

Aus dem Center for Cardiovascular Research
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Aussagekraft des asymmetrischen Dimethylarginins für
das renale Outcome bei Kontrastmittelgabe anhand einer
prospektiven klinischen Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Fabian Jonas Heunisch

aus Erlangen

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	8
1 Einleitung.....	11
1.1 Asymmetrisches Dimethylarginin	11
1.1.1 Aufbau, endogene Synthese und Abbau des ADMA.....	11
1.1.2 Bedeutung des ADMA im Körper	13
1.2 Kontrastmittel	15
1.3 Die Wirkung von Kontrastmittel auf die Niere.....	16
1.3.1 Das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen	16
1.3.2 Prognose nach Kontrastmittelgabe.....	19
1.4 ADMA bei Kontrastmittelgabe	21
1.5 ADMA und akutes kontrastmittelinduziertes Nierenversagen	21
1.6 Fragestellung	22
2 Methoden	23
2.1 Studiendesign	23
2.1.1 Einschlusskriterien.....	23
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	23
2.2 Studienablauf	23
2.2.1 Patientenauswahl und Aufklärung	23
2.2.2 Datenerhebung und Probenentnahme	25
2.2.3 Stationärer Verlauf.....	25
2.2.4 Follow up	25
2.3 Datenschutz	26
2.4 Verarbeitung der Blut- und Urinproben	26
2.4.1 Konservierung der Proben.....	26
2.4.2 Bestimmung der Biomarker im Plasma	27
2.5 Verwendetes Kontrastmittel	27

2.6	Auswertung	27
2.6.1	Definition des akuten Kontrastmittelinduzierten Nierenversagens	27
2.6.2	Definition der Endpunkte	27
2.6.3	Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate	28
2.7	Statistische Auswertung	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Gesamtkollektiv	30
3.1.1	Gewinnung des Gesamtkollektivs	30
3.1.2	Beschreibung des Gesamtkollektivs	31
3.2	Laborchemisch bestimmte Werte	33
3.2.1	Kreatinin	33
3.2.2	Cystatin c	34
3.2.3	ADMA	34
3.3	Einflussfaktoren auf die laborchemisch bestimmten Marker	35
3.3.1	Alter	35
3.3.2	Hämatokrit und Anämie	36
3.3.3	Herzinsuffizienz	36
3.3.4	Diabetes mellitus	37
3.3.5	Wässerung	37
3.3.6	Arterielle Verschlusskrankheit	37
3.3.7	Geschlecht	38
3.4	Endpunkte	42
3.4.1	Akutes Nierenversagen mittels Kreatinin	42
3.4.2	Akutes Nierenversagen mittels Cystatin c	48
3.4.3	Tod	48
3.4.4	Dialyse	49
3.4.5	Weitere Krankenhausaufenthalte	51

3.4.6 Major adverse renal events 1 (MARE 1).....	51
3.4.7 Major adverse renal events 2 (MARE 2).....	52
4 Diskussion.....	54
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	54
4.2 ADMA und akutes kontrastmittelinduziertes Nierenversagen	54
4.3 ADMA zeigt sich für die Prognose von Patienten relevant.....	57
4.3.1. Dialyse.....	57
4.3.2 Tod	58
4.3.3 Nicht-elektive Krankenhausaufenthalte	58
4.3.4 Major adverse renal event.....	59
4.4 Einflussfaktoren eines Nierenversagen sind unterschiedlich starke Einflussfaktoren auf ADMA	60
4.4.1 Eingeschränkte Nierenfunktion.....	60
4.4.2 Diabetes mellitus	60
4.4.3 Herzinsuffizienz und Anämie	61
4.4.4 Wässerung	62
4.4.5 Arterielle Verschlusskrankheit	62
4.4.6 Alter und Geschlecht	63
4.5 Limitationen.....	64
4.5.1 Schwankende Probenzahlen	64
4.5.2 Unschärfe des Abnahmezeitpunktes	64
4.5.3 Lagerzeit der Proben und Hämolyse	65
4.5.4 Messungengenauigkeit.....	65
Literaturverzeichnis	67
Anlagen	75

Abkürzungsverzeichnis:

ACE	Angiotensin converting enzyme	GFR	glomeruläre Filtrationsrate
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin	IABP	intraaortale Ballonierung
ANV	akutes Nierenversagen	KM	Kontrastmittel
Arg	Argininrest	LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
AT	Angiotensin	MACE	major adverse cardiovascular event
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit	MARE	major adverse renal event
BMI	Body mass index	MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
CAT	kationischer Aminosäuretransporter	MMA	Monomethylarginin
CIN	kontrastmittelinduziertes Nierenversagen	MW	Mittelwert
CKD	chronische Niereninsuffizienz	NaCl	Natriumchlorid
CK-MB	muscle-brain type Kreatinkinase	NO	Stickstoffmonoxid
Cr	Kreatinin	NOS	Stickstoffmonoxidsynthase
Cys	Cystatin c	NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
DDAH	Dimethylarginin-dimethylaminohydrolase	NYHA	New York Heart Association
Diff.	Differenz	O ₂	Sauerstoff
DM	Diabetes mellitus	PRMT	Protein-Arginin-Methyltransferasen
DNS	Desoxyribonukleinsäure	ROC	Receiver Operating Characteristic
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure	ROS	reaktive Sauerstoffspezies
ESRD	terminale Niereninsuffizienz	SAH	S-Adenosylhomocystein
ESUR	European Society of Urogenital Radiology	SAM	S-Adenosylmethionin
FU	Follow up	SD	Standardabweichung
		SDMA	Symmetrisches Dimethylarginin
		SW	Spannweite
		Vgl.	vergleiche

Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1: Übersicht über mögliche Protektive Faktoren vor einem CIN	19
Tabelle 2: Übersicht über mögliche Risikofaktoren des CIN.....	20
Tabelle 3: Zusammensetzung des Gesamtkollektivs.....	31
Tabelle 4: Korrelation des ADMA mit Kreatinin, Cystatin und der GFR	35
Tabelle 5: Korrelationen des Alters mit Kreatinin, Cystatin c und ADMA.....	36
Tabelle 6: Übersicht über mögliche Einflussfaktoren auf die Kreatininkonzentration.....	39
Tabelle 7: Übersicht über die Anzahl der ausgewerteten Studienteilnehmer pro Endpunkt und Kriterium	43
Tabelle 8: Übersicht über die Endpunkte.....	44
Tabelle 9: Übersicht über die Todesursachen der verstorbenen Studienteilnehmer	48
Tabelle 10: Übersicht der Dialysebegründungen bei den dialysepflichtigen Patienten ..	49
Tabelle 11: Cut-off-Werte sowie dazugehörige Spezifität und Sensitivität für ADMA für ein MARE 1	50
Tabelle 12: Cut-off-Werte sowie dazugehörige Spezifität und Sensitivität für ADMA für ein MARE 1	52
Tabelle 13: Cut-off-Werte sowie dazugehörige Spezifität und Sensitivität für ADMA für ein MARE 1	53

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Strukturformel des asymmetrischen Dimethylarginis	11
Abbildung 2: Stoffwechselwege der Methylarginine	12
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufs.....	24
Abbildung 4: Schematische Darstellung zur Gewinnung des Gesamtkollektivs	30
Abbildung 5: Verteilung der Baseline-ADMA-Werte in der Gesamtkohorte	32
Abbildung 6: Konzentrationen der bestimmten Biomarker zu verschiedenen Zeitpunkten.....	34
Abbildung 7: Absolute Änderung des ADMA 24 Stunden nach KM-Gabe.....	50
Abbildung 8: ROC-Kurven ADMA bei Dialysen, links: zu Beginn, rechts: 24 Stunden nach KM-Gabe	50
Abbildung 9: Absolute Änderung des ADMA 24 Stunden nach KM-Gabe.....	51
Abbildung 10: ROC-Kurven des ADMA für MARE 1 vor (links) und 24 Stunden nach (rechts) Kontrastmittelapplikation	52
Abbildung 11: ROC-Kurven für MARE 2 vor (links) und 24 Stunden nach (rechts) Kontrastmittelapplikation.....	53

Zusammenfassung

Einleitung: Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein kompetitiver Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthase und ein wichtiger Faktor in der Gefäßregulation. Es wird durch posttranslationale Modifikation von Proteinen gebildet und durch Proteolyse im Körper freigesetzt. In der Literatur wurde beschrieben, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder Dialysepflichtigkeit erhöhte ADMA-Spiegel aufweisen. Iodierte Kontrastmittel können die Funktion der Niere schwer beeinträchtigen und zu einem terminalen Insuffizienzstadium führen. Besonders renal vorgeschädigte Patienten haben hierfür ein hohes Risiko. Aufgrund der stetig steigenden Anzahl an Kontrastmitteluntersuchungen wird das Verlangen nach einem Prognosemarker bei Kontrastmittelgabe größer. Da die Beteiligung des ADMA-NO-Systems bei der Pathogenese einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie möglich ist, soll in dieser Arbeit das Verhalten und die Aussagekraft des ADMA bei Kontrastmittelgabe in Bezug auf renale Ereignisse untersucht werden.

Methoden: Zu diesem Zweck wurde eine prospektiven Studie mit 330 Patienten, die einen Diabetes mellitus oder eine eingeschränkte Nierenfunktion vorwiesen und Kontrastmittel appliziert bekamen, durchgeführt. Dabei wurde den Patienten sowohl vor als auch 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe Blut abgenommen und Kreatinin, Cystatin c und ADMA bestimmt. Um den Verlauf zu dokumentieren wurde Kreatinin zusätzlich nach 48 Stunden und bei einem Follow up nach 3 Monaten bestimmt. Beim Follow up wurden zusätzlich klinisch relevante Ereignisse seit Aufnahme in die Studie abgefragt.

Ergebnisse: In der Auswertung zeigte sich, dass die ADMA-Spiegel nach Kontrastmittelgabe stiegen. Jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen dem ADMA und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens gesehen werden. Für das langfristige Outcome zeigten sich die ADMA-Spiegel vor und nach Kontrastmittelgabe prädiktiv für Dialysen und als „major adverse renal event“ (MARE) zusammengefasste renale Ereignisse. Zudem zeigten Patienten mit MARE einen signifikant höheren Anstieg des ADMA nach Kontrastmittelgabe. Diabetes mellitus, Anämie, Herzinsuffizienz und die Wässerung von Patienten stellten sich dabei als wichtige Einflussfaktoren bei der Beurteilung des ADMA bei Kontrastmittelgabe heraus.

Konklusion: In der Zusammenschau kommt man zu dem Schluss, dass die ADMA-Regulation durch die Kontrastmittelgabe beeinflusst wird. Patienten mit einem ungünstigeren Outcome unterscheiden sich dabei durch einen höheren Anstieg des ADMA von Patienten mit besserem Outcome, wobei die kurzfristige renale Prognose scheinbar weniger durch das ADMA angezeigt wird.

Abstract

Introduction: Asymmetric dimethylarginine is a competitive inhibitor of the NO-synthase and an important factor of the regulations of vessels. It is synthesized through posttranslational modification of proteins and released by proteolyses into circulation. In literature patients with chronic kidney disease or dialysis had higher ADMA levels. Iodinated radiocontrast media can heavily damage the kidney, which can lead to a complete loss of kidney function. Especially patients with predamaged kidneys have a higher risk. Because of the rising usage of radiocontrast media, the importance of identification of biomarkers for the prognosis after application rises as well. The ADMA-NO-System might be taking part in the pathogenesis of a contrast induced nephropathy. So this work examines the behavior and the force of expression of ADMA to renal events.

Methods: Therefore 330 patients with preexisting diabetes mellitus or renal impairment, who were undergoing a percutaneous coronary angiography, were included and the levels of ADMA, creatinine and cystatin c before and 24 hours after contrast media application were measured. To determine the development creatinine was also measured 48 hours and tree months after the application. At three month follow up data about clinical relevant events were collected, too.

Results: As result ADMA rises after contrast media application. But there was no relationship between ADMA and the incidence of an acute renal failure. For longer prognosis ADMA levels before and after contrast media application were predictive for dialysis and major adverse renal events (MARE). Additional patients with MARE had a significant higher increase of the ADMA levels than other patients. Diabetes mellitus, anemia, congestive heart failure and the hydration of patients emerged as important influencing factors in the assessment of ADMA.

Conclusion: In conclusion the ADMA-regulation is influenced by contrast media. Patients with poorer prognosis demonstrated a different behavior by a higher increase of ADMA. For the short term outcome ADMA seems to be less relevant.

1 Einleitung

1.1 Asymmetrisches Dimethylarginin

1.1.1 Aufbau, endogene Synthese und Abbau des ADMA

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) bzw. Guanidin-N-N-dimthylarginin ist ein Derivat der semiessentiellen Aminosäure Arginin. 1970 wurde dieses 202 Da große Molekül von Kakimoto et al. erfolgreich aus humanem Urin isoliert. (1) Der Aufbau ist in Abbildung 1 dargestellt.

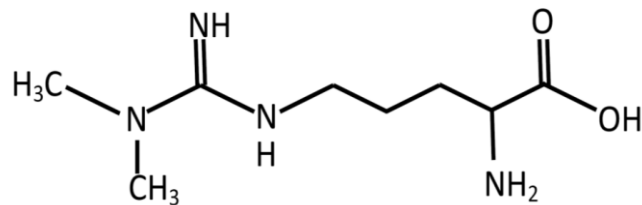


Abbildung 1: Strukturformel des asymmetrischen Dimethylarginins

Die Biosynthese des ADMA erfolgt durch posttranslationale Modifikation von Argininresten in Proteinen. Verantwortlich dafür ist eine Gruppe von Enzymen, die als Protein-Arginin-Methyltransferasen (PRMT) bezeichnet werden. Dabei können zwei Klassen von PRMT unterschieden werden: Klasse 1-PRMT binden die zweite Methylgruppe an das gleiche N-Atom, an welches diese schon die erste Methylgruppe angeheftet haben. Klasse 2-PRMT binden die zweite Methylgruppe an die andere freie Aminogruppe. (2) Daher haben die PRMT zwei Produkte: Symmetrisches Dimethylarginin (SDMA, durch PRMT Klasse 2) und ADMA (durch PRMT Klasse 1). Beim Proteinabbau werden diese modifizierten Aminosäuren im Körper freigesetzt und gelangen in den Kreislauf. (3) Während für das SDMA derzeit nur der renale Ausscheidungsweg bekannt ist (4, 5), wird das ADMA hauptsächlich über das Enzym Dimethylarginin-dimethylaminohydrolase (DDAH) abgebaut und nur in geringen Teilen über den Urin ausgeschieden. (6, 7) Auch von diesem Enzym gibt es mehr als eine Isoform (8), wobei die Aktivität der Isoform in der Niere eine wichtige Rolle im Abbau zu spielen scheint. (9, 10) Als Produkte entstehen beim Abbau Citrullin und Dimethylamin. Dieser Stoffwechselweg ist Abbildung 2 in veranschaulicht.

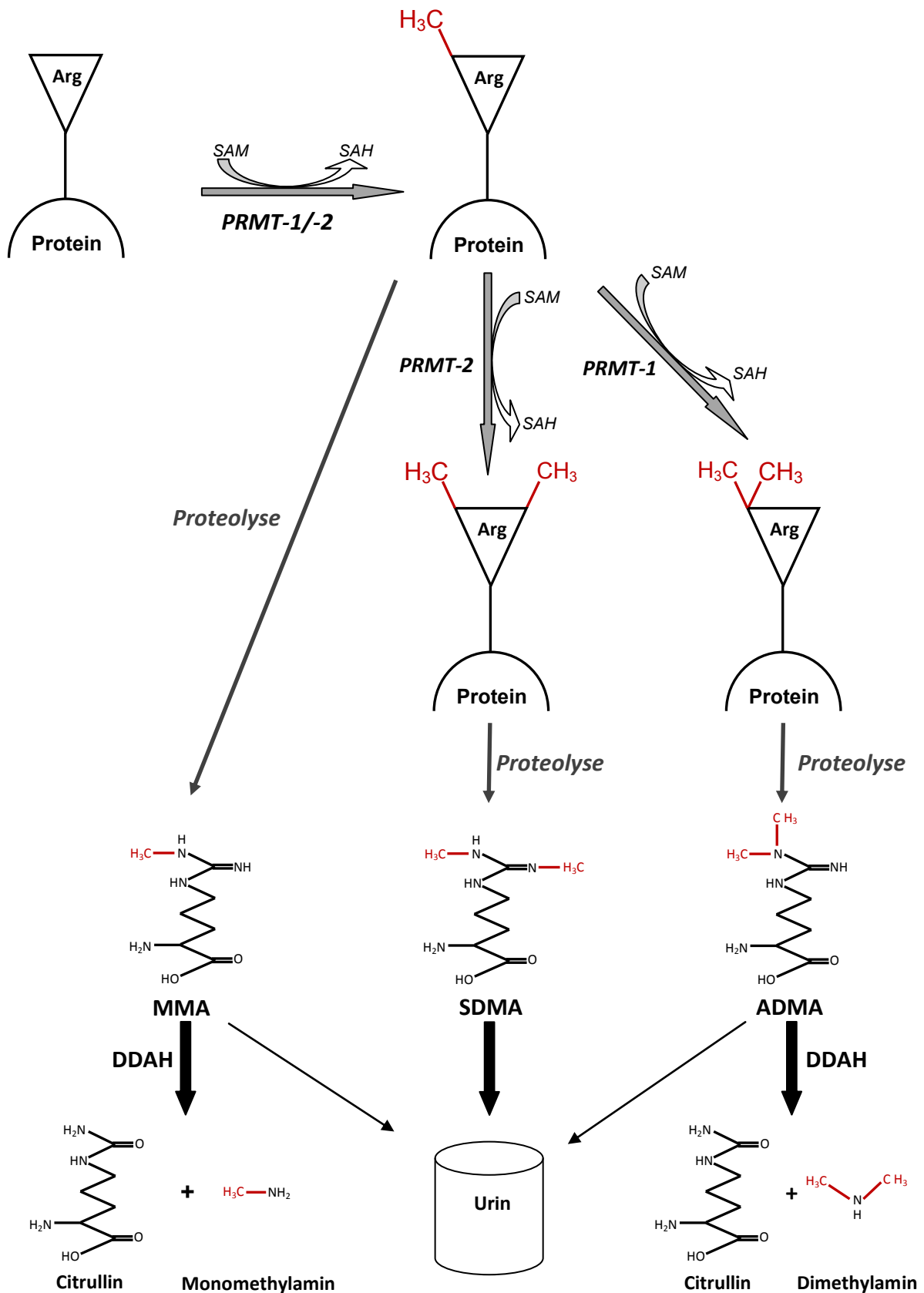


Abbildung 2: Stoffwechselwege der Methylarginine
 (nach (2, 3)), Arg: Argininrest, SAM: S-Adenosylmethionin, SAH: S-Adenosylhomocystein, PRMT: Protein-arginin-N-methyltransferase, MMA: Monomethylarginin, SDMA: Symmetrisches Dimethylarginin, ADMA Asymmetrisches Dimethylarginin, DDAH: Dimethylarginin-dimethylaminohydrolase

1.1.2 Bedeutung des ADMA im Körper

Die Methylierung der Argininreste in Proteinen kommt vielfältig vor. Jedoch unterscheidet sich die Häufigkeit zwischen Geweben. (11) Dabei handelt es sich nicht um einen statischen Prozess, sondern um ein Gleichgewicht mit Enzymen, die die Methylierung wieder rückgängig machen. Dies erlaubt so eine Steuerung der Proteinfunktion. (2) Über das durch Proteolyse freigesetzte ADMA ist bekannt, dass es ein kompetitiver Inhibitor der Stickstoffmonoxidsynthase (NOS) ist. (12) Neben der direkten Wirkung auf die NO-Synthese beeinflusst ADMA zusätzlich den NO-Stoffwechsel insofern, da es über den gleichen Transporter (kationischen Aminosäuretransporter, CAT) wie Arginin in Zellen aufgenommen wird. Folglich steht in den Zellen bei höheren ADMA-Spiegeln weniger Arginin zur NO-Synthese zur Verfügung. (13, 14) Wie hoch ein physiologischer ADMA-Spiegel ist bzw. sein darf, ist bisher noch nicht klar definiert. Dies mag vor allem daran liegen, dass die Techniken, mit denen ADMA gemessen werden zwar in sich gut differenzieren, aber miteinander verglichen deutliche Unterschiede aufweisen. (15)

NO hat im Körper eine Vielzahl an Funktionen. Die Bekannteste ist die NO-vermittelte Vasorelaxation. (16) Gerade der Eingriff in die Steuerung des Gefäßtonus lässt ADMA als möglichen Marker für endotheliale Dysfunktion erscheinen. Des Weiteren ist NO u.a. ein Neurotransmitter, beeinflusst das neuronale Überleben sowie die Plättchenaggregation und fördert die Angiogenese. Zusätzlich kann NO als Radikalfänger dienen. Außerdem scheint es bei der Immunantwort eine Rolle zu spielen und wird bei inflammatorischen Prozessen vermehrt gebildet. (17)

Aufgrund dieser breit gefächerten Relevanz des ADMA wurde der Zusammenhang des ADMA mit vielen unterschiedlichen Erkrankungen sowohl in präklinischen als auch in klinischen Studien untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) höhere ADMA-Werte aufweisen. (18) In einem Review über 17 klinische Studien legten Jacobi et al. (3) dar, dass die Plasmaspiegel von Patienten mit CKD im Vergleich zu den Kontrollgruppen bis um das 3,3-fache höher lagen. Ein linearer Zusammenhang zwischen der Kreatinin- und der Plasma-ADMA-Konzentrationen konnte in der Übersicht über diese Studien allerdings nicht erkannt werden, in einzelnen Studien wurde es aber beschrieben. (19, 20) Diese Diskrepanz könnte allerdings auch auf die unterschiedlichen Messmethoden, die in den Studien verwandt wurden, zurück zu führen sein.

Patienten mit höheren ADMA-Konzentrationen wiesen in verschiedenen Studien ein schlechteres renales Outcome auf. So zeigten Hanai et al. (21), dass Patienten mit ADMA-Werten über dem Median der Studienkohorte liegend vergleichsweise häufiger ein Fortschreiten der Nephropathie hatten, als die Patienten unter dem Median. In der ‚Mild to Moderate Kidney Disease Study‘ von Fliser et al. (22) erreichten zudem Patienten mit einem über dem Median der Gruppe liegenden ADMA signifikant häufiger einen definierten Endpunkt (Verdoppelung des Kreatinins oder Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens). Zoccali et al. (23) stellten dar, dass hohe ADMA-Werte ebenfalls prädiktiv für das Versterben von Dialysepatienten sind.

Vergleicht man Patienten mit und Patienten ohne terminale Niereninsuffizienz (ESRD) miteinander, so ist es nicht verwunderlich, dass die Patienten mit ESRD bis um das 10-fache höhere ADMA-Werte aufwiesen. Noch deutlich werden die Unterschiede, wenn man den Arginin/ADMA-Quotienten betrachtet. Dieser ist bei ESRD-Patienten deutlich kleiner ist. (3) Diese Verschiebungen zugunsten des ADMA könnte eine der Ursachen sein, warum im Plasma dialysepflichtiger Patienten eine deutlich geringere NO-Produktion gemessen wurde. (24)

Nicht nur bei der chronischen Niereninsuffizienz, sondern auch beim akuten Nierenversagen konnten im Tiermodell erniedrigte NO-Werte gemessen werden. (25) Sukhovshin et al. (9) zeigten im Rattenmodell, dass sich bei einem akuten Nierenversagen (ANV) (durch artifizielle Rhabdomyolyse) die ADMA-Werte im Plasma selbst kaum veränderten, Arginin hingegen sank deutlich. Dadurch fiel der Arginin/ADMA-Quotient signifikant. Die Ausscheidung des ADMA über den Urin stieg allerdings stark an. Anhand dieser Daten lässt sich vermuten, dass das ADMA-NO-System auch bei akuten Prozessen in der Niere eine Rolle spielen kann.

Ein weiteres stark beforschtes Gebiet ist die Rolle des ADMA im Zusammenhang mit dem kardiovaskulären System. So konnte gezeigt werden, dass Plasma-ADMA-Spiegel mit koronarer Kalzifikation korrelieren. (26) In der ‚Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study‘ (27) konnte über einen medianen Beobachtungszeitraum von 5,54 Jahren bei 3238 Patienten mit koronarer Herzkrankheit nachgewiesen werden, dass ein höheres ADMA (nach Quartilen geordnet) mit einem höheren Risiko an einem kardiovaskulärem Ereignis zu versterben, assoziiert ist. Ähnliches stellte sich bei der Studie von Lu et al. (28) heraus, bei der 997 Patienten, die eine Koronarangiographie

erhielten, nach ADMA-Tertilen betrachtet, über einen medianen Zeitraum von 2,4 Jahren beobachtet wurden. Zudem konnte bei dieser Studie auch ein erhöhtes Risiko für ein ‚major adverse cardiovascular event‘ (MACE) in der Definition kardiovaskulärer Tod, Myokard(-re-)infarkt oder Schlaganfall festgestellt werden. (28, 29) Die Restenoserate geht offenbar ebenfalls mit den ADMA-Werten einher. (30). Aber nicht nur bei Patienten mit Manifestationen, sondern auch schon bei Patienten mit Risikofaktoren für ein MACE wie Diabetes mellitus (DM) (31) oder Hypertonie (32) wurden vergleichsweise höhere ADMA-Spiegel nachgewiesen.

1.2 Kontrastmittel

Kontrastmittel (KM) sind in den Körper eingebrachte Substanzen, die dazu dienen, Unterschiede besser darstellen zu können. Dabei ist die Zusammensetzung des KM stark von der Untersuchungsmethode abhängig.

Bei Untersuchungen mit Röntgenstrahlung müssen demnach KM eine deutlich unterschiedlichere Röntgendichte aufweisen als das zu untersuchende Gewebe. Um dies bei Gefäßdarstellungen zu erreichen, werden Substanzen eingesetzt, die einen hohen Anteil an Jod enthalten.

Wie bei nahezu allen medizinischen Produkten haben sich auch die KM weiterentwickelt. Im Falle der Röntgenkontrastmittel für Gefäßdarstellungen war eine Anpassung notwendig, da es zu Schädigungen u.a. der Niere kam (33). Dieses Schädigungspotenzial war vor allem durch die Osmolarität und die Viskosität der KM modifizierbar. Heute lassen sie sich in 3 Klassen einteilen: Hoch-osmolare (1500-2000 mosm/l), niedrig-osmolare (600-800 mosm/l) und iso-osmolare (280-290 mosm/l) KM (34). Iso-osmolare KM haben etwa die Osmolarität des Blutplasmas. Weitere Unterscheidungsmerkmale sind z.B. Ladung, Anzahl der Untereinheiten, oder Jodkonzentration.

Gefäßdarstellungen und damit auch die KM gewinnen immer mehr an Bedeutung. So ist die Zahl der Herzkatheteruntersuchungen in der Bundesrepublik Deutschland seit 1990 um das Vierfache gestiegen. Seit 1984 sogar um das knapp 20-fache. (35)

1.3 Die Wirkung von Kontrastmittel auf die Niere

1.3.1 Das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen

Eine pathologische Beeinflussung der Niere durch Kontrastmittel ist die Abnahme der Nierenfunktion innerhalb weniger Stunden bis Tage nach KM-Gabe. Dies wird als akutes kontrastmittelinduziertes Nierenversagen (CIN) bezeichnet.

Die genaue Pathogenese des CINs ist bis heute nicht endgültig geklärt. (36) Es existieren hierzu jedoch einige verschiedene Modelle und Theorien.

1.3.1.1 Theorie der renalen Hypoxie

Die ausreichende Versorgung der Niere mit Sauerstoff unterliegt trotz des großen renalen Blutflussvolumens einem empfindlichen Gleichgewicht aus Sauerstoffanlieferung und Sauerstoffverbrauch. Hintergrund ist, dass nur etwa 10% des Blutflusses der Versorgung der Niere selbst zur Verfügung stehen. Wird die Anlieferung vermindert oder der Verbrauch gesteigert, kommt es schnell zu einer Hypoxie.

In Studien konnte gezeigt werden, dass es bei der Gabe von Röntgenkontrastmitteln zu einer deutlichen Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes in der Niere kommt, wobei die Medulla deutlich stärker betroffen zu sein scheint als der Cortex. (37-39) Dabei können unter anderem sowohl endo- und parakrine Prozesse eine Rolle spielen (vgl. 1.3.1.2), als auch ein erhöhter Verbrauch an Sauerstoff aufgrund einer Mehrbelastung der Niere durch das KM. (40, 41) Durch die entstehende Hypoxie kommt es zur vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Diese haben eine direkte und indirekte schädigende Wirkung auf die Zellen der Niere und können so zum CIN beitragen. (40, 42-45)

1.3.1.2 Endokrine und parakrine Beeinflussung

KM nehmen auch auf die Regulation der versorgenden Gefäße – allen voran der absteigenden Vasae rectae der Niere – Einfluss. Dabei finden sich in der Literatur in dem Zusammenhang besonders die Botenstoffe NO und ROS wieder. (46)

NO zeigt (auch in der Niere) bei Gefäßen eine vasorelaxierende Eigenschaft. (47, 48) So ist es für die Regelung der Perfusion und damit auch für die O₂-Versorgung der Medulla mit zuständig. (48) Diese Versorgung kann im Experiment durch den NO-

Synthaseinhibitor Methylargininester gestört werden. (49) Nach Kontrastmittelgabe konnte eine erniedrigte NO-Bioverfügbarkeit in isolierten vasa recta gemessen werden, welche bei Gabe von Methylargininester noch verringert werden konnte. (46)

ROS scheinen einen vasokonstriktiven Effekt zu haben, und wurden nach Kontrastmittelgabe vermehrt gemessen. (47) Ebenso erhöht nachweisbar war Angiotensin II (46), das wie die ROS einen vasokonstriktiven Effekt hat (50). Über eine Veränderung anderer vasoaktiver Substanzen bei KM-Gabe wie Bradykinin, Prostaglandin E₂, Noradrenalin und Vasopressin ist bisher nichts Hinreichendes bekannt. Insgesamt zeigt sich aber, dass der Durchmesser der versorgenden Gefäße nach Kontrastmittelgabe abnimmt (46), was die Hypoxie in der Niere fördern kann.

1.3.1.3 Theorie der zytotoxischen Wirkung

Neben der Hypoxie könnte es auch eine direkte zytotoxische Wirkung des KM auf die Zellen der Niere geben. In Zellstudien konnte gezeigt werden, dass es bei direktem Kontakt von KM mit Zellen unter anderem zu DNS-Schäden (51), zytoplasmatische Vakuolisierung und Verlust der Mikrovilli (52), einem Verlust der Barrierefunktion durch Zerstörung der Tight-junctions (53) und letztendlich zu verstärkter Apoptose und Nekrose (52) kommt. Es zeigten sich Hinweise darauf, dass ionische KM sowie KM mit höherer Osmolarität mehr Schäden solcher Art verursachen. (52, 54-56) Ebenfalls infrage für die zytotoxische Wirkung bei Röntgenkontrastmittel kommt das im KM enthaltene Jod. Dies kann unter bestimmten Voraussetzungen durch photolytische oder katalytische Prozesse freigesetzt werden. (57) Wie Fanning et al. (58) zeigen konnten, verursacht Iod ein vergleichbares Schädigungsmuster wie iodhaltiges KM. Dies lässt vermuten, dass das Iod im KM die schädigende Wirkung mit vermittelt.

1.3.1.4 Definition des CIN

Seit der Einführung der Kontrastmittel Mitte des 20. Jahrhunderts wird das Feld der Folgen einer Kontrastmittelgabe systematisch beforscht. (33, 59) Dabei wurde zunächst nur von einem völligen Ausfall der Nierenfunktion in Form einer Anurie berichtet. (33) Mittlerweile kann man laborchemisch durch den Anstieg verschiedener Parameter nachweisen, dass es auch Schädigungen ohne (zeitlich begrenzten) vollständigen Nierenfunktionsverlust gibt. Ab wann eine Funktionseinschränkung als ein

kontrastmittelinduziertes Nierenversagen bezeichnet werden darf, ist bis heute jedoch sehr uneinheitlich.

Definition über die Kreatininkonzentration

Die gängigsten Definitionen erfolgen mittels der Kreatininkonzentration im Blut. Dabei gibt es aber keine einheitlichen Grenzen. Die angewandten Definitionen gehen von einem absoluten Anstieg der Kreatininkonzentration von 0,3 mg/dl bis 2,0 mg/dl bis hin zu einem relativen Anstieg des Kreatininwertes um 20% bis 50% vom Ausgangswert (60-64) aus.

In den aktuellsten Studien finden sich allerdings meist nur noch zwei Kriterien, die manchmal einzeln, manchmal in Kombination angewandt werden:

- Anstieg der Kreatininkonzentration um 0,5 mg/dl
- Anstieg der Kreatininkonzentration um 25% vom Ausgangswert

Auch der Zeitraum, in welchem ein Anstieg des Kreatinins als kontrastmittelinduziert angesehen wird, schwankt zwischen 24 Stunden (65) und 7 Tagen (66). Die European Society of Urogenital Radiology (ESUR) definiert seit 2011 CIN als ein Anstieg des Kreatininspiegels um $\geq 25\%$ oder 0,5 mg/dl, wenn jener innerhalb von 3 Tagen nach Kontrastmittelgabe eintritt. (67)

Definition über die Cystatin-C-Konzentration

Cystatin c ist ein kleines Protein (ca. 13,4 kDa), welches konstant von allen kernhaltigen Zellen im Körper produziert wird. Dieses wird in der Niere frei filtriert und physiologisch vollständig im proximalen Tubulus reabsorbiert und abgebaut. (68, 69)

Bei einer Schädigung der Niere und Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) kommt es zu einem Anstieg der Konzentration des Cystatin c. Es stellte sich heraus, dass dieser Biomarker als Indikator einer zeitnahen GFR-Abnahme dem Kreatinin überlegen sein kann. (69, 70) Jedoch entspricht die Aussagekraft des Cystatin c für die Unterscheidung einer chronischen und einer akuten Nierenschädigung in etwa der des Kreatinins. (71) Es konnte aber gezeigt werden, dass Cystatin c wie Kreatinin ein hilfreicher Marker bei der Detektion von CIN ist. (72)

In den neuesten Studien wurde meist als Grenzwert zur Definition eines CIN ein Anstieg der Cystatin c-Konzentration um mindestens 25% vom Ausgangswert herangezogen. (73-75) Eine überwiegend anerkannte Definition vergleichbar zu der Definition der ESUR mittels Kreatinin existiert bisher aber noch nicht.

1.3.1.5 Einflussfaktoren auf das CIN

Mittlerweile gibt es eine Vielzahl an Faktoren, die im Verdacht stehen, ein CIN zu begünstigen bzw. davor zu schützen. Tabelle 1 und Tabelle 2 zeigen eine Übersicht über mögliche protektive (Tabelle 1) und Risikofaktoren (Tabelle 2).

Medikamente		Nicht-medikamentös
N-Acetylcystein (76, 77)	Theophyllin (76, 78)	Hydratation (79-82)
Statine (83)	Natriumbikarbonat (77)	Dialyse (84, 85)
Prostaglandin E ₁ (86, 87)	Natriumchlorid (88)	
Dopamin (89, 90)	1-3-β-Glucan (91)	
Nebivolol (92)	Kalziumkanalblocker (93)	
Vitamin C (94)	Sauerstoff (95)	

Tabelle 1: Übersicht über mögliche protektive Faktoren vor einem CIN

1.3.2 Prognose nach Kontrastmittelgabe

Betrachtet man einen längeren Zeitraum nach Kontrastmittelgabe, so fällt auf, dass besonders Patienten mit CIN eine ungünstigere Prognose haben. Levy et al. (96) wiesen bei 183 Patienten mit CIN (verglichen mit 174 gematchten Kontrollen) nach, dass diese eine deutlich höhere stationäre Sterblichkeit (34% vs. 7%) haben. Bei 439 Patienten mit einem Ausgangskreatinin von mehr als 1,8 mg/dl beschrieben Gruberg et al. (97) einen Anteil von 36,7% (161 Patienten) mit einem CIN, von denen 31 im Verlauf sogar dialysepflichtig wurden. Hier zeigte sich während des Krankenhausaufenthaltes ein deutlicher Unterschied bei der Mortalität (4,9% bei den Patienten ohne CIN, 14,9% bei denen mit CIN, 22,6% bei den dialysepflichtigen Patienten). Nach einem Jahr stellte sich in der gleichen Studie bei den Patienten mit Dialyse sogar eine Mortalität von 45,2% (verglichen mit 35,4% bei Patienten nur mit CIN und 19,4% ohne CIN) dar. Diese schlechtere Prognose der Patienten mit CIN konnte in einer größeren Studie von Rihal et al. (98) mit 7586 Teilnehmern und einem Beobachtungszeitraum von vier Jahren bestätigt werden.

Doch auch schon geringfügigere Anstiege des Kreatininspiegels, die der Definition nach noch keine CIN darstellen, haben eine schlechtere Prognose. In einer Meta-Analyse von Coca et al. (99) konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem Kreatininanstieg zwischen 10% und 24% vom Ausgangswert nach KM-Gabe ein 1,8-fach erhöhtes Risiko haben zu versterben (verglichen mit Patienten ohne Kreatininanstieg).

Vorerkrankungen	Medikamente	Laborparameter	Sonstige Risikofaktoren
Diabetes mellitus (97, 98, 100-103)	Nephrotoxische Medikamente (104)	Erhöhte Kreatinin-konzentration (97, 100-103)	KM-Volumen (97, 101-103)
Alter (97, 98, 101, 102)	Furosemid (76)	Anämie (100, 101)	IABP (101-103)
Herzinsuffizienz (101, 102)	Fenoldopamin (76)	Hypertriglyceridämie (105)	Schock (98, 102)
Erniedrigte LVEF (97, 100, 102)	ACE-Hemmer (76, 106, 107)	Hyperurikämie (108)	Periprozedurale Hypotension (101)
Herzfehler (98, 103)	AT-I-Blocker (106, 107)	Hypoalbuminämie (108, 109)	Hohe Dringlichkeit (102, 103)
Periphere Gefäß-erkrankungen (102, 103)	NSAR (110)	Hyponatriämie (109)	KM-Eigenschaften (111, 112)
Bluthochdruck (97, 98, 103)	Metformin (113)	Hyperkalziämie (114)	Postprozeduraler Hämatokritabfall (97)
Myokardinfarkt (98)		Erhöhte CK-MB (97)	Weibliches Geschlecht (102)
Metabolisches Syndrom (105)			Zeitnah wiederholte KM-Gabe (67, 115)
Nierentransplantation (116)			Intraarterielle KM-Gabe (115)
Leberzirrhose (117, 118)			Trauma (119)
Lungenödem (120)			Niedriger BMI (121)
Panarteriitis nodosa (122)			
Dehydratation (67, 118)			
Multiples Myelom (67, 118, 123)			
Rhabdomyolyse (114)			
Sepsis (115, 124)			

Tabelle 2: Übersicht über mögliche Risikofaktoren des CIN

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika, AT: Angiotensin, ACE: angiotensin converting enzyme, CK-MB: muscle-brain Kreatinkinase, KM: Kontrastmittel, IABP: intraaortale Ballonierung, BMI: body mass index

1.4 ADMA bei Kontrastmittelgabe

Obwohl sehr viele Studien das prädiktive Potential des ADMA bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit bzw. Patienten, die eine Angiographien erhielten, untersuchten, waren nur drei Studien in der Literatur auffindbar, die Angaben über ADMA sowohl vor als auch nach einer Kontrastmittelapplikation machten.

Bozlar et al. (19) berichten, dass die Plasma-ADMA-Spiegel bei 68 nierengesunden Teilnehmern unmittelbar nach erfolgter Angiographie je nach Art des Kontrastmittels gleich bleiben oder sinken. Auch die Art der Kontrastmitteluntersuchung beeinflusst demnach die ADMA-Spiegel, da nur bei peripheren, nicht aber bei cerebralen Angiographien ein Absinken festgestellt werden konnte. Insgesamt ergab sich ein Korrelationskoeffizient zwischen unmittelbar vor und unmittelbar nach der Angiographie von 0,873.

Ajtay et al. (125) führten langfristige Messungen des ADMA-Spiegels durch. Bei 50 Patienten wurden vor sowie eine Stunde, fünf Tage und 30 Tage nach erfolgter Koronarangiographie die ADMA-Konzentrationen im Plasma bestimmt. Dabei unterschieden sie zwischen Patienten, die bei dieser Prozedur einen Stent erhielten, und einer Kontrollgruppe ohne Stentimplantation. Hier zeigte sich, dass die Kontrollgruppe bis 30 Tage nach der Angiographie ein stetig ansteigendes ADMA aufwies, wo hingegen die Stent-Gruppe mit ihren ADMA-Werten im Schnitt abfiel.

Ebenfalls deutlich abfallende ADMA-Konzentrationen wurden bei einer Studie von Bae et al. (126) festgestellt. Bei 31 Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris wurden vor einer Koronarangiographie bzw. Intervention sowie zwei Wochen danach Werte bestimmt. In der Zwischenzeit erhielten diese Patienten allerdings zusätzlich eine intensive medikamentöse Therapie. Über weitere kurzfristige Messzeitpunkte innerhalb dieser zwei Wochen wurden nicht berichtet.

1.5 ADMA und akutes kontrastmittelinduziertes Nierenversagen

Bis heute ist lediglich eine klinische Studie über ADMA und CIN in der Literatur zu finden. Günebakmaz et al. (127) berichteten über 90 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, von denen zehn im Verlauf ein CIN hatten. CIN wurde dabei als ein vom

Ausgangswert um 25% oder 0,5 mg/dl höheres Serumkreatinin am 2. Tag nach der Untersuchung definiert. Diese Patienten wiesen einen signifikant höheren Ausgangs-ADMA-Spiegel auf. ADMA zeigte in dieser Studie bei einem Grenzwert von 124,7 ng/ml (0,631 µmol/l) eine 80%ige Sensitivität und eine 76%ige Spezifität für ein CIN und stellte sich in der Regressionsanalyse als unabhängiger Faktor dar. Zudem konnte eine positive Korrelation zwischen ADMA und Serumkreatinin nachgewiesen werden. ADMA-Werte nach KM-Gabe wurden dabei aber nicht veröffentlicht.

1.6 Fragestellung

Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) ist ein endogener Inhibitor der NO-Synthase und gilt als Marker für endotheliale Dysfunktion. Studien zeigten, dass ADMA sowohl bei chronischer Niereninsuffizienz als auch bei akutem Nierenversagen eine Rolle spielt und einen gewissen prädiktiven Wert für die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens besitzt.

Kontrastmittelinduzierte Nierenversagen stellen derzeit einen bedeutenden Anteil an allen akuten intrahospitalen Nierenversagen dar. Der genaue Pathomechanismus dahinter ist noch nicht geklärt. NO scheint dabei aber eine wichtige Rolle zu spielen.

In der bisher veröffentlichten Literatur gibt es nur wenige Studien, die den Verlauf des ADMA bei Kontrastmittelgabe beschreiben. Dabei richtet sich das Interesse dieser Studien jedoch hauptsächlich auf die Aussagekraft des ADMA für kardiovaskuläre Ereignisse. Zu renalen Endpunkten ist bisher lediglich eine Arbeit veröffentlicht, die nur das akute kontrastmittelinduzierte Nierenversagen als Endpunkt betrachtet.

Diese Dissertation soll das Verhalten und die Aussagekraft des ADMA als Biomarker für renale Ereignisse anhand einer prospektiven Studie bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko eines Kontrastmittelnephropathie haben und Kontrastmittel bekommen, untersuchen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

In der Zeit von Januar 2010 bis Dezember 2011 wurde mit Patienten, die auf den kardiologischen Stationen 132 oder 133 des Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin lagen und eine kontrastmittelgestützte Untersuchung bekommen sollten, eine prospektive klinische Studie durchgeführt.

2.1.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die im stationären Verlauf eine (koronare) Angiographie bekamen und zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme einen Kreatininwert von mindestens 1,1 mg/dl oder einen vorbeschriebenen DM hatten.

2.1.2 Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten nicht aufgenommen, wenn diese

- die Einschlusskriterien nicht erfüllten.
- schon eine terminale Niereninsuffizienz aufwiesen.
- nicht ausdrücklich ihr Einverständnis zur Aufnahme in die Studie gaben oder geben konnten.
- bereits Teilnehmer einer anderen klinischen Studie waren.

2.2 Studienablauf

Der Ablauf der Studie ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

2.2.1 Patientenauswahl und Aufklärung

Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki mit Genehmigung der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Für die Rekrutierung wurden Patienten auf den kardiologischen Stationen 132 und 133 des Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin angesprochen, die im Laufe ihres stationären Aufenthaltes den Kriterien (wie in 2.1.1 und 2.1.2 beschrieben) entsprachen.

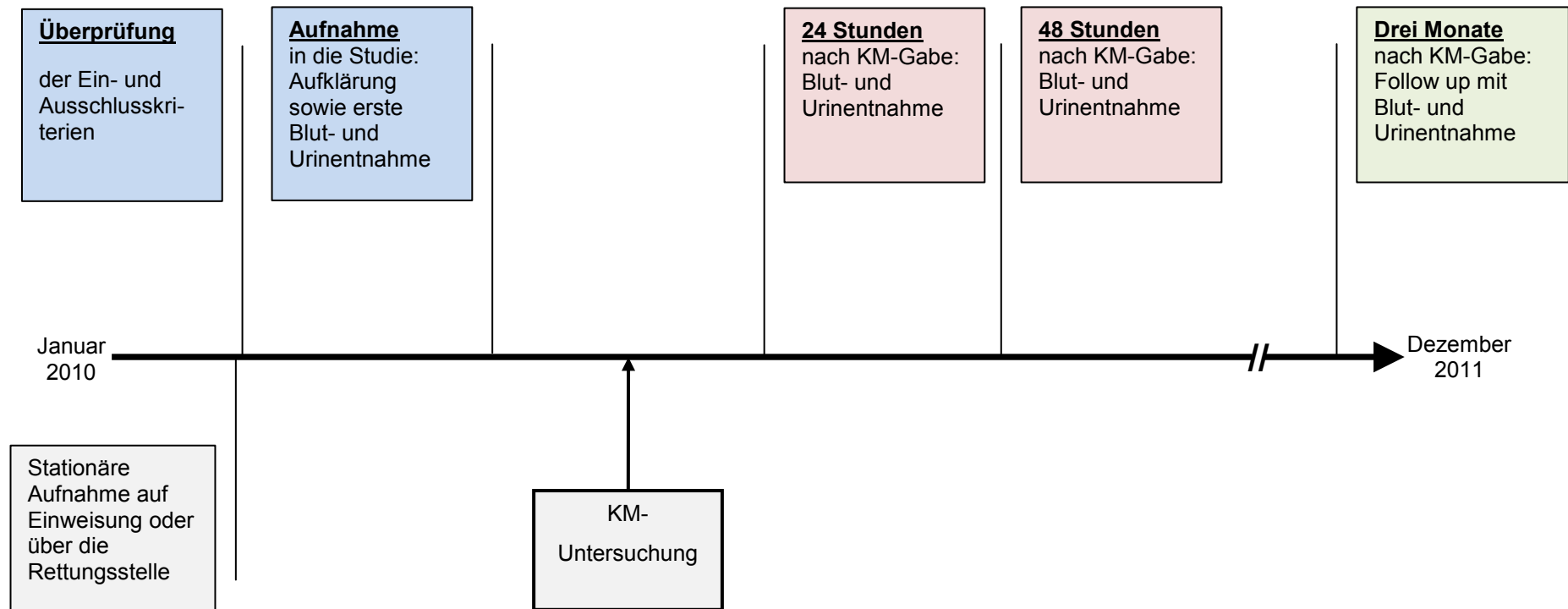


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studienablaufs

Grau hinterlegt: Studienunabhängige Ereignisse, blau hinterlegt: Ablauf vor KM-Gabe, rot hinterlegt: Ablauf in den Tagen nach KM-Gabe, grün hinterlegt: Follow up, rot umrandet: Blut- und Urin-Abnahmen

Die Patienten wurden zu Beginn über Inhalt, Wesen, Bedeutung, Tragweite sowie Risiken der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt (vgl. Anlage 1). Dabei wurde stets darauf aufmerksam gemacht, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig und ein Ausscheiden aus der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen möglich sei. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass eine Teilnahme oder ein Ablehnen der Teilnahme an der Studie keine Auswirkungen auf die stationäre Behandlung habe. Erst nachdem die Studienteilnehmer ihr ausdrückliches Einverständnis in mündlicher und schriftlicher Form erteilten, wurden weitere Schritte eingeleitet.

2.2.2 Datenerhebung und Probenentnahme

Zunächst wurden im Patientengespräch anamnestische Informationen zu Basisdaten, aktueller Indikation des Krankenhausaufenthaltes, Vorerkrankungen, Lebensgewohnheiten und der Medikation erhoben und auf einem Anamnesebogen (vgl. Anlage 2) eingetragen. Diese Angaben wurden mithilfe der Daten aus der Patientenakte vervollständigt.

Ebenfalls vor der Kontrastmitteluntersuchung erfolgte eine Abnahme von Spontanurin in einen sterilen 100 ml Urinbecher (Nr.: 75.562.011, Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) sowie eine venöse Blutentnahme mittels Butterfly- und Vacutainer®-System (REF367282, Bacton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) in ein 10 ml EDTA-Röhrchens (REF367525, Bacton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA). Weitere Spontanurin- sowie venöse Blutabnahmen erfolgten stets paarweise 24 Stunden sowie 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe, falls der Teilnehmer so lange stationär behandelt wurde, und abschließend beim Follow up.

2.2.3 Stationärer Verlauf

Die Feststellung der Indikation zur Kontrastmitteluntersuchung, die Festlegung eines Behandlungsplans, Gabe von Medikamenten und Infusionen sowie die Festsetzung und Durchführung weiterer notwendiger Untersuchungen wurde allein von den behandelnden Ärzten bestimmt. Die Durchführung der Studie hatte keinen Einfluss auf die Art, den Ablauf oder die Länge der stationären Behandlung.

2.2.4 Follow up

Drei Monate nach Aufnahme in die Studie wurden die Teilnehmer der Studie zwecks eines Follow Ups telefonisch kontaktiert und nach Möglichkeit ein Treffen vereinbart.

Die Teilnehmer wurden dabei nach klinisch bedeutsamen Ereignissen in den 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie befragt. Besonders wurden auf die Erfassung einer Veränderung der Nierenfunktion, Dialysen und weitere Krankenhausaufenthalte in der Studie Wert gelegt. Diese Angaben wurden durch Arztbriefe und Konsultationen der Hausärzte der Studienteilnehmer komplettiert und auf dem Anamnesebogen (vgl. Anlage 2) vermerkt. Bei verstorbenen Teilnehmern wurde das Datum und - sofern bekannt - die Todesursache festgehalten.

2.3 Datenschutz

Die Studie wurde gemäß den Datenschutzbestimmungen der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Um den Datenschutz zu gewährleisten, wurde allen Studienteilnehmern eine eindeutige Kombination aus Buchstaben und Ziffern zugeordnet. Die gewonnenen Proben wurden nur mit dieser Kombination versehen. Für Außenstehende ist eine Zuordnung der Daten oder der Proben auf einen Teilnehmer ausgeschlossen.

2.4 Verarbeitung der Blut- und Urinproben

2.4.1 Konservierung der Proben

Nach der Abnahme bis zur Konservierung wurden die Proben kühl gelagert. Zur Konservierung wurden die befüllten EDTA-Röhrchen bei 3000 Umdrehungen pro Minute bei 4°C für fünf Minuten zentrifugiert. (Centrifuge 5810 R, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) Anschließend wurde ausschließlich das Plasma in 2 ml Reaktionsgefäße pipettiert und bei -80°C eingefroren. Das Einfrieren fand stets am Tag der Abnahme statt.

Die Spontanurinproben wurden nach Abgabe durch den Patienten bis zur weiteren Verarbeitung kühl gelagert. Zur Konservierung wurden zwei 2 ml Eppendorf-Safe-Lock-Gefäße (Nr. 0030.120.094, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) mit Urin befüllt und bei -80°C eingefroren. Das Einfrieren fand stets am Tag der Abnahme statt. Die Urinproben wurden zur Auswertung weiterer Biomarker genutzt und haben für diese Arbeit keine weitere Bedeutung.

2.4.2 Bestimmung der Biomarker im Plasma

Die Kreatininkonzentrationen in den Blutproben wurden photometrisch gemäß der Methode nach Jaffé bestimmt. Die Konzentration an Cystatin c wurde mittels Nephelometrie bestimmt. Zur Bestimmung der ADMA-Konzentration wurde das ADMA-Elisa-Kit der Firma Immundiagnostik AG (K7828, Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland) verwendet. (128)

2.5 Verwendetes Kontrastmittel

Bei den durchgeführten Kontrastmitteluntersuchungen wurden ausschließlich das nicht-ionische niedermolekulare monomere Kontrastmittel Iobitridol in der Dosierung 350 mg Jod pro Milliliter KM verwendet (XENETIX® 350, Guerbet GmbH, Sulzbach/Taunus, Deutschland).

2.6 Auswertung

2.6.1 Definition des akuten Kontrastmittelinduzierten Nierenversagens

2.6.1.1 Definition mittels Kreatinin

Als Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen mittels der Kreatininkonzentration wurde ein Anstieg des Kreatinins innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe um mindestens 25% des vor Kontrastmittelgabe bestimmten Wertes oder ein absoluter Anstieg um 0,5 mg/dl definiert.

2.6.1.2 Definition mittels Cystatin c

Als Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen mittels Cystatin c wurde ein Anstieg der Cystatin c-Konzentration um mindestens 25% innerhalb von 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe definiert.

2.6.2 Definition der Endpunkte

2.6.2.1 Tod

Das Versterben eines Teilnehmers innerhalb von 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie wurde unabhängig der Todesursache als Endpunkt definiert.

2.6.2.2 Dialyse

Die Durchführung einer intermittierenden oder kontinuierlichen Häm- oder Peritonealdialyse innerhalb von 3 Monaten nach Kontrastmittelgabe wurde als Endpunkt definiert.

2.6.2.3 Verdoppelung des Kreatinins bei Follow up

Eine bis zum Follow up gestiegene Kreatininkonzentration auf mindestens das Zweifache des Ausgangswerts vor Kontrastmittelgabe wurde als Endpunkt definiert.

2.6.2.4 Weitere Krankenhausaufenthalte

Beim Follow up wurden erneute stationäre Aufenthalte in einem Krankenhaus in den drei Monaten zwischen KM-Applikation und Follow up erfasst. Als Endpunkt wurden nur nicht-elektive Krankenhausaufenthalte in einem Akutkrankenhaus gewertet.

2.6.2.5 MARE 1

Als major adverse renal event 1 (MARE 1) wurde das Auftreten eines der Endpunkte Tod, Dialyse oder Verdoppelung des Kreatinins bei Follow up innerhalb von 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie definiert. Trat mehr als einer dieser Endpunkte in diesem Zeitraum auf, wurde das Erreichen des ersten Endpunkts als Erreichen von MARE 1 gewertet.

2.6.2.6 MARE 2

Als MARE 2 wurde das Auftreten eines der Endpunkte Tod, Dialyse, Verdoppelung des Kreatinins bei Follow up oder ein weiterer nicht-elektive Krankenhausaufenthalt innerhalb von 3 Monaten nach Aufnahme in die Studie definiert. Trat mehr als einer dieser Endpunkte in diesem Zeitraum auf, wurde das Erreichen des ersten Endpunkts als Erreichen von MARE 2 gewertet.

2.6.3 Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurden anhand der gemessenen Konzentrationen an Kreatinin errechnet. Dabei lag folgende Formel zu Grunde:

Vereinfachte MDRD-Formel (129):

$$186 \times \text{Kreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} (\times 0,742 \text{ falls weiblich})$$

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 20 (IBM® SPSS® Statistics IBM Cooperation, Armonk, USA).

Folgende statistische Verfahren kamen zur Anwendung:

- Für den Vergleich von Werten unverbundener Stichproben wurde der T-Test für normalverteilte, der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Messwerte angewandt.
- Die Messwerte wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test sowie dem Test nach Shapiro-Wilk auf Normalverteilung geprüft. Werte wurden dann als normalverteilt angesehen, wenn mindestens ein Test dies anzeigte.
- Für gepaarte Stichproben wurde der T-Test für normalverteilte, der nichtparametrische Test für nicht normalverteilte gepaarte Stichproben nach Wilcoxon angewandt.
- Korrelationen wurden als bivariate Korrelationen nach Pearson mit zweiseitiger Signifikanz bestimmt.
- Für die Bestimmung eines Cut-off-Wertes sowie die dazugehörige Spezifität und Sensitivität wurden ROC-Kurven verwendet.
- Für kategoriale Variablen wurde der Chi²-Test angewandt.
- Das Risiko wurde als Quotientenverhältnis aus der Vier-Felder-Tafel berechnet.

Konzentrationen wurden, wenn nicht anders angegeben, als Mittelwert \pm einfacher Standardabweichung (MW \pm SD) dargestellt.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtkollektiv

3.1.1 Gewinnung des Gesamtkollektivs

In der Zeit von Januar 2010 bis Dezember 2011 wurden insgesamt 1824 Patienten, die stationär behandelt wurden und eine KM-Untersuchung bekommen sollten, gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Von diesen entsprachen 439 Patienten den Einschlusskriterien. 72 Patienten gaben kein oder entzogen wieder ihr Einverständnis. Von den übrigen 367 Teilnehmern an der Studie mussten 37 Teilnehmer aufgrund zu weniger Proben wieder ausgeschlossen werden. Die restlichen 330 Teilnehmer flossen als Gesamtkollektiv in die Auswertung ein. Die Gewinnung dieses Kollektivs wurde in Abbildung 4 veranschaulicht.

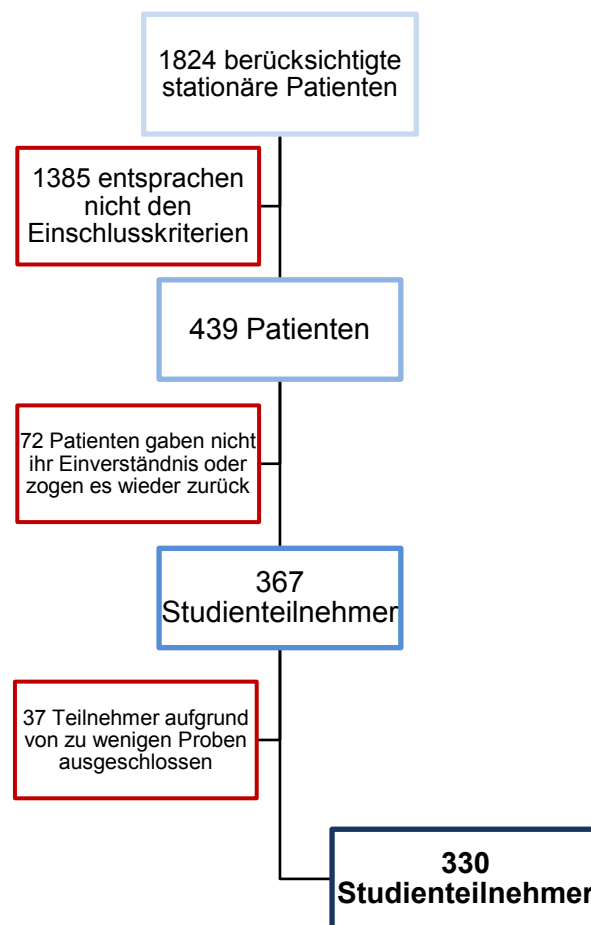


Abbildung 4: Schematische Darstellung zur Gewinnung des Gesamtkollektivs

3.1.2 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Die Beschreibung des Gesamtkollektivs ist in Tabelle 3 zusammengefasst. Die 330 in die Auswertung einfließenden Studienteilnehmer setzten sich aus 76 (33,0%) weiblichen und 254 (77,0%) männlichen Patienten zusammen. Die Konzentration betrug im Durchschnitt zu Beginn der Studie für Kreatinin 1,24 ($\pm 0,45$) mg/dl, für Cystatin 1,15 ($\pm 0,46$) mg/l. Anhand der MDRD-Formel zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate errechnete sich eine mittlere Filtrationsleistung von 64,56 ($\pm 21,42$) ml/min/1,73m².

		N	Mittelwert	(\pm SD)	SW
Gesamtkollektiv		330			
Geschlecht	Männlich	254 (77,0%)			
	Weiblich	76 (23,0%)			
Ethnie	Kaukasisch	326 (98,8%)			
	Asiatisch	1 (0,3%)			
	Arabisch	3 (0,9%)			
Alter	[Jahre]	330	68,81	($\pm 9,79$)	37 - 95
BMI	$[\frac{kg}{m^2}]$	330	29,01	($\pm 5,51$)	18,7 - 50,2
Cr zu Beginn	$[\frac{mg}{dl}]$	329	1,24	($\pm 0,45$)	0,53 - 4,12
Cys zu Beginn	$[\frac{mg}{l}]$	329	1,15	($\pm 0,46$)	0,54 - 3,13
ADMA zu Beginn	$[\frac{\mu mol}{l}]$	330	0,63	($\pm 0,17$)	0,32 - 1,35
GFR* zu Beginn	$[\frac{ml}{min} / 1,73m^2]$	329	64,56	($\pm 21,42$)	13,9 - 134,69
Diabetes	Ja	178 (45,9%)			
Herzinsuffizienz	Ja	87 (26,4%)			
Anämie	Ja	89 (27,0%)			
AVK	Ja	244 (73,9)			
Wässerung	Ja	176 (46,5%)			
KM-Volumen	[ml]	328	113,78	($\pm 57,03$)	29 - 356
ACE-Hemmer		179 (54,2%)			
AT-I-Blocker		110 (33,3%)			
Diuretika		207 (62,7%)			
Aufenthaltsdauer**	[Tage]	330	5,24	($\pm 6,76$)	1 - 70
Follow up	erfolgt	287 (87,0%)			
Zeit bis zum Follow up	[Tage]	287	96,61	($\pm 16,01$)	44 - 171

Tabelle 3: Zusammensetzung des Gesamtkollektivs

SD: Standardabweichung; SW: Spannweite; Cr: Kreatinin; Cys: Cystatin c; ADMA: asymmetrisches Dimethylarginin; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, * nach MDRD; ** Dauer des stationären Aufenthalts, bei dem KM appliziert wurde; AVK: Arterielle Verschlusskrankheit (peripher oder koronar), ACE: Angiotensin converting enzyme, AT: Angiotensin

Die durchschnittliche ADMA-Konzentration betrug $0,63 (\pm 0,17) \mu\text{mol/l}$. Abbildung 5 zeigt die Verteilung der ADMA-Werte zu Beginn der Studie. In den Tests nach Kolmogorov-Smirnov sowie nach Shapiro-Wilk zeigte sich, dass alle bestimmten Biomarker nicht normal verteilt waren. Dies galt auch für alle zur Berechnung erstellten Subgruppen.

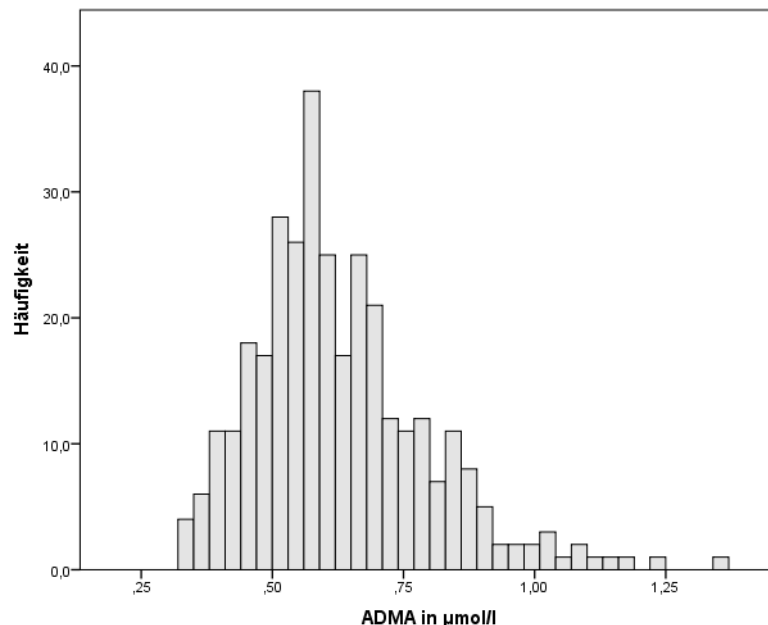


Abbildung 5: Verteilung der Baseline-ADMA-Werte in der Gesamtkohorte

Bei 178 Patienten (45,9%) war die Diagnose eines DM bekannt, wobei ein Patient nicht eingeordnet werden konnte. 26,4% der Studienteilnehmer hatten eine Herzinsuffizienz NYHA-Klassifikation III oder IV. Eine Anämie (Hämatokrit $<0,39$ bei Männern bzw. $<0,36$ bei Frauen) lag bei 89 Patienten vor.

Bei zwei Studienteilnehmern wurde das bei der Untersuchung verwendete Kontrastmittelvolumen nicht exakt festgehalten. Bei den übrigen 328 Studienteilnehmern wurde eine durchschnittliche KM-Menge von $113,78 \text{ ml } (\pm 57,03)$ verwendet.

Die Entscheidung, ob ein Patient Infusionen zur Wässerung vor bzw. nach KM-Gabe erhielt, wurde alleine von den behandelnden Ärzten getroffen. Peri prozedural wurden 176 Patienten mit durchschnittlichen $1511,1 (\pm 678,7) \text{ ml}$ 0,9%-iger NaCl-Lösung gewässert. Davon erhielten 147 Patienten (83,5%) zusätzlich N-Acetylcystein als Prophylaxe gegen ein kontrastmittelinduziertes Nierenversagen. Bei einem Patienten wurde nicht festgehalten, ob eine Wässerung stattgefunden hat.

Insgesamt konnte bei 288 der 330 Studienteilnehmer telefonisch oder persönlich ein Follow up durchgeführt werden. Proben konnten dabei von 236 Studienteilnehmern gewonnen werden. Neun Studienteilnehmer verstarben bis zum Follow up.

3.2 Laborchemisch bestimmte Werte

Im Studienverlauf wurden bei den Teilnehmern vor Kontrastmittelgabe sowie 24 und 48 Stunden danach und beim Follow up Blutplasmaproben gewonnen und konserviert. In diesen Proben wurden die Konzentrationen von Kreatinin, Cystatin c und asymmetrischem Dimethylarginin bestimmt, wobei von den letzten beiden Biomarkern nur die Werte vor und 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe bestimmt wurden.

Nach einer fehlerhaften Messreihe lagen bei einigen wenigen Patienten nicht mehr ausreichend Probenmaterialien vor, um die Werte nochmals zu bestimmen. So standen nur 329 verschiedene Ausgangscystatin- und Ausgangskreatininkonzentrationen (bei 330 ADMA-Werten) zur statistischen Auswertung zur Verfügung. Aufgrund von frühzeitigen Entlassungen konnten nach 24 Stunden noch von 288 Patienten, nach 48 Stunden nur noch von 91 Patienten Proben gewonnen werden.

3.2.1 Kreatinin

Die Kreatininkonzentration lag beim Gesamtkollektiv vor Kontrastmittelgabe durchschnittlich bei 1,24 ($\pm 0,45$) mg/dl. 24 Stunden nach der Kontrastmitteluntersuchung zeigte sich ein leichter Rückgang von 0,02 ($\pm 0,22$) mg/dl ($p=0,390$). Nach 48 Stunden lag der Wert (bei deutlich geringerer Anzahl an Proben) jedoch über dem Ausgangswert bei 1,32 ($\pm 0,66$) mg/dl. Der mittlere Anstieg seit Beginn der Studie betrug für diese Teilgruppe allerdings nur 0,04 ($\pm 0,32$) mg/dl ($p=0,450$). Die durchschnittlichen Konzentrationen im zeitlichen Verlauf sind in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

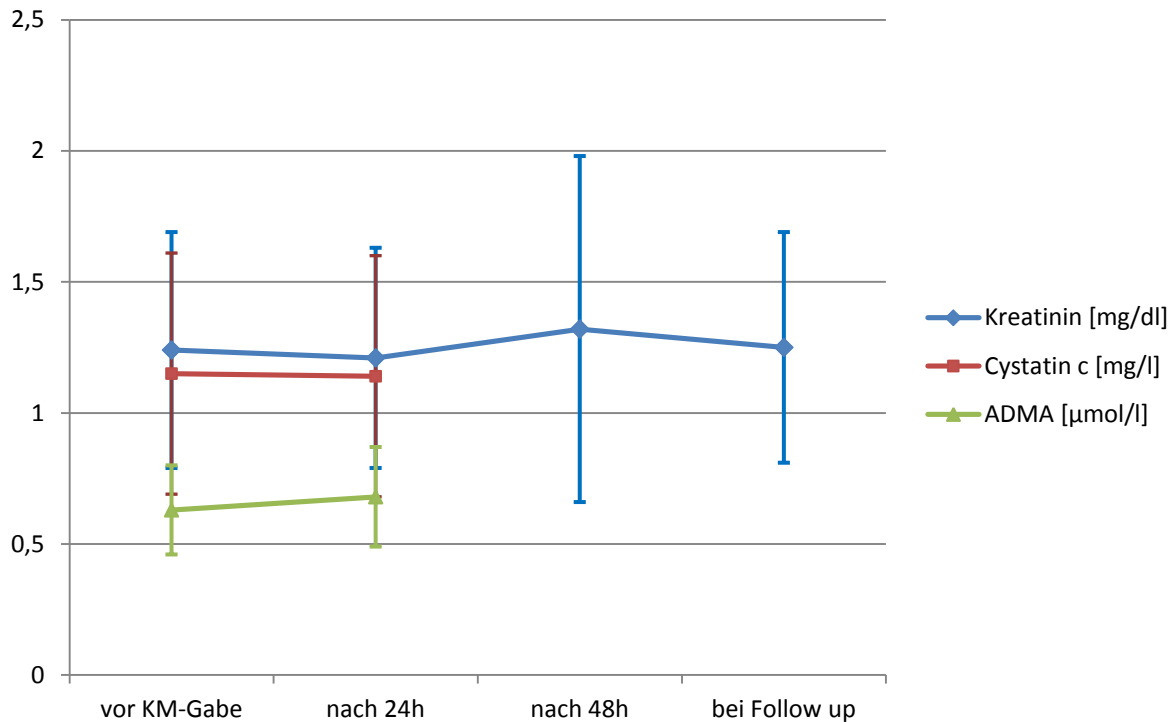


Abbildung 6: Konzentrationen der bestimmten Biomarker zu verschiedenen Zeitpunkten.
Darstellung: Mittelwert \pm Standardabweichung

3.2.2 Cystatin c

Zu Beginn der Studie lag im Gesamtkollektiv ein durchschnittlicher Cystatin c- Wert von 1,15 ($\pm 0,46$) mg/l vor. 24 Stunden nach KM-Gabe zeigte sich im Vergleich zum Ausgangswert ein nahezu identischer Wert bei 1,14 ($\pm 0,46$) mg/l ($p=0,874$).

3.2.3 ADMA

Im Gegensatz zu Kreatinin und Cystatin kam es bei den Konzentrationen von ADMA zu einem deutlichen Anstieg nach Kontrastmittelapplikation. Die Werte stiegen um durchschnittlich 0,05 ($\pm 0,15$) μ mol/l von 0,63 ($\pm 0,16$) μ mol/l auf 0,68 ($\pm 0,19$) μ mol/l ($p<0,001$). Tabelle 4 zeigt die Korrelationen des ADMA zu den verschiedenen Messzeitpunkten und der Veränderung des ADMA mit den Absolutwerten sowie den Veränderungen des Cystatins und des Kreatinins.

	ADMA zu Beginn			ADMA nach 24 Stunden			Diff. ADMA 24h		
	N	k	p	N	k	p	N	k	p
Cr zu Beginn	329	0,289	<0,001	287	0,268	<0,001	287	0,047	0,425
Cr nach 24h	285	0,220	<0,001	284	0,317	<0,001	284	0,155	0,009
Cr nach 48h	91	0,348	0,001	78	0,424	<0,001	78	0,122	0,286
Cr bei FU	236	0,297	<0,001	211	0,347	<0,001	211	0,124	0,073
Diff. Cr 24h	284	-0,069	0,245	283	0,094	0,115	283	0,195	0,001
Diff. Cr 48h	91	0,218	0,130	78	0,339	0,002	78	0,219	0,054
Diff. Cr zu FU	235	0,124	0,057	210	0,197	0,004	210	0,074	0,287
Cys zu Beginn	329	0,479	<0,001	287	0,506	<0,001	287	0,158	0,007
Cys nach 24h	284	0,347	<0,001	283	0,471	<0,001	283	0,211	<0,001
Diff. Cys 24h	283	-0,130	0,028	282	-0,018	0,763	282	0,122	0,040
GFR zu Beginn	329	-0,344	<0,001	287	-0,316	<0,001	287	-0,043	0,468
GFR nach 24h	285	-0,243	<0,001	284	-0,315	<0,001	284	-0,127	0,032
Diff. GFR 24h	284	0,118	0,047	283	0,003	0,956	283	-0,127	0,033

Tabelle 4: Korrelation des ADMA mit Kreatinin, Cystatin und der GFR

Cr: Kreatinin, Cys: Cystatin c, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel, Diff.: absolute Differenz zwischen den Werten zum angegebenen Zeitpunkt und den Ausgangswerten, FU: Follow up, k: bivariater Korrelationskoeffizient nach Pearson p: zweiseitige Signifikanz

3.3 Einflussfaktoren auf die laborchemisch bestimmten Marker

In der Literatur sind viele verschiedene Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion bei Kontrastmittelgabe beschrieben. Zu den wichtigsten Einflussfaktoren zählen gemäß des Risikoscores von Mehran et al. (101) neben dem erhöhten Kreatinin bzw. erniedrigten GFR das Alter, Anämie, DM, Herzinsuffizienz, Kontrastmittelmenge, intraaortale Ballonierung und Hypotension. Diese sowie weitere Faktoren wurden in Tabelle 5 und Tabelle 6 zusammengefasst wiedergegeben.

3.3.1 Alter

Das Alter der Patienten ist ein wichtiger Faktor bei der Betrachtung der Nierenfunktion. Zwischen den ADMA-Werten zu Beginn und dem Alter der Patienten konnte kein Zusammenhang festgestellt werden, jedoch zwischen Alter und der ADMA-Konzentration 24 Stunden nach der Kontrastmitteluntersuchung. Die Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Differenz zwischen der Ausgangs-ADMA-Konzentration und dem Wert 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe blieb ohne

Signifikanz. Tabelle 5 fasst die Korrelationen der gemessenen Biomarker mit dem Alter zusammen.

	N	Korrelationskoeffizient	p
Cr zu Beginn	329	0,213	<0,001
Cr nach 24h	285	0,160	0,007
Cr nach 48h	91	0,235	0,025
Cr bei FU	236	0,175	0,007
Diff. Cr 24h	284	-0,033	0,585
Diff. Cr 48h	91	-0,023	0,828
Diff. Cr zu FU	235	0,021	0,745
Cys zu Beginn	329	0,320	<0,001
Cys nach 24h	284	0,265	<0,001
Diff. Cys 24h	283	-0,008	0,895
ADMA zu Beginn	330	0,124	0,124
ADMA nach 24h	288	0,134	0,023
Diff. ADMA 24h	288	0,097	0,100

Tabelle 5: Korrelationen des Alters mit Kreatinin, Cystatin c und ADMA
Cr: Kreatinin, Cys: Cystatin c, Diff.: absolute Differenz zwischen den Werten zum angegebenen Zeitpunkt und den Ausgangswerten, FU: Follow up, k: bivariater Korrelationskoeffizient nach Pearson, p: zweiseitige Signifikanz

3.3.2 Hämatokrit und Anämie

Definiert man eine Anämie als einen Hämatokrit kleiner 0,39 für Männer bzw. kleiner 0,36 für Frauen (nach Mehran et al. (101)) so zeigt sich, dass die Patienten mit Anämie im Durchschnitt zu jedem Zeitpunkt eine höheren ADMA-Konzentration hatten.

Die Korrelation von ADMA und dem Hämatokrit bei Aufnahme war hoch signifikant (Korrelationskoeffizient -0,226, $p < 0,001$). Der Vergleich der durchschnittlichen ADMA-Konzentrationen der Patienten mit und ohne Anämie stellte sich vergleichbar zu denen der anderen gemessenen Biomarker dar. In Tabelle 6 sind unter anderem die durchschnittlichen Konzentrationen der Biomarker nach Anämie aufgelistet.

3.3.3 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist zusammen mit den anderen Einflussfaktoren in Tabelle 6 zusammengefasst. Bei den mittleren Konzentrationen des Kreatinins konnten signifikante Unterschiede zu Beginn und 24 Stunden nach KM-Gabe festgestellt werden. So waren die Kreatininwerte bei Patienten mit Herzinsuffizienz stets höher, als

bei Patienten ohne diese Vorerkrankung. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den absoluten Differenzen. Auch das Cystatin zeigte erhöhte Konzentrationen sowohl vor als auch nach der Kontrastmitteluntersuchung. Die Differenz der Werte vor und nach der KM-Gabe zeigte aber auch hier keinen deutlichen Unterschied.

Ein besonders starker Zusammenhang präsentierte sich in der Analyse der ADMA-Konzentrationen bei Herzinsuffizienz. Patienten mit NYHA III oder NYHA IV hatten sowohl vor als auch nach der Kontrastmittelgabe ein signifikant höheres ADMA (bei beiden $p < 0,001$). Zusätzlich imponierte ein signifikant höherer Anstieg des durchschnittlichen ADMA-Wertes bei der Gruppe mit Herzinsuffizienz ($p = 0,019$).

3.3.4 Diabetes mellitus

Bei der Auswertung präsentierten sich Patienten mit einem DM mit niedrigeren ADMA-Konzentrationen als Patienten ohne DM (bei gleichzeitig niedrigeren Kreatininspiegeln).

Jedoch zeigte sich bei diesen DM-Patienten ein höherer Anstieg der ADMA-Werte ($0,07 (\pm 0,14) \mu\text{mol/l}$ vs. $0,03 (\pm 0,15) \mu\text{mol/l}$, $p = 0,013$).

3.3.5 Wässerung

Vergleicht man die Gruppe der Studienteilnehmer, die gewässert wurden, mit denen, die nicht gewässert wurden, so fällt auf, dass die Patienten mit Wässerung sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe ein signifikant höheres ADMA hatten. Der Anstieg bis 24 Stunden nach Kontrastmittelapplikation fiel bei der Gruppe mit Wässerung allerdings im Mittel geringer aus, als bei der Gruppe ohne Wässerung ($0,04 (\pm 0,16) \text{mg/dl}$ vs. $0,07 (\pm 0,13) \text{mg/dl}$, $p = 0,047$). Teilt man die Gesamtkohorte in Teilnehmer mit Wässerung und Teilnehmer ohne Wässerung auf, so hatten 72,4% (92 von 127) der Patienten ohne Wässerung ein höheres ADMA nach KM-Gabe. Mit Wässerung hatten nur 59,0% (95 von 161) einen Anstieg ($p = 0,018$).

3.3.6 Arterielle Verschlusskrankheit

Zu Beginn der Studie wiesen Patienten mit einer bekannten oder diagnostizierten koronaren Herzkrankheit oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (zusammengefasst als AVK) sehr ähnliche Werte wie Patienten ohne diese Erkrankungen auf ($0,63 (\pm 0,16) \mu\text{mol/l}$ vs. $0,63 (\pm 0,18) \mu\text{mol/l}$, $p = 0,511$). Die Anzahl der Studienteilnehmer in der der Kohorte mit einer AVK war jedoch bedeutend höher. Einen

Unterschied bei den ADMA-Werten konnte auch nach 24 Stunden nicht erkannt werden.

3.3.7 Geschlecht

23% der Gesamtkohorte waren weiblich mit einem durchschnittlichen Alter von 71,83 ($\pm 10,14$) Jahren (Männer: 67,90 ($\pm 7,83$) Jahre, $p=0,003$). Diese hatten eine durchschnittliche Kreatininkonzentration von 1,22 ($\pm 0,52$) mg/dl gegenüber 1,24 ($\pm 0,42$) mg/dl bei den männlichen Teilnehmern ($p=0,144$). In Bezug auf Cystatin c unterschieden sich die Konzentrationen mit 1,10 ($\pm 0,42$) mg/l bei den Männern und 1,32 ($\pm 0,53$) mg/l bei den Frauen deutlich ($p<0,001$). Frauen hatten einen durchschnittlichen ADMA-Spiegel von 0,67 ($\pm 0,18$) $\mu\text{mol/l}$ gegenüber 0,62 ($\pm 0,16$) bei Männern ($p=0,007$). Der Anstieg nach Kontrastmittelgabe war nicht signifikant unterschiedlich (0,04 ($\pm 0,14$) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,08 ($\pm 0,16$) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,073$). 68,4% der Frauen hatten einen DM. Bei Männern lag der Anteil bei 49,8% ($p=0,004$). Bei dem Anteil der Stauungsherzinsuffizienz-Patienten unterschieden sich die Geschlechter mit 21,7% bei den Männern und 42,1% bei den Frauen deutlich ($p<0,001$).

		Herzinsuffizienz					Anämie				
		Ja		Nein		p	Ja		Nein		p
		N	MW (±SD)	N	MW (±SD)		N	MW (±SD)	N	MW (±SD)	
Cr zu Beginn	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	86	1,36 (±0,56)	243	1,20 (±0,40)	0,01	90	1,42 (±0,56)	239	1,17 (±0,38)	<0,001
Cr nach 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	74	1,29 (±0,52)	211	1,18 (±0,36)	0,031	78	1,40 (±0,58)	207	1,14 (±0,30)	<0,001
Cr nach 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	27	1,51 (±0,93)	64	1,24 (±0,49)	0,136	28	1,65 (±1,00)	63	1,18 (±0,35)	0,021
Cr bei FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	62	1,31 (±0,48)	174	1,24 (±0,42)	0,234	61	1,47 (±0,56)	175	1,18 (±0,36)	<0,001
Diff. Cr 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	73	-0,04 (±0,27)	211	-0,02 (±0,20)	0,428	77	-0,01 (±0,25)	207	-0,28 (±0,21)	0,895
Diff. Cr 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	27	0,11 (±0,50)	64	0,01 (±0,20)	0,997	28	0,85 (±0,49)	63	0,02 (±0,21)	0,376
Diff. Cr zu FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	61	0,01 (±0,36)	174	0,04 (±0,25)	0,833	60	0,63 (±0,42)	175	0,23 (±0,22)	0,650
Cys zu Beginn	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	86	1,38 (±0,49)	243	1,07 (±0,42)	<0,001	90	1,39 (±0,56)	239	1,06 (±0,38)	<0,001
Cys nach 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	73	1,33 (±0,57)	211	1,07 (±0,40)	<0,001	78	1,33 (±0,59)	206	1,06 (±0,38)	<0,001
Diff. Cys 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	72	-0,04 (±0,30)	211	0,01 (±0,21)	0,115	77	-0,05 (±0,29)	206	0,01 (±0,21)	0,034
ADMA zu Beginn	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	87	0,67 (±0,16)	243	0,61 (±0,17)	<0,001	91	0,68 (±0,20)	239	0,61 (±0,15)	0,008
ADMA nach 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	73	0,76 (±0,21)	215	0,65 (±0,17)	<0,001	79	0,72 (±0,20)	209	0,66 (±0,18)	0,011
Diff. ADMA 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	73	0,09 (±0,16)	215	0,04 (±0,14)	0,019	79	0,06 (±0,16)	209	0,05 (±0,14)	0,860

Tabelle 6: Übersicht über mögliche Einflussfaktoren auf die Kreatininkonzentration

Cr: Kreatinin, Cys: Cystatin c, FU: Follow up, Diff.: absolute Differenz zwischen den Werten zum angegebenen Zeitpunkt und den Ausgangswerten, SD: Standardabweichung, MW Mittelwert, Herzinsuffizienz ist definiert als NYHA III oder IV, Anämie ist definiert als Hämatokrit <0,39 bei Männern bzw. <0,36 bei Frauen, AVK: Arterielle Verschlusskrankheit

		Diabetes mellitus					Wässerung				
		Ja		Nein		p	Ja		Nein		p
		N	MW (±SD)	N	MW (±SD)		N	MW (±SD)	N	MW (±SD)	
Cr zu Beginn	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	177	1,14 (±0,42)	151	1,36 (±0,45)	<0,001	175	1,38 (±0,44)	153	1,08 (±0,40)	<0,001
Cr nach 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	159	1,14 (±0,40)	127	1,29 (±0,42)	<0,001	159	1,31 (±0,46)	126	1,07 (±0,29)	<0,001
Cr nach 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	51	1,20 (±0,62)	39	1,47 (±0,68)	0,001	51	1,42 (±0,66)	40	1,20 (±0,63)	0,002
Cr bei FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	127	1,20 (±0,44)	109	1,33 (±0,43)	0,001	130	1,40 (±0,47)	106	1,09 (±0,33)	<0,001
Diff. Cr 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	156	-0,02 (±0,22)	127	-0,03 (±0,23)	0,361	158	-0,64 (±0,23)	126	0,03 (±0,20)	0,001
Diff. Cr 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	51	0,02 (±0,27)	39	0,05 (±0,38)	0,919	51	0,00 (±0,28)	40	0,08 (±0,36)	0,249
Diff. Cr zu FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	126	0,07 (±0,30)	109	-0,01 (±0,27)	0,157	129	0,02 (±0,30)	106	0,05 (±0,26)	0,715
Cys zu Beginn	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	177	1,09 (±0,42)	151	1,21 (±0,49)	0,010	175	1,30 (±0,48)	153	0,98 (±0,36)	<0,001
Cys nach 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	157	1,11 (±0,47)	126	1,18 (±0,45)	0,032	158	1,28 (±0,61)	126	0,96 (±0,32)	<0,001
Diff. Cys 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	156	-0,00 (±0,25)	126	-0,01 (±0,23)	0,670	157	-0,02 (±0,27)	126	0,02 (±0,20)	0,349
ADMA zu Beginn	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	178	0,60 (±0,16)	151	0,66 (±0,17)	0,003	176	0,67 (±0,17)	153	0,58 (±0,15)	<0,001
ADMA nach 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	157	0,68 (±0,20)	130	0,68 (±0,17)	0,801	161	0,70 (±0,18)	127	0,65 (±0,19)	<0,001
Diff. ADMA 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	157	0,07 (±0,14)	130	0,03 (±0,15)	0,013	161	0,04 (±0,16)	127	0,07 (±0,13)	0,047

Tabelle 6: Übersicht über mögliche Einflussfaktoren auf die Kreatininkonzentration (Fortsetzung)

		AVK					Geschlecht				
		Ja		Nein		p	Ja		Nein		p
		N	MW (±SD)	N	MW (±SD)		N	MW (±SD)	N	MW (±SD)	
Cr zu Beginn	$[\frac{mg}{dl}]$	243	1,23 (±0,41)	86	1,29 (±0,54)	0,787	76	1,22 (±0,52)	253	1,24 (±0,42)	0,144
Cr nach 24h	$[\frac{mg}{dl}]$	215	1,20 (±0,38)	70	1,22 (±0,49)	0,475	70	1,22 (±0,53)	215	1,21 (±0,37)	0,269
Cr nach 48h	$[\frac{mg}{dl}]$	72	1,27 (±0,50)	19	1,53 (±1,04)	0,426	22	1,60 (±1,11)	69	1,23 (±0,40)	0,687
Cr bei FU	$[\frac{mg}{dl}]$	182	1,26 (±0,42)	54	1,26 (±0,49)	0,618	50	1,15 (±0,38)	186	1,29 (±0,45)	0,035
Diff. Cr 24h	$[\frac{mg}{dl}]$	214	-0,02 (±0,21)	70	-0,04(±0,25)	0,164	70	-0,02 (±0,26)	214	-0,03 (±0,21)	0,958
Diff. Cr 48h	$[\frac{mg}{dl}]$	72	0,00 (±0,21)	19	0,18 (±0,55)	0,482	22	0,22 (±0,52)	69	-0,02 (±0,20)	0,132
Diff. Cr zu FU	$[\frac{mg}{dl}]$	181	0,03 (±0,27)	54	0,03 (±0,34)	0,463	50	0,02 (±0,25)	185	0,04 (±0,29)	0,942
Cys zu Beginn	$[\frac{mg}{l}]$	243	1,13 (±0,44)	86	1,20 (±0,52)	0,462	76	1,32 (±0,53)	253	1,10 (±0,42)	<0,001
Cys nach 24h	$[\frac{mg}{l}]$	215	1,13 (±0,45)	69	1,16 (±0,51)	0,829	70	1,36 (±0,58)	214	1,07 (±0,40)	<0,001
Diff. Cys 24h	$[\frac{mg}{l}]$	214	0,00 (±0,23)	69	-0,02(±0,27)	0,090	70	0,03 (±0,28)	213	-0,01 (±0,22)	0,054
ADMA zu Beginn	$[\frac{\mu mol}{l}]$	244	0,63 (±0,16)	86	0,63 (±0,18)	0,511	76	0,67 (±0,18)	254	0,62 (±0,16)	0,007
ADMA nach 24h	$[\frac{\mu mol}{l}]$	217	0,67 (±0,18)	71	0,70 (±0,21)	0,531	70	0,75 (±0,24)	218	0,66 (±0,16)	0,003
Diff. ADMA 24h	$[\frac{\mu mol}{l}]$	217	0,04 (±0,14)	71	0,08 (±0,16)	0,093	70	0,08 (±0,16)	218	0,04 (±0,14)	0,073

Tabelle 6: Übersicht über mögliche Einflussfaktoren auf die Kreatininkonzentration (Fortsetzung)

3.4 Endpunkte

Für die Studie wurden sieben verschiedene Endpunkte definiert. Diese sowie die Anzahl der Studienteilnehmer, die diese erreichten bzw. nicht erreichten, sind nach verschiedenen Kriterien aufgeteilt in Tabelle 7 zusammengefasst. Tabelle 8 gibt die entsprechenden Werte der Biomarker zu den einzelnen Endpunkten wieder. Patientengruppen, die ein bestimmtes Medikament einnahmen, hatten bei keinem der Endpunkt signifikant andere Werte.

3.4.1 Akutes Nierenversagen mittels Kreatinin

In der Auswertung hatten 23 Patienten ein akutes Nierenversagen (ANV) in der Definition mittels Kreatinin. Dies entspricht einem Anteil von 7,7% unter den in dieser Gruppe auswertbaren Teilnehmern.

Die ADMA-Konzentrationen präsentierten sich ohne deutliche Unterschiede zwischen den Subgruppen. Sowohl die Ausgangswerte (0,62 (\pm 0,17) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,63 (\pm 0,16) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,639$) also auch die Werte nach einem Tag (0,68 (\pm 0,26) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,68 (\pm 0,18) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,284$) und die Differenzen der beiden Werte (0,07 (\pm 0,15) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,05 (\pm 0,15) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,878$) verhielten sich nahezu identisch.

Auffällig war jedoch, dass das Geschlecht eine Rolle zu spielen scheint. So lag der Anteil an Patientinnen unter allen Teilnehmern in der Studie bei 23,0%. In der ANV-Gruppe stellten sie aber einen Anteil von 47,8% (OR 3,29, 95%-KI 1,38-7,82, $p=0,005$).

	ANV nach Kreatinin		ANV nach Cystatin		Tod		Dialyse		Weitere Krankenhaus-aufenthalte		MARE 1		MARE 2	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Geschlecht	23	275	27	256	9	279	12	276	47	240	18	225	56	194
Alter	23	275	27	256	9	279	12	276	47	240	18	225	56	194
BMI	23	275	27	256	9	279	12	276	47	240	18	225	56	194
Cr zu Beginn	23	275	27	256	9	278	12	276	47	239	18	225	56	194
Cr nach 24h	20	264	27	256	6	244	9	241	39	211	12	199	45	172
Cr nach 48h	14	77	8	68	5	75	5	74	13	66	7	61	17	53
Cr bei FU	17	197	18	187	-	-	7	226	36	197	8	225	39	194
Diff. Cr 24h	20	264	27	256	6	243	9	240	39	210	12	199	45	172
Diff. Cr 48h	14	77	8	68	5	75	5	74	13	66	7	61	17	53
Diff. Cr zu FU	17	197	18	187	-	-	7	225	36	196	8	225	39	194
Cys zu Beginn	23	275	27	256	9	278	12	275	47	239	18	225	56	194
Cys nach 24h	20	263	27	256	6	243	9	240	39	210	12	198	45	171
Diff. Cys 24h	20	263	27	256	6	242	9	239	39	209	12	198	45	171
ADMA zu Beginn	23	275	27	256	9	279	12	276	47	240	18	225	56	194
ADMA nach 24h	20	264	27	255	6	247	9	244	38	215	12	203	44	176
Diff. ADMA 24h	20	264	27	255	6	247	9	244	38	215	12	203	44	176
GFR zu Beginn	23	275	27	256	9	278	12	275	47	239	18	225	56	194
GFR nach 24h	20	264	27	256	6	244	9	241	39	211	12	199	45	172
GFR bei FU	17	197	18	187	-	-	7	226	36	197	8	225	39	194
KM-Volumen	23	273	27	254	9	278	12	275	47	239	18	224	56	193
Aufenthaltsdauer*	23	275	27	256	9	279	12	276	47	240	18	225	56	194
Diabetes mellitus	23	274	27	255	9	278	12	275	47	239	18	225	56	194
Herzinsuffizienz	23	275	27	256	9	279	12	276	47	240	18	225	56	194
Anämie	23	275	27	256	9	279	12	276	47	240	18	225	56	194
Wässerung	23	275	27	256	9	278	12	275	47	239	18	225	56	194
AVK	23	275	27	256	9	278	12	276	47	239	18	225	56	194

Tabelle 7: Übersicht über die Anzahl der ausgewerteten Studienteilnehmer pro Endpunkt und Kriterium
(Legende nach Tabelle 8)

		ANV nach Kreatinin			ANV nach Cystatin		
		Ja	Nein	p	Ja	Nein	p
Geschlecht	Weiblich	11 (47,8%)	60 (21,8%)	0,005	8 (29,6%)	62 (24,4%)	0,535
Alter	[Jahre]	69,35 (±10,59)	68,98 (±9,74)	0,785	69,74 (±7,66)	68,84 (±9,85)	0,682
BMI	$\left[\frac{kg}{m^2}\right]$	28,61 (±5,64)	29,10 (±5,36)	0,685	28,51 (±4,84)	29,10 (±5,44)	0,543
Cr zu Beginn	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,16 (±0,66)	1,25 (±0,40)	0,002	1,13 (±0,49)	1,24 (±0,39)	0,006
Cr nach 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,44 (±0,68)	1,19 (±0,38)	0,064	1,25 (±0,41)	1,20 (±0,41)	0,310
Cr nach 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,80 (±1,23)	1,28 (±0,45)	0,164	1,53 (±1,23)	1,24 (±0,55)	0,973
Cr bei FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,13 (±0,37)	1,28 (±0,45)	0,145	1,09 (±0,23)	1,28 (±0,45)	0,072
Diff. Cr 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	0,26 (±0,26)	-0,05 (±0,20)	<0,001	0,12 (±0,21)	-0,04 (±0,22)	<0,001
Diff. Cr 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	0,46 (±0,55)	-0,04 (±0,17)	<0,001	0,25 (±0,40)	0,01 (±0,31)	0,028
Diff. Cr zu FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	0,12 (±0,24)	0,02 (±0,29)	0,130	0,08 (±0,17)	0,04 (±0,27)	0,449
Cys zu Beginn	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	1,14 (±0,59)	1,15 (±0,44)	0,273	0,97 (±0,37)	1,16 (±0,44)	0,008
Cys nach 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	1,46 (±0,78)	1,11 (±0,42)	0,063	1,35 (±0,56)	1,11 (±0,45)	0,004
Diff. Cys 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	0,29 (±0,30)	-0,03 (±0,22)	<0,001	0,38 (±0,24)	-0,04 (±0,20)	<0,001
ADMA zu Beginn	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	0,62 (±0,17)	0,63 (±0,16)	0,639	0,61 (±0,13)	0,63 (±0,17)	0,590
ADMA nach 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	0,68 (±0,26)	0,68 (±0,18)	0,284	0,64 (±0,17)	0,69 (±0,19)	0,121
Diff. ADMA 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	0,07 (±0,15)	0,05 (±0,15)	0,878	0,03 (±0,12)	0,06 (±0,15)	0,295
GFR zu Beginn	$\left[\frac{ml}{min}/1,73m^2\right]$	73,14 (±30,15)	63,16 (±19,99)	0,043	70,57 (±19,56)	63,60 (±20,71)	0,026
GFR nach 24h	$\left[\frac{ml}{min}/1,73m^2\right]$	54,83 (±22,81)	66,38 (±20,47)	0,038	61,14 (±16,31)	66,10 (±21,21)	0,344
GFR bei FU	$\left[\frac{ml}{min}/1,73m^2\right]$	67,19 (±20,60)	63,03 (±21,42)	0,476	68,91 (±14,68)	62,59 (±21,64)	0,194
KM-Volumen	[ml]	114,87 (±45,29)	116,39 (±58,67)	0,718	104,19 (±35,93)	118,66 (±60,11)	0,622
Aufenthaltsdauer*	[Tage]	7,70 (±11,09)	4,90 (±5,60)	0,360	5,11 (±9,35)	5,04 (±5,93)	0,290
Diabetes mellitus	Ja	17 (73,9%)	145 (52,7%)	0,052	16 (59,3%)	140 (54,9%)	0,665
Herzinsuffizienz	Ja	6 (26,1%)	71 (25,8%)	0,977	3 (11,1%)	69 (27,0%)	0,072
Anämie	Ja	6 (26,1%)	78 (28,4%)	0,873	4 (14,8%)	73 (28,5%)	0,128
Wässerung	Ja	9 (39,1%)	156 (56,7%)	0,103	13 (48,1%)	144 (56,2%)	0,420
AVK	Ja	18 (78,3%)	206 (74,9%)	0,721	20 (74,1%)	194 (75,8%)	0,844

Tabelle 8: Übersicht über die Endpunkte

		Tod			Dialyse		
		Ja	Nein	p	Ja	Nein	p
Geschlecht	Weiblich	3 (33,3%)	62 (22,2%)	0,433	4 (33,1%)	61 (22,1%)	0,362
Alter	[Jahre]	69,56 (±7,30)	68,84 (±9,77)	0,968	70,33 (±13,71)	68,82 (±9,52)	0,695
BMI	$\frac{kg}{m^2}$	25,86 (±3,17)	29,04 (±5,63)	0,068	27,25 (±5,95)	29,00 (±5,58)	0,310
Cr zu Beginn	$\frac{mg}{dl}$	1,80 (±0,93)	1,21 (±0,39)	0,059	2,42 (±1,05)	1,19 (±0,34)	<0,001
Cr nach 24h	$\frac{mg}{dl}$	2,21 (±0,93)	1,19 (±0,38)	0,002	2,34 (±1,04)	1,17 (±0,32)	<0,001
Cr nach 48h	$\frac{mg}{dl}$	3,06 (±1,38)	1,22 (±0,44)	<0,001	3,62 (±0,72)	1,18 (±0,32)	<0,001
Cr bei FU	$\frac{mg}{dl}$	-	-		2,11 (±0,67)	1,23 (±0,41)	<0,001
Diff. Cr 24h	$\frac{mg}{dl}$	0,07 (±0,50)	-0,03 (±0,21)	0,848	0,12 (±0,41)	-0,03 (±0,21)	0,282
Diff. Cr 48h	$\frac{mg}{dl}$	0,70 (±0,89)	0,01 (±0,22)	0,029	0,71 (±0,91)	0,01 (±0,21)	0,099
Diff. Cr zu FU	$\frac{mg}{dl}$	-	-		0,28 (±0,70)	0,03 (±0,26)	0,593
Cys zu Beginn	$\frac{mg}{l}$	1,58 (±0,76)	1,13 (±0,44)	0,067	2,18 (±0,69)	1,10 (±0,40)	<0,001
Cys nach 24h	$\frac{mg}{l}$	2,10 (±1,03)	1,12 (±0,43)	0,007	2,34 (±0,96)	1,10 (±0,39)	<0,001
Diff. Cys 24h	$\frac{mg}{l}$	0,29 (±0,49)	-0,00 (±0,23)	0,155	0,17 (±0,46)	-0,00 (±0,23)	0,813
ADMA zu Beginn	$\frac{\mu mol}{l}$	0,64 (±0,18)	0,63 (±0,16)	0,696	0,80 (±0,22)	0,62 (±0,16)	0,001
ADMA nach 24h	$\frac{\mu mol}{l}$	0,79 (±0,31)	0,68 (±0,19)	0,330	0,95 (±0,27)	0,67 (±0,18)	<0,001
Diff. ADMA 24h	$\frac{\mu mol}{l}$	0,14 (±0,16)	0,05 (±0,15)	0,260	0,16 (±0,16)	0,05 (±0,15)	0,094
GFR zu Beginn	$\frac{ml}{min}/1,73m^2$	49,87 (±28,62)	65,56 (±21,27)	0,118	35,24 (±24,05)	66,23 (±20,83)	0,000
GFR nach 24h	$\frac{ml}{min}/1,73m^2$	36,09 (±22,86)	66,34 (±20,73)	0,005	37,40 (±28,64)	66,66 (±20,25)	0,001
GFR bei FU	$\frac{ml}{min}/1,73m^2$	-	-		36,92 (±16,66)	64,90 (±21,50)	0,032
KM-Volumen	[ml]	95,44 (±43,94)	114,56 (±55,37)	0,375	121,50 (±83,34)	113,93 (±53,49)	0,842
Aufenthaltsdauer*	[Tage]	21,33 (±24,09)	4,65 (±4,97)	0,006	25,08 (±21,96)	4,37 (±3,86)	<0,001
Diabetes mellitus	Ja	4 (44,4%)	154 (55,4%)	0,516	6 (50,0%)	152 (55,3%)	0,719
Herzinsuffizienz	Ja	5 (55,5%)	71 (25,4%)	0,044	7 (58,3%)	69 (25,0%)	0,010
Anämie	Ja	6 (66,7%)	72 (25,8%)	0,007	7 (58,3%)	71 (25,7%)	0,013
Wässerung	Ja	5 (55,6%)	146 (52,5%)	0,857	7 (58,3%)	144 (52,4%)	0,685
AVK	Ja	6 (66,7%)	210 (75,3%)	0,557	7 (58,3%)	208 (75,4%)	0,184

Tabelle 8: Übersicht über die Endpunkte (Fortsetzung)

		Weitere Krankenhausaufenthalte			MARE 1		
		Ja	Nein	p	Ja	Nein	p
Geschlecht	Weiblich	12 (25,5%)	53 (22,1%)	0,605	4 (22,2%)	49 (21,8%)	0,965
Alter	[Jahre]	71,04 (±11,47)	68,43 (±9,30)	0,099	69,67 (±11,70)	28,52 (±9,58)	0,808
BMI	$\left[\frac{kg}{m^2}\right]$	28,92 (±4,86)	28,95 (±5,75)	0,789	27,28 (±5,01)	29,02 (±5,48)	0,213
Cr zu Beginn	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,37 (±0,64)	1,20 (±0,37)	0,199	2,02 (±1,04)	1,20 (±0,35)	<0,001
Cr nach 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,31 (±0,57)	1,19 (±0,39)	0,259	2,10 (±0,99)	1,17 (±0,33)	<0,001
Cr nach 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,77 (±1,11)	1,25 (±0,56)	0,070	3,06 (±1,13)	1,18 (±0,33)	<0,001
Cr bei FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,34 (±0,22)	1,24 (±0,41)	0,537	1,92 (±0,82)	1,23 (±0,40)	0,007
Diff. Cr 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	-0,03 (±0,22)	-0,02 (±0,22)	0,451	0,10 (±0,37)	-0,04 (±0,22)	0,297
Diff. Cr 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	0,15 (±0,38)	0,03 (±0,33)	0,287	0,54 (±0,79)	-0,03 (±0,22)	0,039
Diff. Cr zu FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	0,01 (±0,50)	0,03 (±0,22)	0,681	0,20 (±0,69)	0,02 (±0,26)	0,960
Cys zu Beginn	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	1,32 (±0,52)	1,10 (±0,43)	0,002	1,82 (±0,78)	1,12 (±0,42)	<0,001
Cys nach 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	1,29 (±0,62)	1,12 (±0,44)	0,026	2,05 (±0,98)	1,11 (±0,39)	<0,001
Diff. Cys 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	0,02 (±0,26)	0,00 (±0,24)	0,794	0,15 (±0,41)	-0,00 (±0,24)	0,546
ADMA zu Beginn	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	0,69 (±0,20)	0,62 (±0,15)	0,004	0,72 (±0,22)	0,63 (±0,16)	0,062
ADMA nach 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	0,72 (±0,19)	0,68 (±0,19)	0,137	0,87 (±0,28)	0,68 (±0,18)	0,005
Diff. ADMA 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	0,04 (±0,13)	0,06 (±0,15)	0,546	0,15 (±0,15)	0,05 (±0,15)	0,044
GFR zu Beginn	$\left[\frac{ml}{min}/1,73m^2\right]$	60,49 (±24,30)	66,02 (±21,05)	0,068	45,49 (±26,52)	65,61 (±20,60)	0,002
GFR nach 24h	$\left[\frac{ml}{min}/1,73m^2\right]$	61,47 (±21,94)	66,38 (±21,08)	0,137	42,07 (±26,21)	66,98 (±20,34)	0,001
GFR bei FU	$\left[\frac{ml}{min}/1,73m^2\right]$	61,16 (±26,22)	64,59 (±21,01)	0,074	50,77 (±42,10)	64,67 (±20,75)	0,120
KM-Volumen	[ml]	103,74 (±48,74)	116,33 (±55,96)	0,096	108,83 (±71,42)	116,05 (±56,02)	0,338
Aufenthaltsdauer*	[Tage]	6,74 (±8,13)	4,86 (±6,71)	0,011	19,28 (±20,04)	4,20 (±3,68)	<0,001
Diabetes mellitus	Ja	29 (61,7%)	129 (54,0%)	0,330	8 (44,4%)	120 (53,3%)	0,467
Herzinsuffizienz	Ja	22 (46,8%)	53 (22,1%)	<0,001	10 (55,6%)	57 (25,3%)	0,006
Anämie	Ja	19 (40,4%)	59 (24,6%)	0,026	10 (55,6%)	57 (25,3%)	0,006
Wässerung	Ja	27 (57,4%)	124 (51,9%)	0,485	10 (55,6%)	123 (54,7%)	0,942
AVK	Ja	37 (78,7%)	178 (74,2%)	0,510	12 (66,7%)	174 (77,3%)	0,304

Tabelle 8: Übersicht über die Endpunkte (Fortsetzung)

MARE 2

		Ja	Nein	p
Geschlecht	Weiblich	15 (26,8%)	39 (20,1%)	0,284
Alter	[Jahre]	71,09 (±10,92)	67,97 (±9,68)	0,074
BMI	$\left[\frac{kg}{m^2}\right]$	28,45 (±5,03)	29,13 (±5,63)	0,523
Cr zu Beginn	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,49 (±0,76)	1,19 (±0,34)	0,016
Cr nach 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,42 (±0,68)	1,17 (±0,34)	0,022
Cr nach 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	2,05 (±1,20)	1,15 (±0,24)	0,002
Cr bei FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	1,37 (±0,58)	1,23 (±0,40)	0,254
Diff. Cr 24h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	-0,00 (±0,49)	-0,03 (±0,22)	0,983
Diff. Cr 48h	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	0,27 (±0,57)	-0,01 (±0,22)	0,066
Diff. Cr zu FU	$\left[\frac{mg}{dl}\right]$	-0,00 (±0,49)	0,04 (±0,23)	0,486
Cys zu Beginn	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	1,41 (±0,62)	1,10 (±0,41)	<0,001
Cys nach 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	1,39 (±0,70)	1,10 (±0,40)	0,003
Diff. Cys 24h	$\left[\frac{mg}{l}\right]$	0,04 (±0,26)	-0,01 (±0,25)	0,676
ADMA zu Beginn	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	0,67 (±0,19)	0,62 (±0,16)	0,007
ADMA nach 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	0,74 (±0,21)	0,67 (±0,18)	0,042
Diff. ADMA 24h	$\left[\frac{\mu mol}{l}\right]$	0,07 (±0,15)	0,05 (±0,15)	0,551
GFR zu Beginn	$\left[\frac{ml}{min}/1,73m^2\right]$	57,22 (±25,18)	66,68 (±20,70)	0,004
GFR nach 24h	$\left[\frac{ml}{min}/1,73m^2\right]$	58,15 (±23,42)	67,91 (±21,08)	0,009
GFR bei FU	$\left[\frac{ml}{min}/1,73m^2\right]$	59,79 (±26,17)	65,08 (±20,79)	0,023
KM-Volumen	[ml]	108,09 (±58,63)	117,23 (±56,20)	0,139
Aufenthaltsdauer*	[Tage]	9,79 (±13,49)	4,06 (±3,45)	<0,001
Diabetes mellitus	Ja	32 (57,1%)	101 (52,1%)	0,502
Herzinsuffizienz	Ja	27 (48,2%)	42 (21,6%)	<0,001
Anämie	Ja	23 (41,1%)	46 (23,7%)	0,010
Wässerung	Ja	32 (57,1%)	103 (53,1%)	0,592
AVK	Ja	43 (76,8%)	148 (76,3%)	0,938

Legende zu Tabelle 7 und Tabelle 8:

ANV: Akutes Nierenversagen, MARE: major adverse renal event, BMI: body mass index, Cr: Kreatinin, Cys: Cystatin c, FU: Follow up, Diff.: absolute Differenz zwischen den Werten zum angegebenen Zeitpunkt und den Ausgangswerten, GFR: Glomeruläre filtrationsrate nach MDRD, KM: Kontrastmittel, Herzinsuffizienz ist definiert als NYHA III oder IV, Anämie ist definiert als Hämatokrit <0,39 bei Männern bzw. <0,36 bei Frauen, AVK: Arterielle Verschlusskrankheit, p: zweiseitige Signifikanz nach Mann-Whitney-U, *Dauer des stationären Aufenthalts, bei dem das KM appliziert wurde

Tabelle 8: Übersicht über die Endpunkte (Fortsetzung)

3.4.2 Akutes Nierenversagen mittels Cystatin c

Bei 27 Patienten konnte ein ANV entsprechend der Definition mittels Cystatin c nachgewiesen werden. Bei 283 auswertbaren Teilnehmern entspricht dies einem Anteil von 9,5%.

Auch in dieser Definition des ANV zeigten die ADMA-Konzentrationen keinen wesentlichen Unterschied bei den Ausgangswerten, den Konzentrationen 24 Stunden nach KM-Gabe oder den dazugehörigen durchschnittlichen Differenzen zwischen den verschiedenen Zeitpunkten.

Ein höherer Anteil an weiblichen Patienten in der ANV-Gruppe konnte in dieser Definition nicht gesehen werden (29,6% in der ANV-Gruppe vs. 24,4% in der nicht-ANV-Gruppe, $p=0,535$).

Vergleicht man die die Ergebnisse dieser ANV-Definitionen mit der ANV-Definition nach Kreatinin, so zeigte sich, dass bei nur 10 Studienteilnehmern übereinstimmend ein ANV identifiziert wurde.

3.4.3 Tod

In der Zeit von Aufnahme in die Studie bis zum Follow up verstarben neun Studienteilnehmer. Dies entspricht 3,1% der 288 Patienten, über die eine Aussage bis zum Follow up getroffen werden kann. Die Todesursachen gemäß den Arztbriefen bzw. Angaben der Hausärzte sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Patientennummer	Dokumentierte Todesursache
# 19	Unbekannt
# 29	Pulslose Bradyarrhythmie bei Verdacht auf Pleuracarcinose
# 42	Ateminsuffizienz
# 124	Kardiale Dekompensation
# 133	Streptokokkensepsis
# 149	Plötzlicher Herztod
# 164	Sepsis
# 276	Unbekannt
# 335	Kardiale Dekompensation

Tabelle 9: Übersicht über die Todesursachen der verstorbenen Studienteilnehmer

Die ADMA-Konzentration zu Beginn waren bei Patienten, die verstarben, und bei Patienten, die nicht verstarben, sehr ähnlich (0,64 (\pm 0,18) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,63 (\pm 0,16) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,696$). Bis zur zweiten Probeentnahme 24 Stunden nach KM-Gabe stieg die ADMA-Konzentration bei den Patienten, die im Verlauf verstarben, im Durchschnitt zwar stärker an (0,14 (\pm 0,16) $\mu\text{mol/l}$) als bei den Übrigen (0,05 (\pm 0,15) $\mu\text{mol/l}$), jedoch nicht signifikant ($p=0,260$).

3.4.4 Dialyse

Zur Dialysepflichtigkeit zwischen Kontrastmitteluntersuchung und Follow up kam es bei 12 Patienten. Dies entspricht einem Anteil von 4,2% unter den auswertbaren Studienteilnehmern. Die Begründungen für eine Dialyse laut Arztbriefen sind in Tabelle 10 aufgelistet.

Patienten mit Dialyse(n) im Verlauf wiesen anfänglich im Durchschnitt ein deutlich höheres ADMA (0,80 (\pm 0,22) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,62 (\pm 0,16) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,001$) auf. Bis 24 Stunden nach KM-Gabe stiegen die Patienten, die eine Dialyse im Verlauf hatten, tendenziell stärker an, als die andere Gruppe (0,16 (\pm 0,16) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,05 (\pm 0,15) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,094$, vgl. Abbildung 7).

Patienten-Nummer	Anstieg der Retentionsparameter	Anstieg des Kaliums	Überwässerung
#29	x		
#59			x
#68	x		
#92	x		x
#124	x		x
#126		x	
#149	x		x
#187	x		x
#210	x		x
#304			x
#337	x	x	x
#355	x		

Tabelle 10: Übersicht der Dialysebegründungen bei den dialysepflichtigen Patienten

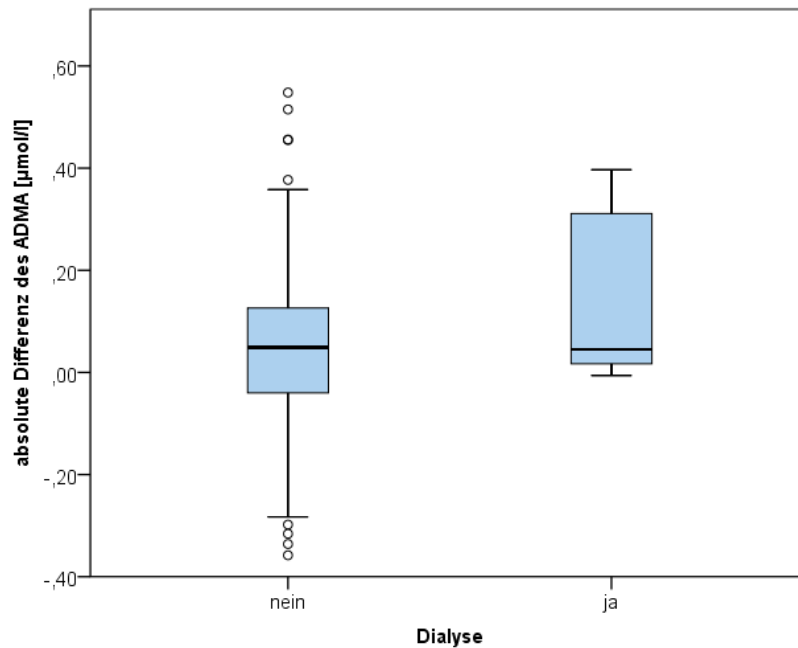


Abbildung 7: Absolute Änderung des ADMA 24 Stunden nach KM-Gabe

ADMA zeigte vor Kontrastmittelgabe gemäß der ROC-Kurven (vgl. Abbildung 8) die beste Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-off von 0,67 µmol/l. Nach KM-Gabe lag der optimale Cut-off bei 0,71. Alle weiteren Werte zu den ROC-Kurven sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

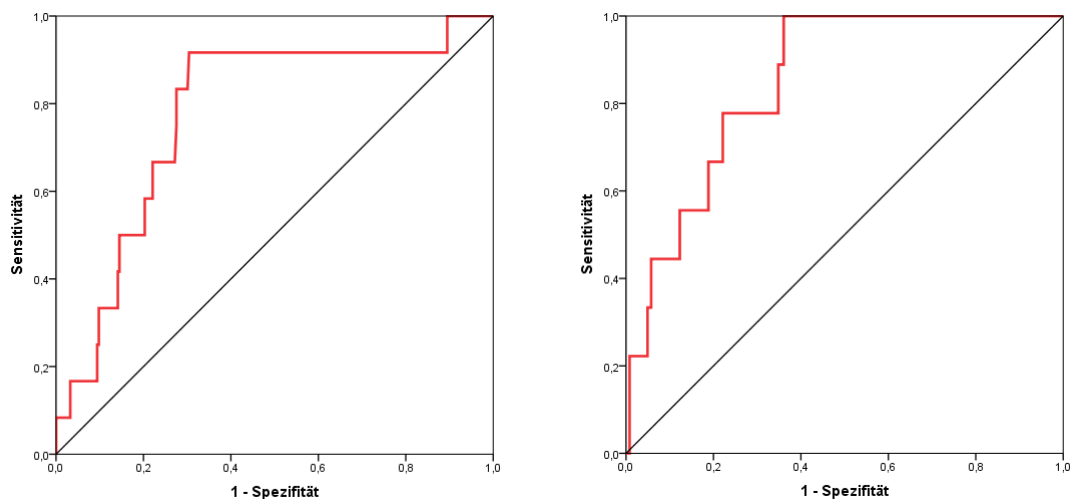


Abbildung 8: ROC-Kurven ADMA bei Dialysen, links: zu Beginn, rechts: 24 Stunden nach KM-Gabe

	Grenzwert	Sensitivität	Spezifität	Fläche	95%-KI	p
ADMA zu Beginn in µmol/l	0,67	0,917	0,695	0,777	0,647-0,907	0,001
ADMA nach 24h in µmol/l	0,71	0,889	0,653	0,848	0,758-0,938	<0,001

Tabelle 11: Cut-off-Werte sowie dazugehörige Spezifität und Sensitivität für ADMA für ein MARE 1

Patienten mit einer ADMA-Konzentration von mindestens 0,71 $\mu\text{mol/l}$ 24 Stunden nach KM-Gabe hatten ein 14,97-fach erhöhtes Risiko dialysepflichtig zu werden (95%-KI 1,84-121,65, $p=0,001$).

Besonders gefährdet für eine Dialyse zeigten sich vor allem Patienten mit Herzinsuffizienz, die ein 4,2-fach erhöhtes Risiko aufwiesen (95%-KI 1,29-13,66, $p=0,010$).

3.4.5 Weitere Krankenhausaufenthalte

16,4% (47 von 287 dahingehend auswertbaren Studienteilnehmern) hatten bis zum Follow up mindesten einen weiteren nicht-elektiven Krankenhausaufenthalt.

ADMA zeigte hier einen höheren Ausgangswert bei Patienten mit Rehospitalisation (0,69 ($\pm 0,20$) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,62 ($\pm 0,15$) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,004$). Jedoch verliert sich dieser Unterschied nach der Kontrastmittelgabe (0,72 ($\pm 0,19$) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,68 ($\pm 0,19$) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,137$).

3.4.6 Major adverse renal events 1 (MARE 1)

Major adverse renal events 1 (MARE 1) wurden definiert als das Erreichen eines der Ereignisse Tod, Dialyse bis zum Follow up oder doppelt so hohe Kreatinin-konzentration beim Follow up im Vergleich zum Ausgangswert.

Hier präsentierte sich ADMA bei Patienten, die ein MARE 1-Kriterium erfüllen sollten, bei den Ausgangswerten nur mit einer tendenziell höheren Konzentration (0,71 ($\pm 0,22$))

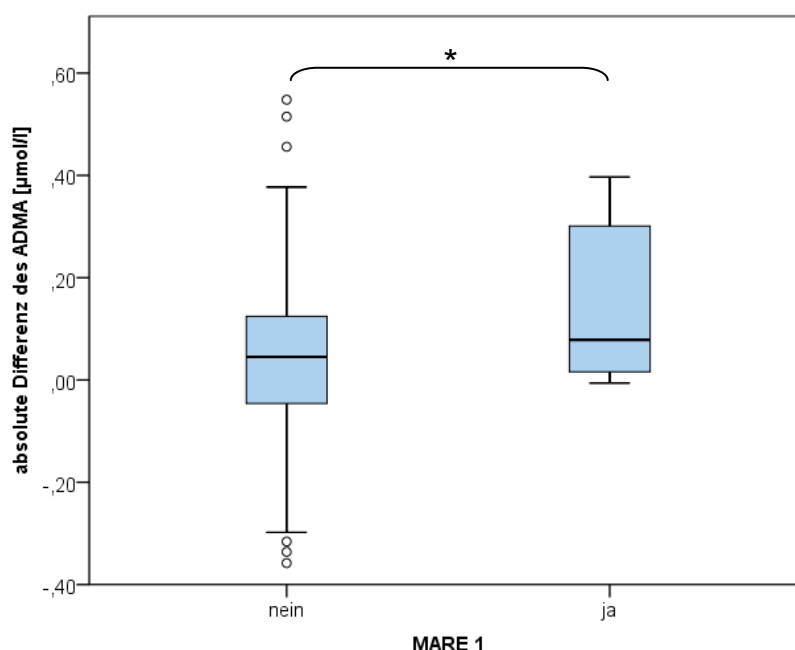


Abbildung 9: Absolute Änderung des ADMA 24 Stunden nach KM-Gabe MARE 1: Tod oder Dialyse oder Verdoppelung des Kreatinins, * $p<0,05$

$\mu\text{mol/l}$ vs. $0,63 (\pm 0,16) \mu\text{mol/l}$, $p=0,064$). Hervorzuheben ist, dass sich die Veränderungen bis zum Zeitpunkt 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe in den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich verhielten ($0,15 (\pm 0,15) \mu\text{mol/l}$ in der Gruppe mit MARE 1 vs. $0,05 (\pm 0,15) \mu\text{mol/l}$ in der Gruppe ohne, $p=0,044$, vgl. Abbildung 9). Daher konnte 24 Stunden nach der Kontrastmitteluntersuchung bei den Konzentrationen ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten in der MARE 1-Gruppe nachgewiesen werden ($0,87 (\pm 0,28) \mu\text{mol/l}$ vs. $0,68 (\pm 0,18) \mu\text{mol/l}$, $p=0,005$).

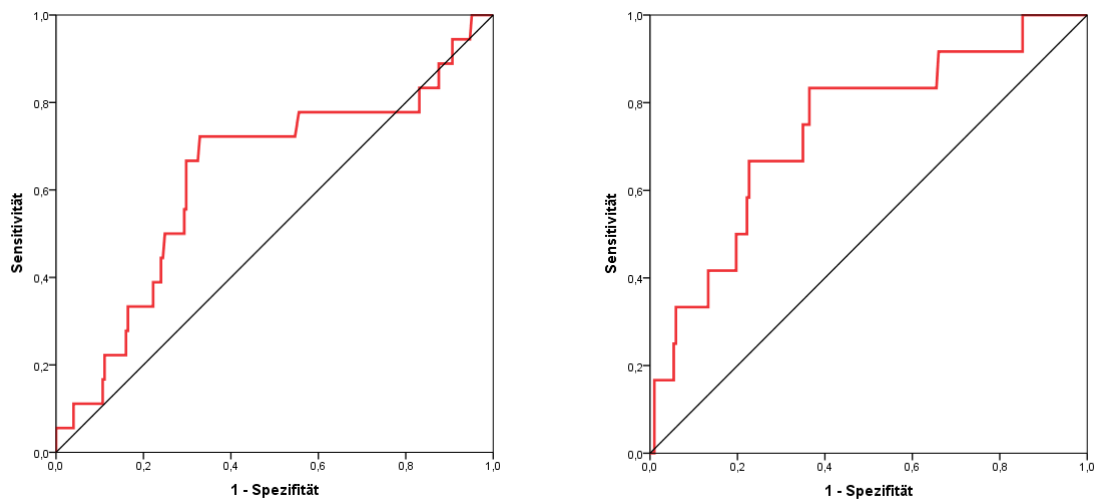


Abbildung 10: ROC-Kurven des ADMA für MARE 1 vor (links) und 24 Stunden nach (rechts) Kontrastmittelapplikation

	Grenzwert	Sensitivität	Spezifität	Fläche	95%-KI	p
ADMA zu Beginn in $\mu\text{mol/l}$	0,67	0,722	0,671	0,632	0,487-0,777	0,062
ADMA nach 24h in $\mu\text{mol/l}$	0,70	0,833	0,636	0,739	0,592-0,885	0,005

Tabelle 12: Cut-off-Werte sowie dazugehörige Spezifität und Sensitivität für ADMA für ein MARE 1
KI: Konfidenzintervall

Anhand von ROC-Kurven (vgl. Abbildung 10) konnten Cut-offs, Spezifität sowie Sensitivität der ADMA-Konzentrationen vor und nach KM-Gabe bestimmt werden. Diese sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Wendet man den Cut-off-Wert 24 Stunden nach KM-Gabe auf das dahingehend auswertbare Kollektiv an, so hatten die Patienten mit einem ADMA-Wert über $0,70 \mu\text{mol/l}$ nach KM-Gabe ein 8,7-fach erhöhtes Risiko ein MARE1 zu bekommen (95%KI 1,86-40,86, $p=0,001$).

3.4.7 Major adverse renal events 2 (MARE 2)

Ein MARE 2 hatten Patienten, wenn diese eines der Ereignisse Tod, Dialyse, mindestens einen weiteren nicht-elektiven Krankenhausaufenthalt bis zum Follow up

oder doppelt so hohe Kreatininkonzentration beim Follow up im Vergleich zum Ausgangswert hatten.

Patienten mit einem MARE 2 im Verlauf zeigten bei Aufnahme in die Studie signifikant erhöhte ADMA-Konzentrationen (0,69 (\pm 0,19) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,62 (\pm 0,16) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,007$). 24 Stunden nach der Kontrastmitteluntersuchung war dieser Unterschied immer noch zu erkennen (0,74 (\pm 0,21) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,67 (\pm 0,18) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,042$). Die beiden Gruppen zeigten bei der durchschnittlichen Veränderung allerdings kein wesentlich unterschiedliches Verhalten (0,07 (\pm 0,15) $\mu\text{mol/l}$ vs. 0,05 (\pm 0,15) $\mu\text{mol/l}$, $p=0,551$).

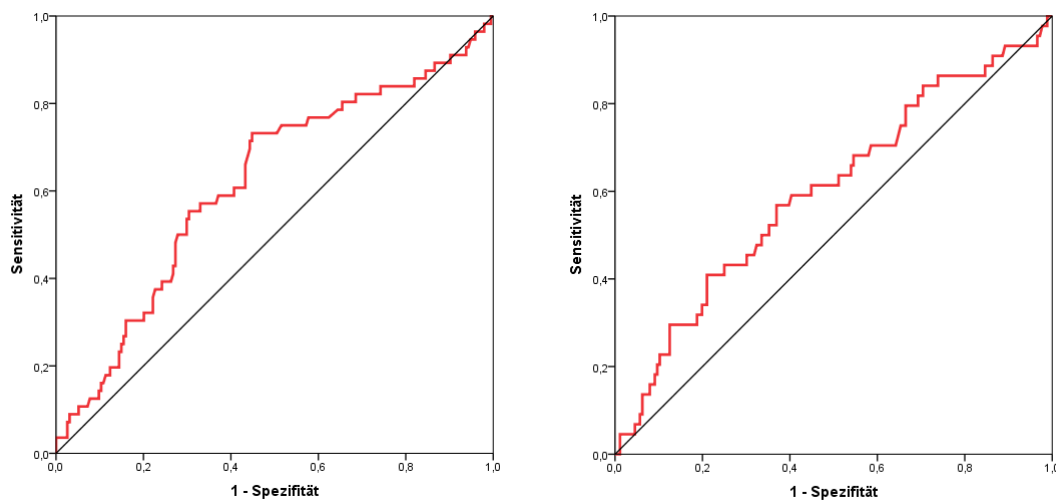


Abbildung 11: ROC-Kurven für MARE 2 vor (links) und 24 Stunden nach (rechts) Kontrastmittelapplikation

	Grenzwert	Sensitivität	Spezifität	Fläche	95%-KI	p
ADMA zu Beginn in $\mu\text{mol/l}$	0,60	0,732	0,552	0,617	0,532-0,707	0,007
ADMA nach 24h in $\mu\text{mol/l}$	0,69	0,568	0,631	0,599	0,509-0,696	0,049

Tabelle 13: Cut-off-Werte sowie dazugehörige Spezifität und Sensitivität für ADMA für ein MARE 1
KI: Konfidenzintervall

In Abbildung 11 sind die ROC-Kurven des ADMA für ein MARE 2 vor und nach KM-Gabe dargestellt. Tabelle 13 fasst die zugehörigen statistischen Werte zusammen. Das Risiko für ein MARE 2 für Patienten mit einem Ausgangs-ADMA-Wert größer als 0,60 $\mu\text{mol/l}$ lag bei 3,4 (95%-KI 1,75-6,48, $p<0,001$). Für einen ADMA-Wert größer als 0,69 $\mu\text{mol/l}$ 24 Stunden nach KM-Gabe lag das Risiko bei 2,2 (95%-KI 1,12-4,29, $p<0,020$).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es nach 24 Stunden nach einer Kontrastmittelgabe zu einem signifikanten Anstieg des ADMA kommt. Dabei korrelierten die absoluten ADMA-Werte gut mit den Absolutwerten des Kreatinins und Cystatins zu jedem Zeitpunkt. Auch die Änderungen des Kreatinin- bzw. Cystatin c-Spiegels innerhalb von 24 Stunden nach KM-Gabe zeigten eine signifikant positive Korrelation mit der Änderung des ADMA im gleichen Zeitraum.

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen konnte weder bei den ADMA-Werten vor KM-Gabe, nach KM-Gabe noch bei der Änderung der ADMA-Konzentrationen ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Für die längerfristigen Endpunkte hingegen stellte sich besonders bei Patienten mit Dialysen im Verlauf ein signifikant höherer ADMA-Spiegel dar. Auch stiegen diese Patienten bei KM-Gabe tendenziell stärker mit den ADMA-Werten an. Patienten mit weiteren nicht-elektiven Krankenhausaufenthalten wiesen ein höheres Ausgangs-ADMA auf. Verstorbene Patienten zeigten bei der Auswertung keine signifikanten Unterschiede.

In der Zusammenfassung der Endpunkte zu MARE 1 zeigten Patienten mit einem solchen Ereignis durchschnittlich höhere und stärker ansteigende ADMA-Spiegel. Für MARE 2-Patienten waren die ADMA-Spiegel vor und nach KM-Applikation höher als bei Patienten ohne eine MARE 2 im Verlauf, jedoch zeigte die Patienten mit MARE 2 keine signifikant andere Änderung des ADMA vergleichbar zu Patienten mit MARE 1.

4.2 ADMA und akutes Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen

Die Pathogenese des akuten Kontrastmittelinduzierten Nierenversagens ist bis heute nicht geklärt. Die Theorien beschreiben eine mögliche direkte Zellschädigung durch das KM, hypoxische Schäden durch Änderungen der renalen Perfusion oder oxidativen Stress. So vielfältig wie die Theorien der Pathogenese sind auch die Definitionen, die ein CIN beschreiben. Die derzeit gängigste Definition ist der Anstieg der Serumkreatininkonzentration $\geq 25\%$ oder $0,5 \text{ mg/dl}$ innerhalb von 3 Tagen. (67) Diese

Definition hat den Vorteil, dass durch die lange Beobachtungszeit mit hoher Wahrscheinlichkeit ein CIN aufgedeckt werden kann. Zudem wird sie dem trägen Verhalten des Kreatinins gerecht, welches auch erst nach Tagen ansteigen kann. Im klinischen Alltag stößt diese Definition aber sehr schnell an Grenzen, da Patienten, wenn sie keine anderen schwerwiegenden Erkrankungen aufweisen, in der Regel nach Kontrastmitteluntersuchungen (besonders nach elektiven koronarangiographischen Abklärungen) nicht über diese Zeit stationär beobachtet werden. Eine ambulante Kontrolle erfolgt nur in begründeten Verdachtsfällen, nicht aber regelhaft. Eine alternative Methode, die frühzeitig ein CIN andeutet, wäre von großem Nutzen. Eine Option ist die Definition über Cystatin c. Cystatin c ist zur Abschätzung der GFR anerkannt und zeigt eine Abnahme der Nierenfunktion früher an, (69, 70) ist aber im Alltag noch nicht so etabliert wie Kreatinin.

In dieser Arbeit wurde sowohl eine Definition mittels Kreatinin als auch eine Definition mittels Cystatin c angewandt. Die dadurch identifizierten Subgruppen mit einem ANV unterschieden sich vor allem in der Patientenzahl und Zusammensetzung. Ein Grund dafür stellt die Tatsache dar, dass nach 48 Stunden nach KM-Gabe bei nicht einmal mehr einem Viertel der Teilnehmer der stationäre Aufenthalt andauerte. Dadurch wurde mit hoher Wahrscheinlichkeit bei einigen Patienten ein ANV mittels Kreatinin nicht erkannt.

Bei den identifizierten ANV-Patienten konnten jedoch in keiner Definition signifikant unterschiedliche ADMA-Konzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne ein ANV weder vor noch nach KM-Gabe festgestellt werden. Auch war die Änderung der ADMA-Konzentration nicht anders, als bei Patienten ohne ein ANV. Günebakmaz et al. (127) konnten in der bisher einzigen in der Literatur auffindbaren Studie über ADMA und CIN (Definition mittels Kreatinin) signifikant höhere ADMA-Ausgangswerte bei Patienten mit ANV nachweisen. Bei der Betrachtung der Ergebnisse fiel auf, dass der Anteil der Diabetiker in der ANV-Gruppe deutlich höher war (70% vs. 26%). Dies steht im Einklang mit dieser Arbeit, in der 74% der ANV-Patienten (vs. 53% bei Patienten ohne ANV) einen DM hatten. Es zeigt, dass DM ein wichtiger Risikofaktor bei der Prognose für ein CIN ist, der vielleicht sogar etwas unterschätzt wird, da er im Risiko-Score nach Mehran et al. (101) mit nur 3 Punkten (im Vergleich zur Herzinsuffizienz: 5 Punkte oder Alter > 75 Jahre: 4 Punkte) bewertet wird. Im Gegensatz zur Studie von Günebakmaz et al. war Diabetes in dieser Arbeit ein weiteres Einschlusskriterium. Dementsprechend

hatten Studienteilnehmer, die keinen Diabetes hatten, erhöhte Retentionsparameter. Da diese Erhöhung bzw. die dadurch angedeutete verminderte GFR mit einem vergleichsweise höheren ADMA einhergeht, kann es sein, dass dadurch der Unterschied der ADMA-Spiegel bei Patienten mit und ohne CIN verloren ging. Leider veröffentlichten Günebakmaz et al. keine Verlaufswerte des ADMA, die für einen bessere Einschätzung der Aussagekraft des ADMA von Bedeutung wären.

Insgesamt finden sich in der Literatur bisher nur drei Studien, die ADMA sowohl vor als auch nach KM-Gabe gemessen haben. Der bedeutendste Unterschied zwischen der bisher veröffentlichten Literatur über ADMA-Veränderungen bei KM-Gabe liegt in der unterschiedlich langen Zeit zwischen KM-Gabe und Messzeitpunkt. Bozlar et al. (19) beschreiben die Veränderung des ADMA unmittelbar nach der KM-Applikation und gehen dabei auf eine mögliche endotheliale Dysregulation bei Kontrastmittelgabe ein. Diese dort festgestellte Erniedrigung der ADMA-Spiegel scheint nicht nur rückläufig zu sein, sondern sogar binnen Stunden ins Gegenteil umzuschlagen, wie der ADMA-Verlauf der Teilnehmer dieser Studie demonstriert. Einen Anstieg der ADMA-Werte konnten ebenfalls Ajtay et al. (125) in ihrer Kontrollgruppe bei Patienten, die eine Koronarangiographie erhielten, feststellen. Dabei lag der Messzeitpunkt allerdings schon 5 Tage nach KM-Gabe. Gleichzeitig wiesen sie allerdings einen Abfall der ADMA-Werte nach, wenn während der KM-Untersuchung ein Stent in ein Koronargefäß eingebracht wurde. Eine Stenteinlage wurde in der vorliegenden Arbeit nicht mit berücksichtigt und kann dahingehend nicht verglichen werden. Der längerfristige Verlauf des ADMA scheint therapieabhängig zu sein. So konnten nach zwei Wochen Bae et al. (126) zeigen, dass ADMA-Werte unter medikamentöser Therapie nach Myokardinfarkt bzw. bei instabiler Angina pectoris sanken. Der Anstieg in der Kontrollgruppe bei Ajtay et al. war allerdings noch nach 30 Tagen nachweisbar.

Mit Hilfe dieser vorgelegten Studie konnte die zeitliche Lücke zwischen den bisher veröffentlichten Messungen verkleinert werden. Es lässt anhand dessen vermuten, dass die Reaktion des Körpers auf Röntgenkontrastmittel in Bezug auf ADMA vielleicht nicht umgehend, aber innerhalb von wenigen Stunden erfolgt.

In Zusammenschau der Ergebnisse kommt man zu dem Schluss, dass ADMA für die NO-Beeinflussung in der Niere, die zu einem CIN führen könnte, eine Rolle spielen kann. Bevor darüber allerdings eine abschließende Meinung gebildet werden kann,

müssten weitere Studien durchgeführt werden, die zusätzlich auch den Arginin/ADMA-Quotienten bestimmen. Es konnte gezeigt werden, dass dieser Quotient aus Substrat und Inhibitor der NOS bei einem möglichen Missverhältnis für eine Prognose hilfreicher sein kann als ADMA alleine. (3)

Zudem stellte sich die Frage, warum es generell zu einer Erhöhung der ADMA-Konzentrationen nach KM-Gabe zu kommen scheint. Handelt es sich dabei um eine vermehrte Bildung des ADMA oder kommt es zu einem verminderten Abbau? Speziell letzteres scheint aus zwei Gründen wahrscheinlicher: Die Niere ist (zusammen mit der Leber) der Hauptort des ADMA-Abbaus. Die Exkretion über den Urin ist dabei sehr gering. (7) Demnach existiert in diesen Organen wohl eine hohe DDAH-Aktivität. Eine Schädigung des Nierengewebes führt also unweigerlich zu einer Hemmung des ADMA-Abbaus. Gleichzeitig ist die DDAH anfällig für oxidativen Stress. (7, 130) KM können einen solchen oxidativen Stress auslösen (47) und so zur Akkumulation des ADMA im Körper beitragen.

4.3 ADMA zeigt sich für die Prognose von Patienten relevant

4.3.1. Dialyse

Betrachtet man das ADMA im Zusammenhang mit Ereignissen, die sich in den drei auf die Kontrastmittelgabe folgenden Monaten ereignen, so zeigt sich, dass Patienten, die in dieser Zeit dialysepflichtig wurden, zu Beginn der Studie einen signifikant höheren ADMA-Spiegel aufwiesen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen aus anderen Studien, bei denen höhere ADMA-Werte auch ohne Kontrastmittelgabe mit einem erhöhten Risiko für eine Dialyse einhergingen. (3) Auch passt es zu den eingeschränkteren Nierenfunktionen der Patienten aus dieser Arbeit, die im Verlauf eine Dialyse bekamen, und den durchschnittlich höheren ADMA-Werten bei CKD-Patienten aus anderen Studien. (3, 13)

Zusätzlich zu den ursprünglich erhöhten ADMA-Spiegeln bei den Dialysepatienten konnte eine Tendenz ausgemacht werden, dass diese Patienten einen durchschnittlich höheren Anstieg des ADMA nach KM-Gabe hatten. Dies könnte ein Anzeichen der bereits bestehenden Niereninsuffizienz und Ausdruck der aus der Balance geratenen NO-ADMA-Regulation sein. Diese Theorie zeigt sich auch darin bestätigt, da es von

den neun ausgewerteten Dialysepatienten nur einen mit einem Abfall des ADMA-Spiegels gab (-0,006 $\mu\text{mol/l}$). Diese wurde zudem auch noch gewässert. Allerdings müsste dieses Verhalten nochmals in einer Studie mit einer größeren Anzahl an Patienten mit anschließender Dialysepflichtigkeit validiert werden. Sehr eindrücklich zeigt sich aber jetzt schon das Risiko und die hohe Sensitivität mit der ein erhöhter ADMA-Wert eine Dialyse prognostiziert.

4.3.2 Tod

Dass ein erhöhtes ADMA als Risikofaktor besonders für kardiovaskuläre aber auch für die Gesamtmortalität gilt wurde mehrfach beschrieben. (27-29) Ein solcher Zusammenhang konnte aber anhand unserer Daten weder bei den Ausgangswerten noch bei den Werten nach KM-Gabe oder für die Veränderung der ADMA-Werte ausgemacht werden. Bei der Betrachtung dieses scheinbaren Widerspruchs ist aber zu bedenken, dass sich der Beobachtungszeitraum in dieser Arbeit auf drei Monate begrenzt. In den großen Studien, die den Zusammenhang der Mortalität mit dem ADMA gezeigt haben, liegt der Zeitraum zwischen 2 (28) und mehr als 5 Jahren (27). Auch umfassten die Kohorten deutlich mehr Studienteilnehmer. Demnach kann es durchaus sein, dass eine solche Aussage auch bei dem Gesamtkollektiv dieser Arbeit zu treffen gewesen wäre, wäre der Beobachtungszeitraum entsprechend lang oder die Kohorte entsprechend groß gewesen.

4.3.3 Nicht-elektive Krankenhausaufenthalte

Ebenfalls für die Prognose interessant ist das allgemeine Risiko für weitere nicht geplante Krankenhausaufenthalte. Auch hier stellte sich das ADMA bei Patienten mit einem solchen Aufenthalt höher dar als bei den Übrigen. Die durch die Kontrastmitteluntersuchung ausgelöste Änderung des ADMA-Spiegels scheint aber nicht mit weiteren Krankenhausaufenthalten in Verbindung zu stehen. Ebenso haben die absoluten Werte nach der Kontrastmitteluntersuchung diesbezüglich keine Aussagekraft. Dies mag unter anderem der Tatsache geschuldet sein, dass hierbei eine nicht-elektive Hospitalisation aus jeglichem Grund betrachtet wurde. Eine Betrachtung der Krankenhausaufnahme aufgrund von kardiovaskulären oder renalen Problemen würde möglicherweise eine stärkere Verknüpfung mit der ADMA-Konzentration offenbaren.

4.3.4 Major adverse renal event

Das MACE (major adverse cardiovascular event) ist eine mittlerweile gängige Zusammenfassung für kardiovaskuläre Endpunkte im Verlauf einer Studie. Meist fasst es dabei (kardiovaskulär bedingten) Tod, Infarkt und Schlaganfall zusammen (28, 29). Eine solche Zusammenfassung hat bei Auswertungen einer Studie den Vorteil, dass seltene verwandte Ereignisse, die allein durch zu geringe Fallzahlen statistisch nicht sinnvoll auswertbar sind, zusammen besser erfasst werden können. Für kritische Ereignisse, die die Niere betreffen, gibt es derzeit noch keine gängige Zusammenfassung. In Phase III-Studien zur Bewertung der Risiken einer Nephropathie verwenden die National Institutes of Health in den USA häufig die Endpunkte Verdoppelung des Serumkreatinins, terminale Niereninsuffizienz und Tod. (131, 132) In Anlehnung an diese Zusammenfassungen kritischer Ereignisse wurden Patienten, die im Verlauf eine Dialyse bekamen, zum Zeitpunkt des Follow up eine Verdoppelung des Kreatininspiegels im Vergleich zum Ausgangswert aufwiesen oder bis zum Follow up verstarben, als Gruppe mit einem ‚major adverse renal event‘ zusammengefasst (MARE 1). Ähnlich zu den Ergebnissen für ein MACE zeigt sich das ADMA in der Gruppe mit MARE 1 tendenziell erhöht. Hinzu kommt, dass MARE 1-Patienten einen signifikant höheren Anstieg des ADMA aufwiesen, als Patienten ohne MARE 1. Folglich zeigt sich der Unterschied auch in den absoluten ADMA-Konzentrationen 24 Stunden nach der Kontrastmitteluntersuchung. Auch hier muss man berücksichtigen, dass der Beobachtungszeitraum nur drei Monate und nicht Jahre umfasst. Dies lässt eine enge Beziehung des ADMA mit MARE vermuten.

Erweitert man die Gruppe der MARE 1 um jene, die in diesem Zeitraum einen nicht-elektiven Krankenhausaufenthalt hatten (MARE 2), so zeigte sich, dass bei dieser Gruppe sowohl der Ausgangs-ADMA-Wert als auch der Wert nach 24 Stunden erhöht ist. Die Veränderung war durch die Erweiterung jedoch nicht mehr aussagekräftig.

Anhand dieser Daten lässt sich folgern, dass Patienten mit Risiko für eine MARE erhöhte ADMA-Basispiegel haben. Der Kontakt mit Kontrastmittel führt bei dieser Gruppe zu einer - evtl. überschießenden - Hochregulation des ADMA (durch vermehrte Bildung oder durch verminderten Abbau) und könnte als Zeichen der Dysfunktion des renalen oder der vaskulären Systems (oder beider Systeme) bei Kontrastmittelgabe interpretiert werden.

4.4 Einflussfaktoren eines Nierenversagen sind unterschiedlich starke Einflussfaktoren auf ADMA

4.4.1 Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei der durchgeführten Studie handelte es sich um eine prospektive „real life“ Studie, bei der es abgesehen von den Einschlusskriterien DM oder eingeschränkte Nierenfunktion keine Begrenzung der Aufnahme gab. Daher ist eine Vielzahl von möglichen Einflussfaktoren zu berücksichtigen. Mehran et al. beschreiben in ihrem ‚simple risk score‘ für die akute Kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung acht Risikofaktoren (Hypotension, intraaortale Ballonierung, Herzinsuffizienz, Alter, Anämie, DM, Kontrastmittelvolumen und erhöhtes Kreatinin bzw. erniedrigte GFR), die das Ergebnis beeinflussen könnten. (101) Wie in Kapitel 1.3.1.5 dargestellt, gibt es aber noch einige mehr.

Dass eine eingeschränkte Nierenfunktion bzw. ein erhöhtes Kreatinin oder Cystatin c ein wichtiger Faktor für die Prognose nach KM-Gabe ist, ist allgemein anerkannt. (67) In dieser Arbeit korreliert das ADMA der Studie sehr gut mit der GFR sowie mit den Cystatin- und Kreatininwerten. Auch die Änderungen dieser Parameter korrelieren gut miteinander. Das lässt vermuten, dass die Kontrastmittelgabe sowohl die Nierenfunktion als auch den ADMA-Haushalt gleichermaßen betrifft. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Nierenfunktionsverlust und ADMA-Anstieg ist dadurch jedoch nicht bewiesen. Zwar obliegt der Niere ein wichtiger Teil des ADMA-Abbaus, andere extrarenale Einflüsse müssen aber auch Gewicht haben, da die Korrelation speziell zwischen ADMA und Kreatinin in der Literatur nicht beständig zu finden ist. (3, 20).

4.4.2 Diabetes mellitus

Neben einer eingeschränkten Nierenfunktion ist ein bestehender DM ebenfalls mit erhöhten ADMA-Werten assoziiert. (27, 28, 31) In dieser Arbeit zeigten sich jedoch bei Patienten mit DM signifikant niedrigere Spiegel. Dies mag aber daran liegen, dass ein vorbestehender DM eines der Einschlusskriterien war. Alle Patienten, die keinen DM hatten, mussten, um eingeschlossen werden zu können, ein erhöhtes Kreatinin aufweisen. Dennoch stiegen die Patienten mit DM (und mit im Mittel niedrigerem Kreatinin bzw. Cystatin c) nach Kontrastmittelgabe mit dem ADMA signifikant stärker an (wobei es zeitgleich keinen vergleichbaren Anstieg des Kreatinins oder Cystatins gibt).

Die kurzzeitige Regulation des ADMA erscheint also durch den DM schwerer beeinträchtigt als durch die CKD. Hingegen könnte die Nierenfunktion für die Verschiebung des Grundgleichgewichts zwischen ADMA-Synthese und ADMA-Abbau maßgebender sein. Für das langfristige Outcome war das Vorliegen eines DM in dieser Studie jedoch weniger von Bedeutung.

4.4.3 Herzinsuffizienz und Anämie

Bei den weiteren Einflussfaktoren treten besonders die Anämie und die Herzinsuffizienz heraus. Bei beiden konnten bei betroffenen Patienten beständig erhöhte ADMA-Werte nachgewiesen werden. Herzinsuffizienzpatienten stiegen zudem bei Kontrastmittelgabe sogar verstärkt mit dem ADMA-Spiegel an. Bedenkt man, dass die Herzinsuffizienz ebenfalls eine bekanntermaßen schlechte Prognose hat, fügen sich diese Ergebnisse sehr gut zusammen, zumal sich diese schlechte Prognose der Herzinsuffizienz in den Langzeitergebnissen sehr deutlich widerspiegelt. Dennoch sind die Angaben in den vergleichbaren Studien rar. Wenn Angaben über die Herzleistung gemacht werden, wird es meist über die Ejektionsfraktion nicht aber über die NYHA-Klassifikation gemacht. Lu et al. (28) konnten bei Patienten mit höheren ADMA-Spiegeln keine erniedrigte Auswurfleistung beobachten. Ajtay et al. (125) hatten bei ihrer Kontrollgruppe (im Vergleich zu einer Gruppe bei denen Stents in ein Koronargefäß eingebracht wurden) eine durchschnittlich höhere Ejektionsfraktion bei gleichzeitig niedrigeren ADMA-Werten. Die Kontrollgruppe wies allerdings weniger andere Risikofaktoren und eine bessere Nierenfunktion auf, was die Aussagekraft der Studie dahingehend sehr einschränkt.

Vergebens sucht man in den Studien über ADMA und Kontrastmittelgabe nach Angaben über den Hämatokrit oder den Anteil der Patienten mit Anämie. Bei den Ergebnissen dieser Arbeit fällt zum einen die enge Beziehung zum anderen die auch durch die Anämie angezeigte schlechtere Prognose der Patienten auf. Erweitert man das Spektrum der Suche auf ADMA und Anämie unabhängig von einer KM-Gabe, so findet man sehr viele Angaben dazu, dass Patienten mit Sichelzellanämie erhöhte ADMA-Spiegel aufweisen. (133) Diese Erkrankung lag aber bei keinem Studienteilnehmer vor.

4.4.4 Wässerung

Über den Nutzen der Wässerung vor bzw. nach Kontrastmittelgabe wird stark debattiert. In Meta-Analysen konnte dieser noch nicht nachgewiesen werden. Dennoch hat die Wässerung schon Eingang in die Leitlinien zur Prävention von CIN gefunden. (67) In dieser Studie entschieden sich die behandelnden Ärzte bei 176 der 330 Patienten für eine Wässerung. Dabei wurden verstärkt diejenigen Patienten gewässert, die augenscheinlich ein höheres Risiko für eine Kontrastmittelneuropathie hatten. Daher zeigt sich im Mittel ein deutlich höherer Kreatinin- bzw. Cystatinspiegel in der Kohorte, die eine Wässerung bekamen. Analog dazu, dass Patienten mit CKD erhöhte ADMA-Spiegel aufwiesen, zeigten sich in der Gruppe mit Wässerung zu allen gemessenen Zeitpunkten höhere ADMA-Werte. Dies hatte zur Folge, dass bei der Änderung des ADMA die augenscheinlich gefährdeteren Patienten einen geringeren Anstieg hatten. Es stellt sich also die Frage, ob die Wässerung eine Möglichkeit darstellt, einen Anstieg des ADMA-Spiegels bei Kontrastmittelgabe zu verhindern und im nächsten Schritt die Prognose des Patienten zu verbessern. Dahingehend stößt diese Arbeit aber an ihre Grenzen und kann keine verlässlichen Aussagen treffen. Es konnte zwar ein erhöhtes Risiko für MARE bei Patienten mit hohem ADMA ausgemacht werden, teilt man die Gesamtkohorte aber nochmals nach gewässerten und nicht gewässerten Patienten wird die betrachtete Anzahl recht klein. Zudem wäre für diese Auswertung auch ein noch etwas weiter gefasster Beobachtungszeitraum hilfreich.

4.4.5 Arterielle Verschlusskrankheit

Für kardiovaskuläre Ereignisse hebt sich ADMA als möglicher prädiktiver Biomarker hervor. Im Umkehrschluss könnte man vermuten, dass Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Veränderungen erhöhte ADMA-Werte haben. Dies findet sich aber nicht konsequent in großen Studien wieder. (27, 28) In dieser Arbeit stellten sich die ADMA-Spiegel bei Patienten mit AVK auf dem gleichen Niveau wie bei Patienten ohne AVK dar. Gleichzeitig war auch kein Unterschied bei den übrigen gemessenen Biomarkern zu finden. Diese Daten zusammen mit den uneinheitlichen Ergebnissen aus anderen Studien lassen eine bestehende AVK als Einflussfaktor auf den ADMA-Spiegel unwahrscheinlicher erscheinen.

4.4.6 Alter und Geschlecht

Die Nierenfunktion nimmt mit zunehmendem Alter ab. Daher ist es wenig verwunderlich, dass auch bei dieser Arbeit eine deutliche Korrelation zwischen den Markern der Nierenfunktion und dem Alter der Patienten nachzuweisen war. Die ADMA-Werte vor KM-Gabe korrelierten jedoch nicht mit dem Alter. Einige Studien zeigten eine starke Beziehung zwischen Alter und der ADMA-Konzentration (27, 28). Bei anderen war ein solcher Zusammenhang nicht nachweisbar (29, 134, 135). Die Zahl der Teilnehmer bei den Studien, die einen solchen Zusammenhang zeigen, war aber gegenüber der Zahl der teilnehmenden Patienten der anderen Studien als auch gegenüber der Patientenzahl in dieser Arbeit bedeutend größer. Demnach kann man die Position vertreten, dass mit zunehmendem Alter das ADMA steigt, es aber sicherlich nicht der stärkste Einflussfaktor ist und der Trend bei kleinen Kollektiven daher schnell verloren geht.

Ob das Geschlecht Einfluss auf die ADMA-Konzentration hat, ist schwierig zu entscheiden. In der vorliegenden Studie waren insgesamt nur 23% der Studienteilnehmer weiblich. Dies spiegelt den geringeren Anteil der Frauen an allen KHK-Patienten wieder. Die Frauen hatten ein zu den männlichen Teilnehmern vergleichbares Kreatinin, aber deutlich höhere Ausgangs-ADMA- und -cystatinwerte. Die höheren ADMA-Spiegel bei Frauen konnten auch Meinitzer et al. (27) in deren Studie feststellen. Außerdem wiesen die Patientinnen mehr Risikofaktoren auf, da sie älter waren und einen höheren Anteil an Erkrankungen wie DM und Herzinsuffizienz hatten. Im Outcome hatten die Frauen deutlich mehr ANVs (in der Definition mit Kreatinin) als die Männer. Brown et al. (102) konnten in einer Studie mit über 11000 Patientinnen ein erhöhtes Risiko für eine schwerwiegende Nierenfunktionsstörung nach Kontrastmittelgabe erkennen. Dies ist aber eine von nur wenigen Studien, die einen Unterschied zwischen den Geschlechtern bei KM-Gabe in Bezug auf die Nierenfunktion zeigen konnten. Langfristig zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den weiblichen und den männlichen Teilnehmern. Legt man diese Daten zugrunde kommt man also zu dem Schluss, dass das weibliche Geschlecht evtl. ein Risiko für akutes Nierenversagen darstellt, aber bei höherem Risikoprofil zu der gleichen Langzeitprognose wie bei Männern führt und daher scheinbar eher als protektiv zu werten ist.

4.5 Limitationen

4.5.1 Schwankende Probenzahlen

In diese Arbeit wurden alle Patienten eingeschlossen, von denen Ausgangswerte gemessen werden konnten. 24 Stunden nach KM-Gabe konnten schon von 12,7% der Teilnehmer keine Probe mehr konserviert werden. Dies lag daran, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Abnahme bereits entlassen, verlegt, bei anderen Untersuchungen oder aus sonstigen Gründen nicht anzutreffen waren. 48 Stunden nach KM-Applikation lagen nur noch Proben von 27,6% der Teilnehmer vor. Todesfälle bestanden bis zu diesem Zeitpunkt nicht. Zum FU konnten 288 Patienten erreicht, jedoch nur 235 Proben gesammelt werden. Durch diese deutlich schwankenden Zahlen ist besonders die Aussagekraft der Werte 48 Stunden nach KM-Gabe sehr eingeschränkt. Zumal man bedenken muss, dass es sich dabei um vergleichsweise „kränkere“ Patienten handelt, da der „Normalfall“ am Tag nach KM-Gabe entlassen werden kann. Aus diesen Gründen ist stets die Anzahl der berücksichtigten Fälle mit aufgeführt bzw. in einer eigenen Tabelle davorgestellt.

Diese schwankende Anzahl an berücksichtigbaren Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten beeinflusst besonders die Auswertung im Hinblick auf ein CIN. In der Definition nach Kreatinin wird ein Anstieg über einen Zeitraum von 48 Stunden gefordert. Da aber von der Mehrheit der Patienten keine Probe nach 48 Stunden vorliegt, ist es wahrscheinlich, dass definitionsgemäße Nierenversagen, die von den Patienten unbemerkt blieben, nicht berücksichtigt werden konnten. Um die Aussagekraft zu verbessern, wurde zusätzlich das Cystatin c bestimmt. Dies gilt als weniger träge als Kreatinin und scheint daher in diesem Fall hilfreich zu sein.

4.5.2 Unschärfe des Abnahmezeitpunktes

Die Proben sollten 24 bzw. 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe gewonnen werden. Da der stationäre Ablauf aber unbeeinträchtigt bleiben und den Patienten nicht mehr als notwendig geschadet werden sollte, wurde versucht, die Abnahme zusammen mit den morgendlichen Blutentnahmen zu koordinieren. Da die Kontrastmitteluntersuchungen über den Tag verteilt stattfanden, kommt eine Unschärfe von ca. 8 Stunden bei der Dauer zwischen KM-Gabe und Abnahmezeitpunkt zustande. Dies beeinflusst die Auswertbarkeit der Daten dadurch, dass zum einen sich der Zeitraum verkürzt, in dem

das Kreatinin bzw. das Cystatin c ansteigen und ein CIN anzeigen könnte. Zum anderen ist auch die Zeit, in der sich die ADMA-Konzentration verändern kann, nicht exakt einheitlich und mögliche Kompensationsmechanismen hätten demnach unterschiedlich lange Zeit, der Veränderung entgegen zu wirken.

Für ADMA ist es zudem unklar, ob es einer zirkadianen Rhythmik unterliegt. Bergheanu et al. (135) stellten bei Patienten mit Myokardinfarkt zwischen 6 und 8 Uhr die höchsten ADMA-Werte fest. Bei Barceló et al. (136) waren die ADMA-Werte in den Morgenstunden in der Kontrollgruppe bei einer Studie mit Schlafapnoe-Patienten nicht erhöht. Sollte eine solche Rhythmik mit einem Morgenhoch vorliegen, würde dies zum festgestellten Anstieg nach KM-Gabe beitragen, da die Abnahme 24 Stunden nach KM-Gabe meist morgens stattfand.

4.5.3 Lagerzeit der Proben und Hämolyse

Nach Angaben des Herstellers des ADMA ELISA Kits liegt die Haltbarkeit der Proben, wenn diese auf 2-8°C gekühlt gelagert werden, bei etwa einer Woche. Für eine längere Aufbewahrung wird eine Lagerung bei unter -20°C empfohlen. (128) Die gewonnenen Proben dieser Studie wurden stets am gleichen Tag bei -80°C konserviert. Über die maximal zugelassene Lagerzeit im gefrorenen Zustand gibt es keine Angaben. Da Biomarker gesammelt bestimmt wurden, lag die Aufbewahrungszeit zwischen wenigen Wochen und ca. 2 Jahren. Bei der Auswertung konnte aber keine Tendenz einer Abweichung der Konzentrationen eines Biomarkers in Abhängigkeit von der Lagerzeit erkannt werden.

Durch erhöhte Hämolysegrade ist eine Beeinflussung der Messung der Biomarker denkbar. Bei keiner Probe wurde aber der Grad der Hämolyse als so schwer angesehen, dass diese Proben ausgeschlossen oder von einer starken Abweichung ausgegangen werden musste.

4.5.4 Messungengenauigkeit

Bei den ADMA-Messungen ist mit einer Variation von ca. 5-8% zu rechnen. (128) Bei gemessenen Werten von ca. 0,6 µmol/l bedeutet dies eine mögliche Abweichung vom tatsächlichen Wert um 0,03-0,05 µmol/l. In dieser Größenordnung liegen bei einigen Kriterien auch die durchschnittlichen Unterschiede. Demnach ist es möglich, dass einige Unterscheidungen auch aufgrund der Messfehlertoleranz zustande gekommen sind und nicht der Realität entsprechen. Aber durch die deutlich höhere Anzahl als bei

den Messungen des Herstellers des ELISA-Kits ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass es einer Abweichung in einer Richtung nur bei Proben einer Subgruppe gab.

Literaturverzeichnis

1. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *The Journal of biological chemistry*. 1970;245(21):5751-8. Epub 1970/11/10.
2. Nicholson TB, Chen T, Richard S. The physiological and pathophysiological role of PRMT1-mediated protein arginine methylation. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2009;60(6):466-74. Epub 2009/08/01.
3. Jacobi J, Tsao PS. Asymmetrical dimethylarginine in renal disease: limits of variation or variation limits? A systematic review. *American journal of nephrology*. 2008;28(2):224-37. Epub 2007/10/26.
4. Yudkoff M, Nissim I, Pereira G, Segal S. Urinary excretion of dimethylarginines in premature infants. *Biochemical medicine*. 1984;32(2):242-51. Epub 1984/10/01.
5. Nijveldt RJ, Van Leeuwen PA, Van Guldener C, Stehouwer CD, Rauwerda JA, Teerlink T. Net renal extraction of asymmetrical (ADMA) and symmetrical (SDMA) dimethylarginine in fasting humans. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2002;17(11):1999-2002. Epub 2002/10/29.
6. McDermott JR. Studies on the catabolism of Ng-methylarginine, Ng, Ng-dimethylarginine and Ng, Ng-dimethylarginine in the rabbit. *The Biochemical journal*. 1976;154(1):179-84. Epub 1976/01/15.
7. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med*. 2005;10 Suppl 1:S73-81. Epub 2006/02/01.
8. Leiper JM, Santa Maria J, Chubb A, MacAllister RJ, Charles IG, Whitley GS, et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology with microbial arginine deiminases. *The Biochemical journal*. 1999;343 Pt 1:209-14. Epub 1999/09/24.
9. Sukhovshin RA, Gilinsky MA. The influence of acute renal injury on arginine and methylarginines metabolism. *Renal failure*. 2013. Epub 2013/09/03.
10. Chen GF, Moningka NC, Sasser JM, Zharikov S, Cunningham M, Jr., Tain YL, et al. Arginine and asymmetric dimethylarginine in puromycin aminonucleoside-induced chronic kidney disease in the rat. *American journal of nephrology*. 2012;35(1):40-8. Epub 2011/12/20.
11. Kakimoto Y, Matsuoka Y, Miyake M, Konishi H. Methylated amino acid residues of proteins of brain and other organs. *Journal of neurochemistry*. 1975;24(5):893-902. Epub 1975/05/01.
12. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1992;20 Suppl 12:S60-2. Epub 1992/01/01.
13. Schwedhelm E, Boger RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nature reviews Nephrology*. 2011;7(5):275-85. Epub 2011/03/30.
14. Closs EI, Simon A, Vekony N, Rotmann A. Plasma membrane transporters for arginine. *The Journal of nutrition*. 2004;134(10 Suppl):2752S-9S; discussion 65S-67S. Epub 2004/10/07.
15. Pecchini P, Malberti F, Mieth M, Quinn R, Tripepi G, Mallamaci F, et al. Measuring asymmetric dimethylarginine (ADMA) in CKD: a comparison between enzyme-linked immunosorbent assay and liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of nephrology*. 2012;25(6):1016-22. Epub 2012/02/11.
16. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, Baricos WH, Hyman AL, Kadowitz PJ, et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1981;218(3):739-49. Epub 1981/09/01.

17. Luiking YC, Ten Have GA, Wolfe RR, Deutz NE. Arginine de novo and nitric oxide production in disease states. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2012;303(10):E1177-89. Epub 2012/09/27.
18. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339(8793):572-5. Epub 1992/03/07.
19. Bozlar U, Ugurel MS, Ozcan O, Cakir E, Ustunsoz B, Ucoz T, et al. Impact of catheter arteriography on the serum level of asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2008;31(3):490-5. Epub 2008/02/27.
20. Kielstein JT, Salpeter SR, Bode-Boeger SM, Cooke JP, Fliser D. Symmetric dimethylarginine (SDMA) as endogenous marker of renal function--a meta-analysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(9):2446-51. Epub 2006/06/13.
21. Hanai K, Babazono T, Nyumura I, Toya K, Tanaka N, Tanaka M, et al. Asymmetric dimethylarginine is closely associated with the development and progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(6):1884-8. Epub 2009/01/10.
22. Fliser D, Kronenberg F, Kielstein JT, Morath C, Bode-Boger SM, Haller H, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(8):2456-61. Epub 2005/06/03.
23. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001;358(9299):2113-7. Epub 2002/01/11.
24. Schmidt RJ, Yokota S, Tracy TS, Sorkin MI, Baylis C. Nitric oxide production is low in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *The American journal of physiology*. 1999;276(5 Pt 2):F794-7. Epub 1999/05/18.
25. Chander V, Chopra K. Molsidomine, a nitric oxide donor and L-arginine protects against rhabdomyolysis-induced myoglobinuric acute renal failure. *Biochimica et biophysica acta*. 2005;1723(1-3):208-14. Epub 2005/03/22.
26. Kobayashi S, Oka M, Maesato K, Ikee R, Mano T, Hidekazu M, et al. Coronary artery calcification, ADMA, and insulin resistance in CKD patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(5):1289-95. Epub 2008/06/20.
27. Meinitzer A, Seelhorst U, Wellnitz B, Halwachs-Baumann G, Boehm BO, Winkelmann BR, et al. Asymmetrical dimethylarginine independently predicts total and cardiovascular mortality in individuals with angiographic coronary artery disease (the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health study). *Clinical chemistry*. 2007;53(2):273-83. Epub 2006/12/23.
28. Lu TM, Chung MY, Lin MW, Hsu CP, Lin SJ. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts death and major adverse cardiovascular events in individuals referred for coronary angiography. *International journal of cardiology*. 2011;153(2):135-40. Epub 2011/07/29.
29. Lu TM, Ding YA, Lin SJ, Lee WS, Tai HC. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *European heart journal*. 2003;24(21):1912-9. Epub 2003/10/31.
30. Derkacz A, Protasiewicz M, Poreba R, Doroszko A, Poreba M, Antonowicz-Juchniewicz J, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine predicts restenosis after coronary angioplasty. *Archives of medical science : AMS*. 2011;7(3):444-8. Epub 2012/02/02.
31. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation*. 2002;106(8):987-92. Epub 2002/08/21.
32. Goonasekera CD, Rees DD, Woolard P, Friend A, Shah V, Dillon MJ. Nitric oxide synthase inhibitors and hypertension in children and adolescents. *Journal of hypertension*. 1997;15(8):901-9. Epub 1997/08/01.

33. Bartels ED, Brun GC, Gammeltoft A, Gjorup PA. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta medica Scandinavica*. 1954;150(4):297-302. Epub 1954/01/01.
34. Solomon R, Briguori C, Bettmann M. Selection of contrast media. *Kidney international Supplement*. 2006(100):S39-45. Epub 2006/04/14.
35. van Buuren F. 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologe*. 2010;4:502-8.
36. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *European heart journal*. 2012. Epub 2012/01/24.
37. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney international*. 1991;40(4):632-42. Epub 1991/10/01.
38. Hofmann L, Simon-Zoula S, Nowak A, Giger A, Vock P, Boesch C, et al. BOLD-MRI for the assessment of renal oxygenation in humans: acute effect of nephrotoxic xenobiotics. *Kidney international*. 2006;70(1):144-50. Epub 2006/04/28.
39. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney international*. 1998;53(3):698-702. Epub 1998/03/21.
40. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):288-96. Epub 2007/12/07.
41. Kurnik BR, Weisberg LS, Cuttler IM, Kurnik PB. Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1990;116(1):27-36. Epub 1990/07/01.
42. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idee JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Investigative radiology*. 2010;45(4):188-95. Epub 2010/03/03.
43. Haeussler U, Riedel M, Keller F. Free reactive oxygen species and nephrotoxicity of contrast agents. *Kidney & blood pressure research*. 2004;27(3):167-71. Epub 2004/07/17.
44. Katholi RE, Woods WT, Jr., Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1998;32(1):64-71. Epub 1998/07/21.
45. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *The American journal of physiology*. 1990;258(1 Pt 2):F115-20. Epub 1990/01/11.
46. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE, Persson PB. Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology*. 2009;251(3):697-704. Epub 2009/04/16.
47. Cao C, Edwards A, Sendeski M, Lee-Kwon W, Cui L, Cai CY, et al. Intrinsic nitric oxide and superoxide production regulates descending vasa recta contraction. *American journal of physiology Renal physiology*. 2010;299(5):F1056-64. Epub 2010/08/13.
48. Cowley AW, Jr., Mori T, Mattson D, Zou AP. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2003;284(6):R1355-69. Epub 2003/05/09.
49. Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S. Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. *Studies in isolated and intact rat kidneys. The Journal of clinical investigation*. 1991;88(2):390-5. Epub 1991/08/01.
50. Pallone TL. Vasoconstriction of outer medullary vasa recta by angiotensin II is modulated by prostaglandin E2. *The American journal of physiology*. 1994;266(6 Pt 2):F850-7. Epub 1994/06/01.
51. Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C. Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1998;13(4):911-8. Epub 1998/05/06.

52. Andersen KJ, Christensen EI, Vik H. Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Investigative radiology*. 1994;29(11):955-62. Epub 1994/11/01.
53. Schick CS, Haller C. Comparative cytotoxicity of ionic and non-ionic radiocontrast agents on MDCK cell monolayers in vitro. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 1999;14(2):342-7. Epub 1999/03/09.
54. Potier M, Lagroye I, Lakhdar B, Cambar J, Idee JM. Comparative cytotoxicity of low- and high-osmolar contrast media to human fibroblasts and rat mesangial cells in culture. *Investigative radiology*. 1997;32(10):621-6. Epub 1997/10/28.
55. Itoh Y, Sendo T, Yano T, Saito M, Kubota T, Oishi R. Comparison of cellular mechanisms underlying histamine release from rat mast cells induced by ionic and nonionic radiographic contrast media. *Investigative radiology*. 2004;39(8):455-61. Epub 2004/07/17.
56. Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M. Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology*. 2005;235(3):843-9. Epub 2005/04/23.
57. Eloy R, Corot C, Belleville J. Contrast media for angiography: physicochemical properties, pharmacokinetics and biocompatibility. *Clinical materials*. 1991;7(2):89-197. Epub 1990/12/10.
58. Fanning NF, Manning BJ, Buckley J, Redmond HP. Iodinated contrast media induce neutrophil apoptosis through a mitochondrial and caspase mediated pathway. *The British journal of radiology*. 2002;75(899):861-73. Epub 2002/12/06.
59. Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy. *Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*. 2011;54(2):575-9. Epub 2011/07/12.
60. Teruel JL, Marcen R, Onaindia JM, Serrano A, Quereda C, Ortuno J. Renal function impairment caused by intravenous urography. A prospective study. *Archives of internal medicine*. 1981;141(10):1271-4. Epub 1981/09/01.
61. Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1994;5(2):125-37. Epub 1994/08/01.
62. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *The New England journal of medicine*. 1989;320(3):143-9. Epub 1989/01/19.
63. Byrd L, Sherman RL. Radiocontrast-induced acute renal failure: a clinical and pathophysiologic review. *Medicine*. 1979;58(3):270-9. Epub 1979/05/01.
64. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR American journal of roentgenology*. 1983;141(5):1027-33. Epub 1983/11/01.
65. Mason RA, Arbeit LA, Giron F. Renal dysfunction after arteriography. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1985;253(7):1001-4. Epub 1985/02/15.
66. VanZee BE, Hoy WE, Talley TE, Jaenike JR. Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic patients. *Annals of internal medicine*. 1978;89(1):51-4. Epub 1978/07/01.
67. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *European radiology*. 2011;21(12):2527-41. Epub 2011/08/26.
68. Perrin T, Descombes E, Cook S. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology. *Swiss medical weekly*. 2012;142:w13608. Epub 2012/06/21.
69. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2002;40(2):221-6. Epub 2002/07/31.
70. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;58(3):356-65. Epub 2011/05/24.

71. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, Martins H, Frade F, Lopes S, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2010;5(10):1745-54. Epub 2010/06/26.
72. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, Focaccio A, Golia B, Giannone R, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2010;121(19):2117-22. Epub 2010/05/05.
73. Poletti PA, Saudan P, Platon A, Mermillod B, Sautter AM, Vermeulen B, et al. I.v. N-acetylcysteine and emergency CT: use of serum creatinine and cystatin C as markers of radiocontrast nephrotoxicity. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;189(3):687-92. Epub 2007/08/24.
74. Liu XL, Wang ZJ, Yang Q, Yu M, Shen H, Nie B, et al. Plasma neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could early diagnose contrast-induced acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing an elective percutaneous coronary intervention. *Chinese medical journal*. 2012;125(6):1051-6. Epub 2012/05/23.
75. Alioglu E, Saygi S, Turk U, Kirilmaz B, Tuzun N, Duman C, et al. N-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy assessed by cystatin C. *Cardiovascular therapeutics*. 2013;31(3):168-73. Epub 2012/01/04.
76. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Annals of internal medicine*. 2008;148(4):284-94. Epub 2008/02/20.
77. Brown JR, Block CA, Malenka DJ, O'Connor GT, Schoolwerth AC, Thompson CA. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovascular interventions*. 2009;2(11):1116-24. Epub 2009/11/21.
78. Dai B, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of Theophylline on Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2012;60(3):360-70. Epub 2012/04/21.
79. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Archives of internal medicine*. 2002;162(3):329-36. Epub 2002/02/28.
80. Marron B, Ruiz E, Fernandez C, Almeida P, Horcajada C, Navarro F, et al. [Systemic and renal effects of preventing contrast nephrotoxicity with isotonic (0.9%) and hypotonic (0.45%) saline]. *Revista espanola de cardiologia*. 2007;60(10):1018-25. Epub 2007/10/24. Efectos renales y sistemicos en la prevencion de la nefrotoxicidad por contraste con sueros salino (0,9%) e hiposalino (0,45%).
81. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2008;3(1):273-80. Epub 2007/11/09.
82. Diez T, Bagilet D, Ramos M, Jolly H, Diab M, Marcucci R, et al. [Evaluation of two methods to avoid the nephropathy associated with radiologic contrast]. *Medicina*. 1999;59(1):55-8. Epub 1999/06/01. Estudio de dos metodos para evitar la nefropatia asociada a contraste radiologico.
83. Li Y, Liu Y, Fu L, Mei C, Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PloS one*. 2012;7(4):e34450. Epub 2012/04/19.
84. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, Marana I, Assanelli E, De Metrio M, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *The American journal of medicine*. 2006;119(2):155-62. Epub 2006/01/31.
85. Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *The New England journal of medicine*. 2003;349(14):1333-40. Epub 2003/10/03.
86. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(1):43-9. Epub 1999/12/23.

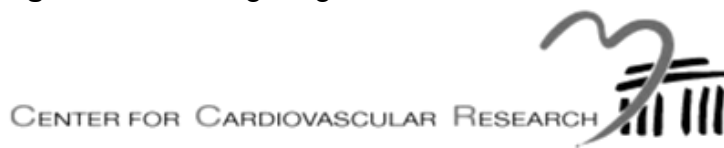
87. Sketch MH, Jr., Whelton A, Schollmayer E, Koch JA, Bernink PJ, Woltering F, et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American journal of therapeutics*. 2001;8(3):155-62. Epub 2001/05/10.
88. Klima T, Christ A, Marana I, Kalbermatter S, Uthoff H, Burri E, et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *European heart journal*. 2012;33(16):2071-9. Epub 2012/01/24.
89. Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34(6):1682-8. Epub 1999/11/30.
90. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *The American journal of cardiology*. 1999;83(2):260-3, A5. Epub 1999/03/12.
91. Koc E, Reis KA, Ebinc FA, Pasaoglu H, Demirtas C, Omeroglu S, et al. Protective effect of beta-glucan on contrast induced-nephropathy and a comparison of beta-glucan with nebulivolol and N-acetylcysteine in rats. *Clinical and experimental nephrology*. 2011;15(5):658-65. Epub 2011/04/27.
92. Toprak O, Cirit M, Tanrisev M, Yazici C, Canoz O, Sipahioglu M, et al. Preventive effect of nebulivolol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(3):853-9. Epub 2007/10/16.
93. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy*. 1995;15(1):59-65. Epub 1995/01/01.
94. Zhou L, Chen H. Prevention of contrast-induced nephropathy with ascorbic acid. *Intern Med*. 2012;51(6):531-5. Epub 2012/03/28.
95. Sekiguchi H, Ajiro Y, Uchida Y, Ishida I, Otsuki H, Hattori H, et al. Oxygen pre-conditioning prevents contrast-induced nephropathy (OPTion CIN Study). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(2):162-3. Epub 2013/05/07.
96. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RJ. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1996;275(19):1489-94. Epub 1996/05/15.
97. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1542-8. Epub 2000/11/18.
98. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-64. Epub 2002/05/16.
99. Coca SG, Peixoto AJ, Garg AX, Krumholz HM, Parikh CR. The prognostic importance of a small acute decrement in kidney function in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2007;50(5):712-20. Epub 2007/10/24.
100. Cho JY, Jeong MH, Hwan Park S, Kim IS, Park KH, Sim DS, et al. Effect of contrast-induced nephropathy on cardiac outcomes after use of nonionic isosmolar contrast media during coronary procedure. *Journal of cardiology*. 2010;56(3):300-6. Epub 2010/08/17.
101. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393-9. Epub 2004/10/07.
102. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, Robb JF, Hearne MJ, Ver Lee PM, et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *American heart journal*. 2008;155(2):260-6. Epub 2008/01/25.

103. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *The American journal of cardiology*. 2004;93(12):1515-9. Epub 2004/06/15.
104. Alamartine E, Phayphet M, Thibaudin D, Barral FG, Veyret C. Contrast medium-induced acute renal failure and cholesterol embolism after radiological procedures: incidence, risk factors, and compliance with recommendations. *European journal of internal medicine*. 2003;14(7):426-31. Epub 2003/11/15.
105. Toprak O, Cirit M, Yesil M, Byrne DW, Postaci N, Bayata S, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for contrast-induced nephropathy in non-diabetic elderly patients with renal impairment. *Kidney & blood pressure research*. 2006;29(1):2-9. Epub 2006/04/04.
106. Umruddin Z, Moe K, Superdock K. ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrast-induced nephropathy. *Journal of nephrology*. 2012:0. Epub 2012/02/11.
107. Rosenstock JL, Bruno R, Kim JK, Lubarsky L, Schaller R, Panagopoulos G, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *International urology and nephrology*. 2008;40(3):749-55. Epub 2008/04/29.
108. Toprak O, Cirit M, Esi E, Postaci N, Yesil M, Bayata S. Hyperuricemia as a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2006;67(2):227-35. Epub 2006/01/10.
109. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Archives of internal medicine*. 1990;150(6):1237-42. Epub 1990/06/01.
110. Diogo LP, Saitovitch D, Biehl M, Bahlis LF, Guterres MC, O'Keeffe CF, et al. Is there an association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and contrast nephropathy? *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2010;95(6):726-31. Epub 2010/11/27.
111. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, Ladwig M, Arakelyan K, Godes M, et al. Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2007;18(11):2912-20. Epub 2007/10/19.
112. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188(1):171-8. Epub 1993/07/01.
113. Nawaz S, Cleveland T, Gaines PA, Chan P. Clinical risk associated with contrast angiography in metformin treated patients: a clinical review. *Clinical radiology*. 1998;53(5):342-4. Epub 1998/06/18.
114. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2006;67(3):335-43. Epub 2006/02/21.
115. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *The American journal of the medical sciences*. 2007;334(4):283-90. Epub 2007/11/22.
116. Ahuja TS, Niaz N, Agraharkar M. Contrast-induced nephrotoxicity in renal allograft recipients. *Clinical nephrology*. 2000;54(1):11-4. Epub 2000/08/12.
117. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR American journal of roentgenology*. 2004;183(6):1673-89. Epub 2004/11/18.
118. Chatterjee T, Schüpferb C, Hess B. Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie nach diagnostischen, therapeutischen, angiologischen und kardiologischen Katheteruntersuchungen. *Kardiovaskuläre Medizin*. 2004;7:281-90.
119. Vassiliu P, Sava J, Toutouzas KG, Velmahos GC. Is contrast as bad as we think? Renal function after angiographic embolization of injured patients. *Journal of the American College of Surgeons*. 2002;194(2):142-6. Epub 2002/02/19.
120. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *The American journal of cardiology*. 2005;95(1):13-9. Epub 2004/12/28.

121. Balemans CE, Reichert LJ, van Schelven BI, van den Brand JA, Wetzels JF. Epidemiology of Contrast Material-induced Nephropathy in the Era of Hydration. *Radiology*. 2012;263(3):706-13. Epub 2012/04/27.
122. Kaur JS, Goldberg JP, Schrier RW. Acute renal failure following arteriography in a patient with polyarteritis nodosa. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1982;247(6):833-4. Epub 1982/02/12.
123. Kitajima K, Maeda T, Watanabe S, Sugimura K. Recent issues in contrast-induced nephropathy. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*. 2011;18(10):686-90. Epub 2011/08/13.
124. Toprak O, Cirit M. Risk factors and therapy strategies for contrast-induced nephropathy. *Renal failure*. 2006;28(5):365-81. Epub 2006/07/11.
125. Ajtay Z, Scalera F, Cziraki A, Horvath I, Papp L, Sulyok E, et al. Stent placement in patients with coronary heart disease decreases plasma levels of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *International journal of molecular medicine*. 2009;23(5):651-7. Epub 2009/04/11.
126. Bae SW, Stuhlinger MC, Yoo HS, Yu KH, Park HK, Choi BY, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment. *The American journal of cardiology*. 2005;95(6):729-33. Epub 2005/03/11.
127. Gunebakmaz O, Duran M, Karakaya E, Tanrikulu E, Akpek M, Ergin A, et al. Increased serum asymmetric dimethylarginine level is an independent predictor of contrast-induced nephropathy. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2013;41(7):581-8. Epub 2013/10/30.
128. Immundiagnostik.com. ADMA ELISA Kit. 10.06.2013: Immundiagnostik AG, Bensheim; 2013; Available from: http://www.immundiagnostik.com/fileadmin/pdf/ADMA%20ELISA_K7828.pdf.
129. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical chemistry*. 2007;53(4):766-72. Epub 2007/03/03.
130. Palm F, Onozato ML, Luo Z, Wilcox CS. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): expression, regulation, and function in the cardiovascular and renal systems. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2007;293(6):H3227-45. Epub 2007/10/16.
131. NIH. To Determine the Effects of Avosentan on Doubling of Serum Creatinine, End Stage Renal Disease and Death in Diabetic Nephropathy. 2005 [07 November 2013]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00120328>.
132. NIH. Study Of Diabetic Nephropathy With Atrasentan (SONAR). 2013 [cited 2013 07 November]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01858532>.
133. Schnog JB, Teerlink T, van der Dijs FP, Duits AJ, Muskiet FA. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, are elevated in sickle cell disease. *Annals of hematology*. 2005;84(5):282-6. Epub 2004/12/16.
134. Sen N, Ozlu MF, Akgul EO, Kanat S, Cayci T, Turak O, et al. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine level in acute myocardial infarction patients as a predictor of poor prognosis and angiographic impaired reperfusion. *Atherosclerosis*. 2011;219(1):304-10. Epub 2011/07/06.
135. Bergheanu SC, van der Laarse A, van der Bom JG, van der Hoeven BL, le Cessie S, de Jong MG, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels display a morning peak in patients with acute myocardial infarction. *Disease markers*. 2011;30(5):245-52. Epub 2011/07/08.
136. Barcelo A, Pierola J, de la Pena M, Esquinas C, Sanchez-de la Torre M, Ayllon O, et al. Day-night variations in endothelial dysfunction markers and haemostatic factors in sleep apnoea. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 2012;39(4):913-8. Epub 2011/08/20.

Anlagen

Anlage 1: Aufklärungsbogen



Patienteninformation

- Version vom 17.07.2009 -

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
CAMPUS CHARITÉ MITTE
CENTER FOR CARDIOVASCULAR RESEARCH
AG PROF. DR. MED. B. HOCHER
HESSISCHE STR. 3-4 | 10115 BERLIN
FON (030) 450 – 514 236/ -238
FAX (030) 450 – 514 938

Die Identifizierung von prädiktiven Biomarkern oder Proteommustern in Serum und Urin für das Auftreten und die Prognose des kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens

**Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,**

dieses Informationsblatt unterrichtet Sie, worum es bei der oben genannten Untersuchung geht und worauf besonders zu achten ist. Bitte lesen Sie die beiliegende Information sorgfältig, für weitere Fragen stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der hier geplanten Studie freiwillig ist und für Sie keinerlei Nachteile entstehen, wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden.

Wer führt die Studie durch?

Leiter dieser Studie ist PROF. DR. MED. B. HOCHER (Charité, Center for Cardiovascular Research), weitere Studienärzte sind PD DR. MED. TH. DSCHIETZIG (Charité, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie) und DR. MED. M. ALTER (Charité, Center for Cardiovascular Research). Die Studie findet in Kooperation mit PROF. DR. F. SCHWEIGERT (Universität Potsdam, Lehrstuhl für Physiologie und Pathophysiologie der Ernährung, A.-Scheunert-Allee 114-116, 14558 Rehbrücke bei Potsdam) statt.

Warum soll diese Untersuchung durchgeführt werden?

Wir möchten Messwerte in Blut und Urin finden und erkennen können, die uns das Eintreten und den Verlauf eines Nierenversagens vorhersagen, wie es als Komplikation eines Herzkathetereingriffs auftreten kann.

Was wissen bzw. vermuten wir zurzeit?

Das akute Nierenversagen ist eine häufige Komplikation nach Untersuchungen und Eingriffen, bei denen Röntgen-Kontrastmittel verabreicht wird. Bei einem akuten Nierenversagen handelt es sich um eine schnell eintretende Nierenfunktionsverschlechterung, die im ungünstigen Fall zu zeitweiligen bis lebenslänglichen Dialysebehandlungen oder zum Tode führen kann. Insbesondere bei Patienten, die unter einem Diabetes oder einer vorbestehenden eingeschränkten Nierenfunktion leiden, können

PATIENTENINFORMATION | VERSION VOM 17.07.2009

DIE IDENTIFIZIERUNG VON PRÄDIKTIVEN BIOMARKERN ODER PROTEOMMUSTERN IN SERUM UND URIN FÜR DAS AUFTRETEN UND DIE PROGNOSE DES KONTRASTMITTELINDUZIERTEN AKUTEN NIENENVERSAGENS

sich hieraus aufwendige und verlängerte Krankenhausaufenthalte und weitere schwerwiegende Komplikationen ergeben. Daraus wird ersichtlich, dass die Vorbeugung eines kontrastmittelverursachten Nierenversagens einen hohen Stellenwert für die Prognose der Betroffenen hat. Im klinischen Alltag nimmt die Bedeutung des kontrastmittelverursachten Nierenversagens stetig zu, da einerseits in einer alternden Gesellschaft die Häufigkeit von Diabetes und Niereninsuffizienz zunimmt, andererseits durch den medizinischen Fortschritt die Anzahl an kontrastmittelbasierten Untersuchungen und Eingriffen steigt.

Was sind unsere Ziele?

Die Entstehung eines kontrastmittelverursachten Nierenversagens ist recht komplex und noch nicht endgültig geklärt. Trotz zahlreicher Untersuchungen gibt es noch immer viele offene Fragen, wenngleich auch Konsens in vielen Aspekten erzielt werden konnte. Die Zielsetzung dieses Projekts besteht in der Identifizierung von Biomarkern bzw. Proteommustern im menschlichen Blut und Urin, das heißt chemischen Bestandteilen, die als Blut- oder Urin-Messwerte verwendet werden können, um das Risiko für ein Nierenversagen nach Kontrastmittelgabe vorherzusagen und eine Abschätzung über den weiteren Verlauf zu geben. So könnten diese Messwerte als wichtige diagnostische Werkzeuge im klinischen Alltag eingesetzt und als entscheidende Wegweiser in der Vorbeugung und Therapie des kontrastmittelverursachten Nierenversagens dienen.

Welche Untersuchungen werden durchgeführt?

Es werden insgesamt jeweils fünf Blut- und Urinproben (paarweise) abgenommen: Eine Abnahme erfolgt noch vor der Herzkatheteruntersuchung, die weiteren vier erfolgen 24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden und ca. drei Monate nach der Untersuchung. Bis auf die letzte Abnahme (drei Monate nach Untersuchung) erfolgen sämtliche Blutentnahmen im Rahmen der sowieso erfolgenden morgendlichen Routine-Blutentnahmen auf Station. Zum Sammeln der Urinproben werden Ihnen entsprechende Gefäße bereitgestellt. Die gewonnenen Proben werden anschließend chemisch und physikalisch auf ihre Zusammensetzung untersucht. Darüberhinaus werden einige wenige Angaben zu Ihrer Person (Alter, Geschlecht, Herkunft, ggf. Vorerkrankungen, Erkrankungen der Eltern und Großeltern, ggf. eingenommene Medikamente) sowie zu Ihrem jetzigen Krankheitsverlauf erhoben. **Nach drei Monaten erfolgt eine abschließende Überprüfung** mittels einer Blut- und Urinprobe sowie der Auswertung Ihres Krankheitsverlaufs bezüglich der Länge Ihres/ r Krankenhausaufenthalts/ e, dem Verlauf Ihrer Nierenfunktion, ggf. der Anzahl der erforderlichen Dialysebehandlungen und Versterben. **Hierzu werden wir uns erneut bei Ihnen melden.**

Die während der Studie gewonnenen Blut- und Urinproben werden an die Arbeitsgruppe von PROF. DR. F. SCHWEIGERT (Universität Potsdam, Lehrstuhl für Physiologie und Pathophysiologie der Ernährung) weitergegeben, welche weitere Untersuchungen hierzu durchführt. Die weitergegebenen Proben sind lediglich mit einer Nummer beschriftet (Pseudonymisierung), sodass die dortigen Mitarbeiter keinen Zugriff auf Ihren Namen oder Ihre persönlichen Daten haben. **Es wird darauf hingewiesen, dass mit dem Probenmaterial keine anderen Untersuchungen als die im Studienziel genannten geplant bzw. durchgeführt werden. Durch die Teilnahme an der Studie entsteht kein zusätzliches Risiko für Sie.**

PATIENTENINFORMATION | VERSION VOM 17.07.2009

DIE IDENTIFIZIERUNG VON PRÄDIKTIVEN BIOMARKERN ODER PROTEOMMUSTERN IN SERUM UND URIN FÜR DAS AUFTRETEN UND DIE PROGNOSE DES KONTRASTMITTELINDUZIERTEN AKUTEN NIERENVERSAGENS

Welche Vorkehrungen werden zum Datenschutz getroffen?

Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Daten werden von Personen erhoben und verschlüsselt, die der **ärztlichen Schweigepflicht** unterstehen. Verantwortlich für die Datenerhebung sind PROF. DR. B. HOCHER, PD DR. TH. DSCHIETZIG und DR. M. ALTER. Unter der obenstehenden Anschrift können Sie jederzeit Kontakt zu den Studienleitern aufnehmen. Zweck der Studie ist die Identifizierung von Messwerten in Blut und Urin, die uns das Eintreten und den Verlauf eines Nierenversagens vorherzusagen.

Die während der Studie gewonnenen Blut- und Urinproben werden **pseudonymisiert**, das heißt nur mit einer Codenummer beschriftet, sodass zunächst kein Bezug zu Ihnen hergestellt werden kann. Erst mithilfe einer passwortgeschützten Datei, die einen Code enthält, kann ein Bezug zwischen Patient und Material hergestellt werden. Dieses Vorgehen stellt die ärztliche Schweigepflicht sicher und verhindert, dass sich Unberechtigte Zugang zu Ihren medizinischen Daten verschaffen.

Die an die Universität Potsdam weitergegebenen Proben enthalten nicht Ihren Namen oder persönlichen Daten, sondern sind lediglich mit einer Codenummer (Pseudonymisierung) beschriftet. Auf den Codeschlüssel, der es erlaubt, die Proben mit Ihnen in Verbindung zu bringen, haben nur der Studienarzt und seine Mitarbeiter Zugriff, nicht aber die Mitarbeiter der Universität Potsdam. So möchten wir sicherstellen, dass Ihre patientenbezogene Daten maximal vertraulich behandelt werden.

Die im Rahmen der geplanten Untersuchung gewonnenen Ergebnisse sind primär wissenschaftlicher Natur und haben in keinem Fall für Sie persönlich irgendeine Konsequenz. Es entstehen Ihnen keine Nachteile, wenn Sie sich gegen die Teilnahme an der Studie entscheiden. Sollten Sie unabhängig davon an den Ergebnissen der Untersuchungen interessiert sein, können Sie die Informationen unter der obenstehenden Adresse schriftlich erfragen. Bitte beachten Sie, dass die Ergebnisse der Studie in der medizinischen Fachliteratur veröffentlicht werden können, wobei Ihre Identität jedoch anonym bleibt.

Das von Ihnen gewonnene Probenmaterial (Blut und Urin) wird **bis einschließlich 2020** im *Center for Cardiovascular Research/* Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Charité Berlin von Prof. Dr. B. Hocher archiviert und **danach vernichtet**.

Als Studienteilnehmer haben Sie das Recht, dass Sie auch nach vorheriger Einwilligung zur Teilnahme an der Studie jederzeit ohne Angabe eines Grundes von der Studienteilnahme zurücktreten und die Vernichtung der bereits gewonnenen Blut- und Urinproben, einschließlich der Kurzdokumentation, verlangen können. Sie haben das Recht auf Auskunft über alle beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten über Sie. Sie haben auch das Recht auf Berichtigung unrichtiger personenbezogener Daten. In diesen Fällen wenden Sie sich bitte an den Studienarzt. Die Adresse des Studienverantwortlichen/ Studienarztes finden Sie in der Kopfzeile dieses Formblatts.

Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt. Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder wenn Sie mehr über die Untersuchungen wissen möchten. **Fragen Sie bitte bei allem nach, was Ihnen wichtig erscheint.**

PATIENTENINFORMATION | VERSION VOM 17.07.2009

DIE IDENTIFIZIERUNG VON PRÄDIKTIVEN BIOMARKERN ODER PROTEINMUSTERN IN SERUM UND URIN FÜR DAS AUFTRETEN UND DIE
3
PROGNOSE DES KONTRASTMITTELINDUZIERTEN AKUTEN NIERENVERSAGENS

Anlage 2: Anamnesebogen



Anamnesebogen

CIN-Studie

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
 CAMPUS CHARITÉ MITTE
 CENTER FOR CARDIOVASCULAR RESEARCH
 AG PROF. DR. MED. B. HOCHER
 HESSISCHE STR. 3-4 | 10115 BERLIN
 FON (030) 450 – 514 236/ -238
 FAX (030) 450 – 514 938

SEITE 1

ID	Namen Geburtsdatum	Datum
Größe Gewicht BMI (errechnet)	Anschrift, <u>Rufnummer(n)</u>	
Datum Follow-Up		
Ethnic <input type="checkbox"/> Caucas. <input type="checkbox"/> Asia <input type="checkbox"/> Black <input type="checkbox"/> Andere;	Hausarzt <u>Anschrift</u> , <u>Rufnummer</u>	
Geschlecht (<u>m</u> <u>w</u>) Alter Interviewer		

Eigenanamnese (Erkrankungen und Medikamente):

Ggf. Rückseite verwenden; bitte „(u)“ kennzeichnen, wenn unbekannt, kein Kreuz = nein! Unterstrichene Fragen sind obligat.

aktuell: (Indikation)	<input type="checkbox"/> elektiv <input type="checkbox"/> notfallmäßig (u)
Herz-Kreislauf (VHF, Interventionen, sonstiges?)	<input type="checkbox"/> KHK (u) <input type="checkbox"/> AVK (u) <input type="checkbox"/> art. HT (u) <input type="checkbox"/> Herz-Insuff. (u) <input type="checkbox"/> MI (u) <input type="checkbox"/> Apoplex (u)
Pulmo (Asthma, COPD, Malignome?)	
Diabetes mellitus (bisherige Th., sonstiges)	<input type="checkbox"/> Typ I <input type="checkbox"/> Typ II (u) <input type="checkbox"/> Adipositas (u) aktuelle Therapie: <input type="checkbox"/> keine <input type="checkbox"/> Diät <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> Insulin (u) <u>ED:</u> <u>HbA1C:</u>
Metabolisch (Thyreose, sonstiges)	<input type="checkbox"/> HLP (u) <input type="checkbox"/> Dyslipidämie (u) <input type="checkbox"/> Hyperurikämie (u) Adipositas <input type="checkbox"/> Prä <input type="checkbox"/> I° <input type="checkbox"/> II° <input type="checkbox"/> III° (u)
Ren (Zysten, Autoimmun, NTx, sonstiges)	<input type="checkbox"/> ANV in Anamn. (u) GFR n. <input type="checkbox"/> MDRD <input type="checkbox"/> Cockcroft <input type="checkbox"/> SU <input type="checkbox"/> sonstige: <u>NI ED:</u> <u>Genese:</u> <u>Krea:</u> <u>GFR:</u>
GI-Trakt (Leber- zirrhose, sonst.)	
sonstiges (Genussmittel, sonst. Erkrankungen)	<input type="checkbox"/> Alkohol (u) <input type="checkbox"/> Nikotin (u) <input type="checkbox"/> EX-Nikotin (u) <u>Packyears:</u>
aktuelle Medikation	

ANAMNESEBOGEN | SEITE 1

DIE IDENTIFIZIERUNG VON PRÄDIKTIVEN BIOMARKERN ODER PROTEOMMUSTERN IN SERUM UND URIN FÜR DAS AUFTRETEN UND DIE
 PROGNOSE DES KONTRASTMITTELINDUZIERTEN AKUTEN NIERENVERSAGENS (CIN-STUDIE)



Anamnesebogen

CIN-Studie

CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
CAMPUS CHARITÉ MITTE
CENTER FOR CARDIOVASCULAR RESEARCH
AG PROF. DR. MED. B. HOCHER
HESSISCHE STR. 3-4 | 10115 BERLIN
FON (030) 450 – 514 236/ -238
FAX (030) 450 – 514 938

SEITE 2

ID	Namen Geburtsdatum	Datum
----	----------------------	-------

Renales Scoring:

<p><u>Hypotension*</u> <input type="checkbox"/></p> <p><u>Intra-aortaler Ballon</u> <input type="checkbox"/></p> <p><u>Stauungsherz-Insuffizienz</u> <input type="checkbox"/></p> <p><u>Alter</u> <input type="checkbox"/></p> <p><u>Anämie*</u> <input type="checkbox"/></p> <p><u>Diabetes mellitus</u> <input type="checkbox"/></p> <p><u>Kontrastmittel-Volumen</u> <input type="checkbox"/></p> <p><u>Serum-Krea</u> <input type="checkbox"/></p>	3	<p><i>Risk Factors</i></p> <p>Hypotension <input type="checkbox"/> 5</p> <p>IABP <input type="checkbox"/> 5</p> <p>CHF <input type="checkbox"/> 5</p> <p>Age >75 years <input type="checkbox"/> 4</p> <p>Anemia <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Diabetes <input type="checkbox"/> 3</p> <p>Contrast media volume <input type="checkbox"/> 1 for each 100 cc³</p> <p>Serum creatinine >1.5mg/dl <input type="checkbox"/> 4</p> <p>OR</p> <p>eGFR < 60 ml/min/1.73 m² <input type="checkbox"/> 4 for 20 - 40 6 for < 20</p> <p><small>eGFR (estimated 73 ml) = 186 × (SCr)^{-1.154} × (Age)^{0.202} × (0.742 if female) × (1.210 if African American)</small></p>	<p><i>Integer Score</i></p> <p>5</p> <p>5</p> <p>5</p> <p>4</p> <p>3</p> <p>3</p> <p>1 for each 100 cc³</p> <p>4</p> <p>2 for 40 - 60</p> <p>4 for 20 - 40</p> <p>6 for < 20</p>	<p>Calculate</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Risk Score</th> <th>Risk of CIN</th> <th>Risk of Dialysis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 5</td> <td>7.5%</td> <td>0.04%</td> </tr> <tr> <td>6 to 10</td> <td>14.0%</td> <td>0.12%</td> </tr> <tr> <td>11 to 16</td> <td>26.1%</td> <td>1.09%</td> </tr> <tr> <td>≥ 16</td> <td>57.3%</td> <td>12.6%</td> </tr> </tbody> </table>	Risk Score	Risk of CIN	Risk of Dialysis	≤ 5	7.5%	0.04%	6 to 10	14.0%	0.12%	11 to 16	26.1%	1.09%	≥ 16	57.3%	12.6%
Risk Score	Risk of CIN	Risk of Dialysis																	
≤ 5	7.5%	0.04%																	
6 to 10	14.0%	0.12%																	
11 to 16	26.1%	1.09%																	
≥ 16	57.3%	12.6%																	
Summe:		Risiko:																	

Hypotension: systolic blood pressure <80 mm Hg for at least 1 h requiring inotropic support with medications or intra-aortic balloon pump (IABP) within 24 h periprocedurally | **Anämie:** baseline hematocrit value <39% for men and <36% for women

Kontrastmittel Volumen: Art: Applikation:

Nephroprotektion Wässerung nein | ja (u). Menge:
Medikation ACC | Ca-Antag.* | Theophyllin (u) | sonst.: Dosierung:

Weiterer stationärer Verlauf:

Krea b. Aufn.	1. Tag n. Coro	2. Tag n. Coro	3. Tag n. Coro	4. Tag n. Coro	5. Tag n. Coro
	6. Tag n. Coro	7. Tag n. Coro	8. Tag n. Coro	9. Tag n. Coro	10. Tag n. Coro
BEs Anzahl	BE vor Coro	BE 24 Std.	BE 48 Std.	BE 72 Std.	BE 3 Mo.
Urin Anzahl	Urin vor Coro	Urin 24 Std.	Urin 48 Std.	Urin 72 Std.	Urin 3 Mo.
ANV stat (ja/ nein)	ITS Aufn.-Datum	ITS Dauer	Tod Datum	Dialyse Dauer/Anz.	Entlassbrief (j/ n)

Krea in mg/dl (falls mmol/l, bitte kennzeichnen) | **BE und Urin:** Probennummer eintragen. Falls Zeiten abweichen, bitte kennzeichnen | **ITS Aufnahme-/ Tod-Datum:** Falls kein ITS-Aufenthalt, bitte kennzeichnen | **ANV:** Krea $\hat{=}$ $\geq 0,5$ mg/dl oder HSt $\hat{=}$ ≥ 50 mg/dl od. Oligurie.

ITS-Indikation:
(streichen, falls keine ITS)

Aufnahme Datum	Entlassung Datum	Aufenthalt Dauer
-----------------------	-------------------------	-------------------------

ANAMNESEBOGEN | SEITE 2

DIE IDENTIFIZIERUNG VON PRÄDIKTIVEN BIOMARKERN ODER PROTEOMMUSTERN IN SERUM UND URIN FÜR DAS AUFTRETEN UND DIE PROGNOSE DES KONTRASTMITTELINDUZIERTEN AKUTEN NIERENVERSAGENS (CIN-STUDIE)



Anamnesebogen

CIN-Studie

ID	Namen Geburtsdatum	Datum Follow Up
----	----------------------	-----------------

Follow Up

Interviewer:

ANV (ja nein)	ANV Datum	ANV Verlauf*	Term NI (ja nein)	Dialyse Anzahl	Dialyse Art*
Anamnese Quelle*	FA durch:	Vermutliche Genese ANV			

*ANV Verlauf: vollst. reversibel (1), Restschaden (2), temporäre (3) oder permanente (4) Dialysepflichtigkeit resultierend, sonstige:

*Dialyse Art: Hämodialyse (HD), Peritonealdialyse (PD), sonstige:

*Quelle: Eigenanamnese (EA), Fremdanamnese (FA), Hausarzt (HA), Entlassbriefe (B), sonstige:

Eher progredientes NV statt ANV?:

Kommentare/ Ergänzungen:

Krea b. Follow up	GFR b. Follow up	Khs-Aufenthalte	Tod Datum	Tod Ursache
-------------------	------------------	-----------------	-----------	-------------

GFR nach Cockcroft | MDRD | SU | sonstige:

Krea-Verlauf:

Krankenhausaufenthalte:

(Anzahl, jw Dauer, Indikationen)

Kommentare/ Ergänzungen:

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Fabian Jonas Heunisch, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Aussagekraft des asymmetrischen Dimethylarginins für das renale Outcome bei Kontrastmittelgabe anhand einer prospektiven klinischen Studie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zu großem Dank bin ich Herrn Prof. Dr. med. Berthold Hoher verpflichtet, für die Möglichkeit diese Dissertation zu erarbeiten, die Geduld und Beratung, die er bei der Erstellung aufbrachte. Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Markus Alter für die Betreuung in der klinischen Phase.

Ebenso waren die übrigen Mitglieder der AG Pfab die in organisatorischen Fragen gerne zur Stelle waren.

Auch möchte ich den übrigen Doktoranden dieser Studie danken, ohne die die Durchführung nicht möglich gewesen wäre.

Zusätzlich sei den Pflegekräften der kardiologischen Stationen 132 und 133 des Charité – Campus Mitte gedankt, die uns bei der stationären Organisation unterstützten.