

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
(Campus Virchow Klinikum)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss verschiedener Kontrastmittel auf die renale
Hämodynamik im Rahmen von Koronarangiographien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marie-Jo Arndt, geb. Dümichen
aus Berlin

Datum der Promotion: 07.12.2018

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden in einer Posterpräsentation verwendet:

Dümichen MJ, Friedrich K, Kühnle Y, Vollert J, Searle J, Lüders C, Combé V, Schröder M, Möckel M. Invasive Hämodynamik unter arterieller Kontrastmittelgabe: Bedeutung für die Kontrastmittelnephropathie. 41. Jahrestagung der DGIIN, Hamburg 10.-13. Juni 2009.

Die Posterpräsentation wurde selbstständig erstellt und auf der oben genannten Jahrestagung der DGIIN vorgestellt. Es wurden Teilergebnisse der demographischen Daten (allerdings nur für die 30 Patienten, die das Studienprotokoll vollständig durchlaufen hatten), die Ergebnisse der Blutflussgeschwindigkeitsmessungen und die Ergebnisse des akuten Nierenversagens nach 48 h sowie 7 Tagen dargestellt. Die Graphik über die Änderungen der Blutflussgeschwindigkeiten zu Baseline und die beispielhafte Abbildung über die Lage der Messsonde in situ wurden sowohl in der Posterpräsentation als auch in der vorliegenden Arbeit (Abbildungen 2 und 11) verwendet.

Inhaltsverzeichnis

Deckblatt.....	I
Vorwort.....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungs-/Symbolverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Zusammenfassung.....	X
Abstract	XII
Einleitung.....	1
Allgemein.....	1
Kontrastmittel induzierte Nephropathie – Definition und Inzidenz.....	1
Kontrastmittel induzierte Nephropathie - Risikofaktoren	2
Kontrastmittel induzierte Nephropathie – Pathogenese	4
Direkte Toxizität.....	4
Renale Hämodynamik.....	4
Hypoxie.....	6
Mikrozirkulationsstörung.....	7
Prophylaxe.....	8
Fragestellung	10
Patienten, Material und Methoden.....	11
Studiendesign	11
Verwendete Kontrastmittel	12
Patientenscreening	12
Patientenkollektiv	12
Einschlusskriterien.....	12
Ausschlusskriterien.....	13
Messung der renalen Blutflussgeschwindigkeit	13
Messsonde.....	14
Signalerfassung und Signalverarbeitung.....	15
Studienprotokoll	15

Prophylaxe	16
Versuchsablauf	16
Messzeitpunkte im Überblick	18
Nachbeobachtung	18
Kreatinin	20
Jodkonzentration	20
Zielparameter	20
Statistische Auswertung	21
Ergebnisse	25
Basischarakteristika	25
Patientenauswahl für die Endauswertung	26
Dauer der Untersuchung, Kontrastmittelmenge, PCI	27
Kontrastmittelbelastung	28
Herzleistung	29
Arterieller Mitteldruck (zentral) und ZVD im Verlauf	29
Gefäßwiderstand	32
Nachbeobachtung	33
Kreatininverlauf als Maß der Nierenfunktion	33
Postinterventionelle Komplikation	35
Renale Hämodynamik - Nierenarterienflussgeschwindigkeit	36
Diskussion	39
Bewertung des primären Endpunktes - Renale Hämodynamik	40
Beurteilung der Methode und Vergleich mit anderen Methoden	42
Bewertung der sekundären Ergebnisse	44
Patientenkollektiv	44
Dauer der Untersuchung, Kontrastmittelmenge, PCI	45
Kontrastmittelbelastung	46
Herzleistung und systemische Kreislaufparameter	46
Nierenfunktion im Verlauf	47
Beurteilung der Anwendbarkeit der Definition CIN	47
Vergleich isoosmolarer und niedrigosmolarer Kontrastmittel	49
Anmerkungen zur Verbesserung einer möglichen Folgestudie	52
Schlussfolgerung	52
Literaturverzeichnis	54
Eidesstattliche Versicherung	XIV

Curriculum vitae	XV
Publikationsliste	XVI
Danksagung	XVII

Abkürzungs-/Symbolverzeichnis

ACC (=NAC)	Acetylcystein
ADP	Adenosindiphosphat
A. femoralis	Arteria femoralis
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
BE	Blutentnahme
BMI	Body-mass-index
CIN	Contrast media induced nephropathy (deutsch: Kontrastmittel induzierte Nephropathie)
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
(e)GFR	(Errechnete) Glomeruläre Filtrationsrate
F	French
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
Hkt	Hämatokrit
HOKM	Hoch-osmolares Kontrastmittel
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IOKM	Iso-osmolares Kontrastmittel
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
Koro	Koronarangiographie
LVA	Linksventrikuläre Angiographie
MAP	Mittlerer arterieller Druck (engl. mean arterial pressure)
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NAC (=ACC)	N-Acetylcystein

NaCl	Natriumchlorid
NI	Niereninsuffizienz
NOKM	Niedrig-osmolares Kontrastmittel
NYHA	New York Heart Association
PAH	para-Aminohippurat
PCI	Perkutane koronare Intervention (engl. percutane coronary intervention)
R	Gefäßwiderstand
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RKM	Radiokontrastmittel
RBF	Renaler Blutfluss
RBFG	Renale Blutflussgeschwindigkeit
(R)CM	(radio)contrastmedia
(R)KM	(Röntgen)Kontrastmittel
RPF	Renaler Plasmafluss
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
ZVD	Zentralvenöser Druck
V. femoralis	Vena femoralis
vs.	Versus
$^{99m}\text{Tc-MAG}_3$	^{99m}Tc Technetium-Mercaptoacetyltriglycerin
ΔP	Druckänderung
η	Viskosität
\dot{V}_U	Urinzeitvolumen
U_{PAH}	PAH Konzentration im Urin
P_{PAH}	PAH Konzentration im Plasma
Q_{Mittel}	Mittleres Flussvolumen in der Nierenarterie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des FloWire®.....	14
Abbildung 2 Lage des Führungskatheters mit Doppler-Flussdraht in der rechten Nierenarterie unter Durchleuchtung nach Dümichen et al.....	17
Abbildung 3 Versuchsablauf.....	19
Abbildung 4 Schematische Darstellung der AUC.....	22
Abbildung 5 Änderung der Jodkonzentration (renovenös) im zeitlichen Verlauf und zu Baseline.....	29
Abbildung 6 Änderung des arteriellen Mitteldrucks im zeitlichen Verlauf und zu Baseline.....	30
Abbildung 7 AUC des arteriellen Mitteldrucks als Boxplots	31
Abbildung 8 AUC des zentralen Venendrucks als Boxplots	32
Abbildung 9 AUC des Widerstands in der A. renalis als Boxplots	33
Abbildung 10 Änderung der Flussgeschwindigkeit im zeitlichen Verlauf und zu Baseline.....	37
Abbildung 11 AUC der Flussgeschwindigkeit als Boxplots	38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Inzidenz CIN und Risikofaktoren modifiziert nach Rudnick et al	2
Tabelle 2 Risikostratifizierung modifiziert nach Mehran et al	3
Tabelle 3 Übersicht über die verwendeten Kontrastmittel	12
Tabelle 4 Demographische Daten und Basischarakteristika.....	25
Tabelle 5 Übersicht über den Patienteneinschluss zur Endauswertung	27
Tabelle 6 Prozedurale Charakteristika.....	27
Tabelle 7 Jodkonzentration (arteriell und venös) absolut, sowie Änderung zu Baseline.....	28
Tabelle 8 Herzleistung: Herzzeitvolumen und Ejektionsfraktion des Herzens	29
Tabelle 9 Arterieller Mitteldruck zu den Untersuchungszeitpunkten	30
Tabelle 10 Zentral-venöser Druck zu den Untersuchungszeitpunkten	31
Tabelle 11 Gefäßwiderstand zu den Untersuchungszeitpunkten	32
Tabelle 12 Serumkreatinin 48 h nach Koronarangiographie	34
Tabelle 13 Serumkreatinin 7 Tage nach Koronarangiographie	34
Tabelle 14 Korrelation zwischen Kreatinin und Jod.....	35
Tabelle 15 Hospitalisierung nach 7 Tagen und Dialyse.....	35
Tabelle 16 Nierenarterienflussgeschwindigkeit (absolut) und Änderung zu Baseline	36
Tabelle 17 AUC der Änderung der Flussgeschwindigkeit zu Baseline	38

Zusammenfassung

Einleitung:

Der Gebrauch iodhaltiger Röntgenkontrastmittel (RKM) und damit die Zahl hiermit verbundener Nebenwirkungen ist in den letzten Jahrzehnten ständig angestiegen. Eine der organspezifischen Nebenwirkungen ist die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (engl. contrast media induced nephropathy CIN). Diese ist durch den absoluten Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration um mehr als 0,5 mg/dl gegenüber dem Ausgangswert definiert. Die Inzidenz der CIN liegt je nach Risikogruppe zwischen < 2% bis 50 %. Die CIN wurde lange als dritthäufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen bei hospitalisierten Patienten angesehen.

Der Pathomechanismus ist multifaktoriell und bislang noch nicht vollständig verstanden. Neben einer direkten tubulären Toxizität scheinen eine Hypoxie des äußeren Nierenmarks und eine transiente renale Ischämie eine entscheidende Rolle zu spielen.

In einer Pilotstudie (10 Patienten) mit Messung der renalen Blutflussgeschwindigkeit (RBF) während einer Herzkatheteruntersuchung kam es zu einer signifikanten Abnahme der Nierenperfusion unter Verwendung verschiedener Kontrastmitteltypen. Dabei ergab sich der Hinweis auf eine stärker vasokonstriktorische Komponente durch ein niedrigosmolares KM (NOKM) verglichen mit einem isoosmolaren KM (IOKM).

Methodik:

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Therapieoptimierungsstudie. Verschiedene KM wurden hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Nierenperfusion mittels (kontinuierlicher) Messung der RBF bei Patienten mit erhöhtem Risiko für ein akutes Nierenversagen untersucht. Dabei wurde Iodixanol, ein IOKM, mit zwei NOKM (Iopromid, Iohexol) verglichen. Als sekundärer Endpunkt wurde die CIN-Inzidenz ermittelt.

33 Patienten mit elektiver Herzkatheterdiagnostik und einer GFR < 50 ml/min/1,73m² wurden eingeschlossen. Die RBF wurde mit einem 0,014 inch Doppler-Führungsdraht in der rechten Nierenarterie zu verschiedenen Zeitpunkten während der Herzkatheteruntersuchung gemessen. Alle Patienten wurden mit ACC (oral) und Volumengabe gemäß der zum Untersuchungszeitpunkt aktuellen Richtlinien vorbehandelt.

Ergebnisse:

Von den 33 eingeschlossenen Patienten konnten 30 ausgewertet werden. Im Verlauf der Untersuchung zeigte sich in allen Gruppen eine leichte Abnahme der RBF, jedoch war sie weder zwischen den Gruppen (p=0,873) noch abweichend zum Basiswert (p=0,2622)

signifikant. Insgesamt kam es interindividuell zu einer sehr heterogenen hämodynamischen Antwort nach Kontrastmittelgabe.

Fünf Patienten (20%) entwickelten eine CIN ($p > 0,05$). Die Verteilung in den Gruppen war gleich.

Schlussfolgerung:

Die Applikation IOKM und NOKM hat bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz keinen signifikanten Einfluss auf die Nierenperfusion. Daher kann keine Empfehlung für einen bestimmten Kontrastmitteltyp gegeben werden. Zudem konnte kein biphasischer Verlauf, wie tierexperimentell vorbeschrieben, beobachtet werden.

Die wichtigste Maßnahme stellt nach wie vor eine optimale Prophylaxe mittels Flüssigkeitszufuhr vor und nach der Behandlung dar, um den toxischen Effekt zu minimieren. Diese wurde im Rahmen der Studie konsequent umgesetzt.

Abstract

Background:

The use of iodinated radiographic contrast media ((R)CM) and the number of associated side effects has steadily increased in recent decades. One of these organspecific side effects is the contrast medium-induced nephropathy (CIN). It is defined as an absolute increase in serum creatinine concentration of > 0.5 mg/dL over baseline. The incidence of CIN is depending on the risk group between 2% to 50%. CIN has long been regarded as the third most common cause of acute renal failure in hospitalized patients.

The pathogenetic mechanism is multifactorial. In addition to a direct tubular toxicity, hypoxia of the outer medulla and transient renal ischemia seem to play a crucial role.

In a pilot study with measurement of renal blood flow velocity during a cardiac catheterization, there was a significant decrease in renal perfusion using various CM types. The indication insist on a more vasoconstrictoric component by a low-osmolar CM compared with an iso-osmolar.

Methods:

The present study is a prospective, randomized, double-blind therapyoptimization study. Various CM were examined with regard to their effect on renal perfusion by means of measurement of RBFV in patients at risk for acute renal failure. Iodixanol, an iso-osmolar CM, was compared with two low-osmolar CM (iopromide, iohexol). As a secondary endpoint, the CIN incidence was determined.

33 patients with elective diagnostic cardiac catheterization and a GFR <50 ml/min/1,73qm were included. The renal blood flow velocity was measured with a 0.014 inch Doppler guidewire in the right renal artery at different times during the cardiac catheterization. All patients were pretreated with Acetylcystein (oral) and volume (i.v.).

Results:

30 of the 33 enrolled patients were evaluated. During the investigation in all groups a slight decrease in renal blood flow velocity was observed. However, the test of difference between the groups ($p = 0.873$) and the difference from baseline within each treatment group ($p = 0.2622$) was non-significant.

Five patients (20%) developed a CIN ($p > 0.05$). The distribution in the groups was similar.

Conclusion:

The application iso-osmolar CM and low-osmolar CM in chronic renal failure patients has no significant effect on renal perfusion. Therefore, no recommendation for a particular type of

contrast agent can be given. Moreover, no biphasic course, as described in animal experiments, could be observed.

The most important measure continues to be optimal prophylaxis by hydration before and after the treatment to minimize the toxic effect. This was consistently implemented in the study.

Einleitung

Allgemein

Seit 1923 finden jodhaltige Röntgenkontrastmittel (RKM) in der Medizin ihre Anwendung [1]. Bislang stieg der Gebrauch von RKM bei unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Verfahren weltweit stetig an. In den USA wurden im Jahr 2009 ca. 1,1 Mio. diagnostische Koronarangiographien und ca. 1,1 Mio. perkutane Koronarinterventionen (PCI) durchgeführt [2]. In Deutschland waren es im Jahr 2008 845172 diagnostische Koronarangiographien und 303832 PCI [3]. Jedoch steigt auch die Zahl der damit verbundenen Nebenwirkungen.

Kontrastmittel sind atypische Pharmaka, die idealerweise keine pharmakologischen Wirkungen haben und möglichst inert sein sollen. Zunächst war der Schritt von den ionischen zu den nicht-ionischen Verbindungen mit einem bedeutenden Gewinn an Verträglichkeit verbunden [4, 5].

Das Nebenwirkungsspektrum von jodierten nicht-ionischen RKM, die heute in der Anwendung sind, umfasst systemische und lokale Reaktionen sowie Organkomplikationen, wobei die Übergänge fließend sind.

Eine dieser organspezifischen Nebenwirkungen ist die Kontrastmittel-induzierten Nephropathie (engl. contrast media induced nephropathy CIN). Sie ist eine der wichtigsten klinischen Komplikationen und bei der steigenden Zahl chronisch niereninsuffizienter Patienten von großer klinischer Relevanz.

Kontrastmittel induzierte Nephropathie – Definition und Inzidenz

Die Angaben zur Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie variieren sehr stark. Die Ursache ist in der Heterogenität der Patientenkollektive und den Studienkriterien begründet. Dies liegt auch an der weit gefächerten Definition in der Literatur, die bisher nicht standardisiert ist. Am gebräuchlichsten ist die Definition des absoluten oder relativen Anstiegs der Serum-Kreatinin Konzentration um mehr als 0,5 mg/dl gegenüber dem Ausgangswert in 48(-72) Stunden nach intravaskulärer Applikation des Kontrastmittels (unter Ausschluss anderer Ursachen) [6-9]. Üblicherweise ist der Kreatininanstieg transient und erreicht am dritten bis fünften Tag nach der Kontrastmittelgabe ein Maximum, um dann innerhalb der nächsten 1-3 Wochen auf das Ausgangsniveau abzufallen [10].

In der Vergangenheit wurde davon ausgegangen, dass ca. 11% eines im Krankenhaus erworbenen akuten Nierenversagens auf eine CIN zurückzuführen sei. Damit wurde die CIN als dritthäufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen bei hospitalisierten Patienten angesehen [11, 12]. In aktuellen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die Inzidenz des akuten Nierenversagens bei hospitalisierten Patienten auch ohne vorherige Kontrastmittelgabe ähnlich erhöht ist [13].

Die Inzidenz der CIN nach Gabe nichtionischer KM ist bei nierengesunden Patienten ohne weitere Risikofaktoren mit weniger als 2% sehr selten und in der Regel reversibel [14, 15].

Liegen Risikofaktoren vor kann sie in Subgruppen auf bis zu 50% ansteigen [16].

Kontrastmittel induzierte Nephropathie - Risikofaktoren

Als wichtige unabhängige Risikofaktoren sind patientenbezogene Faktoren wie eine vorbestehende chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, kongestive Herzinsuffizienz und höheres Lebensalter, sowie als nicht-patientenbezogener Faktor die kumulative Kontrastmittelmenge zu nennen [16-19]. Bei Patienten, bei denen Koronarangiographien durchgeführt werden, findet sich häufig mindestens einer der genannten Faktoren [18].

Beim Vorliegen von Begleiterkrankungen ist die Inzidenz sehr variabel. Rudnick et al zeigten in einer Studie den Zusammenhang von Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz im Hinblick auf die Inzidenz einer CIN (Tabelle 1) [20]. Es wird insbesondere der Einfluss einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz deutlich.

Tabelle 1 Inzidenz CIN und Risikofaktoren modifiziert nach Rudnick et al [20]

Risikofaktoren	Inzidenz
(-)NI,(-)DM	8,5%
(-)NI,(+)DM	7,2%
(+)NI,(-)DM	12,2%
(+)NI,(+)DM	33,3%

NI=Niereninsuffizienz, DM=Diabetes mellitus

In der Vergangenheit wurden verschiedene Risiko-Scores entwickelt. Die größte weltweite Verbreitung und Akzeptanz hat dabei der Score von Mehran et al (Tabelle 2) [18].

Tabelle 2 Risikostratifizierung modifiziert nach Mehran et al [18]

Risikofaktor	Punktzahl
Hypotension	5
IABP	5
Kongestive Herzinsuffizienz	5
Alter > 75 Jahre	4
Anämie	3
Diabetes mellitus	3
Kontrastmittelmenge	1 pro 100 ml
eGFR	2 für 40-60
<60ml/min/1,73 m ²	4 für 20-40
	6 für < 20

Addierte Punktzahl	Risiko für CIN	Risiko für Dialyse
≤ 5	7,5%	0,04%
6-10	14%	0,12%
11-16	26,1%	1,09%
≥ 16	57,3%	12,6%

Legende: Anämie: Basiswert Hämatokrit <39% (Männer) und <36% (Frauen). Kongestive Herzinsuffizienz: NYHA III/IV und/oder Lungenödem. eGFR: errechnete glomeruläre Filtrationsrate (MDRD Formel nach Levey [21]). Hypotension: Systolischer Blutdruck < 80 mmHg für wenigstens 1 h und Notwendigkeit inotroper Medikamente oder einer Intraaortalen Ballonpumpe (IABP) innerhalb von 24 h periinterventionell.

Aus beiden Tabellen wird die kumulative Risikosteigerung mit zunehmender Anzahl an Nebenerkrankungen deutlich.

Weitere Risikofaktoren sind eine Hyperglykämie bei akuter Koronarangiographie im Rahmen eines ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarktes (STEMI) [22] und eine medikamentöse Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) [23].

Die Entwicklung einer CIN ist mit einer signifikanten Erhöhung der Krankenhaus- und 1-Jahres-Mortalität vergesellschaftet, insbesondere wenn sich die Nierenfunktion nicht erholt und sich daraus eventuell zusätzlich eine Dialysepflichtigkeit entwickelt [24-26]. Eine erhöhte Langzeit-Mortalität gilt für alle Formen des akuten Nierenversagens und ist höher je schwerer das akute Nierenversagen war [27]. In aktuellen Studien konnte gezeigt werden, dass 18,6-45,9% der Patienten eine persistierende renale Dysfunktion nach vorausgegangener CIN entwickelten [28, 29]. Dies gilt insbesondere auch für Patienten bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. Die CIN nach Koronarangiographie gilt als ein signifikanter Risikofaktor für die langfristige Mortalität, die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz und für eine Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer sowie renaler Ereignisse [30].

Kontrastmittel induzierte Nephropathie – Pathogenese

Die Pathophysiologie der CIN ist multifaktoriell und bislang nicht vollständig verstanden. Eine wesentliche Rolle scheinen folgende Hauptmechanismen zu spielen:

- Direkte Toxizität am Tubulusepithel
- Hypoxie des äußeren Nierenmarks
- Transiente regionale Ischämie durch
 - Reduktion der renalen Perfusion
 - Mikrozirkulationsstörungen

Direkte Toxizität

Bei proximalen Tubuluszellen, die in vitro mit KM kultiviert wurden, kam es zu einem veränderten Metabolismus mit Freisetzung intrazellulärer Enzyme und histologischen Veränderungen [31]. So waren zum Beispiel eine Vakuolisierung und Zellschwellung nachweisbar [32, 33]. In diversen Untersuchungen wurden eine passagere Enzymurie und Proteinurie beobachtet. Die Enzymurie gilt als Ausdruck eines Zellschadens, die (kleinmolekulare) Proteinurie als Ausdruck einer verminderten Resorption durch das geschädigte Tubulusepithel. Jedoch konnte in keiner dieser Studien ein Zusammenhang mit der Entwicklung einer CIN festgestellt werden [34, 35].

Es gibt diverse Theorien über die genauen Mechanismen der Toxizität, wie zum Beispiel eine mitochondriale Schädigung oder Apoptoseinduktion durch Hypoxie. Diese sind noch Gegenstand der aktuellen Forschung.

Renale Hämodynamik

Die Nierendurchblutung (renaler Blutfluss, RBF) beträgt ca. 15-25% des Herzzeitvolumens. Der renale Blutfluss wird durch die Druckdifferenz (ΔP) zwischen der A. und V. renalis und den renalen Gefäßwiderstand (R) bestimmt.

$$RBF = \frac{\Delta P}{R}$$

Alternativ erfolgt die Bestimmung des RBF durch Berechnung aus dem renalen Plasmafluss (RPF) und dem Hämatokrit (Hkt).

$$RBF = \frac{RPF}{(1 - Hkt)}$$

Der renale Plasmafluss gibt an, wie viel Blutplasma pro Minute durch die Niere fließt. Da der renale Plasmafluss in etwa der para-Aminohippurat(PAH)-Clearance entspricht, kann der Plasmafluss mittels Korrekturfaktor nach folgender Formel berechnet werden.

$$RPF = 0,9 \cdot \frac{\dot{V}_U \cdot U_{PAH}}{P_{PAH}}$$

\dot{V}_U = Urinzeitvolumen, U_{PAH} = PAH Konzentration im Urin, P_{PAH} = PAH Konzentration im Plasma

Zahlreiche Arbeitsgruppen haben die renale Hämodynamik nach intravasaler Kontrastmittelapplikation untersucht. Zunächst konnte im Tiermodell eine biphasische hämodynamische Reaktion der Niere auf die intravasale Gabe von Kontrastmitteln nachgewiesen werden. Dabei kam es nach einer initialen kurz anhaltenden Vasodilatation mit Hyperperfusion zu einer Vasokonstriktion von variabler Dauer. Dies führte konsekutiv zu einem Abfall des renalen Blutflusses und infolgedessen zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate [36-38]. Dieser Prozess war bei Tieren mit induziertem Volumenmangel ausgeprägter und hielt bis zu 24 Stunden an [39]. Unter Verwendung höher osmolarer Kontrastmittel konnte eine stärkere Hypoperfusion nachgewiesen werden [40].

Beim Menschen wurden auch diverse Untersuchungen der renalen Hämodynamik durchgeführt. Weisberg et al. nutzen zur Messung des renalen Blutflusses einen Thermodilutionskatheter in einer Nierenvene. Untersucht wurden Patienten mit erhöhtem Risiko für eine CIN (chronisch niereninsuffiziente Patienten mit und ohne Diabetes mellitus) bei denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde. In den ersten Minuten nach KM Applikation kam es bei den meisten Patienten zu einem sofortigen Anstieg des RBF, welcher im Verlauf weiter zunahm. Bei einem Viertel der Patienten kam es zu einer biphasischen Antwort. Nur bei einem Patienten fiel die RBF direkt ab [41]. Diese Studie gab einen Hinweis darauf, dass es auch in der menschlichen Niere zu einer biphasischen Antwort nach intravasaler KM-Gabe kommen könnte. Jedoch war dieser Effekt nur bei 25% der Untersuchten nachweisbar.

Russo et al. konnten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unter der Gabe von intravenösem KM (hoch- vs. niedrig-osmolar) aufzeigen, dass es in beiden Gruppen zu einem Abfall des RPF und der Inulin-Clearance (zur Bestimmung der GFR) kam. In der Gruppe des hoch-osmolaren KM war dieser Effekt nach 20 min. nachweisbar und nach 120 min. zunehmend, wohingegen es in der Gruppe des niedrig-osmolaren KM erst nach 120 min. zu einem Abfall

kam, welcher zudem geringer ausfiel. Dabei war ein stärkerer Abfall des RPF in der Gruppe mit dem hoch-osmolarem KM mit der Entwicklung einer CIN vergesellschaftet [42].

In dieser Studie erfolgte die Errechnung des renalen Plasmaflusses nicht-invasiv durch wiederholte Bestimmung der PAH-Clearance.

Auch in der Pilotstudie von Möckel et al. [43] konnten weder ein rascher Abfall des invasiv gemessenen RBF nach Bolus-KM Gabe, noch eine biphasische Antwort beobachtet werden. Insgesamt wurde bei der Mehrzahl der Patienten ein gradueller Abfall über den gesamten Untersuchungszeitraum beobachtet. In der Gruppe des niedrig-osmolaren KM Iopromid war gegenüber dem iso-osmolaren Iodixanol ein signifikant stärkerer Abfall des RBF zu beobachten. Der Mechanismus wird auf eine Imbalance vasoaktiver Substanzen wie Adenosin, Endothelin, Angiotensin-II, Sauerstoffradikale, Stickoxide und Prostaglandine zurückgeführt, wobei die vasokonstriktiven Faktoren überwiegen. Diese Imbalance scheint teilweise auch für die Umverteilung der renalen Durchblutung verantwortlich zu sein. Solomon et al. führten für diesen Mechanismus den Begriff des „medullary steal syndroms“ ein; eine verstärkte Durchblutung der Nierenrinde auf Kosten des Nierenmarkes. Ursächlich ist eine ungleichmäßige Abnahme des vaskulären Widerstandes in Nierenrinde und -mark, welche unter anderem auf einer ungleichen Rezeptorverteilung beruht [44].

Hypoxie

Die Region des äußeren Nierenmarks ist besonders vulnerabel gegenüber Hypoxie [45]. Bereits unter physiologischen Bedingungen herrscht im Nierenmark ein deutlich geringerer Sauerstoffpartialdruck (10-20 mmHg) als in der Nierenrinde (50 mmHg). Dies liegt zum einen an der deutlich geringeren Durchblutung des Marks im Vergleich zur Rinde (10% vs. 90%). Zum anderen besteht in dem Nierenmark ein hoher Sauerstoffverbrauch durch die aktiven Ionentransporter (Na^+ - K^+ - 2Cl^- -Transporter) im dicken Teil der aufsteigenden Henle-Schleife. Dabei wird Adenosintriphosphat (ATP) gespalten und Adenosindiphosphat (ADP) sowie Adenosin freigesetzt. Bei Ratten kam es in vivo nach Kontrastmittelgabe zu einem deutlichen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im Nierenmark. Morphologisch konnten Nekrosen des dicken Teils der aufsteigenden Henle-Schleife nachgewiesen werden [46-48]. Zwar konnte in Untersuchungen nach Furosemid Gabe, als direktem Inhibitor des aktiven Ionentransporters (Na^+ - K^+ - 2Cl^- -Transporter), ein Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes beobachtet werden, jedoch

kam es durch KM Gabe trotz Vorbehandlung mit Furosemid zu einem deutlichen Abfall des Sauerstoffpartialdruckes [49].

Kontrastmittel werden als osmotisch aktive Substanzen in den Primärharn filtriert und von den Tubuluszellen nicht reabsorbiert. Dadurch wird Wasser im Nierentubuluslumen zurückgehalten. Um dieses erhöhte Angebot zu kompensieren, wird im distalen Teil des Tubulussystems die Reabsorption der Ionen und damit des Wassers (passiv) gesteigert. Diese Mehrarbeit bedingt eine erhöhte Sauerstoffausschöpfung und damit Hypoxie. Zudem wird durch das vermehrte NaCl-Angebot an der Macula densa der tubuloglomeruläre Feedbackmechanismus aktiviert. Es kommt zur Vasokonstriktion des Vas afferens und damit zu einer Abnahme des RBF und der GFR.

Die lokale Hypoxie kann durch systemische Effekte, zum einen durch eine vorübergehend verminderte Herzleistung und zum anderen durch eine erschwerte periphere Sauerstoffabgabe durch eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, verstärkt werden [50, 51].

Mikrozirkulationsstörung

Aus dem Hagen Poisseuille Gesetz wird der Einfluss der Viskosität auf den Widerstand (R) deutlich.

$$R = \eta \cdot 8 \cdot \frac{l}{\pi} \cdot r^4$$

η =Viskosität; l = Länge; r = Radius

Durch eine zunehmende Viskosität kommt es zu einer Erhöhung des Widerstandes. Im Tubulussystem kommt es im Verlauf weiter distal zu einer zunehmenden Wasserresorption und damit zu einer Viskositätszunahme. Dies ließ sich anhand zunehmender Urinviskosität nach KM Gabe nachweisen, wobei iso-osmolare KM verglichen mit niedrig-osmolaren KM zu einer höheren Viskosität führten [52-54].

Durch die zunehmende Widerstandserhöhung kommt es zu einer Abnahme der Flussgeschwindigkeit. Daraus resultiert eine längere Aussetzung der Tubuluszellen mit dem toxischen Agens, was wiederum zu einem stärkeren direkten toxischen Schaden führen kann.

Zudem kommt es zu einer intraluminalen Druckzunahme und damit auch zu einer Zunahme des interstitiellen Druck [55], was vermutlich eine Kompression der Kapillaren des Nierenmarks (u.a. Vasa recta) und konsekutiv eine Reduktion des medullären Blutflusses bewirkt.

Im Rattenmodell konnte auch ein direkter vasokonstriktorischer Effekt durch diverse KM auf die Kapillaren des Nierenmarks nachgewiesen werden. In der Arbeitsgruppe vom Prof. Persson sahen Sendeski et al. eine Verengung der distalen Vasa recta. Eine durch Angiotensin II induzierte Vasokonstriktion wurde verstärkt. Zudem verringerte das Kontrastmittel die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (Dilatator glatter Muskelzellen) in hohem Maße [56, 57].

Prophylaxe

Die wichtigste Maßnahme zur Prophylaxe einer CIN ist die gewissenhafte Indikationsstellung bezüglich der Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe. Falls dies unumgänglich ist, kommen weitere Vorgehensweisen in Betracht. Dazu zählen das Absetzen oder Pausieren nephrotoxischer Medikamente, die Wahl des Kontrastmitteltyps, die Verabreichung einer möglichst geringen Kontrastmitteldosis sowie die Vermeidung repetitiver Dosen in kurzen zeitlichen Abständen, diverse medikamentöse Therapien und wahrscheinlich als wichtigste Maßnahme die optimale periinterventionelle Hydrierung.

Eine adäquate Hydrierung trägt durch Volumenexpansion zu einer Verbesserung der renalen Durchblutung und zu einer Verdünnung des toxischen Agens im Tubulussystem bei. Trivedi et al. wiesen die Überlegenheit einer intravenösen (i.v.) Flüssigkeitsgabe (0,9%ige Natriumchlorid-Lösung/NaCl) über 24 h gegenüber einer oralen freien Trinkmenge nach (CIN Inzidenz 3,7% vs. 34,6% [58]), wobei eine andere Gruppe vergleichbare Ergebnisse zwischen oraler und intravenöser Hydrierung erzielte und somit keinen Vorteil darlegen konnte [59]. Bei der intravenösen Gabe ist eine 0,9%ige NaCl-Lösung einer 0,45%igen vorzuziehen [60]. In der aktuellen Literatur wird die Infusion einer 0,9%igen NaCl-Lösung i.v. mit 1ml/kgKG/h 12h vor bis 12 h nach Intervention als gängiges Regime empfohlen [61].

Die prophylaktische Gabe von N-Acetylcystein (NAC) ist im klinischen Alltag weit verbreitet. N-Acetylcystein wirkt antioxidativ und vasodilatierend am Vas afferens in den Glomeruli der Niere [62]. 2000 berichteten Tepel et al. als erste über einen signifikanten positiven Effekt auf die Inzidenz einer CIN mittels NAC (2x täglich oral) verglichen mit einer Placebo-Gabe (CIN-Inzidenz 2% vs. 20%). Beide Gruppen erhielten zudem eine i.v. Hydrierung vor und nach der Kontrastmittelgabe [63]. Seither wurden zahlreiche Studien und Metaanalysen mit positivem, aber auch häufig indifferentem Ergebnis durchgeführt. Pannu et al. berichteten 2004 in einer Metaanalyse von 15 Studien über die Wirksamkeit der Verhinderungen einer CIN nach i.v. KM Gabe [64]. Durch NAC konnte dadurch eine Reduktion der Inzidenz einer CIN erreicht werden.

Jedoch lag eine grenzwertige Signifikanz bei insgesamt sehr heterogenen Studienergebnissen vor.

In einer weiteren Metaanalyse von 2006 wurde der Nutzen während bei Koronarangiographie überprüft. Auch in dieser Arbeit konnte kein eindeutiges Ergebnis herausgearbeitet werden. Das Resultat war eine mögliche, aber nicht signifikante Risikoreduktion. Insbesondere ein fehlender klinischer Benefit wurde bemängelt, da nur ein Kreatininanstieg im Sinne der CIN-Kriterien bewertet wurde [65].

Zuletzt konnte in einer großen randomisierten Studie (ACT-Studie), welche den Einfluss von NAC auf eine CIN während Koronarangiographie und Angiographie peripherer Blutgefäße untersuchte, keinerlei Effekt durch die prophylaktische Therapie mit NAC nachgewiesen werden [66].

Auf andere aktuelle medikamentöse Therapien wie zum Beispiel Theophyllin und Bicarbonat, sowie diverse ältere und neuere medikamentöse Therapien, Hämodialyse oder Hämofiltration wird in dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Fragestellung

Wie oben ausgeführt scheint die hämodynamische Antwort nach intravasaler KM Gabe ein entscheidender Mechanismus in der Pathogenese der CIN zu sein. In einer tierexperimentellen Studie [67] wurde im Vorfeld eine minimal invasive Methode zur kontinuierlichen intravasalen dopplersonographischen Messung des Blutflusses in der Nierenarterie etabliert, welche anschließend in einer Pilotstudie am Menschen angewandt wurde [43]. Dabei zeigte die Untersuchung zur renalen Hämodynamik nach Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Herzkatheterdiagnostik, dass die Nierenperfusion im Verlauf der Untersuchung signifikant abnahm. Retrospektiv betrachtet fiel zudem ein Unterschied zwischen den beiden verwendeten Kontrastmittelgruppen auf. Es zeigte sich eine stärker vasokonstriktorische Komponente des niedrigosmolaren Kontrastmittels (NOKM) Iopromid verglichen mit dem isoosmolaren Kontrastmittels (IOKM) Iodixanol. Beide Gruppen unterschieden sich jedoch deutlich bezüglich der gemessenen basalen Blutflussgeschwindigkeit in der Nierenarterie, der Interventionsdauer und der verwendeten Kontrastmittelmenge. Daher und da eine breite Streuung der Messergebnisse bei nur kleiner Fallzahl ohne Randomisierung vorlagen, war eine endgültige Schlussfolgerung nicht möglich.

Das Ziel der aktuellen prospektiven, randomisierten doppelblinden Studie war es, den Einfluss verschiedener Kontrastmittel unterschiedlicher Osmolarität und Viskosität (Iodixanol, Iohexol und Iopromid) auf die renale Perfusion zu ermitteln. Die Hypothese, die der Fallzahlschätzung zugrunde lag, war, dass es Unterschiede zwischen dem Effekt des „isoosmolaren“ Iodixanol und den beiden niedrigosmolaren Kontrastmitteln Iohexol und Iopromid im Hinblick auf die renale Hämodynamik gibt. Die hämodynamischen Messungen erfolgten im Rahmen einer Herzkatheterdiagnostik bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung ein akutes Nierenversagens.

Die klinische Bedeutung liegt in einer möglichen Reduktion oder sogar Vermeidung eines kontrastmittelinduzierten Nierenversagens.

Patienten, Material und Methoden

Studiendesign

Bei der durchgeführten monozentrischen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie handelte es sich um eine Therapieoptimierungsstudie.

Zu untersuchen war der Einfluss von Iodixanol, einem iso-osmolaren dimeren KM, sowie Iopromid und Iohexol, zwei niedrig-osmolaren monomere KM, auf die renale Perfusion während einer Herzkatheterdiagnostik beim Menschen.

Das Studienkonzept wurde von der zuständigen Ethikkommission der Charité Berlin genehmigt (Autorisierungskennzeichen EA2/032/05) und registriert (Eudra CT-Nummer 2004-005172-17).

Die Rekrutierung und Untersuchungen erfolgten prospektiv im Zeitraum von November 2005 bis Februar 2008 an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie an der Charité - Campus Virchow Klinikum in Berlin.

Ein unabhängiges Monitoring wurde durch das Koordinationszentrum Klinischer Studien (KKS) der Charité durchgeführt.

Randomisierung

Die Gruppenzuordnung der Patienten erfolgte nach dem Zufallsprinzip. Diese fand direkt vor der Herzkatheteruntersuchung statt. Hierzu wurde eine zuvor erstellte Randomisierungsliste verwendet, deren Inhalt den bei der Untersuchung Beteiligten unbekannt war. Überwacht wurde der Vorgang durch die leitende Herzkatheterpflegekraft. Geplant war eine Zielzahl von insgesamt 30 Patienten mit jeweils 10 Patienten pro Randomisierungsarm (siehe Statistische Auswertung).

Verblindung

Die Studie wurde doppel-blind durchgeführt. Dies bedeutet, dass sowohl den Untersuchern als auch den Patienten die Zuordnung in den jeweiligen Randomisierungsarm unbekannt war. Das Originaletikett des verwendeten Kontrastmittels befand sich unter einer undurchsichtigen Schutzhülle, welche durch die leitende Herzkatheterpflegekraft nach der zuvor genannten Randomisierungsliste angebracht wurde. Die reguläre Entblindung wurde erst nach Beendigung der Studie nach Abschluss der quantitativen Auswertung vorgenommen. Im Notfall wäre eine Entblindung zu jedem Zeitpunkt möglich gewesen.

Verwendete Kontrastmittel

Zur Anwendung kamen folgende jodhaltigen Kontrastmittel (siehe Tabelle 3):

- Iodixanol (Visipaque™-320, Amersham Health AG)
- Iohexol (Omnipaque®-300, Bayer HealthCare)
- Iopromid (Ultravist®-300, Bayer HealthCare).

Tabelle 3 Übersicht über die verwendeten Kontrastmittel

Handelsname	Wirkstoff	Osmolalität [Osm/kg H ₂ O]	Jodgehalt [mg/ml]	IOKM / NOKM	monomer / dimer	ionisch ja/nein
Visipaque™	Iodixanol	0,29	320	IOKM	dimer	nein
Omnipaque®	Iohexol	0,69	300	NOKM	monomer	nein
Ultravist®	Iopromid	0,59	300	NOKM	monomer	nein

Patientenscreening

Alle Patienten wurden am Vortag der geplanten Koronarangiographie einem Screening mit Erhebung folgender Daten unterzogen:

- Anamnese und körperliche Untersuchung
- Farbkodierte Dopplersonographie (FKDS) der Nieren beidseits zum Ausschluss einer Nierenarterienstenose (falls nicht innerhalb der letzten 6 Monate erfolgt)
- Blutentnahme: unter anderem Kreatinin
- Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mittels MDRD-Formel [21]
- 12 Kanal Ruhe-EKG (Elektrokardiogramm)
- Röntgen-Thorax

Transthorakale Echokardiographie

Patientenkollektiv

Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren und einer eGFR (errechnete Glomeruläre Filtrationsrate) von < 50 ml/min/1,73m². Alle Patienten unterzogen sich einer elektiven Herzkatheterdiagnostik, deren Indikation unabhängig von der Teilnahme an der

Studie im Vorfeld klinisch gestellt worden war. Im Rahmen der Aufklärung wurden die Patienten über das Konzept der Studie, den Nutzen und die möglichen Nebenwirkungen informiert, wobei eine gesonderte Aufklärung über die Herzkatheteruntersuchung erfolgte. Von jedem Patienten lag die unterzeichnete Einverständniserklärung einen Tag vor der Untersuchung vor.

Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren eine bekannte oder während des Aufenthaltes festgestellte Nierenarterienstenose, eine manifeste Hyperthyreose, eine schwere dekompensierte Herzinsuffizienz, sowie eine bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der verwendeten Kontrastmittel oder deren Inhaltsstoffe.

Unerwünschte Ereignisse oder Besonderheiten wurden im entsprechenden Dokument erfasst. Zu den Abbruchkriterien gehörten untersuchungsbedingte Komplikation oder die nachträgliche Feststellung des Vorliegens eines Ausschlusskriteriums sowie eine verlängerte Dauer der Herzkatheteruntersuchung (>120 Minuten).

Messung der renalen Blutflussgeschwindigkeit

Der renale Blutfluss wurde indirekt durch die Messung der Nierenarterienflussgeschwindigkeit mittels endoluminaler Dopplersonographie als Surrogatparameter ermittelt. Dabei wird ein lineares Verhältnis zwischen der Änderung der Flussgeschwindigkeit und des volumetrischen Blutflusses angenommen. Diese Methode wurde im Tiermodell am Schwein durch simultane Messung beider Parameter etabliert und validiert [67]. Die Linearität zwischen beiden Parametern gilt jedoch nur bei einem konstanten Durchmesser der Nierenarterie. Dies wurde bei Untersuchungen am Menschen in vivo bestätigt [68].

Die ersten experimentellen und klinischen Anwendungen der endoluminalen Dopplersonographie wurden in den 1970er Jahren zur Beurteilung hämodynamisch relevanter Koronarstenosen und der koronaren Flussreserve herangezogen [69, 70]. Im Laufe der Jahre wurde diese Technik weiterentwickelt. Inzwischen findet diese Methode auch Anwendung außerhalb der Kardiologie in anderen Fachdisziplinen und experimentellen Fragestellungen. Im Gegensatz zur perkutanen Dopplersonographie befindet sich der Schallkopf bei der

endoluminalen Dopplersonographie bereits im Blut, so dass keine Impedanzunterschiede zwischen Schallkopf und Fluid bestehen.

Die Dopplermessung erfolgt über einen Ultraschalltransducer, welcher aus einem piezoelektrischen Kristall besteht. Der Transducer fungiert alternierend als Emitter und Empfänger. Der Kristall wird durch das Doppler-Gerät angeregt und wandelt elektrische Hochfrequenzspannung in mechanische Schwingungen um. Diese werden als Ultraschallwellen emittiert. Die Ultraschallwellen werden unter anderem an den festen Bestandteilen des Blutes, u.a. den Erythrozyten, reflektiert. Diese reflektierten mechanischen Wellen werden von dem Kristall detektiert und in elektrische Wechselspannung umgewandelt.

Die Bestimmung des Blutflusses erfolgte mit Hilfe des Doppler-Effektes. Dieser nutzt das Phänomen der Frequenzverschiebung, welche auftritt, wenn die vom Transducer ausgesandten Schallwellen an einem relativ zu diesem bewegten Objekt (Erythrozyten) reflektiert werden und aufgrund der Bewegung des Objektes mit veränderter Frequenz zurückgeworfen werden.

Messsonde

Zur renalen Flussgeschwindigkeitsmessung wurde die Ultraschallsonde FloWire® (Cardiometrics Inc., Mountain View, Kalifornien, USA) verwendet. Es handelt sich um einen 175 cm langen, 0,014 inch (0,36 mm) starken, flexiblen Führungsdraht mit elektroakustischen Ultraschalltransducer, welcher in der Spitze integriert ist (siehe Abbildung 1). Die gepulste Resonanzfrequenz des Transducers beträgt 15 MHz, die Repetitionsfrequenz 14,7 kHz.

(Technische Daten aus dem Bedienungsmanual des Gerätes).

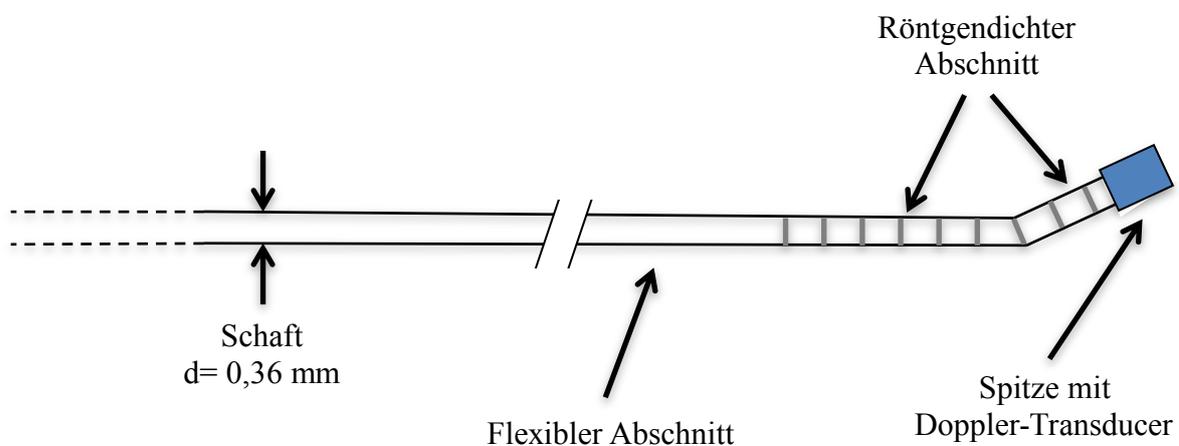


Abbildung 1 Schematische Darstellung des FloWire®

Das System wird komplettiert durch ein an die Ultraschallsonde angekoppeltes Doppler-Gerät, einem Echtzeit-Spektralanalysator (FloMap®, Cardiometrics Inc., Mountain View, Kalifornien, USA), einem Videokassettenrekorder sowie einem Drucker.

Signalerfassung und Signalverarbeitung

Die Signalerfassung zur Geschwindigkeitsberechnung erfolgte mittels FloMap®. Durch das FloMap® wurde eine Echtzeit-Spektralanalyse des Doppler-Signals durchgeführt. Simultan wurde ein fortlaufendes Grauspektrumsignal (Flussprofil) mittels Fast Fourier Transformation generiert. Das Flussprofil, das Audiosignal (akustisches Dopplersignal) und das parallel erfasste EKG-Signal wurden simultan auf dem Monitor wiedergegeben. Verschiedene Parameter können berechnet/ermittelt werden. Dazu zählt die durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit, welche EKG getriggert als Mittelwert aus zwei Herzzyklen bzw. Pulswellen berechnet wurde.

Die Signalverarbeitung erfolgte mit dem Programm MODA (Version 2.0; Combé, Berlin, Berlin, Deutschland). Hierzu wurden ein fortlaufendes EKG-Signal, der arterielle Mitteldruck, der ZVD, das Flussvolumen (L/min) und die durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit (cm/s) in der Nierenarterie parallel untereinander dargestellt und aufgezeichnet. Die Daten wurden über 60 Sekunden erfasst und daraus der Mittelwert errechnet. Anschließend erfolgte für jeden Parameter die Datenübertragung in eine Exeldatei.

Die Datenverarbeitung erfolgte mit dem Programm MATLAB (Version 6.1; the MathWorks GmbH, Aachen, Nordrhein-Westfalen, Deutschland).

Der Widerstand in der A. renalis wurde mittels folgender Formel berechnet:

$$R = \frac{MAP}{Q_{Mittel}} \text{ (mmHg*min/ml)}$$

R=renaler Gefäßwiderstand (mmHg * min/ml); MAP= mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg);

Q_{Mittel}=mittleres Flussvolumen in der Nierenarterie (ml/min)

Studienprotokoll

Der Studieneinschluss erfolgte nach Feststellung der Eignung entsprechend der Einschlusskriterien anhand der laborchemischen Ergebnisse (unter anderem Kreatinin und eGFR), dem körperlichen Untersuchungsbefund, der Krankengeschichte und dem Vorliegen der Einverständniserklärung.

Prophylaxe

Alle Patienten erhielten als Prophylaxe zur Prävention einer CIN eine kontinuierliche Hydrierung mit 0,9 %iger Kochsalzlösung mit einer Laufrate von 1ml/kg KG/h i.v. Diese wurde 12 Stunden vor der Intervention begonnen und bis 12 Stunden nach der Untersuchung fortgeführt. Zudem wurden 600mg ACC oral (2x täglich) am Vortag und am Tag der Untersuchung gemäß dem gängigen Vorgehen (zum damaligen Zeitpunkt) in der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie an der Charité - Campus Virchow Klinikum in Berlin verabreicht.

Versuchsablauf

Die Herzkatheteruntersuchungen wurden in standardisierter Technik nach Judkins durchgeführt. Bei allen Patienten wurden Schleusen in der rechten A. und V. femoralis (A. femoralis 5 French (F), V. femoralis 7 F) angelegt. Der Blutdruck (invasiv in der A. femoralis gemessen), die periphere Sauerstoffsättigung, der ZVD sowie ein EKG wurden kontinuierlich abgeleitet.

Zuerst wurde ein Swan-Ganz-Katheter über die V. femoralis eingebracht und eine Rechtsherzkatheterdiagnostik mit Messung der rechtsventrikulären Drücke und des rechtsventrikulären Herzzeitvolumens durchgeführt. Anschließend wurde der Swan-Ganz-Katheter durch einen Cobra-Diagnostikkatheter (5F) ersetzt. Mit Hilfe dessen wurde die rechte Nierenvene sondiert. Während des restlichen Untersuchungsverlaufes verblieb dieser Katheter in der rechten Nierenvene. Er diente zur kontinuierlichen Messung des ZVD und Gewinnung von renal-venösem Blut.

Zur Bestimmung der Jodkonzentration als Maß für die Kontrastmittelbelastung wurden wiederholt Blutproben aus der Nierenarterie und Nierenvene entnommen.

Als nächstes wurde zur Messung der RBF die Doppler-Messsonde (FloWire®) im proximalen Teil der rechten Nierenarterie positioniert. Hierzu wurde ein weiterer Cobra-Diagnostikkatheter (5 F) als Führungsschiene verwendet. Die korrekte Lage des Katheters wurde anhand der anatomischen Topographie unter Durchleuchtung (beispielhaft siehe Abbildung 2) sowie anhand des optischen und akustischen Spektrumsignals mit typischen Flussmustern einer Nierenarterie bestimmt. Abbildung 2 wurde ebenso für eine Posterpräsentation verwendet [71].

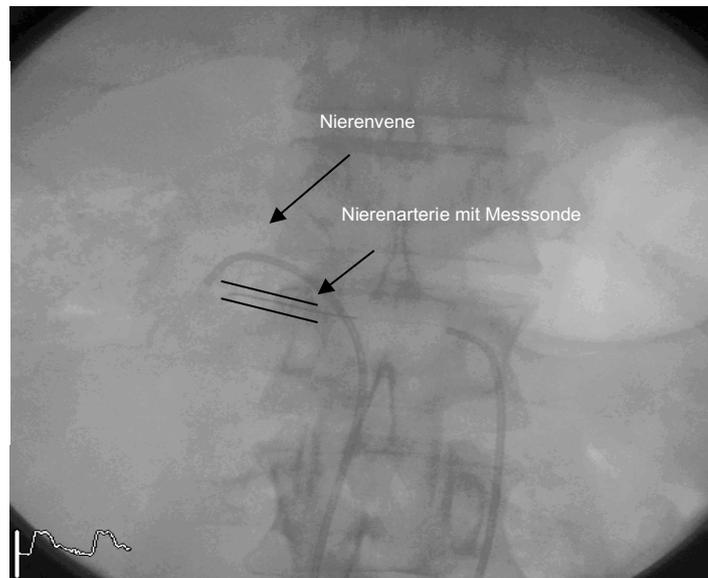


Abbildung 2 Lage des Führungskatheters mit Doppler-Flussdraht in der rechten Nierenarterie unter Durchleuchtung nach Dümichen [71]

Nach Platzierung der Sonde in der optimalen Position wurde der Führungskatheter (Cobra) in die Aorta zurückgezogen, um eine Beeinflussung des Flusses durch diesen zu vermeiden. Nach der Kalibrierung erfolgte die erste Eventdokumentation (Baseline). Dazu wurden parallel Aufzeichnung von EKG, arteriellem Blutdruck, zentralvenösem Druck und Nierenarterienflussgeschwindigkeit über 60 Sekunden aufgezeichnet (siehe Signalverarbeitung). Die Daten wurden mit einer hohen Auflösung (500Hz) aufgezeichnet, um eine schlaggenaue Analyse der Flussgeschwindigkeit und Drücke zu erhalten.

Zudem wurden die ersten Blutproben (Baseline, BE-1) aus der Nierenarterie und -vene gewonnen. Auch die folgenden Blutentnahmen waren der jeweiligen Messung der RBF_G unmittelbar nachgeschaltet.

Nach Abschluss der ersten Messung wurde die Linksherzkatheterdiagnostik begonnen. Der FloWire® wurde gegen einen Katheter ausgetauscht, mit welchem eine linksventrikuläre Angiographie (LVA; Laevokardiographie) routinemäßig durchgeführt wurde. Die hierbei verwendete Kontrastmittelmenge betrug 40 ml (10 ml/s).

Nach der Kontrastmittelapplikation wurde der LVA-Katheter entfernt und nochmals ein Führungskatheter (Cobra) genutzt, um die Messsonde erneut in der rechten Nierenarterie einzubringen. Nach Rückzug des Führungskatheters wurde die zweite Flussmessung über 60

Sekunden durchgeführt und direkt im Anschluss daran die zweiten renal-arteriellen und –venösen Blutproben (Zeitpunkt nach LVA, BE-2) entnommen. Der Führungskatheter wurde entfernt, um einen Diagnostik-Katheter einzubringen und eine Koronarangiographie durchzuführen. An deren Anschluss wurden nach dem oben beschreibenden Procedere eine dritte Flussmessung und Blutentnahmen (Zeitpunkt nach Koro, BE-3) durchgeführt.

Bei Feststellung interventionsbedürftiger Stenosen in den Koronararterien musste eine percutane Katheterintervention (percutane catheter intervention, PCI) erfolgen. War dies notwendig, wurde auch nach dieser letzten Kontrastmittelgabe eine vierte Messung und Blutentnahmen (nach PCI, BE-4) angeschlossen.

Die intravasale Gabe der Kontrastmittel während der Herzkatheterdiagnostik erfolgte standardisiert mit 40 ml (10 ml/s) Gaben zur LVA und sukzessive Bolusgaben von 5-10 ml intrakoronararteriell. Neben der verbrauchten Kontrastmittelmenge wurden die kumulative Bestrahlungszeit und die Ergebnisse der Untersuchung im Herzkatheterprotokoll dokumentiert. Die Ejektionsfraktion (EF) des linken Herzens aus der LVA wurde im Anschluss planimetrisch nach Simpson bestimmt.

Messzeitpunkte im Überblick

Die Messungen der Nierenarterienflussgeschwindigkeit und die anschließende Entnahme der Blutproben wurden zu den unten aufgeführten Zeitpunkten während der Herzkatheterdiagnostik durchgeführt.

- Baseline (vor Beginn der Untersuchung des linken Herzens)
- nach linksventikulärer Angiographie (LVA)
- nach Koronarangiographie (Koro)
- nach PCI (falls durchgeführt).

Nachbeobachtung

Das Serum-Kreatinin, zur Erfassung der Nierenfunktion im Verlauf, wurde wenigstens zu drei Zeitpunkten erhoben: präinterventionell, 48h nach der Koronarangiographie (wenn sich der Patient noch im Krankenhaus befand) und 7 Tage (Follow-up) nach der Koronarangiographie.

Am siebten postinterventionellen Tag erfolgte ein Follow-up. Wenn die Patienten bereits in die Häuslichkeit entlassen waren, wurden diese erneut einbestellt oder die Daten beim Hausarzt erfragt. Das Follow-up beinhaltete neben der Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine

nicht-invasive Blutdruckmessung, ein 12 Kanal-Ruhe-EKG und eine erneute Blutentnahme zur Bestimmung des Kreatininwertes.

In Abbildung 3 ist der Versuchsablauf schematisch abgebildet.

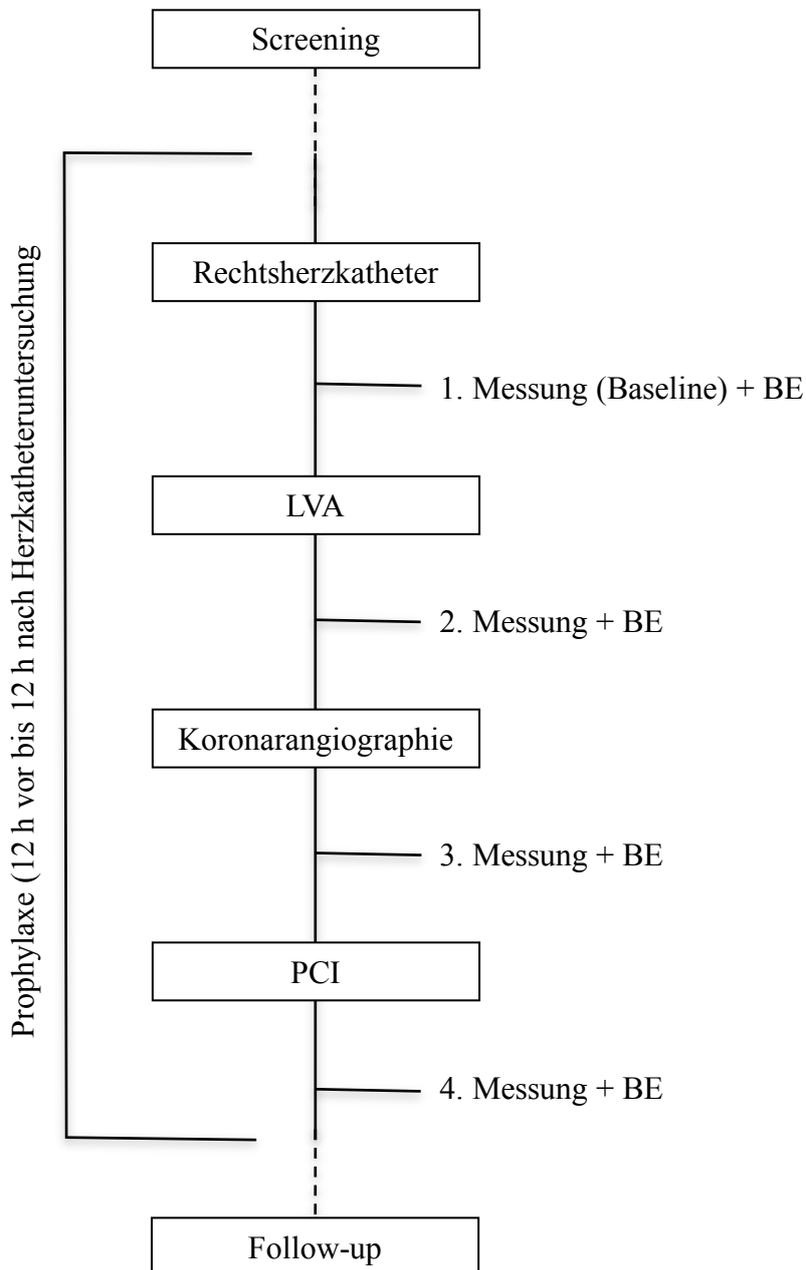


Abbildung 3 Versuchsablauf

Legende: LVA: linksventrikuläre Angiographie, PCI: perkutane Intervention, BE: Blutentnahme zur Bestimmung der Jodkonzentration

Labormethoden

Kreatinin

Die Bestimmung des Kreatinins erfolgte routinemäßig im Institut für klinische Chemie der Charité in Berlin am Campus Virchow Klinikum. Das Kreatinin wurde aus Heparin-Plasma mittels eines kinetischen Farbtestes nach der Jaffé-Methode (Roche Hitachi, Fa. Roche GmbH, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Dabei bilden Kreatinin und Pikrinsäure in einer chemischen Reaktion einen gelb-orangen bis roten Kreatinin-Pinkratkomplex. Die Bildungsgeschwindigkeit des Farbstoffes wird photometrisch (Messung der Extinktionszunahme bei 512nm) bestimmt. Die Farbintensität ist direkt proportional zu der Kreatininkonzentration in der Probe [72]. Die Ergebnisse wurden in mg/dl angegeben.

Zur Abschätzung der GFR wurde die eGFR mittels der MDRD IV Formel [21] berechnet. Die Einheit wurde in ml/min/1,73 m² angegeben.

Jodkonzentration

Zur Aufbereitung der Proben wurden diese mit 3000 Umdrehungen/min für 10 Minuten bei 5 °C zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde abpipetiert, bei -80 °C verwahrt und zur weiteren Verarbeitung an die Firma Bayer HealthCare versandt. Dort wurde die Jodkonzentration mittels Röntgen Fluoreszenzanalysator (Kaufman, San Francisco, Kalifornien, USA) bestimmt. Hierfür wurden die Proben in ein Gamma Zählröhrchen (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) gefüllt, verdünnt und die Jodatome durch 33 keV γ -Strahlung von ²⁴¹Americium zur Fluoreszenz angeregt. Die Röntgenfluoreszenz wurde durch einen mit flüssigem Stickstoff gekühlten Si(Li)-Detektor erfasst. Die charakteristische Fluoreszenzstrahlung ist zur Anzahl der in der Probe befindlichen Jodatome direkt proportional. Die Jodkonzentration wurde in mg/ml angegeben.

Zielparameter

Als primärer Zielparameter galt das standardisierte und normierte Flächenintegral (AUC: area under the curve) der Nierenarterienflussgeschwindigkeit als Maß der Nierendurchblutung (siehe Abschnitt statistische Auswertung).

Die sekundären Zielparameter beinhalteten:

- Prozedurale Charakteristika (Untersuchungsdauer, KM Menge)
- Jodkonzentration als Maß der Kontrastmittebelastung
- Herzleistung und systemische Kreislaufparameter im Verlauf
- Arterieller Gefäß-Widerstand der Niere im Verlauf
- Follow-up: Nierenfunktion (gemessen mittels Serum-Kreatinin) im zeitlichen Verlauf und postinterventionelle unerwünschte Ereignisse
- Die Korrelation des primären Endpunktes und des Kreatininverlaufs mit unterschiedlichen Variablen

Zur Auswertung der hämodynamischen Zielparameter (primärer Endpunkt) und der Jodkonzentration wurden die drei Zeitpunkte: Baseline, nach linksventrikulärer Angiographie und nach Koronarangiographie herangezogen. Bei erfolgter perkutaner Koronarintervention (PCI) wurde anschließend eine weitere Messungen durchgeführt.

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Unterstützung von Dr. C. Schwenke. Die Fallzahlkalkulation wurde anhand der Daten aus der Pilotstudie [43] vorgenommen: In dieser lag bei den 5 Patientin in der Iopromidgruppe die Ausgangsgeschwindigkeit des renalen Blutflusses bei $39,2 \pm 10,3 \text{ cm/s}$ und fiel auf $29,3 \pm 9,3 \text{ cm/s}$ am Ende der Untersuchung ab. Ausgehend von einem Fehler 1. Art von 5% und einem Fehler 2. Art von 20% sowie einem relevanten Unterschied von 10 cm/s und einer geschätzten Varianz von 8 cm/s wären somit 10 Patienten notwendig, um diesen Unterschied statistisch signifikant zeigen zu können. Daraus ergab sich bei drei Gruppen eine Fallzahl von insgesamt 30 Patienten á 10 Patienten pro Randomisierungsgruppe.

Das Signifikanzniveau lag bei der Analyse des aller Zielparameter unter der 5%-Grenze ($p < 0,05$).

Analyse des primären Zielparameters

Der primäre Zielparameter war die Area under the curve (AUC) der Nierenarterienfluss-geschwindigkeit als Maß der Nierendurchblutung. Die AUC ist in diesem Beispiel die Fläche unter der Geschwindigkeits-Zeit-Kurve. Die Erstellung erfolgte mittels Integral- und

Flächenrechnung unter Verwendung der R-Software (Version 2.6.1; The R Foundation for Statistical Computing, Auckland City, Auckland, Neuseeland). Die Fläche (AUC) wird durch die x-Achse, die begrenzenden Parallelen (a,b) der y-Achse und dem Kurvenverlauf begrenzt (siehe Abbildung 4).

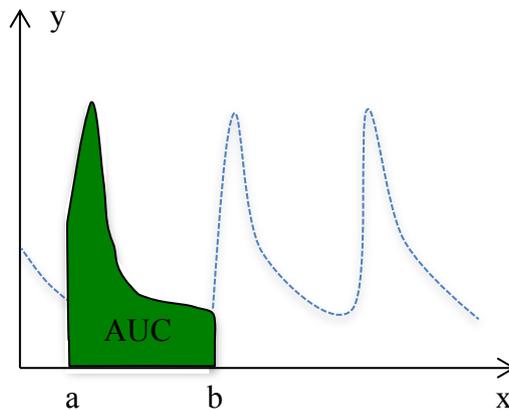


Abbildung 4 Schematische Darstellung der AUC

Zur besseren Vergleichbarkeit der AUC zwischen und innerhalb der Gruppen wurde die standardisierte und normalisierte AUC gebildet. Zunächst wurden zur Korrektur der differierenden Basalwerte die Messwerte zu den verschiedenen Zeitpunkten nach den Kontrastmittelgaben (nach linksventrikulärer Angiographie, nach Koronarangiographie) als Abweichung von den Basalwerten berechnet, um die Fläche (AUC) bei (0,0) im Koordinatensystem beginnen zu lassen. Da zudem die Beobachtungszeiten zwischen den Untersuchungen differierten, mussten die Flächenintegrale mittels Division dieser durch die maximale Beobachtungszeit während der Herzkatheterdiagnostik weiter angepasst (normalisiert) werden.

Der Vergleich der verschiedenen Kontrastmitteltypen auf die renale Hämodynamik führte zu folgenden Hypothesen:

H0: Die Veränderung der renale Perfusion ist bei den verwendeten KM gleich

**H1: Die Veränderung der renale Perfusion unterscheidet sich mindestens zwischen zwei
KM**

Zur Bewertung der Unterschiede (des primären Zielparameters) zwischen den Randomisierungsgruppen wurde die Signifikanz mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt. Der Kruskal-Wallis-Test ist ein nichtparametrischer Test für unabhängige Stichproben. Eine Normalverteilung wird nicht vorausgesetzt. Es werden die Unterschiede zwischen den Medianen der Gruppen getestet. Anstelle der ursprünglichen Parameter werden Ränge genutzt.

Der Vergleich einzelner Gruppen untereinander erfolgte mittels Wilcoxon Rang-Summentest. Dieser nichtparametrische Test erfordert ebenfalls keine Normalverteilung. Innerhalb einer Gruppe wird getestet, ob der Median von 0 verschieden ist. Für zwei Gruppen wird auf Unterschiede zwischen den Medianen der Gruppen getestet. Anstelle von Mittelwerten werden durchschnittliche Ränge verwendet.

Analyse der sekundären Zielparameter

Die Parameter mittlerer (zentraler) Blutdruck, ZVD, renaler Gefäßwiderstand und Jodkonzentration wurden auf die gleiche Weise wie der primäre Zielparameter getestet. Sie wurden jedoch nur explorativ analysiert und bewertet.

Die Änderungen des Serumkreatinins (absolut und relativ) wurden auch zwischen den Behandlungsgruppen verglichen und deskriptiv bewertet. Zudem wurden Varianzanalysen und Korrelationsanalysen nach Spearman zur Bestimmung von Abhängigkeiten durchgeführt.

Die AUCs der untersuchten Parameter wurden mittels Boxplots dargestellt. Der Balken in der Mitte der Box gibt den Median wieder, die Boxbegrenzung die Quartile und die begrenzten Linien (Antennen) die erwarteten Extremwerte. Punkte außerhalb der Antennenbegrenzung liegen mehr als das 1,5-fache vom unteren oder oberen Quartil entfernt und können daher als Ausreißer gewertet werden.

In den Liniendiagrammen wurden alle Patienten dargestellt (jeder Graph entspricht einem Patienten). Die drei Randomisierungsgruppen wurden farblich gekennzeichnet. Auf der x-Achse ist der zeitliche Verlauf in Sekunden aufgeführt, auf der y-Achse ist die Änderung zum Baselinewert des jeweiligen Parameters aufgetragen.

Normalverteilte Werte wurden als Mittelwert mit Standardfehler des Mittelwertes ($\text{Mittelwert} \pm \text{Standardfehler des Mittelwertes}$) und nicht normalverteilte Werte als Median mit

25. und 75. Perzentil angegeben (Median (25.Perzentil/75. Perzentil)). Ausgenommen ist die Darstellung der Untersuchungsdauer. Diese wurde als Median mit minimaler und maximaler Untersuchungszeit angegeben (Median (minimale/maximale Untersuchungszeit)).

Die Daten wurden mit Hilfe der Programme SAS (Version 9.2; SAS Institute, Cary, NC, USA) und R-Software (Version 2.6.1; The R Foundation for Statistical Computing, Auckland City, Auckland, Neuseeland) ausgewertet und dargestellt.

Ergebnisse

Basischarakteristika

Die Basischarakteristika der drei Randomisierungsgruppen (Rekrutierung von November 2005 bis Februar 2008) sind in Tabelle 4 aufgeführt. Das Alter lag im Durchschnitt bei $72 \pm 9,9$ Jahren. 57,6% der Probanden waren männlich. Das präinterventionell bestimmte Serumkreatinin lag bei allen Patienten bei $\geq 1,5$ mg/dl mit einer entsprechenden eGFR < 50 ml/min * $1,73$ m². Es gab keine signifikanten Unterschiede der basal erhobenen Kreatinin (und entsprechenden eGFR Werte) zwischen den drei Gruppen ($p > 0,05$).

Eine vorbestehende arterielle Hypertonie fand sich signifikant seltener in der Iopromid-Gruppe, in der 4 von 12 Patienten keinen Hypertonus hatten. In den beiden anderen Gruppen litten alle Patienten an einem Hypertonus. Bei den weiteren erhobenen Parametern ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4).

Zur Risikoabschätzung des Auftretens einer CIN wurde der Mehran-Score gebildet. Über alle Gruppen ergab sich ein Median von 12. Daraus ergab sich ein 26%iges Risiko eine CIN zu entwickeln [18].

Tabelle 4 Demographische Daten und Basischarakteristika

	Gesamt (n=33)	Iodixanol (n=10)	Iohexol (n=11)	Iopromid (n=12)	p-Wert
Alter (Jahre)	$72 \pm 9,9$	$71 \pm 10,6$	$77 \pm 6,6$	$68 \pm 10,4$	0,1474
Geschlecht weiblich	14 (42,4%)	4 (40%)	6 (54,5%)	4 (33,3%)	0,5890
männlich	19 (57,6%)	6 (60%)	5 (45,5%)	8 (66,7%)	
Gewicht (kg)	$82 \pm 15,8$	$80 \pm 16,8$	$79 \pm 10,8$	$87 \pm 18,6$	0,5738
Körpergröße (cm)	$168 \pm 9,5$	$167 \pm 8,2$	$167 \pm 10,8$	$170 \pm 9,7$	0,4079
BMI (kg/m ²)	$29 \pm 4,9$	$29 \pm 4,9$	$29 \pm 4,0$	$30 \pm 5,9$	0,6772
Begleiterkrankungen					
Herzinsuffizienz	22 (66,7%)	8 (80,0%)	6 (54,5%)	8 (66,7%)	0,4769
Aktiver Nikotinabusus	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	0,4169
Hyperlipidämie	22 (66,7%)	9 (90%)	8 (72,7%)	5 (42,7%)	0,0544
Arterielle Hypertonie	29 (87,9%)	10 (100%)	11 (100%)	8 (66,7%)	0,0210

Diabetes mellitus	21 (63,6%)	7 (70%)	4 (36,4%)	10 (83,3%)	0,0624
KHK*	23 (69,7%)	8 (80%)	8 (72,7%)	7 (58,3%)	0,5365
Z.n. Myokardinfarkt	13 (39,4%)	4 (40%)	6 (54,4%)	3 (25,0%)	0,3612
NYHA** Klassifikation					0,2546
NYHA I	11 (13,3%)	5 (50,0%)	4 (36,4%)	22 (16,7%)	
NYHA II	5 (15,2%)	0 (0%)	3 (27,3%)	2 (16,7%)	
NYHA III	14 (42,4%)	4 (40%)	4 (36,4%)	6 (50,0%)	
NYHA IV	3 (9,1%)	1 (10%)	0 (0%)	2 (16,7%)	
Nierenfunktion					
Kreatinin (mg/dl)	1,57±0,4	1,68±0,3	1,49±0,4	1,6±0,3	0,4551
eGFR (ml/min * 1,73 m ²)	40±7,0	41±6,2	37±6,1	41±9,2	0,3186
Mehran-Score (n=30)	12 (3-21)	11 (6-18)	12 (3-17)	13,5 (3-21)	0,3777

* KHK (Koronare Herzkrankheit), ** NYHA (New York Heart Association)

Patientenauswahl für die Endauswertung

Insgesamt drei Patienten mussten die Studienteilnahme vorzeitig beenden. Bei zwei Patienten lag ein relevantes Abknicken, oder auch „Kinking“, der Beckenarterien vor, welches eine einfache und reproduzierbare Sondierung der rechten Nierenarterie unmöglich machte. Das Risiko wiederholter aufwendiger Sondierungen wurde als unangemessen hoch eingeschätzt und hätte die Untersuchungsdauer inadäquat verlängert. Zudem konnte ein konstantes Signal während der Messung nicht gewährleistet werden. Bei dem dritten Patienten wurde während der ersten Messung (aufgrund eines auffälligen Flussprofils) eine Nierenarterienstenose festgestellt, die im Vorfeld sonographisch nicht erkannt worden war.

Daraufhin entschied das Steering-Komitee 3 Patienten nachzurekrutieren. Da weitere Ausfälle nicht auszuschließen waren wurde vorsorglich eine zweite Randomisierungsliste für 6 Patienten erstellt. Die Studie wurde dann nach weiteren 3 Patienten bei Erreichen der Zielzahl von n=30 beendet. Aufgrund der Invasivität der Studie war eine Überrekrutierung nicht vertretbar. Die Nachrekrutierung führte am Ende zu der ungleichen Fallzahl in den drei Gruppen. Die Daten von insgesamt 30 Patienten, welche die Prozedur vollständig durchliefen gingen somit in die Auswertung der Zielparameter ein (Tabelle 5).

Tabelle 5 Übersicht über den Patienteneinschluss zur Endauswertung

Gruppe	Iodixanol	Iohexol	Iopromid	Gesamt
Anzahl der Patienten	10	11	12	33
Ausgeschlossen	1	0	2	3
Eingeschlossen	9	11	10	30

Bei einem Patienten kam es aufgrund einer erschwerten Anlage und Sicherung des Gefäßzuganges in der Leiste zu einer verlängerten Untersuchungszeit >120 min. In Rücksprache mit der Studienzentrale wurde dieser Patient nicht aus der Auswertung ausgeschlossen, da die effektive Untersuchungszeit (vom Beginn der Untersuchung des rechten Herzens bis zum Abschluss der gesamten Herzkatheterdiagnostik) nicht verlängert war.

Dauer der Untersuchung, Kontrastmittelmenge, PCI

Von den 30 Patienten wurde bei 14 eine PCI durchgeführt. Die Verteilung verhielt sich wie folgt: Sechs Patienten der Iopromidgruppe, fünf der Iohexol- und drei der Iodixanolgruppe. Die mediane Dauer der gesamten Untersuchung, inklusive eventueller Intervention (PCI), betrug 83 (45-100) min. in der Iodixanolgruppe, 95 (47-145) min. in der Iohexolgruppe und 90 (60-105) min. in der Iopromidgruppe. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p > 0,2$). Die verbrauchte Kontrastmittelmenge war vergleichbar und nicht signifikant verschieden ($p = 0,7272$). Es wurden im Median 140 ml Iodixanol, 167 ml Iohexol und 182 ml Iopromid appliziert (Tabelle 6).

Tabelle 6 Prozedurale Charakteristika

	Gesamt	Iodixanol	Iohexol	Iopromid	p-Wert
PCI erfolgt	14 (46,6%)	3 (33,3%)	5 (45,5%)	6 (60%)	>0,2
Dauer der Untersuchung (min)	90 (45-145)	83 (45-100)	95 (47-145)	90 (60-105)	0,4218
KM-Menge (ml)	178 (136/212)	140 (130/191)	167 (140/251)	181,5 (157/199)	0,7272

Nach erfolgter perkutaner Koronarintervention (PCI) wurde anschließend eine weitere Messung der hämodynamischen Zielparameter durchgeführt. Die Ergebnisse dieser letzten Messung wurden bei geringerer Probandenzahl (14 von 30), und somit unzureichender Power, nicht in die Endauswertung dieser Arbeit einbezogen.

Kontrastmittelbelastung

Die Jodkonzentration wurde als objektives Maß für die Kontrastmittelbelastung herangezogen. Nach intravasaler KM Applikation stieg die Jodkonzentration im arteriellen und renovenösen Blut sukzessive an. Die Konzentration lag im arteriellen Blut deutlich höher als im renovenösen Blut. Die absoluten Werte sind in Tabelle 7 aufgeführt. Über die verschiedenen Zeitpunkte war zwischen den Behandlungsgruppen sowohl arteriell, als auch venös kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen ($p > 0,2$). Die Konzentrationszunahme im venösen Blut während der Beobachtungszeit ist graphisch in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 7 Jodkonzentration (arteriell und venös) absolut, sowie Änderung zu Baseline

Behandlungsgruppe/ Zeitpunkt	Jodkonzentration (mg/ml)	Änderung zu Baseline	Jodkonzentration (mg/ml)	Änderung zu Baseline
	arteriell		venös	
Iodixanol (n=9)				
Baseline	1,46±1,8		0,40±0,7	
Nach LVA	2,34±1,2	0,88±2,0	1,66±0,6	1,25±1,0
Nach Koro	3,13±0,6	1,68±1,9	2,86±0,9	2,46±1,3
Iohexol (n=11)				
Baseline	0,66±1,1		0,35±0,5	
Nach LVA	2,42±2,1	1,77±1,8	1,36±0,3	1,01±0,5
Nach Koro	2,97±0,8	2,31±1,3	2,84±0,5	2,49±0,9
Iopromid (n=10)				
Baseline	0,69±1,0		0,17±0,2	
Nach LVA	2,27±1,8	1,58±1,1	1,42±1,0	1,25±1,0
Nach Koro	4,02±3,1	3,33±2,8	2,51±0,9	2,34±0,9

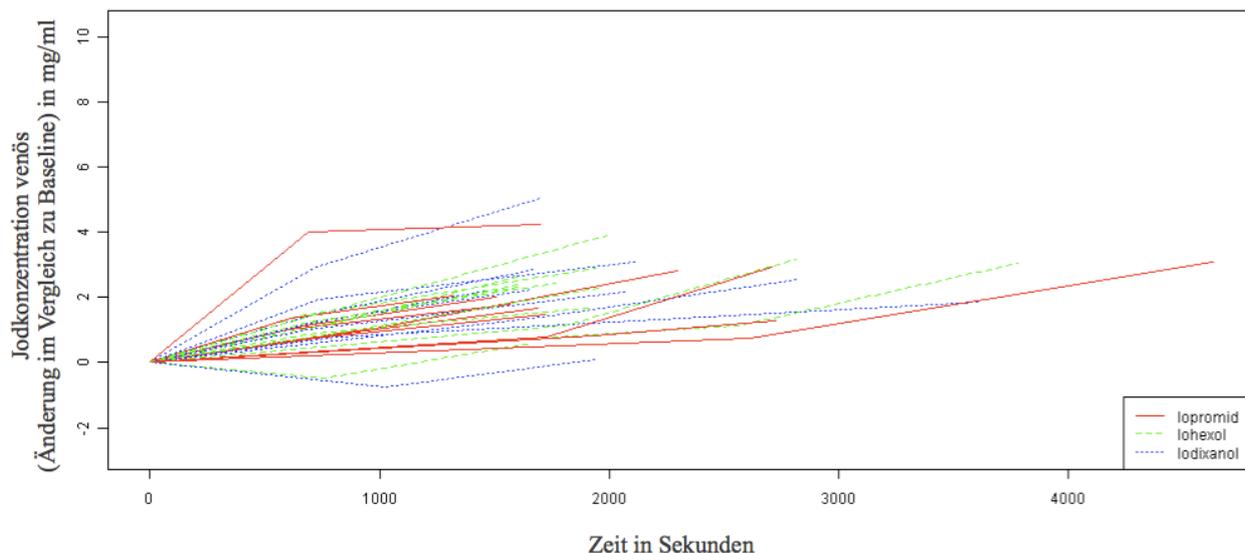


Abbildung 5 Änderung der Jodkonzentration (renovenös) im zeitlichen Verlauf und zu Baseline (jeder Graph entspricht einem Patienten)

Herzleistung

Das zu Beginn der Untersuchung mittels Thermodilution bestimmte Herzzeitvolumen lag bei $5,8 \pm 1,3$ l/min bei Patienten, welche Iodixanol erhielten, bei $5,7 \pm 0,8$ l/min in der Iohexolgruppe und bei $6,6 \pm 1,2$ l/min bei Patienten, die Iopromid bekamen ($p=0,18$). Die planimetrisch bestimmte Ejektionsfraktion (EF) des linken Herzens war entsprechend $52 \pm 19,8\%$, $56 \pm 18,5\%$ und $54 \pm 19,5\%$ und damit nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,85$; Tabelle 8).

Tabelle 8 Herzleistung: Herzzeitvolumen und Ejektionsfraktion des Herzens

	Gesamt	Iodixanol	Iohexol	Iopromid	p-Wert
Herzzeitvolumen basal (l/min)	$6,1 \pm 1,3$	$5,8 \pm 1,8$	$5,7 \pm 0,8$	$6,6 \pm 1,2$	0,1780
Ejektionsfraktion (%)	$54 \pm 18,6$	$52 \pm 19,8$	$56 \pm 18,5$	$54 \pm 19,5$	0,8517

Arterieller Mitteldruck (zentral) und ZVD im Verlauf

Der arterielle Mitteldruck, welcher in der Aorta gemessen wurde, lag während der gesamten Beobachtungszeit im Normbereich und blieb relativ konstant (Tabelle 9). Interindividuell und zwischen den Gruppen herrschte jedoch eine weite Streubreite ($p=0,002$; Iodixanol vs. Iohexol $p=0,0836$, Iodixanol vs. Iopromid $p=0,0068$, Iohexol vs. Iopromid $p<0,001$) wie in Abbildung 6 zu sehen ist.

Tabelle 9 Arterieller Mitteldruck zu den Untersuchungszeitpunkten

	Zeitpunkt	Iodixanol	Iohexol	Iopromid	p-Wert
Arterieller Mitteldruck (mmHg)	Baseline	104,9±17,6	110,4±14,3	94,1±20,3	0,002
	Nach LVA	103,9±18,2	114,4±16,7	96,7±19,7	
	Nach Koro	104,6±17,5	114,6±19,5	95,3±22,0	

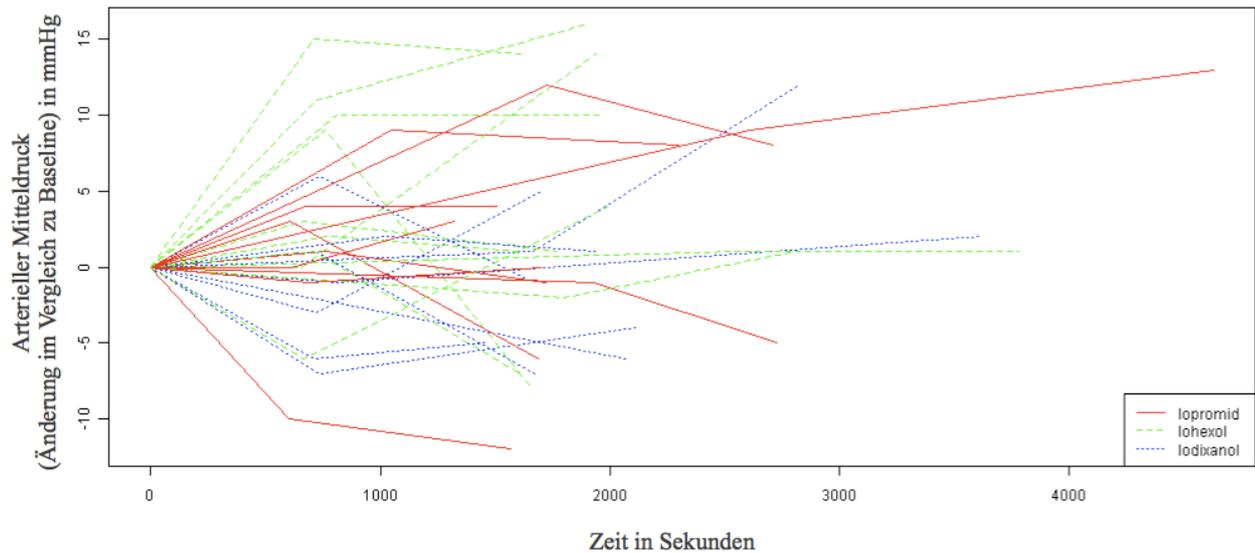


Abbildung 6 Änderung des arteriellen Mitteldrucks im zeitlichen Verlauf und zu Baseline (jeder Graph entspricht einem Patienten)

Nach Angleichung mittels Bildung der AUC zeigen sich die Ergebnisse für den arteriellen Mitteldruck weder zwischen den Gruppen ($p=0,1761$) noch in der Abweichung zum Baselinewert ($p= 0,1229$) signifikant unterschiedlich (Mediane der AUC: Iodixanol $-0,06 [-3,0/1,24]$, Iohexol $1,81 [-0,08/6,28]$, Iopromid $0,51 [0,48/5,79]$; Abbildung 7).

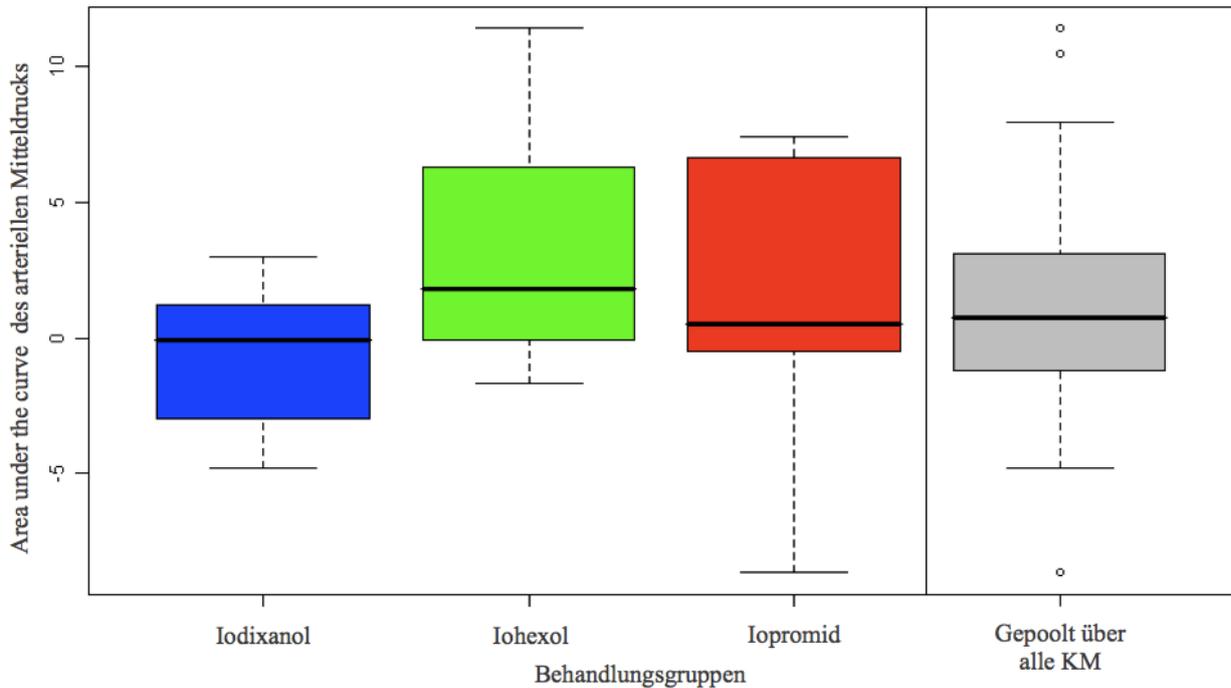


Abbildung 7 AUC des arteriellen Mitteldrucks als Boxplots

Der zentralvenöse Druck lag in der Iopromidgruppe durchgehend höher als in den beiden anderen Gruppen (Tabelle 10, Iodixanol vs. Iohexol $p=0,2793$, Iodixanol vs. Iopromid $p=0,0013$, Iohexol vs. Iopromid $p<0,0001$).

Tabelle 10 Zentral-venöser Druck zu den Untersuchungszeitpunkten

	Zeitpunkt	Iodixanol	Iohexol	Iopromid	p-Wert
ZVD (mmHg)	Baseline	9,0±3,9	7,4±4,0	13,7±7,5	<0,001
	Nach LVA	9,7±4,6	7,9±3,7	14,2±8,6	
	Nach Koro	10,0±4,5	8,4±4,5	13,8±8,0	

Der Test auf Unterschiede der AUC im zeitlichen Verlauf zeigte jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen oder in der Abweichung gegen den jeweiligen Baseline Werten ($p>0,1$). Die Mediane der AUC sind in Abbildung 8 dargestellt: Iodixanol 0,34 [-0,42/1,80], Iohexol 0,20 [-0,08/1,03], Iopromid 0,31 [-0,88/1,41].

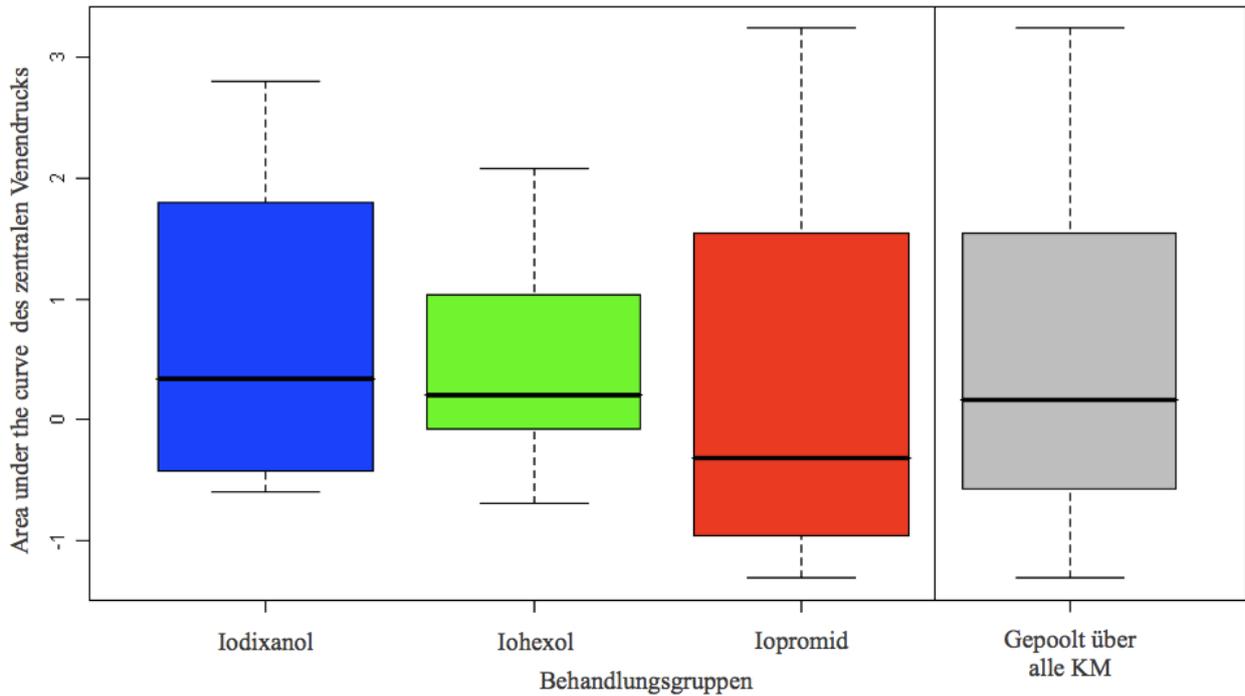


Abbildung 8 AUC des zentralen Venendrucks als Boxplots

Gefäßwiderstand

Der Gefäßwiderstand der Nierenarterie lag zu Beginn der Untersuchung in der Iopromidgruppe signifikant niedriger als in den beiden anderen Gruppen (siehe Tabelle 11, Iodixanol vs. Iohexol $p=0,1904$, Iodixanol vs. Iopromid $p<0,0001$, Iohexol vs. Iopromid $p=0,0011$).

Tabelle 11 Gefäßwiderstand zu den Untersuchungszeitpunkten

	Zeitpunkt	Iodixanol (n=9)	Iohexol (n=10)	Iopromid (n=11)	p-Wert
Widerstand (mmHg)	Baseline	3,5±3,9	3,6±1,9	2,1±0,7	<0,0001
	Nach LVA	3,6±3,9	3,5±1,6	2,4±0,9	
	Nach Koro	4,5±5,8	3,6±1,4	2,5±1,0	

Nach Bildung der AUC fiel der Test auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant aus ($p=0,7968$). Auch die Veränderung gegenüber den Baseline-Werten war nicht signifikant ($p=0,1558$). In Abbildung 9 sind die AUC des Gefäßwiderstandes als Boxplots graphisch dargestellt. Die Mediane der AUC sind: Iodixanol 0,09 [-0,22/0,72], Iohexol 0,12 [-0,20/0,31], Iopromid 0,16 [0,01/0,43].

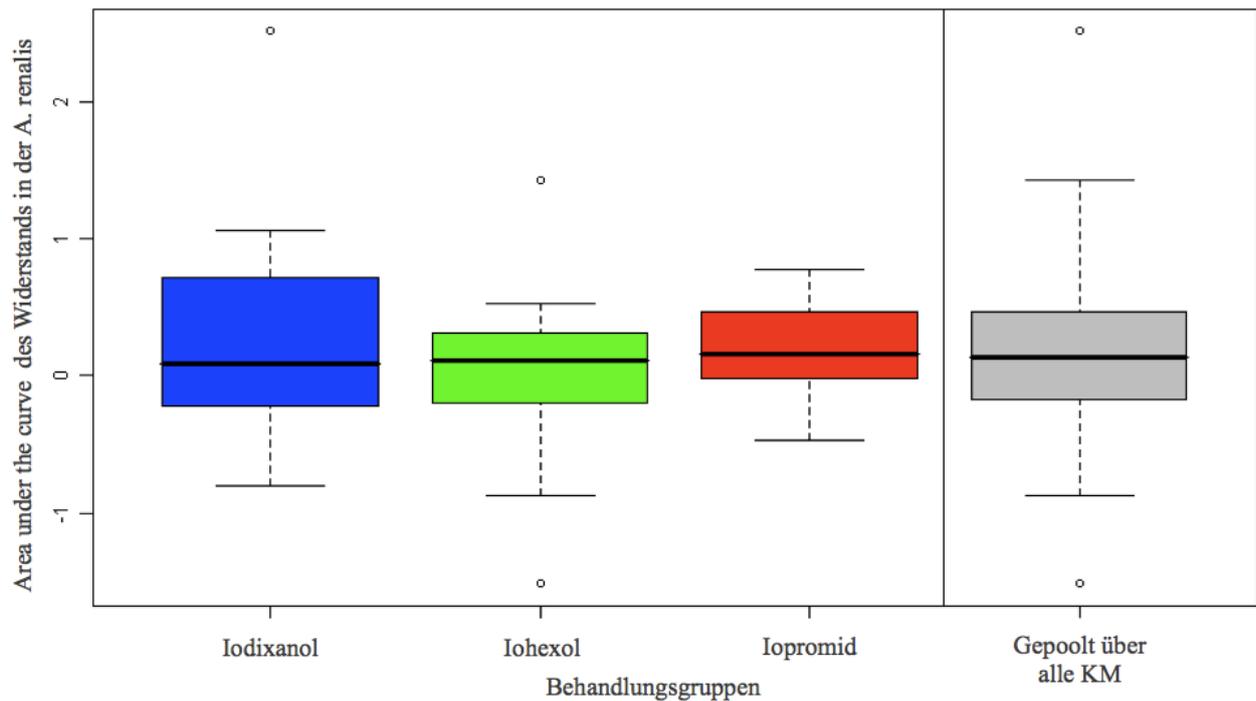


Abbildung 9 AUC des Widerstands in der A. renalis als Boxplots

Nachbeobachtung

Kreatininverlauf als Maß der Nierenfunktion

Bei 25 von 30 Patienten konnte 48 h nach der Herzkatheterdiagnostik eine Laborkontrolle durchgeführt werden (die übrigen Patienten waren bereits entlassen). Bei 5 Patienten kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl. Bei jeweils zwei Patienten, welche Iodixanol beziehungsweise Iohexol erhielten, und bei einem Patienten in der Iopromidgruppe. Die Kreatininwerte und die Änderungen zu den präinterventionell erhobenen Basiswerten sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12 Serumkreatinin 48 h nach Koronarangiographie

Kreatininveränderung	Iodixanol (n=8)	Iohexol (n=10)	Iopromid (n=7)
Kreatininanstieg			
< 0,5mg/dl	6 (75%)	8 (80%)	6 (85,7%)
≥ 0,5mg/dl	2 (25%)	2 (20%)	1 (14,3%)
Kreatinin absolut (mg/dl)	1,97±0,44	1,82±0,88	1,71±0,53
Kreatinin (mg/dl) Änderung absolut	0,29±0,23	0,4±0,75	0,25±0,35

In der Tabelle 13 wurden die Änderungen des Serum-Kreatinins, welches 7 Tage nach Koronarangiographie bestimmt wurden, zusammengefasst. Es konnten die Daten von 28 von 30 Patienten erhoben werden. Zwei Patienten entzogen sich dem vereinbarten Follow-up.

Nach 7 Tagen war bei 5 Patienten (17,8%) ein absoluter Serumkreatininanstieg ≥ 0.5 mg/dl nachweisbar. Bei einem in der Iodixanol-, einem in der Iohexol- und bei drei Patienten in der Iopromidgruppe. Jedoch war dieser Anstieg für keine der Gruppen signifikant ($p>0,05$).

Tabelle 13 Serumkreatinin 7 Tage nach Koronarangiographie

	Iodixanol (n=8)	Iohexol (n=10)	Iopromid (n=10)	p-Wert
Kreatinin (mg/dl)	1,9±0,4	1,64±0,5	1,81±0,4	>0,05
eGFR (ml/min * 1,73 m ²)	31,83±7,45	37,99±11,20	34,53±10,69	0,0627
Absolute Kreatininänderung				0,4662
<0.5 mg/dl	7 (87,5%)	9 (90%)	7 (70%)	
≥0.5 mg/dl	1 (12,5%)	1 (10%)	3 (30%)	
Absolute Kreatininänderung (mg/dl)	0,23±0,35	0,11±0,44	0,32±0,29	0,2096
Relative Kreatininänderung				0,1439
<25%	6 (85,7%)	8 (80%)	4 (44,4%)	
≥25%	1 (14,3%)	2 (20%)	5 (55,6)	
Relative Kreatininänderung	0,15±0,22	0,08±0,29	0,23±0,22	0,1720

Da keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung des Serum-Kreatinins vom Ausgangswert gefunden wurden, wurden die Behandlungsgruppen gebündelt, um eine Korrelationsanalyse zwischen der absoluten Veränderung des Serum-Kreatinins und der Jodkonzentration durchzuführen. Wie in Tabelle 14 ersichtlich, konnte kein relevanter Zusammenhang gefunden werden.

Tabelle 14 Korrelation zwischen Kreatinin und Jod

	Kreatininänderung absolut	AUC Jod (arteriell)	AUC Jod (venös)
Kreatininänderung absolut	1.00	0.09	0.18
AUC Jod (arteriell)	0.09	1.00	0.43
AUC Jod (venös)	0.18	0.43	1.00

In der Varianzanalyse konnte kein Einfluss der unterschiedlichen Kontrastmitteltypen, der applizierten KM-Menge, der Ejektionsfraktion, des Alters oder des Geschlechts der Patienten auf die absolute Zunahme des Serum-Kreatinins aufgezeigt werden. Keiner dieser untersuchten Faktoren zeigte sich statistisch signifikant ($p > 0,05$).

Postinterventionelle Komplikation

Als postinterventionelle Komplikationen wurden die Dauer der Hospitalisierung und die Notwendigkeit einer Hämodialyse bewertet. 7 Tage nach der Untersuchung waren noch 8 der 30 Patienten hospitalisiert. Zwei in der Iodixanol-, fünf in der Iohexol- und einer in der Iopromid-Gruppe. Kein Patient benötigte innerhalb des Beobachtungszeitraumes eine Dialyse (Tabelle 15).

Tabelle 15 Hospitalisierung nach 7 Tagen und Dialyse

	Iodixanol (n=9)	Iohexol (n=11)	Iopromid (n=10)	p-Wert
Hospitalisierung nach 7 Tagen	2 (22%)	5 (45,5%)	1 (10%)	0,1991
Dialyse	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	----

Renale Hämodynamik - Nierenarterienflussgeschwindigkeit

Die Baseline-Werte der Nierenarterienflussgeschwindigkeit variierten deutlich von 30,4 bis 39,8 cm/s zwischen den Gruppen, wobei in der Iodixanolgruppe die geringste und in der Iopromidgruppe die höchste basale Geschwindigkeit gemessen wurde. In jeder der Gruppen kam es (absolut betrachtet) zu einem leichten Abfall der Flussgeschwindigkeit über die Untersuchungszeit (siehe Tabelle 16), welcher jedoch gruppenübergreifend nicht signifikant ausfiel ($p>0,05$).

Die Änderungen zum Baseline-Wert sind in Abbildung 10 zu sehen. Es wird deutlich, dass es interindividuell auch innerhalb der Behandlungsgruppe im Verlauf der Untersuchung zu einer sehr heterogenen hämodynamischen Antwort nach den Kontrastmittelgaben kam.

Tabelle 16 Nierenarterienflussgeschwindigkeit (absolut) und Änderung zu Baseline

	Zeitpunkt	Iodixanol	Iohexol	Iopromid
Flussgeschwindigkeit (cm/s)	Baseline	30,43±12,7	38,29±26,8	39,84±11,1
	Nach LVA	30,06±13,9	36,99±19,7	38,61±15,8
	Nach Koro	28,61±14,1	35,62±21,7	36,24±13,9
Änderung zu Baseline (cm/s)	Baseline			
	Nach LVA	-0,38±6,4	-1,3±9,9	-1,23±7,9
	Nach Koro	-1,82±7,5	-2,67±9,2	-3,6±6,9

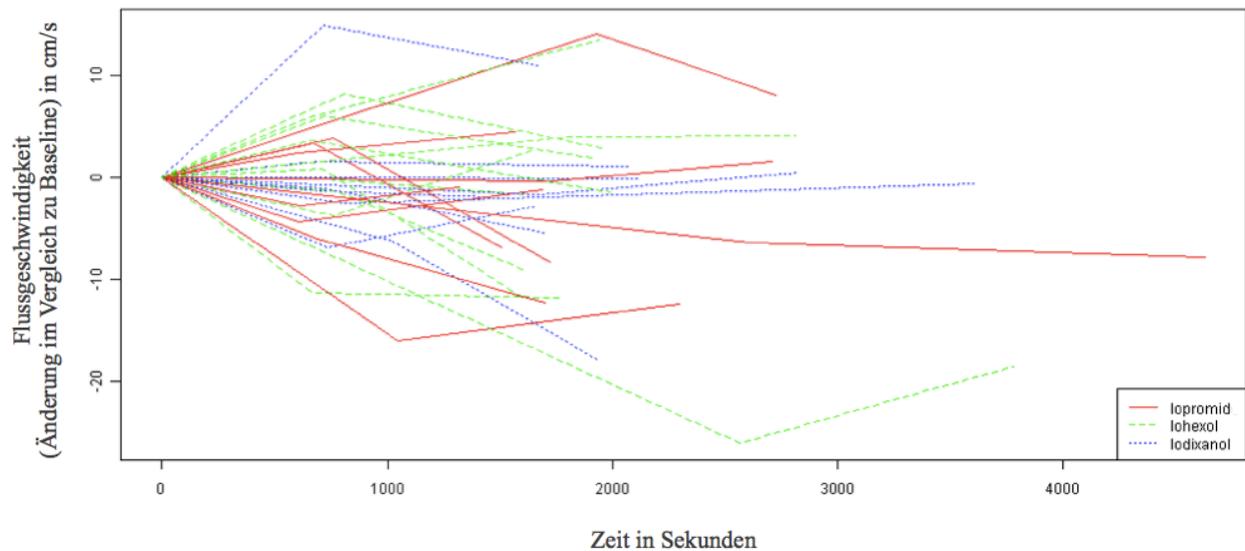
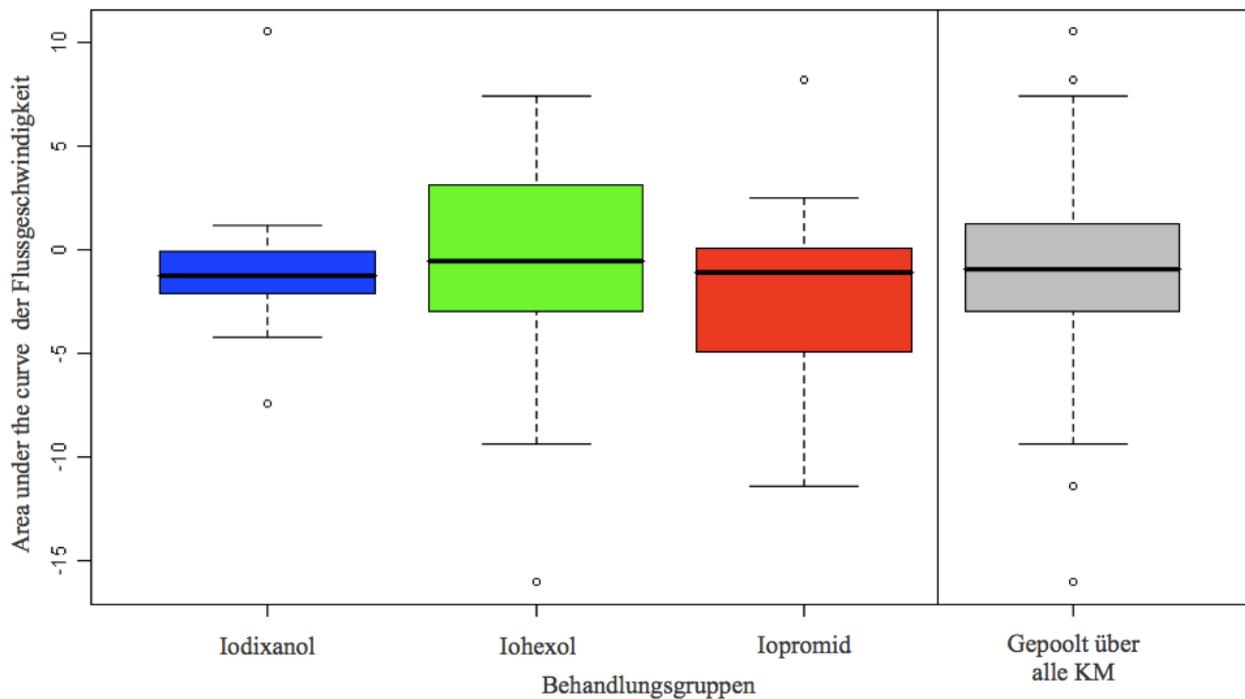


Abbildung 10 Änderung der Flussgeschwindigkeit im zeitlichen Verlauf und zu Baseline (jeder Graph entspricht einem Patienten)

Um standardisierte Werte vergleichen zu können, wurden wie oben beschrieben die AUC gebildet. Es zeigte sich, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bestand ($p=0,8743$). Die Veränderung zu den Baseline-Werten fiel in keiner der Gruppen signifikant aus ($p>0,05$). In Abbildung 11 sind die AUC der Kontrastmittelgruppen graphisch als Boxplots wiedergegeben (siehe dazu auch Tabelle 17); die Ergebnisse wurden im Rahmen einer Posterpräsentation vorgestellt [71].



**Abbildung 11 AUC der Flussgeschwindigkeit als Boxplots
modifiziert nach Dümichen et al [71]**

Tabelle 17 AUC der Änderung der Flussgeschwindigkeit zu Baseline

Behandlungsgruppe	Median (Q25/Q75)	Min	Max	p-Wert
Gesamt (n=30)	-0,96 (-2,96/1,27)	-16,04	10,55	>0,05
Iodixanol (n=9)	-1,22 (-2,10/-0,03)	-7,40	10,55	>0,05
Iohexol (n=10)	-0,53 (-2,95/3,14)	-16,04	7,42	>0,05
Iopromid (n=11)	-1,04 (-4,31/-0,01)	-11,37	8,22	>0,05

In einer Varianzanalyse konnte kein Einfluss der unterschiedlichen Kontrastmitteltypen, der applizierten KM-Menge oder der Ejektionsfraktion auf die AUC der Flussgeschwindigkeit aufgezeigt werden. Keiner dieser untersuchten Faktoren zeigte sich statistisch signifikant ($p > 0,05$).

Diskussion

Der Einsatz nicht-ionischer Kontrastmittel bei diagnostischen und therapeutischen Interventionen, einschließlich Koronarangiographien, nimmt stetig zu. Dadurch nimmt entsprechend die Rate an Nebenwirkungen zu. Hierunter fällt auch die Kontrastmittel induzierte Nephropathie. In der Vergangenheit wurde davon ausgegangen, dass ca. 11% eines im Krankenhaus erworbenen akuten Nierenversagens auf eine CIN zurückzuführen sei. Damit wurde die CIN als dritthäufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen bei hospitalisierten Patienten angesehen [11, 12]. In aktuellen Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass die Inzidenz des akuten Nierenversagens bei hospitalisierten Patienten auch ohne vorherige Kontrastmittelgabe ähnlich erhöht ist [13].

Die Pathogenese ist nicht vollständig verstanden und noch Gegenstand der aktuellen Forschung. Angenommen wird ein multifaktorielles Geschehen aus direkter Toxizität am Tubulusepithel und einer transienten regionalen Ischämie mit anschließendem Reperfusionsschaden. Dabei scheint die Reduktion der renalen Perfusion neben Mikrozirkulationsstörungen und Hypoxie ein entscheidender Faktor zu sein.

Um eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie insbesondere bei Patienten mit einem erhöhten Risiko zu verhindern, können gewisse präventive Maßnahmen unternommen werden. Hierzu zählt unter anderem die Wahl des geeignetsten Kontrastmitteltyps. Diesbezüglich wurden schon viele Studien durchgeführt. In der Mehrzahl der Fälle lag der Fokus auf dem postinterventionellen Kreatininanstieg als Surrogatparameter für die Entwicklung einer CIN. Die pathogenetischen Zusammenhänge wurden dabei häufig nicht mitbeurteilt.

Ziel der vorliegenden randomisierten, doppelblinden Studie war es den direkten hämodynamischen Effekt verschiedener in der medizinischen Diagnostik aktuell verwendeter Kontrastmitteltypen auf die renale Perfusion bei Risikopatienten für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie zu untersuchen. Die Messung der renalen Blutflussgeschwindigkeit erfolgt mittels einer intraarteriellen Dopplerflusssonde in der rechten Nierenarterie.

Folgende zwei Hauptergebnisse konnten erhoben werden:

1. Bei dem Vergleich verschiedener Kontrastmitteltypen (IOKM vs. NOKM) konnte bezüglich der renalen Hämodynamik kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden
2. Im Verlauf der Herzkatheteruntersuchung kam es zu einer stetigen Abnahme der Blutflussgeschwindigkeit in der Nierenarterie. Diese fiel nur bei einzelnen Patienten

signifikant aus und geschah interindividuell und unabhängig von dem verwendeten Kontrastmittel.

Nachfolgend erfolgt die Diskussion der in der vorliegenden Studie erhobenen Ergebnisse, die Bewertung des angewandten Messverfahrens und die Beurteilung der Verwendbarkeit des Surrogatparameters Kreatinin.

Bewertung des primären Endpunktes - Renale Hämodynamik

Die Baseline-Werte der Nierenarterienflussgeschwindigkeit variierten deutlich von 30,4 bis 39,8 cm/s zwischen den Gruppen, wobei in der Iodixanolgruppe die geringste und in der Iopromidgruppe die höchste basale Geschwindigkeit gemessen wurde. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Diese Messwerte entsprechen anderen Studienergebnissen. Bei Manoharan et al. lag die durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit vor Untersuchungsbeginn bei 33 ± 5 cm/s [68], bei Beregi et al. bei 31 ± 12 und 35 ± 13 cm/s (in der rechten und linken Nierenarterie) [73].

Zudem lagen die Ergebnisse innerhalb eines Messwerte-Bereichs, für den im Vorfeld tierexperimentell eine (nahezu) lineare Korrelation zwischen RBF_{CG} und RBF festgestellt werden konnte [67]. Dies erlaubte die Beurteilung des renalen Blutflusses durch die direkte Messung des RBF_{CG}.

Nach Kontrastmittelapplikation kam es intraindividuell zu unterschiedlichen hämodynamischen Reaktionen. Es konnte sowohl ein Anstieg, als auch ein Abfall der Flussgeschwindigkeit beobachtet werden. Jedoch kam es bei keinem Patienten zu einem ausgeprägten raschen Abfall der RBF_{CG}; insbesondere auch nicht nach der Applikation einer größeren Kontrastmittelmenge, wie dem initialen Bolus (40 ml) zur Laevokardiographie. Vielmehr kam es im Verlauf der Untersuchung in allen drei Kontrastmittelgruppen zu einem graduellen Abfall der RBF_{CG}. Bei einzelnen Patienten sogar zu einem signifikantem Abfall. Dieser Effekt war jedoch gruppenübergreifend und konnte keinem Kontrastmitteltyp zugeordnet werden. Damit konnte die Nullhypothese nicht widerlegt werden.

Diese Reaktion steht dem biphasischen Modell entgegen, welches tierexperimentell nach Kontrastmittelapplikation beobachtet werden konnte [36-38, 40].

Beim Menschen konnten unterschiedliche hämodynamische Reaktionen beobachtet werden. Weisberg et al. beobachteten in den ersten Minuten nach KM Applikation einen sofortigen Anstieg des renalen Blutflusses (RBF), welcher im Verlauf weiter (signifikant) zunahm. Nur bei einem Viertel der Patienten kam es zu einer biphasischen Antwort und nur bei einem Patienten fiel die RBF direkt ab [41]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse werfen die Frage auf, weshalb so differierende Reaktionen nach Kontrastmittelgabe an der Niere detektiert werden konnten. Da das Phänomen der biphasischen Reaktion fast ausschließlich bei Tieren beobachtet werden konnte, erscheint ein speziesspezifischer Effekt möglich.

Andererseits könnte der Umstand darin begründet liegen, dass in den aufgeführten Studien mit Nachweis einer biphasischen Antwort ausschließlich ionische Kontrastmittel verwendet wurden. Sowohl beim Menschen, als auch im Tiermodell kamen neben indirekten Messverfahren (PAH-Clearancemessungen) auch direkte Messverfahren (Thermodilution in der Nierenvene, Blutflusstransducer an der Nierenarterie) zum Einsatz.

Eine weitere Ursache könnte in einer veränderten Reaktionsfähigkeit durch vorgeschädigte Nieren, zum Beispiel beim Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz durch gestörte Autoregulationsmechanismen, liegen. Möglicherweise tritt dieser Effekt am deutlichsten beim Vorliegen einer diabetischen Nephropathie auf. Dies könnte die höheren Inzidenzraten einer CIN bei gleichzeitig vorbestehender Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus erklären [20], da dann die Wahrscheinlichkeit einer diabetischen Nephropathie erhöht ist, auch wenn sie im Vorfeld nicht durch eine histologische Untersuchung bestätigt wurde.

Zusätzlich haben diverse Medikamente einen Einfluss auf die Nierenfunktion. Zum Beispiel begrenzen nichtsteroidale Antirheumatika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und Renin-Inhibitoren die Kompensation der renalen Perfusion und Diuretika hemmen bei Hypovlämie eine kompensatorische Vaskonstriktion des Vas efferens. Die Begleitmedikation wurde in dieser Arbeit nicht ausreichend genau erfasst und ist nicht in die Beurteilung der Nierenfunktion mit eingegangen.

Eine andere Frage ist, wieso die vasokonstriktorische Wirkung graduell und scheinbar verzögert auftritt, also nicht direkt nach der Bolusgabe von 40 ml KM zur LVA. Möglicherweise muss zunächst eine gewisse Schwelle der kumulativ toxischen Dosis des Kontrastmittels überschritten werden. Bei der Vasokonstriktion könnte es sich um eine sekundäre Antwort auf einen intrarenalen Zellschaden, eine zunehmende Hypoxie oder eine Reaktion an der Macula densa handeln, wodurch eine Reaktionskaskade ausgelöst und aufrechterhalten wird.

Dabei kam es scheinbar nicht zu einer Vasokonstriktion der Vasa afferentia, da sich der Gefäßwiderstand der A. renalis im Verlauf der Untersuchung nicht signifikant veränderte.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, scheinen die Reaktionen in einer nachgeschalteten Ebene zu erfolgen; zum einen durch eine Umverteilung der Durchblutung vom Nierenmark zur Nierenrinde [44], zum anderen durch eine Mikrozirkulationsstörung im Bereich der Vasa recta. So konnte durch Sendeski et al. nach lokaler Kontrastmittelgabe in isolierten Vasa recta eine direkte Vasokonstriktion infolge endothelialer Dysfunktion aufgrund der Zytotoxizität an Endothelzellen beobachtet werden. Dadurch kam es konsekutiv zu einer Flussabnahme in den Vasa recta [74]. Hieraus resultiert durch einen Rückstau ein verminderter Zustrom über das zuführende Organgefäß, die A. renalis, in die Niere, welches wiederum eine Abnahme der renalen Blutflussgeschwindigkeit im Untersuchungsverlauf nach sich ziehen könnte.

Beurteilung der Methode und Vergleich mit anderen Methoden

Die Messung der renalen Blutflussgeschwindigkeit mittels intraluminale Dopplersonographie als Surrogatparameter des renalen Blutflusses ist ein sicheres, zeitlich hoch-auflösendes Verfahren.

Die Platzierung der Messsonde war bei der Mehrheit der Patienten leicht durchführbar. Ausnahmen bildeten anatomische Besonderheiten wie ein Abknicken der Beckenarterien, was bei zwei von 33 Patienten der Fall war und zu einem Abbruch der Untersuchung sowie Studienausschluss führte. Trotz invasiver Technik erlaubt die geringe Größe der Messsonde von 0,33 mm den Einsatz mit einem nur geringen additiven Risiko; insbesondere dann, wenn sie an eine Koronarangiographie gekoppelt ist und derselbe Gefäßzugang (Schleuse) verwendet werden kann. Dadurch ist die Untersuchung nur mit einem geringen zeitlichen und methodischen Mehraufwand verbunden.

Eine weitere Limitierung der Dopplerflussmessung in der Nierenarterie besteht bei dem Vorliegen einer Nierenarterienstenose, da durch Verwirbelungen des Blutflusses und poststenotischen Druckabfall mit dieser Methode die Nierenperfusion nicht realistisch erfasst werden kann. Bei einem der teilnehmenden Patienten wurde eine Nierenarterienstenose während der Untersuchung detektiert, welche sich erst während der ersten Messung durch ein stenostypisches Flussprofil darstellte. Bei diesem Patienten wurde die Untersuchung abgebrochen und er wurde von der Studie ausgeschlossen.

Während den Messungen kam es zu keinen Gefäßkomplikationen

Es gibt auch weitere invasive und nicht-invasive Verfahren, um den renalen Blutfluss zu messen. Zu den invasiven Verfahren zählt die Nierenvenenthermodilution. Initial wurde die Methode der Thermodilution zur Messung des Herzzeitvolumens entwickelt [75]. Bei der Nierenvenenthermodilution ist die Sondierung einer Nierenvene notwendig. Eine Lösung mit vorgegebener Temperatur wird nierennah injiziert, welche in Richtung unterer Hohlvene fließt. Dabei kommt es durch die Vermischung der injizierten Lösung mit dem Blut zu einer Temperaturänderung der Flüssigkeiten. Über die Differenz der Temperaturänderung und dem Abstand des Injektions- und Messpunktes kann die Flussgeschwindigkeit berechnet werden. Dieses Verfahren wurde hinsichtlich der Korrelation mit dem RBF in kleineren Studien untersucht, konnte aber wegen mangelnder Reproduzierbarkeit der Messergebnisse nicht in den klinischen Alltag etabliert werden [76-78].

Als nicht-invasives Verfahren steht die transkutane Dopplersonographie der intravasalen Dopplersonographie gegenüber. Ein deutlicher Nachteil besteht hier in einer häufigen eingeschränkten Darstellbarkeit und Beurteilbarkeit durch subcutanes Fettgewebe, Muskelgewebe oder Darmgasüberlagerungen. Oftmals lässt sich zwar ein Dopplersignal ableiten, die Nierenarterie aber nicht bildmorphologisch im Abgangsbereich aus der Aorta einsehen. Dies führt dann möglicherweise zu nicht bemerkten Winkeleffekten, was wiederum zu deutlichen Messfehlern führen kann, da die Blutfließgeschwindigkeiten stark winkelabhängig sind [79, 80]. Bei der intraluminalen Messung bestehen zudem keine Impedanzunterschiede, da sich die Messsonde direkt in dem zu messenden Medium, dem Blut, befindet. Die Untersuchungsergebnisse werden stark von der Erfahrung des Untersuchers beeinflusst.

Die Bestimmung des renalen Blutflusses mittels Phasenkontrast-MRT ist auch ein nicht-invasives Verfahren, unabhängig von der Nierenfunktion und strahlenfrei [81-83]. Es ist jedoch keine wiederholte dynamische Untersuchung möglich und bei bestimmten Metallimplantaten im Körper nur eingeschränkt anwendbar. Insbesondere ist auch keine zeitnahe Messung nach Kontrastmittelgabe (während Koronarangiographie) möglich.

Zu den anderen nicht-invasiven Methoden gehören verschiedene Clearance-Bestimmungen. Die renale Clearance beschreibt das Plasmavolumen, welches von einer bestimmten Substanz pro Zeiteinheit durch die Nieren befreit wird. Darunter fallen die Paraaminohippursäure(PAH)-Clearance und die ¹³¹Iod-Hippuran-Clearance.

Die PAH wird intravenös infundiert und von der Niere glomerulär filtriert und sezerniert. Anschließend wird die Paraaminohippursäure im Serum und Urin bestimmt und das Harnzeitvolumen über 24 Stunden gemessen. Mittels entsprechender Formel kann der renale

Plasmafluss bestimmt werden, welcher unter Berücksichtigung des Hämatokrits in den renalen Blutfluss umgerechnet werden kann [84]. Dieses Verfahren setzt eine für den Untersuchungszeitraum stabile Nierenfunktion voraus und ist bei Anurie gar nicht durchführbar. Bei der dynamischen Nierenszintigraphie wurde lange Zeit ^{131}I -Hippuran verwendet. Das radioaktive Isotop wird intravenös injiziert. Nach einigen Minuten werden dann das Anfluten und Abfluten durch die Aktivitätsbestimmung im Plasma und wiederholte Aufnahmen mit einer Gammakamera gemessen [85]. Der Nachteil dieses Verfahrens liegt eindeutig in der hohen lokalen Strahlenexposition bei einer langen Halbwertszeit von 8 Tagen. Zunehmend erfolgt die Untersuchung mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Mercaptoacetyltriglycerin ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG₃) mit vergleichsweise verbesserter Bildqualität, geringeren Strahlenbelastung und einer Halbwertszeit von 6 Stunden [86].

Ausgenommen der Thermodilution haben alle genannten Verfahren im Vergleich zur intraluminalen Messung den Nachteil, dass entweder eine indirekte Messung vorgenommen wird oder sie so zeitlich verzögert anwendbar sind, dass die hämodynamische Reaktionen innerhalb weniger Minuten nicht erfassbar sind.

Somit ist das hier angewendete Verfahren das einzige, das unabhängig von der aktuellen Nierenfunktion eine zeitlich hochauflösende Erfassung der globalen Nierenperfusion erlaubt.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die intravasale Messung der Nierenflussgeschwindigkeit ein gering-invasives, sicheres und reproduzierbares Verfahren ist, jedoch bestehen Einschränkungen bezüglich Aussagekraft über die postglomerulären Abschnitte sowie intrarenaler Perfusionsunterschiede und zudem ist das Verfahren bei Nierenarterienstenosen nicht anwendbar.

Bewertung der sekundären Ergebnisse

Patientenkollektiv

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche zum Zeitpunkt des Screenings eine eingeschränkte Nierenfunktion aufwiesen. Die Kreatinin-Basiswerte lagen zwischen 1,16 und 2,28 mg/dl mit einer entsprechenden eGFR von 44,1 bis 21,2 ml/min * 1,73 m². Wie schon angemerkt gingen die häusliche Begleitmedikation und damit der Einfluss einer potentiell nephrotoxischen Medikation allerdings nicht mit in die Bewertung der Nierenfunktion mit ein.

Zum Zeitpunkt der Herzkatheteruntersuchung wurde bei allen Patienten seit 12 Stunden eine kontinuierliche Hydrierung mit 0,9%iger NaCl-Lösung durchgeführt. Durch die präinterventionelle Hydrierung wurde das Risiko eines intravasalen Volumenmangels und somit das Risiko einer prärenalen Komponente eines möglichen Nierenversagens reduziert. Die Hydrierung wurde auch nach der Untersuchung über 12 Stunden fortgeführt.

Weitere Risikofaktoren zur Entwicklung einer CIN bestanden in unterschiedliche Häufigkeit. Ein arterieller Hypertonus zu 87,9%, ein manifester DM zu 63,6%, eine bekannte KHK (Koronare Herzkrankheit) zu 69,7% und eine Herzinsuffizienz zu 66,7%. Bis auf einen arteriellen Hypertonus waren die aufgezählten Risikofaktoren in den drei Gruppen gleich verteilt. In der Iodixanol und Iohexolgruppe lag bei allen Patienten ein Hypertonus vor, in der Iopromidgruppe nur bei 66,7%. Die Verteilung ergab sich im Rahmen der Randomisierung. Jedoch zeigte sich hierdurch kein Unterschied bezüglich der hämodynamischen Antwort. Als Risikofaktor ist das Vorliegen eines arteriellen Hypertonus dennoch wichtig, da hierdurch chronische Gefäßveränderungen und möglicherweise eine gestörte Autoregulation der Nieren vorliegen können.

Bezüglich des Blutdruckverlaufs wurden während der gesamten Untersuchungen intraindividuell sehr unterschiedliche Verläufe, insgesamt aber stabile Werte, beobachtet.

Die Patienten waren im Durchschnitt $72 \pm 9,9$ Jahre alt und eher übergewichtig (BMI (Body-mass-index) $29 \pm 4,9$ kg/m²). Mehr als die Hälfte (57,6%) waren männlich. Insgesamt kann festgestellt werden, dass es sich um ein repräsentatives Patientengut handelte, welches sich einer akuten oder auch elektiven Herzkatheteruntersuchung unterziehen muss und somit dem Risiko einer CIN ausgesetzt ist.

Dauer der Untersuchung, Kontrastmittelmenge, PCI

Die gesamte Untersuchungsdauer betrug im Median 90 (45-145) min. Es handelte sich um typische Zeitintervalle für solch eine Untersuchung. Der Kontrastmittelverbrauch lag mit 178 ml im Median über der empfohlenen Menge (LVA und Koronarangiographie im Median 110 ml) [87]. Jedoch ist hier der gesamte Verbrauch, also auch inklusive erfolgter Intervention mit aufgeführt. Die verbrauchte Menge ist vergleichbar mit der anderer Studien (NEPHRIC [14], RECOVER [88]).

Das Risiko eine CIN zu entwickeln ist dosisabhängig. Mit Blick auf den Mehranscore [18] fällt jedoch die geringe Gewichtung der Kontrastmittelmenge auf das Gesamtrisiko auf. Pro 100 ml verbrauchten Kontrastmittels wird ein Score-Punkt vergeben.

Kontrastmittelbelastung

Die Jodkonzentration wurde als objektives Maß für die Kontrastmittelbelastung herangezogen. Die Kontrastmittelmenge allein ist nicht aussagekräftig, da die effektive Jodkonzentration, welche im Blut erreicht wird, entscheidend ist. Der Jodgehalt von Iodixanol liegt mit 320 mg/ml nur gering höher als der von Iohexol und Iopromid (300 mg/ml) und ist somit gut vergleichbar. Nach intravasaler KM-Applikation stieg die Jodkonzentration im renovenösen und arteriellen Blut sukzessive an. Die Konzentration im arteriellen Blut lag aufgrund der noch nicht erfolgten renalen Elimination deutlich höher als im reno-venösen Blut.

Wie in Abbildung 5 ersichtlich, kam es bei zwei Probanden bei der ersten Iod Bestimmung scheinbar zu einem Abfall der Iodkonzentration im Vergleich zum Ausgangswert. Es handelt sich um eine Verwechslung der Baselineprobe mit der Probe nach LVA. Ansonsten käme es auch hier, wie bei den anderen Probanden zu einem Anstieg über die Zeit. Insgesamt hatte dies aber keinen relevanten Einfluss auf das Endergebnis.

Herzleistung und systemische Kreislaufparameter

Wenn man von einer intrarenalen Vasokonstriktion als möglicher Ursache einer CIN ausgeht, war diese jedoch, gemessen am arteriellen Mitteldruck und ZVD, unabhängig von der systemischen Kreislafsituation. Der arterielle Mitteldruck und ZVD lagen während der gesamten Untersuchung im normwertigen Bereich und blieb weitestgehend konstant. Insbesondere ein stärkerer Blutdruckabfall konnte in keiner der Gruppen nachgewiesen werden.

Auffällig war, dass in der Iopromidgruppe durchgehend ein höherer ZVD und ein niedrigerer arterieller Mitteldruck sowie ein niedrigerer renal-arterieller Widerstand im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen herrschten. Ein signifikanter Unterschied zu den beiden anderen Gruppen bestand jedoch nicht. Der niedrigere arterielle Mitteldruck könnte auf den geringeren Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie in der Iopromidgruppe zurückzuführen sein (siehe Tabelle 4).

In der Studie von Mehran et al. wird die Bedeutsamkeit des (mittleren) arteriellen Blutdrucks auf die Nierendurchblutung und somit Nierenfunktion deutlich. Die Arbeitsgruppe konnte aufzeigen,

dass hämodynamisch relevante Kreislaufreaktionen insgesamt den stärksten Einfluss auf einen Kreatininanstieg und damit eine CIN nach Kontrastmittelgabe im Rahmen einer Koronarangiographie haben [18].

Nierenfunktion im Verlauf

Um das Risiko der Entwicklung einer CIN zu bestimmen, wurde der Mehran-Score [18] berechnet. Bei dem vorliegenden Patientenkollektiv lag das errechnete Risiko bei 26%. Tatsächlich kam es bei 20% zu einem Kreatininanstieg um $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb 48 h nach der Koronarangiographie (siehe Tabelle 12 und Tabelle 13) und bei 17,8% nach 7 Tagen.

Ähnlich verhält es sich mit der Inzidenzrate nach Rudnick et. al. bezogen auf die Risikofaktoren. Die Arbeitsgruppe gab eine prozentuale Spanne von 12,2% (Patienten mit Niereninsuffizienz ohne Diabetes mellitus) bis 33,3% (Patienten mit Niereninsuffizienz und DM) an [20]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie liegen innerhalb dieses Bereiches. Jedoch haben die erhobenen Ergebnisse nur einen beschreibenden Charakter, da bei unvollständigen Verlaufskreatininwerten und deutlich zu geringer Fallzahl die Ergebnisse nur orientierend gewertet werden können.

Die Korrelationsanalyse zwischen der absoluten Kreatininänderung und der renovenösen sowie arteriellen Jodkonzentration als Maß der Kontrastmittelbelastung konnte keinen relevanten Zusammenhang aufzeigen. Dies entspricht der Annahme, dass die Kontrastmittelmenge, zumindest innerhalb eines bestimmten Bereichs, von eher untergeordneter Bedeutung für die Entwicklung einer CIN ist und andere Einflussfaktoren mehr Gewicht besitzen (Mehran-Score [18]).

Auch in der Varianzanalyse konnte kein Einfluss der unterschiedlichen Kontrastmitteltypen, der applizierten KM-Menge, der Ejektionsfraktion, des Alters oder des Geschlechts der Patienten auf die absolute Zunahme des Serum-Kreatinins aufgezeigt werden.

Beurteilung der Anwendbarkeit der Definition CIN

Wie schon in der Einleitung beschrieben ist die genaue Pathogenese der CIN noch unklar und es gibt bis heute keine allgemein gültige Definition der CIN. Daher ist durch den Gebrauch unterschiedlicher Definitionen eine direkte Vergleichbarkeit unterschiedlicher Studien häufig nicht möglich. Insbesondere ein Vergleich in großen Metaanalysen ist hierdurch erschwert.

Zudem lassen sich schon bei gesunden Probanden, auch ohne dass ein Kontrastmittel verabreicht wurde oder andere Veränderungen eingetreten sind, variable Kreatininwerte beobachten. Es bestehen tägliche intra- und interindividuelle Schwankungen, sowie analytische Varianzen bei der Laborbestimmung [89], so dass nicht jeder Kreatininanstieg oder -abfall gleich als pathologisch gewertet werden kann. Formal haben viele hospitalisierte Patienten schon hierdurch den Nachweis eines akuten Nierenversagens. Dieses kann durch Infekte, Hypotension unterschiedlicher Ursache, Hypovolämie, nephrotoxische Wirkung von im Krankenhaus konsequent eingenommener Vormedikation oder Einnahme neu verordneter Medikamente noch aggraviert werden [90, 91]. Besteht nun noch zusätzlich eine Kontrastmittelexposition, kann eine Verschlechterung der Nierenfunktion nicht allein auf eine CIN zurückgeführt werden.

Auffallend sind auch deutlich geringere CIN-Inzidenzen nach intravenöser Applikation von KM [92, 93] verglichen mit einer intraarteriellen Applikation. Die Ursache ist am ehesten in einer stärkeren renalen Belastung nach intraarterieller Gabe zu sehen, insbesondere dann, wenn das arterielle Blut anschließend die Nieren durchfließt, wie bei einer LVA, einer Angiographie der Nieren oder der suprarenalen Aorta, da 25 % des Herzzeitvolumens und damit das Blut „unverdünnt“ durch die Nieren fließt. Nach intravenöser Kontrastmittelgabe kommt es zunächst zu einer stärkeren Vermischung des Kontrastmittels mit dem übrigen Blutvolumen, so dass in dem die Niere durchströmenden Blut niedrigere Kontrastmittelkonzentrationen vorherrschen.

Eine weitere Ursache könnte in dem deutlich unterschiedlichen Patientenkollektiv liegen. So sind Patienten, welche sich einer intraarteriellen Kontrastmittelbelastung unterziehen vermeintlich häufiger vaskulär oder kardial vorerkrankt (Becken-Bein-Angiographie bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Koronarangiographie bei Koronarer-Herzkrankheit). Dadurch ist anzunehmen, dass bei diesen Patienten insgesamt häufiger Risikofaktoren wie eine chronische Niereninsuffizienz und/oder ein Diabetes mellitus vorliegen. Zudem kann es durch Katheter-Manipulation an der Aorta zu Ablösung von Cholesterolembolien kommen, welche einen zusätzlichen Schaden an den Nieren verursachen können. In der vorliegenden Studie bestand jedoch kein Hinweis hierauf. In der Nachbeobachtung (körperliche Untersuchung) konnten bei keinem der Patienten periphere Embolien nachgewiesen werden.

Bei Patienten, welche intravenös Kontrastmittel erhalten, wird meist eine Computertomographie (intravenöse Ausscheidungsurographie, Fokussuche bei unklarer Infektsituation) durchgeführt. Laut McCullough sind diese Patienten häufig jünger, haben seltener einen Diabetes mellitus und

einen geringeren Ausgangskreatininwert [94], was insgesamt ein niedrigeres Risikoprofil darstellt.

Daher scheint ein direkter Vergleich zwischen intravenöser und intraarterieller Kontrastmittelapplikation, schwierig, da die allgemeinverwendeten CIN-Definitionen die verschiedenen Applikationsformen nicht berücksichtigen.

Insgesamt kann die oben genannte Definition einer CIN nicht verallgemeinernd bei allen Kontrastmittelapplikationen angewandt werden. Speziell bei einer Koronarangiographie, bei der es gerade in Akutsituationen, wie bei einem akuten Myokardinfarkt, zu möglichen systemischen Kreislaufreaktionen kommen kann, scheint die Anwendbarkeit begrenzt. Daher sollte eventuell die Entwicklung einer neuen diagnostikspezifischen Definition erfolgen.

Vergleich isoosmolarer und niedrigosmolarer Kontrastmittel

Zu den aktuell verwendeten NOKM zählen folgende nicht-ionische Monomere: Iopromid (Ultravist®), Iohexol (Omnipaque™), Iobitridol (Xenetix®), Ioversol (Optiray®), Iopamidol (Niopama®) und Iopentol (Imagopaque™). Die Osmolalität liegt deutlich über der des Blutes. Die Iodkonzentration liegt um 300 mg/ml.

Das einzige zur intravasalen Anwendung zur Verfügung stehende IOKM, ein nicht-ionisches Dimer, ist Iodixanol (Visipaque™). Die Osmolalität gleicht der des Blutes. Jedoch kommt es durch die Bildung des Dimers zu einer deutlich höheren Viskosität als bei den NOKM. Die Iodkonzentration liegt bei 320 mg/ml.

Im Verlauf der letzten Jahre sind sehr viele Studien und auch mehrere Metaanalysen durchgeführt worden, welche sehr heterogene Ergebnisse bezüglich eines Benefits durch IOKM vergleichen mit NOKM hervorgebracht haben. In allen Studien mit intravasaler (i.a. oder i.v.) Kontrastmittelapplikation wurde Iodixanol als IOKM verwendet.

In den ersten vergleichenden Studien in den 1990er Jahren zwischen IOKM (Iodixanol) und NOKM (in beiden Studien Iohexol) konnte bei niereninsuffizienten Patienten weder bei der intravenösen Anwendung [93], noch bei der intraarteriellen Anwendung [95] ein signifikanter Unterschied bezogen auf eine der heute gültigen CIN Definitionen aufgezeigt werden.

Die 2003 von Aspelin et al. publizierte NEPHRIC-Studie zeigte erstmals einen signifikanten Benefit von IOCM gegenüber NOKM auf. Aspelin et al. postulierten eine allgemeingültige

Überlegenheit der IOKM gegenüber NOKM. Eingeschlossen wurden chronisch niereninsuffiziente Patienten mit einer eGFR von ≤ 60 ml/min/1,73 m² und Diabetes mellitus, welche sich einer Koronarangiographie oder peripheren Angiographie unterzogen. Eine CIN trat in der Gruppe der NOKM in 26% und in der Gruppe der IOKM zu 3% auf. Verwendet wurden das IOKM Iodixanol und das NOKM Iohexol. Kritikpunkte an dieser Studie war zum einen die geringe Fallzahl (n=129) und zum anderen die scheinbar geringe CIN-Inzidenz von 3% in der Iodixanol-Gruppe. In nachfolgenden Studien wurden insgesamt deutlich höhere CIN-Inzidenzen nach der Verwendung von Iodixanol beobachtet [88, 95, 96]. Zudem bestand eine ungleiche Gruppenverteilung zuungunsten von Iohexol.

Auch in einer weiteren Studie von 2006, die RECOVER-Studie von Jo et al., zeigte einen Benefit für IOKM gegenüber NOKM (CIN: IOKM 7,9% vs. NOKM 17%). Hierdurch wurden die Ergebnisse der NEPHRIC Studie zwar bestätigt, jedoch handelte es sich bei dem verwendeten NOKM (Ioxaglat) um ein ionisches KM, wodurch eine direkte Vergleichbarkeit nicht gegeben war.

Im gleichen Jahr erschien eine Metaanalyse [97] über 16 randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien. Verglichen wurden Iodixanol mit verschiedenen NOKM bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder beiden Risikofaktoren. Anhand der gepoolten Daten von 2727 Patienten konnte gezeigt werden, dass die Verwendung des IOKM Iodixanol vor allem bei Patienten mit CKD oder CKD und DM insgesamt mit einem signifikant geringeren Kreatininanstieg und einer signifikant niedrigeren CIN-Inzidenzrate als NOKM assoziiert war. Die meisten Patienten der NOKM-Gruppe erhielten Ioxaglat (58,7%; ionisches Dimer) oder Iohexol (28,3%). Die wenigsten Iopromid oder Iopamidol (je 5,1%). Bei der Beurteilung dieser Metaanalyse müssen jedoch die signifikant höheren Kontrastmittelmengen in der NOKM-Gruppe kritisch berücksichtigt werden.

Die aufgeführten Studien und die Metaanalyse suggerierten zunächst eine geringere Nephrotoxizität durch Iodixanol verglichen mit NOKM. Sie wurden unter anderen als Argumentationsgrundlage für die 2007 erschienenen AHA/ACC Richtlinien für die Behandlung von Patientin mit instabiler Angina pectoris und Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt herangezogen. In diesen wurde die Verwendung von IOKM bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder CNI und Diabetes mellitus zunächst auch empfohlen [98].

Neben diesen Studien, welche einen Vorteil von IOKM zeigten, wurden jedoch auch Studien publiziert, welche einen Benefit bei den NOKM sahen. In einer Studie [99] von 2006 war Iodixanol verglichen mit Ioxaglat und Iohexol sogar deutlich unterlegen. In dieser wurde eine Registerauswertung von Patienten in Schweden vorgenommen, welche sich einer

Koronarangiographie unterzogen hatten. Retrospektiv wurden die Daten von 57925 Patienten ausgewertet, welche wegen eines Nierenversagens nach Koronarangiographie rehospitalisiert wurden. Wenn als Aufnahmediagnose ein akuten Nierenversagens oder Dialysepflichtigkeit vorlagen, wurde dies als Einschlusskriterium gewertet. Typische CIN Kriterien wurden nicht angewandt. Zudem waren die Gruppen sehr heterogen. Ein vorheriges Nierenversagen, instabile Angina pectoris oder ein ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt, welcher mit schweren systemischen Kreislaufreaktionen einhergehen kann, waren signifikant häufiger in der Gruppe von Iodixanol vertreten. Zudem lagen die Inzidenzen in allen Gruppen in einem sehr niedrigen, maximal einstelligem Bereich (Iodixanol 1,7%, Ioxaglat 0,8%, Iodixanol 0,9%). Dies lässt darauf schließen, dass eher Nierengesunde in dem Patientenkollektiv vertreten waren. Somit sind die Ergebnisse dieser Untersuchung für die Anwendbarkeit bei chronisch niereninsuffizienten Patienten insgesamt kritisch zu hinterfragen.

Auch bei einer Untersuchung von 2008 über CIN nach intravenöser Kontrastmittelapplikation bei Computertomographien erbrachte höhere CIN-Inzidenzen nach Iodixanolgabe verglichen mit Iomeperol einem NOKM [100].

Viele weitere Studien mit zum Teil größeren Fallzahlen und Metaanalysen konnten keine signifikante Überlegenheit von IOKM gegenüber NOKM bei der i.a. oder i.v. Anwendung aufzeigen [92, 95, 96, 101-110]. Nur bei der Verwendung von Iohexol verglichen mit Iodixanol konnten zuweilen signifikant höhere CIN-Inzidenzen nachgewiesen werden. Dies ergaben auch Metaanalysen von Heinrich et al. 2009 [109] und From et al. 2010 [108].

Schon 2009 wurden die ACCF/AHA Richtlinien dahingehend angepasst, dass für chronisch Niereninsuffiziente, ausgenommen dialysepflichtige Patienten, welche sich einer Koronarangiographie unterziehen, entweder IOKM oder ein anderes NOKM als Ioxaglat oder Iohexol empfohlen wurden [111]. 2011 wurde diese Empfehlung zur Verwendung eines speziellen Kontrastmitteltypes komplett zurückgenommen [112]. Dies wurde auch in den diesbezüglich aktuellsten Richtlinien von 2014 beibehalten [113].

Diese Empfehlung stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein. Es bestätigte sich erneut, dass keine Überlegenheit von Iodixanol als IOKM gegenüber Iohexol oder Iopromid als Vertreter der NOKM besteht.

Anmerkungen zur Verbesserung einer möglichen Folgestudie

Zur Erhöhung der Aussagekraft müsste eine größere Patientenpopulation herangezogen werden. Die Population sollte insgesamt noch sehr viel homogener werden, das heißt die Begleitmedikation sowie ggf. eine Proteinurie, eine Blutzuckertagesprofilmessung und die Bestimmung des HbA1c zur Abschätzung des Vorliegens einer diabetischen Nephropathie sollten miterfasst und ausgewertet werden. Zu diskutieren ist auch, inwiefern die hämodynamischen Werte nicht auf die Körperoberfläche der Patienten bzw. auf den Body-Maß-Index bezogen werden müssen und auch diesbezüglich Gruppen gebildet werden sollten.

Schlussfolgerung

Insgesamt lässt sich sagen, dass alle intravasalen Kontrastmittel eine potentiell nephrotoxische Wirkung haben. Daher ist eine differenzierte Indikationsstellung der Notwendigkeit der KM-Applikation von allergrößter Bedeutung. Insbesondere müssen vor allem Risikopatienten im Vorfeld identifiziert werden. Es kann keine eindeutige Empfehlung für ein bestimmtes Kontrastmittel aus der Gruppe der NOKM oder für Iodixanol als Vertreter der IOKM gegeben werden. Bezüglich der renalen Hämodynamik konnte für keines ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die RBSG in der Nierenarterie und somit Nierenperfusion nachgewiesen werden.

Auch wenn die verwendete Kontrastmittelmenge nicht den entscheidendsten Faktor ausmacht, sollte darauf geachtet werden, dass so viel wie nötig und so wenig wie möglich verabreicht wird. Der wichtigste Punkt nach der Indikationsstellung scheint aber die optimale periprozedurale Hydrierung zu sein. Diese dient zum einen dazu eine stabile Kreislaufsituation zu schaffen, um akute Blutdruckabfälle oder –schwankungen abzufangen. Zum anderen werden die Nieren „durchgespült“. Das heißt, dass die Kontaktzeit mit dem toxischen Agens und dessen Konzentration in der Niere verringert wird und die rheologischen Eigenschaften in den Nierengefäßen (Mikrozirkulation) und des Urin-Kontrastmittelgemisches in den Nierentubuli verbessert werden. Hier hat sich eine Hydrierung über 12 Stunden mit einer 0,9%igen NaCl-Lösung und einer Laufrate von 1ml/kgKG vor und nach der Intervention als optimal erwiesen.

Die vorliegende Arbeit konnte trotz eines sehr aufwendigen Designs und vieler Messparameter keine Unterscheide zwischen den hier zum Einsatz kommenden Kontrastmitteln feststellen. Was allerdings sehr gut dargestellt werden konnte war der hämodynamische Verlauf nach KM Applikation der bisher (aus tierexperimentellen Daten) als biphasisch galt, was in dieser Arbeit nicht dargestellt werden konnte. Es daher davon auszugehen, dass die „CIN“ eher als multifaktorielle „cardiovascular intervention nephropathy“ anzusehen ist, bei der unter

Verwendung eines modernen nicht-ionischen Kontrastmittels die Gesamtmenge ein ursächlicher Faktor ist, der genaue Typ jedoch nicht den Unterschied macht.

Literaturverzeichnis

1. Osborne ED, Sutherland CG, Scholl AJ, Jr. and Rowntree LG, Landmark article Feb 10, 1923: Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodid. By Earl D. Osborne, Charles G. Sutherland, Albert J. Scholl, Jr. and Leonard G. Rowntree. JAMA, 1983. 250(20): p. 2848-53.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, and Turner MB, Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2012. 125(1): p. 188-97.
3. van Buuren F, 25. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. in *Kardiologie*, 2010. p. 502-508.
4. Morcos SK and Thomsen HS, Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol*, 2001. 11(7): p. 1267-75.
5. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P and Matsuura K, Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology*, 1990. 175(3): p. 621-8.
6. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, Sattur S, Orshaw P, Yaeger K, Boura J, Aboufares A, Sporn D and Stapleton D, A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol*, 2008. 101(6): p. 812-9.
7. Mehran R and Nikolsky E, Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl*, 2006(100): p. S11-5.
8. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O and Heinz-Peer G, Contrast induced nephropathy:

- updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*, 2011. 21(12): p. 2527-41.
9. Morcos SK, Thomsen HS and Webb JA, Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol*, 1999. 9(8): p. 1602-13.
 10. McCullough PA and Sandberg KR, Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med*, 2003. 4 Suppl 5: p. S3-9.
 11. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ and Harrington JT, Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med*, 1983. 74(2): p. 243-8.
 12. Nash K, Hafeez A and Hou S, Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, 2002. 39(5): p. 930-6.
 13. Newhouse JH, Kho D, Rao QA and Starren J, Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191(2): p. 376-82.
 14. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R and Berg KJ, Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*, 2003. 348(6): p. 491-9.
 15. Berg KJ, Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol*, 2000. 34(5): p. 317-22.
 16. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT and Wang Y, Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med*, 1990. 89(5): p. 615-20.
 17. Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD and Burnett JC, Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med*, 1986. 104(4): p. 501-4.
 18. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB and Dangas G, 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): p. 1393-9.

19. Wang XC, Fu XH, Wang YB, Jia XW, Wu WL, Gu XS, Zhang J, Su JL, Hao GZ, Jiang YF, Fan WZ and Li SQ, Prediction of contrast-induced nephropathy in diabetics undergoing elective percutaneous coronary intervention: role of the ratio of contrast medium volume to estimated glomerular filtration rate. *Chin Med J (Engl)*, 2011. 124(6): p. 892-6.
20. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB and VanFossen DB, Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int*, 1995. 47(1): p. 254-61.
21. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N and Roth D, A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 1999. 130(6): p. 461-70.
22. Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, Lauri G, Cavallero A, Assanelli E, Grazi M, Moltrasio M, Marana I, Campodonico J, Discacciati A, Veglia F and Bartorelli AL, Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2010. 160(6): p. 1170-7.
23. Kiski D, Stepper W, Brand E, Breithardt G and Reinecke H, Impact of renin-angiotensin-aldosterone blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors or AT-1 blockers on frequency of contrast medium-induced nephropathy: a post-hoc analysis from the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2010. 25(3): p. 759-64.
24. Levy EM, Viscoli CM and Horwitz RI, The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*, 1996. 275(19): p. 1489-94.
25. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM, Pichard AD, Satler LF and Leon MB, 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): p. 1542-8.
26. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB and Mehran R, Contrast-induced

- nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol*, 2005. 95(1): p. 13-9.
27. Lafrance JP and Miller DR, Acute kidney injury associates with increased long-term mortality. *J Am Soc Nephrol*, 2010. 21(2): p. 345-52.
 28. Wi J, Ko YG, Kim JS, Kim BK, Choi D, Ha JW, Hong MK and Jang Y, Impact of contrast-induced acute kidney injury with transient or persistent renal dysfunction on long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Heart*, 2011. 97(21): p. 1753-7.
 29. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N and Bellandi F, Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation*, 2012. 125(25): p. 3099-107.
 30. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, Ravani P, Tonelli M, Faris P, Pannu N, Manns BJ, Klarenbach SW and Hemmelgarn BR, Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation*, 2011. 123(4): p. 409-16.
 31. Humes HD, Hunt DA and White MD, Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol*, 1987. 252(2 Pt 2): p. F246-55.
 32. Andersen KJ, Christensen EI and Vik H, Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest Radiol*, 1994. 29(11): p. 955-62.
 33. Dickenmann M, Oetli T and Mihatsch MJ, Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis*, 2008. 51(3): p. 491-503.
 34. Severini G and Aliberti LM, Variation of urinary enzymes N-acetyl-beta-glucosaminidase, alanine-aminopeptidase, and lysozyme in patients receiving radiocontrast agents. *Clin Biochem*, 1987. 20(5): p. 339-41.
 35. Nicot GS, Merle LJ, Charmes JP, Valette JP, Nouaille YD, Lachatre GF and Leroux-Robert C, Transient glomerular proteinuria, enzymuria, and nephrotoxic reaction induced by radiocontrast media. *JAMA*, 1984. 252(17): p. 2432-4.

36. Sherwood T and Lavender JP, Does renal blood flow rise or fall in response to diatrizoate? *Invest Radiol*, 1969. 4(5): p. 327-8.
37. Caldicott WJ, Hollenberg NK and Abrams HL, Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media. Evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system. *Invest Radiol*, 1970. 5(6): p. 539-47.
38. Norby LH and DiBona GF, The renal vascular effects of meglumine diatrizoate. *J Pharmacol Exp Ther*, 1975. 193(3): p. 932-40.
39. Yoshioka T, Fogo A and Beckman JK, Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int*, 1992. 41(4): p. 1008-15.
40. Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE and Fischer HW, Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol*, 1977. 12(5): p. 381-8.
41. Weisberg LS, Kurnik PB and Kurnik BR, Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int*, 1992. 41(5): p. 1408-15.
42. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G and De Nicola L, Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*, 1995. 6(5): p. 1451-8.
43. Möckel M, Radovic M, Kuhnle Y, Combe V, Waigand J, Schroder S, Dietz R, Frei U and Eckardt KU, Acute renal haemodynamic effects of radiocontrast media in patients undergoing left ventricular and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant*, 2008. 23(5): p. 1588-94.
44. Solomon R, Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int*, 1998. 53(1): p. 230-42.
45. Brezis M, Rosen S, Silva P and Epstein FH, Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *J Clin Invest*, 1984. 73(1): p. 182-90.

46. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P and Rosen S, Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int*, 1991. 40(4): p. 632-42.
47. Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, Greenfeld Z, Lechene C, Epstein FH and Rosen S, Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *J Clin Invest*, 1988. 82(2): p. 401-12.
48. Liss P, Effects of contrast media on renal microcirculation and oxygen tension. An experimental study in the rat. *Acta Radiol Suppl*, 1997. 409: p. 1-29.
49. Liss P, Nygren A, Ulfendahl HR and Erikson U, Effect of furosemide or mannitol before injection of a non-ionic contrast medium on intrarenal oxygen tension. *Adv Exp Med Biol*, 1999. 471: p. 353-9.
50. Dawson P, Cardiovascular effects of contrast agents. *Am J Cardiol*, 1989. 64(9): p. 2E-9E.
51. Kim SJ, Salem MR, Joseph NJ, Madayag MA, Cavallino RP and Crystal GJ, Contrast media adversely affect oxyhemoglobin dissociation. *Anesth Analg*, 1990. 71(1): p. 73-6.
52. Ueda J, Furukawa T, Higashino K, Takahashi S, Araki Y, Kubo K and Nakashima T, Urine viscosity after injections of iotrolan or iomeprol. *Acta Radiol*, 1997. 38(6): p. 1079-82.
53. Seeliger E, Flemming B, Wronski T, Ladwig M, Arakelyan K, Godes M, Mockel M and Persson PB, Viscosity of contrast media perturbs renal hemodynamics. *J Am Soc Nephrol*, 2007. 18(11): p. 2912-20.
54. Seeliger E, Becker K, Ladwig M, Wronski T, Persson PB and Flemming B, Up to 50-fold increase in urine viscosity with iso-osmolar contrast media in the rat. *Radiology*, 2010. 256(2): p. 406-14.
55. Ueda J, Nygren A, Hansell P and Ulfendahl HR, Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol*, 1993. 34(1): p. 83-7.

56. Sendeski M, Patzak A, Pallone TL, Cao C, Persson AE and Persson PB, Iodixanol, constriction of medullary descending vasa recta, and risk for contrast medium-induced nephropathy. *Radiology*, 2009. 251(3): p. 697-704.
57. Sendeski M, Patzak A and Persson PB, Constriction of the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, nonionic, monomeric and dimeric agents. *Invest Radiol*, 2010. 45(8): p. 453-7.
58. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P and Hewett J, A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract*, 2003. 93(1): p. C29-34.
59. Dussol B, Morange S, Loundoun A, Auquier P and Berland Y, A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2006. 21(8): p. 2120-6.
60. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S and Roskamm H, Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med*, 2002. 162(3): p. 329-36.
61. Möckel M, Bahr F, Leuner C, Kuhn H and Dietz R, [Recommendations for prevention of roentgen contrast medium-induced nephropathy]. *Z Kardiol*, 2002. 91(9): p. 719-26.
62. Fishbane S, Durham JH, Marzo K and Rudnick M, N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15(2): p. 251-60.
63. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D and Zidek W, Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med*, 2000. 343(3): p. 180-4.
64. Pannu N, Manns B, Lee H and Tonelli M, Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int*, 2004. 65(4): p. 1366-74.

65. Zagler A, Azadpour M, Mercado C and Hennekens CH, N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J*, 2006. 151(1): p. 140-5.
66. ACT Investigators, Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*, 2011. 124(11): p. 1250-9.
67. Möckel M, Scheinert D, Potapov EV, Wellnhofer E, Combe V, Nasser BA, Maier D, Meyer S, Yankah C, Hetzer R, Frei U and Eckardt KU, Continuous measurements of renal perfusion in pigs by means of intravascular Doppler. *Kidney Int*, 2001. 59(4): p. 1439-47.
68. Manoharan G, Pijls NH, Lameire N, Verhamme K, Heyndrickx GR, Barbato E, Wijns W, Madaric J, Tielbee X, Bartunek J and De Bruyne B, Assessment of renal flow and flow reserve in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 47(3): p. 620-5.
69. Hartley CJ and Cole JS, An ultrasonic pulsed Doppler system for measuring blood flow in small vessels. *J Appl Physiol*, 1974. 37(4): p. 626-9.
70. Cole JS and Hartley CJ, The pulsed Doppler coronary artery catheter preliminary report of a new technique for measuring rapid changes in coronary artery flow velocity in man. *Circulation*, 1977. 56(1): p. 18-25.
71. Dümichen M-J, Friedrich K, Kühnle Y, Vollert J, Searle J, Lüders C, Combé V, Schröder M and Möckel M, Invasive Hämodynamik unter arterieller Kontrastmittelgabe: Bedeutung für die Kontrastmittelnephropathie. 41. Jahrestagung der DGIIN. Hamburg, 10.-13. Juni 2009.
72. Jaffé M, Über den Niederschlag, welchen Pikrinsäure in normalen Harn erzeugt und eine neue Reaktion des Kreatinins. . *Z. Physiol. Chemi.*, 1886. 10: p. 391-400.
73. Beregi JP, Mounier-Vehier C, Devos P, Gautier C, Libersa C, McFadden EP and Carre A, Doppler flow wire evaluation of renal blood flow reserve in hypertensive patients with normal renal arteries. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2000. 23(5): p. 340-6.

74. Sendeski MM, Persson AB, Liu ZZ, Busch JF, Weikert S, Persson PB, Hippenstiel S and Patzak A, Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012. 303(12): p. F1592-8.
75. Fegler G, Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*, 1954. 39(3): p. 153-64.
76. Sward K, Valsson F, Sellgren J and Ricksten SE, Bedside estimation of absolute renal blood flow and glomerular filtration rate in the intensive care unit. A validation of two independent methods. *Intensive Care Med*, 2004. 30(9): p. 1776-82.
77. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF and Parrillo JE, Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest*, 1990. 98(1): p. 170-9.
78. Haywood GA, Stewart JT, Counihan PJ, Sneddon JF, Tighe D, Bennett ED and McKenna WJ, Validation of bedside measurements of absolute human renal blood flow by a continuous thermodilution technique. *Crit Care Med*, 1992. 20(5): p. 659-64.
79. Mück-Weymann M and Wuppermann T, Physiologie und Pathophysiologie des Blutflusses, in *Ultraschallkurs GefäÙe: nach den Richtlinien von DEGUM und KBV*, T. Wuppermann, Editor. 2000, Urban und Fischer: München, Jena. p. 21-34.
80. Schäberle W, Grundlagen, in *Ultraschall in der GefäÙdiagnostik: Therapieorientiertes Lehrbuch und Atlas*, W. Schäberle, Editor. 2010, Springer Verlag: Berlin. p. 1-49.
81. Schoenberg SO, Knopp MV, Bock M, Kallinowski F, Just A, Essig M, Hawighorst H, Zuna I, Schad L, Allenberg JR and van Kaick G, [Classification of hemodynamic changes in renal artery stenosis using cine magnetic resonance phase contrast flow measurements]. *Radiologe*, 1997. 37(8): p. 651-62.
82. Schoenberg SO, Bock M, Aumann S, Just A, Essig M, Floemer F, Knopp MV and van Kaick G, [Quantitative recording of renal function with magnetic resonance tomography]. *Radiologe*, 2000. 40(10): p. 925-37.

83. Sommer G, Noorbehesht B, Pelc N, Jamison R, Pinevich AJ, Newton L and Myers B, Normal renal blood flow measurement using phase-contrast cine magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*, 1992. 27(6): p. 465-70.
84. Silbernagel S, Die Nierendurchblutung, in *Lehrbuch der Physiologie*, R. Klinke and S. Silbernagel, Editors. 2001, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 295.
85. Klaesner B, Eberl A and Bubeck B, Anleitung zur Durchführung der Nierenfunktionszintigraphie. *Der Nuklearmediziner* 2003. 26(03): p. 160-68.
86. Taylor A, Jr., Eshima D and Alazraki N, ^{99m}Tc-MAG3, a new renal imaging agent: preliminary results in patients. *Eur J Nucl Med*, 1987. 12(10): p. 510-4.
87. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V, Terres W and Voelker W, Diagnostic heart catheterization. *Clin Res Cardiol*, 2008. 97(8): p. 475-512.
88. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB and Kim HS, Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2006. 48(5): p. 924-30.
89. Reinhard M, Erlandsen EJ and Randers E, Biological variation of cystatin C and creatinine. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009. 69(8): p. 831-6.
90. Wang Y, Cui Z and Fan M, Hospital-acquired and community-acquired acute renal failure in hospitalized Chinese: a ten-year review. *Ren Fail*, 2007. 29(2): p. 163-8.
91. Wen J, Cheng Q, Zhao J, Ma Q, Song T, Liu S, Wang X, Li M and Zhang X, Hospital-acquired acute kidney injury in Chinese very elderly persons. *J Nephrol*, 2013. 26(3): p. 572-9.
92. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, Heiken JP, Lepanto L, Ni ZH, Ni ZH and Nelson R, Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol*, 2006. 41(11): p. 815-21.

93. Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S, Assante M, Grynne B, Haider T, Palma LD and Faccini L, Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol*, 1998. 8(1): p. 144-7.
94. McCullough PA and Brown JR, Effects of Intra-Arterial and Intravenous Iso-Osmolar Contrast Medium (Iodixanol) on the Risk of Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Cardiorenal Med*, 2011. 1(4): p. 220-234.
95. Chalmers N and Jackson RW, Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol*, 1999. 72(859): p. 701-3.
96. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M and Moreyra AE, Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation*, 2007. 115(25): p. 3189-96.
97. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F and Tumlin J, Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*, 2006. 98(6A): p. 27K-36K.
98. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., Chavey WE, 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL and Riegel B, ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(7): p. e1-e157.

99. Liss P, Persson PB, Hansell P and Lagerqvist B, Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int*, 2006. 70(10): p. 1811-7.
100. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, Grazioli L, Bonomo L, Ni Z and Romano L, The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol*, 2008. 43(3): p. 170-8.
101. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, Stafford JL and Sherwin PF, Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am Heart J*, 2008. 156(4): p. 776-82.
102. Juergens CP, Winter JP, Nguyen-Do P, Lo S, French JK, Hallani H, Fernandes C, Jepson N and Leung DY, Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and intervention: a randomized trial. *Intern Med J*, 2009. 39(1): p. 25-31.
103. Mehran R, Nikolsky E, Kirtane AJ, Caixeta A, Wong SC, Teirstein PS, Downey WE, Batchelor WB, Casterella PJ, Kim YH, Fahy M and Dangas GD, Ionic low-osmolar versus nonionic iso-osmolar contrast media to obviate worsening nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients: the ICON (Ionic versus non-ionic Contrast to Obviate worsening Nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients) study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009. 2(5): p. 415-21.
104. Wessely R, Koppa T, Bradaric C, Vorpahl M, Braun S, Schulz S, Mehilli J, Schomig A and Kastrati A, Choice of contrast medium in patients with impaired renal function undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009. 2(5): p. 430-7.
105. Laskey W, Aspelin P, Davidson C, Rudnick M, Aubry P, Kumar S, Gietzen F and Wiemer M, Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *Am Heart J*, 2009. 158(5): p. 822-828 e3.

106. Chen Y, Hu S, Liu Y, Zhao R, Wang L, Fu G, He Q, Su X, Zheng Y, Qi X, Liu H, Wang J, Gao W, Wang M, Liu S, Zheng X, He B, Yang P, Zhou S, Gao C and Qiu C, Renal tolerability of iopromide and iodixanol in 562 renally impaired patients undergoing cardiac catheterisation: the DIRECT study. *EuroIntervention*, 2012. 8(7): p. 830-8.
107. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, Reimer D, van Beek EJ, Heiken JP and So GJ, The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191(1): p. 151-7.
108. From AM, Al Badarin FJ, McDonald FS, Bartholmai BJ, Cha SS and Rihal CS, Iodixanol versus low-osmolar contrast media for prevention of contrast induced nephropathy: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010. 3(4): p. 351-8.
109. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, Bautz W and Uder M, Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*, 2009. 250(1): p. 68-86.
110. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M and Gurm HS, The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009. 2(7): p. 645-54.
111. Kushner FG, Hand M, Smith SC, Jr., King SB, 3rd, Anderson JL, Antman EM, Bailey SR, Bates ER, Blankenship JC, Casey DE, Jr., Green LA, Hochman JS, Jacobs AK, Krumholz HM, Morrison DA, Ornato JP, Pearle DL, Peterson ED, Sloan MA, Whitlow PL and Williams DO, 2009 focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(23): p. 2205-41.
112. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Jneid H, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP and Jacobs AK, 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for

the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2011. 123(18): p. 2022-60.

113. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Jr., Ganiats TG, Holmes DR, Jr., Jaffe AS, Jneid H, Kelly RF, Kontos MC, Levine GN, Liebson PR, Mukherjee D, Peterson ED, Sabatine MS, Smalling RW and Zieman SJ, 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014. 130(25): p. 2354-94.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marie-Jo Arndt, geb. Dümichen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss verschiedener Kontrastmittel auf die renale Hämodynamik im Rahmen von Koronarangiographien 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 Betreuer, 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

Curriculum vitae

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

Publikationsliste

Posterpräsentation

Dümichen MJ, Friedrich K, Kühnle Y, Vollert J, Searle J, Lüders C, Combé V, Schröder M, Möckel M. Invasive Hämodynamik unter arterieller Kontrastmittelgabe: Bedeutung für die Kontrastmittelneuropathie. 41. Jahrestagung der DGIIN, Hamburg 10.-13. Juni 2009.

Journalpublikation

Dümichen MJ, Seeger K, Lode HN, Kühl JS, Ebell W, Degenhardt P, Singer M, Geffers C, Querfeld U. Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect.* 2012 Apr;80(4):304-9. doi: 10.1016/j.jhin.2012.01.003. Epub 2012 Feb 18.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. M. Möckel für die Überlassung des Themas der Promotion. Prof. Möckel hat mich während der langen Zeit des Entstehens dieser Arbeit mit sehr großer Ausdauer betreut und mir Anregungen sowie Ratschläge gegeben.

Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. J. Vollert und Frau Dr. K. Friedrich für die zeitweise Betreuung meiner Arbeit danken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. C. Schwenke für die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Und schließlich danke ich meinem Ehemann für die Geduld und mentale Unterstützung.