

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen
Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Leiter: Professor Dr. T. Risler

Prävention der Kontrastmittelnephropathie durch intravenöse Hydratation

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MATTHIAS BERNHARD HEEDE
aus Düsseldorf

2002

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. C. Erley

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. P. L. Pereira

Für meine Eltern

Radschläger wolle mer blieve,
wie jeck et de Minsche och drieve.

Hans Müller-Schlösser

INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
DIE KONTRASTMITTEL-INDUZIERTE NEPHROPATHIE	1
<i>Definition</i>	1
<i>Epidemiologie</i>	2
<i>Risikofaktoren</i>	3
vorbestehende Niereninsuffizienz	3
Diabetes mellitus	3
weitere Risikofaktoren.....	4
<i>Ätiologie und Pathogenese</i>	5
Änderung der renalen Hämodynamik.....	6
Toxizität.....	6
<i>Prophylaxe</i>	7
Allgemeine Maßnahmen	7
Hämodialyse	7
Diuretika	8
Vasoaktive Substanzen.....	8
Mannitol	8
Hydratation	8
ZIELSETZUNG.....	9
STUDIENENTWURF	10
TEILNAHMEKRITERIEN	10
<i>Einschlußkriterien</i>	10
<i>Ausschlußkriterien</i>	10
AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG.....	11
PATIENTENVERSICHERUNG	11
VORZEITIGE BEENDIGUNG DER STUDIE	11
STUDIENAUFBAU	12
METHODEN	14
BESTIMMUNG DER GLOMERULÄREN FILTRATIONSRATE (GFR).....	14

<i>Einleitung</i>	14
Grundlagen	14
GFR-Marker	14
Clearancebestimmung	15
<i>Messung der GFR bei den Studienpatienten</i>	16
<i>Röntgenkontrastmittel</i>	17
HORMONE	18
WEITERE LABORPARAMETER.....	18
STATISTISCHE ANALYSEVERFAHREN	19
PATIENTENCHARAKTERISTIKA ZU STUDIENBEGINN	20
ERGEBNISSE	22
Glomeruläre Filtrationsrate	22
Akutes Nierenversagen.....	26
Hormone	27
DISKUSSION	28
EINSCHÄTZUNG DES RISIKOPROFILS	29
Nierenfunktion.....	30
Diabetes mellitus	30
Medikation.....	31
BEWERTUNG	31
ZUSAMMENFASSUNG	32
LITERATURVERZEICHNIS	34
DANKSAGUNG	44
LEBENS LAUF	45

EINLEITUNG

Intravenös verabreichbare, jodhaltige Röntgenkontrastmittel sind seit ihrer Einführung in den 1920er Jahren ein fester Bestandteil moderner radiologischer Diagnostik (66).

DIE KONTRASTMITTEL-INDUZIERTE NEPHROPATHIE

Nach parenteraler Gabe von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln im Rahmen von diagnostischen und/oder therapeutischen radiologischen Interventionen kann es zu einer Abnahme der Nierenfunktion kommen, die bis zu einem akuten Nierenversagen führen kann. Diesen Zusammenhang zwischen intravasal applizierter Kontrastmittelmenge und eingeschränkter Nierenfunktion wird allgemein als Kontrastmittelneuropathie bzw. als Kontrastmittel-induziertes akutes Nierenversagen bezeichnet. Bereits in einer Fallbeschreibung von 1942 wurde ein solcher Zusammenhang dokumentiert (69).

Definition

Die Diagnose einer Kontrastmittelneuropathie besteht bei Verschlechterung der Nierenfunktion, wenn eine Kontrastmittelexposition vorausgegangen ist und andere Ursachen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion ausgeschlossen wurden (26). Üblicherweise wird die Nierenfunktion anhand von klinisch-chemischen Laborparametern charakterisiert. Wichtigste Werte hierbei sind die Serumkonzentrationen der harnpflichtigen Substanzen Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin und die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), welche über die totale Plasma-Clearance bestimmt wird. Die Definition der Kontrastmittelneuropathie über die Laborparameter ist in der Literatur uneinheitlich:

Von den meisten Autoren wird die Kontrastmittelneuropathie über eine Zunahme des Serum-Kreatinins um 25% des Ausgangswertes, bzw. einen absoluten Anstieg um $\geq 0,5$ mg/dl ($44,2 \mu\text{mol/l}$) innerhalb von 48 Stunden nach erfolgter Kontrastmittelapplikation definiert (5;11;45;54;78;81;87;91). Oft werden auch Anstiege des Serum-Kreatinins von 50% des Ausgangswertes, bzw. von $\geq 1,0$ mg/dl ($88,4 \mu\text{mol/l}$) innerhalb von 48 Stunden

nach Kontrastmittelgabe verwendet (20;35;53;55;67;75). Einige Arbeitsgruppen sprechen bereits bei einem Kreatininanstieg von $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) von einer Kontrastmittelneuropathie (42;47;64;85). Neben diesen am häufigsten verwendeten Definitionen findet man in der Literatur eine Reihe von anderen laborchemischen Schwellenwerten, bei deren Auftreten von einer Kontrastmittelneuropathie gesprochen wird. Dabei werden sowohl proportionale als auch absolute Veränderungen von Plasma- bzw. Serumkonzentrationen verschiedener Parameter untersucht.

Epidemiologie

Die Kontrastmittelneuropathie ist eine der häufigsten Ursachen eines im Krankenhaus erworbenen akuten Nierenversagens (39;60).

Die uneinheitliche Definition der Kontrastmittelneuropathie und die Tatsache, daß einzelne Patienten ein unterschiedliches Risikoprofil für die Entstehung dieser Nierenfunktionsstörung aufweisen, führt zu einer breiten Streuung der Angaben bezüglich der Inzidenz. In einer Vielzahl von Studien wurden unterschiedliche Patientenkollektive auf ihr Risiko, eine Kontrastmittelneuropathie zu entwickeln, untersucht. Im Rahmen dieser Studien wurden auch Patientengruppen mit mehr als einem Risikofaktor beobachtet, so daß eine allgemeingültige Angabe zur Inzidenz kaum möglich ist. Deshalb ist es notwendig, die jeweiligen Risikogruppen getrennt von einander zu beobachten.

Bei Patienten, die über eine normale Nierenfunktion verfügen und bei denen kein Diabetes mellitus vorbesteht (sogenannte „low-risk Patienten“ (78)), finden sich Angaben zur Inzidenz zwischen 0% und 12% (42;47;55;64;67;73;78).

Die Inzidenzen nehmen zu, sobald die Patienten ein oder mehrere Risikofaktoren haben: bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden Zahlen zwischen 7% und 50% angegeben (5;20;47;54;58;78;81;84;85).

Das Risiko potenziert sich, sobald zur vorbestehenden Niereninsuffizienz ein Diabetes mellitus hinzukommt, oft im Sinne einer diabetischen Nephropathie (sogenannte „high-risk Patienten“): in solchen Fällen werden Inzidenzen von bis zu 95% verzeichnet (45;54;73;76). Weitere Untersuchungen behandeln den Einfluß von Art und Menge des

eingesetzten Röntgenkontrastmittels. So finden sich höhere Inzidenzen beim Einsatz von ionischen (hoch-osmolaren) im Vergleich zu nicht-ionischen (nieder-osmolaren) Röntgenkontrastmitteln, sowie bei größeren Kontrastmittelvolumina (18;35;46;53;53;75;84).

Risikofaktoren

vorbestehende Niereninsuffizienz

Für die Entstehung einer Kontrastmittelneuropathie gibt es eine Reihe von prädisponierenden Faktoren. Der in der vorliegenden Literatur wesentliche und gleichzeitig wichtigste, unabhängige Risikofaktor ist eine vorbestehende Niereninsuffizienz (10;13;15;21;26;36;58;88). Eine renale Funktionsbeeinträchtigung führt zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Röntgenkontrastmitteln. In der Folge kommt es zwar zu einer geringeren Konzentration des Kontrastmittels in der Niere, aber auch zu einer entsprechend längeren Exposition dieser Agenzien im vorgeschädigten Nierenparenchym.

Desweiteren werden in der Literatur abhängige, additive Risikofaktoren angegeben. Sie können das Risiko für ein Auftreten einer Kontrastmittelneuropathie bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz erhöhen, bei Nierengesunden jedoch kaum.

Diabetes mellitus

Es ist allgemein anerkannt, daß Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und einem gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus (z. B. bei diabetischer Nephropathie) ein signifikant erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Kontrastmittelneuropathie aufweisen. Über das Risikoprofil von Patienten, die an einem Diabetes mellitus leiden, aber über eine noch uneingeschränkte Nierenfunktion verfügen, finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben: während einige Autoren einen Diabetes mellitus als unabhängigen Risikofaktor einstufen (1;18;38;47;57;63;73), wird in neueren Studien lediglich von einem additiven Effekt gesprochen (21;36;61;67;79;89).

weitere Risikofaktoren

Weitere Risikofaktoren sind hohe Kontrastmittelvolumina, Dehydratation, höheres Lebensalter, verminderte renale Funktionsreserve, aktuelle Medikation von anderen nephrotoxischen Medikamenten (NSAIDs, ACE-Hemmer, Cisplatin, Methotrexat, Amphotericin, Aminoglykoside, etc.), Wiederholungsuntersuchungen innerhalb von 72 Stunden und ein erhöhter Hämatokritwert (26;36). Intraarterielle Gabe von Kontrastmitteln scheint mit einem höherem Risiko verbunden zu sein, als die intravenöse Applikation (58). Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV scheint das Risiko ebenfalls zu erhöhen. Bei einer entsprechenden Studie betrug die Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie bei azotämischen Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV 71% (84). Unklar bleibt der Einfluß von Proteinurie, Leberinsuffizienz und Hyperurikämie auf das Risiko für die Entstehung der Kontrastmittelnephropathie (58). Unterschiedliche Angaben finden sich über das Multiple Myelom als Risikofaktor (9;56;68;70). Das Multiple Myelom als solches stellt keinen Risikofaktor dar. Im Verlauf einer derartigen Erkrankung können allerdings Situationen entstehen, die eine Kontrastmittelnephropathie begünstigen können, zum Beispiel eine Hyperkalzämie oder ein renaler Diabetes insipidus mit Dehydratation.

Auch die Präeklampsie kann sich klinisch unter anderem in Hypovolämie und einer gering- bis mäßiggradigen Niereninsuffizienz manifestieren und auf diese Weise ein Risikofaktor für das Entstehen einer Kontrastmittelnephropathie darstellen (19).

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion wirkt sich die Art des Kontrastmittels nicht auf die Entstehung einer Kontrastmittelnephropathie aus. Allerdings findet sich ein höheres Risiko beim Einsatz von ionischen im Vergleich zu nicht-ionischen Kontrastmitteln bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz (48).

Über die jeweilige Gewichtung der additiven Risikofaktoren gibt es in der Literatur keine einheitlichen Angaben. Daher ist es schwierig, ein genaues, individuelles Risikoprofil für den einzelnen Patienten zu erstellen.

Tabelle 1: Übersicht: Risikofaktoren der Kontrastmittelnephropathie

unabhängiger Risikofaktor:

vorbestehende Niereninsuffizienz

abhängige Risikofaktoren:

Diabetes mellitus

Dehydratation

Proteinurie

Multiples Myelom, Paraproteinurie

Präeklampsie

erniedrigtes effektives arterielles Volumen

verminderte renale Funktionsreserve

höheres Lebensalter

nephrotoxische Medikamente

hohe Kontrastmittelvolumina (>200 ml)

Wiederholungsuntersuchungen an aufeinanderfolgenden Tagen

Erhöhung des Hämatokritwerts

Hyponatriämie

Herzinsuffizienz

Leberinsuffizienz

Ätiologie und Pathogenese

Die Pathogenese der Kontrastmittelnephropathie konnte bislang nicht vollständig aufgezeigt werden. Bei ihrer Entstehung spielen aber sehr wahrscheinlich folgende Mechanismen eine wesentliche Rolle (44;45): transiente regionale renale Ischämie, direkte tubuläre Toxizität und tubuläre Obstruktion.

Änderung der renalen Hämodynamik

Der vaskulären Ischämie wird eine besonders große Rolle in der Entstehung einer Kontrastmittelneuropathie zugeschrieben. Änderungen der renalen Hämodynamik, wie sie umgehend nach Kontrastmittel-Injektion auftreten, sind von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben worden. Nicht alle Gefäßsysteme aber reagieren gleich auf die Injektion hyperosmolarer Substanzen. Im Muskelgewebe tritt zunächst eine kurze Vasokonstriktion auf, die von einer prolongierten Vasodilatation abgelöst wird. Ganz im Gegensatz dazu reagiert das Nierengewebe: dort folgt einer initialen Vasodilatation eine prolongierte Vasokonstriktion (72).

Die Erkenntnis dieses Unterschiedes ist für das Verständnis der renalen Ischämie als zentraler Pathomechanismus der Kontrastmittelneuropathie von entscheidender Bedeutung. Vasokonstriktive Mediatoren wie Calcium, Adenosin, Sauerstoffradikale, Angiotensin II, Endothelin und renale Prostaglandine werden für diesen Effekt in Erwägung gezogen.

Röntgenkontrastmittel besitzen eine höhere Viskosität und Osmolalität als das Blutplasma. Dies wirkt sich auch auf die Mikrozirkulation aus. Die kapilläre Erythrozytengeschwindigkeit nimmt nach Kontrastmittelgabe deutlich ab. Dies beruht auf einer kurzzeitigen Zunahme der Blutviskosität (7) und einer gesteigerten Erythrozytenaggregation (51).

Der tubuloglomeruläre Feedback spielt eine weitere große Rolle im Pathomechanismus der Kontrastmittelneuropathie. Durch das anflutende Kontrastmittel steigt die Osmolarität der Tubulusflüssigkeit im Bereich der Macula densa an. Über den tubuloglomerulären Feedback wird dadurch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) über die vermehrte Ausschüttung von Renin aktiviert. Eine Folge davon ist eine Verminderung der GFR.

Toxizität

Eine direkte Tubulotoxizität von Röntgenkontrastmitteln konnte in experimentellen Versuchsanordnungen mit Zellkulturen von renalen Epithelien gezeigt werden. Es ergab sich: je größer die Kontrastmittelkonzentration, desto mehr Zellen sterben ab (3). Es ist zu vermuten, daß Sauerstoffradikale an der Pathogenese der Kontrastmittelneuropathie beteiligt sind (86). Desweiteren konnte zellbiologisch nachgewiesen werden, daß nicht-

ionische gegenüber ionischen Kontrastmitteln eine niedrigere Toxizität besitzen (37). Klinisch konnte dieser Effekt auf das Tubulussystem durch die vermehrte Ausscheidung entsprechender Markersubstanzen im Urin, z. B. κ -/ λ -Ketten und α_1 -Mikroglobulin für den proximalen Tubulus und Tamm-Horsfall-Protein für den distalen Tubulus belegt werden (6).

Prophylaxe

Da eine kausale Therapie der Kontrastmittelneuropathie bisher nicht möglich ist, kommt der Prävention eine besonders große Bedeutung zu.

Allgemeine Maßnahmen

Die naheliegendste Maßnahme ist der Verzicht auf eine Kontrastmittelgabe. So ist gerade bei Hochrisiko-Patienten die Indikation einer radiologischen Untersuchung mit dem Einsatz von Röntgenkontrastmitteln besonders streng zu stellen. Es sollte überlegt werden, ob nicht auch Ausweichuntersuchungen zu Verfügung stehen, um eine Kontrastmittelexposition generell vermeiden zu können. Ist eine Kontrastmittelgabe unumgänglich, sollte die Kontrastmittelmenge so gering wie möglich gehalten werden (18). Desweiteren können prinzipiell die pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Röntgenkontrastmitteln dahingehend beeinflußt werden, die Elimination zu beschleunigen und/oder die toxischen Effekte zu antagonisieren.

Hämodialyse

Die prophylaktische Hämodialyse unmittelbar nach Kontrastmittelexposition stellt zwar eine geeignete Methode zur Elimination des Kontrastmittels dar, die Wirksamkeit ist aber nicht erwiesen. Es wurde sogar ein negativer Einfluß auf den Verlauf der Kontrastmittelneuropathie beobachtet (12;49;57).

Diuretika

Die prophylaktische Gabe von Diuretika hat keinen protektiven Effekt, auch hier wurden in prospektiven Studien eher ungünstige Einflüsse festgestellt, da eine Volumendepletion nicht sicher auszuschließen war (81;90).

Vasoaktive Substanzen

Weitere Präventionsansätze beziehen sich auf die durch Röntgenkontrastmittel verursachte Vasokonstriktion. Es wird hierbei versucht, die bereits oben genannten vasokonstriktorisches Mediatoren medikamentös zu antagonisieren. Dabei scheint die Gabe von Prostaglandin E₁ (43) (22;24;27;29;44) und Calcium-Antagonisten (22) den Verlauf günstig zu beeinflussen, wobei der Einsatz von Calcium-Antagonisten in großen Studien zu unterschiedlichen Resultaten führte (8). Über die prophylaktische Gabe des Adenosinantagonisten Theophyllin liegen mehrere Studien vor, die einen wirkungsvollen Effekt belegt haben (28). Mit dem Einsatz von Acetylcystein (ACC) als Antioxidans konnte in einer kürzlich veröffentlichten, wenn auch nicht unumstrittenen Studie auf einen möglichen prophylaktischen Effekt hingewiesen werden (76;86).

Mannitol

Uneinheitliche Angaben finden sich über den protektiven Effekt einer Mannitoltherapie. Die Ergebnisse größerer prospektiver Studien weisen eher auf einen schlechten Einfluß von Mannitol bei diabetischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hin (71;80;81;92).

Hydratation

Eine in der Literatur immer wieder als wichtig eingestufte Maßnahme ist die Hydratation (10;15;21;26;36;38;42;58;65;77;79;81;85). Im Rahmen einer parenteralen Volumenexpansion scheint es hierbei günstig, anstelle der oft verwendeten isotonen (0,9%) eine hypotone (0,45%) Kochsalzlösung zu verwenden, um eine Diurese zu induzieren und um der Hyperosmolarität des Röntgenkontrastmittels entgegenzuwirken (15;26).

ZIELSETZUNG

Von zahlreichen Autoren wird eine ausreichende Hydratation vor Kontrastmittelexposition als wichtiger Bestandteil der Prophylaxe einer Nierenfunktionsstörung empfohlen. Bisher wurde jedoch noch nicht untersucht, in welcher Form diese Hydratation erfolgen muß, um eine bestmögliche Vorbeugung der Kontrastmittelnephropathie zu erzielen. Die sich dabei stellenden Fragen nach Zeitraum der Hydratation, Volumen und Applikationsweise (enteral versus parenteral) sind Gegenstand der vorliegenden Studie.

STUDIENENTWURF

TEILNAHMEKRITERIEN

Die Eignung der Patienten wurde gemäß den Teilnahme Kriterien anhand der Krankenakten, dem körperlichen und klinisch-chemischen Untersuchungsbefund und dem subjektiven Befinden festgestellt.

Einschlußkriterien

Voraussetzungen für die Teilnahme von Patienten beiderlei Geschlechts an vorliegender Studie war ein Alter von 18 Jahren oder älter, mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion. Als Grenze für eine normale Nierenfunktion wurde eine Serum-Kreatinin-Konzentration von $<1,3$ mg/dl ($115 \mu\text{mol/l}$) festgelegt. Die Serum-Kreatinin-Konzentration sollte jedoch $4,0$ mg/dl nicht überschreiten. Die Patienten sollten im Rahmen ihrer radiologischen Untersuchung (zum Beispiel Coronarangiographie, Perkutane Transluminale Coronarangioplastie (PTCA), Computertomographie, etc.) eine intravenöse Röntgenkontrastmittelbelastung von >80 ml erhalten.

Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien waren eine Serum-Kreatinin-Konzentration von $>4,0$ mg/dl ($354 \mu\text{mol/l}$), ein nephrotisches Syndrom, eine präterminale Niereninsuffizienz, eine Herzinsuffizienz, eine relevante Leberinsuffizienz, hämodynamisch relevante Herzklappenfehler, eine mögliche Schwangerschaft, bzw. fehlende sichere Kontrazeption, Stillzeit und/oder die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb innerhalb der vorangegangenen 30 Tage.

AUFKLÄRUNG UND EINWILLIGUNG

Bezüglich ihrer Mitwirkung an dieser Studie wurden alle Patienten vor Studienbeginn ausführlich über den zeitlichen Ablauf, mögliche unerwünschte Ereignisse und den persönlichen Nutzen aufgeklärt. Die Patienten wurden anschließend gebeten, eine schriftliche Einwilligung gemäß der anhängenden Einverständniserklärung abzugeben. Dieses Formular unterlag nicht dem Monitoring und ist aus Gründen des Datenschutzes in der Klinik bei den jeweiligen Patientenakten verblieben.

Zuvor hatte die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie gegeben.

PATIENTENVERSICHERUNG

Nach erfolgter Begutachtung durch die Ethikkommission der Universität Tübingen wurde gemäß § 40, Abs. 1, Nr. 8 und Abs. 3 AMG beim Gerling-Konzern, 50448 Köln (Versicherungsnummer: 70-526 6304) eine Probandenversicherung für den Zeitraum der Studie abgeschlossen.

VORZEITIGE BEENDIGUNG DER STUDIE

Jedem Patienten wurde die Möglichkeit gegeben, ohne Angabe von Gründen jederzeit aus der Studie auszusteigen. Die Prüfung beim einzelnen Patienten, wie auch die gesamte Prüfung konnte vom Leiter der klinischen Prüfung jederzeit unter Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden.

Im Verlauf der Studie kam es zu folgenden Ursachen, die zum Abbruch bei einzelnen Patienten führten:

- akute Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit notwendiger intensivmedizinischer Betreuung
- Beendigung der Studienteilnahme auf Wunsch des Patienten
- vorzeitige Entlassung des Patienten aus der stationären Behandlung

STUDIENAUFBAU

Alle Patienten wurden zu Beginn und während ihres stationären Aufenthaltes in der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen ausführlich körperlich und laborchemisch untersucht. Informationen über die aktuelle Medikation sowie über bestehende Begleiterkrankungen wurden erhoben. Aufgrund dieser Untersuchungsbefunde wurde gemäß der Teilnahme Kriterien die Eignung für eine Studienteilnahme durch die betreuenden Ärzte überprüft und festgestellt. Erfüllten die Patienten die Teilnahmebedingungen, wurden sie bezüglich einer möglichen Teilnahme befragt und ausführlich über Zielsetzung und Durchführung der Studie aufgeklärt. Nachdem sie ihr Einverständnis gegeben hatten, wurden sie in eine der drei Behandlungsgruppen randomisiert:

Jede Behandlungsgruppe beinhaltet als Basistherapie die Maßnahmen nach den Richtlinien der jeweils zuständigen Pflegestation bei Katheteruntersuchungen: Die Patienten mußten ab dem Vorabend der geplanten Untersuchung nüchtern bleiben, konnten aber Flüssigkeit (Mineralwasser, Tee o. ä.) zu sich nehmen. Zwei Stunden nach Beendigung des Kathetereingriffs wurden sie zum Trinken angehalten.

Die Ein- und Ausfuhr wurde ab 20:00 Uhr des Vorabends für 24 Stunden bei allen Patienten kontrolliert. Über diesen Zeitraum wurde der Urin gesammelt und im Zentrallaboratorium des Universitätsklinikums Tübingen auf Albumin, Kreatinin, Natrium, Kalium und Eiweiß untersucht. Nachfolgend sind die zusätzlichen Hydratationsmaßnahmen im Rahmen der Studie aufgelistet:

Gruppe 1, Bolusinfusion:

Die Patienten dieser Gruppe erhielten eine Bolusinfusion von 150 ml Glucose 5% und 150 ml NaCl-Lösung 0,9% direkt während der Kontrastmittelgabe. Zusätzlich haben sie ca. 1 l Flüssigkeit vor und ca. 1,5-2 l Flüssigkeit nach der Kontrastmitteluntersuchung getrunken (Gesamtvolumen 3000 ml/24h).

Gruppe 2, Langzeitinfusion:

Die Patienten der Behandlungsgruppe 2 erhielten eine intravenöse Mischbeutelinfusion bestehend aus 250 ml NaCl 0,9% und 750 ml Glucose 5%,

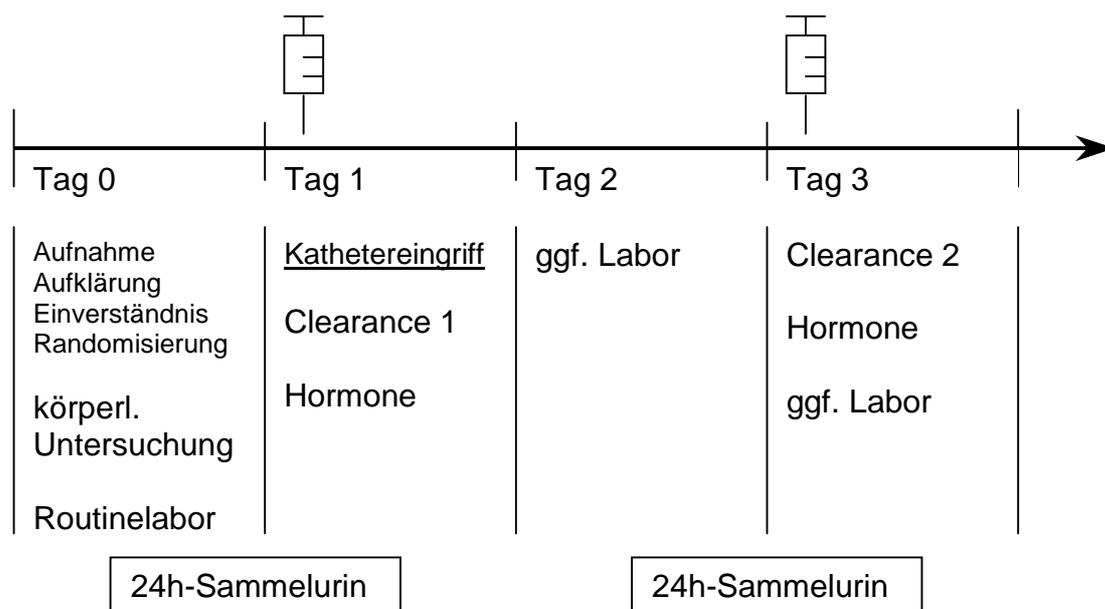
die jeweils über 12 Stunden vor und nach der Kontrastmittelgabe gegeben wurde. Der Patient trank während der 12 Stunden nach dem Kathetereingriff noch circa 1000 ml Flüssigkeit, erhielt also ein Gesamtvolumen von circa 3000 ml in 24 Stunden.

Nach der Katheteruntersuchung wurden die für die Clearancemessung notwendigen Daten (Körpergewicht, Körpergröße; Injektionszeitpunkt, Jodkonzentration und applizierte Menge des Kontrastmittels) aus dem Katheterprotokoll übernommen. Der Injektionszeitpunkt wurde festgelegt zur Zeitmitte der Katheteruntersuchung (Anfangs- und Endzeit des Eingriffes waren aus dem Katheterprotokoll ersichtlich). Anschließend wurden die Blutentnahmen für die erste Clearancemessung (Röntgen-Fluoreszenz-Technik) durchgeführt.

Zusätzlich erfolgten Blutentnahmen zur Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität von Angiotensin II und Endothelin.

Zwei Tage nach der Katheteruntersuchung wurde erneut eine Clearancemessung und Hormonbestimmung durchgeführt.

Abbildung 1: Zeitplan



METHODEN

BESTIMMUNG DER GLOMERULÄREN FILTRATIONSRATE (GFR)

Einleitung

Grundlagen

Die Beseitigung von Stoffwechselendprodukten wie Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin aus dem Blutplasma ist eine der Hauptfunktionen der Niere. Für die Bewerkstelligung dieser Aufgabe besitzt die erwachsene, menschliche Niere etwa 2 Millionen Nephrone. Bei diesem Reinigungsvorgang wird zunächst Primärharn gebildet, der durch Filtration des Blutplasmas an den glomerulären Kapillarschlingen entsteht und in die Bowman'sche Kapsel abgepreßt wird. Auf diese Weise entsteht pro Tag (24 Stunden) circa 180 Liter Primärharn, der hauptsächlich aus Blutplasma ohne Makromoleküle (z. B. Proteine) besteht. Substanzen mit einem Molekulargewicht von >65 kDa werden physiologischerweise nicht filtriert. Während der Passage des Primärharns durch das Tubulussystem des Nephrons werden Wasser und noch brauchbare Plasmabestandteile wie Aminosäuren, Glucose und Elektrolyte resorbiert und dem Blutkreislauf wieder zugeführt. Dabei werden ca. 99% des Primärharns resorbiert. Übrig bleiben ungefähr 1-2 Liter Endharn als konzentrierte Lösung von Abfallstoffen, welche über die Blase ausgeschieden werden. Die Menge Primärharn, die pro Minute in den Glomeruli des gesamten Nierenparenchyms – also in beiden Nieren – entsteht wird als Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bezeichnet.

GFR-Marker

Ein Abfall der GFR wird bei vielen Nephropathien beobachtet. Durch pharmakologische und/oder diätetische Maßnahmen wird versucht, diesen Abfall zu verhindern bzw. zu verzögern. Die Bestimmung der GFR ist deshalb zur Beurteilung der Nierenfunktion und als Erfolgskontrolle unerlässlich. Sie wird bestimmt, indem man die Plasma-Clearance eines GFR-Markers mißt. Dieser kann eine im natürlichen Stoffwechsel vorkommende Substanz sein (endogen, z. B. Kreatinin) oder auch iatrogen appliziert werden (exogen; z. B. Inulin, $^{51}\text{Cr-EDTA}$, nicht-ionische jodhaltige

Röntgenkontrastmittel wie Iohexol, etc.).

Um mit einem solchen Marker die GFR korrekt bestimmen zu können, müssen im Idealfall folgende Bedingungen an ihn gestellt werden:

Ein GFR-Marker sollte

- glomerulär frei filtrierbar sein
- nicht an Plasmaproteine gebunden sein
- tubulär weder resorbiert, sezerniert noch metabolisiert werden
- nicht toxisch sein
- die GFR nicht beeinflussen

Clearancebestimmung

Die *Clearance* einer Substanz wird definiert als das Verhältnis der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Substanzmenge zur Plasmakonzentration der betreffenden Substanz. Die Clearance in ml/min steht somit für das pro Minute durch die Nieren fließende Plasmavolumen, welches von einer entsprechenden Markersubstanz komplett befreit wird. Sie wird ermittelt, indem man über eine bestimmte Zeit die ausgeschiedene Menge einer Substanz mißt (in der Regel im 24-Stunden-Sammelurin) und sie mit der gleichzeitig bestimmten Plasmakonzentration in nachfolgender Formel vergleicht:

$$C_x = \frac{\dot{V}_U \cdot [X]_U}{[X]_P}$$

C_x = Clearance von Substanz X

V_U = Urinzeitvolumen

$[X]_U$ = Menge von X im Urin

$[X]_P$ = Konzentration von X im Plasma

In der vorliegenden Studie wurde die GFR mit Hilfe von nicht-ionischen jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (z. B. Iohexol, Iopromid, etc.) als GFR-Marker bestimmt. Da

nicht-ionische jodhaltige Röntgenkontrastmittel ähnlich wie Inulin die oben genannten Eigenschaften eines GFR-Markers erfüllen, also die gesamte filtrierte Iohexolmenge im Endharn ausgeschieden wird, ist die gemessene Clearance gleich der GFR.

Da nicht-ionische jodhaltige Röntgenkontrastmittel außerdem ausschließlich über die Nieren eliminiert werden, bzw. der Anteil der extrarenalen Elimination quantitativ vernachlässigbar ist, kann die GFR über die Plasma-Clearance bestimmt werden: sie ist die gesamte applizierte Menge des Kontrastmittels (Q_{tot}) dividiert durch die Fläche unter der Plasma-Konzentrationskurve (AUC)(30):

$$Cl = \frac{Q_{tot}}{\int_0^{\infty} C(t) dt}$$

Die hier verwendete Methode, um die Konzentration von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel im Blutplasma zu messen, ist die Röntgen-Fluoreszenz-Technik. Im Allgemeinen findet diese Methode in der klinischen Diagnostik eine breite Anwendung – besonders wenn eine präzise Nierenfunktionsprüfung erfolgen muß (2;14;16;17;31-33;62;74;83). In vielen veröffentlichten Studien konnte gezeigt werden, daß diese Methode praktisch zu gleichen Ergebnissen wie der Goldstandard der Inulin-Clearance kommt (16).

Messung der GFR bei den Studienpatienten

Zur Bestimmung der sogenannten Iohexol-Clearance wurden den Patienten 150, 195 und 240 Minuten nach intravenöser Injektion eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels Blutproben entnommen (jeweils ca. 10 ml Blut mit einem Venenpunktionsbesteck aus einer Cubitalvene in ein mit EDTA versetztem Blutentnahmeröhrchen). Aufgrund des Konzentrationsabfalls von Iohexol im Blut über die angegebene Zeit kann die exakte glomeruläre Filtrationsrate des Patienten mit Hilfe des Röntgen-Fluoreszenz-Verfahrens (*Renalyzer PRX90™*, PROVALID AB, Lund, Schweden) berechnet werden. Die dazu

notwendigen Informationen über Körpergröße, Körpergewicht und Geburtsjahr wurden der Patientenakte entnommen, aus dem Katheterprotokoll wurden Daten über Applikationszeitpunkt, Menge und Jodgehalt des jeweils verwendeten Röntgenkontrastmittels gesammelt. Ebenso wurde der genaue Zeitpunkt der Blutentnahmen notiert.

Bei jedem Patient erfolgten jeweils zwei Messungen:

- die erste Messung an Tag 0 (Tag der Kontrastmitteluntersuchung), hierbei wurde das während der Katheteruntersuchung applizierte Röntgenkontrastmittel für die Erhebung der Plasma-Clearance genutzt (Zeitpunkt der Applikation, Jodgehalt und Volumen des Kontrastmittels waren bekannt).
- die zweite Messung an Tag 2 (48 Stunden nach Kontrastmitteluntersuchung), hierbei wurde dem Patienten erneut eine Menge von 10-20 ml Iohexol über einen Venenverweilkatheter in eine Unterarmvene im Bolus injiziert.

Nach Erhalt aller Blutproben wurden sie anschließend mit dem Renalyzer™ ausgewertet und die Plasma-Clearance bzw. die GFR bestimmt.

Röntgenkontrastmittel

Im Rahmen der radiologischen Untersuchung und der zweiten Kontrastmittelgabe sind folgende jodhaltige Röntgenkontrastmittel zur Anwendung gekommen:

- Iohexol (Omnipaque® , Nycomed, Schweden) in einer Konzentration von 350 mg Jod/ml
- Iopromid (Ultravist® , Schering AG, Deutschland) in einer Konzentration von 370 mg Jod/ml
- Ioxaglinsäure (Hexabrix® , Guerbet, Deutschland) in einer Konzentration von 320 mg Jod/ml
- Ioversol (Optiray® , Mallinckrodt Medical GmbH, Deutschland) in einer Konzentration von 350 mg Jod/ml

HORMONE

Die Plasma-Renin Aktivität (PRA) und die Konzentration von Angiotensin II im Plasma wurden mittels Radio-Immunassays bestimmt (Renin: Renin MAIA, Biochem Immunsystems; Angiotensin II: RIA Nichols Institute, San Juan Capistrano, USA.

Die Blutentnahme für Renin, Angiotensin II und Endothelin erfolgten in Kalium-EDTA-Blutentnahmeröhrchen. Diese wurden vorher für Angiotensin II und Endothelin zusätzlich mit 100 µl Aprotinin und 50µl Phenantrolin versetzt.

WEITERE LABORPARAMETER

Bei den beobachteten Patienten wurden die folgenden (Sicherheits-)Laborparameter durch das Zentrallaboratorium des Universitätsklinikums Tübingen regelmäßig bestimmt:

a) Hämatologie:

Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl und Differentialblutbild, Thrombozytenzahl

b) Blutchemie:

Harnstoff, Kreatinin, Gesamt-Bilirubin, Serum-GOT, Serum-GPT, Alkalische Phosphatase, γ -GT, Harnsäure, Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, Standardbikarbonat, Glucose, Cholesterin, Triglyceride

c) Urin-Status:

PH-Wert, Protein, Glucose

d) 24h-Sammelurin:

Der jeweils an Tag 1 und Tag 3 über 24 Stunden gesammelte Urin wurde auf folgende Parameter untersucht: Kreatinin/24h, Harnstoff/24h, Eiweiß/24h und Natrium/24h

Alle genannten Parameter wurden mit Routinemethoden bestimmt (i. d. R. mit Hitachi Multianalyzer™ 737, Japan; Eiweißbestimmung im Serum und Urin: Biuret-Methode; Elektrolyte: ionenselektive Elektroden; andere Substanzen Photometrie mit Reagenzien

der Firma Boehringer, Mannheim).

Das Blutbild wurde mit dem Culter Counter Modell S Plus™ der Firma Culter, Krefeld bestimmt.

Die Serum-Glucose-Konzentration wurde mit Hilfe eines Tests der Firma Merck, Darmstadt ermittelt (Glucose-Dehydrogenase-Reaktion).

STATISTISCHE ANALYSEVERFAHREN

Vor der Auswertung erfolgte eine statistische Beratung durch Herrn Christoph Meisner vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung (Direktor: Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Math. H.-K. Selbmann). Die nachstehend aufgeführten statistischen Methoden wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut ausgewählt.

Unterschiede der Glomerulären Filtrationsrate in den beiden Behandlungsgruppen wurden auf eine Gauss'sche Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests überprüft und mit dem T-test für unverbundene Stichproben analysiert. Die Unterschiede zwischen den Gruppen bei Serum-Kreatinin, Plasma-Renin-Aktivität, Angiotensin II, Endothelin und Urin-Natrium waren nicht normal-verteilt und wurden demzufolge mit dem U-Test von Wilcoxon-Mann-Whitney analysiert.

Die Auswertung erfolgte mit den Softwarepaketen GraphPad Prism™ (Version 3.00, GraphPad Software, San Diego, USA) und JMP™ (Version 3.1.6.2, SAS Institute Inc., Cary, USA). Alle Testverfahren sind zweiseitig.

PATIENTENCHARAKTERISTIKA ZU STUDIENBEGINN

Tabelle 2: Patientencharakteristika

	Gruppe 1 (Bolus)	Gruppe 2 (Infusion)
Patienten gesamt	20	19
- davon männlich	16	16
- davon weiblich	4	3
mittleres Alter in Jahren zum Zeitpunkt des Kathetereingriffs (\pm SD)	65 (\pm 9)	64 (\pm 9)
Art des Kathetereingriffs:		
- Coronarangiographie	6	7
- PTCA	13	9
- sonstige	1	3
mittlere Menge Kontrastmittel in ml (\pm SD)	205 (\pm 86)	217 (\pm 121)
mittlere Serum-Kreatininkonzentration in mg/dl (\pm SD) vor Studienbeginn	0,85 (\pm 0,14)	0,88 (\pm 0,21)
Patienten mit:		
- Diabetes mellitus Typ 1	0	0
- Diabetes mellitus Typ 2	3	5
- diabetogener Stoffwechsellage	1	1
- Herzinsuffizienz	0	1
- essentielle arterielle Hypertonie	13	10
- Niereninsuffizienz	0	0
- Schrumpfnieren	0	1
- diabetischer Nephropathie	0	1
Patienten mit laufender Behandlung mit:		
- Diuretika	5	6
- β -Rezeptoren-Blocker	13	16
- Calcium-Antagonisten	5	3
- ACE-Hemmer	10	8

An der Studie nahmen ursprünglich 77 Patienten teil (auf die Gruppen 1 und 2 verteilt), bei denen im Rahmen ihres Aufenthaltes auf den kardiologischen oder nephrologischen Stationen der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen eine Röntgenintervention mit Röntgenkontrastmitteleinsatz notwendig wurde. Hauptsächlich waren dies elektive Eingriffe wie Coronarangiographien, perkutane transluminale Coronarangioplastien (PTCA) und sonstige Kontrastmitteluntersuchungen (periphere arterielle Angiographien).

Abbildung 2: Patientencharakteristika im Studienverlauf

Anzahl Patienten	Gruppe 1	Gruppe 2	gesamt
ursprünglich	37	40	77
davon ausgeschieden wegen	17	21	38
- vorzeitig entlassen	12	11	23
- intensivmedizinische Behandlung	-	1	1
- eigener Wunsch	1	2	3
- technische Probleme	4	7	11
auswertbar	20	19	39

Nach Beendigung der Studie konnten die Daten von insgesamt 39 Patienten zur Auswertung gebracht werden. 38 Patienten schieden vorzeitig aus; sie verteilten sich wie folgt auf die schon genannten Gründe:

- akute Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit notwendiger intensivmedizinischer Betreuung aufgrund kardialer Probleme: n=1
- Beendigung der Studienteilnahme auf Wunsch des Patienten: n=3
- vorzeitige Entlassung des Patienten: n=23
- technische Probleme: n=11

Die Gründe für eine vorzeitige Entlassung vor Beendigung der kompletten Datenerhebung lagen in der Regel in den Untersuchungsbefunden der Katheteruntersuchungen. Wenn zum Beispiel im Rahmen einer Coronarangiographie eine Koronare Herzkrankheit ausgeschlossen werden konnte, so verließ der Patient am darauffolgenden Tag die Klinik. Da aber im Studienprotokoll eine weitere Clearancebestimmung zwei Tage nach der Kontrastmitteluntersuchung vorgesehen war und der stationäre Aufenthalt durch die Studie nicht verlängert werden sollte, schied der Patient somit für die Studie aus.

ERGEBNISSE

Glomeruläre Filtrationsrate

In Gruppe 1 (Bolus) betrug die mittlere GFR 119 ml/min (SD 27). 48 Stunden später ergab die zweite Clearancemessung eine mittlere GFR von 85 ml/min (SD 27).

Die mittlere Glomeruläre Filtrationsrate (im folgenden GFR) betrug am Tag der Katheteruntersuchung 101 ml/min (Standardabweichung (SD) 32) bei den Patienten der Gruppe 2 (Langzeitinfusion). Bei der zweiten Clearancebestimmung 48 Stunden nach erfolgter Katheteruntersuchung betrug die mittlere GFR 82 ml/min (SD 27).

Tabelle 3: Ergebnisse Gruppe 1 (Bolusinfusion)

Pat.-Nr.	Sex	Alter	Krea	ml KM	Einfuhr	GFR1	GFR2	IoDiff
2	m	77	1,0	350	3400	125	76	-49
5	m	55	0,6	200	3100	128	96	-32
22	m	57	0,8	180		137	109	-28
23	w	75	0,6	155	2250	120	105	-15
27	m	75	0,9	120	1500	114	62	-52
38	m	60	0,8	250	2800	121	90	-31
46	m	61	0,9	120	2750	107	62	-45
51	m	60	0,9	130		132	99	-33
60	w	75	0,9	178	2500	60	63	3
67	m	50	0,9	170	3900	135	121	-14
68	m	75	1,0	300	3500	99	121	22
69	m	56	0,8	130	1900	129	82	-47
72	w	70	0,6	150	3000	102	53	-49
73	m	67	1,0	360		144	122	-22
90	m	69	0,9	380	2100	171	64	-107
93	m	75	1,1	100		67	41	-26
101	w	70	0,7	200	2350	121	86	-35
105	m	55	0,9	180	3100	132	77	-55
108	m	64	0,9	290	2800	86	39	-47
113	m	56	0,7	160	2890	152	123	-29
Mean		65,2	0,85	205,2	2740	119,1	84,6	-34,6
SD		8,6	0,14	86,3	623	26,8	27,1	25,7

Tabelle 4: Ergebnisse Gruppe 2 (Langzeitinfusion)

Pat.-Nr.	Sex	Alter	Krea	ml KM	Einfuhr	GFR1	GFR2	IoDiff
1	m	72	0,6	192	4450	99	90	-9
3	m	61	0,7	270	3550	112	126	14
14	m	61	0,7	590	4300	72	31	-41
16	m	68	0,9	267	3650	84	71	-13
19	m	59	1,5	70		47	51	4
21	m	59	0,8	330	3700	89	93	4
26	m	58	0,9	128	5000	105	72	-33
29	m	67	0,8	148	3250	87	93	6
35	m	77	0,9	100	3000	130	66	-64
48	m	74	1,1	82	4000	119	117	-2
53	w	75	0,8	137	3350	90	94	4
54	w	63	1,2	148	3200	35	45	10
62	m	65	0,8	180	3450	132	92	-40
70	m	68	0,8	200		108	84	-24
79	m	36	0,9	340	2800	119	105	-14
104	m	69	1	240	3500	76	41	-35
106	m	54	0,6	250	4550	125	118	-7
109	m	62	0,9	150		177	105	-72
115	w	69	0,9	300	2700	108	72	-36
Mean		64,1	0,88	217,0	3653	100,7	82,4	-18,3
SD		9,3	0,21	121,3	653	32,1	27,1	25,0

Legende:

Pat.-Nr.	Patientenverschlüsselung (Nummern von 1-120)
Sex	Geschlecht des Patienten; m=männlich, w=weiblich
Alter	Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Kathetereingriffs
Krea	Serum-Kreatinin-Konzentration vor Studienbeginn in mg/dl
ml KM	Volumen des verabreichten Kontrastmittels in ml
Einfuhr	Flüssigkeitszufuhr insgesamt über 12 Stunden vor und nach dem Kathetereingriff in ml
GFR1	Iohexol-Clearance (=GFR) am Tag des Kathetereingriffs in ml/min
GFR2	Iohexol-Clearance (=GFR) zwei Tage nach dem Kathetereingriff in ml/min
IoDiff	absolute Differenz zwischen Io1 und Io2
Mean	arithmetisches Mittel
SD	Standardabweichung

Abbildung 3: KM-Clearancewerte der Gruppe 1 (Bolusinfusion)

jede Gerade repräsentiert die Daten eines Studienteilnehmers; die fettgedruckte Gerade markiert den Mittelwert

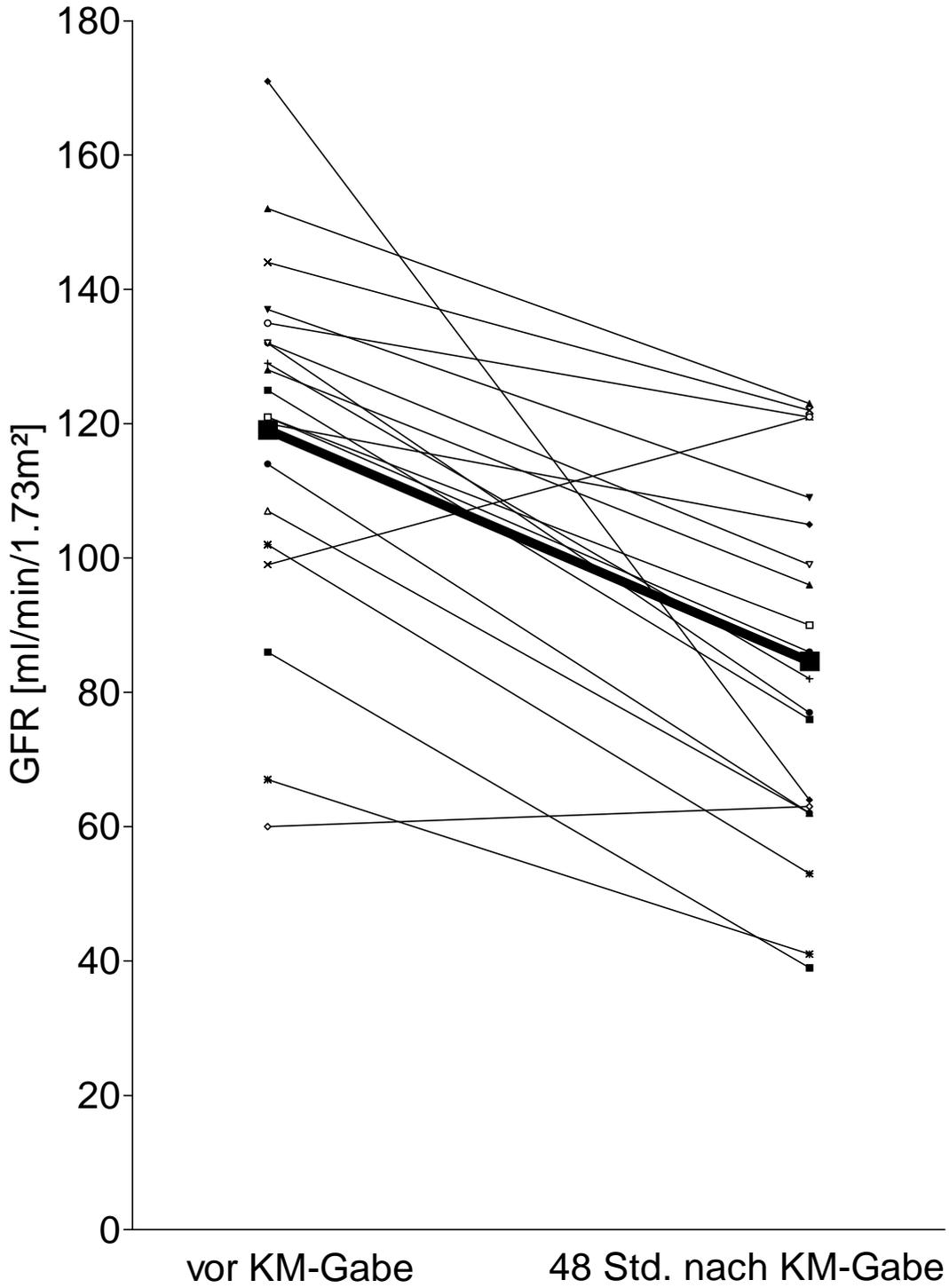
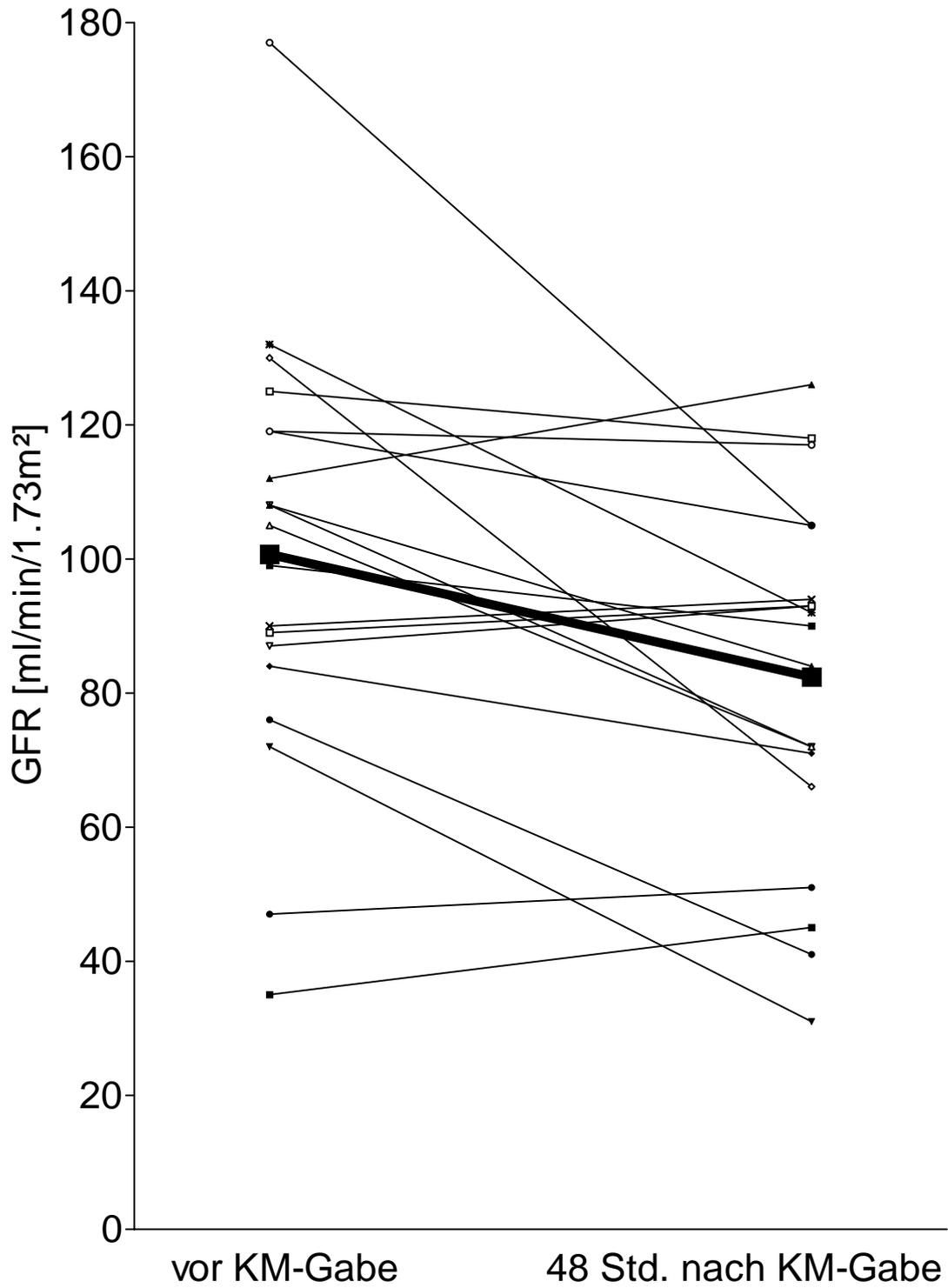


Abbildung 4: KM-Clearancewerte der Gruppe 2 (Langzeitinfusion)

jede Gerade repräsentiert die Daten eines Studienteilnehmers; die fettgedruckte Gerade markiert den Mittelwert



Demzufolge trat bei der Mehrheit der Patienten 48 Stunden nach dem Kathetereingriff eine Abnahme der GFR auf.

In Gruppe 1 waren es 18 von 20 (90%) Patienten, bei denen eine GFR-Abnahme verzeichnet wurde. Zwei Patienten hatten eine leichte Zunahme der GFR. 13 von 19 Patienten in Gruppe 2 (68%) hatten eine GFR-Reduktion, bei 6 Patienten zeigte sich auch hier eine leichte Zunahme der GFR.

Im Mittel reduzierte sich die GFR in Gruppe 1 um 34,6 ml/min (SD 25,7) und in Gruppe 2 um 18,3 ml/min (SD 25,0). Dieser Unterschied in der GFR-Abnahme ist signifikant ($p < 0,05$)

Zu Beginn der Studie hatte nur ein Patient (in Gruppe 2) einen erhöhten Serum-Kreatininspiegel von 1,5 mg/dl. Bei allen anderen Patienten lag die Serum-Kreatininkonzentration im Normbereich ($\leq 1,2$ mg/dl). In Gruppe 1 betragen die durchschnittlichen Kreatininwerte 0,85 mg/dl (SD 0,14). Sie betragen 0,88 mg/dl (SD 0,21) in Gruppe 2.

Die GFR nahm im Mittel bei Patienten der Gruppe 1 um 28,2% (SD 20,3) ab, bei Patienten der Gruppe 2 um 15,2% (SD 23,8).

Akutes Nierenversagen

Das Kontrastmittel-induzierte, akute Nierenversagen wurde in vorliegender Studie als Abnahme der GFR um mindestens 25% des Ausgangswertes innerhalb von 48 Stunden nach erfolgter Katheteruntersuchung definiert. Nach dieser Definition besteht bei Patienten der Gruppe 1 in 13 von 20 Fällen eine Kontrastmittelnephropathie, somit eine Inzidenz von 65%. In Gruppe 2 haben 7 von 19 Patienten eine GFR-Abnahme von 25% oder höher. Das entspricht einer Inzidenz von 27,1%.

Bei diabetischen Patienten der Gruppe 1 ($n=4$) war durchschnittlich ein größerer Abfall der GFR zu beobachten, als bei diabetischen Patienten der Gruppe 2 ($n=6$; $\Delta GFR=50,8 \pm 3,5$ ml/min im Vergleich zu $\Delta GFR=10,7 \pm 22,3$ ml/min).

Bei keinem Studienteilnehmer wurde eine Hämodialyse-Behandlung notwendig.

Hormone

Die Ergebnisse der Hormonspiegelbestimmungen von Renin, Angiotensin II und Endothelin sind in Tabelle 5 aufgeführt. Durch die Flüssigkeitszufuhr vor und nach, bzw. während der Kontrastmittelgabe ist in beiden Behandlungsgruppen das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System supprimiert. Nach Normalisierung der Flüssigkeitsaufnahme steigen die Werte von Renin und Angiotensin II 48 Stunden nach der Kontrastmitteluntersuchung wieder an. Leichte Abfälle der Werte in beiden Gruppen finden sich hingegen bei Endothelin. Eine initiale Erhöhung der Endothelinkonzentration könnte auf eine Wirkung der Kontrastmittels zurückgeführt werden.

Tabelle 5: Ergebnisübersicht der wichtigsten Parameter

Parameter	Gruppe 1 (Bolus)	Gruppe 2 (Infusion)	p-Wert
GFR (ml/min/1,73m²)			
Ausgangswert	119±27	101±32	0,06
Änderung 48h nach KM-Gabe	-34,6±25,7	-18,3±25,0	<0,05
Plasma-Renin-Aktivität (µg/l/h)			
Ausgangswert	1,98±2,55	1,54±2,43	0,524
Änderung 48h nach KM-Gabe	8,03±8,66	4,62±6,46	0,209
Angiotensin II (pg/ml)			
Ausgangswert	12,19±6,83	9,37±5,98	0,181
Änderung 48h nach KM-Gabe	4,77±9,27	16,58±11,07	0,286
Endothelin (pg/ml)			
Ausgangswert	2,07±0,86	2,53±1,86	0,605
Änderung 48h nach KM-Gabe	-0,10±1,33	-0,32±1,91	0,843
Urin-Natrium (mmol/l; 24h)			
Ausgangswert	99,4±40,4	64,9±17,0	<0,02
Änderung 48h nach KM-Gabe	-24,2±41,2	4,2±33,3	0,451
Inzidenz KM-induziertes akutes Nierenversagen (abs./rel.)	13 (65%)	7 (27,1%)	0,605

DISKUSSION

Die Ergebnisse von sowohl experimentellen als auch klinischen Untersuchungen zeigen, daß die Dehydratation als kausaler Faktor der Kontrastmittelnephropathie anzusehen ist (23;25;29). Aus diesem Grunde wird im Rahmen einer Kontrastmitteluntersuchung vor einer forcierten Flüssigkeitskarenz gewarnt (77). Dabei geht man von einer bei dehydrierten Patienten verminderten Kontrastmittel-Ausscheidungsgeschwindigkeit aus, die die Konzentration und die tubuläre Kontaktzeit des Kontrastmittels erhöht. Wie bereits oben erwähnt, wird in der Literatur oft eine ausreichende Hydratation im engen zeitlichen Zusammenhang zu einer Kontrastmitteluntersuchung zur effektiven und vergleichsweise unaufwendigen Präventionsmaßnahme empfohlen (10;15;21;26;36;42;65;77;81;85).

Von mehreren Autoren wird dabei eine intravenöse Flüssigkeitsgabe mit hypoosmolarer Kochsalzlösung über einen Zeitraum von mehreren Stunden vor und nach einem Kathetereingriff praktiziert (10;15;26;77;81). Man beabsichtigt damit, die Eliminationshalbwertszeit des Röntgenkontrastmittels durch die gesteigerte Diurese zu verkürzen. Somit verringert sich auch die Kontaktzeit des Kontrastmittels in der Niere. Grundsätzlich kann durch eine Hydratation eine eventuell bestehende subklinische Dehydratation korrigiert werden. Desweiteren wird die Gefahr der Volumendepletion durch die kontrastmittel-induzierte osmotische Diurese verringert (10). Bislang fehlen kontrollierte Untersuchungen, die unterschiedliche Hydratationsprotokolle unter besonderer Berücksichtigung von Zeitraum und Darreichungsform der Flüssigkeitsgabe miteinander vergleichen.

In vorliegender Studie werden nun zwei Regime miteinander verglichen. Alle Patienten wurden im zeitlichen Zusammenhang zur Katheteruntersuchung zum Trinken angehalten. In Behandlungsgruppe 2 erhielten die Patienten zusätzlich eine Infusion aus 750 ml Glucose 5% und 250 ml NaCl 0,9% jeweils ca. 12 Stunden vor und nach dem Kontrastmitteleingriff zusätzlich zur oralen Flüssigkeitszufuhr von circa 1000 ml pro 24 Stunden.

Gerade bei Patienten, bei denen eine ambulante Kontrastmitteluntersuchung geplant ist, ist eine solch zeitlich aufwendige Flüssigkeitsgabe oft nicht möglich. Aus diesem Grunde wurde in unserer Studie ein Hydratationsprotokoll mit einer zeitlich enger begrenzten Flüssigkeitsgabe entworfen. Die Patienten in Behandlungsgruppe 1 erhielten

zusätzlich zur modifizierten oralen Hydratation eine Bolusinfusion von 300 ml 0,45%iger Kochsalzlösung genau während der Kontrastmittelexposition. Die kurzzeitige Volumenexpansion sollte bewirken, daß das gleichzeitig anflutende Kontrastmittel schneller renal eliminiert wird.

Unter diesen Bedingungen wurde bei den Patienten jeweils am Untersuchungstag und zwei Tage später die Kontrastmittel-Clearance mit der Röntgenfluoreszenztechnik durchgeführt und damit die Glomeruläre Filtrationsrate bestimmt (30). Bei dem überwiegenden Teil der Patienten stellten wir eine verminderte GFR am zweiten Tag nach der Untersuchung fest. Im Mittel reduzierte sich die GFR in Gruppe 2 um 18,3 ml/min (SD \pm 25,0) und in Gruppe 1 um 34,6 ml/min (SD \pm 25,7). Dieser Unterschied in der GFR-Abnahme ist signifikant ($p < 0,05$). Die Patienten der Gruppe 2 hatten im Durchschnitt eine größere Flüssigkeitszufuhr hatten als Gruppe 1 (3653 ml (SD \pm 653) im Vergleich zu 2740 ml (SD \pm 623)). Die Patienten beider Gruppen sind jedoch nahezu gleich hydriert, wie es anhand der Natrium-Ausscheidung ersichtlich ist. Die Natriummenge beträgt im 24h-Sammelurin in Gruppe 2 durchschnittlich 220,4 mmol (SD \pm 74,1), in Gruppe 1 durchschnittlich 219,2 mmol (SD \pm 66,2). Kein Studienteilnehmer wurde aufgrund seiner Kontrastmittelbelastung weder kurz- noch langfristig dialysepflichtig.

EINSCHÄTZUNG DES RISIKOPROFILS

Im Bezug auf das Risikoprofil der Patienten, eine Kontrastmittelnephropathie zu entwickeln, finden sich in den beiden Behandlungsgruppen wenig Unterschiede: mit 65 Jahren (SD 9) in Gruppe 1 und 64 Jahren (SD 9) in Gruppe 2 haben die Patienten ein ähnliches Durchschnittsalter. Allen Patienten wurde das Kontrastmittel intraarteriell appliziert. Die Patienten der Gruppe 2 erhielten durchschnittlich 12 ml mehr Kontrastmittel als die Patienten der Gruppe 1 (Gruppe 1: 205 ml (SD 86); Gruppe 2: 217 ml (SD 121)). Dieser Unterschied ist minimal und als klinisch nicht bedeutend einzuschätzen.

Nierenfunktion

Abgesehen von einer Ausnahme (Patient Nr. 19, Gruppe 2: Serum-Kreatinin an Tag 1: 1,5 mg/dl; an Tag 2: 1,2 mg/dl) hatten alle Patienten Ausgangs-Kreatininwerte im Normbereich: durchschnittlich 0,88 mg/dl (SD 0,21) in Gruppe 2 und 0,85 mg/dl (SD 0,14) in Gruppe 1. In einem Einzelfall in Gruppe 2 stieg der zweite Kreatininwert leicht in den pathologischen Bereich an (Patient Nr. 54, Gruppe 2: Serum-Kreatinin an Tag 1: 1,2 mg/dl; an Tag 2: 1,5 mg/dl). Jedoch verschlechterte sich seine GFR nicht, sondern stieg sogar an (GFR Tag 1: 35 ml/min; GFR Tag 2: 45 ml/min; Quote: +28,6%). Somit liegt bei diesem Patientenkollektiv eine vorbestehende Niereninsuffizienz als Risikofaktor nicht vor.

Diabetes mellitus

Ein weiterer Risikofaktor für das Entstehen einer Kontrastmittelneuropathie ist ein bestehender Diabetes mellitus.

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus verteilt sich auf die Behandlungsgruppen leicht unterschiedlich. So finden sich in der Gruppe 1 keine Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 1, drei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 und ein Patient mit diabetogener Stoffwechsellaage. Der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus beträgt hier 20%. In Gruppe 2 gibt es ebenfalls keinen Typ-1-Diabetiker, 5 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und ein Patient mit diabetogener Stoffwechsellaage (das entspricht einer Quote von etwa 32%). In der Literatur wird der Stellenwert des Diabetes mellitus als Risikofaktor nicht eindeutig bewertet. Es ist nicht klar, ob eine derartige Erkrankung das Risiko unabhängig oder lediglich in Zusammenhang mit einer vorbestehenden Niereninsuffizienz zu steigern vermag. Aktuellere Studien weisen einen Diabetes mellitus eher als abhängigen Risikofaktor aus (20;21;36;41;58;61;65;67;77;79;82;86;88;89). Da unser Patientenkollektiv mit einer Ausnahme (s.o.) keine Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion beinhaltet, scheidet nach letzterer Einschätzung der Risikofaktor Diabetes mellitus für die Patienten dieser Studie aus.

Medikation

Schließlich soll auf die während des Untersuchungszeitraums angewendete Medikation eingegangen werden.

Das Risiko der Studienpatienten, durch eine Behandlung mit Diuretika eine Kontrastmittelnephropathie zu erleiden, war in beiden Gruppen ähnlich. In Behandlungsgruppe 1 wurden 5 von 20 Patienten (25%), in Gruppe 2 wurden 6 von 19 (ca. 32%) Patienten während der laufenden Studie mit Diuretika behandelt.

In jeder Gruppe konnten etwa gleich viele Patienten von einem potentiell protektiven Effekt durch Calcium-Antagonisten profitieren. 5 Patienten der Gruppe 1 (25%) und 3 Patienten der Gruppe 2 (ca. 17%) nahmen zum Zeitpunkt der Studie Calcium-Antagonisten ein.

Daraus ergibt sich, daß sich potentiell protektive und potentiell aggressive Arzneimittelwirkungen sich in beiden Gruppen ungefähr ausgleichen. Desweiteren ist die Einnahme dieser Substanzen in beiden Gruppen in etwa gleich.

BEWERTUNG

Anhand dieser Daten läßt sich schlußfolgern, daß bei Patienten mit normaler Nierenfunktion die zusätzliche, intravenöse Applikation gemäß des Protokolls der Gruppe 2 besser im Stande ist, eine Kontrastmittelnephropathie zu verhindern, als das Hydratationsschema der Gruppe 1. Eine intravenöse Dauerhydratation dieser Art ist eine wirkungsvolle, unaufwändige und preiswerte Möglichkeit der Prävention der Kontrastmittelnephropathie.

ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung

Flüssigkeitszufuhr ist eine weitverbreitete Methode, um einen Abfall der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Kontrastmittelgabe (KM) entgegenzuwirken. Bislang gab es aber noch keine klinisch-kontrollierte Studie bezüglich der Effektivität und Eignung unterschiedlicher Applikationsschemata.

Methoden

38 Patienten mit einer normalen, bzw. leicht eingeschränkten Nierenfunktion (durchschnittliches Alter: 65 ± 9 Jahre, mittleres Serum-Kreatinin: $0,9 \pm 0,2$ mg/dl, mittlere GFR: 110 ± 31 ml/min/1,73m²), die im Rahmen einer elektiven angiographischen Untersuchung mindestens 80 ml niedrig-osmolares KM (Iopromid oder Iohexol) erhielten, wurden für eine der folgenden Behandlungsgruppen mit jeweils unterschiedlicher Hydratation randomisiert:

Gruppe 1: Volumenexpansion mit 300 ml hypoosmolarer Kochsalzlösung während der KM-Gabe (n=20, mittleres Serum-Kreatinin: $0,8 \pm 0,1$ mg/dl, mittlere GFR: 119 ± 27 ml/min/1,73m²);

Gruppe 2: parenterale Gabe von 2000 ml hypoosmolarer Kochsalzlösung innerhalb von 12 Stunden vor und nach der KM-Gabe (n=19, mittleres Serum-Kreatinin: $0,9 \pm 0,2$ mg/dl, mittlere GFR 101 ± 32 ml/min/1,73m²).

Den Patienten beider Gruppen wurde gestattet, zusätzlich Flüssigkeit nach der Angiographie zu trinken (ca. 1500 ml).

Die Teilnehmer der Gruppe 1 durften außerdem ca. 1 l Flüssigkeit vor der KM-Gabe trinken, so daß in beiden Gruppen eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz erzielt wurde. Die GFR wurde mittels der KM-Clearance (Renalyzer[®]) zum Ausgangspunkt und 48 Stunden nach Angiographie gemessen. Untersucht wurden die mittlere Veränderung der GFR 48 Stunden nach KM-Gabe und die Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie (KMIN). Die KMIN wurde definiert als ein Abfall der GFR um 25% des Ausgangswertes 48 Stunden nach KM-Gabe.

Ergebnisse

Patienten der Gruppe 1 zeigten eine signifikant ($p < 0,05$) höhere Abnahme der GFR (Δ GFR: $34,6 \pm 25,7$ ml/min/1,73m²) verglichen mit den Patienten der Gruppe 2 (Δ GFR: $18,3 \pm 25,0$ ml/min/1,73m²). Die Inzidenz einer KMIN war niedriger bei den Patienten der Gruppe 2 (27,1%) als bei denen der Gruppe 1 (65%). Bei keinem Studienteilnehmer ergab sich die Indikation zu einer Hämodialyse.

Schlußfolgerung

Die intravenöse Flüssigkeitszufuhr scheint bei Patienten mit normaler Nierenfunktion eine effektive und geeignete Methode zu sein, um einer Abnahme der GFR nach Kontrastmittelgabe vorzubeugen. Eine alleinige Volumenexpansion während der Kontrastmittelgabe erscheint nicht ausreichend, um eine Nierenaffektion zu verhindern.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Albert, S.G.; Shapiro, M.J.; Brown, W.W.; Goodgold, H.; Zuckerman, D.; Durham, R.; Kern, M.; Fletcher, J.; Wolverson, M.; Plummer, E.S. 1994
Analysis of radiocontrast-induced nephropathy by dual-labeled radionuclide clearance.
Invest. Radiol. 29[6], 618-623
2. Almén, T. 1994
Third Harry Fischer Lecture. Use of iohexol clearance to determine glomerular filtration rate.
Invest. Radiol. 29 Suppl 2, S2-S6
3. Andersen, K.J.; Christensen, E.I.; Vik, H. 1994
Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture.
Invest. Radiol. 29[11], 955-962
4. Andrade, L.; Campos, S.B.; Seguro, A.C. 1998
Hypercholesterolemia aggravates radiocontrast nephrotoxicity: protective role of L-arginine.
Kidney Int. 53[6], 1736-1742
5. Anto, H.R.; Chou, S.Y.; Porush, J.G.; Shapiro, W.B. 1981
Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency.
Arch. Intern. Med. 141[12], 1652-1656
6. Apelqvist, J.; Torffvit, O.; Agardh, C.D. 1996
The effect of the non-ionic contrast medium iohexol on glomerular and tubular function in diabetic patients.
Diabet. Med. 13[5], 487-492
7. Bach, R.; Jung, F. 1998
Optimales Röntgenkontrastmittel für die ambulante Koronarangiographie aus mikrozirkulatorischer Sicht.
Herz. 23[1], 35-41
8. Bakris, G.L.; Burnett, J.C.J. 1985
A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics.
Kidney Int. 27[2], 465-468
9. Baltzer, G.; Jacob, H.; Esselborn, H.; Gassel, W.D. 1978
Über den Einfluß jodhaltiger Kontrastmittel auf die Nierenfunktion bei Patienten mit multiplen Myelom. Eine retrospektive Studie.
Fortschr. Röntgenstr. 129[2], 208-211

10. Barrett, B.J. 1994
Contrast nephrotoxicity.
J. Am. Soc. Nephrol. 5[2], 125-137
11. Barrett, B.J.; Carlisle, E.J. 1993
Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media.
Radiology 188[1], 171-178
12. Berger, E.D.; Bader, B.D.; Bosker, J.; Risler, T.; Erley, C.M. 16-2-2001
Contrast media-induced kidney failure cannot be prevented by hemodialysis.
Dtsch. Med. Wochenschr. 126[7], 162-166
13. Berns, A.S. 1989
Nephrotoxicity of contrast media.
Kidney Int. 36[4], 730-740
14. Brändström, E.; Grzegorzcyk, A.; Jacobsson, L.; Friberg, P.; Lindahl, A.; Aurell, M. 1998
GFR measurement with iohexol and ⁵¹Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe.
Nephrol. Dial. Transplant. 13[5], 1176-1182
15. Brezis, M.; Epstein, F.H. 1989
A closer look at radiocontrast-induced nephropathy.
N. Engl. J. Med. 320[3], 179-181
16. Brown, S.C.; O'Reilly, P.H. 1991
Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard.
J. Urol. 146[3], 675-679
17. Brown, S.C.; O'Reilly, P.H. 1992
The estimate of glomerular filtration rate during urography. Acceptability of a nonionic contrast medium as a marker of renal function.
Invest. Radiol. 27[10], 774-778
18. Cigarroa, R.G.; Lange, R.A.; Williams, R.H.; Hillis, L.D. 1989
Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease.
Am. J. Med. 86[6 Pt 1], 649-652
19. Cotton, D.B. 1979
Radiocontrast-induced renal failure.
Lancet 2[8156-8157], 1378-1379
20. D'Elia, J.A.; Gleason, R.E.; Alday, M.; Malarick, C.; Godley, K.; Warram, J.; Kaldany, A.; Weinrauch, L.A. 1982

Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study.
Am. J. Med. 72[5], 719-725

21. Deray, G.; Jacobs, C. 1995
Radiocontrast nephrotoxicity. A review.
Invest. Radiol. 30[4], 221-225
22. Deray, G.; Martinez, F.; Cacoub, P.; Baumelou, B.; Baumelou, A.; Jacobs, C. 1990
A role for adenosine calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction.
Am. J. Nephrol. 10[4], 316-322
23. Erley, C.M.; Bader, B.D. 2000
Auswirkungen einer intravasalen Röntgenkontrastmittelgabe auf die Nierenfunktion - Risiken und Prävention.
Fortschr. Röntgenstr. 172, 791-797
24. Erley, C.M.; Burgert, K.; Langanke, J.; Osswald, H.; Risler, T. 1995
Kontrastmittel-induzierte Abnahme der GFR - Nephroprotektion durch Adenosinantagonisten.
Nieren-Hochdruckkr. 24, 459-460
25. Erley, C.M.; Duda, S.H. 1995
Nephropathie durch Kontrastmittel.
Dtsch. Med. Wochenschr. 120[22], 806-810
26. Erley, C.M.; Duda, S.H. 1997
Kontrastmittelnephropathie - Pathogenese und Prävention.
Aktuelle. Radiol. 7[4], 189-192
27. Erley, C.M.; Duda, S.H.; Rehfuss, D.; Scholtes, B.; Bock, J.; Muller, C.; Osswald, H.; Risler, T. 1999
Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline.
Nephrol. Dial. Transplant. 14[5], 1146-1149
28. Erley, C.M.; Duda, S.H.; Schlepckow, S.; Koehler, J.; Huppert, P.E.; Strohmaier, W.L.; Bohle, A.; Risler, T.; Osswald, H. 1994
Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application.
Kidney Int. 45[5], 1425-1431
29. Erley, C.M.; Heyne, N.; Rossmeier, S.; Vogel, T.; Risler, T.; Osswald, H. 1998
Adenosine and extracellular volume in radiocontrast media-induced nephropathy.
Kidney Int. Suppl. 67, S192-S194

30. Frennby, B. 1997
Use of iohexol clearance to determine the glomerular filtration rate. A comparison between different clearance techniques in man and animal.
Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 182, 1-63
31. Frennby, B.; Sterner, G.; Almen, T.; Hagstam, K.E.; Jacobsson, L. 1994
Determination of low glomerular filtration rate using iohexol clearance.
Invest. Radiol. 29 Suppl 2, S234-S235
32. Gaspari, F.; Perico, N.; Matalone, M.; Signorini, O.; Azzollini, N.; Mister, M.; Remuzzi, G. 1998
Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease.
J. Am. Soc. Nephrol. 9[2], 310-313
33. Gaspari, F.; Perico, N.; Ruggenti, P.; Mosconi, L.; Amuchastegui, C.S.; Guerini, E.; Daina, E.; Remuzzi, G. 1995
Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate.
J. Am. Soc. Nephrol. 6[2], 257-263
34. Goldfarb, S.; Spinler, S.; Berns, J.S.; Rudnick, M.R. 1993
Low-osmolality contrast media and the risk of contrast-associated nephrotoxicity.
Invest. Radiol. 28 Suppl 5, S7-10
35. Gomes, A.S.; Lois, J.F.; Baker, J.D.; McGlade, C.T.; Bunnell, D.H.; Hartzman, S. 1989
Acute renal dysfunction in high-risk patients after angiography: comparison of ionic and nonionic contrast media.
Radiology 170[1 Pt 1], 65-68
36. Haller, C.; Kübler, W. 19-3-1999
Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie: Pathogenese, Klinik, Prophylaxe.
Dtsch. Med. Wochenschr. 124[11], 332-336
37. Haller, C.; Schick, C.S.; Zorn, M.; Kubler, W. 1997
Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers.
Cardiovasc. Res. 33[3], 655-665
38. Heneghan, M. 1978
Contrast-induced acute renal failure.
AJR. Am. J. Roentgenol. 131[6], 1113-1115
39. Hou, S.H.; Bushinsky, D.A.; Wish, J.B.; Cohen, J.J.; Harrington, J.T. 1983
Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study.
Am. J. Med. 74[2], 243-248

40. Jakobsen, J.A.; Berg, K.J.; Kjaersgaard, P.; Kolmannskog, F.; Nordal, K.P.; Nossen, J.O.; Rootwelt, K. 1996
Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention.
Nephron 73[4], 549-556
41. Katzberg, R.W. 1997
Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity.
Radiology 204[2], 297-312
42. Kerstein, M.D.; Puyau, F.A. 1984
Value of periangiography hydration.
Surgery 96[5], 919-922
43. Koch, J.A.; Sketch, M.; Brinker, J.; Bernink, P.J.; PGE1-Studien-Gruppe. 1999
Prostaglandin E₁ zur Prophylaxe kontrastmittelinduzierter Nierenfunktionsstörung.
Fortschr. Röntgenstr. 170, 557-563
44. Kolonko, A.; Wiecek, A.; Kokot, F. 1998
The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents.
J. Nephrol. 11[3], 151-156
45. Kurnik, B.R.; Allgren, R.L.; Genter, F.C.; Solomon, R.J.; Bates, E.R.; Weisberg, L.S. 1998
Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy.
Am. J. Kidney Dis. 31[4], 674-680
46. Lautin, E.M.; Freeman, N.J.; Schoenfeld, A.H.; Bakal, C.W.; Haramati, N.; Friedman, A.C.; Lautin, J.L.; Braha, S.; Kadish, E.G.; Haramiti, N. 1991
Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media.
AJR. Am. J. Roentgenol. 157[1], 59-65
47. Lautin, E.M.; Freeman, N.J.; Schoenfeld, A.H.; Bakal, C.W.; Haramati, N.; Friedman, A.C.; Lautin, J.L.; Braha, S.; Kadish, E.G.; Sprayregen, S. 1991
Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors.
AJR. Am. J. Roentgenol. 157[1], 49-58
48. Lawrence, V.; Matthai, W.; Hartmaier, S. 1992
Comparative safety of high-osmolality and low-osmolality radiographic contrast agents. Report of a multidisciplinary working group.
Invest. Radiol. 27[1], 2-28
49. Lehnert, T.; Keller, E.; Gondolf, K.; Schaffner, T.; Pavenstadt, H.; Schollmeyer, P. 1998

Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency.

Nephrol. Dial. Transplant. 13[2], 358-362

50. Levy, E.M.; Viscoli, C.M.; Horwitz, R.I. 1996
The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis.
JAMA 275[19], 1489-1494
51. Liss, P.; Nygren, A.; Olsson, U.; Ulfendahl, H.R.; Erikson, U. 1996
Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney.
Kidney Int. 49[5], 1268-1275
52. Lund, G.; Einzig, S.; Rysavy, J.; Borgwardt, B.; Salomonowitz, E.; Cragg, A.; Amplatz, K. 1984
Role of ischemia in contrast-induced renal damage: an experimental study.
Circulation 69[4], 783-789
53. Lundqvist, S.; Holmberg, G.; Jakobsson, G.; Lithner, F.; Skinningsrud, K.; Stegmayr, B.; Hietala, S.O. 1998
Assessment of possible nephrotoxicity from iohexol in patients with normal and impaired renal function.
Acta Radiol. 39, 362-367
54. Manske, C.L.; Sprafka, J.M.; Strony, J.T.; Wang, Y. 1990
Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography.
Am. J. Med. 89[5], 615-620
55. Martin-Paredero, V.; Dixon, S.M.; Baker, J.D.; Takiff, H.; Gomes, A.S.; Busuttill, R.W.; Moore, W.S. 1983
Risk of renal failure after major angiography.
Arch. Surg. 118[12], 1417-1420
56. McCarthy, C.S.; Becker, J.A. 1992
Multiple myeloma and contrast media.
Radiology 183[2], 519-521
57. Moon, S.S.; Back, S.E.; Kurkus, J.; Nilsson-Ehle, P. 1995
Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function.
Nephron 70[4], 430-437
58. Morcos, S.K. 1998
Contrast media-induced nephrotoxicity--questions and answers.
Br. J. Radiol. 71[844], 357-365

59. Mudge, G.H. 1980
Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs.
Kidney Int. 18[5], 540-552
60. Nash, K.; Hafeez, A.; Abrinko, P.; Hou, S. 1996
Hospital Acquired Renal Insufficiency 1996.
J. Am. Soc. Nephrol. 7, 1376-1376
61. O'Meara, J.J.; Dehmer, G.J. 1997
Care of the patient and management of complications after percutaneous coronary artery interventions.
Ann. Intern. Med. 127[6], 458-471
62. O'Reilly, P.H.; Jones, D.A.; Farah, N.B. 1988
Measurement of the plasma clearance of urographic contrast media for the determination of glomerular filtration rate.
J. Urol. 139[1], 9-11
63. Old, C.W.; Lehrner, L.M. 1980
Prevention of radiocontrast induced acute renal failure with mannitol.
Lancet 1[8173], 885
64. Older, R.A.; Miller, J.P.; Jackson, D.C.; Johnsrude, I.S.; Thompson, W.M. 1976
Angiographically induced renal failure and its radiographic detection.
Am. J. Roentgenol. 126[5], 1039-1045
65. Oliveira, D.B. 1999
Prophylaxis against contrast-induced nephropathy.
Lancet 353[9165], 1638-1639
66. Osborne, E.D.; Sutherland, C.G.; Scholl, A.J.; Rowntree, L.G. 1923
Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodid.
JAMA 80[6], 368-373
67. Parfrey, P.S.; Griffiths, S.M.; Barrett, B.J.; Paul, M.D.; Genge, M.; Withers, J.; Farid, N.; McManamon, P.J. 1989
Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study.
N. Engl. J. Med. 320[3], 143-149
68. Peest, D. 1999
Multiples Myelom, 925-931
in: Alexander, K., Daniel, W. G., Diener, H.-C., Freund, M., Köhler, H., Matern, S, Maurer, H. H., Michel, B. A., Nowak, D., Risler, T., Schaffner, A., Scherbaum, W. A., Sybrecht, G. W., Wolfram, G., and Zeitz, M.:
Thiemes Innere Medizin: TIM.
1. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York

69. Pendergrass, E.P.; Chamberlain, G.W.; Godfrey, E.W.; Burdick, E.D. 1942
A survey of deaths and unfavorable sequelae following administration of contrast media.
Am. J. Radiol. 48, 741-762
70. Perillie, P.E.; Conn, H.O. 1958
Acute renal failure after intravenous pyelography in plasma cell myeloma.
JAMA 167[18], 2186-2189
71. Po, C.; Raja, R.; Einstein, A. 1992
Contrast nephrotoxicity (CN) with mannitol and furosemide (MF) in patients undergoing coronary angiography.
J. Am. Soc. Nephrol. 3, 728-728
72. Porter, G.A. 1994
Radiocontrast-induced nephropathy.
Nephrol. Dial. Transplant. 9 Suppl 4, 146-156
73. Robinson, T.; Waterhouse, K.; Becker, J.A. 1981
Renal failure induced by contrast material.
Urology. 18[1], 92-93
74. Rocco, M.V.; Buckalew, V.M.J.; Moore, L.C.; Shihabi, Z.K. 1996
Measurement of glomerular filtration rate using nonradioactive Iohexol: comparison of two one-compartment models.
Am. J. Nephrol. 16[2], 138-143
75. Rudnick, M.R.; Goldfarb, S.; Wexler, L.; Ludbrook, P.A.; Murphy, M.J.; Halpern, E.F.; Hill, J.A.; Winniford, M.; Cohen, M.B.; VanFossen, D.B. 1995
Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study.
Kidney Int. 47[1], 254-261
76. Safirstein, R.; Andrade, L.; Vieira, J.M. 2000
Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents - a new use for an old drug.
N. Engl. J. Med. 2000. Jul. 20. ;343. (3.):210. -2. 343[3], 210-212
77. Schmiedel, E. 1993
Kontrastmittelneuropathie - ein Beitrag zur Reduzierung des Untersuchungsrisikos.
Aktuelle Radiol. 3[4], 253-257
78. Schwab, S.J.; Hlatky, M.A.; Pieper, K.S.; Davidson, C.J.; Morris, K.G.; Skelton, T.N.; Bashore, T.M. 1989
Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent.
N. Engl. J. Med. 320[3], 149-153

79. Solomon, R. 1998
Contrast-medium-induced acute renal failure.
Kidney Int. 53[1], 230-242
80. Solomon, R.; D'Elia, J.; Mann, D. 1992
Prevention of contrast induced acute renal failure (CIARF) in high risk group.
J. Am. Soc. Nephrol. 3, 730-730
81. Solomon, R.; Werner, C.; Mann, D.; D'Elia, J.; Silva, P. 1994
Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents.
N. Engl. J. Med. 331[21], 1416-1420
82. Spångberg-Viklund, B.; Berglund, J.; Nikonoff, T.; Nyberg, P.; Skau, T.; Larsson, R. 1996
Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function?
Scand. J. Urol. Nephrol. 30[1], 63-68
83. Swan, S.Z.; Halstenson, C.E.; Kasiske, B.L.; Collins, A.J. 1996
Determination of residual renal function with iohexol clearance in hemodialysis patients.
Kidney Int. 49, 232-235
84. Taliercio, C.P.; Vlietstra, R.E.; Fisher, L.D.; Burnett, J.C. 1986
Risks for renal dysfunction with cardiac angiography.
Ann. Intern. Med. 104[4], 501-504
85. Taylor, A.J.; Hotchkiss, D.; Morse, R.W.; McCabe, J. 1998
PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction.
Chest 114[6], 1570-1574
86. Tepel, M.; van der Giet, M.; Schwarzfeld, C.; Laufer, U.; Liermann, D.; Zidek, W. 2000
Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine.
N. Engl. J. Med. 343. (3.):180. -4. 343[3], 180-184
87. Thadhani, R.; Pascual, M.; Bonventre, J.V. 1996
Acute renal failure.
N. Engl. J. Med. 334[22], 1448-1460
88. Tublin, M.E.; Murphy, M.E.; Tessler, F.N. 1998
Current concepts in contrast media-induced nephropathy.
AJR. Am. J. Roentgenol. 171[4], 933-939

89. Vaamonde, C.A.; Bier, R.T.; Papendick, R.; Alpert, H.; Gouvea, W.; Owens, B.; Pardo, V. 1989
Acute and chronic renal effects of radiocontrast in diabetic rats. Role of anesthesia and risk factors.
Invest. Radiol. 24[3], 206-218
90. Weinstein, J.M.; Heyman, S.; Brezis, M. 1992
Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy.
Nephron 62[4], 413-415
91. Weisberg, L.S.; Kurnik, P.B.; Kurnik, B.R. 1992
Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction.
Kidney Int. 41[5], 1408-1415
92. Weisberg, L.S.; Kurnik, P.B.; Kurnik, B.R.C. 1992
Renal vasodilator drugs and the risk of radiocontrast nephropathy.
J. Am. Soc. Nephrol. 3, 731-731

DANKSAGUNG

Ohne die wertvolle Unterstützung zahlreicher Personen wäre die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen. Ihnen möchte ich im nachfolgenden meinen besonderen Dank aussprechen.

- Frau Prof. Dr. med. Christiane M. Erley für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas, die ausgezeichnete und engagierte Betreuung und Motivation während der Studie und die konstruktive Kritik in der Auswertungsphase.
- Frau Dr. med. Birgit D. Bader für ihren unermüdlichen Einsatz und ihre wertvolle Hilfestellung während der praktischen Durchführung und in der Auswertungsphase, sowie für die Durchsicht des Manuskripts.
- Herrn Prof. Dr. Teut Risler für die konstruktive Stellungnahme während Durchführung und Auswertung
- Frau Dipl.-Chem. J. Smykowski und Frau A. Raiser für ihre freundliche Hilfsbereitschaft und praktische Anleitung während der Laborarbeit, sowie die umfangreiche Bestimmung zahlreicher Laborparameter.
- Frau Janke-Maier für die hilfreiche Mitarbeit bei der Probengewinnung.
- Herrn Christoph Meisner für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.
- Meiner Familie für die unverzichtbare Unterstützung.

Insbesondere möchte ich bei den Patienten bedanken, die sich freundlicherweise zur Teilnahme an der Studie bereiterklärten und uns während dieser Zeit ihr Vertrauen schenkten.

Weiterhin möchte ich mich bei allen bedanken, die uns bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ganz besonders bin ich meinem „Doktorbruder“ Ingmar Silberbaur zu Dank verpflichtet. Gemeinsam haben wir uns stets aufs Neue motivieren können und das scheinbar Unmögliche möglich gemacht

LEBENS LAUF

Geburtsdatum:	17. September 1976
Geburtsort:	Düsseldorf - Kaiserswerth
Konfession:	römisch-katholisch
Eltern:	Ursula-Maxi Heede, geb. Buthmann, Hausfrau Dr. med. Hans-Christoph Heede, Internist
Geschwister:	Hans-Christian Heede, Arzt
Ausbildung:	
1983-1987	Besuch der Städtischen Gemeinschaftsgrundschule Friedrich-von-Spee in Düsseldorf – Angermund
1987-1996	Besuch des Theodor-Fliedner-Gymnasiums der evangelischen Kirche im Rheinland in Düsseldorf - Kaiserswerth. Abitur.
WS 1996/97	Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen
Oktober 1998	Ärztliche Vorprüfung
März 1999	Beginn der klinischen Studie „Prävention der Kontrastmittel-nephropathie durch Hydratation“ als Doktorarbeit in der Sektion für Nieren- und Hochdruckerkrankungen der Abteilung III der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter Prof. Dr. med. C. M. Erley
Oktober 1999	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Oktober 2001	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Oktober 2001	Immatrikulation an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Beginn des Praktischen Jahres im St.-Johannes-Hospital in Duisburg-Hamborn
11. November 2002	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Praktika / Famulaturen:

Juli/August 1996	Krankenpflegepraktikum, Pneumologische Klinik, Krankenanstalten ‚Florence Nightingale‘ Düsseldorf-Kaiserswerth
März 1997	Chirurgie, Malteserkrankenhaus Duisburg-Huckingen, Dr. med. Horst Jansen
März 1999	Innere Medizin, Schwerpunkt Hämatologie/Onkologie,

Abteilung II der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen, Prof.
Dr. med. Lothar Kanz

März 2000 Innere Medizin / Gastroenterologie, Krankenanstalten ‚Florence
Nightingale‘ Düsseldorf-Kaiserswerth, Prof. Dr. med. J. F.
Erckenbrecht

September 2000 Chirurgie, Malteserkrankenhaus Duisburg-Huckingen, Dr. med.
Horst Jansen

Februar 2001 Innere Medizin / Kardiologie, Johanniter-Krankenhaus Duisburg-
Rheinhausen, Prof. Dr. med. Ulrich Reinhard

März 2001 Innere Medizin /Allgemeinmedizin, Praxisfamulatur, Dr. med.
Hans-Christoph Heede

Praktisches Jahr:

Okt. 01 – Feb. 02 Allgemein- und Unfallchirurgie, Prof. Dr. med. H.-D. Strube,
Duisburg-Hamborn

Feb. – Mai 2002 Anästhesiologie und Intensivmedizin, Duisburg-Hamborn, Prof.
Dr. med. B. von Bormann

Mai – August 2002 Innere Medizin an Lehrkrankenhäusern der Harvard Medical
School, Boston, USA

