierten Substanz im Kompartiment 1 (Abbildung 1), welches dem Intravasalraum entspricht. In diesem Kompartiment laufen so schnell Mischungsvorgänge ab, dass nach circa ein bis zwei Minuten von einer Gleichverteilung ausgegangen werden kann. Die Mischungsvorgänge werden daher außer Acht gelassen. Nun fällt der Konzentrationsspiegel der Substanz im Kompartiment 1 sehr schnell ab, was dem Kurvenverlauf der α -Phase (Abbildung 2) entspricht. Die Ursache hierfür ist ein mengenmäßig starker Abfluss der Substanz in das Interstitium, also in das Kompartiment 2 (Abbildung 1). Je mehr sich die Konzentrationen in den Kompartimenten 1 und 2 angleichen, desto geringer wird der Stofffluss aus Kompartiment 1 in 2 (Parameter a_1 in Abbildung 1). Schließlich kommt der Zeitpunkt, zu welchem die Konzentrationen der Substanz in den Kompartimenten gleich groß sind, hier findet netto kein Stoffaustausch mehr statt. Aufgrund der Nierenausscheidung von der Substanz fällt die Konzentration im Kompartiment 1 ab. Daher ist nun die Konzentration im Kompartiment 1 geringer als im Kompartiment 2, so dass ein Stofffluss aus Kompartiment 2 in 1 stattfindet (Parameter a_2 in Abbildung 1). Schließlich ergibt sich der zunehmend flachere Verlauf der Konzentrationsänderung der Substanz, was dem Kurvenverlauf der β -Phase (Abbildung 2) entspricht.

2.3 Pharmakokinetik von nichtionischen Röntgenkontrastmitteln

Die Pharmakokinetik von nichtionischen Röntgenkontrastmitteln wie Iopromid lässt sich mit dem Zwei-Kompartiment-Modell gut beschreiben [Fuchs 1987, Krause 1994].

Die Kinetik von nichtionischen Kontrastmitteln wird im Wesentlichen von folgenden drei Faktoren bestimmt:

Sie ist abhängig von

1. der relativen Molekularmasse:

Die relative Molekularmasse der Röntgenkontrastmittel liegt im niedermolekularen Bereich. Substanzen mit einem Molekulargewicht von ≤ 5500 Dalton werden uneingeschränkt filtriert [Renz-Polster und Braun 1999].

2. der Wasserlöslichkeit:

Nichtionische Kontrastmittel sind gewollt ausgeprägt hydrophil. Daraus resultiert eine geringe bis fehlende Proteinbindung. So beschränkt sich die Verteilung auf den intravasalen und interstitiellen Raum [Krause 1994]. Diese produktspezifischen Eigenschaften ermöglichen die schnelle Verteilung und die renale Ausscheidung.

3. der Nierenfunktion:

Die Plasmaclearance nichtionischer Röntgenkontrastmittel, die der GFR entspricht, wird von der Anzahl der funktionstüchtigen Nephrone bestimmt. Altersphysiologisch ist die GFR reduziert, was zu einer verlängerten Halbwertszeit im Blut und zu einer verlangsamten renalen Ausscheidung führt [Hartwig 1989, Thomas 2000].

Innerhalb der verschiedenen Röntgenkontrastmittelpräparate bestehen geringe numerische Unterschiede bezüglich den pharmakokinetischen Daten, jedoch sind bislang klinischradiologische Unterschiede nicht ableitbar [Fuchs 1987, Hartwig 1989].

3.1 Strahlenschutz / Genehmigungen

Die in diesem Kapitel als kursiv gekennzeichneten Textpassagen stellen Zitate aus den aktuellen Verordnungen über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung RöV) dar.

Da die Clearancemessung mittels einer Computertomographie erfolgte, also unter Anwendung von Röntgenstrahlung, unterlag die Untersuchung der vorliegenden Studie der *Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung RöV).* Der *Unterabschnitt 2a Medizinische Forschung (28a-g)* der Röntgenverordnung beschreibt die Voraussetzungen, welche zur Durchführung medizinisch-wissenschaftlicher Arbeiten eingehalten werden müssen.

Im Folgenden werden die für diese Untersuchung maßgeblichen Vorschriften der Röntgenverordnung aufgeführt und beschrieben, wie diese Vorgaben im praktischen Teil dieser Studie erfüllt wurden:

§ 28 Abs. 1und 2 Genehmigung zur Anwendung von Röntgenstrahlung am Menschen in der medizinischen Forschung:

Die geplante vorliegende klinische Studie erhielt am 18.06.2001 vom Hessischen Sozialministerium die laut Röntgenverordnung geforderte Genehmigung zur Anwendung von Röntgenstahlen.

Die Genehmigung wurde aufgrund folgendender Unterlagen erteilt:

- Antrag des Universitätsklinikums Gießen vom 16.05.2001, Az.: B2.3/KI-RöV,
- Prüfplan zur klinischen Prüfung "Seitengetrennte Clearancemessung mittels Mehrschicht-Spiral-CT bei Patienten ohne Nierenerkrankungen" vom 15.11.2000 (Version 1), zuletzt geändert am 09.05.2001 (Version 1.1),
- Probandeninformation und Einverständniserklärung vom 15.11.2000,
- Votum der Ethikkommission des Fachbereiches Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität vom 14.12.2000, Az.: Prof. Ha/Erb 105/00,

- Strahlenhygienisches Gutachten des Bundesamtes f
 ür Strahlenschutz, Institut f
 ür Strahlenhygiene, Az.: S21-22112-69-00 vom 25.04.2001 und
- Prüfbericht des TÜV Süddeutschland Bau und Betrieb vom 16.05.2000 (Nr. R 713/00/207/CT01/S) für das CE-gekennzeichnete Computertomographiegerät `Somatom Plus 4 Volume Zoom`.

§ 28b Abs. 1-3 Genehmigungsvoraussetzungen für die Anwendung von Röntgenstrahlung am Menschen in der medizinischen Forschung:

Es wurde ein strahlenhygienisches Gutachten beantragt, welches am 25.04.2001 vom Bundesamt für Strahlenschutz fertiggestellt wurde.

Insbesondere wurden folgende Vorschriften erfüllt:

Gemäß § 28b Abs. 1 Ziffer 1.a

wird "die Entwicklung eines nichtinvasiven Verfahrens zur seitengetrennten Bestimmung der Nierenfunktion [als] erhebliche Bedeutung für die Heilkunde" (Strahlenhygienisches Gutachten vom 25.04.2001) herausgestellt. Damit wird das laut Röntgenverordnung zwingende Bedürfnis für das beantragte Forschungsvorhaben begründet.

Gemäß § 28b Abs.1 Ziffer 1.f

wurde die Strahlenexposition im oben genannten Strahlenhygienischen Gutachten mit 0,98 mSv effektiver Dosis für Frauen und 0,89 mSv für Männer geschätzt. Dies erfüllt mithin die Vorschriften der Verordnung unter § 28b Abs. 2, dass die durch das Forschungsvorhaben bedingte Dosis nicht mehr als 20 Millisievert betragen darf.

Gemäß § 28b Abs. 1 Ziffer 1.g

wurde *die Anzahl der Probanden auf das notwendige Ma*ß von 50 Patienten *beschränkt*. Laut strahlenhygienischen Gutachtens ist diese Anzahl "biostatistisch begründet und angemessen, um zunächst eine deskriptive Auswertung durchführen zu können".

Gemäß § 28b Abs. 1 Ziffer 2.

liegt für diese Studie eine *Stellungnahme einer Ethikkommission nach § 28g* vom 10.05.2001 vor, welche dem "Vorhaben zustimmt".

Gemäß § 28b Abs. 1 Ziffer 3.

besitzt der Studienleiter Dr. med. Nils Hackstein die erforderliche Fachkunde für den Strahlenschutz.

Gemäß § 28b Abs. 1 Ziffer 5.

wurde die *erforderliche Vorsorge für die Erfüllung gesetzlicher Schadenersatzverpflichtungen* durch den Abschluss einer allgemeinen Haftpflichtversicherung durch das Klinikum Gießen *getroffen*.

Zum § 28c Abs. 1-5 Besondere Schutz-, Aufklärungs- und Aufzeichnungspflichten Gemäß § 28c Abs. 1 und 2

wurde für diese Studie eine schriftliche Einwilligung des Patienten darüber eingeholt, dass er mit

- 1. der Anwendung von Röntgenstrahlung an seiner Person und
- 2. den Untersuchungen, die [...] zur Kontrolle und zur Erhaltung seiner Gesundheit erforderlich sind, einverstanden ist,

siehe "Einverständniserklärung für Studienpatienten" im Anhang dieser Arbeit. Die Patienten unserer Studie waren *geschäftsfähig* und konnten *diese Erklärung* [...] *jederzeit formlos widerrufen*.

Gemäß § 28c Abs. 3

wurden alle Patienten über Art, Bedeutung, Tragweite und Risiken der Anwendung der Röntgenstrahlung und über die Möglichkeit des Widerrufs aufgeklärt.

Gemäß § 28c Abs. 4

wurde für jeden Patienten ein Protokoll über *Körperdosis*, *Zeitpunkt der Anwendung, die Ergebnisse der Überwachungsmaßnahmen und Befunde* angefertigt, siehe "Datenerfassungsbogen der Studie" im Anhang dieser Arbeit.

Gemäß § 28c Abs. 5

werden die gesamten Aufzeichnungen von der Studienleitung 30 Jahre lang [...] aufbewahrt und können auf Verlangen der zuständigen Behörde vorgelegt werden.

Zum § 28d Abs.1-4 Anwendungsverbote und Anwendungsbeschränkungen für einzelne Personengruppen

Gemäß § 28d Abs. 1 und 3

und dem strahlenhygienischen Gutachten vom 25.04.2001 wurden "nicht geschäftsfähige Personen", "Personen, die auf gerichtliche und behördliche Anordnung verwahrt sind", "beruflich exponierte Personen" und schwangere Frauen von der Studie ausgeschlossen. Laut Gutachten ist "die Strahlenexposition von 1,8 bis 2 mSv effektiver Dosis bei Patienten ab 25 Jahren ärztlich vertretbar, soweit die Hälfte der Patienten über 50 Jahren ist". Außerdem heißt es weiter, dass "die Einbeziehung von Patienten im Alter

unter 50 Jahren zum Erreichen des Forschungszieles medizinisch notwendig und vertretbar ist, soweit höchstens die Hälfte der Patienten in die Altersgruppe 25 bis 50 fällt".

3.2 Verwendetes Computertomographiegerät und Kontrastmittel

Die Patienten wurden mit einem Computertomographiegerät `Somatom Plus 4 Volume Zoom` (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) untersucht. Bei diesem CT-Gerät handelt es sich um ein vierzeiliges Spiral-CT mit einer Rotationszeit von 0,5 Sekunden pro 360°. Um eine Strecke von 6 cm mit einer Schichtdicke von 4 x 5 mm bei einem Tischvorschub von 30 mm pro Rotation zu scannen, benötigt das Gerät 1 Sekunde.

Als Röntgenkontrastmittel wurde Iopromid mit einer Konzentration von 300 mg Jod / ml verwendet (Handelsname: Ultravist®-300 Schering AG, Berlin, Deutschland). Hierbei handelt es sich um ein nicht-ionisches Röntgenkontrastmittel. In der Roten Liste® 2001 ist Iopromid unter der Hauptgruppe 35055 aufgeführt und für die Indikation "intravasale Anwendung zur Kontrastverstärkung in der CT" zugelassen.

Folgende Kontraindikationen gelten für jodhaltige Kontrastmittel, die ebenfalls als Ausschlusskriterien für die Studienpatienten zählten:

- Manifeste Hyperthyreose
- Nierenfunktionsstörungen mit einem Kreatininwert über 2,5 mg / dl
- bekannte allergische Reaktion auf Kontrastmittel

Die Patienten erhielten eine Kontrastmittelmenge von 120 ml Iopromid pro 75 kg Körpergewicht über 40 Sekunden mit einer Flussrate von 3 ml / s pro 75 kg Körpergewicht als intravenöse Injektion. Dies entspricht dem Standardprotokoll für Kontrastmittelgaben bei Abdomen-CT's. Das Kontrastmittel wurde mittels eines En Vision CT power Injektor (Medrad, Indianola PA, USA) über eine Unterarmvene verabreicht.

3.3 Bestimmung von GFR_{Plasma}

Als Referenzverfahren zur Bestimmung der GFR wurde die Iopromid-Plasmaclearance im Anschluss an die CT-Untersuchung gemessen. Im folgenden Text wird diese Messung als GFR_{Plasma-Hochdosis} bezeichnet.

Für die Nebenfragestellung wurde vor der CT-Untersuchung zusätzlich eine Iopromid-Plasmaclearance mit 10% der für das CT vorgesehenen Menge – das heißt 12 ml Iopromid bei 75 kg Körpergewicht – durchgeführt. Diese Messung wird in dem folgenden Text als **GFR**_{Plasma-Niedrigdosis} bezeichnet.

3.3.1 Praktische Durchführung

1. Zum Zeitpunkt to wurden zwei intravenöse Verweilkanülen jeweils am rechten und linken Unterarm der Patienten angelegt. Über eine Kanüle wurden alle Blutproben entnommen. Die kontralaterale Kanüle diente ausschließlich zur Kontrastmittelinjektion. Durch die Anlage von zwei intravenösen Verweilkanülen wurden Verfälschungen der Blutwerte bei der Blutentnahme durch Kontrastmittelkontamination verhindert.

Es erfolgte eine Blutentnahme zur Hämatokritbestimmung. Dieser Wert ist für die GFR_{CT} -Berechnung erforderlich.

Des weiteren wurde eine zweite Blutentnahme als Basiswert (t_0 -Wert) für die GFR_{Plasma} vorgenommen, um eine mögliche bereits vorhandene Jodkonzentration im Blut durch eine eventuell vorausgegangene Kontrastmitteluntersuchung auszuschließen.

Zuletzt wurde über die Kanüle am kontralateralen Unterarm die Niedrigdosis an Iopromid verabreicht. Die Spritze mit der zu injizierenden Kontrastmittelmenge wurde vor und nach der Injektion bis auf ein Tausendstel Gramm genau gewogen und aus der Gewichtsdifferenz die exakte Kontrastmittel-Injektionsmenge ermittelt. Der Zeitpunkt t₀ befand sich mindestens fünf Stunden vor der CT-Untersuchung.

2. Für die Bestimmung der $GFR_{Plasma-Niedrigdosis}$ erfolgte drei (t₁), vier (t₂) und fünf (t₃) Stunden nach dem Zeitpunkt t₀ jeweils eine Blutentnahme.

- Nach der Blutentnahme t₃ wurde die Abdomen-CT Untersuchung durchgeführt. Dabei wurde das Kontrastmittel über die kontralaterale Kanüle verabreicht.
- Nach der CT-Untersuchung wurden zur Bestimmung der GFR_{Plasma-Hochdosis} wiederum drei Blutentnahmen vorgenommen. Diese erfolgten jeweils drei (t₄), vier (t₅) und fünf (t₆) Stunden nach dem Start der Hochdosis-Kontrastmittelgabe.



Abbildung 3: Praktische Durchführung anhand eines Zeitstrahles verdeutlicht

Für sämtliche Blutentnahmen wurden EDTA-Röhrchen mit jeweils 8 ml Fassungsvermögen verwendet. Alle Blutproben (t_0 bis t_6) wurden nach der Abnahme für 10 Minuten bei 2000 U / min zentrifugiert und das für die Clearancebestimmung benötigte Plasma (etwa 3 ml) abpipettiert. Das Plasma wurde zur Firma Schering AG, Berlin gesendet, wo die Plasmajodkonzentration mittels eines Röntgenfluoreszenzanalysators (RFA) bestimmt wurde. Über den Jodgehalt im Plasma zu den verschiedenen Zeitpunkten t_1 bis t_3 bzw. t_4 bis t_6 wurde die GFR_{Plasma-Hochdosis} und die GFR_{Plasma-Niedrigdosis} berechnet.

3.3.2 Jodkonzentrationsmessung mittels Röntgenfluoreszenzanalysator (RFA)

Mit Hilfe des RFA's kann die Jodmenge in einer Plasmaprobe genau gemessen werden.

Jodatome werden durch die 33 keV γ -Strahlung von ²⁴¹Americum zur Röntgenfluoreszenz angeregt, die mit einem Silizium (Lithium)-Detektor erfasst werden kann. Die Intensität der gemessenen Strahlung ist ein Maß für die Gesamtzahl aller in der Probe vorhandenen Jodatome. Die so ermittelten Ergebnisse werden als Jodkonzentration pro Masse angegeben. Der RFA hat einen linearen dynamischen Messbereich von 0,01 bis 2 mg Jod / g. Oberhalb von 2 mg Jod / g werden die Messungen durch Eigenabsorption verfälscht, so dass die Proben dann verdünnt werden sollten.

Die Einstellung von einer Messzeit von minimal 0,3 Minuten und maximal 5,0 Minuten erlaubt eine Jodmessung bis herab zu 0,01 mg Jod / g mit einer Genauigkeit von > 95 % und einer Reproduzierbarkeit (Variationskoeffizient) von < 5 %. Die untere Nachweisgrenze für den Jodgehalt liegt bei 0,01 mg l/g. [Auszüge aus der Geräte - SOP (standart operation procedure) des Röntgenfluoreszenzanalysators (RFA)]

3.3.3 Berechnung der GFR_{Plasma}

Diese Berechnung beruht auf der Zwei-Kompartiment-Analyse nach Sapirstein [Sapirstein und Mitarbeiter 1955], welche das Verhalten einer Substanz nach einer einzeitig intravenösen Injektion im Körper beschreibt (siehe Kapitel 2.2). Grundlegend ist hierbei die Überlegung, dass die injizierte Dosis nach einem entsprechend langem Zeitintervall komplett ausgeschieden wird. Die Clearance nach Sapirstein wird berechnet, indem die injizierte Kontrastmittelmenge durch die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve dividiert wird.

Zur Veranschaulichung folgt von einem beispielhaft ausgesuchten Patienten eine Tabelle von sämtlichen Messwerten:

	Injizierte KM- menge [ml]	Jodkonzentration [mg l/g]	Jodmenge [mg]
Niedrigdosis	9,2	297	2732,4
Hochdosis	96	299	28704

Tabelle 1 u. 2: Messwerte von einem beispielhaft ausgesuchten Patienten (60 kg KG)

	t [min p. i.]	Jodplasmakonz. [mg I/g]
t ₁	193	0,047
t ₂	243	0,036
t ₃	336	0,023
t ₄	176	0,535
t5	234	0,383
t ₆	289	0,286

Abbildung 4: Jodplasmakonzentration bezogen auf die Zeit nach der Kontrastmittelinjektion an einem beispielhaft ausgesuchten Patienten von Tabelle 1 und 2, es wurde GFR_{Niedrigdosis} = 95,7 ml / min berechnet.



Abbildung 5: Jodplasmakonzentration bezogen auf die Zeit nach der Kontrastmittelinjektion an dem beispielhaft ausgesuchten Patienten von Tabelle 1 und 2, es wurde $GFR_{Hochdosis} = 95,0 \text{ ml} / \text{min berechnet.}$



Zur Berechnung wurde die integrale Methode nach Gleichung (3) verwendet. Es wurde eine einfache Exponentialfunktion an die vorliegenden Jodmesswerte der Plasmakonzentrationskurve angepasst. Diese Funktion wurde als c(t) in die Gleichung (3) eingesetzt. Dabei entspricht $t_1 = 0$ und $t_2 = \infty$.

Gemäß Sapirstein (1955) wurde die Clearance nach Gleichung (3) berechnet:

(3)
$$Cl_I = \frac{ID}{\int_{t_1}^{t_2} c(t)dt}$$

Hierbei steht Cl_1 für die Clearance ohne Korrektur, die injizierte Jodmenge ist mit *ID* und die Serumkonzentration zum Zeitpunkt t mit c(t) abgekürzt.

Wie Bröchner-Mortensen (1972) und Brown und O'Reilly (1991) zeigten, kann das Integral der Plasmakonzentrationskurve genau geschätzt werden, wenn zwei Plasmakonzentrationswerte annähernd drei und vier Stunden nach Injektion vorliegen und eine Korrektur des frühen Teils der Plasmakonzentrationskurve anhand von Gleichung (4) vorgenommen wird [Bröchner-Mortensen 1972]:

(4)
$$Cl = 0,990778 Cl_1 - 0,001218 Cl_1^2$$

Mit Cl ist die Clearance nach Korrektur gemeint.

In der vorliegenden Studie wurden GFR_{Plasma-Hochdosis} und GFR_{Plasma-Niedrigdosis} aus den drei entnommenen Blutproben nach Gleichung (3) berechnet. Die frühe Phase wurde jeweils mit der Formel gemäß der Gleichung (4) korrigiert.

3.4 Bestimmung der GFR_{CT}

Die Bestimmung der GFR_{CT} mittels Computertomographie beruht auf folgenden Leitgedanken:

Die renale Clearance von Iopromid und anderen wasserlöslichen Röntgenkontrastmitteln entspricht weitgehend der GFR [O`Reilly und Brooman 1986, Brown und O`Reilly 1991]. In dieser Studie sollte überprüft werden, ob mit Hilfe des Patlak-Plot-Modells die seitengetrennte Iopromid-Clearance aus CT-Daten berechnet werden kann. Der Patlak-Plot stellt eine Analyse eines Zwei-Kompartiment-Modells dar, bei dem der Intravasalraum ein Kompartiment und das Nephron das zweite Kompartiment darstellt. Bei dem Modell wird angenommen, dass das beobachtete Röntgenkontrastmittel nur unidirektional vom Intravasalraum in das Nephron übertritt und zwar proportional zur Konzentration des Kontrastmittels im Intravasalraum [Patlak 1983]. Dies entspricht der allgemeinen Clearance-Definition.

Die Menge des Kontrastmittels in der Niere und die Konzentration des Kontrastmittels in der Aorta können mit Hilfe der CT schnell und genau gemessen werden, da über einen großen Konzentrationsbereich von Jod eine lineare Verteilung zu der von der CT gemessenen Röntgendichte besteht [Dawson und Peters 1993].

In der vorliegenden Studie wurden oben genannte Prinzipien genutzt und die GFR_{CT} -Bestimmung in eine Routine-CT-Untersuchung integriert. Im Gegensatz zu vorhergehenden Anwendungen des Patlak-Plots wurden in dieser Studie nur zwei Messungen der Niere nach der Kontrastmittelgabe durchgeführt, um die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten. Es lagen also nur zwei Messpunkte zur Berechnung des Patlak-Plots vor (=,,Zwei-Punkt Patlak-Plot").

3.4.1 CT-Protokoll

Die Patienten wurden nach einem modifizierten Standard-Abdomen-Protokoll (siehe unten Tabelle 3) untersucht, welches aus drei diagnostischen Phasen und aus zwei stark dosisreduzierten Einzelschichtphasen besteht. Im Vergleich zum diagnostisch indizierten CT-Untersuchung wurde zusätzlich lediglich die Phase 4 eingefügt.

Phase	Kontrastmittel	Untersuchte	Scanlänge	kollimierte Einzelschichtdicke/
		Region		Tischvorschub/
				Rekonstruktionsschichtdicke [mm]
				CTDIw
1.	vor KM-Gabe	Oberbauch	ca. 25 cm	2,5/12,5/5
nativ				165 mAs; 120 kV,
(dia-				CTDIw 15,49 mGy
gnostisch)				
2.	120ml KM bei 3ml/s	Nierenhilus	10 mm	10/0/10
Bolustracking	Flow			20 mAs; 120 kV,
	alle 3 Sekunden ein			CTDIw 1,88 mGy (1 Schnitt)
	Schnitt			
3.	maximal 20 Sekunden	Oberbauch	ca. 25 cm	2,5/12,5/5
arteriell	p.i.			205 mAs; 120 kV,
(dia-				CTDIw 15,49 mGy
gnostisch)				
4.	insgesamt 12 Schnitte	Nierenhilus	10 mm	10/0/20
Aortendichte	alle 3 Sekunden ein			40 mAs; 120 kV;
	Schnitt			CTDIw 8,2 mGy (1 Schnitt)
5.	ca. 100 Sekunden p.i.	je nach Indikation	ca. 25 cm	2,5/12,5/5
parenchym		Oberbauch oder	bis ca.	205 mAs; 120 kV,
(dia-		gesamtes	50 cm	CTDIw 15,49 mGy
gnostisch)		Abdomen		

 Tabelle 3: modifiziertes Standard-Abdomen-Protokoll

In der ersten Phase wurden die nativen Schnitte, das heißt ohne Röntgenkontrastmittel, durchgeführt. Mit der Injektion des Kontrastmittels (KM) begann das Bolustracking (zweite Phase). Die arterielle Phase (dritte Phase) wurde bei einer Aortendichte von 300 HU (Hounsfield unit) auf dem Bolus-triggering-Scan oder aber spätestens 20 Sekunden nach initialem Aortendichteanstieg gestartet. Damit wurde ein optimaler Kontrast in der arteriellen Phase erreicht, was für diagnostische Zwecke notwendig war. Darüber hinaus lieferte das Bolustracking Informationen über die arterielle Input-Funktion für die Berechung des Patlak-Plots. In der vierten Phase wurden insgesamt 12 dynamische Schnitte (alle drei Sekunden ein Schnitt) angefertigt. Diese Phase war zur Messung der Aortendichte nötig, um weitere Daten zur arteriellen Input-Funktion zu gewinnen. Abschließend folgte die Parenchymphase als fünfte Phase.

Die native, arterielle und parenchymatöse Phase wurde jeweils mit einer Schichtdicke von 4 x 2,5 mm und einem Tischvorschub von 12,5 mm angefertigt. Für alle Schnitte dieser Phasen betrug die Röhrenspannung 120 kV. Der Röhrenstrom wurde für die native Phase auf 160 kV und für die arterielle und parenchymatöse Phase auf 205 mAs eingestellt.

Das Bolustracking und die dynamischen Scans wurden mit einer Schichtdicke von 10 mm in Höhe der renalen Hili ohne Tischvorschub durchgeführt. Zwischen diesen Schnitten lag eine Verzögerungszeit von jeweils drei Sekunden. Die Röhrenspannung betrug 120 kV und der Röhrenstrom 20 mAs. Der Röhrenstrom wurde so klein wie möglich bei noch auswertbarer Qualität gehalten, um die Strahlenbelastung zu minimieren.

3.4.2 Messung der Kontrastmitteldichte in den einzelnen Nieren K(t)

Für die Berechnung von GFR_{CT} wurde im nächsten Schritt die Dichte der Nieren bestimmt. Dazu wurde auf allen CT-Schnitten der nativen, arteriellen und der Parenchymphase eine Region (region of interest = ROI) um die Nieren eingezeichnet (siehe Abbildung 6). Die ROI's schlossen nur das Nierenparenchym ein und lagen so knapp wie möglich an der Oberfläche der Niere. Die Nierenhili mit Fett und Gefäßen sowie Zysten wurden ausgeschlossen. In den ROI's wurde die mittlere Dichte (in HU) und die Fläche (in mm²) jeweils für alle Schnitte einer Phase getrennt für die rechte und linke Niere gemessen.

Abbildung 6: Ein Abdomen-CT-Schnitt als Beispiel für eine eingezeichnete ROI über dem Nierenparenchym



Die Kontrastmitteldichte der rechten und linken Niere "K" wurde berechnet, in dem von jedem Nierenschnitt die mittlere Dichte ("Mean" in HU) mit der Fläche ("Area" in mm²) und dem Tischvorschub (in mm) multipliziert und anschließend addiert wurde.

Somit ergab sich für eine Untersuchung jeweils getrennt für die rechte und linke Niere folgende "K"-Werte: - K_{nativ},

- Karteriell,
- K_{parenchymal}

3.4.3 Messung der Kontrastmittelkonzentration in der Aorta b(t)

Die Bestimmung der Kontrastmittelkonzentration in der Aorta b(t) ist für die Berechnung des Patlak-Plots notwendig. Die Aortendichte wurde mit Hilfe von zirkulären ROI's gemessen, welche in das Aortenlumen gelegt wurden (siehe Abbildung 7). Verkalkungen in der Gefäßwand der Aorta wurden ausgeschlossen.

Abbildung 7: Ein Abdomen-CT-Schnitt als Beispiel für eine eingezeichnete zirkuläre ROI innerhalb des Aortenlumens



Bei jeder CT-Untersuchung konnten nach der Kontrastmittelinjektion vier Teilstücke der Aortendichtekurve gemessen werden:

- 1. Bolustracking
- 2. Arterielle Phase
- 3. 12 dynamische Scans
- 4. Parenchymphase

In fünf nativen CT-Schnitten wurde die native Aortendichte in Höhe der Nieren ermittelt. Deren arithmetischer Mittelwert wurde von der Dichte der Aorta nach der Kontrastmittelgabe abgezogen, um die Nettodichte der Aorta b(t) zu ermitteln.

Die Abbildung 8 zeigt die Aortendichtekurve von einem beispielhaft ausgewählten Patienten. Die fehlenden Anteile der Kurve wurden linear interpoliert.



Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der Aortendichtekurve nach einzeitiger Kontrastmittelgabe von einem beispielhaft ausgewählten Patienten

3.4.4 Berechnung der GFR_{CT} mittels der Zwei-Punkt Patlak Plot Technik

Es wurde davon ausgegangen, dass die Netto-Kontrastmitteldichte der einzelnen Nieren K(t)(in HU · mm³) proportional zur Menge des Jods in der Niere ist. Sie kann als eine Summe von der Nettodichte im vaskulären Raum B(t) (in HU · mm³) und der Nettodichte im Nephron Q(t)(in HU · mm³) ausgedrückt werden:

(5)
$$K(t) = B(t) + Q(t)$$

Es wurde angenommen, dass die Kontrastmittelmenge im vaskulären Raum B(t) proportional zur Konzentration des Kontrastmittels in der Aorta b(t) (in HU) ist.

$$(6) \qquad B(t) = c_1 \cdot b(t)$$

Die Aortendichte b(t) steht für die Nettodichte im Aortenlumen zu einer Zeit (t) nach der Kontrastmittelinjektion. Der Faktor c_1 (in ml) stellt die äquivalente Konstante im vaskulären Raum dar und entspricht dem Volumen des Intravasalraumes.

Entsprechend der allgemeinen Clearance-Definition ist die in das Nephron gefilterte Kontrastmittelmenge proportional zum Integral der Kontrastmittelkonzentration in der Aorta bzw. der Nierenarterie.

(7)
$$Q(t) = c_2 \int_0^t b(t) dt$$

Der Faktor c_2 (in mm³/s) entspricht der Clearance des Kontrastmittels, somit der GFR (siehe auch Kapitel 3.4.)

Kombiniert man die Gleichung (5) mit (7), entsteht die Gleichung (8):

(8)
$$K(t) = c_1 \cdot b(t) + c_2 \cdot \int_0^t b(t) dt$$
$$\bigcup_{B(t)} B(t) \qquad Q(t)$$

Wird die Gleichung (8) durch die Aortendichte b(t) dividiert, erhält man die Patlak-Plot Funktion:

(9)
$$\frac{K(t)}{b(t)} = c_1 + c_2 \cdot \frac{\int_0^t b(t)dt}{b(t)}$$

Wenn die Integrale von b(t) und K(t) für zwei Zeitpunkte t_1 und t_2 nach der Kontrastmittelinjektion bekannt sind, kann die Konstante c_2 mit folgendem Gleichungssystem berechnet werden:

(10)
$$K(t_1) = c_1 \cdot b(t_1) + c_2 \cdot \int_0^{t_1} b(t) dt$$
$$K(t_2) = c_1 \cdot b(t_2) + c_2 \cdot \int_0^{t_2} b(t) dt$$

(11)
$$\Leftrightarrow c_2 = \frac{K(t_2) - \frac{b(t_2)}{b(t_1)} \cdot K(t_1)}{\int\limits_0^{t_2} b(t)dt - \frac{b(t_2)}{b(t_1)} \cdot \int\limits_0^{t_1} b(t)dt}$$

Mit dem Parameter c_2 aus Gleichung (11) wurde die "Vollblut"-Clearance berechnet, da b(t) eine Vollblutmessung darstellt. Daher muss zur Bestimmung einer Plasmaclearance noch eine Hämatokritkorrektur erfolgen. Von allen 50 Studienpatienten wurde der aktuelle Hämatokritwert laborchemisch bestimmt. Mit der Gleichung (12) wurde die vorläufige GFR_{CT} mit dem entsprechenden Hämatokritwert korrigiert.

(12)
$$\operatorname{GFR}_{\operatorname{CT}} = (1 - hct_{ct}) \cdot c_2$$

Anschließend wurde die GFR_{CT} der rechten und linken Niere addiert. Somit erhielt man die "Gesamt"- GFR_{CT} .

4. Ergebnisse

4.1 Patientengut

Im Zeitraum von Juli 2001 bis Januar 2002 wurden Patienten in diese Studie einbezogen, bei welchen aus klinischer Indikation eine Computertomographie-Untersuchung des Abdomens in der Diagnostischen Radiologie der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt werden musste. Voraussetzung für die Studienteilnahme war das Erfüllen der Einschlusskriterien (siehe Kapitel 3.1. und 3.2.), sowie die vorausgegangene Aufklärung und Einwilligung der Patienten.

Es wurden 50 Patienten (20 Frauen und 30 Männer) ohne akute Nierenerkrankungen rekrutiert. Das Durchschnittsalter aller Studienpatienten betrug 65 Jahre (Spannweite von 26 bis 94 Jahren), das Durchschnittsalter der weiblichen (Spannweite von 32 bis 94 Jahren) und männlichen Patienten (Spannweite von 26 bis 87 Jahren) war ebenso jeweils 65 Jahre. Neun Patienten waren jünger als 50 Jahre. Damit wurde die Forderung des strahlenhygienischen Gutachtens erfüllt, nach welcher höchstens die Hälfte aller Patienten der Altersgruppe von 25 bis 50 Jahren angehören durfte.

Ein Patient hatte eine Einzelniere.

Bei sieben Patienten waren als Nebendiagnose eine diabetische Nephropathie und bei fünf Patienten eine kompensierte chronische Niereninsuffizienz bekannt.

Die Indikationen für die CT-Untersuchung waren:

- Ausschluss eines abdominellen Tumors (n=21)
- Staging von Karzinomen: Colon-Ca (N=5), Lungen-Ca (n=1), Blasen-Ca(n=1), Mamma-Ca (n=1), Cervix-Ca (n=1), Mediastinal-Ca (n=1)
- Verlaufskontrollen bei: chronischer Pancreatitis (n=9), Diverticulitis (n=1), retroperitonealem Abszeß (n=1)
- Ausschluss von abdominellen Abszessen oder Entzündungen (n=8)

Das durchschnittliche Gewicht der Studienpatienten betrug 73 kg (50 bis 111 kg). Die für die CT verabreichte Kontrastmittelmenge betrug durchschnittlich 117 ml (80 ml bis 176 ml). Die Flussrate betrug im Durchschnitt 3,2 ml / s (2 bis 4,4 ml / s). Der Kreatininwert im Serum war durchschnittlich 1,2 mg / dl (0,6 bis 2,2 mg / dl).

Für jeden Studienpatienten wurden folgende Parameter gemessen:

- 1. GFR_{Plasma-Niedrigdosis}
- 2. GFR_{Plasma-Hochdosis}
- 3. GFR_{CT} (Einzel- / Gesamtnieren-GFR)

Für die Hauptfragestellung der Studie mussten zwei Patienten der 50 teilnehmenden Patienten ausgeschlossen werden, da diese beiden Patienten die CT-Schnitte veratmet hatten.

Für die Nebenfragestellung konnten die Daten aller 50 Patienten für die Auswertung genutzt werden.

4.2 GFR_{CT}

4.2.1 CT-Daten

Die Messdauer der jeweiligen Spiralen für die native, arterielle und die Parenchymphase betrug circa 5 Sekunden.

Der initiale Anstieg der Aortendichtekurve trat durchschnittlich 21 Sekunden nach der Kontrastmittelinjektion auf. Die Spannweite lag bei 10 bis 37 Sekunden.

Die arteriellen Scans starteten durchschnittlich 30 Sekunden nach dem initialen Anstieg der Aortendichtekurve mit einer Streuung zwischen 22 und 42 Sekunden.

Der Beginn der dynamischen Scans wurde im Schnitt 49 Sekunden nach der initialen Steigung der Aortendichtekurve mit einer Spannweite von 39 bis 63 Sekunden gemessen.

Die Parenchymphase-Scans begannen durchschnittlich 102 Sekunden nach dem initialen Anstieg der Aortendichtekurve mit einer Streuung zwischen 91 und 120 Sekunden.

Im Institut für Medizinische Physik (Erlangen 2002) wurde die Strahlenexposition für die zusätzliche Phase 4 (dynamische Schnitte) im modifizierten Standard-Abdomen-Protokoll

(siehe Tabelle 3) mit 0,155 mSv effektiver Dosis für Frauen und 0,134 mSv für Männer pro Schnitt ermittelt. Das heißt, die zusätzliche effektive Dosis für die Studie betrug ca. 1,86 mSv für Frauen und ca. 1,61 mSv für Männer.

Im strahlenhygienischen Gutachten wurde die Strahlenexposition mit 0,98 mSv effektiver Dosis für Frauen und 0,89 mSv für Männer pro Schicht in der Phase 4 geschätzt.

4.2.2 CT-Ergebnisse

Zur Ermittlung der Kontrastmitteldichte in den einzelnen Nieren K(t) und der Kontrastmittelkonzentration in der Aorta b(t) wurde pro Patient circa drei Stunden benötigt. Diese Auswertedauer beinhaltet das Einzeichnen der ROI's sowie das Ablesen und Eintragen der Dichte- und Volumenwerte in Tabellen zur Bestimmung von K(t) und b(t). Die folgende Berechnung beanspruchte in etwa zehn Minuten pro Patienten.

Der durchschnittliche Hämatokrit der weiblichen Studienpatienten betrug 38,6 % (Spannweite zwischen 31 % und 48 %) und der männlichen Patienten 39,4 % (Spannweite zwischen 30 % und 51 %). Der Normwert für den Hämatokrit liegt bei Frauen zwischen 37 und 42 % sowie bei Männern zwischen 40 und 52 % [Herold 2004].

Mittels des vorgestellten Verfahrens wurde die seitengetrennte Nierenfunktion aus den Daten der triphasischen CT mittels 2-Punkt Patlak Plot Verfahren bestimmt. Insgesamt wurde bei n=48 Patienten die GFR_{CT} bestimmt, von denen einer eine Einzelniere hatte. Dieser Patient wurde bei der Berechnung der beschreibenden statistischen Werte, die in den folgenden Abschnitten genannt werden, ausgenommen (n=47).

Die mittlere GFR_{CT} der rechten Niere lag bei 40 ml/min (Minimum 19 ml/min, Maximum 70 ml/min). Die mittlere GFR_{CT} der linken Niere lag bei 41 ml/min (Minimum 12 mL/min, Maximum 72 ml/min).

In Abbildung 9 wird der prozentuale Anteil der rechten Niere an der Gesamtfunktion beider Nieren (relative Nierenfunktion) der Studienpatienten dargestellt.

Abbildung 9: Darstellung der relativen Nierenfunktion in Anteilen der Gesamtfunktion der rechten Niere mit n = 47 Patienten



Der Mittelwert der relativen Nierenfunktion rechts lag bei n=47 Untersuchungen bei 49,6%. Das Minimum lag bei 38%, der Maximalwert bei 63,3%. Die Standardabweichung vom Mittelwert lag bei 4,0%.

Wie Abbildung 9 zeigt, lag - ohne Berücksichtigung des Patienten mit der Einzelniere - bei insgesamt 4 Patienten eine Seitendifferenz von mehr als 20% vor. Hierbei handelte es sich jeweils um einen Patienten mit einem Blasenkarzinom und einem einseitigen Harnstau, einer Patientin mit einer chronischen Pankreatitis, einer Patientin mit einer Pankreaspseudozyste sowie einem Patienten, der zu einem intraabdominellen Tumorausschluss vorgestellt wurde.

Die mittels CT gemessene durchschnittliche Gesamt-GFR_{CT}, die durch Addition der Einzelnieren-GFR (siehe Kapitel 3.4.4) bestimmt wurde, betrug 81 ml / min (Spannweite 30 bis 143 ml / min). Die GFR_{CT} der weiblichen Patienten war im Durchschnitt 74 ml / min (Spannweite 30 bis 143 ml / min). Die durchschnittliche GFR der Männer betrug 85 ml / min (Spannweite 45 bis 140 ml / min). Der Normwert der GFR beträgt 120 ml / min (siehe Kapitel 2.1).

Es ist zu beachten, dass der Altersdurchschnitt des Patientengutes in der Studie bei 64 Jahren liegt und die Abnahme der GFR altersphysiologisch ist (siehe Kapitel 2.3. [Hartwig, 1989]).

So wird in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren die durchschnittliche GFR der Frauen mit 60 +/- 15 ml/min und der Männer mit 76 +/- 22 ml/min angegeben [Thomas 2000].

4.2.3 Vergleich des Einzel- und Gesamt-Nierenvolumens mit der Einzelund Gesamt-GFR

Nach einer sonographischen Studie von Rademacher lässt sich das normale Nierenvolumen wie folgt berechnen [Rademacher 2003]:

normales Nierenvolumen = Körpergewicht [in kg] · 2 +/- 20%

Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht der Studienpatienten von 73 kg berechnet sich ein normales Nierenvolumen von 146 ml mit einer Spannweite zwischen 117 ml und 175 ml.

Bei der Auswertung der CT-Daten für die 2-Punkt Patlak Plot Analyse wurde das Nierenvolumen der Einzelnieren mitbestimmt. Der Mittelwert des Einzelnierenvolumens lag bei 157 ml (Minimum 63 ml, Maximum 281 ml, Standardabweichung vom Mittelwert 35 ml). Für die rechte Niere belief sich das durchschnittliche Nierenvolumen der Studienpatienten auf 156 ml und für die linke Niere auf 165 ml.

Die Abbildung 10 gibt die Korrelation der Parameter GFR_{CT} und Nierenvolumen wieder.





Der Korrelationskoeffizient lag bei r = 0,78. Die Korrelationsgerade hat die Gleichung: y = 0,23 x + 4,9 ml/min.

Da als Referenzverfahren mit der Iopromid Clearance kein seitentrennendes GFR-Verfahren zum Vergleich vorlag, wird in Abbildung 11 das Gesamtnierenvolumen mit dem Referenzverfahren und dem hier neu vorgestellten CT basierten Verfahren gegenübergestellt. In der Graphik wurden die Werte des Referenzverfahrens (GFR_{Plasma-Hochdosis}) sowie die Werte der CT Messung (GFR_{CT}) mit dem Gesamtnierenvolumen verglichen.

Abbildung 11: Darstellung der Korrelation der Gesamtnieren-GFR mit dem Gesamtnieren-Volumen bei n=47 Patienten.



Der Korrelationskoeffizient GFR_{Plasma-Hochdosis} versus Nierenvolumen liegt bei r = 0,72, die Korrelationsgerade hat die Gleichung: y = 0,24 x + 6,2 ml/min.

Der Korrelationskoeffizient GFR_{CT} versus Nierenvolumen liegt bei r = 0,79, die Korrelationsgerade hat die Gleichung: y = 0,23 x + 7,0 ml/min.

4.3 Hauptfragestellung:

Vergleich GFR_{CT} versus GFR_{Plasma}

In der folgenden Tabelle 4 sind die Werte der $GFR_{Plasma-Hochdosis}$ und der GFR_{CT} mit n = 48 Patienten zusammenfassend dargestellt:

GFR-Werte	GFR _{Plasma-Hochdosis} (in ml / min)	GFR _{CT} (in ml / min)
Arithmetisches Mittel	80	81
Minimalwert	17	30
Maximalwert	153	143

Tabelle 4: Zusammenfassung der berechneten GFR-Werte mit n =48 Patienten

Für die Beurteilung der Hauptfragestellung wurde die Korrelation der GFR_{CT} und $GFR_{Plasma-Hochdosis}$ berechnet. Die Abbildung 12 zeigt die Korrelation graphisch.

Den Korrelationsgraphen in Abbildung 12 kann man mit der Funktion y = 0,80x + 16,42beschreiben. Der Korrelationskoeffizent war r = 0,89 bei n = 48 Patienten.

Die Korrelation von $GFR_{Plasma-Hochdosis}$ und GFR_{CT} ist als eine gute Übereinstimmung zu beurteilen.



Abbildung 12: Darstellung der Korrelation von GFR_{CT} und $GFR_{Plasma-Hochdosis}$ mit n = 48 Patienten

Der Bland Altmann Plot (siehe Abbildung 13) zeigt, dass die Übereinstimmung der beiden Methoden über den gesamten Messbereich der untersuchten GFR im wesentlichen gleich ausfällt. Die Differenz von GFR_{Plasma-Hochdosis} und GFR_{CT} wurde gegen den Mittelwert gezeichnet, wobei d dem Mittelwert und d-/+2SD der Standardabweichung entspricht.



Abbildung 13: Bland Altmann Plot GFR_{Plasma-Hochdosis} versus GFR_{CT}

4.4 Nebenfragestellung:

Vergleich GFR_{Plasma-Niedrigdosis} versus GFR_{Plasma-Hochdosis}

Die Iopromid-Plasmaclearance und somit die GFR_{Plasma} konnte für alle 50 Patienten sowohl mit der Niedrig- als auch mit der Hochdosis an Kontrastmittel berechnet werden. In Tabelle 5 sind die GFR-Werte für die Nebenfragestellung dargestellt. Die Abbildung 14 zeigt die Korrelation von der GFR_{Plasma-Niedrigdosis} und der GFR_{Plasma-Hochdosis}.

Tabelle 5: Zusammenfassung der berechneten Iopromid-Plasmaclearance mit n = 50Patienten

GFR-Werte	GFR _{Plasma-Niedrigdosis} (in ml / min)	GFR _{Plasma-Hochdosis} (in ml / min)	
Arithmetisches Mittel	78	79	
Minimalwert	20	17	
Maximalwert	143	153	

Der Korrelationsgraph in der Abbildung 14 lässt sich mit der Funktion y = 0,99 x + 0,80beschreiben. Der Korrelationskoeffizient ist r = 0,96.

Die Korrelation von GFR_{Plasma-Niedrigdosis} und GFR_{Plasma-Hochdosis} ist als eine sehr gute Übereinstimmung zu beurteilen.



Abbildung 14: Darstellung der Korrelation der $GFR_{Plasma-Niedrigdosis}$ und $GFR_{Plasma-Hochdosis}$ mit n = 50 Patienten

5. Diskussion

In dieser Studie wurde ein neues Verfahren zur Bestimmung der seitengetrennten renalen Clearance von Röntgenkontrastmittel mit Hilfe der CT evaluiert. Die für die GFR_{CT} -Berechnung benötigten CT-Messungen wurden in das Routine-CT-Untersuchungsprotokoll integriert. Als Referenzmethode wurde die Iopromid-Plasmaclearance gemessen. Die Clearance des verwendeten Röntgenkontrastmittels Iopromid entspricht dabei der GFR [Brown und O'Reilly 1991].

5.1 Literatur

In den beiden folgenden Kapiteln sind die relevanten Studien anderer Autoren zur Bestimmung der GFR mittels Plasmaclearancemessung und mittels CT-Messung chronologisch dargestellt.

5.1.1 GFR-Bestimmung mittels Plasmaclearance unter Einsatz verschiedener Testsubstanzen

Im Jahre 1972 untersuchte Bröchner-Mortensen 74 Patienten mit verschiedenen Nierenerkrankungen und verglich die gemessene totale Plasmaclearance von [⁵¹Cr]-EDTA (=Ethylendiamintetraessigsäure), die mit "Cl" bezeichnet wurde, mit der unter Annahme eines Ein-Kompartiment-Modells berechneten [⁵¹Cr]-EDTA-Clearance (bezeichnet mit "Cl₁"). Für die Clearance-Berechnung wurden Blutentnahmen im 30-Minuten-Intervall über 5 Stunden nach der Injektion entnommen. Da die "Cl₁"-Werte immer "Cl" übertrafen, entwickelte er eine Gleichung zur Korrektur des frühen Teils der Plasmakonzentrationskurve. Die so korrigierten Plasmaclearance-Werte unterschieden sich nur sehr gering von den gemessenen Clearance-Werten [Bröchner-Mortensen 1972].

Mit dieser Methode zeigte Bröchner-Mortensen erstmals die Möglichkeit auf, mittels eines Ein-Kompartiment-Modells die Plasmaclearance zu berechnen. Die von ihm entwickelte Korrekturgleichung hat bis heute Bedeutung. In der vorliegenden Studie fand diese Gleichung zur GFR_{Plasma}-Berechnung ebenfalls Anwendung (siehe Gleichung (4) im Kapitel 3.3.3).

O'Reilly und Mitarbeiter untersuchten im Jahre 1986 die Bestimmung der GFR mittels der Röntgenkontrastmittel-Plasmaclearance. Als Referenzmethode diente die Clearance von [⁵¹Cr]-EDTA. Dabei erhielten 54 Patienten eine i.v. Dosis von 100 ml Iohexol und 33 Patienten eine i.v. Dosis von 50 ml Iohexol. Aus jeweils zwei Blutproben, die nach 180 und 240 Minuten abgenommen wurden, bestimmten sie die Jod-Plasmakonzentration wie in der vorliegenden Studie mit einem Röntgenfluoreszenzanalysator (RFA) und hieraus die Clearance. Die erste Patientengruppe, die 100 ml Iohexol erhielt, wies eine Korrelation von r= 0,90 zwischen den beiden Methoden auf. Die zweite Gruppe, bei welcher 50 ml Iohexol verabreicht wurde, erreichte eine Korrelation von r = 0,85. Aufgrund der gefundenen guten Reproduzierbarkeit empfahl O'Reilly weitere Studien zu dieser Methode, um sie in der klinischen Praxis einführen zu können [O'Reilly und Mitarbeiter 1986].

Die Autoren konnten darlegen, dass sich Iohexol gut zur GFR-Berechnung eignet und die Plasmakonzentration einfach und schnell mit dem RFA bestimmt werden kann. Der frühe Teil der Plasmakonzentrationskurve fand bei dieser Studie jedoch keine Berücksichtigung und wurde in den Berechnungen nicht korrigiert.

Im Jahre 1991 führten Brown und O'Reilly eine weitere Studie zur GFR-Messung mittels Iohexol-Plasmaclearance durch. Den 30 Studienpatienten wurde eine i.v. Dosis von 10 bis 50 ml Iohexol verabreicht und aus den nach 180 und 240 Minuten entnommenen Plasmaproben die Jodkonzentration mittels RFA bestimmt. Um in der Berechnung den frühen Teil der Plasmakonzentrationskurve zu berücksichtigen, wurde die Korrekturgleichung nach Bröchner-Mortensen [1972] eingeführt. Die Iohexol-Plasmaclearance wurde mit der klassischen Inulin-Clearance verglichen und eine Korrelation von r = 0,93 und y = 0,95x + 4,92 berechnet. Die Autoren bewerteten die Iohexol-Clearance als eine genaue Alternative zur Inulin-Clearance für Klinik und Forschungszwecke [Brown und O'Reilly 1991].

Diese Untersuchungen bewiesen die einfache Anwendbarkeit und Genauigkeit der Iohexol-Plasmaclearance bei Patienten unter Berücksichtigung und Korrektur des frühen Teils der Plasmakurve.

Gaspari und Mitarbeiter beschäftigten sich ebenfalls mit der Iohexol-Plasmaclearance. Sie verabreichten einer Gruppe von 41 Patienten ohne und mit verschiedensten Nierenerkrankungen eine i.v. Dosis von 5 ml Iohexol als Einzeldosis und sammelten 13 Blutproben im Zeitraum von 5 bis 600 Minuten. Die Clearance wurde mit einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell berechnet. Dabei fanden Gaspari und Mitarbeiter eine hohe

signifikante Korrelation von r = 0,97 und y = 0,99x + 2.34 zwischen der Iohexol-Plasmaclearance und der renalen Clearance von Inulin. Bei der Analyse der Daten mit dem Ein-Kompartiment-Modell wurden die Werte mit der Gleichung nach Bröchner-Mortenson [1972] korrigiert und eine ebenfalls extrem gute Übereinstimmung von r = 0,98 und y = 0,99x + 1,81 gefunden [Gaspari / Perico 1995].

Sie zeigten damit, dass die Röntgenkontrastmittel-Clearance sich ebenso zuverlässig mit einem Zwei-Kompartiment-Modell berechnen lässt. Überdies legten sie durch den Einschluss von nierenkranken Studienpatienten die breite Anwendbarkeit offen.

Ferner verglichen Gaspari / Perico Iohexol mit dem damals noch neuen niederosmolaren Iopromid. Sie verabreichten bei einer Untergruppe von 29 Patienten zusätzlich zur 5 ml Dosis Iohexol eine i.v. Dosis von 5 ml Iopromid. Sie fanden eine signifikante Korrelation sowohl bei der Berechnung mit dem Zwei-Kompartiment-Modell von r = 0,996 und y = 0,97x + 4,04als auch bei der Berechnung mit dem Ein-Kompartiment-Modell – korrigiert durch die Gleichung nach Bröchner-Mortenson [1972] – von r = 0,996 und y = 0,99x + 2,96 [Gaspari und Mitarbeiter 1995].

Frennby und Mitarbeiter führten Messungen zur Bestimmung der extrarenalen Röntgenkontrastmittel-Clearance an 11 Schweinen ohne Nieren durch. Dazu verglichen sie die GFR-Marker Iohexol, [⁵¹Cr]-EDTA und Inulin. Nach der jeweiligen Bolus-Injektion der Marker wurden über 29 Stunden 16 Plasmaproben genommen und die extrarenale Clearance nach der Ein- und Drei-Kompartiment-Kinetik berechnet. Sie fanden zwischen den beiden Kinetik-Modellen bei der Clearance-Berechnung der verschiedenen GFR-Marker statistisch keine signifikanten Unterschiede [Frennby und Mitarbeiter 1996].

Mit Iohexol war offensichtlich die Berechnung der extrarenalen Clearance genauso exakt wie mit den herkömmlich-bewährten GFR-Markern. Daher kann als Ergebnis festgehalten werden, dass die GFR-Bestimmung mittels Kontrastmittel ebenfalls bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen geeignet für die klinische Anwendung ist. Ebenso aufschlussreich ist die Erkenntnis, dass keine Unterschiede zwischen beiden Kinetik-Modellen bei allen GFR-Markern zu finden waren.

5.1.2 GFR-Bestimmung mittels Patlak-Plot aus CT-Daten

Bereits in anderen Studien konnte gezeigt werden, dass nicht nur patho-anatomische sondern auch physiologische Parameter, wie beispielsweise die Perfusion, anhand von dynamischen kontrastunterstützten CT's [Blomley und Mitarbeiter 1993] berechnet werden können. Jedoch ist bis heute noch kein Verfahren zur Bestimmung der GFR zum klinischen Einsatz gebracht worden.

Patlak und Mitarbeiter entwickelten anhand der Blut-Hirn-Schranke ein allgemeines theoretisches Modell zur Beschreibung der Kontrastmittelkinetik zwischen dem Intravasalund Extravasalraum und stellten eine graphische Lösungsmöglichkeit für dieses Zwei-Kompartiment-Modell vor. Diese Technik wurde als Patlak Plot bekannt. Ein wichtiges Charakteristikum des Patlak Plots ist die Eigenschaft, dass der betrachtete Tracer nur unidirektional vom Intravasalraum in den Extravasalraum strömt, was der Glomerulären Filtration im Glomerulum entspricht [Patlak und Mitarbeiter 1983].

Ein vom pharmakokinetischen Ansatz her identisches Verfahren wurde 1979 von dem neuseeländischen Nuklearmediziner Rutland für die Hintergrundkorrektur bei der Nierenszintigraphie mit J131-Orthojodhippursäure vorgestellt [Rutland 1979].

Dawson und Peters stellten im Jahre 1993 eine Studie vor, in der die Einzelnieren-GFR bezogen auf 1ml Nierengewebe mit einer Röntgenkontrastmittel-CT-Untersuchung gemessen wurde. Dabei nutzten sie das Patlak-Plot-Modell. Nach der intravenösen Injektion von 40 ml Kontrastmittel wurde bei drei Patienten mit normaler Nierenfunktion über einen Zeitraum von circa 2 Minuten alle 5 Sekunden ein Einzelschicht-Scan durchgeführt. Daraus leiteten sie mit Hilfe des Patlak Plots 20 Einzel-Datenpunkte ab, wobei die Schnitte von der frühen Phase in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Dawson und Peters berechneten die GFR in ml / min pro ml renalen Gewebes, in dem sie die Neigung von der Regressionslinie durch die verschiedenen Datenpunkte legten. Die gefundene relative Clearance pro ml Nierengewebe stimmte mit dem bekannten Normalwert gut überein [Dawson und Peters 1993].

In einer weiteren Studie untersuchten Dawson und Peters zwei CT-Methoden zur Nierenclearance: zum Einen die Methode einer Verzögerungs-CT und zum Anderen die Methode einer Dynamic-CT. Bei der Verzögerung-CT wurde eine i.v. Dosis von 200 ml Iopromid verabreicht und nach 120, 180 und 240 Minuten CT-Schnitte durchgeführt. Bei der

Dynamic-CT wurde ein Bolus mit einer i.v. Dosis von 40 ml mit einem Fluss von 5 ml / s gegeben, für einen Zeitraum von 2 Minuten wurden nach der Injektion Schnitte im 5-Sekunden Intervall angefertigt und nach dem Patlak-Plot-Modell ausgewertet. Diese Studie bestätigte, dass die im CT gemessene Röntgendichte über einen großen Konzentrationsbereich von Jod einer linearen Verteilung folgt und so die Menge des Kontrastmittels in der Niere und die Konzentration des Kontrastmittels in der Aorta mit Hilfe der CT schnell und genau gemessen werden kann [Dawson und Peters 1993].

Dawson und Peters konnten damit zeigen, dass die Bestimmung der GFR mittels CT unter Verwendung des Patlak-Plot-Modells möglich ist. Sie beschäftigten sich mit den einflussreichen Faktoren, nämlich dem An- und Abfluten des Kontrastmittels im Intravasalraum, und konnten auf diese Weise die Qualität der Messungen verbessern.

Frennby und Mitarbeiter verglichen die mit dem CT berechnete Iohexol-Clearance mit der durch eine ^{99m}Tc-DTPA (=Diethylentetraaminopentacetonsäure) -Szintigraphie ermittelten GFR der Einzelniere bei 43 Patienten mit Nierenerkrankungen. Sie gingen davon aus, dass die renale Akkumulation des jeweiligen GFR-Markers proportional zur GFR der Niere sein muss. Zur Bestimmung der renalen Akkumalation von Iohexol im CT wurden nativ und nach 1 bis 4 Minuten p.i. 10 Schnitte mit einer Schichtdicke von 8 mm über den Nieren durchgeführt. Die renale Anreichung von ^{99m}Tc-DTPA wurde mit einer Gammakamera über 2 Minuten nach Injektion errechnet. Der Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Methoden war r = 0,98 [Frennby und Mitarbeiter 1995].

So konnten Frennby und Mitarbeiter die Anwendbarkeit der Berechnung von der Iohexol-Clearance mittels CT-Daten auch auf Patienten mit Nierenerkrankungen belegen.

Das Verfahren von Dawson zur Messung der Einzelnieren-GFR mittels Patlak-Plot Technik anhand einer dynamischen Einzelschicht-CT wurde von Tsushima und Mitarbeitern in einer Folgestudie weiter untersucht. Sie berechneten zunächst die relative GFR pro ml Nierengewebe von einem separaten Gesamt-Nieren-Scan. Anschließend wurde die Gesamt-Nieren-GFR aus der relativen GFR mittels Planimetrie ermittelt. In dieser Studie untersuchten sie 24 Diabetiker und verglichen deren im CT gemessene GFR mit der durch eine 24-Stunden-Creatinin-Clearance gemessenen GFR. Sie fanden eine Korrelation von r = 0,87 mit einem Korrelationsgraphen von y = 0,64x + 29,2 [Tsushima und Mitarbeiter 1999]. Im Jahr 2001 verglichen Tsushima und Mitarbeiter die im dynamischen Einzelschicht-CT gemessene relative Einzelnieren-GFR mit der durch eine ^{99m}Tc-DTPA-Szintigraphie gemessene Einzel-Nierenfunktion (bei 24 Patienten) und mit der in der 24-Stunden-Kreatinin-Clearance gemessene Gesamt-GFR (bei 12 Patienten). Dabei litten 17 Patienten unter Hydronephrose und die anderen unter arterieller Hypertonie, diabetischer Nephropathie und atrophischen Nieren. Sie fanden eine annähernd identische relative Einzelnierenfunktion im Vergleich von im CT berechneten und szintigraphisch ermittelten Werten. Der Korrelationskoeffizient dieser beiden Methoden bei n = 24 Patienten war r = 0.97, während die Korrelationsfunktion y = 0.98x + 2 war. Die Korrelation zwischen der mittels Patlak Plot Technik und in der 24-Stunden-Creatinin-Clearance gemessenen Gesamt-GFR war ebenfalls annähernd gleich. Hierbei wurde ein Korrelationskoeffizient von r = 0.92 bei n = 12 Patienten gefunden (der Korrelationsgraph wurde nicht angegeben) [Tsushima und Mitarbeiter 2001].

Bei der Technik von Tsushima und Mitarbeitern wurde von der relativen GFR pro ml Nierengewebe auf die Gesamt-GFR umgerechnet. Diese Methode warf die Frage auf nach der Genauigkeit bei Erkrankungen der Niere, welche die Niere inhomogen befällt.

In den bis hier genannten Studien wurde die dynamische Einzelschicht-CT als eine zusätzliche Untersuchung zu einem Routine-Abdomen-CT durchgeführt. Die größte Schwierigkeit war offensichtlich, die dynamische Einzelschicht-CT in eine Routine-CT einzufügen.

Als praktisches Problem in den vorgestellten Protokollen ist die exakte Reproduzierbarkeit der Atemposition über 2 Minuten bei mehr als 20 Scans.

In zwei Studien von Hackstein und Mitarbeiter wurden erste Methoden eingeführt, um die Messung der Einzelnieren-GFR in eine Routine-CT-Untersuchung zu integrieren [Hackstein und Mitarbeiter 2001, 2002]. Im Gegensatz zu der von Blomley und Tsushima vorgestellten dynamischen Einzelschicht-CT wurden hierbei die gesamten Nieren nach der Kontrastmittelinjektion zu drei verschiedenen Zeiten gescant. Somit wurden drei Datenpunkte für den Patlak-Plot gemessen. Die Einzelnieren-GFR wurde aus nur zwei Datenpunkten berechnet. Für diese Technik wurde der Begriff "Zwei-Punkt Patlak-Plot" eingeführt. In diese Studien wurden Patienten eingeschlossen, die eine CT-Untersuchung nach klinischer Indikation erhielten.

In einer ersten Studie wurden 29 Patienten mit verschiedenen akuten und chronischen Nierenerkrankungen untersucht [Hackstein und Mitarbeiter 2001]. Es wurden Patienten

eingeschlossen, die aus klinischer Indikation eine Nierenszintigraphie und eine Abdomen-CT erhalten sollten. Bei 24 Patienten wurde eine post-CT Iopromid-Plasmaclearance mit zwei Blutproben bestimmt und bei allen 29 Patienten eine Nierenszintigraphie mit ^{99m}TC-DMSA (=Dimercaptobernsteinsäure) oder ^{99m}TC-MAG-3 (=Mercaptoacetyltriglycin) durchgeführt. Beim intraindividuellen Vergleich der mittels Patlak-Plot aus den CT-Daten ermittelten GFR mit der Plasma-Clearance wurde eine Korrelation von r = 0,78 und y = 1,03x + 22,2 bei n = 24 Patienten gefunden. Bei der intraindividuellen Gegenüberstellung von der mit Hilfe der CT errechneten relativen GFR und der szintigraphisch bestimmten relativen GFR wurde eine Korrelation von r = 0,90 bei n = 29 Patienten berechnet [Hackstein und Mitarbeiter 2001].

In der Studie wurde festgestellt, dass die größte Abweichung der mittels Patlak-Plot bestimmten GFR im Vergleich zu den Referenzverfahren bei Patienten mit Nierenschwellung zu beobachten war. Ein vergrößerter interstitieller Raum wurde als wahrscheinlichste Ursache angesehen. Das Interstitium als drittes Kompartiment wird vom Patlak-Plot nicht berücksichtigt.

In einer zweiten Studie von Hackstein und Mitarbeiter wurden 50 Patienten ohne akute Nierenerkrankungen untersucht. Die durch das CT bestimmte GFR wurde intraindividuell mit der Kontrastmittel-Plasmaclearance verglichen. Es wurde eine Korrelation von r = 0,84 und ein Korrelationsgraph von y = 0,94x + 7,5 bei n = 50 Patienten gefunden [Hackstein und Mitarbeiter 2002].

In der vorliegenden Studie wurde versucht, die Methodik des Messprotokolls zu verbessern: Durch das Einführen von zusätzlichen zwölf dynamischen Scans konnte die Kontrastmittelkonzentration in der Aorta mit einer höheren Vollständigkeit erfasst werden. Um die Strahlenexposition so gering wie möglich zu halten, wurde diese Phase mit einem stark reduzierten Röhrenstrom von 40 mAs angefertigt.

Es wurde ein vierzeiliges Spiral-Computertomographiegerät nach neuester Bauart eingesetzt, um die Scan-Zeit zu verkürzen und so die Wahrscheinlichkeit von Bewegung- und Atemartefakte zu verringern.

Die Auswertung der Einzelnieren-GFR mittels dem CT-Verfahren (GFR_{CT}) zeigte, das immerhin bei 4 von 48 Patienten eine Seitendifferenz von $\geq 20\%$ der Einzelnieren GFR vorlag. Und dies, obwohl im untersuchten Patientengut nur einer dieser Patienten an einer bekannten, einseitig die Niere schädigenden Erkrankung litt. Eine solch deutliche Seitendifferenz der Nierenfunktion kann – falls keine andere Erklärung bekannt ist – zum Beispiel auf eine möglicherweise bestehende Nierenarterienstenose hinweisen.

Die GFR korreliert in gewissen Grenzen mit dem Nierenvolumen. Nach einer Studie von Noortgate und Kollegen an 25 älteren Patienten lag die Korrelation des Nierenvolumens (mittels Sonographie geschätzt) mit der GFR (mittels Cr51-EDT Clearance gemessen) bei r = 0,46 [Noortgate und Mitarbeiter 2003]. Studien, die sich mit der Korrelation vom Nierenvolumen mit der GFR bei Kindern beschäftigen, berichten von einer guten Korrelation mit r = 0,89 [Troell und Mitarbeiter 1988].

Da kein seitentrennendes Referenzverfahren vorlag, wurde die Einzelnieren-GFR_{CT} mit dem Einzelnierenvolumen korreliert. Hierbei ergab sich eine hohe Korrelation von r = 0,78(Abbildung 10). Dieses Ergebnis ist zumindest vereinbar mit einer richtigen Messung der Einzelnierenfunktion mittels GFR_{CT}. Die im Vergleich zur angeführten Sonographie-Studie bessere Korrelation ist möglicherweise auf die genauere Volumenmessung mittels CT-Volumetrie zurückzuführen.

Interessant ist nun die Frage, ob sich durch das arbeitsaufwendige 2-Punkt Patlak Plot Verfahren mit Kontrastmittelgabe die Messung der GFR im Vergleich zur Bestimmung über das Nierenvolumen allein verbessern lässt.

Wie Abbildung 11 und die zugehörige Korrelationsberechnung zeigt, lag der Zusammenhang zwischen Nierenvolumen und dem Referenzverfahren für die GFR (GFR_{Plasma-Hochdosis}) bei r = 0,72, während GFR_{CT} und GFR_{Plasma-Hochdosis} eine Übereinstimmung von r = 0,89 aufwiesen. Somit verbessert also das 2-Punkt Patlak Plot Verfahren die GFR-Bestimmung im Vergleich zu einer Ableitung allein aus dem Nierenvolumen deutlich.

Die Wertigkeit der Methode des auf CT-Daten basierten Verfahrens kann mit dem Bland Altmann Plot als untermauert angesehen werden, da er eine gute Übereinstimmung beider Methoden zeigt (siehe Abbildung 13).

5.2 Fehlerbetrachtung

5.2.1 GFR_{Plasma}

1. Injizierte Dosis

Die für die GFR_{Plasma-Niedrigdosis} und GFR_{Plasma-Hochdosis} verabreichte Jodmenge wurde bei jedem Patienten durch Multiplikation der injizierten Iopromidmenge und der Jodkonzentration berechnet. Die Jodkonzentration des injizierten Iopromids wurde mittels RFA gemessen.

Um die Genauigkeit der Niedrigdosis-Injektion zu maximieren, wurde die exakte Kontrastmittel-Injektionsmenge aus der Gewichtsdifferenz ermittelt (siehe 3.3.1 Praktische Durchführung).

Die Injektionsmenge an Kontrastmittel sowie die Flussrate für die Hochdosisberechnung konnten exakt an dem En Vision CT power Injektor (Medrad, Indianola PA, USA) eingestellt werden. Laut Gebrauchsanweisung des En Vision CT power Injektor ist die Genauigkeit der Injektionsmenge bei einer vollen Injektion +/-2% +1,0 ml mit einer Mindestabgabe von 0,5 ml gegeben. Dabei lässt sich eine Injektionsdosis von 1ml bis zur maximale Spritzenkapazität einstellen. Die Flussrate kann von 0,1 bis 9,9 ml / s in Stufen von 0,1 ml / s mit einer Genauigkeit von +/-5% +0,1 ml / s während eines kontinuierlichen Injektionsintervalls ohne Drucklimitierung von mindestens 2 s eingeben werden [Medrad Envision CTTMInjektor Gebrauchsanweisung 1996].

2. Paravasat

Bei keinem Patienten trat bei der Verabreichung von Iopromid ein Paravasat auf.

3. Jodkonzentration im Kontrastmittel

Es wurden die Jodplasmakonzentrationen der Plasmaproben und eines Aliquots des injizierten Iopromids mittels Röntgenfluoreszenzanalysators (RFA) bestimmt. Das RFA misst mit einer Genauigkeit von >95 % und einer Reproduzierbarkeit (Variationskoeffizient) von <5 % [Auszüge aus der Geräte - SOP (standard operation procedure) des Röntgenfluoreszenzanalysators (RFA)]. Die Kontrastmittelproben wurden ca 1:300 (Minimum 1:287,8; Maximum 1:358,4) verdünnt. Es wurde ein Jodgehalt mit einer Schwankungsweite von 288 bis 310 mg Jod/g Kontrastmittel gemessen.

Die jeweilige auf diese Weise gemessene Jodkonzentration ging in die Berechnung der GFR_{Plasma} ein.

4. Zeitpunkte der Blutabnahme

Um das exakte Zeitintervall nach der Injektion des Kontrastmittels in Minuten ermitteln zu können, wurde die genaue Uhrzeit der Injektion und der jeweiligen Blutentnahme im Datenerfassungsprotokoll dokumentiert.

5.2.2 **GFR**_{CT}

1. Nierenerkrankungen, bei welchen das Nierenparenchym inhomogen geschädigt ist Bei den Untersuchungen von Dawson / Peters wurde von der relativen GFR pro Milliliter Nierengewebe durch Extrapolation auf die Gesamt-GFR geschlossen. Deshalb könnte es bei Nierenerkrankungen, welche die Niere inhomogen befallen, durch nicht-repräsentative Schnitte zu Fehlberechnungen kommen [Dawson und Peters 1993].

In der vorliegenden Studie wurde die gesamte Niere in drei Phasen gescant und auf allen CT-Schichten eine ROI um die Nieren eingezeichnet. So konnte das Nierenvolumen durch die Messung der Fläche der ROI's exakt ermittelt werden.

Zudem wurde die mittlere Dichte in der ROI bestimmt, so dass eine inhomogene Kontrastmittelanreicherung in der Niere in die Berechnung einging. Insofern berücksichtigt das Verfahren inhomogen erkranktes Nierenparenchym.

2. Nierenerkrankungen mit Schwellung der Nieren

Verschiedene Nierenerkrankungen führen zu einer Nierenschwellung, die im wesentlichen durch eine Zunahme des interstitiellen Raumes bedingt ist. Bei dem Patlak-Plot Modell wird das Interstitium als 3. Kompartiment nicht berücksichtigt.

In einer Studie beschäftigte sich Hackstein und Mitarbeiter mit dem hieraus resultierenden Fehler. Es wurden n = 20 Patienten mit einem vergrößertem Interstitium untersucht. Es wurde eine signifikante Überschätzung der GFR_{CT} im Vergleich zur Plasmaclearance bzw. zur Ausscheidungsclearance gefunden [Hackstein und Mitarbeiter 2003].

Aufgrund dessen wurden in die vorliegende Studie nur Patienten ohne akute Nierenerkrankungen rekrutiert, das heißt Patienten mit möglicherweise vergrößertem Interstitium wurden ausgeschlossen.

3. Bewegungs- und Atemartefakte beim CT

Um eine korrekte Messung der Nieren in der CT zu gewährleisten, darf sich die untersuchte Niere während des CT-Scans nicht bewegen. Die drei diagnostischen Scans zur Erfassung der Nieren wurden in Atemstillstand in Inspiration angefertigt.

In der vorliegenden Studie wurde ein vierzeiliges Spiral-CT mit einer Rotationszeit von 0,5 Sekunden verwendet. Die Zeitspanne für einen Nierenscan beträgt nur etwa 5 Sekunden, so dass die Wahrscheinlichkeit von Veratmungsfehlern gering gehalten werden konnte. Jedoch mussten zwei Patienten von der Studie wegen Veratmungsfehlern ausgeschlossen werden.

4. Einzeichnen der ROI's

Zur Bestimmung des Nierenvolumens wurde auf allen CT-Schnitten per Hand eine ROI um die Nieren eingezeichnet, welche das Nierenparenchym so knapp wie möglich einschließen sollte. Die Nierenhili mit Fett und Gefäßen sowie Zysten wurden ausgespart.

6. Schlussfolgerung

6.1 Hauptfragestellung

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen eine gute Übereinstimmung der mittels Zwei-Punkt Patlak-Plot Methode berechneten GFR (GFR_{CT}) mit der Iopromid-Plasmaclearance (GFR_{Plasma}). Der Korrelationskoeffizient wurde mit r = 0,89 und die Korrelationsfunktion mit y = 0,80x + 16,42 bei n = 48 Patienten berechnet. Damit ist die Genauigkeit der neuen Methode durchaus zufriedenstellend. Von den 50 eingeschlossenen Patienten konnte von 48 Patienten die GFR_{CT} bestimmt werden, was für eine gute Integrierbarkeit in eine Routine-CT spricht.

Für den Patienten ist die Bestimmung der GFR mittels CT eine schnelle und einfache Möglichkeit und erspart eine zweite Untersuchung. Das Verfahren kann gut in eine Standard-CT des Oberbauches bzw. des Abdomens integriert werden. Allerdings ist die quantitative Auswertung der CT-Daten nach der Untersuchung – zur Zeit bei fehlenden speziellen Auswertprogrammen – verhältnismäßig zeitintensiv.

Die zusätzliche Strahlenexposition wird im Gutachten des Bundesamtes für Strahlenschutz mit 0,98 mSv effektiver Dosis für Frauen und 0,89 mSv für Männer angegeben. Die Medizinische Physik Erlangen hat eine effektive Dosis für Frauen 1,86 mSv und für Männer 1,608 mSv berechnet.

Bei einer Nierenfunktionsszintigraphie, bei der als Radiopharmakon ^{99m}Tc-MAG3 mit einer Aktivität von 100 MBq verwendet wird, beträgt die effektive Dosis circa 0,7 mSv [Kretschko und Wellner 1999].

Diese Studie zeigt, dass eine Einzelnieren-GFR-Messung in eine diagnostisch indizierte CT-Untersuchung einbezogen werden kann. Dies ist bei Patienten mit Nierenzellkarzinomen oder mit chronischen Pyelonephritiden von besonderem klinischem Interesse, um die Einzelnierenfunktion für eine Nephrektomie herauszufinden. Auch bei Patienten mit Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonie ist häufig aus verschiedenen Indikationen eine CT-Untersuchung angezeigt. In diesen Fällen ist eine gleichzeitige nichtinvasive und wenig aufwendige GFR-Bestimmung von sehr großem Nutzen, um frühzeitig Nierenschäden zu erkennen oder bekannte Niereninsuffizienzen zu beobachten.

6.2 Nebenfragestellung

Bei der Nebenfragestellung wurde die Plasmaclearance von der für das CT benötigte Kontrastmittel (Hochdosis) mit der Plasmaclearance von einer Niedrigdosis an Kontrastmittel verglichen. Bei den 50 Patienten wurden eine Korrelation von r = 0,96 und eine Korrelationsfunktion mit y = 0,99x + 0,80 berechnet. Diese Ergebnisse zeigen keinen signifikanten Unterschied. Somit beeinflusst die Gabe von 120 ml Iopromid zumindest kurzfristig (bis circa 5 Stunden p.i.) nicht die GFR. Die Iopromid-Plasmaclearance ist auch mit einer Menge von 12 ml Iopromid genau messbar.

- Bland JM, Altmann DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measument. *Lancet* 1986; 1: S. 307-310
- Blomley MJ, Coulden R, Bufkin C, Lipton MJ, Dawson P. Contrast bolus dynamic computed tomography for the measurement of solid organ perfusion. *Investigative Radiology* 1993; 28 [suppl 5]: S. 72 ff.
- Blomley MJK, Dawson P. Review article. The quantification of renal function with enhanced computed tomography. *The British Journal of Radiology* 1996; 69: S. 989 ff.
- Bröchner-Mortensen J. A simple method for the determination of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30: S. 271 ff.
- Brown SCW, O'Reilly PH. Iohexol Clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard. *J Urol* 1991; 146: S. 675 ff.
- Dawson P, Peters AM. Dynamic contrast bolus computed tomography for the assessment of renal function: Preliminary Report. *Investigative Radiology* 1993; 28: S. 1039 ff.
- Dawson P, Peters AM. Functional imaging in computed tomography. The use of contrastenhanced computed tomography for the study of renal function and physiology. *Investigative Radiology Supplement 5* 1993; 28: S. 79 ff.
- Florijn KW, Barendregt JNM, Lentjes EGWM, van Dam W, Prodjosudjadi W, van Saase JLCM, van Es L, Chang PC. Glomerular filtration rate measurement by "single-shot" injection of inulin. *Kidney International* 1994; 46: 252 ff.
- Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland. QuaSi-Niere GmbH, Berlin 2001/2002, S. 33
- Frennby B, Almen T, Lilja B, Eriksson LG, Hellsten S, Lindblad B, Nilsson M, Nyman U, Törnquist C. Determination of the relative glomerular filtration rate of each kidney in man. Comparison between Iohexol CT and 99mTc-DTPA scintigraphy. Acta Radiologica 1995; 36: S. 410 ff.
- Frennby B, Sterner G, Almen T, Chai CM, Jönsson B, Mansson S. Extrarenal plasma clearance of iohexol, chromium-51-Ethyldiaminetetraacetic acid, and inulin in anephric pigs. *Association of University Radiologists* 1996; 3: S. 145 ff.
- Frennby B, Sterner G, Almen T, Hagstam KE, Hultberg B, Jacobsson L. The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure- a

comparison between different clearance techniques. *Clinical Nephrology* 1995; Vol. 43 No.1: S. 35 ff.

- Fuchs W. Pharmakokinetik von Kontrastmitteln. In: Riemann HE (Hrsg.) *Digitale Radiographie* 1987; Referate und Vorträge. Schnetzlar. Konstanz; S. 266 ff.
- Gaspari F, Perico N, Ruggenenti P, Mosconi L, Amuchastegui CS, Guerni E, Daina E, Remuzzi G. Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate. *Journal of the American Society of Nephrology* 1995; 6: S. 257 ff.
- Hackstein N, Bauer J, Hauck EW, Ludwig M, Krämer HJ, Rau WS. Measuring single-kidney glomerular filtration rate on single-detector helical CT using a two-point Patlak plot technique in patients with increased interstitial space. *American Journal of Radiology* 2003; 181: S. 147 ff.
- Hackstein N, Cengiz H, Rau WS. Contrast media clearance in a single kidney measured with multiphasic helical CT. Results for 50 patients without acute renal disorder. *American Journal of Radiology* 2002; 178: S. 111 ff.
- Hackstein N, Puille MF, Bak BH, Scharwat O, Rau WS. Measurement of single kidney contrast media clearance by multiphasic spiral computed tomography: Preliminary results. *European Journal of Radiology* 2001; 39: S. 201
- Hartwig P, Mützel W, Taenzer V. Pharmacokinetics of iohexol, iopamidol, iopromide and iosimide compared with meglumine diatrizoate. Hrsg.: Taenzer V, Wende S. Recent Developments in Nonionic Contrast Media. Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart New York 1989; S. 220 ff.
- Herold G. und Mitarbeiter. Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Hrsg.: Gerd Herold, Köln 2004; S. 531 ff., S 785
- Krause W, Schuhmann-Giampieri G, Staks T, Kaufmann J. Dose proportionality of iopromide pharmacokinetics and tolerability after iv injection in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1994; 46: S. 339 ff.
- Krautzig S. Niere. In: Renz-Polster H, Braun J. Innere Medizin. Basislehrbuch. Urban&Fischer (1.Aufl.), München Jena 1999; S. 842, S.846 ff., S. 890 ff.
- Kreschko J, Wellner U. Dosimetrie und Strahlenschutz. In: Büll U, Schicha HJ et al (Hrsg.). Nuklearmedizin. Stuttgart. Thieme (3. Auflage) 1999; S. 143 ff., S. 149
- Medrad Envision CTTMInjektor Gebrauchsanweisung. EOM 700. G92401-T-127 Copyright 1996

- Noortgate NVD, Velghe A, Petrovic M, Vandewiele C, Lameire N, Voet D, Afschrift M. The role of ultrasonogrpahy in the assessment of renal function in the elderly. *Journal of Nephrology*. 2003; 16: S. 658 ff
- O'Reilly PH, Brooman PJC, Martin PJ, Pollard AJ, Farah NB, Mason GC. Accuracy and reproducibility of a new contrast clearance method for the determination of glomerular filtration rate. *British Medical Journal* 1986; 293: S. 234 ff.
- Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain barrier transfer constants from multiple time-uptake data. *Journal Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: S. 1 ff.
- Rademacher J. Sonographie der Nieren und Nierengefäße. Der Internist 2003; 44: S. 1283 ff.
- Rote Liste®2001, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Hrsg.: Rote Liste® Service GmbH Frankfurt a. M.. Editio cantor Verlag (ECV) für Medizin und Naturwissenschaft 2001
- Rutland MD. A single injection technique for subtraction of blood background in J131hippuran renograms. *The British Journal of Radiology* 1979; 52: S. 134 ff.
- Sapirstein LA, Vidt DG, Mandel MJ, Hanusek G. Volumes of distribution and clearances of intravenously injected creatinine in the dog. *American Journal of Physiology* 1955; 181: S. 330 ff.
- Silbernagel S, Despopoulus A. Taschenatlas der Physiologie. Georg-Thieme-Verlag (3.Aufl.), Stuttgart New York 1999; S. 124
- Thomas L. Labor und Diagnose, TH-Books (5.Aufl.), Frankfurt 1998; S. 382
- Troell S, Berg U, Johansson B, Wikstad I. Comparison between renal parenchymal sonographic volume, renal parenchymal urographic area, glomerular filtration rate and renal plasma flow in children. *Scandinavian Journal Urology Nephrology*. 1988; 22(3): S. 207 ff
- Tshushima Y, Blomley MJK, Kusano S, Endo K. Determination of glomerular filtration rate per unit renal volume using computerized tomography: correlation with conventional measures of total and divided renal function. *Journal of Urology* 2001; 165: S. 382 ff.
- Tshushima Y, Blomley MJK, Kusano S, Endo K. Use of contrast-enhanced computed tomography to measure clearance per unit renal volume: a novel measurement of renal function and fractional vascular volume. *American Journal of Kidney Diseases*. 1999; 33: S. 754 ff.

Verordnung über den Schutz vor Schäden durch Röntgenstrahlen (Röntgenverordnung RöV) vom 8. Januar 1987, zuletzt geändert durch Verordnung vom 18. Juni 2002. Hrsg.: H. Hoffmann GmbH, Berlin 2002; §22-31

8. Anhang

8.1 Demographische Tabelle zu allen Studienpatienten

Patient	Geschlecht	Alter	Kreatinin in mg/dl	Gewicht in kg	KM-Menge für CT in ml	Indikation
1.	М	49		64	104	Verlauf Pankreatitis
2.	М	54	1,4	85	136	Gallengangserweiterung unklarer Genese
3.	М	55	0,9	74	120	Verlauf Pankreaskopfpseudozyste
4.	W	64	1,0	65	104	V.a. Pankreas- Neoplasma
5.	М	61	1,0	90	144	V.a. Lebermetastasen bei Colon-Ca
6.	М	65	1,1	111	176	V.a. Diverticulitis
7.	М	73	1,0	63	100	Nieren-Neoplasma
8.	W	32	0,9	63	100	Ausschluss Ovarial-Tumor
9.	М	63	1,2	99	160	Intraabdominaler Tumorausschluß
10	М	61	1,2	85	136	Milzvenenthrombose, V.a. Neoplasma
11	М	74	1,0	74	120	V.a. Bronchial-Ca, Staging
12	М	74	1,3	94	152	V.a. Gallen-Ca
13	W	54	1,3	78	128	Akutes Abdomen bei Z.n. Colon-Ca
14	W	34	0,8	65	104	Verlauf chronische Pankreatitis
15	М	47	1,2	85	136	Verlauf chronische Pankreatitis
16	W	58	2,2	68	112	Verlauf akute Pankreatitis
17	М	61	1,2	78	120	Oberbauchbeschwerden, V.a. Pankreatits
18	W	82	0,8	60	96	Z.n. Pancolitis, Milzruptur, Verlauf
19	М	69	0,9	65	104	Z.n. Mesenterialinfarkt, V.a. Cholestase
20	М	61	1,4	60	96	V.a. Nierentumor
21	М	76	1,1	74	120	Klatskin-Tumor, Verlauf
22	W	81	1,2	66	104	Gastrointestinale Blutung, V.a. Neoplasma
23	W	36	1,0	62	96	Nierenhämatom nach ESWL, Verlauf
24	М	68	1,1	80	128	Nierenhämatom nach ESWL, Verlauf
25	W	74	1,0	85	136	Unklarer Prozess im kleinen Becken
26	М	55	0,8	67	104	V.a. Lymphom
27	W	77	2,2	62	96	Staging bei V.a. Cervix-Ca
28	М	84	1,2	64	104	V.a. Chronische Pancreatitis
29	W	82	1,0	60	96	Chronische Pancreatitis, Papillenstenose
30	W	78	1,0	68	112	Mikrohämaturie
31	М	65	1,2	56	88	Prostataadenektomie, Fokussuche
32	W	45	1,0	57	96	V.a. auf Tuboovarialabszeß
33	W	61	0,9	73	120	Z.n. Blasen-Ca, Staging
34	М	62	1,1	60	96	Verlauf retroperitonealer Abszeß
35	W	66	1,5	80	128	Verlauf bei Leberzirrhose, Colitis ulcerosa

Tabelle 6: Demographische und anamnestische Daten der untersuchten Patienten

36	М	65	0,9	64	104	Chronische Pancreatitis
37	М	87	1,7	95	152	Ausschluss eines abdominellen Tumors
38	М	68	1,4	86	136	Z.n. Rectum-Ca, Staging
39	W	72	1,0	79	128	Mamma-Ca, Staging
40	W	94	0,9	60	96	Ausschluss eines abdominellen Tumors
41	М	76	1,7	80	228	V.a. Sigma-Ca, Staging
42	М	75	1,4	70	112	V.a. Nieren-Ca
43	W	48	0,9	52	80	Chronische Pankreatitis, Papillenstenose
44	М	68	1,1	82	128	V.a. Colon-Ca, Staging
45	М	26	1,1	84	136	V.a. Phäochromocytom
46	W	75	1,0	50	80	Ikterus, Colitis ulcerosa
47	М	67	1,4	107	176	V.a. Leberhämangiom, unklarer Rundherd
48	W	77	0,6	50	80	Ausschluss eines abdominellen Tumors
49	М	80	1,2	70	112	Ausschluss eines abdominellen Tumors
50	М	48	1,3	75	120	Mediastinaltumor, Staging

8.2 Tabelle zu allen GFR-Werten

Patient	GFR _{Plasma-Niedrigdosis} (in ml / min)	GFR _{Plasma-Hochdosis} (in ml / min)	GFR _{CT} (in ml / min)
1	89	96	82
2	84	104	92
3	86	93	74
4	68	56	53
5	93	86	86
6	122	122	140
7	79	79	100
8	70	79	67
9	76	70	91
10	71	69	67
11	81	92	105
12	94	89	85
13	82	80	77
14	120	106	102
15	141	153	134
17	82	106	88
19	66	63	56
20	57	60	67
21	56	49	52
22	68	65	85
23	104	96	118
24	93	99	112
25	143	150	143
26	106	105	103
27	44	62	62
28	62	68	59
29	57	58	54
30	20	17	30
31	93	79	58
32	95	95	86
33	67	74	73
34	124	114	122
35	52	48	54
36	46	33	52
37	50	53	45
38	101	104	97
39	61	53	65

Tabelle 7: Übersicht der GFR-Werte

_

40	64	65	70
41	58	60	70
42	37	46	64
43	67	70	57
44	125	112	89
45	115	124	102
46	57	52	70
47	80	74	71
48	58	54	68
49	97	104	107
50	78	76	76
Durchschnitt	80	80	81
Minimalwert	20	17	30
Maximalwert	143	153	143
	GFR _{Plasma-Niedrigdosis}	GFR _{Plasma-Hochdosis}	GFR _{CT}

8.3 Datenerfassungsbogen MS-CT Studie (CT-Clearance)

Verantwortlich: Dr. med. N. Hackstein Tel. 41811 (Med. Klinik) Stand: 07/01

Patienten - Identifikation

Name, Vorname

Geburtsdatum

Medos Nummer:

Untersuchungsdatum

anfordernde Station /Arzt				
Indikation für das CT				
Kreatinin [mg/dl]		vom		
Hämatokrit [%]		vom		
Körpergewicht [kg]		Körperg	röße [cm]	
Schwangerschaft	ja (Abbruch	1)	nein	
Exsikkosestatus:	Schleimhaut (Cutis-Falte	Zunge)	trocken steht	feucht verstreicht

Low-Dose Clearance

Anlage zweier Braunülen,	H	Hkt Bestimmu	ing
	5	5 ml Vollblut	(=Basalwert Jod)
Injektion von 0.16 ml KM/kg	g KG (12 ml bei	75 kg)	entspricht $t = 0$
	Uhrzeit:		
t _{LowDose} = 180 min. p. i.	Uhrzeit:	5 ml Vollblu	t => mind. 2 ml Plasma
t _{LowDose} = 240 min. p. i.	Uhrzeit:	5 ml Vollblu	t => mind. 2 ml Plasma
t _{LowDose} = 300 min. p. i.	Uhrzeit:	5 ml Vollblu	t => mind. 2 ml Plasma

CT-Protokoll alle Spiralen in Inspiration

Kontrastmittel: 1.6 ml/kg KG (=120 ml bei 75 kg) mit einem Flow von 0.04ml/kg KG

Gesamtmenge	[ml]
Flow	[ml/s]

Phase	Kontrastmittel	Untersuchte Region	Scanlänge	kollimierte Einzelschichtdicke/ Tischvorschub/ Rekonstruktionsschichtdicke [mm] CTDIw
1. nativ	vor KM-Gabe	Oberbauch	ca. 25 cm	2,5/12,5/5 165 mAs; 120 kV, CTDIw 15,49 mGy
2. Bolustracking	120ml KM bei 3ml/s Flow alle 3 Sekunden ein Schnitt	Nierenhilus	10 mm	10/0/10 20 mAs; 120 kV, CTDIw 1,88 mGy (1 Schnitt)
3. arteriell	maximal 20 Sekunden p. I.	Oberbauch	ca. 25 cm	2,5/12,5/5 205 mAs; 120 kV, CTDIw 15,49 mGy
4. Aortendichte	insgesamt 12 Schnitte alle 3 Sekunden ein Schnitt	Nierenhilus	10 mm	10/0/20 40 mAs; 120 kV; CTDIw 8,2 mGy (1 Schnitt)
5. Parenchym	ca. 100 Sekunden p. I.	je nach Indikation Oberbauch oder gesamtes Abdomen	ca. 25 cm bis ca. 50 cm	2,5/12,5/5 205 mAs; 120 kV, CTDIw 15,49 mGy

Qualitätskontrolle:

Atemkommandos eingehalten:	ja	nein Phase:
Kontrastmittelinjektion:	vollständig	unvollständig

High-Dose Clearance

Injektion CT	Uhrzeit:	
t _{CT} =180 min. p. i.	Uhrzeit:	5 ml Vollblut => mind. 2 ml Plasma
t _{CT} = 240 min. p. i.	Uhrzeit:	5 ml Vollblut => mind. 2 ml Plasma
t _{CT} = 300 min. p. i.	Uhrzeit:	5 ml Vollblut => mind. 2 ml Plasma

45 kg	72 ml	1.8 ml/s	80 kg	128 ml	3.2 ml/s
50 kg	80 ml	2 ml/s	85 kg	136 ml	3.4 ml/s
55 kg	88 ml	2.2 ml/s	90 kg	144 ml	3.6 ml/s
60 kg	96 ml	2.4 ml/s	95 kg	152 ml	3.8 ml/s
65 kg	104 ml	2.6 ml/s	100 kg	160 ml	4 ml/s
70 kg	112 ml	2.8 ml/s	105 kg	168 ml	4.2 ml/s
75 kg	120 ml	3 ml/s	110 kg	176 ml	4.4 ml/s

8.4 Aufklärungsbogen für Studienpatienten

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bei Ihnen ist aus medizinischen Gründen eine Computertomographie (CT) mit intravenöser Gabe von Kontrastmittel erforderlich.

Wir prüfen zur Zeit, ob es möglich ist, durch eine erweiterte Auswertung der Computertomographie zusätzlich die Nierenfunktion global und getrennt für die linke und die rechte Niere zu messen. Falls sich unsere Vermutung bestätigt, könnte den Patienten, bei denen die seitengetrennte Nierenfunktion gemessen werden soll und die eine Computertomographie erhalten, in Zukunft eine zusätzliche Untersuchung (Nierenszintigraphie, Clearancemessung) zur Messung dieser Werte erspart bleiben.

Die computertomographische Untersuchung wird für diese Studie gering erweitert, hierdurch ist die Strahlenbelastung geringfügig (um weniger als 20%) gegenüber dem Standardprotokoll erhöht. Vor dem CT werden 12 ml Kontrastmittel injiziert, um die Nierenfunktion vor dem CT abschätzen zu können. Für das CT werden anschließend etwa 120 ml Kontrastmittel injiziert.

Die Gabe des intravenösen Kontrastmittels, die aufgrund des klinisch indizierten CTs notwendig ist, ist mit dem Risiko einer allergischen Reaktion verbunden. Die allergische Reaktion kann in allen Schweregraden auftreten bis hin zum anaphylaktischen Schock, was allerdings sehr selten ist. Durch das in dem Kontrastmittel enthaltene Jod kann bei Patienten mit einer Schilddrüsenvorerkrankungen eine Schilddrüsenüberfunktion ausgelöst werden.

Insgesamt werden vor und nach dem CT aus einer liegenden Venenverweilkanüle (Braunüle) 6-mal jeweils 5 ml Blut und einmal 2 ml für eine Hämatokritbestimmung entnommen.

Diese Untersuchung unterliegt der allgemeinen Haftpflichtversicherung des Klinikums.

Einverständniserklärung

Hiermit erkläre ich mich damit einverstanden, an der Studie zur Prüfung der Seitengetrennten Kontrastmittel-Clearancemessung mittels Spiral-CT als Patient teilzunehmen.

Ich bin aufgeklärt worden über ihr Ziel, die praktische Durchführung, den zu erwartenden Nutzen für zukünftige Patienten, die möglichen Risiken und die mit ihr verbundenen Belastungen.

Ich bin berechtigt, jederzeit ohne Nachteile oder Angabe von Gründen aus der Studie auszuscheiden.

Die erhaltenen Daten unterliegen den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes. Ich stimme ihrer Veröffentlichung unter der Voraussetzung zu, daß jeder Bezug zu meiner Person unkenntlich gemacht ist.

Die Zuständige Behörde kann Einsicht in persönliche Daten nehmen, soweit es die Teilnahme an der Studie und die dabei aufgetretene Strahlenexposition betrifft. Medizinische Daten sind davon nicht betroffen.

Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Ich habe eine Kopie dieser schriftlichen Aufklärung- und Einverständniserklärung erhalten.

Gießen, den

aufklärender Arzt

Patient/-in

9. Zusammenfassung

Ziel: In der Studie wurde als Hauptfragestellung eine Methode zur Messung der Einzel-Nieren-GFR mittels einer dreiphasigen Spiral-CT-Technik untersucht. Die Nebenfragestellung behandelte den Vergleich zwischen einer Niedrig- und einer Hochdosis-Iopromid-Plasmaclearance-Messung.

Methoden: Für die Studie wurden 50 Patienten ohne akute Nierenerkrankungen rekrutiert, welche aus klinischer Indikation ein Abdomen-CT mit Röntgenkontrastmittel erhielten. Die CT-Untersuchung wurde nach einem Standard-Protokoll mit einer vorgegebenen Scan-Abfolge durchgeführt: Nach nativen Schnitten wurde 120 ml Iopromid 300 mg Jod / ml pro 75 kg Körpergewicht injiziert und arterielle sowie parenchymale Schichten angefertigt. Die Schichtdicke war 4 x 2,5 mm und der Tischvorschub 12,5 mm. Um weitere Daten zur arteriellen Input-Funktion zu gewinnen, wurden ein Bolustracking und zusätzlich 12 dynamischen Scans Einzelschichten in Höhe der Nierenhili mit reduzierter Dosis durchgeführt. Unter Anwendung einer Zwei-Punkt Patlak-Plot-Technik wurde aus den CT-Daten die Iopromid-Clearance (=GFR_{CT}) berechnet. Als Referenzmethode wurde die Iopromid-Plasmaclearance von der Kontrastmittelinjektion für die CT (=GFR_{Plasma-Hochdosis}) aus Messung der Jodplasmakonzentration nach drei, vier und fünf Stunden p.i. berechnet. Für die Nebenfragestellung wurde die Iopromid-Plasmaclearance von 10% der für die CT benötigten Kontrastmitteldosis berechnet, d.h. von 12 ml Iopromid 300 mg Jod / ml pro 75 kg Körpergewicht (=GFR_{Plasma-Niedrigdosis}). Diese Messung wurde vor der CT-Untersuchung durchgeführt.

Ergebnisse: Die GFR_{CT} wurde von 48 Patienten berechnet, zwei Patienten mussten wegen veratmeten CT-Schnitten ausgeschlossen werden. Die berechnete mittlere GFR_{CT} betrug 81 ml / min (Spannbreite von 30 bis 143 ml /min) und die mittlere GFR_{Plasma-Hochdosis} 80 ml / min (Spannbreite von 17 bis 153 ml / min). Die lineare Korrelation zwischen beiden Methoden ergab r = 0,89. Für die Nebenfragestellung wurde die GFR_{Plasma} von allen 50 Patienten berechnet. Die mittlere GFR_{Plasma-Hochdosis} betrug 79 ml / min (Spannbreite von 17 bis 153 ml / min) und die GFR_{Plasma-Niedrigdosis} 78 ml / min (Spannbreite von 20 bis 143 ml / min). Eine Korrelation wurde von r = 0,96 ermittelt.

Schlussfolgerung: Die Einzel-Nieren-GFR kann mit einer gering erweiterten dreiphasigen CT-Untersuchung bei Patienten ohne akute Nierenerkrankungen exakt gemessen werden. Die Iopromid-Plasmaclearance kann mit gleicher Genauigkeit sowohl mit 12 ml als auch mit 120 ml Iopromid gemessen werden.

10. Summary

Purpose: The main issue focuses on a method for measuring single kidney contrast medium clearance using a minimally modified triphasic helical CT technique, referred to hereinafter as CT clearance.

The side issue investigate analyses whether iopromide plasma clearance could be measured using a tenth of that dose as `low dose' clearance.

Subjects and Methods: Recruited to the study were 50 adult patients without acute renal disorder who were scheduled for diagnostic, contrast-enhanced CT. The CT standard abdominal protocol consisted of a plain scan followed by two contrast-enhanced scans in the arterial and portovenous phase, after injection of 120 ml iopromide 300 mg iodine/ml per 75 kg bodyweight. The slice thickness was 4 x 2.5 mm, the table advance 12.5 mm. Bolus triggering and 12 dynamic scans between the diagnostic scans at the level of the renal hilum were performed with reduced tube current every 3 seconds in order to obtain sufficient data on the arterial input function. Single-kidney iopromide-GFR (=GFR_{CT}) was calculated using a "two-point Patlak plot" technique. Correction for haematocrit was made using the unenhanced density of the aorta. As reference method, iopromide plasma clearance of the contrast medium injected for CT (=GFR_{high-dose}) was calculated from three iodine concentration measurements 3 h, 4h and 5 h post injection.

For the side issue the low dose clearance was measured (= $GFR_{low-dose}$) by injecting 12 ml iopromide per 75 kg bodyweight prior to CT.

Results: GFR_{CT} was calculated in 48 patients. Two patients had to be excluded because of breathing manoeuvre errors. Mean GFR measured by CT was 81 ml/min (range 30 to 143 ml/min), mean GFR measured by iopromide plasma clearance was 80 ml/min (range 17 to 153 ml/min). Linear correlation between the two methods was r = 0.89.

 $GFR_{low-dose}$ and $GFR_{high-dose}$ was calculated in 50 patients. Mean $GFR_{high-dose}$ was 79 ml/min (range 17 to 153 ml/min) and $GFR_{low-dose}$ 78 ml/min (range 20 to 143 ml/min). The correlation coefficient was r = 0.96.

Conclusion: Single kidney GFR can be measured accurately by minimally extended triphasic CT in patients without acute renal disorder.

The GFR can be determined by high-dose and low-dose iopromide plasma clearance with identical accuracy.

Danksagung

Ich bedanke mich vor allem bei meinem Betreuer und Doktorvater PD Dr. med. N. Hackstein, der mir mit viel Geduld und guten Ideen zur Seite stand. Ausdrücklich möchte ich den Studienpatienten für ihre Bereitschaft danken.

Diese Arbeit konnte nicht ohne die Hilfe von Frau U. Welfens-Frieske, Ultrasound and X-ray / Schering-AG Berlin zustande kommen.

Ebenso danke ich dem Team der Diagnostischen Radiologie der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Gießen, sowie den Ärzten der Stationen der Medizinischen Poliklinik, der Station Vollhard, der Station Voit B, der Urologischen und Neurologischen Stationen, der Stationen der Radiologischen und Gynäkologischen Klinik, der Hämatologischen und Pneumologischen Stationen auf dem Seltersberg sowie der Station Tanner.

Außerdem erkenne ich die Unterstützung von Frau S. Wölfel und Herrn M. Pollaschek hoch an.

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Name:	Cornelia Wiegand
Geburtstag:	06.01.1973
Geburtsort:	Meiningen
Nationalität:	deutsch

Schulischer und Beruflicher Werdegang:

1979 – 1989	Erwerb der Mittleren Reife an der zehnklassigen Polytechnischen Oberschule Premnitz
1989 – 1992	Ausbildung zur Medizinisch-technischen Radiologieassistentin an der Medizinischen Fachschule Potsdam
1992 – 1994	Anstellung als Medizinisch-technische Radiologieassistentin im Krankenhaus Maria Hilf Mönchengladbach
1994 – 1997	Erwerb der Allgemeine Hochschulreife am Erzbischöflichen Kolleg Friedrich Spee Neuss
1997 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig- Universität in Giessen
2003 - 2005	Anstellung als Ärztin im Praktikum / Assistenzärztin in der Gynäkologie und Geburtshilfe im Klinikum St. Marien Amberg
seit 2005	Anstellung als Assistenzärztin in der Belegabteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Herz-Jesu- Krankenhaus Dernbach