

**II. Medizinische Klinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar**

(Kommissarischer Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. (Universität Istanbul-Türkei,
UMF JASSY, Universität Athen) M.Classen, i.R.)

**Theophyllin zur Prophylaxe des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens –
eine randomisierte, prospektive, placebokontrollierte Studie**

Kathrin Ilgmann

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. U. Heemann
2. apl. Prof. Dr. P. B. Lupp

Die Dissertation wurde am 12.09.2002 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 15.01.2003 angenommen.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
I. EINLEITUNG	5
1. Anwendung von Kontrastmitteln bei bildgebenden Verfahren	5
2. Röntgenkontrastmittel	5
2.1. Einteilung der Kontrastmittel	5
2.2. Nebenwirkungen	6
2.2.1. Anaphylaktoide Reaktionen	6
2.2.2. Schilddrüsenfunktionsstörungen	7
2.2.3. Nephrotoxizität	7
2.2.4. Weitere unerwünschte Begleiterscheinungen	8
2.3. Bedeutung der Einführung neuer Kontrastmittel	8
3. Kontrastmittelnephropathie	9
3.1. Definition	9
3.2. Inzidenz	10
3.3. Risikofaktoren	10
3.4. Prognose und klinische Bedeutung	12
3.5. Pathogenese der KMN	12
3.5.1. Tubuläre Toxizität	13
3.5.2. Medulläre Ischämie	14
3.5.3. Adenosin als Mediator der hämodynamischen Reaktion auf Kontrastmittel	16
3.6. Prophylaxe der KMN	17
II. PROBLEMSTELLUNG	19
III. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK	20
1. Studienart	20
2. Population	20
2.1. Patientengut	20
2.2. Einschlusskriterien	21
2.3. Ausschlusskriterien	21
3. Studienablauf	21
3.1. Patientenaufklärung	21
3.2. Basisuntersuchung und Patientenprotokoll	21
3.3. Randomisierung	22

3.4.	Kontrolluntersuchungen der Nierenfunktion	22
3.5.	Laboruntersuchungen	24
3.6.	Erfassung von Nebenwirkungen	25
3.7.	Follow-up-Protokoll	25
4.	Kontrastmitteluntersuchung	25
4.1.	Untersuchungsarten	25
4.2.	Röntgenkontrastmittel	26
5.	Auswertung	26
5.1.	Definition der Kontrastmittelnephropathie	26
5.2.	Primäre und sekundäre Endpunkte der Studie	26
5.3.	Statistische Auswertung	26
IV.	ERGEBNISSE	28
1.	Kontrastmitteluntersuchungen	28
2.	Zugrundeliegende Nierenerkrankungen	29
3.	Ausgangssituation	30
3.1.	Aus der Studie ausgeschlossene Patienten	30
3.2.	Vergleichbarkeit von Placebo- und Theophyllin-Gruppe	30
3.3.	Verteilung der Ausgangs-Kreatininwerte	32
3.4.	Verteilung der applizierten Kontrastmittelmengen	33
3.5.	Theophyllin-Plasmaspiegel	34
3.6.	Nebenwirkungen der Theophyllinapplikation	34
4.	Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie	35
5.	Veränderung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelapplikation	35
5.1.	Individueller Zeitverlauf der Serum-Kreatininwerte	35
5.2.	Veränderung der Serum-Kreatininwerte nach KM-Applikation	38
5.3.	Veränderung der Serum-Harnstoffwerte nach KM-Applikation	39
6.	Patienten mit Kontrastmittelnephropathie	40
6.1.	Klinische Charakteristik und Risikoprofil	40
6.2.	Verlauf der Kontrastmittelnephropathie	42
7.	Risikofaktoren	44
8.	Proteinurie	44
8.1.	Auswertung der Proteinuriediagnostik	44
8.2.	Veränderung der β -NAG-Ausscheidung im Urin nach KM-Applikation	45
8.3.	Veränderung der Gesamtproteinausscheidung im Urin nach KM-Applikation	46

8.4.	Veränderung der Albuminausscheidung im Urin nach KM -Applikation	47
8.5.	Veränderung der α_1 -Mikroglobulinausscheidung im Urin nach KM-Applikation	48
V.	DISKUSSION	49
1.	Effektivität von Theophyllin zur Prophylaxe der KMN	49
2.	Zentrale Rolle von Adenosin in der Pathogenese der KMN	49
3.	KMN als Folge des Zusammentreffens von Prädisposition und KM-Wirkung	51
4.	Theophyllin als Prophylaxe der KMN	52
4.1.	Patientengut	53
4.2.	Dosierung und Applikationsweise von Theophyllin	54
4.3.	Inzidenz der KMN	55
4.4.	Zeitlicher Verlauf der Retentionsparameter	55
4.5.	Proteinuriediagnostik	56
4.6.	Risikofaktoren	58
4.7.	Klinischer Verlauf der KMN	62
4.8.	Therapie und Outcome der Patienten mit KMN	62
5.	Andere Möglichkeiten zur Prophylaxe der KMN	64
5.1.	Unspezifische Maßnahmen	64
5.2.	Medikamentöse Prophylaxe	65
5.3.	Postexpositionelle Dialysebehandlung	69
5.4.	Theophyllin und Prähydrierung	70
6.	Ausblick	71
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	72
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	74
VIII.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	91
IX.	TABELLENVERZEICHNIS	91
X.	ANHANG	92
	Publikationen	92
	Lebenslauf	93
	Danksagung	95

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC:	Acetylcystein
ANP:	Atriales natriuretisches Peptid
ANV:	Akutes Nierenversagen
COX:	Cyclooxygenase
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
KM:	Kontrastmittel
KMN:	Kontrastmittelnephropathie
α_1-MG:	α_1 -Mikroglobulin
β-NAG:	N-Acetyl- β -D-Glukosaminidase
NO:	Stickstoffoxid
NSAID:	Nichtsteroidale Antirheumatika
NTX:	Nierentransplantation
PTA:	Percutane transfemorale Angioplastie
RBF:	Renaler Blutfluß
TIPSS:	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
ZVD:	Zentraler Venendruck

I. EINLEITUNG

1. Anwendung von Kontrastmitteln bei bildgebenden Verfahren

Kontrastmittel (KM) finden bei den unterschiedlichsten bildgebenden Verfahren Anwendung, um den Kontrast zwischen untersuchter Region und der Umgebung zu verstärken und somit die Aussagekraft des Bildes zu erhöhen. Auf den Gebieten der Röntgendiagnostik, der Magnetresonanztomographie und der Sonographie erlangen KM eine immer größere Bedeutung.

2. Röntgenkontrastmittel

2.1. Einteilung der Kontrastmittel

In der Radiologie werden KM dazu verwendet, Absorptionsunterschiede zwischen verschiedenen Geweben oder Strukturen zu verstärken. Dabei entsteht durch Erhöhung der Absorption von Röntgenstrahlen ein positiver Kontrast, der auf dem Bild als Verschattung erscheint. Im Gegensatz dazu führt eine verminderte Absorption der Röntgenstrahlen zu einem negativen Kontrast in Form einer Aufhellung. Somit stehen sich positive und negative KM gegenüber. Positive Kontraste können durch Substanzen von hoher Röntgendichte wie Barium- oder jodhaltige KM erzeugt werden, wohingegen man die Gase CO₂ und Luft für negative Kontraste verwendet. Desweiteren werden KM in wasserlösliche und nicht wasserlösliche unterteilt. Bariumsulfat ist der klassische Vertreter der nicht wasserlöslichen KM und wird ausschließlich in der Röntgendiagnostik des Gastrointestinaltraktes eingesetzt (162). Für die intraarterielle oder intravenöse Diagnostik stehen wasserlösliche KM zur Verfügung, deren kontrastgebendes Element Jod ist. Bis vor etwa 20 Jahren wurden nur monomere ionische Verbindungen verwendet, die aus einem Benzolring und drei daran gebundenen Jodatomen bestehen. Diese KM dissoziieren in wässriger Lösung in ein jodtragendes Anion und ein kontrastfreies Kation. Somit besitzen ionische monomere KM eine sehr hohe Osmolarität von ca. 1600mosm/kgH₂O, die entscheidend zu vielen der unerwünschten Begleiterscheinungen bei der Anwendung ionischer KM beiträgt (134).

Es wurde daher versucht, das Nebenwirkungsprofil der KM durch Senken der Osmolarität zu verbessern, was auf zwei Arten gelang: Zum einen konnte durch Verbindung zweier Benzolringe die Anzahl der Jodatome pro Molekül erhöht werden. Es entstanden dimere ionische KM mit 6 Jodatomen pro Molekül. Zum anderen entwickelte man nicht-ionische KM, die in wässriger Lösung nicht dissoziieren und dadurch eine Osmolarität von nur

500-700mosm/kgH₂O besitzen. Durch Dimerisierung von zwei Atomen dieser nicht-ionischen KM konnte die Osmolarität sogar auf annähernd blutisotone Werte gesenkt werden (111). Heute stehen in der Röntgendiagnostik 4 Gruppen wasserlöslicher KM zur Verfügung, die sich vor allem in ihrer Osmolarität und der elektrischen Ladung unterscheiden (*Abb. 1*).

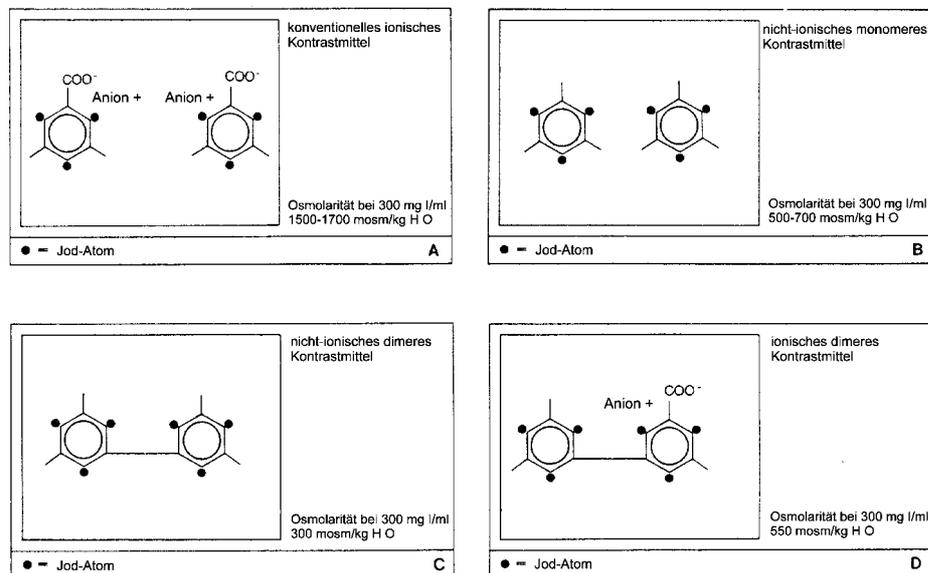


Abbildung 1: Wasserlösliche Röntgenkontrastmittel (134, S.56)

2.2. Nebenwirkungen

2.2.1. Anaphylaktoide Reaktionen

Bei der intravasculären Gabe jodhaltiger KM kann es in unterschiedlichem Maße zu unerwünschten Begleiterscheinungen kommen. Einige internistische Krankheitsbilder gelten sogar als relative oder absolute Kontraindikation für die Anwendung von KM. Die wichtigsten Nebenwirkungen jodhaltiger KM betreffen Niere und Schilddrüse.

Daneben können durch intravasculäre Applikation von KM Überempfindlichkeitsreaktionen ausgelöst werden. Diese gleichen typischerweise in Symptomen und zeitlichem Ablauf den allergischen Reaktionen, sind aber nicht wie diese immunologisch durch Antigen-Antikörper-Reaktionen verursacht. Sie werden daher als pseudoallergische oder anaphylaktoide Reaktionen bezeichnet (5). Die Pathogenese KM-induzierter Überempfindlichkeitsreaktionen ist nicht vollständig geklärt. Man nimmt an, daß KM direkt zur Ausschüttung von Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten führen. Außer Histamin spielen auch andere Mediatorsubstanzen eine Rolle. So können KM Komplement aktivieren und haben direkte Wirkungen auf das Gerinnungssystem, das fibrinolytische und das Kallikrein-Kinin-System (110). Die anaphylaktoide Reaktion tritt unabhängig von der applizierten KM-Dosis auf und

kann von Hauterscheinungen über Schüttelfrost und Erbrechen bis hin zum Schock, Herz- und Atemstillstand reichen. Die Inzidenz anaphylaktoider KM-Reaktionen beträgt bei hoch-osmolaren KM etwa 5-8%, bei niederosmolaren KM liegt sie deutlich niedriger (30).

2.2.2. *Schilddrüsenfunktionsstörungen*

Bei der intravasalen Applikation von KM wird dem Körper eine hohe Dosis an Jod zugeführt. Die gesunde Schilddrüse besitzt Autoregulationsmechanismen, die verhindern, daß dieses Jod zu einer verstärkten Produktion von Schilddrüsenhormonen führt. Besteht jedoch eine manifeste oder latente Hyperthyreose, versagen diese Regulationsmechanismen und der iatrogene Jodüberschuß kann eine exzessive Steigerung der Hormonproduktion auslösen. Von Bedeutung ist dabei aber nicht das im KM an den Benzolring gebundene sondern nur das freie Jod, das herstellungsbedingt in Mengen bis zu 20µg/ml im KM-Präparat enthalten ist und außerdem im Körper in geringen Mengen aus dem KM-Molekül freigesetzt wird (29). Die wichtigsten Krankheitsbilder, die mit dem Risiko einer jodinduzierten Hyperthyreose einhergehen, sind der Morbus Basedow und das autonome Schilddrüsenadenom. Da Jodmangelstrumen regelmäßig kleine autonome Bezirke enthalten, zählt die Jodmangelstruma zu den häufigsten Ursachen einer KM-induzierten Hyperthyreose. In einer retrospektiven Studie konnte bei 63% von 89 Patienten mit jodinduzierter Hyperthyreose eine vorbestehende Struma nachgewiesen werden. Das Krankheitsbild der jodinduzierten Hyperthyreose tritt meist erst nach einer Latenzzeit von 6-12 Wochen auf und kann von leichten Symptomen bis zur thyreotoxischen Krise mit einer Letalität bis zu 30% reichen (155).

2.2.3. *Nephrotoxizität*

Wasserlösliche KM werden zu mehr als 95% unverändert durch glomeruläre Filtration über die Niere ausgeschieden. Nur ein sehr geringer Anteil wird extrarenal über Leber, Magen- oder Dünndarmschleimhaut und Speicheldrüsen aus dem Körper eliminiert (75).

Die Niere ist also das einzige Organ, das über längere Zeit höheren KM-Konzentrationen ausgesetzt ist, und steht somit im Zentrum der KM-Interaktion mit dem Organismus. Schon in den 50er Jahren wurde von Fällen akuten Nierenversagens (ANV) nach Gabe von KM bei der Ausscheidungsurographie oder Aortographie berichtet (107, 135). Damals beschrieb man bereits eine wichtige Nebenwirkung der intravasalen Anwendung von KM, die heute trotz Einführung neuer KM in der Klinik eine wichtige Rolle spielt: Die Kontrastmittel-nephropathie (KMN). Auf die genauen Mechanismen dieses Krankheitsbildes wird im Kapitel "Pathophysiologie" eingegangen.

2.2.4. Weitere unerwünschte Begleiterscheinungen

Neben der Gefahr einer endokrinen Entgleisung der Schilddrüse, pseudoallergischen Reaktionen und Nierenfunktionsstörungen werden weitere Nebenwirkungen beobachtet. Bei der Applikation von KM kann es zur Schädigung des Gefäßendothels kommen, was z.B. bei der Angiographie eine Verschlechterung des Stenosierungsgrades nach sich ziehen kann. Außerdem klagen Patienten bei intraarterieller Injektion des KM häufig über ein starkes Schmerz- und Hitzegefühl (5).

Bei Patienten mit geschädigter Blut-Hirn-Schranke können vor allem ionische KM neurotoxisch wirken, was sich klinisch in einem psychoorganischen Syndrom oder Aktivitätssteigerung äußert. Schließlich besteht speziell in der Koronarangiographie das Risiko kardiotoxischer Effekte. Es werden bradykarde und tachykarde Arrhythmien bis hin zu Kammerflimmern oder Asystolie beobachtet (5, 143).

2.3. Bedeutung der Einführung neuer Kontrastmittel

Da die hohe Osmolarität konventioneller KM für viele der unerwünschten Begleiterscheinungen verantwortlich gemacht wird, war die Entwicklung von KM niedriger Osmolarität von großer Bedeutung. Dies gelang dem Radiologen Thorsten Almen 1968 in Norwegen, der mit Metrizamide das erste nicht-ionische niederosmolare KM herstellte. Es folgte eine Zeit der Erprobung und Verbesserung der neuen KM bis diese Mitte der 80er Jahre zunehmend in der Klinik eingesetzt wurden (4). Durch ihre Einführung konnte bei gleicher diagnostischer Qualität das Nebenwirkungsprofil der KM verbessert werden (111). Unerwünschte Begleiterscheinungen wie Schmerz- und Hitzegefühl, Endothelschädigungen, neurologische oder kardiale Symptome treten aufgrund der niedrigeren Osmolarität seltener auf (16). Auch das Risiko anaphylaktoider Reaktionen wurde um den Faktor 5 gesenkt (30). Die Gefahr einer hyperthyreoten Entgleisung besteht allerdings bei nieder- und hoch-osmolaren KM gleichermaßen, da Jodid als auslösendes Agens in beiden Arten von KM enthalten ist.

Auf die Frage, ob die Verwendung niederosmolarer KM auch das Auftreten nephrotoxischer Begleiterscheinungen verringert, erbrachten zahlreiche Studien zunächst eher enttäuschende Ergebnisse. Obwohl Tierexperimente gezeigt hatten, daß niederosmolare KM weniger nephrotoxische Effekte haben (43, 110), konnte in der Klinik in mehreren Studien kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der KMN nachgewiesen werden (15, 109, 145). Im Jahre 1993 erschien die Metaanalyse von 31 Studien aus dem Zeitraum von 1985 bis 1991, in der die Nephrotoxizität neuer und konventioneller KM verglichen wurde. Diese ließ einen

geringen Vorteil niederosmolarer KM gegenüber hochosmolaren sichtbar werden, der bei vorbestehender Niereninsuffizienz am deutlichsten ausgeprägt war (17). In der bisher größten prospektiven Doppelblind-Studie mit einer Patientenzahl von 1196 wurde dieses Ergebnis bestätigt (141). Interessanterweise war also ein protektiver Effekt nur unter zwei Bedingungen nachweisbar: Bei ausreichend großer Fallzahl und bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Die Anwendung niederosmolarer KM wird daher bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz empfohlen (16). Problematisch ist allerdings der starke Anstieg der Kosten bei Verwendung niederosmolarer KM, da diese im Vergleich zu hochosmolaren KM um den Faktor 10-20 teurer sind (80, 150).

3. Kontrastmittelneuropathie

3.1. Definition

Unter KMN versteht man eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion verursacht durch intravasale Gabe von KM, für die alle weiteren Gründe ausgeschlossen werden können. Das Krankheitsbild der KMN ist bis heute in der Literatur nicht einheitlich anhand bestimmter klinisch-chemischer Parameter definiert (94). Als Indikator einer KMN wird unter anderem ein Abfall der GFR um 25% (103), gemessen als Inulin- oder Kreatininclearance angesehen. Am weitesten verbreitet ist heute die Definition anhand der Serum-Kreatininwerte, da diese sowohl klinisch relevant als auch einfach zu bestimmen sind. Die meisten Autoren sprechen bei einem Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,5\text{mg/dl}$ (17, 54, 91, 149) oder $\geq 1\text{mg/dl}$ (38, 42) oder bei einem prozentualen Anstieg um 25% (101, 146) oder 50% (133) des Ausgangswertes innerhalb von 48 bis 72 Stunden von einer KMN. Sowohl der Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als auch der Anstieg des Serum-Kreatinins spiegeln die KM-induzierten Veränderungen der renalen Hämodynamik wieder. In den letzten Jahren am häufigsten verwendet und am klinisch relevantesten ist die Definition der KMN als Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,5\text{mg/dl}$ binnen 48 Stunden (19). Andere Parameter lassen Aussagen über tubuläre Veränderungen nach KM-Applikation zu. So wurde in einigen Studien der Anstieg von tubulären Enzymen und Proteinen im Urin zum Erfassen einer KMN verwendet (37, 49, 144). Bei der Vielfalt an Definitionen wird verständlich, daß die Angaben zur Inzidenz der KMN in verschiedenen Studien stark variieren.

3.2. Inzidenz

Die Inzidenz der KMN wird heute in der Literatur zwischen 0,15% und 76% angegeben (40, 91, 103, 133, 141, 145). Die große Differenz ist bedingt durch das Zugrundeliegen verschiedener Definitionen, durch Unterschiede in der Behandlung vor und nach KM-Gabe und Unterschiede in Art, Dosis und Applikationsweise des KM. Einen wichtigen Einfluß haben außerdem bestimmte Risikofaktoren wie vorbestehende Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus, die das Auftreten einer Nierenfunktionsstörung begünstigen.

Entsprechend trat in einer 1982 erschienenen Studie (42) bei Patienten ohne Niereninsuffizienz nur in 2% der Fälle eine KMN auf, während die Inzidenz bei niereninsuffizienten Patienten auf 33% anstieg. Ähnliche Werte ermittelten Lautin et al. (94) unter Verwendung unterschiedlicher Definitionen für die KMN. Besteht eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz und zusätzlich der Risikofaktor eines Diabetes mellitus, so muß sogar noch mit einer höheren Inzidenz gerechnet werden. In einer prospektiven Studie, in die 59 niereninsuffiziente Diabetiker mit mittlerem Serum-Kreatininwert von 5,9 mg/dl eingeschlossen waren (101), entwickelten 50% und in einer retrospektiven Auswertung der Daten von 29 Patienten mit ähnlicher Risikokonstellation (64) sogar 76% der Patienten eine KMN.

Aufgrund dieser Daten ist es verständlich, daß die KMN ein wichtiges klinisches Problem darstellt. Es ist nach dem akuten Nierenversagen (ANV) durch Minderperfusion der Niere oder durch große operative Eingriffe, die dritt wichtigste Ursache für das ANV in der Klinik (72). Aufgrund der besseren Verträglichkeit nieder-osmolarer KM, der mittlerweile breiten Verfügbarkeit von Computertomographie und Herzkatheter sowie häufiger Kontrolluntersuchungen vor allem bei kardiologischen Patienten nimmt heute die Anzahl der KM-Untersuchungen immer mehr zu. Deshalb wird die Bedeutung der KMN in Zukunft vermutlich noch steigen.

3.3. Risikofaktoren

Das Risiko für das Auftreten einer KMN nach KM-Applikation hängt entscheidend vom Vorhandensein bestimmter Faktoren ab. Als wichtigster und eindeutig identifizierter Risikofaktor gilt eine bereits vor KM-Applikation eingeschränkte Nierenfunktion (41, 42, 94, 109, 133, 138). Ist zusätzlich ein Diabetes mellitus vorhanden oder ist dieser Ursache der chronischen Niereninsuffizienz, so steigt das Risiko für eine KMN noch stärker an. Dabei wird die Erkrankung an Diabetes mellitus in der Literatur als sogenannter "additiver Risikofaktor" bezeichnet, der nur bei niereninsuffizienten Patienten von Bedeutung ist. Nierengesunde Diabetiker dagegen weisen ein ähnliches Risiko wie das Normalkollektiv auf

(94, 133, 141, 165). Eine besondere Gefährdung scheint bei insulinpflichtigen Diabetikern zu bestehen (94, 109, 158).

Außerdem spielt die KM-Dosis eine wichtige Rolle. Obwohl in einigen Studien kein sicherer Zusammenhang zwischen KM-Menge und dem Risiko einer KMN aufgezeigt werden konnte (94, 133), sprechen mehrere Studien dafür, daß größere KM-Mengen die Inzidenz der KMN erhöhen (101, 138, 158). In einer Studie von McCullough et al. (105) an 1826 Patienten konnte gezeigt werden, daß kein Patient ein dialysepflichtiges Nierenversagen entwickelte, solange die verabreichte KM-Menge unter 100ml lag.

Eine wichtige medizinische Fragestellung betrifft demnach die höchstzulässige KM-Menge. Als bisher bester prädiktiver Wert gilt die Formel von Cigarroa: In der Studie von Cigarroa et al. (38) konnte die Inzidenz der KMN bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion deutlich gesenkt werden, wenn das KM mit folgender Limitierung verabreicht wurde:

$$KM - Menge_{\max} = \frac{5mlKM / kgKG}{Kreatinin(mg / dl)} \quad \text{Bei Überschreiten dieser maximalen KM-Dosis stieg die}$$

Inzidenz der KMN sprunghaft an. Durch Umrechnen der Formel erhält man den sogenannten "Cigarroa-Quotienten" $\left(\frac{KM - Menge}{kgKG} \times Kreatinin \right)$, der es erlaubt, bei gegebener KM-Menge

und Ausgangs-Kreatininwert das Risiko einer Nierenfunktionsstörung nach KM-Untersuchungen abzuschätzen. Liegt der errechnete Wert über 5, so ist mit einem erhöhten Risiko zu rechnen.

Auch das Plasmozytom mit Paraproteinurie galt lange Zeit als Risikofaktor. Nach Auswertung 7 retrospektiver Studien kamen McCarthy et al. (104) allerdings zu dem Ergebnis, daß das Risiko bei Plasmozytom-Patienten mit 0,6-1,25% nicht über dem Normalkollektiv liegt. Das Risiko scheint bei diesen Patienten weniger in der Erkrankung selbst, als in der bestehenden Niereninsuffizienz oder Dehydratation zu liegen (166).

Dehydratation eines Patienten wird zu den wichtigsten Risikofaktoren gezählt. Die Bedeutung der Dehydratation wird insbesondere darin ersichtlich, daß durch ausreichende Volumengabe ein protektiver Effekt auf die Nierenfunktion erzielt werden kann (28, 50).

Medikamente, die die renale Hämodynamik beeinflussen oder direkt nephrotoxisch wirken, können die Entstehung eines ANV nach KM-Gabe begünstigen. Zu diesen Medikamenten zählen Aminoglykoside, Amphotericin B, COX-Inhibitoren oder Immunsuppressiva (33, 60, 66, 70, 148). Auch die Gabe von Diuretika wurde in mehreren Studien als ungünstig eingestuft (109, 169).

Kontrovers diskutiert wird die Bedeutung einer eingeschränkten kardialen Pumpfunktion. Einige Autoren konnten bei einer Ejektionsfraktion <50% (101) oder bei Herzinsuffizienz im

NYHA-Stadium III-IV (109, 158) ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer KMN feststellen. Weitere Risikofaktoren sind Hypertonie (40, 120, 160, 165), intraarterielle Applikation des KM (109), Hyponatriämie $< 135\text{mmol/l}$ (138), hohes Alter des Patienten (41, 138), Proteinurie (40) und wiederholte KM-Gaben in kurzem zeitlichem Abstand (158).

3.4. Prognose und klinische Bedeutung

Laborchemisch manifestiert sich die KMN in einem Anstieg der Serum-Kreatininwerte innerhalb von 24 bis 48 Stunden nach KM-Applikation mit einem Maximum nach 3-5 Tagen. In den meisten Fällen ist die Verschlechterung der Nierenfunktion spontan reversibel und die Kreatininwerte sinken innerhalb von 7 bis 10 Tagen wieder auf die Ausgangswerte ab (40). Kommt es allerdings zu einer schweren Nierenschädigung, ist die Nierenfunktionsstörung nur in etwa 2/3 der Fälle voll reversibel. In ca. 12% der Fälle muß mit einer nur partiellen Restitution der Nierenfunktion und in ca. 19% mit einer irreversiblen, terminalen Niereninsuffizienz mit den Konsequenzen einer Dialysebehandlung oder Nierentransplantation gerechnet werden (112). Währenddessen bleibt das Urinvolumen meist unverändert, es treten aber auch oligurische Verläufe auf. Ihr prozentualer Anteil schwankt je nach Patientengut zwischen 0% und 30% (40, 158). Somit macht ein Teil der KMN eine temporäre oder sogar chronische Dialysebehandlung notwendig. Für den Patienten bedeutet das Auftreten einer KMN neben einer längeren Hospitalitätssdauer (1, 148, 165) und der Möglichkeit einer temporären Dialysebehandlung auch die Gefahr eines bleibenden renalen Funktionsverlustes. Zudem ist das Auftreten eines ANV, besonders wenn es zur Dialysepflichtigkeit führt, mit einer erhöhten Mortalität verbunden (20, 105, 148).

Desweiteren sind die verlängerte Dauer des Krankenhausaufenthaltes (1, 105) und der Mehraufwand durch Überwachung und Therapie der Nierenfunktionsstörung und durch die in einigen Fällen nötige Dialysebehandlung von Bedeutung.

3.5. Pathogenese der KMN

Welche pathophysiologischen Veränderungen zur Entwicklung einer KMN führen, ist bis heute nicht vollständig geklärt. Verschiedene Mechanismen wie eine intratubuläre Obstruktion durch Präzipitation des KM mit in Tubuluszellen produzierten Glykoproteinen (23) oder immunologische Phänomene konnten die Nierenfunktionsverschlechterung nach KM-Applikation nicht erklären.

Es existiert bisher kein Einzelkonzept, das die Pathogenese der KMN vollständig erklären könnte. Vielmehr scheinen bei der Entstehung einer KMN eine Vielzahl verschiedener

Mechanismen zusammenzuwirken (**Abb. 2**). Von entscheidender Bedeutung ist dabei zum einen die direkte Schädigung der renalen Tubuluszellen durch die tubulotoxische Wirkung der KM, zum anderen verursacht das KM Veränderungen der intrarenalen Hämodynamik mit Folge einer Sauerstoffminderversorgung des Nierenmarks und ischämischer Zellschädigung.

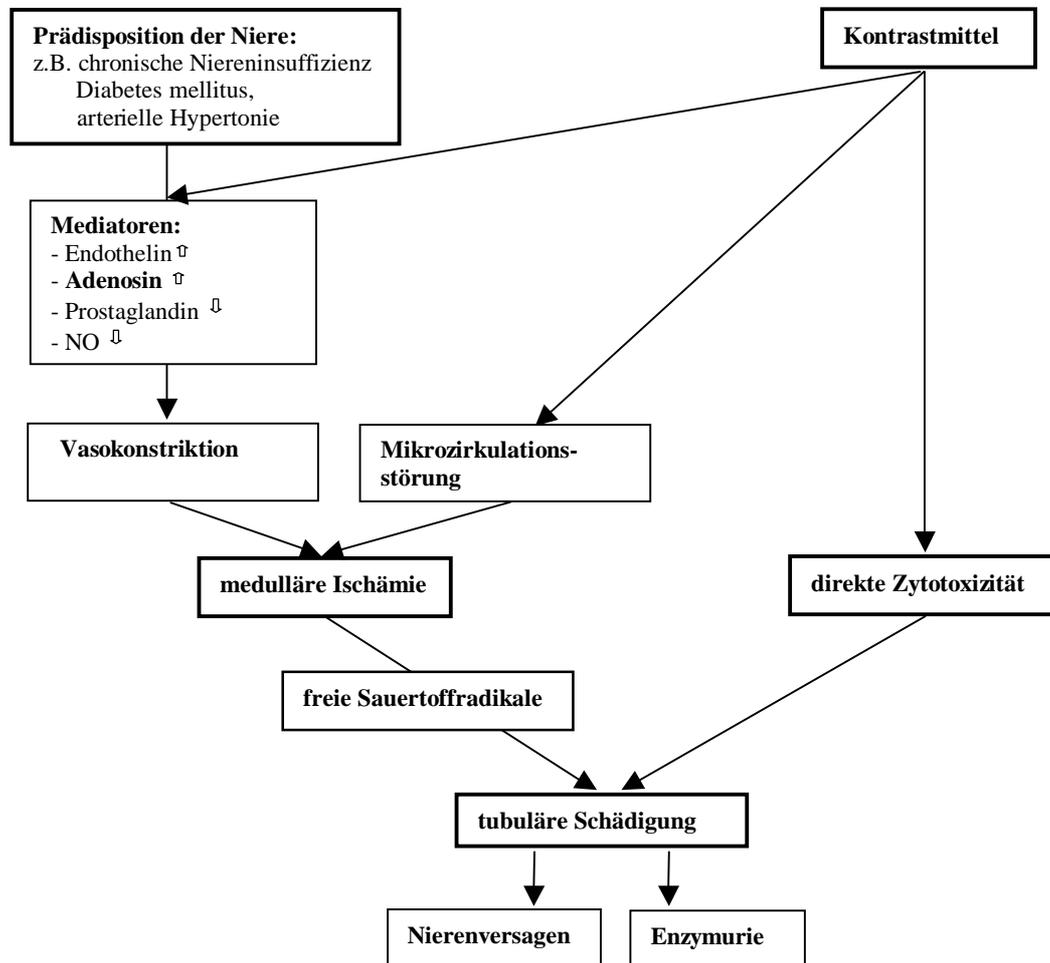


Abbildung 2: Schema zur Pathogenese der KMN (nach 18, S.131)

3.5.1. Tubuläre Toxizität

KM haben direkt zytotoxischen Effekt auf renale Tubuluszellen. In-vitro-Untersuchungen an kultivierten Tubuluszellen geben die Möglichkeit, die direkte Zytotoxizität der KM ohne den Einfluß hämodynamischer oder neurohumoraler Mechanismen zu untersuchen. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, daß Tubuluszellen auf Kontakt mit KM mit Störungen des Energiestoffwechsels (76) und mit einer Freisetzung intrazellulärer Enzyme ins Kulturmedium reagieren (6, 62). Außerdem induzieren KM den programmierten Zelltod von Nierenepithelzellen in vivo (21) und in vitro (71).

Beim Menschen wird die akute Zellschädigung in einer vermehrten Ausscheidung tubulärer Enzyme im Urin widerspiegelt. Nach KM-Exposition erscheinen vor allem die Bürstensaumenenzyme Alkalische Phosphatase, Alaninaminopeptidase und Gamma-Glutamyl-Transpeptidase sowie lysosomale Enzyme wie N-Acetyl- β -D-Glukosaminidase (β -NAG) vermehrt im Urin. Außerdem besteht häufig als Zeichen der tubulären Schädigung eine Reabsorptionsstörung für Proteine niederen Molekulargewichtes (37, 49, 65, 77, 78, 154). Die Zytotoxizität der KM wird durch Hypoxie sowohl in vitro (76, 106) als auch in vivo (44) verstärkt.

3.5.2. *Medulläre Ischämie*

Neben der direkten Tubulotoxizität der KM stellt die Entstehung einer hypoxischen Situation vor allem im äußeren Nierenmark einen entscheidenden Faktor in der Pathogenese der KMN dar. Dabei wirken mehrere Mechanismen zusammen.

Zum einen ist das äußere Nierenmark eine Zone mit hohem Sauerstoffverbrauch, da hier im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife die aktive Resorption von Na^+ und Cl^- -Ionen stattfindet. Werden hyperosmolare KM verabreicht, kommt es zu osmotischer Diurese (36), die eine erhöhte Reabsorption von Na^+ und Cl^- mit vermehrtem Sauerstoff- und ATP-Verbrauch erfordert. Somit werden die Tubuluszellen nicht nur direkt vom KM geschädigt, sondern es kommt auch zu einer funktionellen Mehrbelastung mit Steigerung der zellulären Energieverbrauches und konsekutiver Freisetzung von Mediatorsubstanzen.

Zum anderen wirkt sich die KM-Applikation auf den renalen Blutfluß (RBF) aus. Die hämodynamische Reaktion der Niere auf KM zeigt einen biphasischen Verlauf (*Abb. 3*). Auf einen anfänglichen kurzzeitigen Anstieg des RBF, verursacht durch glomeruläre Vasodilatation, folgt ein länger andauernder Abfall des RBF durch Vasokonstriktion mit einer anhaltenden Reduktion der GFR (9, 27, 31, 93, 147, 137). Diese Veränderungen sind bei Dehydrierung noch ausgeprägter und können bis zu 72 Stunden anhalten (177).

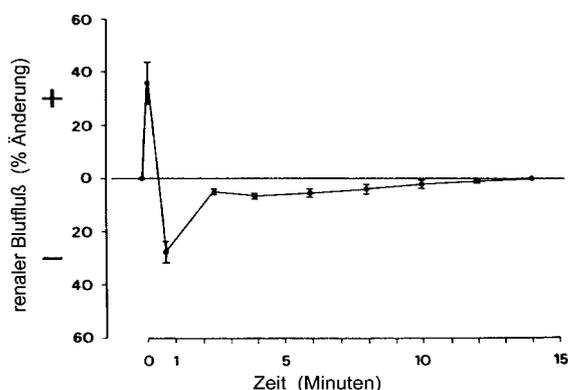


Abbildung 3: Effekt des KM auf den RBF (31, S.540)

Trotz einer Fülle vorliegender experimenteller Daten ist es bis heute nicht gelungen, die vasoaktiven Substanzen eindeutig zu identifizieren, die diese Reaktion vermitteln. Sowohl die Vasokonstriktoren Endothelin (25, 39, 68, 121), Adenosin (127) und Angiotensin II (31, 93, 153) als auch eine verminderte Produktion der vasodilatatorischen Substanzen Prostaglandin (3, 33, 60) und Stickstoffoxid (NO) (3) scheinen beim Abfall der renalen Durchblutung nach KM-Exposition eine Rolle zu spielen. Dabei besteht vermutlich beim Nierengesunden durch jeweilige Kompensationsmechanismen ein Gleichgewicht zwischen vasokonstriktorisch und vasodilatatorisch wirkenden Substanzen. Eine renale Vorschädigung und / oder Blockade der autokrinen Kompensationsmechanismen z.B. durch Prostaglandinsynthese-Hemmer prädisponiert somit zur KM-induzierten Schädigung der Niere.

Ursache der Hypoxie im Nierenmark ist ein Ungleichgewicht zwischen erhöhtem Sauerstoffverbrauch und gleichzeitig verminderter Sauerstoffversorgung der Niere aufgrund KM-induzierter Vasokonstriktion. Zusätzlich kann die medulläre Hypoxie durch KM-bedingte Mikrozirkulationsstörungen mit Verlangsamung des Blutflusses (11) und Tendenz zur Erythrozytenaggregation (98) verstärkt werden.

Heymann et al. (66) entwickelten 1988 ein Modell an Ratten, in dem durch intrarenale Gabe von KM nach einseitiger Nephrektomie, Salzrestriktion und Indometacin-Gabe ein ANV induziert wurde, das dem klinischen Syndrom der KMN glich. In der morphologischen Untersuchung zeigten sich ischämische Schäden im äußeren Nierenmark. Der Sauerstoffpartialdruck im Nierenmark sank nach KM-Gabe innerhalb von Minuten signifikant ab und blieb bis zu 60 Minuten erniedrigt (67).

Bei Ischämie kommt es in der Niere zur Bildung freier Sauerstoffradikale, die zur Gewebeschädigung führen. Wichtigstes Enzym für die Bildung freier Sauerstoffradikale ist die Xanthin-Oxidase. Dieses Enzym entsteht nur unter hypoxischen Bedingungen aus dem Enzym Xanthin-Dehydrogenase, das im normalen Gewebe NAD^+ anstelle von Sauerstoff als Elektronenakzeptor verwendet, um die Reaktion von Hypoxanthin zu Xanthin und schließlich zu Harnsäure zu katalysieren.

Bei Reperfusion des hypoxischen Gewebes wird Sauerstoff bereitgestellt, der mit dem Enzym Xanthin-Oxidase reagiert und zur Bildung freier Sauerstoffradikale führt (**Abb. 4**). Diese hochreaktiven und zytotoxischen Radikale verursachen dann die Gewebeschädigung (58, 171). Daß dieser Mechanismus eine wichtige Rolle in der Entstehung einer KMN spielt, zeigt sich darin, daß im Tierversuch eine KM-induzierte renale Schädigung sowohl durch Hemmung des Enzyms Xanthin-Oxidase durch Allopurinol als auch durch Neutralisation der freien

Radikale verhindert werden konnte (14). Außerdem konnte gezeigt werden, daß bei Dehydrierung die antioxidative Aktivität der Niere vermindert ist, was mit einer erhöhten KM-Toxizität einhergeht (177).

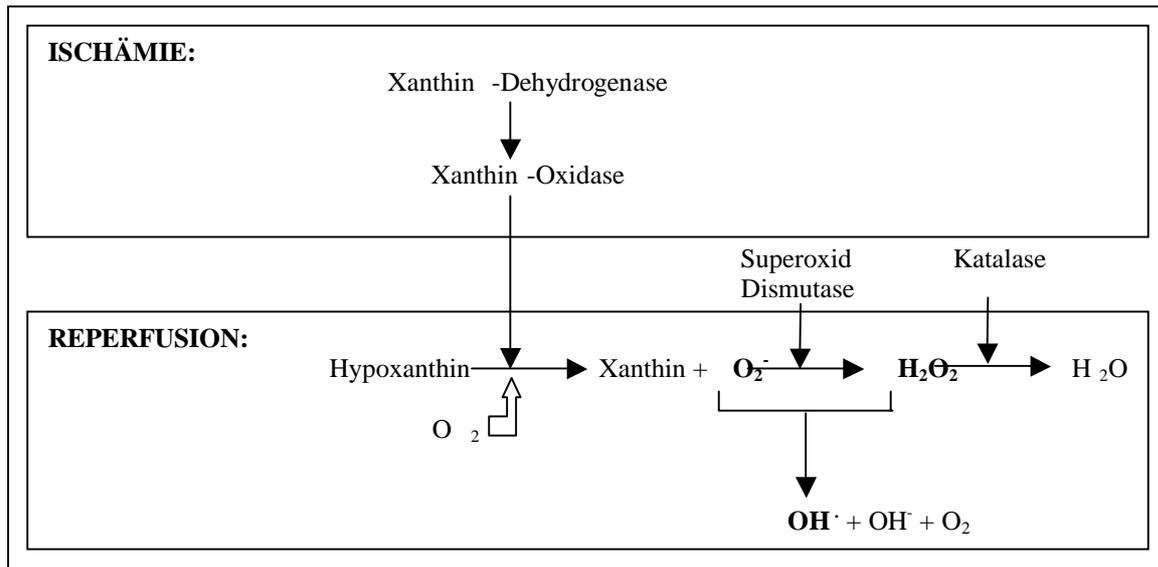


Abbildung 4: Mechanismus der Bildung freier Sauerstoffradikale (nach 58, S.51)

Um morphologische Schäden mit erkennbarer Nierenfunktionsstörung auszulösen, ist ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren ausschlaggebend. In Tierexperimenten konnte die intravasale Applikation von KM nur dann ein Nierenversagen induzieren, wenn bereits vorher eine renale Sauerstoffminderversorgung bestand (27, 43, 66, 102). Entsprechend tritt das Krankheitsbild der KMN vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren wie chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Dehydrierung oder Therapie mit COX-Hemmern auf.

3.5.3. Adenosin als Mediator der hämodynamischen Reaktion auf Kontrastmittel

Obwohl noch nicht vollständig geklärt ist, welche Mediatoren die vasokonstriktorische Reaktion der Niere auf KM vermitteln, weiß man, daß Adenosin eine entscheidende Rolle spielt. Adenosin ist ein vasoaktiver Metabolit, der in der Niere im Gegensatz den meisten Organen eine Vasokonstriktion hervorruft (124, 130, 157). Intrazelluläres Adenosin entsteht im Cytosol aus 5'-AMP durch das Enzym 5'-Nukleotidase, wenn bei relativem Sauerstoffmangel die ATP-Hydrolyse die ATP-Synthese übersteigt. Es permeiert leicht die Zellmembran und kann so im Interstitium seine Wirkung entfalten (156). Die Bedeutung von Adenosin für die KM-induzierte Vasokonstriktion scheint in seiner Rolle als Mediator des sogenannten "tubuloglomerulären Feedback" zu liegen (127): Aufgrund der osmotischen

Belastung der Niere durch das hyperosmolare KM steigt der aktive Elektrolyt-Transport im Tubulus und damit der ATP-Verbrauch. Das freiwerdende Adenosin wirkt vasokonstriktorisch und führt zu einem Abfall der GFR, wodurch wiederum die filtrierte Elektrolytmenge verringert wird. Dieser autoregulatorische Mechanismus dient dazu, die Niere vor Hypoxie zu schützen.

3.6. Prophylaxe der KMN

Aufgrund des Risikos schwerwiegender Folgen und des Fehlens einer spezifischen Therapie wird der Prävention der KMN viel Aufmerksamkeit gewidmet.

Neben kritischer Indikationsstellung zur KM-Untersuchung, Minimierung der KM-Dosis und Verwendung niederosmolarer KM stellt die ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor der geplanten Untersuchung die einzige etablierte Maßnahme zur Prävention des KM-induzierten Nierenversagens dar. Prähydrierung erwies sich sowohl im Tierversuch (177) als auch am klinischen Patientengut (50, 54, 149) als prophylaktisch wirksam.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter aber bisher nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz kann eine prophylaktische Entfernung des KM mittels Dialyse durchgeführt werden (96, 108). Da allerdings die Zeit zwischen KM-Untersuchung und Dialyse meist 1-2 Stunden beträgt, die KM-induzierten renalen Veränderungen aber innerhalb von Sekunden bis Minuten stattfinden, bestehen Zweifel, ob durch die Dialysebehandlung eine Nierenschädigung verhindert werden kann (73, 96, 167).

Daneben gibt es mehrere Ansätze zur medikamentösen Prophylaxe der KMN. Diuretika, vasoaktive Substanzen und Antagonisten von Vasokonstriktoren, die bei der Pathogenese der KMN eine Rolle zu spielen scheinen, wurden untersucht.

Wie **Tabelle 1** zeigt, liegen die umfangreichsten Daten zur Prävention der KMN für den kompetitiven Adenosinantagonisten Theophyllin vor. Aufgrund der zentralen Rolle von Adenosin in der Pathogenese des KM-induzierten Nierenversagens wird davon ausgegangen, daß Theophyllin die Veränderungen der renalen Hämodynamik nach KM-Gabe abschwächen und somit einer Verschlechterung der Nierenfunktion vorbeugen kann.

Theophyllin wies in mehreren Studien einen protektiven Effekt auf die Nierenfunktion auf (51, 54, 82, 89). In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte erstmals ein Benefit bezüglich der Definition nach Barrett (19) nachgewiesen werden. Hier lag die Inzidenz der KMN bei 150 Patienten unter Theophyllin signifikant niedriger als im historischen Kontrollkollektiv (2% versus 14%; 74).

Tabelle 1: Ansätze zur medikamentösen Prophylaxe der KMN am klinischen Patientengut

Substanz	Bedeutung
Furosemid (149, 169)	-
Mannitol (149)	+/-
Dopamin (47, 57, 61, 63, 81, 170)	+/-
Atriales Natriuretisches Peptid (92)	-
Kalziumkanalblocker (35, 86, 119, 142, 151)	+/-
Endothelinantagonisten (168)	-
ACE-Hemmer (59)	(+)
Prostaglandinanaloga (87)	(+)
Theophyllin (1, 51, 54, 74, 82, 89)	(+)
Acetylcystein (46, 159)	+

+ in Studien protektiv
 (+) in Studien protektiv, klinische Relevanz jedoch nicht erwiesen
 +/- kontroverse Ergebnisse
 - in Studien eindeutig nicht protektiv

II. PROBLEMSTELLUNG

Die KMN stellt besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine wichtige Komplikation der intravasalen KM-Gabe dar. Da schwerwiegende Folgen wie erhöhte Mortalität, mögliche Dialysepflichtigkeit sowie verlängerte Krankenhausliegezeiten nachgewiesen sind und keine geeignete Therapie zur Verfügung steht, liegt große Bedeutung in der Prävention. Vielversprechende Ergebnisse konnten in mehreren Studien durch Prophylaxe mit dem Adenosinantagonisten Theophyllin erzielt werden. Die bisher mit Theophyllin zur KMN-Prophylaxe durchgeführten Studien litten allerdings entweder an kleinen Fallzahlen, fehlender Kontrollgruppe, fehlender Mindestmenge an KM oder an ungünstigen Einschlusskriterien. Ausgeschlossen wurden Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, schwerer Herzinsuffizienz und Medikamenten, die die renale Hämodynamik beeinflussen können, wie COX-Inhibitoren oder ACE-Hemmer. Dadurch wurden möglicherweise gerade die Patienten ausgeschlossen, die an meisten von der Prophylaxe mit Theophyllin hätten profitieren können. In den bisherigen Studien war der Benefit durch Theophyllin nur mit Hilfe sehr sensitiver Maßnahmen wie Clearance-Bestimmungen und Proteinuriediagnostik nachweisbar. Möglicherweise hätte aber unter anderen Einschlusskriterien auch mit weniger sensitiven Methoden ein Benefit nachgewiesen werden können.

Die einzige größere Untersuchung mit Benefit bezüglich der klinisch relevanten Definition nach Barrett (Anstieg des Kreatinins im Serum $\geq 0,5\text{mg/dl}$ binnen 48 Stunden; 19) verwandte ein historisches Kollektiv (74). Somit wurde der Beweis einer klinisch relevanten Prophylaxe des KM-induzierten Nierenversagens durch Theophyllin bisher nicht in einer prospektiven placebokontrollierten Studie geführt. Es erscheint daher wichtig, Wirksamkeit und klinische Relevanz der Theophyllin-Prophylaxe an einem größeren Patientenkollektiv mit hohem Risiko unter placebokontrollierten Bedingungen zu untersuchen.

III. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODIK

1. Studienart

Um die Wirksamkeit von Theophyllin zur Prophylaxe des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu untersuchen, wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, prospektive Studie durchgeführt.

Nach den vielversprechenden Ergebnissen einer nicht randomisierten, aber kontrollierten Pilotstudie mit 150 KM-Untersuchungen an Intensivpatienten (74) sollte die Wirksamkeit und die klinische Relevanz der Theophyllin-Prophylaxe an einem Kollektiv von Patienten mit hohem Risiko für die Entwicklung einer KMN unter randomisierten placebokontrollierten Bedingungen untersucht werden. Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München genehmigt und fand im Zeitraum von 01/1998 bis 08/1999 monozentrisch am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Die Studie wurde finanziell nicht unterstützt.

2. Population

2.1. Patientengut

Das Patientengut besteht aus 84 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, an denen im Zeitraum von 01/1998 bis 08/1999 insgesamt 100 KM-Untersuchungen vorgenommen wurden. Es wurden 13 weibliche und 71 männliche Patienten im Alter zwischen 42 und 93 Jahren untersucht. Von den insgesamt 100 Untersuchungen wurden 18 an Frauen und 82 an Männern durchgeführt. Alle Patienten lagen stationär auf den Abteilungen für Angiologie, Kardiologie und kardiologische Intensivmedizin der I. Medizinischen Klinik, den Abteilungen für Gastroenterologie, Nephrologie und internistische Intensivmedizin der II. Medizinischen Klinik sowie der Abteilung für Gefäßchirurgie der Chirurgischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München.

2.2. Einschlusskriterien

Folgende Kriterien galten als Voraussetzung für die Aufnahme der Patienten in die Studie:

- Eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als Serum-Kreatininwert von $\geq 1,3$ mg/dl am Tag der geplanten KM-Untersuchung
- Applikation einer Mindestmenge von 100ml Kontrastmittel
- Alter zwischen 18 und 95 Jahren
- Schriftliche Einverständniserklärung des Patienten

2.3. Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden:

- Patienten mit Entwicklung eines akuten Nierenversagens bereits vor der KM-Untersuchung definiert als Anstieg des Kreatinins i.S. von $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden
- Chronisch dialysepflichtige Patienten
- Patienten, bei denen eine postexpositionelle Dialyse geplant war
- Patienten mit Kontraindikationen für Theophyllin im Sinne von tachykarden Herzrhythmusstörungen, zerebralem Krampfleiden, Allergie auf Theophyllin oder Schwangerschaft
- Patienten mit Theophyllin-Dauertherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung
- KM-Untersuchungen mit Interventionen, die die Nierenfunktion verändern, wie PTA einer Nierenarterienstenose oder Tumorembolisation

3. Studienablauf

3.1. Patientenaufklärung

Die Patienten wurden am Tag vor der geplanten KM-Untersuchung über die Durchführung der Studie aufgeklärt und erhielten eine schriftliche Patienteninformation, auf der sie durch Unterschrift ihr Einverständnis erklärten.

3.2. Basisuntersuchung und Patientenprotokoll

Nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien des Patienten wurde ein Patientenprotokoll angelegt. Dieses umfaßte neben der Dokumentation von Alter, Geschlecht und Körpergewicht auch den Anlaß für die Aufnahme in die Klinik und die Hauptdiagnosen des Patienten. Ebenso war die aktuelle Medikation und Risikoprofil des Patienten aufgeführt.

Die Basisuntersuchung beinhaltete außerdem eine orientierende internistische Untersuchung und die Bestimmung weiterer klinisch-chemischer Parameter zur Erfassung von Risikofaktoren. So diente bei 41 Patienten der Prozentanteil des glykosilierten Hämoglobins (HbA_{1c}) zur Kontrolle der Diabeteseinstellung innerhalb der letzten 4 bis 8 Wochen. Bei 57 Patienten wurde vor KM-Applikation ein Urin-Stix und bei pathologischem Befund eine mikroskopische Analyse des Urin-Sediments durchgeführt. Um eine Verschlechterung der Nierenfunktion durch begleitende nephrotoxische Medikation auszuschließen, wurden die Plasmaspiegel von Aminoglykosiden, Vancomycin oder Cyclosporin täglich kontrolliert. Dabei lagen die Werte aller Patienten kontinuierlich im therapeutischen Bereich.

Im Rahmen der Studie wurde keine Prähydrierung nach einem festen Schema durchgeführt. Alle Patienten wurden aufgrund klinischer Befunde, Grunderkrankung, Röntgenthorax und – soweit vorhanden – zentralem Venendruck (ZVD) bilanziert.

3.3. Randomisierung

Die Patienten wurden blind entweder in die Verum- oder in die Placebo-Gruppe eingeteilt. 50% der Patienten (n=50) erhielten 200mg/70kgKG Theophyllin (Bronchoparat[®]) in 100ml 0,9%-iger NaCl-Lösung, wobei die Theophyllin-Dosis bei Bedarf an das Körpergewicht angepaßt wurde (3mg/kg KG).

Für die anderen 50% der Patienten (n=50) dienten 100ml 0,9%-iger NaCl-Lösung als Placebo-Medikation. Beides wurde als Kurzinfusion 30 Minuten vor Applikation des KM über 5-10 Minuten intravenös appliziert. Anschließend fand die KM-Untersuchung in üblicher Weise statt.

3.4. Kontrolluntersuchungen der Nierenfunktion

Zur Überwachung der Nierenfunktion wurden in festgesetzten Abständen 9ml Venenblut zur Bestimmung der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff im Serum sowie 10ml Spontanurin zur Proteinuriediagnostik abgenommen. Die jeweiligen Basiswerte wurden bis zu 12 Stunden vor KM-Applikation ermittelt. Nach der Untersuchung erfolgten die Verlaufskontrollen in Intervallen von 4, 12, 24 und 48 Stunden gemäß **Tabelle 2**. Die maximal tolerierte Abweichung der Zeitpunkte für Blut- und Urinabnahmen betrug ± 2 Stunden.

Tabelle 2: Untersuchte Laborparameter

	Basiswerte vor KM	4h nach KM	12h nach KM	24h nach KM	48h nach KM
Kreatinin im Serum	+		+	+	+
Harnstoff im Serum	+		+	+	+
Proteinuriediagnostik	+	+	+	+	
Theophyllin- Plasmaspiegel		+			
Urin-Sediment	+				
HbA_{1c}	+				

Um den Plasmaspiegel von Theophyllin zu bestimmen, wurde bei insgesamt 20 Patienten, davon 9 aus der Theophyllin-Gruppe maximal 4h nach Applikation des KM die Entnahme von 9ml Venenblut durchgeführt.

Die Parameter, die im Rahmen der Proteinuriediagnostik quantitativ bestimmt wurden, sind in **Tabelle 3** angegeben. Dabei wurden durch unterschiedliche Diurese bedingte Schwankungen der Harnkonzentration durch Bezug der Werte auf den Kreatininwert im Urin ausgeglichen.

Tabelle 3: Proteinuriediagnostik

	Charakterisierung	Aussage
Gesamtprotein	gesamte Proteinmenge (u.a. Albumin, IgG, Mikro- globuline, Bence-Jones-Proteine)	Ausgangsmessung zum Vergleich mit den Einzelproteinkonzentrationen
Albumin	mittelgroßes anionisches Protein	Störung der glomerulären Filtration
α_1-Mikroglobulin	niedermolekulares Protein	Störung der tubulären Reabsorption
β-NAG	Tubulusenzym	tubulotoxischer Schaden

3.5. Laboruntersuchungen

Die Bestimmung der Laborwerte erfolgte im Institut für Klinische Chemie des Klinikums Rechts der Isar München nach den üblichen Standardmethoden. Zur quantitativen Analyse der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff im Serum dienten enzymatische In-vitro-Tests. Für die Kreatininwerte wurde der enzymatische Farb-Test CREA plus (Boehringer Mannheim, Deutschland), für die Harnstoffwerte der kinetische UV-Test UREA/BUN (Boehringer Mannheim, Deutschland) verwendet.

Im Rahmen der Proteinuriediagnostik wurden folgende Verfahren angewandt:

- *Kreatinin im Urin*: kinetischer Farbttest nach der Jaffé-Methode
(CREA, Boehringer Mannheim, Deutschland)
- *Albumin*: immunchemische Einzelproteinbestimmung mit N-Antiserum gegen Human-Albumin mit dem Behring Nephelometer
(Behring Diagnostika, Marburg, Deutschland)
- *α_1 -MG*: immunchemische Einzelproteinbestimmung mit N-Antiserum gegen Human- α_1 -Mikroglobulin mit dem Behring Nephelometer
(Behring Diagnostika, Marburg, Deutschland)
- *β -NAG*: Farb-Test zur Bestimmung von N-Acetyl- β -D-glucosaminidase in Urin
(Boehringer Mannheim, Deutschland)

Für den Urin-Stix wurde der Neunfach-Teststreifen Combur⁹-Test[®] M (Boehringer Mannheim, Deutschland) verwendet, der zum Nachweis von Leukozyten, Nitrit, Protein, Glukose, Keton, Urobilinogen, Bilirubin und Blut im Urin sowie zur pH-Wert-Bestimmung dient. Die Auswertung erfolgte am Reflexionsphotometer Mditron[®]M. Bei pathologischem Urin-Stix wurde zusätzlich eine mikroskopische Analyse des Urin-Sediments durchgeführt.

Die Quantifizierung des Hämoglobin A_{1c} im Blut erfolgte mittels des immunologischen Tests Tina-quant[®] HbA1C II (Boehringer Mannheim, Deutschland).

Der Theophyllin-Plasmaspiegel wurde mit Hilfe des AxSYM[®] Theophyllin II Assays (ABBOTT Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Deutschland) nach dem Prinzip des Fluoreszenz-Polarisations-Immunoassays gemessen.

3.6. Erfassung von Nebenwirkungen

Die Patienten wurden angehalten, dem Untersucher das Auftreten von unerwünschten Begleiterscheinungen während oder nach Infusion der Studienmedikation anzugeben. Auftretende Nebenwirkungen wurden nach Art der Symptome, Zeitpunkt und Dauer des Auftretens dokumentiert sowie auf ihren Zusammenhang mit der Gabe der Medikation hin beurteilt.

3.7. Follow-up-Protokoll

Den Abschluß der Studie bildete die Erstellung eines sogenannten Follow-up-Protokolls bei denjenigen Patienten, bei denen ein signifikanter Anstieg der Retentionsparameter aufgetreten war. Hierzu wurde der Verlauf der KMN bis zur Entlassung mit Hilfe der Akten verfolgt und in einem Protokoll festgehalten. Es erfolgte die Dokumentation der Maßnahmen zur Überwachung und Verbesserung der Nierenfunktion. Außerdem enthielt das Protokoll den Verlauf der Retentionsparameter während der KM-induzierten Nierenfunktionsstörung und schließlich bei Entlassung des Patienten.

Wichtige Aufgabe dieser Nachuntersuchung war es weiterhin, das Risikoprofil des Patienten genau zu analysieren und andere Ursachen, die für das Nierenversagen verantwortlich sein konnten, auszuschließen. Schließlich wurde auch die Dauer des Krankenhausaufenthaltes des Patienten dokumentiert.

4. Kontrastmitteluntersuchung

4.1. Untersuchungsarten

Die KM-Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit der I. Medizinischen Klinik (Koronarangiographie) und der Radiologischen Klinik des Klinikums Rechts der Isar einschließlich der Abteilung für Interventionelle Radiologie durchgeführt. Die Untersuchungen umfaßten kontrastmittelverstärkte Computertomographien sowie Angiographien unterschiedlicher Gefäßsysteme: Koronarangiographie, Angiographie der supraaortalen Äste, der Becken-Bein-Arterien und Coeliacographie. Außerdem erfolgten KM-Applikationen im Rahmen der transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shuntanlage (TIPSS) bei Patienten mit Leberzirrhose.

4.2. Röntgenkontrastmittel

Alle KM-Untersuchungen wurden mit niederosmolaren, nicht-ionischen, monomeren KM durchgeführt, deren Osmolaritäten zwischen 521 mosm/kgH₂O und 695 mosm/kgH₂O lagen. Verwendet wurde das KM Iomeprol (Imeron[®]; Byk Gulden, Konstanz, Deutschland) mit Jodkonzentrationen von 300mg/ml (Imeron[®]-300) bzw. 350mg/dl (Imeron[®]-350). Seine Osmolarität beträgt je nach Jodkonzentration 618 mosm/kgH₂O bzw. 521 mosm/kgH₂O (56). Weitere KM, die vorwiegend bei der Computertomographie eingesetzt wurden, waren Ioversol (Optiray[®]; Mallinckrot Medical, Hennef/Sieg, Deutschland) mit einem Jodgehalt von 300mg/dl (Optiray[®]-300) und einer Osmolarität von 630 mosm/kgH₂O (95) und Iobitridol (Xenetix[®]; Guerbet GmbH, Sulzbach/Taunus, Deutschland) ebenfalls mit einem Jodgehalt von 300mg/dl (Xenetix[®]-300) und einer Osmolarität von 695 mosm/kgH₂O (26).

5. Auswertung

5.1. Definition der Kontrastmittelnephropathie

Als KMN wurde nach der Definition von Barrett et al. (19) ein Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 0,5$ mg/dl innerhalb von 48 Stunden nach KM-Applikation gewertet. Dabei mußten andere Ursachen für die Nierenfunktionsverschlechterung ausgeschlossen werden.

5.2. Primäre und sekundäre Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt der Studie war die Bestimmung der Inzidenz der KMN unter Placebo-Medikation im Vergleich zur Prophylaxe mit Theophyllin. Als sekundäre Endpunkte wurden der Zeitverlauf von Kreatinin und Harnstoff im Serum sowie der Proteinurie untersucht. Desweiteren wurde eine Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung einer KMN mittels eines Regressionsmodells durchgeführt.

5.3. Statistische Auswertung

Um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen zu überprüfen, wurde für qualitative Merkmale wie Geschlecht und Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren der χ^2 -Test (Vierfelder-Test) und für quantitative Merkmale der Man-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben angewandt.

Der χ^2 -Test diente auch zum Ermitteln von Unterschieden in der Inzidenz der KMN zwischen den beiden Gruppen.

Der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben wurde verwendet, um zeitlich aufeinander folgende Werte von Serum-Kreatinin, Serum-Harnstoff oder Proteinurieparametern zu vergleichen. Ein nicht-parametrischer Test wurde deshalb gewählt, da den jeweiligen Werten keine Normalverteilung zugrunde liegt.

Für die Analyse der Risikofaktoren wurde eine explorative Datenanalyse mit folgenden Techniken durchgeführt: Multiple Regressionsanalyse (Rückwärtsselektion) mit y = maximaler Anstieg des Serum-Kreatinins im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb von 48 Stunden und folgenden Regressionsvariablen: Art der Prophylaxe (Placebo / Theophyllin), Ausgangs-Kreatinin und -Harnstoff, KM-Menge und Cigarroa-Quotient, Alter, Gewicht, Vorhandensein von Diabetes mellitus, Hypertonus, intraarterieller KM-Applikation, eingeschränkter kardialer Pumpfunktion und nephrotoxischer Medikation.

Unterschiede in den Ergebnissen und Merkmalen wurden dann als statistisch signifikant erachtet, wenn die errechnete Irrtumswahrscheinlichkeit unterhalb der 5%-Grenze ($p < 0,05$) lag. Lag die Irrtumswahrscheinlichkeit über 5%, so waren die Unterschiede als zufällig zu bewerten.

Für die deskriptive Analyse wurden Box- und Whisker-Plots verwendet. Ein Boxplot ist die schematische Darstellung einer Datenverteilung, wobei die horizontalen Linien in der Box die 25., 50. und 75. Perzentile der Daten angeben. Die 50. Perzentile wird auch Median genannt. Die Linien („Whiskers“) geben die äußersten Daten an, die nicht mehr als 1,5 IQR (interquartile-range = Abstand zwischen den Quartilen) über den Quartilen liegen. Die kleinen Kreise markieren die Ausreißer, die nicht mehr als 3 IQR über den Quartilen liegen.

Alle statistischen Analysen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) des Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München mit SAS-Software (Version 6.12) durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

1. Kontrastmitteluntersuchungen

Im Rahmen der Studie wurde bei insgesamt 100 radiologischen Untersuchungen KM intravasal appliziert. Dabei nahmen Koronarangiographien mit 54% den größten Teil ein, gefolgt von kontrastmittelverstärkten Computertomographien mit 24%. Unter den 100 KM-Untersuchungen waren außerdem 12 Angiographien der Becken- und Bein-Arterien, 4 Angiographien der supraaortalen Äste und 2 Coeliacographien. Weitere KM-Applikationen (2%) erfolgten im Rahmen der transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shuntanlage (TIPSS) bei Patienten mit Leberzirrhose (*Abb. 5*).

Insgesamt wurde das KM in 72% der Fälle intraarteriell und in 28% der Fälle intravenös appliziert.

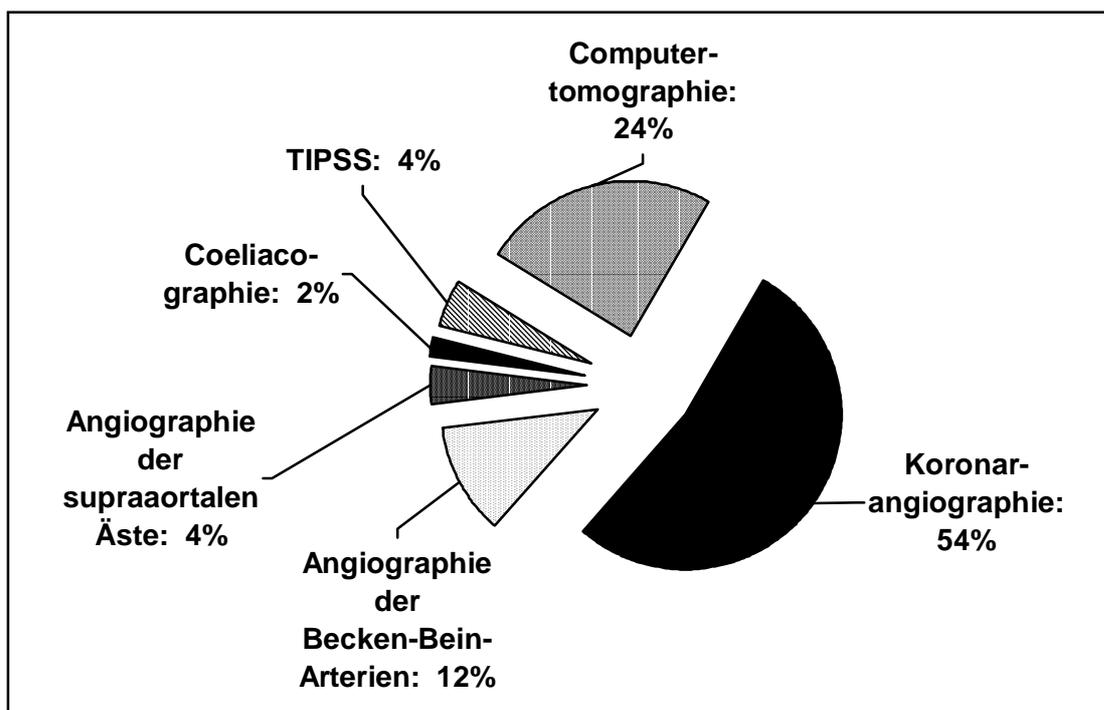


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der Untersuchungsarten am gesamten Patientengut

2. Zugrundeliegende Nierenerkrankungen

Voraussetzung für den Einschluß eines Patienten in die Studie war das Vorhandensein einer eingeschränkten Nierenfunktion, definiert als Kreatinin i.S. von $\geq 1,3\text{mg/dl}$. Wie in **Tabelle 4** wiedergegeben, war die Nierenfunktionsstörung im größten Teil der Fälle hypertoniebedingt (47%) oder Folge einer diabetischen Nephropathie (22%). Bei gleichzeitigem Vorliegen von Diabetes mellitus und Hypertonus wurde der Diabetes mellitus als Hauptursache der Niereninsuffizienz gewertet. Weitere häufige Ursachen stellten ein Restzustand nach ANV bei 9 Patienten oder ein hepatorenales Syndrom bei 5 Patienten dar. Seltener waren hydronephrotische Schrumpfnieren (2%), Uratnephropathie (2%), hypokaliämische Nierenschädigung (1%), immunologisch-vaskulitische (2%) oder medikamentös-toxische Schädigung der Niere nach Therapie mit Foscarnet bzw. Cisplatin (2%). Drei Patienten waren einseitig nephrektomiert und bei einem Patienten war vor 9 Jahren eine Nierentransplantation vorgenommen worden. Bei nur 4 Patienten blieb die Ursache der Niereninsuffizienz unklar.

Tabelle 4: Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz

<i>Art der Nierenerkrankung</i>	<i>Anzahl der Patienten</i>
diabetische Nephropathie	22
hypertoniebedingter vaskulärer Nierenschaden	47
immunologisch-vaskulitisch	2
medikamentös-toxisch (Cisplatin, Foscarnet)	2
Uratnephropathie	2
hypokaliämischer Nierenschaden	1
Hydronephrose	2
Zustand nach Nephrektomie	3
Zustand nach Nierentransplantation	1
Restzustand nach akutem Nierenversagen	9
hepatorenales Syndrom	5
unklar	4

3. Ausgangssituation

3.1. Aus der Studie ausgeschlossene Patienten

Aus der laufenden Studie mußten 11 Patienten ausgeschlossen werden. Ursache für den Ausschluß war bei 4 Patienten eine im Beobachtungszeitraum neu aufgetretene Beeinträchtigung der Nierenfunktion eindeutig anderer Genese, die eine Beurteilung des kausalen Anteils der KMN an der Verschlechterung der Nierenfunktion verhindert hätte:

- postrenales Abflußhindernis: 1 Patient
- Urosepsis: 1 Patient
- Überdosierung des Immunsuppressivums Cyclosporin bei Z.n. NTX: 1 Patient
- Nierenversagen im Rahmen einer nekrotisierenden Pankreatitis: 1 Patient

Zudem wurden 7 Patienten aus Verfahrensgründen oder wegen Nichterfüllung der Einschlusskriterien nach Zuteilung der Studienmedikation aus der Studie ausgeschlossen:

- Aufschub der Untersuchung nach Gabe der Studienmedikation: 1 Patient
- Serum-Kreatinin vor der KM-Untersuchung unter 1,3mg/dl: 3 Patienten
- KM-Menge unter 100ml: 3 Patienten

3.2. Vergleichbarkeit von Placebo- und Theophyllin-Gruppe

Insgesamt wurden an 85 Patienten 100 KM-Untersuchungen durchgeführt, von denen 50 in die Placebo- und 50 in die Theophyllin-Gruppe randomisiert wurden. Die klinischen Charakteristika und das Risikoprofil der Patienten sind in **Tablelle 5** wiedergegeben.

Die beiden Gruppen waren vergleichbar in Bezug auf Alter, Geschlecht, Gewicht und durchschnittlichen Ausgangs-Kreatinin- und Harnstoffwert. In der Theophyllin-Gruppe lag der durchschnittliche Ausgangs-Kreatininwert mit $2,1 \pm 1,0$ mg/dl gering, statistisch aber nicht signifikant über dem der Placebo-Gruppe mit $1,9 \pm 0,8$ mg/dl ($p=0,372$).

Die Vergleichbarkeit der Gruppen war auch bezüglich aller vorhandenen Risikofaktoren gegeben. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der durchschnittlich applizierten KM-Dosis und dem Cigarroa-Quotienten. Die Anzahl der Patienten, die nephrotoxische Medikation wie COX-Inhibitoren, ACE-Hemmer, Aminoglykoside, Vancomycin oder Cyclosporin erhielten, sowie der mit Diuretika behandelten Patienten war ebenfalls

vergleichbar. In beiden Gruppen wurden jeweils nur 4 bzw. 6 Patienten mit Kalziumantagonisten behandelt.

Keiner der Patienten erhielt ACC in nephroprotektiver Dosierung (2 x 600mg/Tag beginnend 24 Stunden vor der Untersuchung). Die Zahl der Patienten mit ACC in niedriger, mukolytischer Dosierung (600-900mg/Tag) unterschied sich in den beiden Gruppen nicht.

Häufige Risikofaktoren waren Hypertonus, pathologische Proteinurie, definiert als ≥ 150 mg Gesamteiweiß / mg Kreatinin im Urin, und eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Dabei wurde die Pumpfunktion des Herzen bei entsprechender Anamnese mittels Herzkatheteruntersuchung oder Echokardiographie bestimmt.

Der Anteil der Diabetiker lag in der Placebo-Gruppe mit 40% gering, statistisch aber nicht signifikant ($p=0,0833$) über dem Anteil der Diabetiker in der Theophyllin-Gruppe (28%).

Tabelle 5: Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich klinischer Daten und Risikoprofil

<i>Variable</i>		<i>Theophyllin-Gruppe</i>	<i>Placebo-Gruppe</i>
Alter	(Jahre)	66 ± 10	69 ± 9
Gewicht	(kg)	77 ± 15	76 ± 15
Body-Mass-Index	(kg/m ²)	27,5 ± 4,4	26,8 ± 5,0
	(Körpergewicht / Körpergröße ²)		
Geschlecht	weiblich	8 (16%)	9 (18%)
	männlich	42 (84%)	41 (82%)
Ausgangs-Kreatininwert	(mg/dl)	2,1 ± 1,0	1,9 ± 0,8
Ausgangs-Harnstoffwert	(mg/dl)	38 ± 25	35 ± 23
KM-Dosis	(ml)	197 ± 84	217 ± 95
Cigarroa-Quotient		5,0 ± 3,0	5,4 ± 3,3
Diabetes mellitus		14 (28%)	20 (40%)
Hypertonus		39 (78%)	40 (80%)
eingeschränkte kardiale Funktion		25 (50%)	30 (60%)
pathologische Proteinurie	(≥ 150 mg/g Kreatinin)	27 (54%)	26 (52%)
nephrotoxische Begleitmedikation	(COX-Inhibitoren, Aminoglykoside, Vancomycin, Cyclosporin, ACE-Hemmer)	40 (80%)	42 (84%)
Diuretika		38 (76%)	40 (80%)
Kalziumantagonisten		4 (8%)	6 (12%)
Acetylcystein (ACC)	(600-900mg/d)	11 (22%)	9 (18%)

3.3. Verteilung der Ausgangs-Kreatininwerte

Der Serum-Kreatininwert vor der KM-Untersuchung wurde als Parameter zur Beurteilung der bestehenden Niereninsuffizienz und somit auch für die Einschätzung des KMN-Risikos herangezogen. Die Verteilung der Kreatininwerte im Serum vor KM-Applikation ist in **Abb. 6a)** für die Placebo-Gruppe und in **Abb. 6b)** für die Theophyllin-Gruppe wiedergegeben.

Der durchschnittliche Ausgangs-Kreatininwert betrug in der Placebo-Gruppe $1,9 \pm 0,8\text{mg/dl}$, wobei sich die Einzelwerte auf den Bereich zwischen $1,3\text{mg/dl}$ und $6,1\text{mg/dl}$ verteilten. 38 (76%) der Patienten besaßen Ausgangswerte im Bereich zwischen $1,3\text{mg/dl}$ und $2,0\text{mg/dl}$. Die Werte der übrigen 12 Patienten (24%) verteilten sich zwischen $2,1\text{mg/dl}$ und $6,2\text{mg/dl}$.

In der Theophyllin-Gruppe lag der durchschnittliche Ausgangswert des Kreatinins i.S. mit $2,1 \pm 1,0\text{mg/dl}$ geringfügig über dem der Placebo-Gruppe. Die Einzelwerte reichten dabei von minimal $1,3\text{mg/dl}$ bis maximal $6,2\text{mg/dl}$. Die Verteilung der Ausgangswerte in der Theophyllin-Gruppe war vergleichbar mit derjenigen in der Placebo-Gruppe. 36 Patienten (72%) mit Theophyllin-Prophylaxe hatten Ausgangs-Kreatininwerte zwischen $1,3$ und $2,0\text{mg/dl}$ und 14 Patienten (28%) hatten Werte über $2,0\text{mg/dl}$.

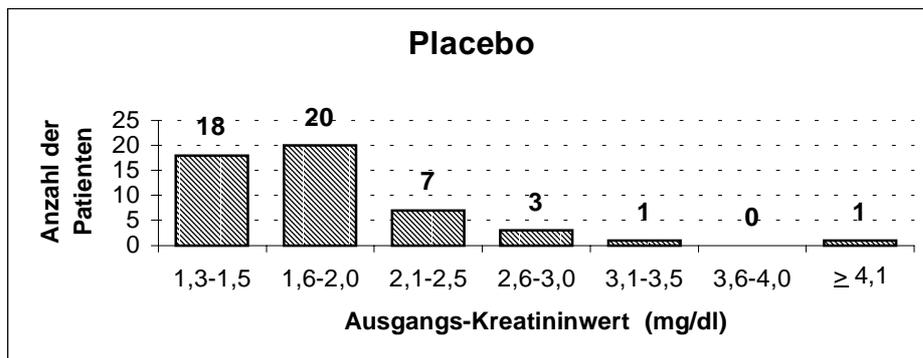


Abbildung 6a): Verteilung der Kreatininwerte vor der KM-Untersuchung in der Placebo-Gruppe

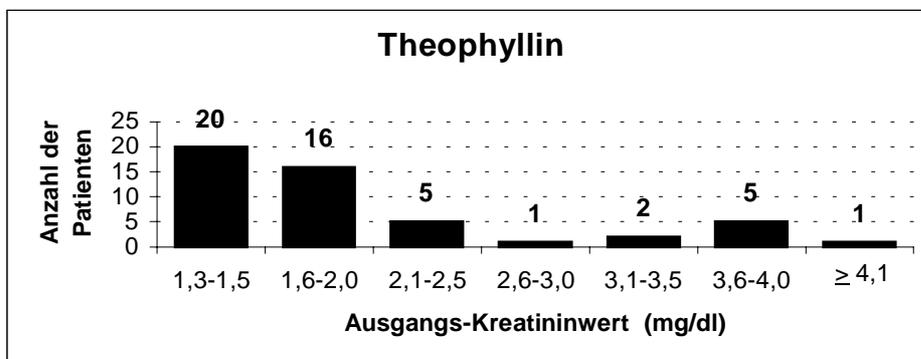


Abbildung 6b): Verteilung der Kreatininwerte vor der KM-Untersuchung in der Theophyllin-Gruppe

3.4. Verteilung der applizierten Kontrastmittelmengen

In der Placebo-Gruppe betrug die durchschnittliche KM-Menge 217 ± 95 ml und variierte zwischen 100ml und 500ml. Die Verteilung der KM-Mengen ist in **Abb. 7a)** für die Placebo-Gruppe dargestellt. Der größte Teil der Patienten (56%) erhielt KM-Mengen im Bereich zwischen 150ml und 249ml.

In der Theophyllin-Gruppe war die Verteilung der KM-Mengen vergleichbar mit der Placebo-Gruppe. Hier lag die mittlere KM-Dosis bei 197 ± 84 ml, wobei die einzelnen KM-Mengen zwischen 100ml und 530ml schwankten. Wie in der Placebo-Gruppe lag der größte Teil (62%) der applizierten KM-Mengen in der Theophyllin-Gruppe zwischen 150ml und 249ml (**Abb. 7b)**.

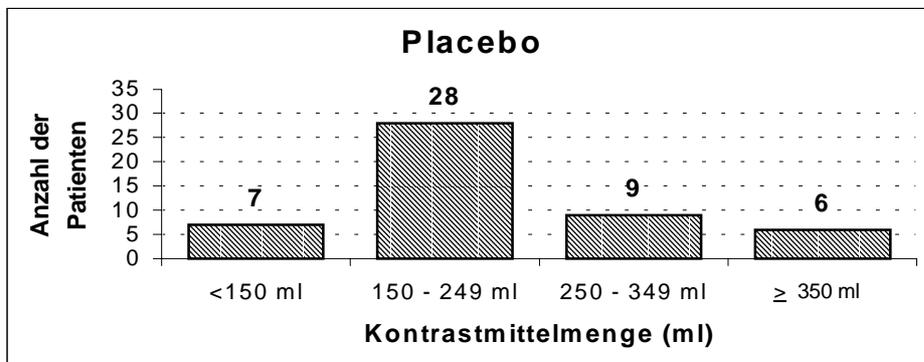


Abbildung 7a): Verteilung der Kontrastmittelmengen in der Placebo-Gruppe

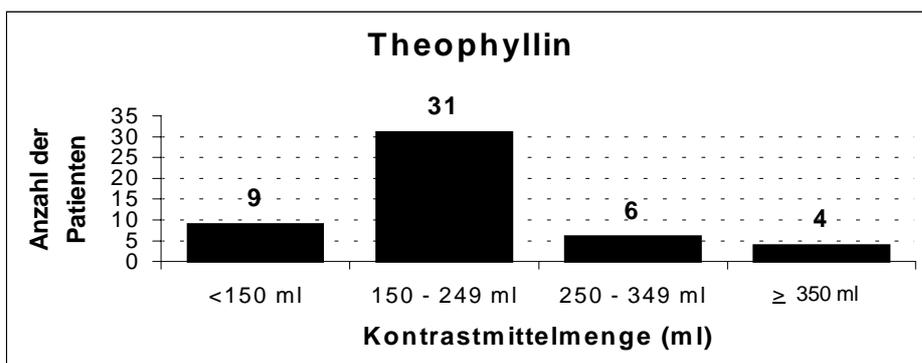


Abbildung 7b): Verteilung der Kontrastmittelmengen in der Theophyllin-Gruppe

3.5. Theophyllin-Plasmaspiegel

Bei 20 Patienten, davon 9 aus der Verum-Gruppe wurde der Theophyllin-Plasmaspiegel maximal 4h nach KM-Applikation bestimmt. Die Werte nach Theophyllinapplikation lagen im Bereich zwischen 5,9mg/l und 3,4mg/l und der Mittelwert betrug $4,7 \pm 0,9$ mg/l.

3.6. Nebenwirkungen der Theophyllinapplikation

Um eventuelle Nebenwirkungen der Theophyllinapplikation zu erfassen, wurden die Patienten nach dem Auftreten von unerwünschten Begleiterscheinungen während oder nach Infusion der Studienmedikation befragt. Es traten bei keinem der Patienten unerwünschte Begleiterscheinungen auf, die auf die Infusion der verwendeten Dosis Theophyllin zurückgeführt werden konnten.

4. Inzidenz der Kontrastmittelnephropathie

Entscheidender Endpunkt der Studie war das klinisch relevante Auftreten einer KMN nach der Definition von Barrett. Eine KMN, definiert als Anstieg der Kreatininwerte um $\geq 0,5\text{mg/dl}$ innerhalb von 48 Stunden nach KM-Applikation, wurde bei 10 von 100 Patienten beobachtet. Von diesen Patienten stammten 8 aus der Placebo-Gruppe und 2 aus der Theophyllin-Gruppe. Somit konnte die Inzidenz der KMN durch Prophylaxe mit Theophyllin signifikant von 16% bei Patienten mit Placebomedikation auf 4% gesenkt werden ($p=0,0406^*$) (**Abb. 8**).

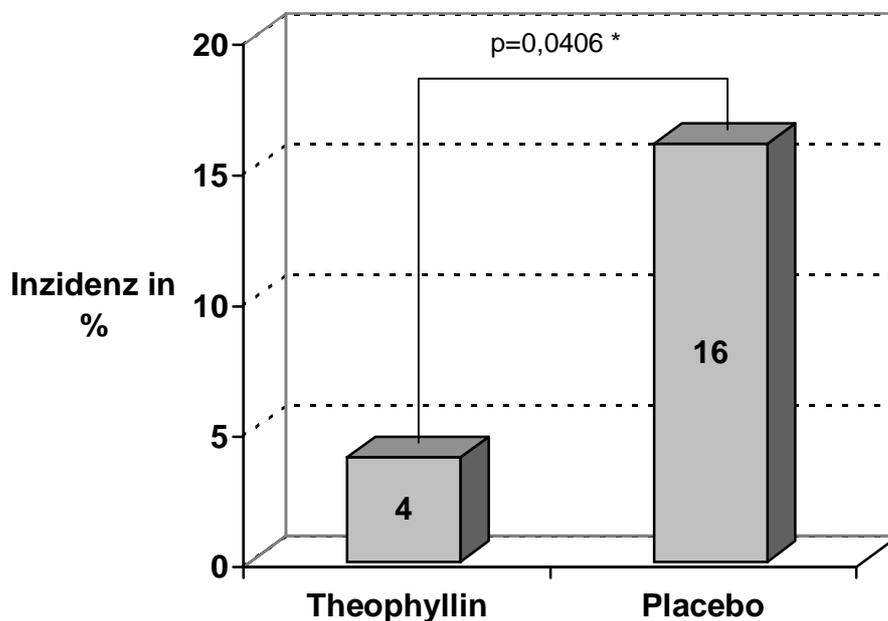


Abbildung 8: Inzidenz der KMN bei Prophylaxe mit Theophyllin und bei Placebo-Medikation

5. Veränderung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelapplikation

5.1. Individueller Zeitverlauf der Serum-Kreatininwerte

Der individuelle Verlauf der Kreatininwerte vom Zeitpunkt vor der KM-Untersuchung und 12, 24 und 48 Stunden nach KM-Applikation ist für die Patienten der Placebo-Gruppe in **Abb. 9** und für die Patienten der Theophyllin-Gruppe in **Abb. 10** dargestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden jeweils drei Diagramme erstellt, in denen die Patienten nach Ausgangs-Kreatininwerten in 3 Gruppen eingeteilt wurden.

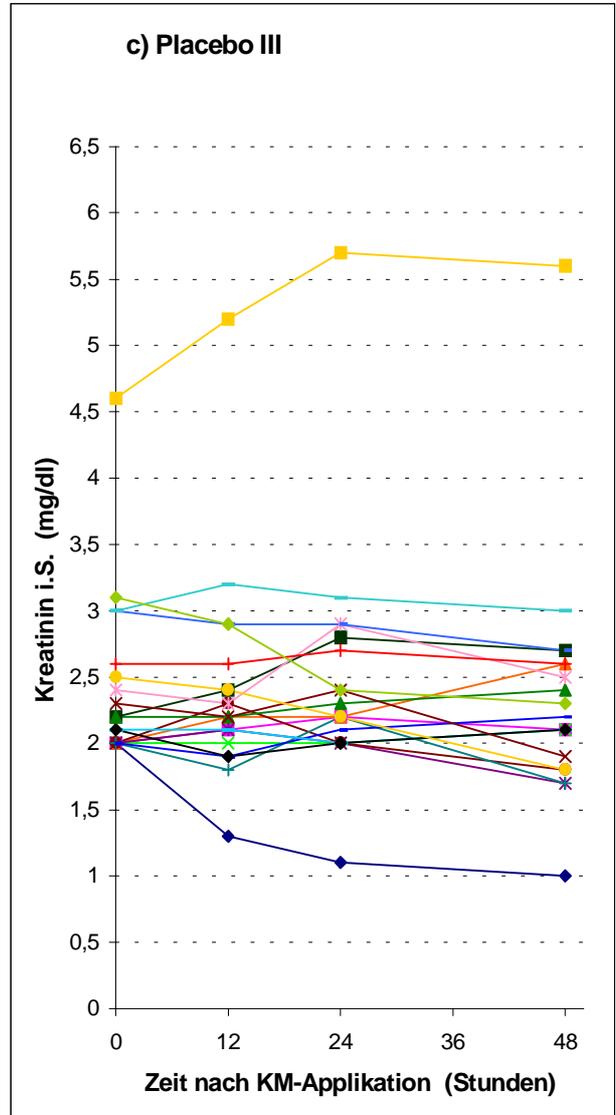
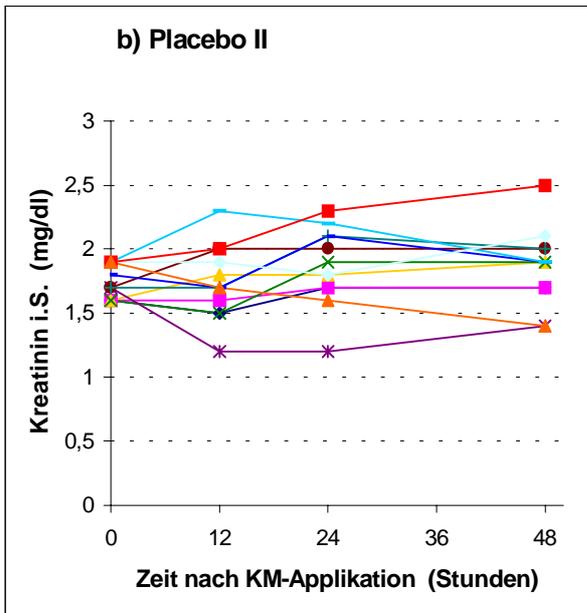
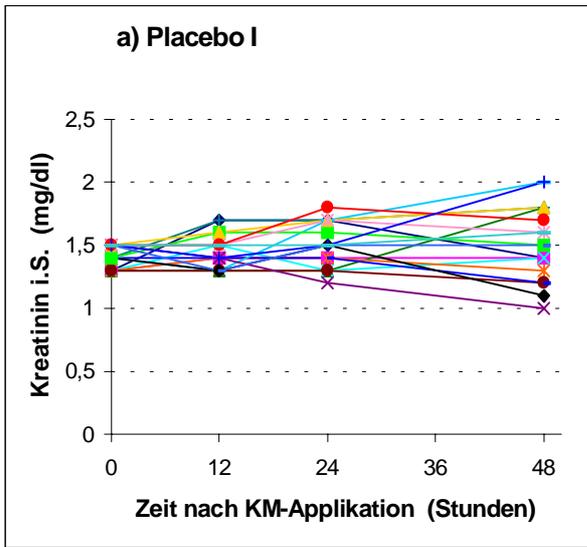


Abbildung 9: Individueller Verlauf der Kreatininwerte in der Placebo-Gruppe

- a) Placebo I: Patienten mit Ausgangs-Kreatininwerten $\geq 1,3$ und $\leq 1,5$ mg/dl
- b) Placebo II: Patienten mit Ausgangs-Kreatininwerten $> 1,5$ und $< 2,0$ mg/dl
- c) Placebo III: Patienten mit Ausgangs-Kreatininwerten $\geq 2,0$ mg/dl

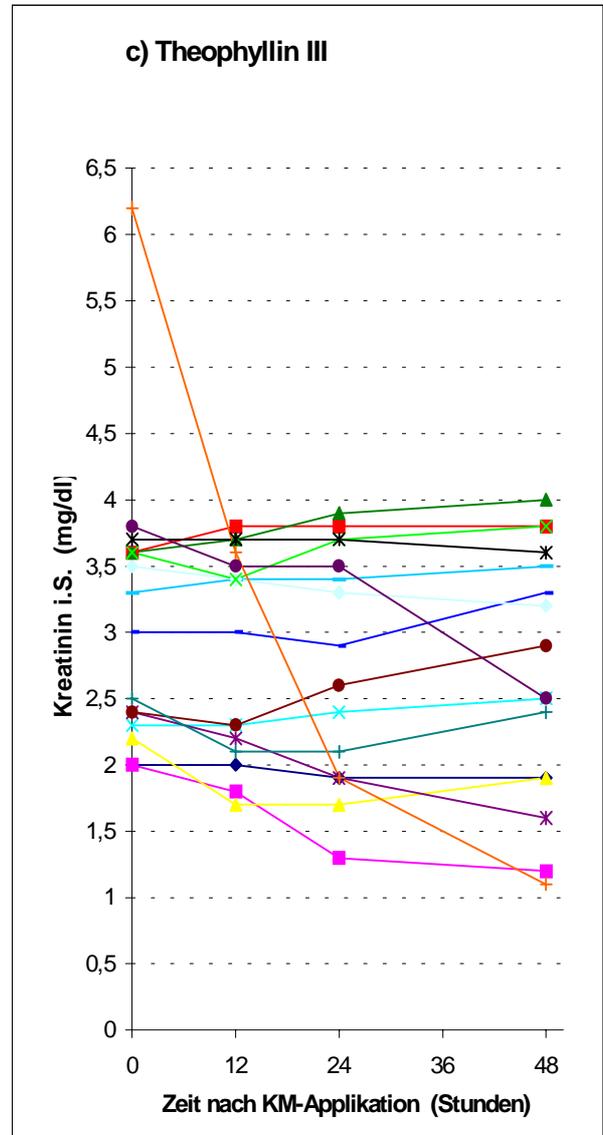
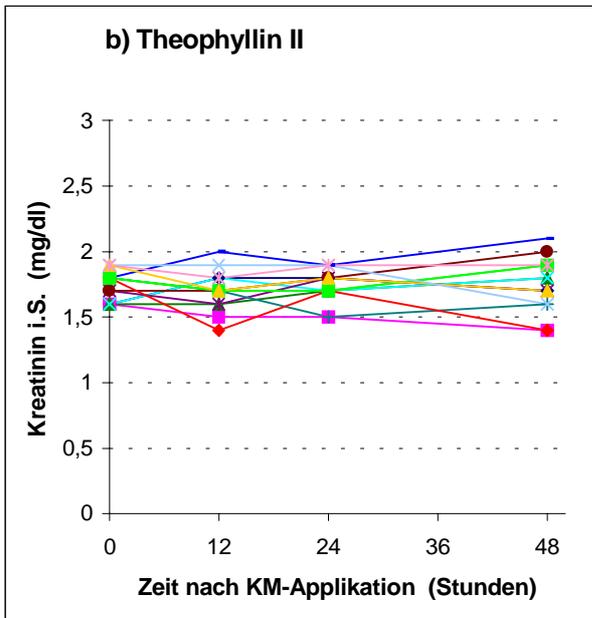
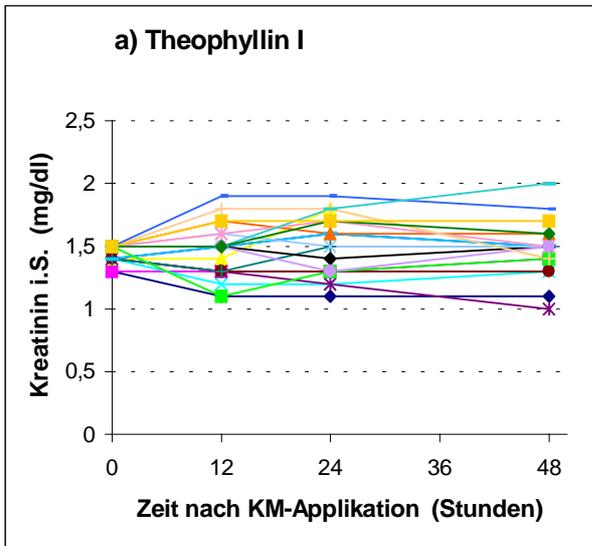


Abbildung 10: Individueller Verlauf der Kreatininwerte in der Theophyllin-Gruppe

- a) Theophyllin I: Patienten mit Ausgangs-Kreatininwerten $\geq 1,3$ und $\leq 1,5$ mg/dl
- b) Theophyllin II: Patienten mit Ausgangs-Kreatininwerten $> 1,5$ und $< 1,0$ mg/dl
- c) Theophyllin III: Patienten mit Ausgangs-Kreatininwerten $\geq 2,0$ mg/dl

5.2. Veränderung der Serum-Kreatininwerte nach KM-Applikation

Um KM-induzierte Veränderungen der Nierenfunktion festzustellen, wurden in beiden Gruppen die Kreatininwerte nach KM-Applikation mit den Ausgangs-Kreatininwerten verglichen. Hierfür wurden die Ausgangswerte vor der KM-Untersuchung von den jeweiligen Serum-Kreatininkonzentrationen 12, 24 und 48 Stunden nach KM-Gabe subtrahiert.

Dementsprechend bedeuten positive Werte einen Anstieg und negative Werte einen Abfall der Serum-Kreatininwerte gegenüber dem Ausgangswert. Diese Veränderungen der Nierenfunktion sind für die Placebo-Gruppe in **Abb. 11a)** und für die Theophyllin-Gruppe in **Abb. 11b)** in Form von Box- und Whisker-Plots dargestellt.

In der Placebo-Gruppe waren 12 Stunden nach KM-Applikation keine signifikanten Veränderungen des Kreatinins vorhanden ($p=0,515$). 24 Stunden nach KM-Applikation hingegen lagen die Kreatininkonzentrationen signifikant über den Ausgangswerten ($p=0,006^*$). Diese Veränderung erreichten nach 48 Stunden nicht mehr statistische Signifikanz ($p=0,283$).

In der Theophyllin-Gruppe dagegen konnten weder 12 ($p=0,197$) noch 24 ($p=0,964$) oder 48 Stunden ($p=0,903$) nach KM-Applikation signifikante Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert festgestellt werden. Der in der Placebo-Gruppe beobachtete Anstieg der Kreatininkonzentrationen nach 24 Stunden wurde hier durch Theophyllingabe offensichtlich verhindert.

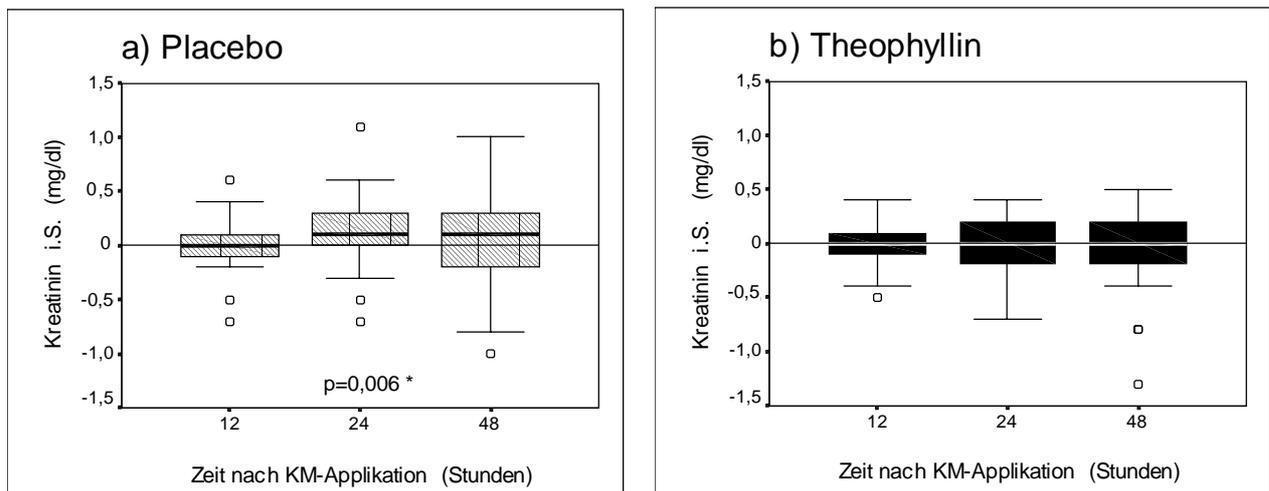


Abbildung 11: Veränderung des Kreatinins im Serum gegenüber dem Ausgangswert

12, 24 und 48 Stunden nach KM-Gabe

a) in der Placebo-Gruppe

b) in der Theophyllin-Gruppe

5.3. Veränderung der Serum-Harnstoffwerte nach KM-Applikation

Als weiterer Parameter zur Überwachung der Nierenfunktion dient die Harnstoffkonzentration im Serum. Analog zu den Kreatininkonzentrationen wurden die Harnstoffkonzentrationen 12, 24 und 48 Stunden nach der KM-Applikation mit den Ausgangswerten verglichen. **Abb. 12a)** und **b)** zeigen die Veränderungen der Serum-Harnstoffwerte gegenüber den Ausgangswerten für die Placebo- und die Theophyllin-Gruppe.

Weder in der Placebo- noch in der Theophyllin-Gruppe fanden nach KM-Applikation signifikante Veränderungen der Harnstoffwerte statt. Die Signifikanzen lagen beim Vergleich der Harnstoffwerte nach der Untersuchung mit den Ausgangswerten über 10% ($p > 0,1$).

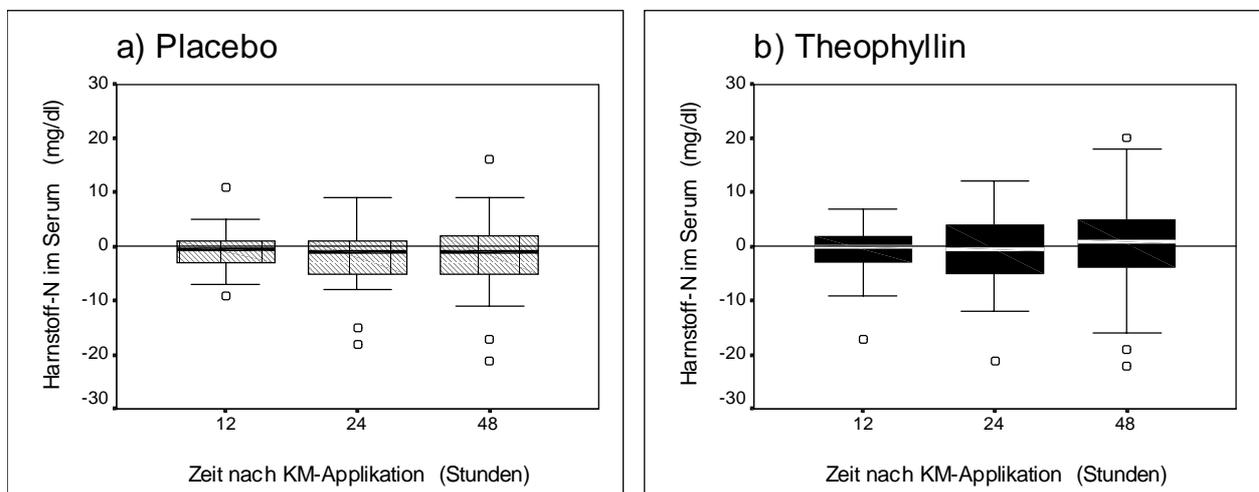


Abbildung 12: Veränderung des Harnstoffs im Serum gegenüber dem Ausgangswert

12, 24 und 48 Stunden nach KM-Gabe

a) in der Placebo-Gruppe

b) in der Theophyllin-Gruppe

6. Patienten mit Kontrastmittelnephropathie

6.1. Klinische Charakteristik und Risikoprofil

Das Risikoprofil und die klinische Charakteristik derjenigen 10 Patienten, bei denen nach KM-Applikation eine KMN auftrat, zeigt **Tabelle 6**. Darunter sind mit Patient 9 und 10 nur zwei Patienten, die trotz Prophylaxe mit Theophyllin eine KMN entwickelten.

Insgesamt handelt es sich um 10 Patienten im Alter von 42 bis 89 Jahren, deren chronische Niereninsuffizienz bei 6 Patienten auf hypertensive Gefäßveränderungen, bei 2 Patienten auf eine diabetische Nephropathie, bei einem Patienten auf medikamentös-toxische Schäden durch Chemotherapie mit Cisplatin und bei einem weiteren Patienten auf eine vor 6 Jahren durchgeführte Nierentransplantation zurückgeführt werden konnten. Die Ausgangs-Kreatininwerte dieser Patienten variierten zwischen 1,3mg/dl und 6,1mg/dl und lagen im Mittel bei $2,3 \pm 1,4$ mg/dl.

Unter den Patienten befanden sich keine insulinpflichtigen, aber 3 nicht insulinpflichtige Diabetiker mit erhöhten HbA_{1c}-Werten (7,0% - 7,4%). Die applizierte KM-Menge variierte im Bereich zwischen 100ml und 350ml mit einem mittleren Wert von 221 ± 93 ml. Der Cigarroa-Quotient lag bei 8 Patienten über 5, was für ein hohes Risiko für eine KMN aufgrund von Ausgangs-Kreatininwert und KM-Menge spricht. Patient 5 hatte sogar einen Cigarroa-Quotienten von 32,6 und somit ein extrem erhöhtes KMN-Risiko.

Ein wichtiger Risikofaktor, der ebenfalls bei 9 Patienten vorhanden war, war die eingeschränkte Pumpfunktion des Herzen. Die Pumpfunktion wurde bei 5 Patienten als leicht, bei 2 Patienten (Patienten 2 und 8) jedoch als stark eingeschränkt eingestuft. Patient 2, der wegen eines akuten Myokardinfarktes stationär aufgenommen wurde, dekompensierte im Laufe der Woche nach der KM-Untersuchung kardial. Patient 8 war 6 Wochen vor der KM-Untersuchung wegen kardialer Dekompensation aufgenommen worden.

Der Risikofaktor einer erniedrigten Natriumkonzentration im Serum unter 135mmol/l war bei einem Patienten (Patient 8) vorhanden, der vor der KM-Applikation ein Serum-Natrium von 128mmol/l aufwies. Die Natriumkonzentrationen aller anderen Patienten lagen im Normbereich.

10 Patienten wurden mit nephrotoxischen Medikamenten behandelt, zu denen ACE-Hemmer und COX-Inhibitoren zählten sowie die immunsuppressive Therapie mit Cyclosporin, die Patient 8 erhielt. 7 Patienten wurden mit Diuretika und nur 1 Patient (Patient 4) mit einem Kalziumantagonisten behandelt.

Tabelle 6: Klinische Daten und Risikoprofil der 10 Patienten mit KMN

	PLACEBO								THEOPHYLLIN	
Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alter (Jahre)	66	83	71	67	42	79	68	59	89	64
Geschlecht	w	m	m	m	m	m	w	m	m	m
Ursache der Niereninsuffizienz	hyper-tensiv	hyper-tensiv	hyper-tensiv	hyper-tensiv	med. / toxisch (Z.n. Chemo-therapie mit Cis-platin)	hyper-tensiv	diabe-tisch	Z.n. Nieren-trans-plantation	hyper-tensiv	diabe-tisch
Ausgangs-Kreatininwert (mg/dl)	1,3	2,2	1,5	1,4	6,1	1,9	2,4	2,0	1,5	2,4
Ausgangs-Harnstoffwert (mg/dl)	21	26	24	15	77	22	46	100	26	24
Untersuchung	HK	HK	CA	BBA	HK	HK	BBA	CT	HK	HK
i.a. / i.v. –Gabe des KM	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.a.	i.v.	i.a.	i.a.
KM-Menge	330 ml	220 ml	100 ml	100 ml	310 ml	200 ml	150 ml	170 ml	280 ml	350 ml
Cigarroa-Quotient	7,4	8,1	1,8	2,0	32,6	5,2	4,8	5,3	6,1	11,2
Diabetes mellitus	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+
HbA _{1c}	5,1%	-	6,0%	4,6%	-	-	7,0%	7,4%	-	7,3%
Hypertonus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
kardiale Pumpfunktion	leicht eingeschr (lt. HK)	stark eingeschr (lt. HK)	normal (lt. HK)	leicht eingeschr (lt. Echo)	leicht eingeschr (lt. HK)	eingeschr (lt. HK)	eingeschr (lt. HK)	stark eingeschr (klinisch)	leicht eingeschr (lt. HK)	leicht eingeschr (lt. HK)
Urin-Stix	Erys+ PE+	-	o.B.	Erys+ Prot.+	-	-	-	Erys+ Leukos+ Prot.+	Prot.+ PE+ Urobili+	Prot.+
Proteinurie	+	n.d.	-	+	n.d.	+	+	+	+	+
Na-Konzentration vor KM (mmol/l)	140	142	141	137	135	143	140	128	139	140
ASS	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+
ACE-Hemmer	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+
andere	-	-	-	-	-	-	-	Ciclosporin	-	-
Diuretika	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+
Kalzium-antagonisten	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Eingriff	elektiv	Notfall	elektiv	elektiv	Notfall	elektiv	elektiv	elektiv	elektiv	elektiv

BBA = Becken-Bein-Angiographie
 HK = Koronarangiographie
 CA = Carotisangiographie
 CT = Computertomographie

Erys = Erythrozyten
 Leukos = Leukozyten
 Prot. = Proteine
 PE = Plattenepithel
 Urobili = Urobilinogen

i.a. = intraarteriell
 i.v. = intravenös

n.d. = nicht durchgeführt
 o.B. = ohne pathologischen Befund

6.2. Verlauf der Kontrastmittelnephropathie

Den zeitlichen Verlauf der Kreatininkonzentrationen bei den Patienten mit KMN zeigt **Abb. 13**. Ein signifikanter Kreatininanstieg von $\geq 0,5\text{mg/dl}$ trat nur bei 1 Patienten (Patient 5) (10%) innerhalb von 12 Stunden, bei 2 Patienten (Patient 2 und 7) (20%) innerhalb von 24 Stunden und bei den übrigen 7 Patienten (70%) innerhalb von 48 Stunden nach KM-Gabe auf. Der maximale Wert wurde jeweils binnen 72 Stunden erreicht und lag im Mittel $0,7 \pm 0,24\text{mg/dl}$ über dem Ausgangswert. Die patientenbezogenen Einzelwerte für den maximalen Kreatininanstieg sowie für die Kreatininwerte bei Entlassung werden aus **Tabelle 7** ersichtlich.

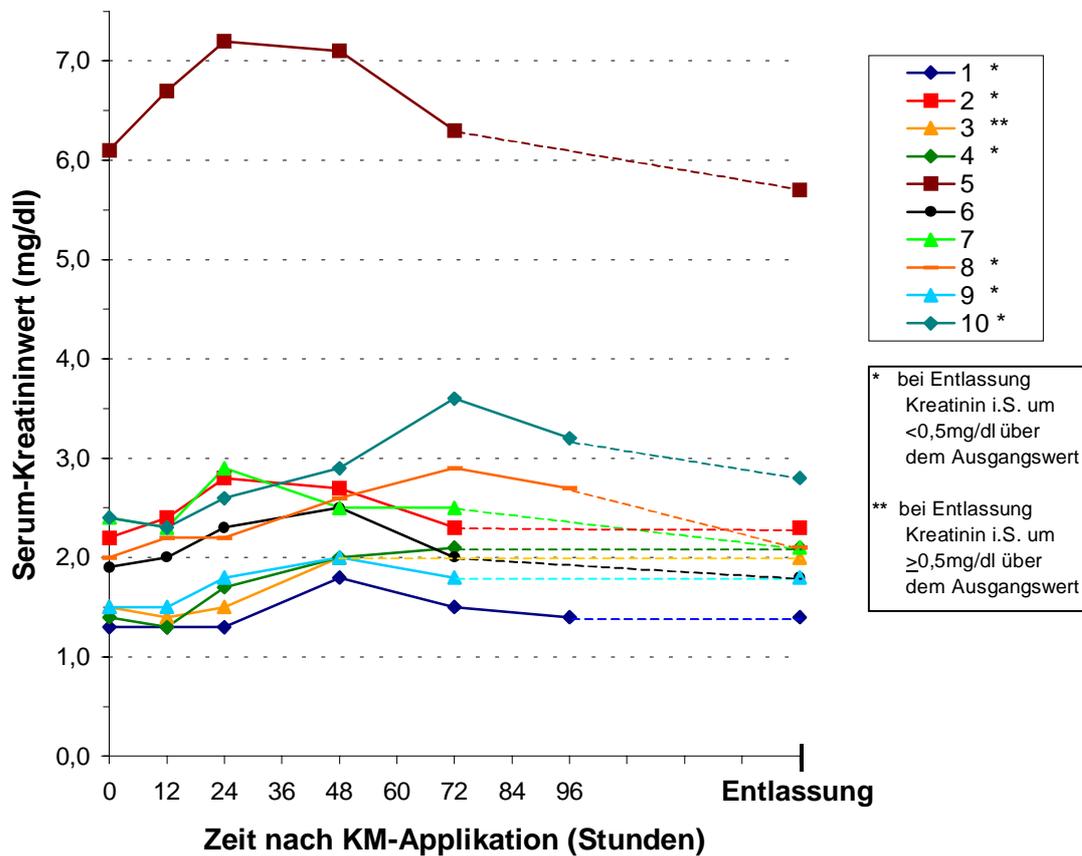


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der Kreatininwerte im Serum bei Patienten mit KMN

Table 7: Increase of Serum-Creatinine values in patients with KMN

Patient	PLACEBO								THEOPHYLLIN	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ausgangs-Kreatininwert (mg/dl)	1,3	2,2	1,5	1,4	6,1	1,9	2,4	2,0	1,5	2,4
maximaler Kreatininwert ≤ 48h nach KM (mg/dl)	1,8	2,8	2,0	2,0	7,2	2,5	2,9	2,6	2,0	2,9
maximaler absoluter Kreatininanstieg (mg/dl)	0,5	0,6	0,5	0,7	1,1	0,6	0,5	0,9	0,5	1,2
maximaler prozentualer Kreatininanstieg	39%	27%	33%	50%	18%	32%	21%	45%	33%	50%
Serum-Kreatininwert bei Entlassung (mg/dl)	1,4	2,3	2,0	2,1	5,7	1,8	2,8	2,4	1,8	2,8

Trotz verschiedener Maßnahmen zur Therapie der Nierenfunktionsstörung (**Abb. 14**) hatten nur 3 der 10 Patienten mit KMN bei Entlassung ihren Ausgangs-Kreatininwert wieder erreicht. Die übrigen 7 Patienten wurden mit Kreatininwerten entlassen, die immer noch über dem Ausgangswert lagen. Beim statistischen Vergleich der Kreatininwerte bei Entlassung mit den Ausgangswerten verfehlte der Unterschied mit $p=0,051$ knapp die statistische Signifikanz. Klinisch trat bei keinem Patienten eine oligurische Phase auf.

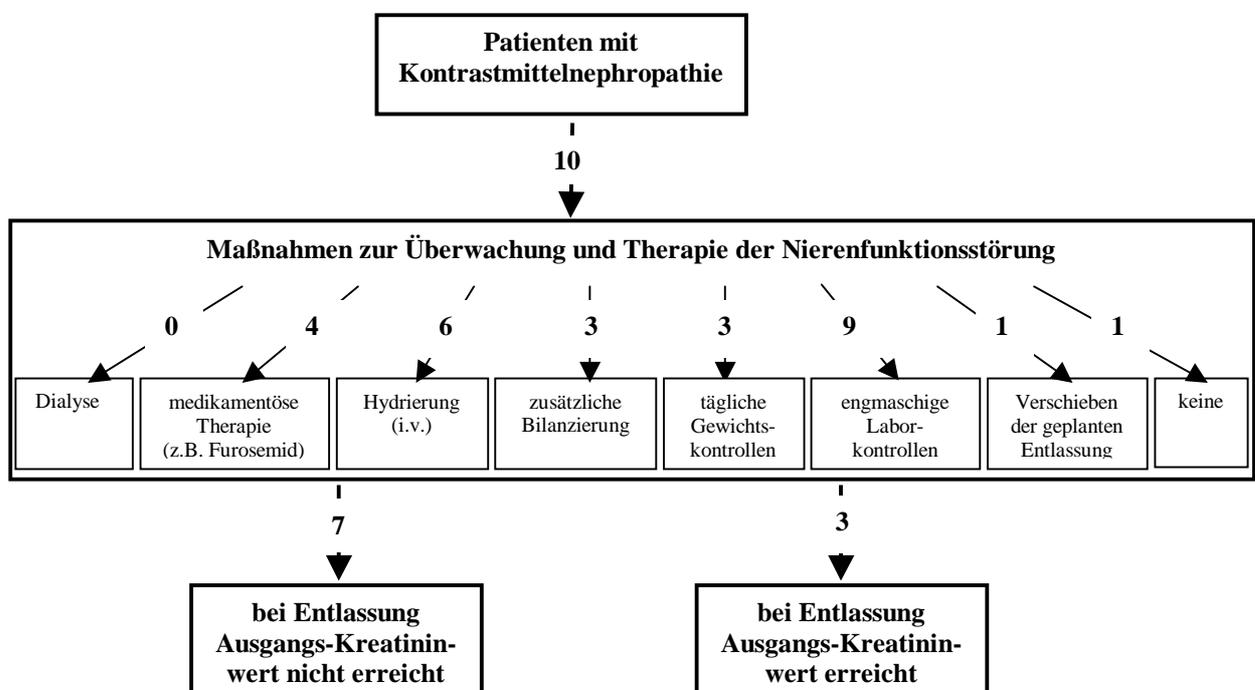


Abbildung 14: Outcome der Patienten mit KMN

7. Risikofaktoren

Das Risiko für das Auftreten einer KMN hängt von bestimmten Risikofaktoren ab. Aus den Daten dieser Studie wurden mittels eines Modells der multiplen Regression (Rückwärtsselektion) diejenigen Faktoren ermittelt, die signifikanten Einfluß auf den Kreatininwert nach KM-Applikation hatten. Als Zielvariable diente der maximale Anstieg des Kreatinins innerhalb von 48 Stunden nach KM-Applikation. In das Modell gingen als dichotome Faktoren das Vorhandensein von Theophyllin-Prophylaxe, Geschlecht, Hypertonus, nephrotoxischer Medikation, eingeschränkter Ventrikelfunktion, Diabetes mellitus und intraarterieller KM-Applikation ein. Quantitative Faktoren waren Alter, Gewicht, Ausgangs-Kreatininwert, Ausgangs-Harnstoffwert, KM-Menge und Cigarroa-Quotient. Die Risikofaktoren, die in diesem Modell identifiziert wurden, sind in **Tabelle 8** angegeben.

Tabelle 8: Risikofaktoren mit signifikantem Einfluß auf die Nierenfunktion nach KM-Gabe

<i>Risikofaktor</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Aussage</i>
Zugehörigkeit zur Placebo- oder Theophyllin-Gruppe	$p=0,0389^*$	erhöhtes Risiko für Kreatininanstieg bei Zugehörigkeit zur Placebo-Gruppe
Ausgangs-Kreatininwert	$p=0,0001^*$	steigendes Risiko für Kreatininanstieg bei steigendem Kreatinin-Ausgangswert
KM-Menge	$p=0,0070^*$	steigendes Risiko für Kreatininanstieg bei Applikation höherer KM-Mengen
Hypertonus	$p=0,0035^*$	erhöhtes Risiko für Kreatininanstieg bei Vorhandensein eines Hypertonus
Cigarroa-Quotient	$p=0,0003^*$	steigendes Risiko für Kreatininanstieg mit steigendem Cigarroa-Quotient
nephrotoxische Begleitmedikation	$p=0,0095^*$	erhöhtes Risiko für Kreatininanstieg bei nephrotoxischer Begleitmedikation

8. Proteinurie

8.1. Auswertung der Proteinuriediagnostik

In dieser Studie wurde der Verlauf der Ausscheidung von Gesamtprotein, Albumin, α_1 -Mikroglobulin und dem lysosomalen Enzym β -NAG im Urin nach KM-Gabe verfolgt. Insgesamt lagen bei 66 der 100 Patienten Proteinuriewerte zu allen 4 Untersuchungszeitpunkten vor, bei 36 Patienten der Placebo- und bei 30 Patienten in der Theophyllin-

Gruppe. Dabei wurde untersucht, ob in Abständen von 4, 12 oder 24 Stunden nach KM-Applikation signifikante Veränderungen in Bezug auf den Ausgangswert vor KM-Gabe festzustellen waren. Dazu wurde der Ausgangswert des untersuchten Proteins vom Wert zum jeweiligen Zeitpunkt nach KM-Gabe abgezogen. Positive Werte bedeuten einen Anstieg, negative Werte einen Abfall der Ausscheidung. Diese Veränderungen wurden für die Placebo- und Theophyllin-Gruppe in Form von Box- und Whiskerplots dargestellt.

8.2. Veränderung der β -NAG-Ausscheidung im Urin nach KM-Applikation

Eine entscheidende Bedeutung in der Proteinuriediagnostik hat das tubuläre Enzym β -NAG, da die vermehrte Freisetzung dieses Enzyms Ausdruck des tubulotoxischen Effektes von KM ist.

In der Placebo-Gruppe unterschieden sich die β -NAG-Werte im Urin 4 und 12 Stunden nach KM-Gabe nicht signifikant vom Ausgangswert. Jedoch stiegen 24 Stunden nach KM-Applikation die β -NAG-Werte im Urin signifikant über den Ausgangswert an ($p=0,037^*$).

In der Theophyllin-Gruppe traten dagegen weder 4 noch 12 oder 24 Stunden nach KM-Applikation Veränderungen auf, die statistische Signifikanz erreichten (**Abb. 15**).

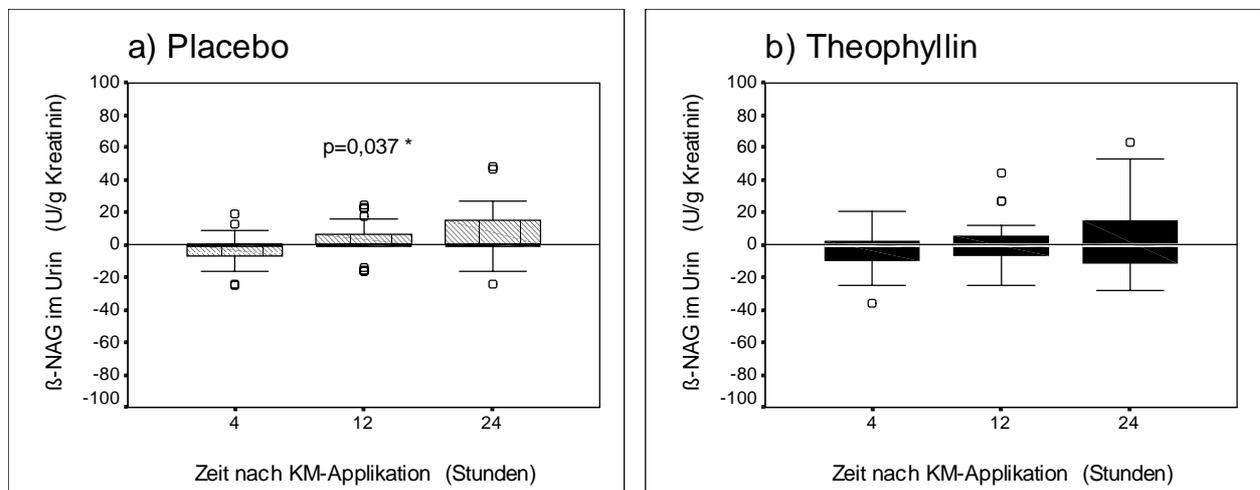


Abbildung 15: Veränderung des β -NAG im Urin gegenüber dem Ausgangswert
4, 12 und 24 Stunden nach KM-Gabe

a) in der Placebo-Gruppe

b) in der Theophyllin-Gruppe

8.3. Veränderung der Gesamtproteinausscheidung im Urin nach KM-Applikation

Weder in der Placebo-Gruppe noch in der Theophyllin-Gruppe konnten nach KM-Gabe signifikante Veränderungen bezüglich der Gesamtproteinausscheidung festgestellt werden (**Abb. 16**). Die Signifikanzen lagen über 10% ($p > 0,1$).

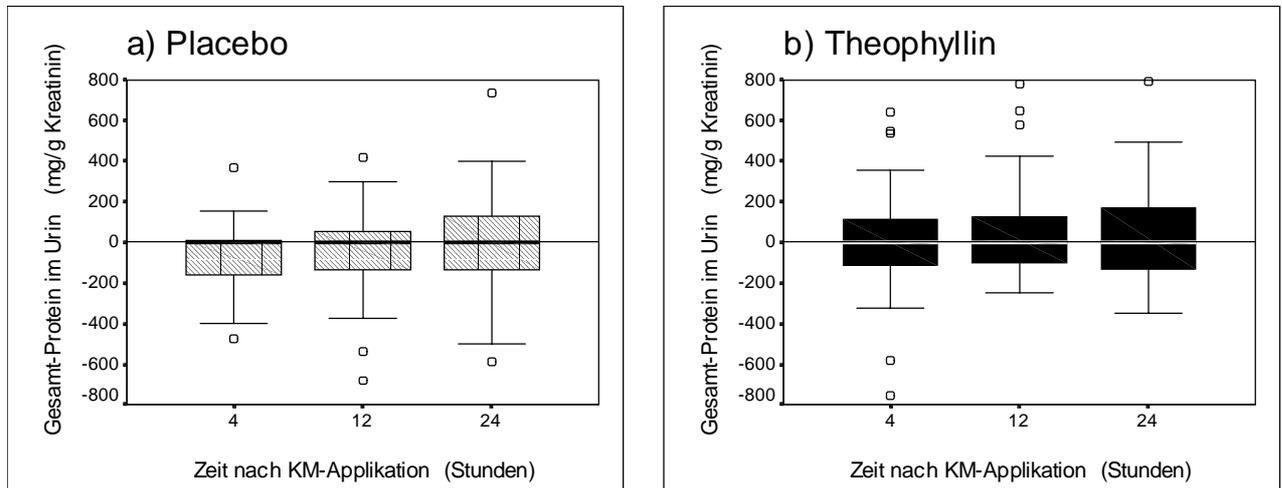


Abbildung 16: Veränderung des Gesamtproteins im Urin gegenüber dem Ausgangswert
4, 12 und 24 Stunden nach KM-Gabe

a) in der Placebo-Gruppe

b) in der Theophyllin-Gruppe

8.4. Veränderung der Albuminausscheidung im Urin nach KM-Applikation

In der Placebo-Gruppe sank die Albuminausscheidung im Urin 4 Stunden nach KM-Gabe signifikant gegenüber dem Ausgangswert ab ($p=0,022^*$). Nach 12 und 24 Stunden erreichten die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert nicht mehr statistische Signifikanz.

In der Theophyllin-Gruppe dagegen konnten weder 4 noch 12 oder 24 Stunden nach KM-Gabe signifikante Veränderungen beobachtet werden (**Abb. 17**).

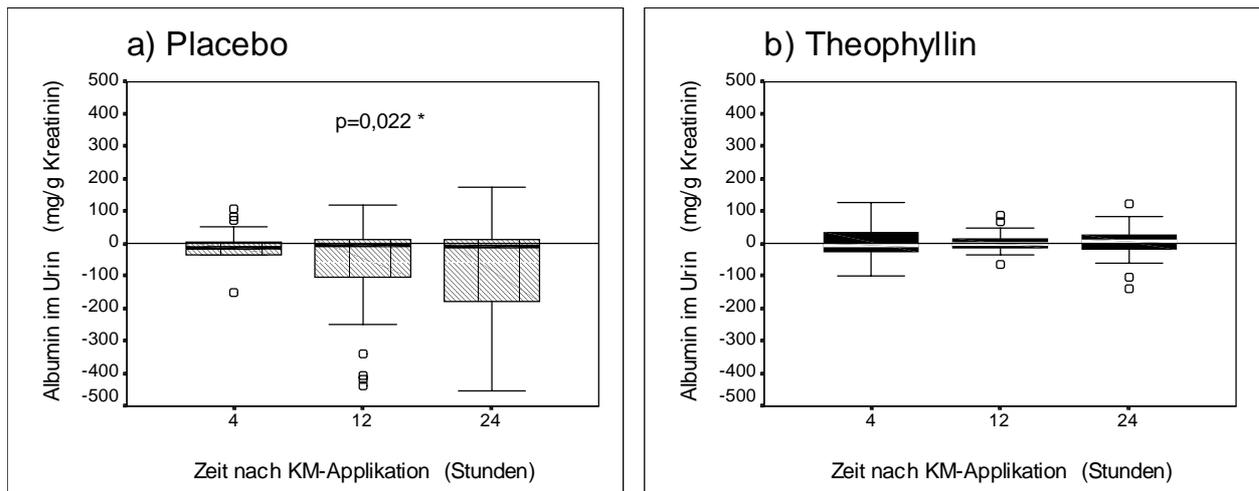


Abbildung 17: Veränderung des Albumins im Urin gegenüber dem Ausgangswert

4, 12 und 24 Stunden nach KM-Gabe

a) in der Placebo-Gruppe

b) in der Theophyllin-Gruppe

8.5. Veränderung der α_1 -Mikroglobulinausscheidung im Urin nach KM-Applikation

Bezüglich der Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin im Urin traten im beobachteten Zeitraum weder in der Placebo-Gruppe noch in der Theophyllin-Gruppe signifikante Veränderungen nach KM-Applikation auf. Alle Signifikanzen lagen über 10% ($p > 0,1$) (**Abb. 18**).

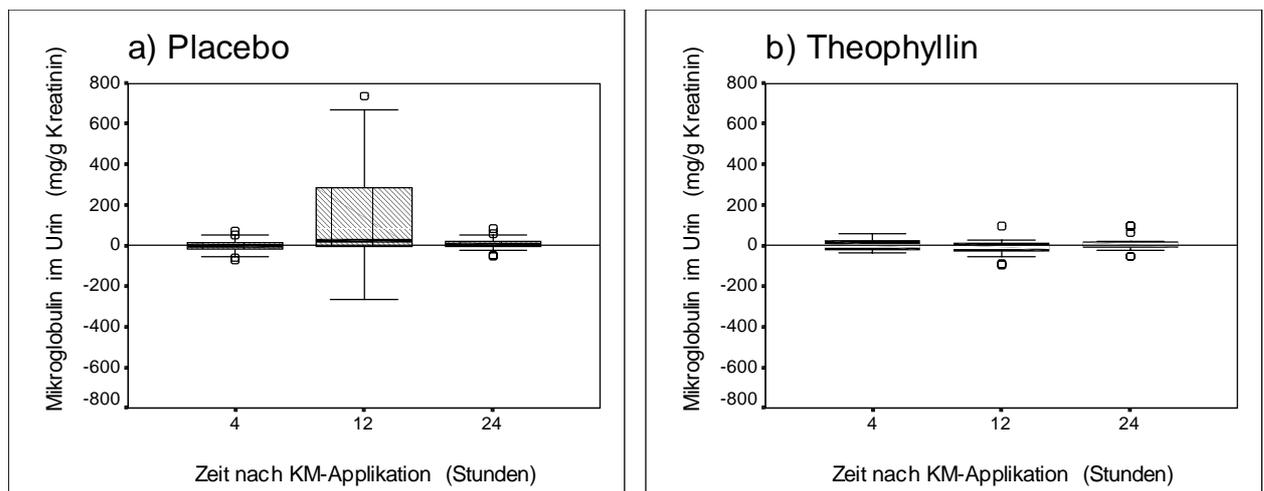


Abbildung 18: Veränderung des α_1 -MG im Urin gegenüber dem Ausgangswert

4, 12 und 24 Stunden nach KM-Gabe

a) in der Placebo-Gruppe

b) in der Theophyllin-Gruppe

V. DISKUSSION

1. Effektivität von Theophyllin zur Prophylaxe der KMN

Zielsetzung der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit und die klinische Relevanz des Adenosinantagonisten Theophyllin in der Prophylaxe der KMN placebokontrolliert zu untersuchen. Dabei konnte in mehrfacher Hinsicht ein protektiver Effekt von Theophyllin festgestellt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war der Nachweis, daß Theophyllin die Inzidenz der KMN von 16% auf 4% reduzieren konnte. Zum anderen wurde in der Gruppe mit Theophyllin-Prophylaxe der Anstieg des Kreatinins im Serum verhindert, der in der Placebo-Gruppe 24 Stunden nach KM-Gabe auftrat. Ein entsprechender Effekt war auch bezüglich der Proteinurie erkennbar: Unter Theophyllin war im Gegensatz zu Placebo kein Anstieg der β -NAG-Ausscheidung im Urin nachweisbar.

Zusätzlich wurde in einem Regressionsmodell zur Analyse der Risikofaktoren der KMN die Zugehörigkeit zur Placebo-Gruppe als Risikofaktor für einen Kreatininanstieg nach KM-Gabe identifiziert.

In dieser Studie konnte somit die Effektivität der Theophyllin-Prophylaxe nachgewiesen werden. Die Wirksamkeit des Adenosinantagonisten Theophyllin ist aufgrund der zentralen Rolle von Adenosin in der Pathogenese der KMN plausibel.

2. Zentrale Rolle von Adenosin in der Pathogenese der KMN

Trotz zahlreicher experimenteller Daten ist die Pathogenese des KM-induzierten Nierenversagens noch nicht vollständig geklärt. Ein Zusammenspiel hämodynamischer Veränderungen mit Entstehung einer hypoxischen Situation insbesondere im äußeren Nierenmark und direkt tubulotoxischer Effekte wird für die Nephrotoxizität der KM verantwortlich gemacht.

Intravasale Injektion von hyperosmolarem KM führt zur biphasischen Veränderung des renalen Blutflusses. Auf eine kurze initiale Phase der Vasodilatation folgt eine länger anhaltende Phase der Vasokonstriktion mit Abfall des RBF auf bis zu 30% des Ausgangswertes. Gleichzeitig kommt es zu einem länger anhaltenden Abfall der GFR (9, 12, 27, 31, 93, 137, 147).

Als mögliche vasoaktive Mediatoren werden Adenosin (127), Endothelin (25, 39, 68, 121), Prostaglandine (3, 33, 60), Stickstoffoxid (NO) (3) und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (31, 93, 153) diskutiert. Der Abfall des RBF in Kombination mit KM-induzierten

Mikrozirkulationsstörungen Blutes (10, 11, 98) führt zu hypoxischen Bedingungen in der Niere und zu ischämischen Schäden, die im äußeren Nierenmark am stärksten ausgeprägt sind (66, 67). Somit spielt medulläre Hypoxie eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der KMN (70).

Welche Mediatoren in welchem Umfang zur KM-induzierten renalen Ischämie beitragen, ist pathophysiologisch und somit auch für eine effektive Prophylaxe der KMN von entscheidender Bedeutung.

Vieles weist darauf hin, daß Adenosin wesentlich an der hämodynamischen Wirkung von KM beteiligt ist. Adenosin ist eine vasoaktive Substanz, die in den meisten Gefäßsystemen des Körpers eine Vasodilatation, in der Niere jedoch vorwiegend eine Vasokonstriktion vermittelt. Es besteht eine wichtige Parallele zwischen den renalen Effekten von Adenosin und KM: Die Niere antwortet sowohl auf Adenosin als auch auf KM mit einem Abfall von RBF und GFR (126, 130, 157), der durch Natriumrestriktion verstärkt werden kann (124).

Die Niere hat unter normoxischen Bedingungen einen Adenosingewebegehalt von 5nmol/g Feuchtwicht. In Situationen, in denen die ATP-Hydrolyse die ATP-Synthese übersteigt, nimmt der Adenosingehalt des Nierengewebes stark zu. So läßt Hypoxie, verursacht durch Okklusion der Nierenarterie, den Adenosingehalt des Nierengewebes innerhalb von 60 Sekunden auf 6-fache Werte ansteigen. Dabei nimmt auch der Gehalt der Adenosinmetaboliten Inosin und Hypoxanthin deutlich zu (125). Ein vermehrter ATP-Verbrauch mit Anstieg von Adenosin im Nierengewebe wird auch durch Steigerung des aktiven NaCl-Rücktransportes aus dem Tubulus während osmotischer Diurese beobachtet (127, 131). Das endogene Adenosin wirkt vasokonstriktorisch auf renale Gefäße und induziert den Abfall von RBF und GFR, wodurch die filtrierte Teilchenmenge verringert und der Sauerstoffbedarf der Niere herabgesetzt wird. Diese vaskuläre Antwort auf tubuläre Veränderungen wird als "tubuloglomerulärer Feedback" bezeichnet (127, 128, 129, 130). Es ist ein autoregulatorischer Mechanismus, der durch Anpassen der GFR an die tubuläre Reabsorptionsleistung eine metabolische Kontrolle der Organfunktion ermöglicht.

Da intravasale Gabe von KM eine osmotische Diurese auslöst (36), wird angenommen, daß der tubuloglomeruläre Feedback-Mechanismus für die renalen hämodynamischen Veränderungen nach KM-Gabe verantwortlich ist. Dabei führt die osmotische Belastung der Niere durch KM zu einem Anstieg der tubulären Aktivität mit Verbrauch von ATP und vermehrtem Anfall von Adenosin. Der erhöhte Adenosingehalt der Niere wird in einer Zunahme der Adenosinausscheidung im Urin nach KM-Applikation widerspiegelt (9, 82).

Die Bedeutung von Adenosin als Mediator der renalen Antwort auf KM wird durch die Beobachtung deutlich, daß der Abfall des RBF durch Infusion des Adenosinrezeptor-

Antagonisten Theophyllin vermindert werden kann, wohingegen ihn der Adenosin-Reuptake-Hemmer Dipyridamol verstärkt (9, 82).

In der Niere gibt es zwei Arten von Adenosinrezeptoren mit entgegengesetzten Effekten auf die Nierengefäße: Über A_1 -Rezeptoren wird eine Vasokonstriktion und ein Abfall der Reninsekretion vermittelt, wohingegen die Stimulation von A_2 -Rezeptoren zu Vasodilatation und Anstieg der Reninfreisetzung führt (2, 8, 115, 116). Dabei ist für die Pathogenese der KMN von Bedeutung, daß bei vorgeschädigter Niere die Verteilung der Rezeptoren zugunsten des A_1 -Rezeptors verschoben ist (8). Somit trägt das relative Überwiegen der A_1 -vermittelten Vasokonstriktion bei chronischer Niereninsuffizienz wesentlich zur Verschlechterung der renalen Hämodynamik nach KM-Gabe bei. Im Einklang mit dieser Vorstellung stehen tierexperimentelle Ergebnisse, bei denen an diabetischen Ratten eine um den Faktor 30 stärkere vasokonstriktorische Reaktion auf Adenosin beobachtet wurde als an gesunden Ratten, die durch A_1 -Rezeptor-Blockade vermindert werden konnte (136). Ebenso wurde an hypertensiven Ratten durch KM ein Abfall der GFR verursacht, der bei gesunden Ratten nicht auftrat. Diese KM-induzierten Veränderungen konnten durch Gabe eines selektiven A_1 -Antagonisten verhindert werden (175).

Aufgrund dieser pathophysiologischen Erkenntnisse geht man davon aus, daß durch Blockade von A_1 -Rezeptoren unselektiv oder selektiv durch A_1 -Blocker einem KM-induzierten Nierenversagen vorgebeugt werden kann. Der stark überwiegende A_1 -Mechanismus bei eingeschränkter Nierenfunktion erklärt somit auch die prophylaktische Wirksamkeit des nicht-selektiven A_1 - und A_2 -Antagonisten Theophyllin.

3. KMN als Folge des Zusammentreffens von Prädisposition und KM-Wirkung

Die in der gesunden Niere durch KM ausgelösten Mechanismen sind nicht ausreichend, um ein ANV mit morphologischer und funktioneller Schädigung zu verursachen. So konnte das Bild einer KMN im Tierversuch nicht durch KM-Gabe allein hervorgerufen werden, sondern nur bei gleichzeitigem Einwirken anderer Faktoren wie einseitiger Nephrektomie, Salzrestriktion und Gabe des COX-Hemmers Indometacin (27, 66), durch kurzzeitige Unterbindung der renalen Blutversorgung (43) oder durch künstliche Induktion einer Herzinsuffizienz (102). Auch durch kombinierte pharmakologische Blockade der Synthese von NO und Prostaglandinen gelang es, ein Modell der KMN an der Ratte zu entwickeln, in dem es zu schwerer renaler Schädigung mit Tubulusnekrosen kam (3).

Dem entspricht die klinische Beobachtung, daß ein KM-induziertes Nierenversagen vor allem bei Patienten mit Risikofaktoren wie chronischer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypertonie, Herzinsuffizienz oder gleichzeitiger Gabe von COX-Inhibitoren auftritt. Bei diesen Patienten bestehen zum einen mikro- und makrovaskuläre Veränderungen, die zu hypoxischer Schädigung prädisponieren. Zum anderen sind in der vorgeschädigten Niere die autoregulatorischen Mechanismen, die in der gesunden Niere einer ischämischen Situation entgegenwirken, verändert, so daß sie eine medulläre Hypoxie nicht verhindern können (69, 70). So wird bei Diabetes mellitus (32), Hypertonie (132), Arteriosklerose (100) und Herzinsuffizienz (90) eine Dysfunktion des Endothels beobachtet, die mit einer Störung der endothelialen Vasodilatation einhergeht. Auch der oben beschriebene Mechanismus des Überwiegen der A₁-Rezeptoren in der vorgeschädigten Niere ist entscheidend an der Pathogenese der KMN beteiligt.

Vermutlich bestehen beim Nierengesunden also verschiedene Kompensationsmechanismen, die verhindern, daß die KM-induzierten Veränderungen in der Niere zu morphologischen und funktionellen Schäden führen. Als physiologischer Mechanismus zur Kompensation der KM-Wirkung werden in der gesunden Niere gegenregulatorisch endogene Vasodilatoren wie NO und Prostaglandine vermehrt produziert (33, 153). Auch Antioxidantien spielen bei der physiologischen Nephroprotektion eine wichtige Rolle, indem sie freie Sauerstoffradikale abfangen und so eine Gewebeschädigung verhindern. Eine Abschwächung dieser Mechanismen, z.B. durch Prostaglandinsynthese-Hemmer (3, 33, 60) oder eine Verminderung des antioxidativen Potentials durch Dehydratation (177) erhöht das Risiko einer klinisch relevanten KMN. Patienten mit Risikofaktoren wird also durch KM-Gabe das Gleichgewicht der intrarenalen Sauerstoffversorgung gestört, das normalerweise durch Interaktion verschiedener vasoaktiver Substanzen gewährleistet ist.

Für die vorliegende klinische Studie war es daher von großer Bedeutung, Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und klinisch relevanten Risikokonstellationen zu untersuchen.

4. Theophyllin als Prophylaxe der KMN

Theophyllin ist ein kompetitiver Adenosinantagonist, der die renalen Wirkungen von Adenosin unselektiv sowohl am A₁- als auch am A₂-Rezeptor aufhebt (131). In Tierversuchen konnte durch Applikation von Theophyllin die durch KM verursachte Abnahme von RBF und GFR vermindert (8, 9) oder sogar völlig aufgehoben werden (52). Auch am klinischen Patientengut wurde die Wirksamkeit einer Prophylaxe mit Theophyllin bereits untersucht. In placebokontrollierten Studien wurde unter Medikation mit Theophyllin ein signifikant,

wenngleich auch geringfügig besseres Ergebnis bezüglich Serum-Kreatinin, GFR und KM-induzierter Enzymurie erzielt (51, 54, 82, 89).

Allerdings wurden bei den bisher durchgeführten Studien häufig gerade die Patienten ausgeschlossen, die das höchste Risiko für eine KMN trugen und daher am meisten von der Prophylaxe mit Theophyllin hätten profitieren können. So war gerade der wichtigste Risikofaktor, die eingeschränkte Nierenfunktion bei Patienten von drei der fünf Studien nicht vorhanden. Teilweise wurden Kreatininwerte über 1,4mg/dl (89) bzw. über 2,0mg/dl (82) bereits als Ausschlußkriterien gewertet. Auch in der ersten Studie zur Prophylaxe der KMN mittels Theophyllin (51) lag der mittlere Ausgangs-Kreatininwert bei nur 1,2mg/dl. In dieser Studie besaßen lediglich 17 der insgesamt 39 Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion, definiert als GFR unter 75ml/min. Desweiteren wurden fast in allen bisherigen Studien diejenigen Patienten ausgeschlossen, bei denen klinisch Zeichen einer schweren Herzinsuffizienz nachzuweisen waren oder deren Ejektionsfraktion unter 40% (82) bzw. 20% (1) lag. In der Studie von Erley et al. (54) wurden sogar bereits Patienten mit Herzinsuffizienz ab NYHA-Stadium II (54) ausgeschlossen. Auch instabile Angina Pectoris oder frischer Myokardinfarkt, Krankheitsbilder, die eine Indikation zur Koronarangiographie mit KM darstellen und somit mit dem Risiko einer KMN einhergehen, galten in mehreren Studien als Ausschlußkriterien (1, 82). Diejenigen Patienten, die mit Substanzen behandelt wurden, die die Nierenfunktion beeinflussen, wie NSAID, ACE-Hemmer oder Kalziumantagonisten wurden entweder nicht (82) oder erst nach 2-3 tägigem Absetzen dieser Medikation (51, 54, 89), in die Studien eingeschlossen.

In den bisher durchgeführten Studien war ein Benefit durch Theophyllin vermutlich deshalb nur mit sehr sensitiven Methoden wie Clearance-Untersuchungen oder Proteinuriediagnostik, deren klinische Relevanz unklar ist, nachweisbar, weil die Zahl der Risikofaktoren zu limitiert war. Da das Risiko einer KMN aber mit der Anzahl der Risikofaktoren steigt (138), wurden gerade die Patienten mit potentiell größtem Benefit ausgeschlossen. Daher war es das Ziel der vorliegenden Studie, unter realistischen Bedingungen ohne mehrtägige Vorbereitung und Reduktion begleitender Risikofaktoren den Stellenwert der Theophyllin-Prophylaxe an einem Hochrisikokollektiv zu untersuchen.

4.1. Patientengut

In der vorliegenden prospektiven placebokontrollierten Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen eine Kombination mehrerer Risikofaktoren bestand. Der wichtigste Risikofaktor ist dabei die eingeschränkte Nierenfunktion, die Voraussetzung für den

Einschluß des Patienten in die Studie war. Der mittlere Ausgangs-Kreatininwert lag in der Placebo-Gruppe bei 1,9mg/dl und in der Theophyllin-Gruppe bei 2,1mg/dl. Außerdem bestanden weitere Risikofaktoren wie Diabetes mellitus bei 34% und Hypertonus bei 85% der Patienten. Als Mindestmenge an appliziertem KM wurden 100ml definiert. Die KM-Menge lag im Durchschnitt bei 206 ± 89 ml und damit deutlich höher als bei den vorangegangenen Studien von Kolonko et al. (89; 40ml), Katholi et al. (82; $1,5 \pm 0,11$ ml/kgKG = ca. 100ml) und Erley et al. (54; 125 ± 52 ml). Nephrotoxische Begleitmedikation wurde weder abgesetzt noch galt sie als Ausschlußkriterium, sondern wurde bei entsprechender Indikation ohne Veränderung fortgesetzt. Auch Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz wurden in die Studie eingeschlossen. Dieses Vorgehen wird den klinischen Routinebedingungen insbesondere in Anbetracht der hohen Anzahl von Notfalluntersuchungen mehr gerecht als ein Selektionieren und mehrtägiges Vorbereiten der Patienten vor der geplanten KM-Untersuchung.

4.2. Dosierung und Applikationsweise von Theophyllin

Die Patienten erhielten Theophyllin als Kurzinfusion in einer Dosierung von 3mg/kgKG ca. 30 Minuten vor KM-Applikation. Mit dieser Dosis werden Theophyllin-Plasmaspiegel erreicht, die vielfach über der Konzentration liegen, die nötig ist, um die Wirkung von Adenosin zu antagonisieren (152). Die mittlere Plasmakonzentration von Theophyllin betrug maximal 4h nach der Untersuchung $4,7 \pm 0,9$ mg/l (entspricht $25,9\mu\text{mol/l}$). Auch in anderen Studien hatte sich die intravenöse Gabe von Theophyllin in ähnlicher Dosierung bereits als effektiv erwiesen (51, 89).

Der Theophyllin-Plasmaspiegel nach einmaliger Kurzinfusion von 200mg Theophyllin unterschreitet somit bei weitem den in der Asthmatherapie angestrebten Plasmaspiegel von 8-20mg/l. Daher kann, zumal die Applikation langsam als Kurzinfusion erfolgt, das Risiko von Nebenwirkungen und Überdosierungserscheinungen wie Übelkeit, Kopfschmerz, Tremor oder tachykarden Herzrhythmusstörungen als minimal eingestuft werden. Tatsächlich wurden in der vorliegenden Studie von keinem Patienten Beschwerden angegeben, die mit der Theophyllingabe in Zusammenhang gebracht werden konnten.

Von Bedeutung ist außerdem die Art der Applikation der Theophyllin-Prophylaxe, wobei die einmalige intravenöse Gabe 30 Minuten vor der KM-Untersuchung der mehrtägigen oralen Gabe (54) vorzuziehen ist. Gründe hierfür sind zum einen der geringere praktische Aufwand einer einmaligen intravenösen Applikation bei optimaler Compliance und zum anderen in der Tatsache, daß die enterale Resorption in Akut- bzw. Schocksituationen nicht ausreichend

zuverlässig ist. So werden oral verabreichte Medikamente z.B. bei Patienten mit gastrointestinaler Motilitätsstörung infolge Pankreatitis oder bei gestörter Mikrozirkulation z.B. im kardiogenen Schock nur unzureichend resorbiert.

4.3. Inzidenz der KMN

Im untersuchten Patientengut trat nur bei 2 von 50 Patienten in der Theophyllin-Gruppe gegenüber 8 von 50 Patienten in der Placebo-Gruppe ein Anstieg des Serum-Kreatinins um 0,5mg/dl innerhalb von 48 Stunden auf. Durch Gabe von Theophyllin konnte die Inzidenz der KMN somit signifikant von 16% auf 4% gesenkt werden ($p=0,0406^*$). Die Inzidenz der KMN in der Gruppe ohne prophylaktische Maßnahme stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien überein. Bei der Definition der KMN als Anstieg der Kreatininwerte von $\geq 0,5\text{mg/dl}$ (entsprechend $\geq 44\mu\text{mol/l}$) innerhalb von 48 Stunden wird in der Literatur die Inzidenz in einem vergleichbaren Patientenkollektiv bei Applikation nieder-osmolaren KM mit 15% (145) und 20% (141) angegeben. Wurde bereits ein Kreatininanstieg um $\geq 0,3\text{mg/dl}$ und $> 20\%$ des Ausgangswertes als signifikant gewertet, so konnte sogar eine Inzidenz von 30% ermittelt werden (94). Der prophylaktische Effekt von Theophyllin ist damit erstmals in einer placebo-kontrollierten Studie anhand klinisch relevanter Parameter dokumentiert.

4.4. Zeitlicher Verlauf der Retentionsparameter

Neben dem protektiven Effekt bezüglich der Inzidenz der KMN hatte die Gabe von Theophyllin Einfluß auf den Verlauf der Kreatininwerte nach KM-Applikation. Unter Placebo-Medikation lagen die Kreatininwerte 24 Stunden nach KM-Gabe signifikant über dem Ausgangswert ($p=0,006^*$), wohingegen in der Theophyllin-Gruppe kein signifikanter Anstieg des Kreatinins festgestellt werden konnte. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer kleineren Studie (89) bei nierengesunden Patienten erzielt. Hier konnte Theophyllin ebenfalls den Anstieg der Kreatininkonzentrationen verhindern, der in der Placebo-Gruppe aufgetreten war ($88,1\mu\text{mol/l}$ vs. $113,4\mu\text{mol/l}$, $p < 0,001$).

Im Gegensatz zur Kreatininkonzentration ist der Harnstoff im Serum ein weniger aussagekräftiger Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion, da sie von extrarenalen Faktoren abhängig ist. Eiweißreiche Kost, verstärkter Eiweißabbau z.B. unter Glukokortikoidtherapie und Exsikkose können zum Anstieg, eiweißarme Ernährung, Leberfunktionsstörungen oder vermehrte Diurese zum Absinken des Harnstoffspiegels führen. So kann das Interferieren renaler und extrarenaler Faktoren als Ursache dafür gesehen werden, daß zwar

die Kreatininwerte signifikant anstiegen, wohingegen die Harnstoffwerte keine signifikanten Veränderungen zeigten.

4.5. Proteinuriediagnostik

Neben hämodynamischen Effekten haben KM auch direkt toxische Wirkungen auf das Tubulusepithel (6, 62, 76). Dabei wird in vitro nach KM-Exposition als Zeichen der Zellschädigung eine erhöhte Aktivität tubulärer Markerenzyme im Kulturmedium gemessen. Die Enzymfreisetzung aus exponierten Tubuluszellen wird in vivo in der Enzymfreisetzung in den Urin reflektiert. Daher gilt die quantitative Bestimmung verschiedener Enzyme tubulären Ursprungs im Harn als sensitive Methode, den direkt zytotoxischen Effekt von KM zu messen (37, 65, 77, 78, 154).

In der vorliegenden Studie wurde die β -NAG-Ausscheidung im Urin vor und bis maximal 24 Stunden nach KM-Exposition bestimmt. Dabei konnte in der Placebo-Gruppe 24 Stunden nach KM-Gabe eine signifikant erhöhte β -NAG-Ausscheidung gemessen werden ($p=0,037^*$).

Entsprechende Anstiege der β -NAG-Ausscheidung nach KM-Gabe sind bereits in mehreren Studien beschrieben (34, 54, 77, 79, 114, 172). In der Mehrzahl der Fälle trat der Anstieg allerdings sofort nach KM-Exposition auf und das Maximum lag innerhalb der ersten 24 Stunden. Untersucht wurden dabei meist nierengesunde Patienten, wohingegen in die vorliegenden Studie nur chronisch niereninsuffiziente Patienten eingeschlossen waren.

Betrachtet man nur diejenigen Studien, bei denen der Einfluß von KM auf die bereits vorgeschädigte Niere untersucht wird, so zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie in dieser Studie. Erley et al. (54) konnten erst mehr als 24 Stunden nach KM-Applikation einen Anstieg der β -NAG-Ausscheidung messen, der sein Maximum nach 48-72 Stunden erreichte. Bei Jacobsen et al. (79) fiel die Ausscheidung von β -NAG zuerst geringgradig ab, bevor sie nach 48-120 Stunden ihr Maximum erreichte. Nur in der Studie von Hartmann et al. (65) blieb die β -NAG-Konzentration bis zu 72 Stunden nach KM-Gabe unverändert. Es scheinen also Unterschiede im zeitlichen Auftreten der Enzymurie zwischen Patienten mit normaler und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu bestehen. Der spätere Anstieg der β -NAG-Ausscheidung bei niereninsuffizienten Patienten könnte auf die verzögerte Ausscheidung des KM zurückgeführt werden.

Der in der Placebo-Gruppe beobachtete Anstieg der β -NAG-Ausscheidung blieb in der Theophyllin-Gruppe aus, was annehmen läßt, daß Theophyllin auch den direkt tubulotoxischen Effekt des KM abschwächt. Da der Adenosin antagonist Theophyllin aber insbesondere auf hämodynamischer Ebene wirksam ist, ist folgende Erklärung wahr-

scheinlich: In vitro wurde nachgewiesen, daß der toxische Effekt des KM auf die Tubuluszelle durch Hypoxie verstärkt wird (76, 106). Somit könnte Theophyllin über das Verhindern einer hypoxischen Situation in der Niere auf hämodynamischer Ebene protektiv auf die Tubuluszellen wirken.

Eine Schädigung der Tubuluszelle kann sich neben der Freisetzung von Enzymen auch in einem Verlust der tubulären Funktion manifestieren, so daß die Rückresorptionsleistung der niedermolekularen Proteine α_1 -MG und β_2 -MG eingeschränkt ist. Diese Proteine erscheinen dann vermehrt im Urin.

Bis 24 Stunden nach KM-Gabe waren weder in der Placebo- noch in der Theophyllin-Gruppe signifikante Veränderung der α_1 -MG-Ausscheidung nachweisbar. Dies steht im Gegensatz zu Studien, bei denen nach KM-Applikation eine vermehrte Ausscheidung von α_1 -MG oder β_2 -MG auftrat (34, 78, 89, 154). Eine mögliche Erklärung ist, daß bei niereninsuffizienten Patienten die Ausscheidung des Proteins α_1 -MG ebenso wie die Ausscheidung des Enzyms β -NAG verzögert auftritt. Die Bestimmung der Proteinausscheidung über einen längeren Zeitraum als 24 Stunden nach KM-Gabe könnte darüber Auskunft geben.

Als Marker für eine Funktionsstörung der glomerulären Filtration dient das hochmolekulare Protein Albumin, das in der Niere glomerulär filtriert und nicht rückresorbiert wird. Bei nierengesunden Patienten sind nach KM-Applikation keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Albuminausscheidung nachzuweisen (34, 78, 89, 172).

In der vorliegenden Studie sank dagegen die Albuminausscheidung in der Placebo-Gruppe 4 Stunden nach KM-Applikation signifikant ab ($p=0,022^*$). Der bedeutende Unterschied zum Nierengesunden bestand bei den hier untersuchten Patienten darin, daß bereits vor KM-Applikation eine deutliche Albuminurie nachweisbar war. Somit könnte die Abnahme der Albuminausscheidung durch den KM-induzierten Abfall von RBF und GFR verursacht sein. Dadurch wäre auch erklärbar, daß nach Theophyllinapplikation keine Veränderung der Albuminausscheidung auftrat. Durch Theophyllin werden Veränderungen von RBF und GFR verhindert, die Ausscheidung von Albumin im Urin bleibt daher konstant.

Insgesamt ist die Proteinuriediagnostik allerdings aufgrund vielfältiger Interferenzen und großem praktischen Aufwand insbesondere bei bereits eingeschränkter Nierenfunktion wenig geeignet, klinisch relevante Veränderungen der renalen Funktion nach KM-Gabe zu erfassen. Zur Überwachung der Nierenfunktion nach KM-Gabe sind die Parameter der GFR, d.h. vor allem die Bestimmung des Kreatinins im Serum von größerer klinischer Bedeutung.

4.6. Risikofaktoren

Das Risiko des KM-induzierten Nierenversagens hängt von bestimmten Faktoren ab. Zu den in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren gehören chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus in Verbindung mit eingeschränkter Nierenfunktion, hohe KM-Mengen, Dehydrierung, eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens, Hypertonie, Hyponatriämie, kurzfristig aufeinanderfolgende KM-Gaben, intraarterielle KM-Applikation, nephrotoxische Begleitmedikation und hohes Alter des Patienten.

In der vorliegenden Studie wurden mit Hilfe eines Regressionsmodells diejenigen Risikofaktoren identifiziert, die signifikant mit einem Anstieg des Kreatinins im Serum nach KM-Gabe assoziiert waren:

Zum einen wurde die Zuteilung des Patienten in die Placebo-Gruppe, d.h. das Fehlen der prophylaktischen Theophyllingabe, als Risikofaktor eingestuft. Bei Patienten ohne Theophyllin-Prophylaxe lag das Risiko einer KMN signifikant ($p=0,038^*$) höher als bei Patienten mit Theophyllin-Prophylaxe. Somit konnte anhand dieses Modells die Effektivität der Theophyllin-Prophylaxe nochmals erwiesen werden.

Neben der Zugehörigkeit zur Placebo-Gruppe wurden Hypertonus, hohe KM-Menge, ein hoher Cigarroa-Quotient, hoher Ausgangs-Kreatininwert und nephrotoxische Begleitmedikation als Risikofaktoren identifiziert.

Von 100 in der Studie untersuchten Patienten hatten 79 eine arterielle Hypertonie, die bei 47 Patienten als Ursache der vorbestehenden Niereninsuffizienz angesehen wurde. Patienten mit Hypertonus zeigten einen signifikant höheren Anstieg des Kreatinins nach KM-Gabe als Patienten ohne Hypertonie. Außerdem war bei 100% der Patienten, die ein KM-induziertes Nierenversagen entwickelten, ein Hypertonus vorhanden. Das erhöhte Risiko bei Patienten mit Hypertonie kann durch hypertensiv bedingte vaskuläre Schäden in der Niere erklärt werden, die zur Entstehung einer hypoxischen Situation prädisponieren. Gleichzeitig scheinen bei Patienten mit Hypertonie die autokrinen Mechanismen in der Niere so verändert zu sein, daß sie bei KM-Einwirkung die Entstehung einer renalen Hypoxie nicht entgegenwirken können (132, 175).

Auch in anderen Studien war bei Patienten mit Hypertonus ein höheres Risiko für eine KMN festgestellt worden (40, 120, 160, 165). Bei Cochran et al. (40) lag die Inzidenz der KMN bei Patienten mit Hypertonus 2,2-mal höher als bei Patienten ohne Hypertonus.

Desweiteren konnten große KM-Mengen und ein hoher Cigarroa-Quotient als Risikofaktoren identifiziert werden. In der Literatur wird der Einfluß der KM-Menge auf die Inzidenz der KMN kontrovers diskutiert. Während in einigen Studien eine hohe KM-Menge nicht mit erhöhtem Risiko für eine KMN verbunden war (94, 133), wurden hohe Dosen an appliziertem KM in anderen Studien als Risikofaktor gewertet (38, 101, 138, 158). Es kristallisiert sich zunehmend heraus, daß hohe KM-Dosen bei nierengesunden Patienten ohne Risikofaktoren keinen negativen Effekt auf die Nierenfunktion haben (107, 139), wohingegen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz das Risiko einer KMN mit der KM-Menge ansteigt. Nach Cigarroa et al. (38) kann in Abhängigkeit vom Ausgangs-Kreatinin mit der Formel $\frac{5 \text{ ml KM} / \text{kgKG}}{\text{Serum-Kreatinin}}$ die KM-Menge berechnet werden, bei deren Überschreiten das Risiko für eine KMN sprunghaft ansteigt. Unter Einhaltung dieser Maximaldosis konnte die Inzidenz der KMN auf 2% gegenüber 21% bei Überschreiten der Maximaldosis gesenkt werden. Dementsprechend wurde in der vorliegenden Studie für jeden Patienten der Cigarroa-Quotient $(\frac{\text{KM-Menge}}{\text{kgKG}} \times \text{Serum-Kreatinin})$ ermittelt. Aufgrund der Wechselwirkung zwischen KM-Menge und Ausgangs-Kreatininwert des Patienten ist der Cigarroa-Quotient zur Risikoeinschätzung aussagekräftiger als die KM-Menge alleine. Da Werte ≥ 5 ein erhöhtes Risiko für eine Nierenschädigung bedeuten, waren die Patienten dieser Studie mit einem mittleren Cigarroa-Quotienten von $5,0 \pm 3,0$ bzw. $5,4 \pm 3,3$ als Patienten mit hohem Risiko einzustufen.

Der wichtigste und bereits eindeutig identifizierte Risikofaktor für eine KM-induzierte Nierenfunktionsstörung ist eine chronisch eingeschränkte Nierenfunktion (42, 94, 109, 133, 138). Mit zunehmend ausgeprägter Niereninsuffizienz ist mit einer erhöhten Inzidenz der KMN zu rechnen. Dies konnte in der aktuellen Studie bestätigt werden: Mit steigendem Ausgangs-Kreatininwert nahm der Kreatininanstieg nach KM-Applikation signifikant zu ($p=0,0001^*$).

Als weiterer Risikofaktor wurde eine begleitende nephrotoxische Medikation mit COX-Inhibitoren, ACE-Hemmern, Aminoglykosiden, Vancomycin oder Immunsuppressiva ermittelt. 82% aller Patienten und 90% der Patienten, bei denen eine KMN auftrat, wurden mit mindestens einer der genannten Substanzen behandelt. Bei diesen Patienten lag das Risiko für eine KM-induzierte Nierenschädigung im Vergleich zu Patienten ohne zusätzliche nephrotoxische Medikation signifikant höher ($p=0,0095^*$).

Aminoglykoside und Vancomycin wirken direkt toxisch auf das Nierenepithel und scheinen daher den direkt zytotoxischen Effekt des KM zu potenzieren. Die Medikation mit COX-

Hemmern oder Immunsuppressiva wie Ciclosporin ist dagegen mit einer Verminderung des renalen Blutflusses verbunden (22).

Sowohl im Tierexperiment (33) als auch am klinischen Patientengut (60) konnte unter COX-Hemmern eine Verstärkung und Verlängerung der KM-induzierten renalen Vasokonstriktion festgestellt werden. Interessant ist hierbei, daß auch eine mit Adenosin ausgelöste Vasokonstriktion durch diese Substanzen bis zu 100-fach verstärkt wird (130). Es ist daher anzunehmen, daß sich die hämodynamischen Wirkungen von KM und nephrotoxischer Medikation potenzieren und hypoxische Bedingungen in der Niere auslösen, die zum Nierenversagen führen. Daher ist erklärbar, daß Patienten, die mit diesen Medikamenten behandelt werden, ein erhöhtes Risiko für eine KMN tragen.

Unter den nephrotoxischen Substanzen nehmen ACE-Hemmer eine besondere Stellung ein. Diese in der Therapie von Hypertonie und Herzinsuffizienz eingesetzte Medikamentengruppe bewirkt durch Verminderung des vasokonstriktorisch wirkenden Angiotensin II eine Vasodilatation des vas efferens im Glomerulum. Normalerweise beeinflussen ACE-Hemmer durch Senken des intraglomerulären Drucks die Nierenfunktion günstig und verzögern sogar die Progredienz bereits vorhandener chronischer Nierenschäden. Trotzdem können ACE-Hemmer bei bestimmter Risikokonstellation eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum ANV auslösen. Besonders gefährdet sind ältere Patienten mit schwerer generalisierter Atherosklerose, Nierenarterienstenose, Herzinsuffizienz, starker Dehydrierung durch Diuretika oder Diarrhoe und gleichzeitiger Medikation mit NSAID (163, 174). Hier können ACE-Hemmer zum Unterschreiten des zur Aufrechterhaltung der Nierenfunktion notwendigen Perfusionsdruckes führen. Eine verminderte GFR bis hin zum ANV ist die Folge (118). Dieselben Risikofaktoren gelten auch für die KMN. Daher ist es möglich, daß gerade bei diesen Risikopatienten durch Summation der Effekte von KM und ACE-Hemmern die GFR soweit reduziert wird, daß ein ANV entsteht. In unserer Studie wurden 7 der 10 Patienten mit KMN mit einem ACE-Hemmer behandelt, darunter auch die zwei Patienten, die trotz Theophyllin ein ANV entwickelten. Auch eine andere Studie konnte die Anwendung von ACE-Hemmern als Risikofaktor für eine KMN identifizieren (99). Im Gegensatz dazu steht das Ergebnis einer Studie, in der durch Gabe des ACE-Hemmers Captopril die Inzidenz der KMN gesenkt werden konnte (59).

Neben den in der vorliegenden Studie identifizierten Faktoren werden in anderen Studien auch Diabetes mellitus, Dehydratation und eingeschränkte kardiale Pumpfunktion als Risikofaktoren der KMN angegeben.

Dabei zählen niereninsuffiziente Diabetiker zu den Patienten mit dem höchsten Risiko (42, 133, 141), wohingegen Diabetiker ohne Nierenfunktionsstörung als Normalpersonen ohne gesteigertes Risiko eingestuft werden. Teilweise wird auch nur der insulinabhängige Diabetes mellitus als Risikofaktor gewertet (94, 109, 158). In die vorliegende Studie waren insgesamt 34 niereninsuffiziente Diabetiker eingeschlossen, von denen 9 insulinpflichtig waren. Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus war im Regressionsmodell kein Faktor, der den Anstieg des Kreatinins nach KM-Gabe signifikant beeinflusste. Somit konnten die Ergebnisse anderer Studien nicht bestätigt werden. Allerdings mag dies an der geringen Anzahl insulinpflichtiger Diabetiker liegen, die in die Studie eingeschlossen waren.

Auch die Dehydrierung des Patienten gilt allgemein als wichtiger Risikofaktor (28, 50, 177). Im Rahmen dieser Studie wurde keine Prähydrierung nach einem festen Schema durchgeführt. Alle Patienten wurden aufgrund klinischer Befunde, Grunderkrankung, Röntgenthorax und, soweit vorhanden, ZVD bilanziert. Es kann daher angenommen werden, daß eine klinisch signifikante Dehydrierung selten war.

Einige Studien zeigen außerdem, daß eine eingeschränkte kardiale Pumpfunktion Einfluß auf die Inzidenz der KMN nimmt (109, 138, 158). Manske et al. (101) konnten bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion von unter 50% eine signifikant erhöhte Inzidenz der KMN nach Koronarangiographie feststellen. Bei herzinsuffizienten Patienten ist die Durchblutung der Niere bereits vor KM-Gabe vermindert und es bestehen zudem Veränderungen der autokrinen Mechanismen (90), was die Gefahr renaler Sauerstoffminderversorgung und ischämischer Schädigung durch KM-induzierte Vasokonstriktion verstärkt.

In unserem Patientengut besaßen 55% der Patienten eine eingeschränkte kardiale Funktion, die allerdings nicht als Risikofaktor identifiziert wurde. Es fiel jedoch auf, daß bei 9 der 10 Patienten mit KMN eine eingeschränkte Pumpfunktion nachgewiesen worden war. Gerade bei diesen Patienten ist eine medikamentöse Prophylaxe der KMN von großer Bedeutung, da hier eine ausreichende Hydrierung vor KM-Gabe wegen der Gefahr einer kardialen Dekompensation oftmals nicht möglich ist.

Ebenso wie im Tierexperiment ein Nierenversagen nicht durch KM-Applikation allein sondern nur in Kombination mit anderen Faktoren induziert werden kann (3, 27, 66, 102), so ist für das Auftreten der KMN in der Klinik nicht ein bestimmter Risikofaktor, sondern das Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren ausschlaggebend. Dabei steigt das Risiko für einen Patienten, eine KMN zu entwickeln, mit der Anzahl an Risikofaktoren an (40, 138).

4.7. Klinischer Verlauf der KMN

Unter den Patienten mit KMN stieg das Kreatinin im Serum bei nur einem Patienten (10%) bereits innerhalb der ersten 12 Stunden nach KM um $\geq 0,5\text{mg/dl}$ an, 20% der Patienten entwickelten den signifikanten Anstieg 24 Stunden und die übrigen 70% der Patienten erst 48 Stunden nach Applikation des KM. Nach Erreichen ihres Maximums innerhalb von 72 Stunden tendierten die Werte wieder zum Absinken. Dies entspricht dem typischen Verlauf der KMN, der beschrieben wird als Anstieg der Retentionsparameter innerhalb von 48 Stunden nach KM-Applikation und klinisch in manchen Fällen mit einer Phase der Oligurie einhergeht (40, 158). Daher wird die Überwachung der Kreatininwerte für 24 bis 48 Stunden nach KM-Gabe empfohlen (42).

Wichtigste Differentialdiagnose zur KMN ist das Atheroemboliesyndrom, das ebenfalls durch intraarterielle KM-Applikation ausgelöst wird. Während Kathetermanipulation in arteriosklerotisch veränderten Gefäßen können Atherombestandteile ausgelöst werden, die zu Mikroembolisationen der Niere mit Folge eines ANV führen. Entscheidendes differentialdiagnostisches Kriterium ist der zeitliche Verlauf der Erkrankungen. Während das KM-induzierte Nierenversagen innerhalb von 48 Stunden beginnt und in wenigen Tagen sein Maximum erreicht, ist das Nierenversagen beim Atheroemboliesyndrom durch eine langsam progrediente Verschlechterung der Nierenfunktion über mehrere Wochen gekennzeichnet. Desweiteren sind nicht nur die Nieren von Mikroembolisationen betroffen sondern auch Pankreas, Leber und Haut. Die Patienten zeigen neben dem progredienten Nierenversagen häufig kutane und gastrointestinale Symptome wie livedo reticularis, Zyanose oder Gangrän und Übelkeit sowie einen Anstieg pankreatischer und hepatischer Enzyme (140, 161). Der zur Sicherung der Diagnose des Atheroemboliesyndroms nötige histologische Nachweis von Cholesterinkristallen im Nieren- oder im Hautbiopsat wird wegen fehlender therapeutischer Konsequenzen in der Regel nicht durchgeführt. In der vorliegenden Studie kann allerdings aufgrund des für ein KM-induziertes Nierenversagen typischen zeitlichen Verlaufes und des Fehlens extrarenaler Symptome bei den 9 Patienten, bei denen KM intraarteriell appliziert wurde, ein Atheroemboliesyndrom weitgehend ausgeschlossen werden.

4.8. Therapie und Outcome der Patienten mit KMN

Bei Auftreten einer KMN wurden zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um die Nierenfunktionsstörung zu überwachen und zu therapieren. So wurde intravenöse Hydrierung sowie zum Teil eine medikamentöse Therapie mit Furosemid durchgeführt. Damit verbunden war

auch die Bilanzierung des Flüssigkeitshaushaltes des Patienten und Kontrollen des Körpergewichtes. Zur Verlaufskontrolle diente die regelmäßige Bestimmung der Retentionsparameter. Bei einem Patienten konnte direkt nachvollzogen werden, daß die geplante Entlassung aufgrund der KM-induzierten Nierenfunktionsstörung um mehrere Tage verschoben wurde. Trotz dieser Maßnahmen hatte sich die Nierenfunktion nur bei 3 der 10 Patienten mit KMN bei Entlassung wieder soweit erholt, daß die Kreatininwerte nicht mehr über dem Ausgangswert lagen.

Obwohl die KM-induzierte Nierenfunktionsstörung in dieser Studie in den meisten Fällen nur leicht ausgeprägt und reversibel war, tragen Patienten mit KMN immer das Risiko einer dauerhaften renalen Schädigung, die zu chronischer Dialysepflichtigkeit führen kann (112). Darin liegt eine der größten Gefahren des KM-induzierten Nierenversagens. Aber auch eine temporäre Dialysebehandlung, die aufgrund des ANV in einigen Fällen erforderlich wird, stellt für den Patienten einen belastenden und risikoreichen Eingriff dar. In der Studie von McCullough et al. (105) wurden etwa 5% der Patienten mit KMN dialysepflichtig.

Zudem ist bekannt, daß ein iatrogenes ANV mit einer erhöhten Mortalität und einer schlechten Langzeitprognose verbunden ist (20, 105, 148). Dabei kann der Anstieg der Mortalität nicht ausschließlich auf die Begleiterkrankungen der betroffenen Patienten zurückgeführt werden. Vielmehr steigert das ANV selbst das Risiko von schweren extrarenalen Komplikationen, die zum Tode führen können. So besaßen in einer Studie von Levy et al. (97; n=16248) unter Patienten mit gleichen Begleiterkrankungen und Risikofaktoren diejenigen Patienten, die eine KMN entwickelten, mit 34% eine deutlich höhere Mortalität als diejenigen ohne KMN mit nur 7%.

Die KMN ist nicht nur mit einer steigenden Mortalität sondern auch mit einer verlängerten Hospitalitätsdauer des Patienten verbunden (1, 105, 148, 165). Diese Verlängerung der Liegedauer kann zum einen dadurch erklärt werden, daß vor einer erneuten KM-Untersuchung das Absinken der Nierenwerte auf den Ausgangswert abgewartet werden muß. Zum anderen machen Therapie und Überwachung der Nierenfunktion bei Patienten mit KMN eine frühzeitige Entlassung unmöglich.

Neben den Risiken und Belastungen, die das KM-induzierte Nierenversagen für den Patienten mit sich bringt, ist auch der volkswirtschaftliche Schaden zu beachten. Dialysebehandlung, häufigere Kontrolle der Laborparameter und der Flüssigkeitsbilanz des Patienten sowie verlängerte Liegedauer steigern sowohl den Arbeitsaufwand als auch die Kosten des Klinikaufenthaltes. Somit ist es sowohl für den Patienten als auch für die Klinik von großer Bedeutung, geeignete Maßnahmen zu ergreifen, um dieses Krankheitsbild zu verhindern. Die intravenöse Gabe von Theophyllin bietet hierbei eine billige und risikoarme Möglichkeit.

5. Andere Möglichkeiten zur Prophylaxe der KMN

5.1. Unspezifische Maßnahmen

Neben Theophyllin wurden zahlreiche andere Möglichkeiten zur Prophylaxe der KMN untersucht. Sowohl unspezifische Maßnahmen als auch die Applikation anderer Medikamente oder eine postexpositionelle Dialysebehandlung stehen zur Diskussion.

Die Prävention einer KMN gelingt am einfachsten durch Vermeiden der Exposition gegenüber Röntgen-KM. Daher sollte die Indikation einer KM-Applikation vor jeder Untersuchung kritisch überprüft werden. Es wird vorgeschlagen, gerade bei Risikopatienten gegebenenfalls auf die Verwendung von KM zu verzichten oder auf alternative bildgebende Verfahren wie Sonographie, Magnetresonanztomographie und Szintigraphie auszuweichen, um einer Nierenschädigung vorzubeugen (150).

Ist eine intravasale KM-Applikation allerdings unumgänglich, sollte die KM-Menge möglichst auf minimale Dosen reduziert werden, da hohe KM-Dosen das Risiko einer KMN erhöhen (38). Gerade niereninsuffiziente Patienten profitieren davon, wenn eine bestimmte Maximalmenge an KM nicht überschritten wird.

Wichtig ist außerdem, direkt aufeinanderfolgende Untersuchungen zu vermeiden bzw. Diagnostik und Therapie in einer Untersuchung durchzuführen oder gegebenenfalls nach jeder KM-Untersuchung den Rückgang des Kreatininwertes auf den Ausgangswert abzuwarten (138).

Mit der Entwicklung niederosmolarer KM hoffte man, das nephrotoxische Potential von KM zu senken. Trotz zahlreicher Studien ist jedoch bis heute umstritten, ob nicht-ionische niederosmolare KM tatsächlich weniger nephrotoxisch sind als herkömmliche ionische hochosmolare KM. Die Ergebnisse größerer Studien (141) und einer Metaanalyse (17) weisen darauf hin, daß Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz von der Verwendung niederosmolarer KM profitieren könnten.

Die einzige prophylaktische Maßnahme, die in der klinischen Praxis als gesichert gilt (28, 47, 50, 54, 149), ist die ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor der KM-Untersuchung. Allerdings fehlt hierzu eine große placebokontrollierte Studie. Die Bedeutung der Hydrierung vor KM-Applikation ist insbesondere vor dem Hintergrund verständlich, daß die meisten Risikopatienten über 60 Jahre alt sind und damit zu einer Patientengruppe gehören, bei der häufig wegen mangelndem Durstgefühl eine chronische Dehydratation vorliegt. Außerdem wird vor der Untersuchung meistens Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz verordnet, die eine Dehydratation zusätzlich fördert.

Unter Dehydrierung ist das antioxidative Potential des renalen Gewebes vermindert (177) . Da freie Sauerstoffradikale an der Gewebeschädigung durch KM entscheidend beteiligt sind (14, 83), wird durch Dehydrierung das Risiko einer KMN gesteigert. Dehydrierung gilt daher als wesentlicher Risikofaktor, der leicht durch präventive Hydrierung beseitigt werden kann.

Uneinigkeit herrscht in Bezug auf Art und Dauer der Flüssigkeitszufuhr. In einer vor kurzem erschienenen Studie wurde die Effektivität von isotoner und hypotoner Kochsalzlösung verglichen (113). Hierbei lag bei Hydrierung mit isotoner Kochsalzlösung die Inzidenz der KMN signifikant unter der Inzidenz bei Hydrierung mit hypotoner Kochsalzlösung. Somit wird die prophylaktische Prähydrierung mit 0,9% NaCl-Lösung empfohlen, die mindestens 6 bis 12 Stunden vor der Untersuchung begonnen und für etwa 12 Stunden aufrechterhalten werden sollte (149, 150).

5.2. Medikamentöse Prophylaxe

Als medikamentöse Prophylaxe wurden Diuretika, vasodilatierende Substanzen, Kalziumkanalblocker, Endothelinantagonisten, Prostaglandinanaloga, ACE-Hemmer, Acetylcystein und der Adenosinantagonist Theophyllin untersucht.

Die prophylaktische Gabe von Furosemid oder Mannitol zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Diurese wird kontrovers diskutiert. Es wurde postuliert, daß der Einsatz von Furosemid, das die membranständige ATPase hemmt und so den aktiven Transport von Elektrolyten vermindert, einen protektiven Effekt auf die Nierenfunktion haben müßte. Die damit verbundene Reduktion des Sauerstoffbedarfes könnte sich protektiv auf die Tubuluszellen auswirken (55). Im Gegensatz zu diesen pathophysiologischen Überlegungen stehen mehrere Studien, in denen die Inzidenz der KMN durch Furosemid nicht vermindert sondern sogar erhöht wurde (149, 169). Der negative Effekt resultiert aus der Dehydrierung des Patienten, die das Risiko der KMN steigert. Außerdem bewirkt Furosemid durch Verminderung des kortikalen Gefäßwiderstandes eine Umverteilung der renalen Perfusion von der Medulla in die Nierenrinde. Die Verminderung der medullären Durchblutung könnte zusammen mit der KM-induzierten Vasokonstriktion zu Ischämie und damit zu Zellschädigung führen (55).

Auch das Osmodiuretikum Mannitol wurde zur Prophylaxe der KMN eingesetzt. Allerdings hat Mannitol ähnliche Wirkungen auf die renale Hämodynamik wie hypertone KM (98) und scheint daher nicht geeignet zu sein, den negativen Wirkungen der KM entgegenzuwirken. Obwohl in der Studie von Anto et al. (7) unter Gabe von Mannitol vor KM-Applikation die

Inzidenz der KMN im Vergleich zu historischen Kontrollen ohne prophylaktische Maßnahmen signifikant niedriger war, zeigten weder Mannitol noch Furosemid in prospektiven Studien bessere nephroprotektive Eigenschaften als alleinige Hydrierung mit 0,45% NaCl (149). Die Gabe von Diuretika wirkt sich sogar ungünstig auf die Nierenfunktion aus, weshalb empfohlen wird, Diuretika vor KM-Untersuchungen abzusetzen (62).

Entsprechend wurde Dopamin, das in niedriger Dosierung die Durchblutung der Niere und die Diurese steigert, untersucht. In einigen prospektiven Studien konnte Dopamingabe in Dosierungen von 2,5-5µg/kg/min bei einem Patientengut mit hohem Risiko die Inzidenz des KM-induzierten Nierenversagens senken (61, 63, 81). In anderen Studien war im Vergleich zu alleiniger Hydrierung kein Benefit nachweisbar (1, 47, 57). Zudem hatten vasodilatierende und diuretisch wirkende Substanzen wie Dopamin, ANP und Mannitol bei bestimmten Patientengruppen negative Effekte auf die Nierenfunktion. Bei Diabetikern überstieg die Inzidenz der KMN nach Gabe dieser Substanzen deutlich die Inzidenz bei alleiniger Hydrierung mit NaCl 0,45% (170). Ebenso war bei Patienten mit generalisierter Atherosklerose unter Dopamininfusion ein stärkerer Anstieg des Kreatinins zu beobachten als unter alleiniger Prähydrierung (57). Dopamin ist somit gerade bei Risikopatienten zur Prophylaxe der KMN nicht geeignet.

Ähnliches gilt für das Atriale Natriuretische Peptid (ANP), ein Polypeptid kardialen Ursprungs mit starker natriuretischer, diuretischer und vasodilatierender Wirkung. Obwohl im Tierexperiment an Hunden mit künstlich induzierter Herzinsuffizienz (102) ein protektiver Effekt von ANP auf die Nierenfunktion festgestellt wurde, erwies sich ANP in einer prospektiven placebokontrollierten Studie zur Prophylaxe der KMN bei Patienten mit Niereninsuffizienz als unwirksam (92).

Da Tierexperimente gezeigt haben, daß Kalzium eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der KMN spielt (12), sind Kalziumkanalblocker eine weitere Medikamentengruppe, die in der Klinik zur Prophylaxe dieses Krankheitsbildes eingesetzt werden könnte. Die durch KM verursachte Vasokonstriktion der Nierengefäße wird durch einen Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration verursacht. Blockade des Kalziumeinstroms in die Zelle durch Kalziumkanalblocker konnte die KM-induzierte Vasokonstriktion im Tierversuch vermindern und die GFR aufrechterhalten (12, 44). Klinische Studien zeigen allerdings unterschiedliche Ergebnisse: Nur in zwei prospektiven Studien mit kleinen Patientenzahlen (119, n=35; 142, n=30) konnte man durch Gabe von Nifedipin oder Nicardipin einer Verschlechterung der

Nierenfunktion vorbeugen. In Studien mit größeren Patientenzahlen wurden diese Ergebnisse nicht bestätigt (35, n=121, 86, n=85). Bei Spangberg-Viklund et al. (151, n=27) war der Anstieg der Serum-Kreatininkonzentration unter Felodipin-Gabe sogar größer als in der Placebo-Gruppe. Dabei muß beachtet werden, daß die Verschlechterung der Nierenfunktion und die Inzidenz der KMN in diesen Studien durch Limitierung der Risikofaktoren und Hydrierung der Patienten sowohl in der Kalziumantagonisten-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe sehr gering war. Die Verwendung von Kalziumantagonisten zur Prophylaxe des KM-induzierten Nierenversagens wird heute nicht mehr empfohlen.

Auch Endothelinantagonisten wurde ein protektiver Effekt beigemessen. Endothelin, ein vasokonstriktorisch wirkendes Peptid aus dem Gefäßendothel, konnte nach KM-Applikation vermehrt im Plasma nachgewiesen werden (68) und scheint daher an der vasokonstriktorischen Antwort der Niere auf KM beteiligt zu sein (25, 39, 121). Im Tierexperiment gelang es sowohl durch Infusion des selektiven Endothelin-A-Antagonisten BQ 123 (122) in die isolierte Niere als auch durch orale Gabe des nicht-selektiven Endothelinantagonisten Bosentan (123), den KM-induzierten Abfall der GFR und des RBF zu vermindern. Diese Ergebnisse konnten allerdings nicht auf die klinische Situation übertragen werden. In einer Studie an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und KM-Gabe im Rahmen einer Koronarangiographie wurde die Nephrotoxizität durch Endothelinantagonisten noch verstärkt (168).

Prostaglandin E₁ ist eine Substanz, deren nephropotektive Wirkung in einer neueren klinischen Studie untersucht wurde (87). Dabei konnte durch 6-stündige intravenöse Infusion von Prostaglandin E₁ in verschiedenen Dosierungen der Kreatininanstieg nach KM-Gabe vermindert werden. Allerdings ist aufgrund der geringen Anzahl von Patienten (n=32 pro Gruppe) in dieser Studie die Interpretation der Ergebnisse vorsichtig vorzunehmen. Um Auswirkungen auf die Inzidenz der KMN und um die klinische Relevanz der KMN-Prophylaxe mit Prostaglandinen beurteilen zu können, sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen nötig.

Es gibt eine klinische Studie, in der der ACE-Hemmer Captopril erfolgreich zur Prophylaxe der KMN eingesetzt wurde (59). Demgegenüber steht eine andere Studie, in der ACE-Hemmer als Risikofaktoren für eine KMN eingestuft wurden (99).

Bezüglich der Beteiligung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems an der Pathogenese der KMN gibt es keine einheitlichen Daten. Obwohl in einigen Studien angenommen wurde, daß Angiotensin an der hämodynamischen Reaktion der Niere auf KM beteiligt ist (31, 93),

konnte im Tierversuch keine signifikante Veränderung des Renin- oder Angiotensin II-Spiegels nach KM-Gabe nachgewiesen (173) und die KM-induzierte vasokonstriktorische Reaktion der Niere durch einen Angiotensin-II Antagonisten nicht verhindert werden (84).

Es wird aber angenommen, daß ein Zusammenhang zwischen Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Adenosin besteht, da durch einen Angiotensin II Antagonisten in hoher Dosierung die adenosininduzierte Vasokonstriktion an der Niere aufgehoben werden konnte (153). Eine Interaktion zwischen der Wirkung von Adenosin und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron System bei der Entstehung einer KMN ist daher nicht auszuschließen.

Es gibt zahlreiche Hinweise darauf, daß freie Sauerstoffradikale an der Pathogenese der KMN beteiligt sind und daß daher die nephrotoxischen Effekte von KM durch Antioxidantien und Allopurinol abgeschwächt werden können (13, 14, 82, 177). Aus diesem Grunde wurde eine placebokontrollierte Studie mit dem Antioxidans ACC durchgeführt, in der sich ACC bei der Prophylaxe der KMN als wirksam erwies (159). Durch orale Gabe von 600mg ACC zweimal täglich am Tag vor und am Tag der KM-Applikation wurde die Inzidenz der KMN signifikant von 21% auf 2% ($p=0,01$) gesenkt. In dieser Studie konnte der protektive Effekt von ACC allerdings nur für kleine Mengen intravenös verabreichten niederosmolaren KM (75ml) nachgewiesen werden, die normalerweise nicht mit einer hohen KMN-Inzidenz verbunden sind. In einer weiteren Studie mit sehr kleinen Fallzahlen konnte die Effektivität einer KMN-Prophylaxe mit ACC bestätigt werden (46). Von Nachteil ist die Notwendigkeit, die ACC-Gabe bereits am Tag vor der KM-Untersuchung zu beginnen. Dadurch können die Patienten nicht von der Prophylaxe profitieren, bei denen akut eine ungeplante KM-Untersuchung durchgeführt wird.

Der genaue Mechanismus, wie Sauerstoffradikale an der Pathogenese der KMN beteiligt sind, ist nicht geklärt. Die wichtigste Bedeutung bei der Bildung freier Sauerstoffradikale hat das Enzym Xanthin-Oxidase. Es kommt im normalem Gewebe nicht vor, wird aber unter hypoxischen Bedingungen aus dem Enzym Xanthin-Dehydrogenase gebildet. Xanthin-Oxidase katalysiert unter Sauerstoffverbrauch die Reaktion von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure, wobei freie Sauerstoffradikale entstehen (58, 171).

Im Tierversuch konnte eine KM-induzierte Verschlechterung der renalen Hämodynamik sowohl durch Hemmung des Enzyms Xanthin-Oxidase mit Allopurinol als auch durch Abfangen der freien Radikale verhindert werden. Dabei blieb die typische Antwort auf das KM – kurze Vasodilatation mit anschließender Vasokonstriktion und Abfall des RBF – erhalten, der länger andauernde Abfall der GFR wurde jedoch verhindert. Somit war der protektive Effekt von Allopurinol bzw. Radikalfängern nicht auf das Verhindern der renalen

Vasokonstriktion zurückzuführen sondern auf das Eingreifen in einen durch die freien Radikale ausgelösten Mechanismus (14).

Da bei der vasokonstriktorischen Antwort auf KM Adenosin eine zentrale Rolle spielt und da beim intrarenalen Katabolismus von Adenosin Hypoxanthin und Xanthin entstehen, spricht vieles dafür, daß durch Anhäufung von Adenosin, Hypoxanthin und Xanthin unter KM-Applikation die Bildung freier Radikale zunimmt. Somit liegt die Hypothese nahe, daß Adenosin und freie Sauerstoffradikale bei der Entstehung der KMN eng zusammenspielen (14, 83).

5.3. Postexpositionelle Dialysebehandlung

Vierorts wird bei Patienten mit stark eingeschränkter, bisher aber nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz eine prophylaktische Entfernung des KM mittels Peritoneal- oder Hämodialyse durchgeführt. Da die Halbwertszeit von KM im Serum bei normaler Nierenfunktion im Mittel nur 110 Minuten beträgt, ist bei Nierengesunden eine schnelle Elimination des KM gewährleistet. Eine postexpositionelle Dialyse ist daher nur bei stark eingeschränkter Nierenfunktion, d.h. im Bereich einer GFR unter 20ml/min sinnvoll (75). In diesen Fällen können in einem Zeitraum von 4-6 Stunden 60-90% des KM über hochpermeable Membranen eliminiert werden (108).

Bisher liegen vier Studien vor, in denen die Effektivität der prophylaktischen Dialysebehandlung untersucht wurde. In der prospektiven Studie von Lehnert et al. (96) konnte das KM durch 3-stündige Hämodialyse zwar effektiv entfernt werden, die Dialysebehandlung hatte jedoch keinen Einfluß auf die Inzidenz der KMN. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Huber et al. (73), in der die Inzidenz der KMN bei 31 Patienten trotz 5-stündiger prophylaktischer Dialyse bei Nachbeobachtung über eine Woche 61% betrug. Bei Berger et al. (24) überstieg die Inzidenz der KMN bei dialysierten Patienten mit 43% deutlich die Inzidenz bei konservativ behandelten Patienten mit 13%. Ebenso konnte in der Studie von Vogt et al. (167) bei Patienten, bei denen eine Hämodialyse durchgeführt wurde, eine Verschlechterung der Nierenfunktion festgestellt werden, die in der nicht hämodialysierten Gruppe ausblieb.

Daher ist es unwahrscheinlich, daß eine postexpositionelle Dialysebehandlung als Prophylaxe der KMN wirksam ist. Die Dauer zwischen KM-Untersuchung und Dialysebeginn beträgt aus praktischen Gründen meist 1-2 Stunden, eine Zeitspanne, die aus pathophysiologischen Überlegungen zu groß ist, um eine Nierenschädigung zu verhindern, da die hämodynamischen Veränderungen in der Niere innerhalb von Sekunden nach KM-Gabe auftreten (128). Auch

histomorphologischen Veränderungen wie Vakuolisierung der Tubuluszellen sind bereits 15 Minuten nach KM-Applikation zu beobachten (48).

Eine endgültige Beurteilung der Effizienz der postexpositionellen Dialyse kann allerdings erst nach Durchführung einer großen, kontrollierten Studie mit optimiertem Dialysemodus getroffen werden.

5.4. Theophyllin und Prähydrierung

Die Wirksamkeit von Theophyllin zur Prophylaxe der KMN bei Patienten mit hohem Risiko wurde in der vorliegenden Studie erwiesen. Damit stellt sie eine Alternative bzw. Ergänzung zur bisher üblichen Praxis der Hydrierung des Patienten mindestens 12 Stunden vor der geplanten KM-Untersuchung dar. Obwohl die Hydrierung im klinischen Alltag als gesicherte Maßnahme gilt, existiert nur eine einzige Studie, bei der der Effekt einer Prähydrierung prospektiv gegen Placebo getestet wurde (47). Allerdings war in dieser Studie die Zahl der pro Gruppe untersuchten Patienten (n=25) sehr gering. Hier erwies sich die Hydrierung mit 0,45% NaCl-Lösung 6 Stunden vor der Untersuchung als effektiv. Daneben existieren lediglich Studien, in denen der Benefit entweder gegenüber einem historischen Kollektiv (28, 50, 85) oder gegenüber Osmo- und Schleifendiuretika (149) nachgewiesen werden konnte.

Auffällig ist eine hohe Inzidenz der KMN in den Kontrollgruppen von Studien, in denen eine medikamentöse Prophylaxe gegenüber alleiniger Hydrierung untersucht wurde: Koch et al. (51,7%; 87), Tepel et al. (21%; 159), Abizaid et al. (30%; 1) und Diaz-Sandoval et al. (45%; 46). Somit kommen Zweifel an der Effektivität einer Prophylaxe mit alleiniger Hydrierung auf.

Dennoch ist die Hydratation aus klinischer Erfahrung eine empfehlenswerte Maßnahme, da eine eventuell präexistente Dehydratation, die einen wichtigen Risikofaktor darstellt, antagonisiert werden kann.

Der entscheidende Nachteil der Prähydrierung besteht darin, daß sie nicht bei allen Patienten möglich ist. Wegen der Gefahr der Hyperhydratation ist bei Störungen des Volumen- und Wasserhaushaltes wie bei Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, hepatorenalem Syndrom oder ARDS die Durchführung einer ausreichenden Hydrierung als Prophylaxe der KMN nur begrenzt einsetzbar. Darüber hinaus kann die Prähydrierung bei akut eingetretener Indikation für die KM-Untersuchung, wie z.B. beim akuten Myokardinfarkt, nicht abgewartet werden. Insbesondere dieses Patientengut kann von der Theophyllingabe profitieren. Die Frage, ob eine Kombination von Hydrierung und Theophyllingabe zu einem zusätzlichen Benefit führt, wurde in zwei Studien (1, 54) untersucht: Im Vergleich zu alleiniger Prähydrierung konnte

durch zusätzliche Gabe von Theophyllin vor KM-Applikation lediglich ein protektiver Effekt bezüglich der Proteinurie erzielt werden. Allerdings waren in beiden Studien die Fallzahlen zu klein, um endgültige Aussagen zuzulassen. Insofern sollte insbesondere bei Patienten, bei denen eine Hydrierung nicht möglich ist oder bei akuter Indikation zur KM-Untersuchung eine Prophylaxe mit Theophyllin durchgeführt werden.

6. Ausblick

Theophyllin ist ein Adenosinantagonist, der sowohl A₁- als auch A₂-Rezeptoren unselektiv blockiert. Da der A₁-Rezeptor die entscheidende Rolle in der Pathogenese der KMN (8) spielt, wurde bereits in einigen Studien die Wirksamkeit selektiver A₁-Antagonisten in der Prophylaxe des KM-induzierten Nierenversagens untersucht. So konnte im Tierversuch an Ratten (52, 53) der Abfall der GFR und des RBF durch Theophyllin und einen selektiven A₁-Antagonisten (175) gleichermaßen verhindert werden. Der Vorteil des A₁-Antagonisten lag in den geringeren systemischen Nebenwirkungen im Gegensatz zu Theophyllin, da er keine periphere Vasodilatation (52) mit Blutdruckabfall bewirkte. Im Tierversuch erwies sich die Blockade des A₁-Rezeptors ebenfalls beim ANV, das durch andere Nephrotoxine wie Cisplatin (117) oder Gentamicin (176) verursacht wird, als protektiv.

Es ist daher von Interesse zu untersuchen, ob A₁-Antagonisten auch am klinischen Patientengut zur Prophylaxe des KM-induzierten Nierenversagens eingesetzt werden können und ob selektive A₁-Blockade gegenüber dem unselektiven Adenosinantagonismus mit Theophyllin bei geringerem Risiko kardialer Nebenwirkungen einen noch stärkeren protektiven Effekt erzielt.

Da sich sowohl der Adenosinantagonist Theophyllin als auch das Antioxidans ACC (159) als effektive Maßnahmen zur Prophylaxe einer KM-induzierten Nierenfunktionsstörung erwiesen haben, ist es vorstellbar, daß eine Kombination der beiden Medikamente noch größere Wirksamkeit erzielt. Durch Antagonisieren des vasokonstriktorischen Effektes von Adenosin, der zu renaler Hypoxie führt, bei gleichzeitigem Abfangen der unter hypoxischen Bedingungen entstehenden reaktiven Sauerstoffradikale wäre ein Angriff auf zwei verschiedenen Ebenen der Pathogenese der KMN möglich. Es wäre daher sinnvoll, eine weitere Studie durchzuführen, in der die Wirksamkeit einer kombinierten intravenösen Gabe von Theophyllin oder eines selektiven A₁-Antagonisten und ACC untersucht wird.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die KMN stellt insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine wichtige Komplikation der intravasalen Gabe von KM dar. Aufgrund der zentralen pathophysiologischen Rolle von Adenosin und vielversprechenden Ergebnissen anderer Studien gilt der Adenosinantagonist Theophyllin als aussichtsreiche medikamentöse Prophylaxe.

Um seine Wirksamkeit in der Prophylaxe der KMN zu untersuchen, wurde nach einer erfolgreichen Pilotstudie eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, prospektive Studie durchgeführt. Das Patientengut bestand aus 87 niereninsuffizienten Patienten, bei denen insgesamt 100 KM-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die Patienten der Verum-Gruppe (n=50) erhielten 30 Minuten vor KM-Gabe 200mg/70kgKG Theophyllin in 50ml 0,9% NaCl als Kurzinfusion intravenös, bei den Patienten der Placebo-Gruppe (n=50) dienten 50ml 0,9% NaCl-Lösung als Placebo-Medikation.

Die Überwachung der Nierenfunktion nach Applikation des KM erfolgte anhand der Retentionsparameter Kreatinin und Harnstoff im Serum (0, 12, 24, 48 Stunden nach KM-Gabe) sowie der Ausscheidung von Gesamtprotein, Albumin, α_1 -MG und β -NAG im Urin (0, 4, 12, 24 Stunden nach KM-Gabe).

Als KMN wurde ein Anstieg des Kreatinins im Serum um $\geq 0,5$ mg/dl gegenüber dem Ausgangswert im Zeitraum von 48 Stunden nach KM-Applikation gewertet.

Um ein Patientengut mit hohem Risiko für eine KMN zu untersuchen, waren eingeschränkte Nierenfunktion mit Serum-Kreatinin $\geq 1,3$ mg/dl und eine KM-Menge von mindestens 100ml Einschlusskriterien. Die beiden Gruppen waren vergleichbar in Bezug auf klinische Charakteristika und Risikofaktoren. Der mittlere Ausgangs-Kreatininwert lag in der Theophyllin-Gruppe bei $2,1 \pm 1,0$ mg/dl und in der Placebo-Gruppe bei $1,9 \pm 0,8$ mg/dl. Die mittlere KM-Menge betrug in der Theophyllin-Gruppe 197 ± 84 ml und in der Placebo-Gruppe 217 ± 95 ml nieder-osmolares KM.

Primärer Endpunkt der Studie war der Vergleich der Inzidenz der KMN unter Theophyllin-Prophylaxe und Placebo-Medikation. Nur 2 Patienten der Theophyllin-Gruppe gegenüber 8 Patienten der Placebo-Gruppe entwickelten eine KMN. Somit konnte ihre Inzidenz durch Prophylaxe mit Theophyllin signifikant von 16% auf 4% gesenkt werden ($p=0,0406^*$).

Der signifikante Anstieg des Kreatinins trat bei einem Patienten innerhalb von 12 Stunden, bei 2 Patienten innerhalb von 24 und bei 7 Patienten innerhalb von 48 Stunden nach KM-Gabe auf. Im Mittel betrug der maximale Anstieg $0,7 \pm 0,24$ mg/dl. Andere Ursachen für die Nierenfunktionsstörung, insbesondere ein Atheroemboliesyndrom, konnten bei allen Patienten ausgeschlossen werden. Trotz verschiedener Maßnahmen zur Therapie der KMN hatten die

Kreatininwerte bei Entlassung nur bei 7 der 10 Patienten mit KMN die Ausgangswerte wieder erreicht.

Die Serum-Kreatininwerte lagen in der Placebo-Gruppe 24 Stunden nach KM-Gabe signifikant über den Ausgangswerten ($p=0,008^*$). Dieser Anstieg wurde durch die Theophyllin-Prophylaxe verhindert: Nach KM-Gabe traten keine signifikanten Veränderungen der Kreatininwerte auf.

Auch ein Teil der KM-induzierten Veränderungen in der Proteinurie wurden durch Theophyllin verhindert. Während in der Placebo-Gruppe eine signifikante Verminderung der Albuminausscheidung 4 Stunden nach KM-Gabe ($p=0,022^*$) und ein signifikanter Anstieg der β -NAG-Ausscheidung 24 Stunden nach KM-Gabe ($p=0,037^*$) auftrat, waren in der Theophyllin-Gruppe bei keinem der untersuchten Parameter signifikante Veränderungen nachweisbar. Bezüglich der Ausscheidung von Gesamteiweiß und α_1 -MG im Urin waren in keiner der beiden Gruppen signifikante Veränderungen erkennbar.

Um den Einfluß von Risikofaktoren auf die Inzidenz der KMN zu ermitteln, wurde ein multiples Regressionsmodell (Rückwärtsselektion) erstellt. Als signifikante Risikofaktoren konnten die Zugehörigkeit zur Placebo-Gruppe ($p=0,0389^*$), hoher Ausgangs-Kreatininwert ($p=0,0001^*$), hohe KM-Menge ($p=0,007^*$), Hypertonus ($p=0,0035^*$), hoher Cigarroa-Quotient ($p=0,0003^*$) und nephrotoxische Begleitmedikation ($p=0,0095^*$) identifiziert werden.

In dieser Studie konnte somit die Effektivität der Theophyllin-Prophylaxe an einem Patientengut mit hohem Risiko anhand klinisch relevanter Parameter nachgewiesen werden: Inzidenz, Kreatininanstieg im Serum und Anstieg der β -NAG-Ausscheidung im Urin nach KM-Gabe konnten durch Theophyllingabe verhindert werden. Gleichzeitig wurde das Fehlen einer Theophyllin-Prophylaxe als Risikofaktor für die Entwicklung einer KMN identifiziert.

Somit stellt Theophyllin eine einfache, kostengünstige und risikoarme Möglichkeit zur Prophylaxe der KMN dar.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abizaid, A.S., Clark, C.E., Mintz, G.S., Dosa, S., Popma, J.J., Pichard, A.D., Satler, L.F., Harvey, M., Kent, K.M., Leon, M.B.
Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency
Am J Cardiol 83 (1999) 260-263
- 2 Agmon, Y., Dinour, D., Brezis, M.
Disparate effects of adenosine A1- and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow
Am J Physiol 265 (1993) F802-F806
- 3 Agmon, Y., Peleg, H., Greenfeld, Z., Rosn, S., Brezis, M.
Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from contrast toxicity in the rat
J Clin Invest 94 (1994) 1069-1075
- 4 Almen, T.
Development of Nonionic Contrast Media
Invest Radiol 2 Suppl. 1 (1985) S2-9
- 5 Almen, T.
The Etiology of Contrast Medium Reactions
Invest Radiol 29 Suppl. 1 (1994) S37-45
- 6 Andersen, K.J., Christensen, E.I., Vik, H.
Effects of iodated X-ray contrast media on renal epithelial cells in culture
Invest Radiol 29 (1994) 955-962
- 7 Anto, H.R., Chou, S.Y., Porush, J.G., Shapiro, W.B.
Infusion intravenous pyelography and renal function
Effects of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency
Arch Intern Med 141 (1981) 1652-1656
- 8 Arakawa, K., Suzuki, H., Naitoh, M., Matsumoto, A., Hayashi, K., Matsuda, H., Ichihara, A., Kubota, E., Saruta, T.
Role of adenosine in the renal responses to contrast media
Kidney Int 49 (1996) 1199-1206
- 9 Arend, L.J., Bakris, G.L., Burnett, J.C., Megerian, C., Spielman, W.S.
Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media
J Lab Clin Med 110 (1987) 406-411
- 10 Bach, R., Jung, F., Scheller, B., Hummel, B., Ozbek, C., Spitzer, S., Schieffer, H.
Influence of a non-ionic radiographic contrast medium on the microcirculation
Acta Radiol 37 (1996) 214-217
- 11 Bach, R., Jung, F.
Optimales Röntgenkontrastmittel für die ambulante Koronarangiographie aus mikrozirkulatorischer Sicht
Herz 23 (1998) 35-41

- 12 Bakris, L.G., Burnett, J.C.
A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics
Kidney Int 27 (1985) 465-468
- 13 Bakris, G.L., Gaber, A.O., Jones, J.D.
Oxygen free radical involvement in urinary tamm-horsfall protein excretion after intrarenal injection of contrast medium
Radiology 175 (1990) 57-60
- 14 Bakris, G.L., Lass, N., Gaber, A.O., Jones, J.D., Burnett, J.C.
Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals
Am J Physiol 258 (1990) F115-120
- 15 Barrett, B.J., Parfrey, P.S., Vavasour, H.M., McDonald, J., Kent, G., Hefferton, D., O'Dea, F., Stone, E., Reddy, R., MaManamon P.J.
Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: High versus low osmolar media
Kidney Int 41 (1992) 1274-1279
- 16 Barrett, B.J., Parfrey, P.S., Vavasour, H.M., O'Dea, F., Kent, G., Stone, E.
A comparison of nonionic, low-osmolality radiocontrast agents with ionic, high-osmolality agents during cardiac catheterization
N Engl J Med 326 (1992) 431-436
- 17 Barrett, B.J., Carlisle, E.J.
Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodated contrast media
Radiology 188 (1993) 171-178
- 18 Barrett, B.J.
Contrast nephrotoxicity
J Am Soc Nephrol 5 (1994) 125-137
- 19 Barrett, B.J., Parfrey, P.S.
Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents
N Engl J Med 331 (1994) 1449-1450
- 20 Barretti, P., Soares, V.A.
Acute renal failue: Clinical outcome and causes of death
Ren Fail 19 (1997) 253-257
- 21 Beerli, R., Symon, Z., Brezis, M., Ben-Sasson, S.A., Baehr, P.H., Rosen, S., Zager, R.A.
Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys
Kidney Int 47 (1995) 1806-1810
- 22 Bennett, W.M.
Drug nephrotoxicity: An overview
Ren Fail 19 (1997) 221-224

- 23 Berdon, W.E., Schwartz, R.H., Becker, J., Baker, D.H.
Tamm-Horsefall Proteinuria
Its relationship to prolonged nephrogram in infants and children and to renal failure following intravenous urography in adults with multiple myeloma
Radiology 92 (1969) 714-722
- 24 Berger, E.D., Bader, B.D., Bosker, J., Risler, T., Erley, C.M.
Contrast media-induced kidney failure cannot be prevented by hemodialysis
Dtsch Med Wochenschr 126 (2001) 162-166
- 25 Bird, J.E., Giancarli, M.R., Megill, J.R., Durham, S.K.
Effects of endothelin in radiocontrast-induced nephropathy in rats are mediated through endothelin-A receptors
J Am Soc Nephrol 7 (1996) 1153-1157
- 26 Bouard, J.C., Lyonnet, D., Illes, J.P., Bouard-Monnier, C., Rouviere O., Pangaud, C.
Clinical experience with iobitridol 250-300 in digital subtraction angiography; Double-blind randomized studies vs iopromide and iohexol
Acta Radiol 37 Suppl. 400 (1996) 85-88
- 27 Brezis, M., Greenfeld, Z., Herman, M., Meyer, J.J., Heyman, S.N., Rosen, S.
Experimental nephrotoxicity of the radiocontrast agents iohexol, ioxaglate, and iothalmate; An in vitro and in vivo study
Invest Radiol 26 (1991) 325-331
- 28 Brown, R.S., Ransil, B., Clark, B.A.
Prehydration protects against contrast nephropathy in high risk patients undergoing cardiac catheterization
J Am Soc Nephrol 1 (1990) 330 abstract
- 29 de Bruin, T.W.
Iodine-induced hyperthyroidism with computed tomography contrast fluids
Lancet 343 (1994) 1160-1161
- 30 Bush, W.H., Swanson, D.P.
Acute reactions to intravascular contrast media: Types, risk factors, recognition, and specific treatment
Am J Roentgenol 157 (1991) 1153-1161
- 31 Caldicott, W.J.H., Hollenberg, N.K., Abrams, H.L.
Characteristics of response of renal vascular bed to contrast media
Evidence for vasoconstriction induced by renin-angiotensin system
Invest Radiol 5 (1970) 539-547
- 32 Calver, A., Collier, J., Vallance, P.
Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes
J Clin Invest 90 (1992) 2548-2554

- 33 Cantley, L.G., Spokes, K., Clark, B., McMahon, E.G., Carter, J., Epstein, F.H.
Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery
constriction
Kidney Int 44 (1993) 1217-1223
- 34 Carraro, M., Stacul, F., Collari, P., Toson, D., Zucconi, F., Torre, R., Faccini, L., Dalla
Palma, L.
Contrast media nephrotoxicity: Urinary protein and enzyme pattern in patients with or
without saline infusion during digital subtracting angiography
Contrib Nephrol 101 (1993) 251-254
- 35 Carraro, M., Mancini, W., Artero, M., Stacul, F., Grotto, M., Cova, M., Faccini, L.
Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic
radiocontrast administration
Nephrol Dial Transplant 11 (1996) 444-448
- 36 Cattell, W.R., Fry, I.K., Spencer, A.G., Purkiss, P.
Excretion urography
Br J Radiol 40 (1967) 561-580
- 37 Cavaliere, G., Arrigo, G., D'Amico, G., Bernasconi, P., Schiavina, G., Dellafiore, L.,
Vergnaghi, D.
Tubular nephrotoxicity after intravenous urography with ionic high-osmolal and
nonionic low-osmolal contrast media in patients with chronic renal insufficiency
Nephron 46 (1987) 128-133
- 38 Cigarroa, R.G., Lange, R.A., Williams, R.H., Hillis, L.D.
Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal
disease
Am J Med 86 (1989) 649-652
- 39 Clark, B.A., Kim, D., Epstein, F.H.
Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in
humans
Am J Kidney Dis 30 (1997) 82-86
- 40 Cochran, S.T., Wong, W.S., Roe, D.J.
Predicting angiography-induced acute renal function impairment: Clinical risk model
Am J Roentgenol 141 (1983) 1027-1033
- 41 Davidson, C.J., Hlatky, M., Morris, K.G., Pieper, K., Skelton, T.N., Schwab, S.J.,
Bashore, T.M.
Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after
cardiac catheterization
A prospective trial
Ann Intern Med 110 (1989) 119-124
- 42 D'Elia, J.A., Gleason, R.E., Alda, M., Malarick, C., Godley, K., Warram, J., Kaldany,
A., Weinrauch, L.A.
Nephrotoxicity from angiographic contrast material
A prospective study
Am J Med 72 (1982) 719-725

- 43 Deray, G., Dubois, M., Martinez, F., Baumelou, B., Beaufils, H., Bourdouze, R., Baumelou, A., Jacobs, C.
Renal effects of radiocontrast agents in rats: A new model of acute renal failure
Am J Nephrol 10 (1990) 507-513
- 44 Deray, G., Martinez, F., Cacoub, P., Baumelou, B., Baumelou, A., Jacobs, C.
A role for adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction
Am J Nephrol 10 (1990) 316-322
- 45 Deray, G., Mouquet, C., Ourhama, S., Bellin, M.F., Jacquiaud, C., Luciani, J.
Effects on renal haemodynamics and tubular function of the contrast medium ioxaglate in renal transplant patients
Clin Radiol 50 (1995) 476-478
- 46 Diaz-Sandoval, L.J., Kosowsky, B.D., Douglas, W.L.
Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (The APART Trial)
Am J Cardiol 89 (2002) 356-358
- 47 Diez, T., Bagilet, D., Ramos, M., Jolly, H., Diab, M., Marcucci, R., Rojo, L.
Evaluation of two methods to avoid the nephropathy associated with radiologic contrast
Medicina (B Aires) 59 (1999) 55-58
- 48 Dobrota, M., Powell, C.J., Holtz, E., Wallin, A., Vik, H.
Biochemical and morphological effects of contrast media on the kidney
Acta Radiol 399 Suppl. (1995) 196-203
- 49 Donadio, C., Lucchesi, A., Tramonti, G., Calderazzi, A., Gibilisco, G., Paolicchi, A., Giordani, R., Bianchi, C.
Glomerular and tubular effects of contrast media diatrizoate and iopromide
Ren Fail 18 (1996) 657-666
- 50 Eisenberg, R.L., Bank, W.O., Hedgcock, M.W.
Renal failure after major angiography can be avoided with hydration
Am J Roentgenol 136 (1981) 859-861
- 51 Erley, C.M., Duda, S.H., Schlepckow, S., Koehler, J., Huppert, P.E., Strohmaier, W.L., Bohle, A., Risler, T., Osswald, H.
Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application
Kidney Int 45 (1994) 1425-1431
- 52 Erley, C.M., Burgert, K., Langanke, J., Osswald, H., Tisler, T.
Kontrastmittel-induzierte Abnahme der GFR - Nephroprotektion durch Adenosinantagonisten
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 24 (1995) 459-460 abstract
- 53 Erley, C.M., Heyne, N., Rossmeier, S., Vogel, T., Risler, T., Osswald, H.
Adenosine and extracellular volume in radiocontrast media-induced nephropathy
Kidney Int 54 (1998) 192-194

- 54 Erley, C.M., Duda, S.H., Rehfuss, D., Scholtes, B., Bock, J., Müller, C., Osswald, H., Risler, T.
Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with preexisting renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline
Nephrol Dial Transplant 14 (1999) 1146-1149
- 55 Friedrichsohn, C.B., Riegel, W. Köhler, H.
Was ist gesichert in der Prävention der Kontrastmittelnephropathie?
Med Klin 92 (1997) 329-334
- 56 Gallotti, A., Uggeri, F., Cabrini, A.F.M., de Haen, C.
The chemistry of iomeprol and physico-chemical properties of its aqueous solutions and pharmaceutical formulations
Eur J Radiol 18 Suppl. 1 (1994) S1-S12
- 57 Gare, M., Haviv, Y.S., Ben-Yehuda A., Rubinger, D., Bdolah-Abram, T., Fuchs, S., Gat, O., Popovtzer, M.M., Gotsman, M.S., Mosseri, M.
The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography
J Am Coll Cardiol 34 (1999) 1682-1688
- 58 Granger, D.N., Höllwarth, M.E., Parks, D.A.
Ischemia-reperfusion injury: role for oxygen-derived free radicals
Acta Physiol Scand 126 Suppl. 548 (1986) 47-63
- 59 Gupta, R.K., Kapoor, A., Tewari, S., Sinha, N., Sharma, R.K.
Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study
Indian Heart J 51 (1999) 521-526
- 60 Gurkowski, L., MacDougall, M., Wiegmann, T.
Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction
Am J Ther 2 (1995) 837-842
- 61 Hall, K.A., Wong, R.W., Hunter, G.C., Camazine, B.M., Rappaport, W.A., Smyth, S.H., Bull, D.A., McIntyre, K.E., Bernhard, V.M., Misorowski, R.L.
Contrast-induced nephrotoxicity: The effects of vasodilator therapie
J Surg Res 53 (1992) 317-320
- 62 Haller, C., Schick, C.S., Zorn, M., Kübler, W.
Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers
Cardiovasc Res 33 (1997) 655-665
- 63 Hans, S.S., Hans, B.A., Dhillon, R., Dmuchowski, C., Glover, J.
Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency
Am Surg 64 (1998) 432-436
- 64 Harkonen, S., Kjellstrand, C.M.
Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography
Am J Med 63 (1977) 939-943

- 65 Hartmann, H.G., Braedel, H.E., Jutzler, G.A.
Detection of renal tubular lesions after abdominal aortography and selective renal arteriography by quantitative measurements of brush border enzymes in the urine
Nephron 39 (1985) 95-101
- 66 Heyman, S.N., Brezis, M., Reubinoff, C.A., Greenfeld, Z., Lechene, C., Epstein, F.H., Rosen, S.
Acute renal failure with selective medullary injury in the rat
J Clin Invest 82 (1988) 401-412
- 67 Heyman, S.N., Brezis, M., Epstein, F.H., Spokes, K., Silva, P., Rosen, S.
Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin
Kidney Int 40 (1991) 632-642
- 68 Heyman, S.N., Clark, B.A., Kaiser, N., Spokes, K., Rosen, S., Brezis, M., Epstein, F.H.
Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro
J Am Soc Nephrol 3 (1992) 58-65
- 69 Heyman, S.N., Rosen, S., Brezis, M.
Radiocontrast nephropathy: A paradigm for synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney
Exp Nephrol 2 (1994) 153-157
- 70 Heymann, S.N., Reichman, J., Brezis, M.
Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. A role for medullary hypoxia
Invest Radiol 34 (1999) 685-691
- 71 Hizoh, I., Strater, J., Schick, C.S., Kubler, W., Haller, C.
Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity
Nephrol Dial Transplant 13 (1998) 911-918
- 72 Hou, S.H., Bushinski, D.A., Wish, J.B., Cohen, J.J., Harrington, J.T.
Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study
Am J Med 74 (1983) 243-248
- 73 Huber, W., Jeschke, B., Schweigart, U., Kopp, K.-F., Classen, M.
Stellenwert der Postexpositionellen Dialyse in der Prophylaxe der Kontrastmittel-Nephropathie
Intensivmed 35 (1998) 502 abstract
- 74 Huber, W., Jeschke, B., Page, M., Weiß, W., Salmhofer, H., Schweigart, U., Ilgmann, K., Reichenberger, J., Neu, B., Classen, M.
Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk
Intensive Care Med 27 (2001) 1200-1209
- 75 Huhn, H.-W., Tönnis, H.J., Schmidt, E.
Elimination von Röntgenkontrastmitteln durch Hämodialyse
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 22 (1993) 45-52

- 76 Humes, H.D., Hunt, D.A., White, M.D.
Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells
Am J Physiol 252 (1987) F246-F255
- 77 Hunter, J.V., Kind, P.R.N.
Nonionic iodated contrast media: Potential renal damage assessed with enzymuria
Radiology 183 (1992) 101-104
- 78 Jakobsen, J.A., Berg, K.J., Brodahl, U., Laake, B., Moxness, A.
Renal effects of nonionic contrast media after cardioangiography
Acta Radiol 35 (1994) 191-196
- 79 Jakobsen, J.A., Berg, K.J., Kjoersgaard, P., Kolmannskog, F., Nordal, K.P., Nossen, J.O., Rootwelt, K.
Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: Renal function and contrast retention
Nephron 73 (1996) 549-556
- 80 Jacobson, P.D., Rosenquist, J.
The introduction of low-osmolar contrast agents in radiology
medical, economic, legal and public policy issues
JAMA 260 (1988) 1586-1592
- 81 Kapoor, A., Sinha, N., Sharma, R.K., Shrivastava, S., Radhakrishnan, S., Goel, P.K., Bajaj, R.
Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure – A randomised study
Int J Cardiol 53 (1996) 233-236
- 82 Katholi, R., Taylor, G.J., McCann, W.P., Woods, W.T., Womack, K.A., McCoy, C.D., Katholi, C.R., Moses, H.W., Mishkel, G.J., Lucore, C.L., Holloway, R.M., Miller, B.D., Woodruff, R.C., Dove, J.T., Mikell, F.L., Schneider, J.A.
Nephrotoxicity from contrast media: Attenuation with theophylline
Radiology 195 (1995) 17-22
- 83 Katholi, R.E., Woods, W.T., Taylor, G.J., Deitrick, C.L., Womack, K.A., Katholi, C.R., McCann, W.
Oxygen free radicals and contrast nephropathy
Am J Kidney Dis 32 (1998) 64-71
- 84 Katzberg, R.W., Meggs, L.G., Schulman, G., Hollenberg, N.K.
Contrast medium-induced renal vasoconstriction and endogenous vasoconstrictor hormones
Br J Radiol 55 (1982) 266-268
- 85 Kerstein, M.D., Puyau, F.A.
Value of periangiography hydration
Surgery 96 (1984) 919-922

- 86 Khoury, Z., Schlicht, J.R., Como, J., Karschner, J.K., Shapiro, A.P., Mook, W.J., Weber, R.J.
The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media
Pharmacotherapy 15 (1995) 59-65
- 87 Koch, J.A., Plum, J., Grabensee, B., Modder, U.
Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group.
Nephrol Dial Transplant 15 (2000) 43-49
- 88 Kohli, H.S., Bhaskaran, M.C., Muthukumar, T., Thennarasu, K., Sud, K., Jha, V., Gupta K.L., Sakhuja, V.
Treatment-related acute renal failure in the elderly: a hospital-based prospective study
Nephrol Dial Transplant 15 (2000) 212-217
- 89 Kolonko, A., Wiecek, A., Kokot, F.
The nonselective adenosine antagonist does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents
J nephrol 11 (1998) 151-156
- 90 Kubo, S.H., Rector, T.S., Bank, A.J., Williams, R.E., Heifetz, S.M.
Endothelium-dependent vasodilatation is attenuated in patients with heart failure
Circulation 84 (1991) 1589-1596
- 91 Kumar, S., Hull, J.D., Lathi, S., Cohen, A.J., Pletka, P.G.
Low incidence of renal failure after angiography
Arch Intern Med 141 (1981) 1268-1270
- 92 Kurnik, B.R.C., Allgren, R.L., Genter, F.C., Solomon, F.C., Bates, E.R., Weiberg, L.S.
Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy
Am J Kidney Dis 31 (1998) 674-680
- 93 Larson, T.S., Hudson, K., Mertz, J.I., Romero, J.C., Knox, F.G.
Renal vasoconstrictive response to contrast medium
The role of sodium balance and the renin-angiotensin system
J Lab Clin Med 101 (1983) 385-391
- 94 Lautin, E.M., Freeman, N.J., Schoenfeld, A.H., Bakal, W.C., Haramati, N., Friedman, A.C., Lautin, J.L., Braha, S., Kadish, E.G., Sprayregen, S., Belizon, I.
Radiocontrast-associated renal dysfunction: Incidence and risk factors
Am J Roentgenol 157 (1991) 49-58
- 95 Le Mignon, M.M., Azau, C., Arthaud, A., Bonnemain, B.
Preliminary European intravenous clinical experience with a new, low osmolar, nonionic contrast medium: ioversol (Optiray[®])
Eur J Radiol 13 (1991) 126-133

- 96 Lehnert, T., Keller, E., Gondolf, K., Schäffner, T., Pavenstädt, H., Schollmeyer, P.
Effect of hemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency
Nephrol Dial Transplant 13 (1998) 358-362
- 97 Levy, E.M., Viscoli, C.M., Horwitz, R.I.
The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis
JAMA 275 (1996) 1489-1494
- 98 Liss, P., Nygren, A., Olsson, U., Ulfendahl, H.R., Erikson, U.
Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney
Kidney Int 49 (1996) 1268-1275
- 99 Louis, B.M., Hoch, B.S., Hernandez, C., Namboodiri, N., Neiderman, G., Nissenbaum, A., Foti, F.P., Magno, A., Banayat, G., Fata, F., Manohar, N.L., Lipner, H.I.
Protection from the nephrotoxicity of contrast dye
Ren Fail 18 (1996) 639-646
- 100 Ludmer, P.L., Selwyn, A.P., Shook, T.L., Wayne, R.R., Mudge, G.H., Alexander, R.W., Ganz, P.
Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries
N Engl J Med 315 (1986) 1046-1051
- 101 Manske, C.L., Sprafka, J.M., Strony, J.T., Wang, Y.
Contrast nephropathy in azothemic diabetic patients undergoing coronary angiography
Am J Med 89 (1990) 615-620
- 102 Margulies, K.B., McKinley, L.J., Cavero, P.G., Burnett, J.C.
Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart failure
Kidney Int 38 (1990) 1101-1108
- 103 Mason, R.A., Arbeit, L.A., Giron, F.
Renal dysfunction after angiography
JAMA 253 (1985) 1001-1004
- 104 McCarthy, C.S., Becker, J.
Multiple myeloma and contrast media
Radiology 183 (1992) 519-521
- 105 McCullough, P.A., Wolyn, R., Rocher, L.L., Levin, R.N., O'Neill, W.W.
Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality
Am J Med 103 (1997) 368-375
- 106 Messana, J.M., Cieslinski, D.A., Nguyen, V.D., Humes, H.D.
Comparison of the toxicity of the radiocontrast agents, iopamidol and diatrizoate, to rabbit proximal tubule cells in vitro
J Pharmacol Exp Ther 244 (1988) 1139-1144

- 107 Miller, G.M., Wilie, E.J., Hinman, F.
Renal complications from aortography
Surgery 35 (1954) 885-887
- 108 Moon, S.S., Bäck, S.E., Kurkus, J., Nilsson-Ehle, P.
Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function
Nephron 70 (1995) 430-437
- 109 Moore, R.D., Steinberg, E.P., Powe, N.R., Brinker, J.A., Fisherman, E.K., Graziano, S., Gopalan, R.
Nephrotoxicity of high-osmolarity versus low-osmolarity contrast media: Randomized clinical trial
Radiology 182 (1992) 649-655
- 110 Moreau, J.F., Lesavre, P., de Luca, H., Hennessen, U., Fischer, A.M., Giwerc, M.
General toxicity of water-soluble iodinated contrast media; Pathogenetic concepts
Invest Radiol 23 Suppl.1 (1988) S75-S78
- 111 Morris, T.W.
X-ray contrast media: Where are we now, and where are we going?
Radiology 188 (1993) 11-16
- 112 Mudge, G.H.
Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs
Kidney Int 18 (1980) 540-552
- 113 Mueller, C., Buerkle, G., Buettner, H.J., Petersen, J., Perruchoud, A.P., Eriksson, U., Marsch, S., Roskamm, H.
Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomised comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty
Arch Intern Med 162 (2002) 329-336
- 114 Murakami, R., Tajima, H., Kumazaki, T.
Effect of iomeprol on renal function immediately after abdominal angiography
Acta Radiol 37 (1996) 962-965
- 115 Murray, R.D., Churchill, P.C.
Effects of adenosine receptor agonists in the isolated, perfused rat kidney
Am J Physiol 247 (1984) H343-H348
- 116 Murray, R.D., Churchill, P.C.
Concentration dependency of the renal vascular and renin secretory responses to adenosine receptor agonists
J Pharmacol Exp Ther 232 (1995) 189-193
- 117 Nagashima, K., Kusaka, H., Karasawa, A.
Protective effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, against cisplatin-induced acute renal failure in rats
Jpn J Pharmacol 67 (1995) 349-357

- 118 Navis, G., Faber, H.J., de Zeeuw, D., de Jong, P.E.
ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment
Drug Saf 15 (1996) 200-211
- 119 Neumayer, H.-H., Gellert, J., Luft, F.C.
Calcium antagonists and renal protection
Renal Fail 15 (1993) 353-358
- 120 Older, R.A., Miller, J.P., Jackson, D.C., Johnsrude, I.S., Thompson, W.M.
Angiographically induced renal failure and its radiographic detection
Am J Roentgenol 126 (1976) 1039-1045
- 121 Olroyd, S., Slee, S.-J., Haylor, J., Morcos, S.K., Wilson, C.
Role for endothelin in the renal responses to radiocontrast media in the rat
Clin Sci 7 (1994) 427-434
- 122 Oldroyd, S.D., Haylor, J.L., Morcos, S.K.
The acute effect of ioversol on kidney function: role of endothelin
Eur J Radiol 19 (1995) 91-95
- 123 Oldroyd, S.D., Haylor, J.L., Morcos, S.K.
Bosentan, an orally active endothelin antagonist: Effect on the renal response to contrast media
Radiology 196 (1995) 661-665
- 124 Osswald, H., Schmitz, H.-J., Heidenreich, O.
Adenosine response of the rat kidney after saline loading, sodium restriction and hemorrhagia
Pflugers Arch 357 (1975) 323-333
- 125 Osswald, H., Schmitz, H.-J., Kemper, R.
Tissue content of adenosine, inosine and hypoxanthine in the rat kidney after ischemia and postischemic recirculation
Pflugers Arch 371 (1977) 45-49
- 126 Osswald, H., Spielmann, W.S., Knox, F.G.
Mechanism of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs
Circ Res 43 (1978) 465-469
- 127 Osswald, H., Nabakowski, G., Hermes, H.
Adenosine as a possible mediator of metabolic control of glomerular filtration rate
Int J Biochem Cell Biol 12 (1980) 263-267
- 128 Osswald, H.
The role of adenosine in the regulation of glomerular filtration rate and renin secretion
Trends Pharmacol Sci 5 (1984) 94-97
- 129 Osswald, H., Mühlbauer, B., Schenk, F.
Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: an element of metabolic control of kidney function
Kidney Int 39 Suppl. 32 (1991) S 128-131

- 130 Osswald, H., Gleiter, Ch.
Renale Wirkungen des Adenosins: mögliche Konsequenzen für die Nieren-
transplantation
Zentralbl Chir 118 (1993) 90-102
- 131 Osswald, H., Gleiter, C., Mühlbauer, B.
Therapeutic use of theophylline to antagonize renal effects of adenosine
Clin Nephrol 43 Suppl. 1 (1995) S33-S37
- 132 Panza, J.A., Quyyumi, A.A., Brush, J.E., Epstein, S.E.
Abnormal endothelium-dependent relaxation in patients with essential hypertension
N Engl J Med 323 (1990) 22-27
- 133 Parfrey, P.S., Griffiths, S.M., Barrett, B.J., Paul, M.D., Genge, M., Withers, J., Farid,
N., McManamon, P.J.
Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal
insufficiency or both
A prospective controlled study
N Engl J Med 320 (1989) 143-149
- 134 Parvez, Zaheer
Contrast media, Biologic effects and clinical application
CRC Press, Boca Raton, Florida, 1987
- 135 Pendergrass, E.P., Hodes, P.J., Trondreau, R.J., Powell, C.C., Burdick, E.D.
Further consideration of deaths and unfavorable sequelae following administration of
contrast media in urography in the United States
Am J Roentgenol 74 (1955) 262-287
- 136 Pflueger, A.C., Schenk, F., Osswald, H.
Increased sensitivity of the renal vasculature to adenosine in streptozotocin-induced
diabetes mellitus rats
Am J Physiol 269 (1995) F529-F535
- 137 Porter, G.A., Kloster, F.E., Bristow, J.D.
Sequential effect of angiographic contrast agent on canine renal and systemic
hemodynamics
Am Heart J 81 (1971) 80-92
- 138 Rich, M.W., Crecelius, C.A.
Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac
catheterization in patients 70 years of age or older
A prospective study
Arch Intern Med 150 (1990) 1237-1242
- 139 Rosovsky, M.A., Rusinek, H., Berenstein, A., Basak, S., Setton, A., Nelson, P.K.
High-dose administration of nonionic contrast media: A retrospective review
Radiology 200 (1996) 119-122

- 140 Rudnick, M.R., Berns, J.S., Cohen, R.M., Goldfarb, S.
Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism – A critical review
Am J Kidney Dis 24 (1994) 713-727
- 141 Rudnick, M.R., Goldfarb, S., Wexler, L., Ludbrook, P.A., Murphy, M.J., Halpern, E.F., Hill, J.A., Winniford, M., Cohen, M.B., VanFossen, D.B., for the Iohexol Cooperative Study
Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomised trial
Kidney Int 47 (1995) 254-261
- 142 Russo, D., Testa, A., Della Volpe, L., Sansone, G.
Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: Protective role of a calcium channel blocker
Nephron 55 (1990) 254-257
- 143 Scheller, B., Heib, K.D., Müller, M., Hennen, B., Özbek, C., Schieffer, H.
Röntgenkontrastmittel in der invasiven Kardiologie; Nebenwirkungen und differenzierter Einsatz
Z Kardiol 87 (1998) 545-552
- 144 Scherberich, J.E., Fischer, A., Rautschka, E., Kollath, J., Riemann, H.
Nephrotoxicity of high and low osmolar contrast media: Case control studies following digital subtraction angiography in potential risk patients
In: Taenzer, V.S., Wende; Recent developments in nonionic contrast media
Thieme, Stuttgart, New York (1989) 91-94
- 145 Schwab, S.J., Hlatky, M.A., Pieper, K.S., Davidson, C.J., Morris, K.G., Skelton, T.N., Bashore, T.M.
Contrast nephrotoxicity: A randomised controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent
N Engl J Med 320 (1989) 149-153
- 146 Shafi, T., Chou, C.Y., Porush, J.G., Shapiro, W.B.
Infusion intravenous pyelography and renal function. Effects in patients with chronic renal insufficiency
Arch Intern Med 138 (1978) 1218-1221
- 147 Sherwood, T., Lavender, J.P.
Does renal blood flow rise or fall in response to diatrizoate?
Invest Radiol 4 (1969) 327-328
- 148 Shusterman, N., Strom, B.L., Murray, T.G., Morrison, G., West, S.L., Maislin, G.
Risk factors and outcome of hospital acquired acute renal failure
Am J Med 83 (1987) 65-71
- 149 Solomon, R., Werner, C., Mann, D., D'Elia, J., Silva, P.
Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents
N Engl J Med 331 (1994) 1416-1420

- 150 Solomon, R.
Contrast-medium-induced acute renal failure
Kidney Int 53 (1998) 230-242
- 151 Spangberg-Viklund, B., Berglund, J., Nikonoff, T., Nyberg, P., Skau, T., Larsson, R.
Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function?
Scand J Urol Nephrol 30 (1996) 63-68
- 152 Spielman, W.S.
Antagonistic effect of theophylline on the adenosine-induced decrease in renin release
Am J Physiol 247 (1984) F246-251
- 153 Spielman, W.S., Osswald, H.
Characterization of the postocclusive response of renal blood flow in the cat
Am J Physiol 235 (1978), F286-290
- 154 Stacul, F., Carraro, M., Magnaldi, S., Faccini, L., Guarnieri, G., Dalla Palma, L.
Contrast agent nephrotoxicity: Comparison of ionic and nonionic contrast agents
Am J Roentgenol 149 (1987) 1287-1289
- 155 Steidle, B.
Iodine-induced hyperthyroidism after contrast media: animal experimental and clinical studies
Fortschr Geb Röntgenstrahlen Nuklearmed Ergänzungsbd 128 (1989) 6-14
- 156 Stiles, G.L.
Adenosine receptors
J Biol Chem 267 (1992) 6451-6454
- 157 Tagawa, H., Vander, A.J.
Effects of adenosine compounds on renal function and renin secretion in dogs
Circ Res 26 (1970) 327-337
- 158 Taliercio, C.P., Vlietstra, R.E., Fisher, L.D., Burnett, J.C.
Risks of renal dysfunction with cardiac angiography
Ann Intern Med 104 (1986) 501-504
- 159 Tepel, M., Van der Giet, M., Schwarzfeld, C., Laufer, U., Liermann, D., Zidek, W.
Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine
N Engl J Med 343 (2000) 180-184
- 160 Teruel, J.L., Marcen, R., Onaindia, J.M., Serrano, A., Quereda, C., Ortuns, J.
Renal function impairment caused by intravenous urography
Arch Intern Med 141 (1981) 1271-1274
- 161 Thandhani, R.I., Camargo, C.A., Xavier, R.J., Fang, L.S.T., Bazari, H.
Atheroembolic renal failure after invasive procedures
Natural history based on 52 histologically proven cases
Medicine 74 (1995) 350-358

- 162 Thurn, P., Bücheler, E., Lackner, K.J., Thelen, M.
Einführung in die radiologische Diagnostik, 10. Auflage
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998
- 163 Toto, R.D.
Renal insufficiency due to angiotensin-converting enzyme inhibitors
Miner Electrolyte Metab 20 (1994) 193-200
- 164 Tschakert, H., Matern-Pinzek, R., Schaffeldt, J.
Anstieg von Nierenenzymen im Harn nach Kontrastmittelgabe: Vergleich der
Nephrotoxizität ionischer und nichtionischer Präparate
Aktuelle Radiol 5 (1995) 152-156
- 165 VanZee B.E., Hoy, W.E., Talley, T.E., Jaenike, J.R.
Renal injury associated with intravenous pyelography in nondiabetic and diabetic
patients
Ann Int Med 89 (1978) 51-54
- 166 Vix, V.A.
Intravenous pyelography in multiple myeloma. A review of 52 studies in 40 patients
Radiology 87 (1966) 896-902
- 167 Vogt, B., Ferrari, P., Schonholzer, C., Marti, H.P., Mohaupt, M., Wiederkehr, M.,
Cereghetti, C., Serra, A., Huynh-Do, U., Uehlinger, D., Frey, F.J.
Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal
insufficiency is potentially harmful
Am J Med 111 (2001) 692-698
- 168 Wang, A., Holcslaw, T., Bashore, T.M., Freed, M.I., Miller, D., Rudnick, M.R.,
Szerlip, H., Thames, M.D., Davidson, C.J., Shusterman, N., Schwab, S.J.
Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism
Kidney Int 57 (2000) 1675-1680
- 169 Weinstein, J.-M., Heyman, S., Brezis, M.
Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy
Nephron 62 (1992) 413-415
- 170 Weisberg, L.S., Kurnik, P.B., Kurnik, B.R.C.
Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus
Kidney Int 45 (1994) 259-265
- 171 Weiss, S.J.
Oxygen, ischemia and inflammation
Acta Physiol Scand 126 Suppl. 548 (1986) 9-37
- 172 Westhuyzen, J., Cross, D.B., Cox, S.V., Frenneaux, M.P., Fleming, S.J.
Urinary protein excretion following coronary angiography using a non-ionic
radiocontrast agent
Ann Clin Biochem 33 (1996) 349-351

- 173 Workman, R.J., Shaff, M.I., Jackson, R.V., Diggs, J., Frazer, M.G., Briscoe, C.
Relationship of renal hemodynamic and functional changes following intravascular
contrast to the renin-angiotensin system and renal prostaglandin in the dog
Invest Radiol 18 (1983) 160-166
- 174 Wynckel, A., Ebikili, B., Melin, J.P., Randoux, C., Lavaud, S., Chanard, J.
Long-term follow-up of acute renal failure caused by angiotensin converting enzyme
inhibitors
Am J Hypertens 11 (1998) 1080-1086
- 175 Yao, K., Heyne, N., Erley, C.M., Risler, T., Osswald, H.
The selective adenosine A1 receptor antagonist KW-3902 prevents radiocontrast
media-induced nephropathy in rats with chronic nitric oxide deficiency.
Eur J Pharmacol 414 (2001) 99-104
- 176 Yao, K., Kusaka, H., Sato, K., Karasawa, A.
Protective effects of KW-3902, a novel adenosine-A1-receptor antagonist, against
gentamicin-induced acute renal failure in rats
Jpn J Pharmacol 65 (1994) 167-170
- 177 Yoshioka, T., Fogo, A., Beckman, J.K.
Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury
in volume depletion
Kidney Int 41 (1992) 1008-1015

VIII. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 1:** Wasserlösliche Röntgenkontrastmittel (aus 134, S.56)
- Abb. 2:** Schema zur Pathogenese der KMN (nach 18, S.131)
- Abb. 3:** Effekt des KM auf den RBF (aus 31, S.540)
- Abb. 4:** Mechanismus der Bildung freier Sauerstoffradikale (nach 58, S.51)
- Abb. 5:** Prozentualer Anteil der Untersuchungsarten am gesamten Patientengut
- Abb. 6:** Verteilung der Kreatininwerte vor der KM-Untersuchung
- Abb. 7:** Verteilung der KM-Mengen
- Abb. 8:** Inzidenz der KMN bei Prophylaxe mit Theophyllin und Placebo-Medikation
- Abb. 9:** Individueller Zeitverlauf der Kreatininwerte in der Placebo-Gruppe
- Abb. 10:** Individueller Zeitverlauf der Kreatininwerte in der Theophyllin-Gruppe
- Abb. 11:** Veränderung des Kreatinins im Serum gegenüber dem Ausgangswert
- Abb. 12:** Veränderung des Harnstoffs im Serum gegenüber dem Ausgangswert
- Abb. 13:** Zeitlicher Verlauf der Kreatininwerte im Serum bei Patienten mit KMN
- Abb. 14:** Outcome der Patienten mit KMN
- Abb. 15:** Veränderung des β -NAG im Urin gegenüber dem Ausgangswert
- Abb. 16:** Veränderung des Gesamtproteins im Urin gegenüber dem Ausgangswert
- Abb. 17:** Veränderung des Albumins im Urin gegenüber dem Ausgangswert
- Abb. 18:** Veränderung des α_1 -MG im Urin gegenüber dem Ausgangswert

IX. TABELLENVERZEICHNIS

- Tab. 1:** Ansätze zur medikamentösen Prophylaxe der KMN am klinischen Patientengut
- Tab. 2:** Untersuchte Laborparameter
- Tab. 3:** Proteinuriediagnostik
- Tab. 4:** Ursachen der chronischen Niereninsuffizienz
- Tab. 5:** Vergleichbarkeit der Gruppen bezüglich klinischer Daten und Risikoprofil
- Tab. 6:** Klinische Daten und Risikoprofil der 10 Patienten mit KMN
- Tab. 7:** Anstieg der Serum-Kreatininwerte bei Patienten mit KMN
- Tab. 8:** Risikofaktoren mit signifikantem Einfluß auf die Nierenfunktion nach KM-Gabe

X. ANHANG

Publikationen

- Auszeichnung im Rahmen des Posterwettbewerbs beim
105. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden, 1999
mit dem Thema "Theophyllin reduziert die Nephrotoxizität von Röntgen-Kontrastmitteln"

- Huber, W., Ilgmann, K., Page, M., Hennig, M., Schweigart, U., Jeschke, B., Lutinsky, L.,
Weiss, W., Salmhofer, H., Classen, M.
Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal
insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study.
Radiology 223 (2002) 772-779

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN:

Name: Kathrin Ilgmann
Anschrift: Adelgundenstr. 5a
80538 München
Tel.: 089 / 28809887
Geburtsdatum / -ort: 28. Mai 1974 in München

SCHULBILDUNG:

1980-1984 Grundschule, Gersthofen
1984-1993 Gymnasium A.B.v. Stettensches Institut, Augsburg
Juli 1993 Abitur

HOCHSCHULBILDUNG:

1993 – 1995 Vorklinisches Studium an der Technischen Universität,
München
August 1995 Ärztliche Vorprüfung
1995 – 2000 Klinisches Studium an der Technischen Universität, München
März 1997 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
März 1999 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
1999 – 2000 Praktisches Jahr
November 2000 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

PRAKTISCHES JAHR:

10/1999 – 02/2000 1. Tertial: Chirurgie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München
02/2000 – 05/2000 2. Tertial: Anästhesie
Kantonspital Basel, Schweiz
06/2000 – 09/2000 3. Tertial: Innere Medizin
Klinikum Rechts der Isar, München

Danksagung

Frau Prof. Dr. U. Schweigart (†) bin ich für die Überlassung des Themas für diese Dissertation sehr verbunden. Insbesondere danke ich Herrn Prof. Dr. U. Heemann für die weitere Begleitung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Dr. W. Huber, der die Idee zu dieser Arbeit hatte und die Betreuung übernahm. Er hat mich mit seinen vielen wertvollen Anregungen und großem Engagement immer hilfreich unterstützt.

Desweiteren möchte ich den Kollegen der Stationen, insbesondere Herrn Dr. L. Lutilsky und der I. Medizinischen Abteilung sowie der Abteilung für Radiologie für die Zusammenarbeit und Hilfe bei der Erhebung der Daten danken.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Statistik und Epidemiologie, insbesondere Herrn Dipl.-Stat. M. Hennig, für die wichtige Unterstützung in der statistischen Datenauswertung.

Besonders danken möchte ich Markus, der mich während der ganzen Zeit mit viel Verständnis unterstützt und motiviert hat und ohne den diese Arbeit wahrscheinlich niemals zustande gekommen wäre.

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