

II. Medizinische Klinik, Klinikum rechts der Isar

Technische Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. M. Schmid)

Abteilung für Nephrologie

(Leiter: Univ.-Prof. Dr. U. Heemann)

**Prophylaktische Wirksamkeit von  
KW-3902 und Acetylcystein  
bei Kontrastmittel induzierter Nephropathie und ischämischer  
Reperfusionsschädigung der Niere  
im Mausmodell**

Julia Spilker

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. Priv.-Doz. Dr. B. W. Neu

Die Dissertation wurde am 06.03.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2008 angenommen.

*meinen Eltern*

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
<hr/>	
1.1. Historische Aspekte	1
1.2. Definition der Kontrastmittelnephropathie	1
1.3. Inzidenz	2
1.4. Risikofaktoren	2
1.5. Klinische Bedeutung	3
1.6. Kontrastmittel in der Medizin	4
1.6.1. Hochosmolare Kontrastmittel	4
1.6.2. Niederosmolare Kontrastmittel	4
1.6.3. Isoosmolare Kontrastmittel	5
1.7. Pathophysiologie der kontrastmittelinduzierten Nephropathie	6
1.7.1. Direkt toxische Wirkung auf die Tubuluszelle	6
1.7.2. Indirekte Wirkung durch Störung der Hämodynamik	6
1.7.3. Tubulusobstruktion	8
1.7.4. Unterschiede zwischen Nierenrinde und Nierenmark	8
1.8. Möglichkeiten der Prophylaxe	10
1.8.1. Acetylcystein	10
1.8.2. KW-3902	11
1.8.3. Andere prophylaktische Ansätze	11
1.9. Tiermodelle zur Erforschung der KMN	14
1.9.1. Das Maus-Modell zur Ischämie/Reperfusionsschädigung der Niere	14
1.10. Ziel dieser Untersuchung	15
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>16</b>
<hr/>	
2.1. Versuchstiere und Haltung	16
2.2. Pilotstudie zur Bestimmung der subletalen Ischämiezeit	16
2.3. Versuchsablauf	17
2.4. Verwendete Röntgenkontrastmittel	19
2.4.1. Diatrizoat	19
2.4.2. Iomeprol	19

<b>2.5. Verwendete Prophylaktika</b>	<b>19</b>
2.5.1. Acetylcystein	19
2.5.2. KW-3902	19
<b>2.6. Histologische Bearbeitung</b>	<b>19</b>
2.6.1. Beurteilung der histologischen Färbungen	20
<b>2.7. Statistische Auswertung</b>	<b>20</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>22</b>
<hr/>	
<b>3.1. Überlebenszeit</b>	<b>22</b>
3.1.1. Niederosmolares Kontrastmittel	22
3.1.2. Hochosmolares Kontrastmittel	24
3.1.3. Einfluss der Prophylaxe ohne Kontrastmittel	25
<b>3.2. Vergleiche der Prohylaktika bei verschiedenen Kontrastmitteln</b>	<b>26</b>
<b>3.3. Grad der Tubulusnekrose</b>	<b>27</b>
3.3.1. Niederosmolares Kontrastmittel	27
3.3.2. Hochosmolares Kontrastmittel	28
3.3.3. Einfluss der Prophylaxe ohne Kontrastmittel	29
<b>3.4. Berechnung der logistischen Regression</b>	<b>33</b>
<b>4. Diskussion</b>	<b>34</b>
<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>41</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>43</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>56</b>
<hr/>	
<b>7.1. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>7.2. Danksagung</b>	<b>57</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Historische Aspekte

Wilhelm Conrad Röntgen veröffentlichte am 28. Dezember 1895 erstmals die Entdeckung der Röntgenstrahlen. Schnell waren deren Bedeutung für diagnostische und wissenschaftliche Zwecke klar, nachdem einige Röntgenbilder kurz darauf in der „Wiener Klinischen Wochenschrift“ erschienen (58).

Um anatomische Strukturen besser darzustellen, wurden daraufhin entsprechende Kontrastmittel entwickelt. Damit war die Grundlage der „in-vivo Gefäßdarstellung“ geschaffen.

Allerdings dauerte es noch einige Zeit, ein für Menschen verträgliches Kontrastmittel zu entwickeln, das man zur Darstellung von Gefäßen einsetzen konnte (58). Die intravasale Anwendung eines jodhaltigen, wasserlöslichen Kontrastmittels wurde erstmals im Jahr 1919 beschrieben (1, 46). In der Mitte des letzten Jahrhunderts gewann das Kontrastmittel an praktischer Bedeutung, wobei die weitere Entwicklung mittlerweile eine lokale, selektive Applikation von Kontrastmitteln in die Gefäße ermöglicht, so dass einzelne Organe und kleinste Extremitätengefäße dargestellt werden konnten (117). Trotz kontinuierlicher Weiterentwicklung ist die Anwendung von Kontrastmitteln immer noch mit unerwünschten Wirkungen wie allergischen Reaktionen, Jod-induzierter Hyperthyreose und Niereninsuffizienz verbunden.

## 1.2. Definition der Kontrastmittelnephropathie

Eine Verminderung der Nierenfunktion, die in engem zeitlichem Zusammenhang mit einer intravasalen Kontrastmittelgabe steht, wird als **kontrastmittelinduzierte Nephropathie (KMN)** bezeichnet, wenn andere Ursachen für die Niereninsuffizienz ausgeschlossen werden können. Allerdings besteht bisher kein Konsens über die Definition der KMN, so dass der Vergleich der verschiedenen Studien zu dieser Problematik schwierig ist. Die in den letzten Jahren jedoch am häufigsten verwendete Definition ist die nach

„**Barrett**“, bei der man von einer KMN spricht, wenn die Serum-Kreatinin-Konzentration um  $\geq 0,5$  mg/dl ( $44 \mu\text{mol/l}$ ) bzw. um mehr als 25% des Ausgangswertes innerhalb von 48 Stunden nach KM-Gabe ansteigt (18).

### **1.3. Inzidenz**

Aufgrund der vielen verschiedenen Definitionen ist es schwierig, die Inzidenz der KMN anzugeben, die zudem auch stark von verschiedenen Risikofaktoren abhängt. Bei Untersuchungen eines Patientenkollektivs ohne Risikofaktoren wird die Inzidenz mit  $<1\%$  angegeben (93, 100). Hingegen haben Patienten mit hohem Risiko für eine KMN eine Inzidenz von ca. 50% (74).

### **1.4. Risikofaktoren**

Als bedeutendster Risikofaktor gilt eine bereits vorhandene Niereninsuffizienz (81, 92, 93). Besteht zudem noch ein Diabetes mellitus, steigt die Inzidenz der KMN nochmals an (30, 81, 98). Liegt hingegen ein Diabetes mellitus ohne eingeschränkte Nierenfunktion vor, kommt es nur zu einer geringen Erhöhung der KMN-Inzidenz (11, 15, 74, 93, 107). Weitere wesentliche Risikofaktoren sind Dehydrierung bzw. diuretische Medikation (106, 115), die Einnahme von potentiell nephrotoxischen Medikamenten (21, 29, 48) sowie Art und Menge des Kontrastmittels (25, 37, 53, 78). Bei anderen Faktoren wie Proteinurie (26, 96), Herzinsuffizienz (79, 109), Hypertonus (26, 27, 56), weiblichem Geschlecht (70, 84) und hohem Lebensalter (99) gibt es kontroverse Diskussionen zum Risikopotential. Auch Patienten mit Plasmozytom haben ein erhöhtes Risiko für eine KMN. Eine Metaanalyse von McCarthy et al. zeigte jedoch, dass die Prävalenz mit 0,6%–1,25% kaum oberhalb über der eines „gesunden“ Patientenkollektivs liegt (77). Es ist davon auszugehen, dass nicht das Plasmozytom selbst, sondern eine in der Folge entstehende Niereninsuffizienz als Risikofaktor wirkt. Besonders gefährlich ist das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Faktoren, da sie in der Summe zu einem deutlich erhöhten Risiko führen können. (11, 98).

## 1.5. Klinische Bedeutung

Die klinische Bedeutung der KMN ist erheblich. So ergab eine prospektive Studie, dass die KMN an dritter Stelle der häufigsten Ursachen für ein akutes Nierenversagen und an fünfter Stelle als Ursache für ein ANV mit letalem Ausgang steht (51). Das Auftreten einer KMN beeinflusst auch die Mortalität. Sie war nach KM-Gabe mit Niereninsuffizienz höher (34%) als bei KM-Gabe ohne Niereninsuffizienz (7%) (72). Eine ähnlich hohe Mortalität zeigt auch eine andere Studie zum ANV bzw. zur Dialysepflicht die durch das ANV verursacht wurde. In dieser Studie an 1826 Patienten, kam es infolge einer KM-Untersuchung bei 14,5% der Patienten zu einem ANV. Im weiteren Verlauf entwickelten 0,7% der Patienten eine Dialysepflicht. Unter diesen Dialysepatienten betrug die Mortalität im Krankenhaus 35,7% und die 2-Jahres Überlebensrate 18,8% (78). Diese Werte zeigen, dass zwar eine Dialysepflicht bei ANV nach KM-Gabe bei einer Rate von <1% relativ selten vorkommt, die Mortalitätsrate bei diesem Patientenkollektiv jedoch sehr hoch ist. Eine neuere Studie aus dem Jahr 2002 mit einem viel größeren Patientenkollektiv von Freeman et al. ergab ganz ähnliche Werte (37). Hier bestand die Notwendigkeit einer Dialyse nach KMN bei 0,44% der Patienten und die Mortalität dieser Gruppe lag bei 39% (37).

Die meisten niereninsuffizienten Patienten mit KMN erholen sich innerhalb kurzer Zeit wieder. So waren es bei einer Untersuchung von Rich et al. 75% der Patienten mit KMN, bei denen die Nierenfunktion im Laufe der folgenden Tage wieder ihre Ausgangswerte erreichte (98).

Der längerfristige Verlauf der KMN ist bisher allerdings kaum untersucht, so dass man sich bei Aussagen hinsichtlich der Prognose auf Daten beziehen muss, die im engen zeitlichen Anschluss an die Nephropathie erhoben wurden. Insgesamt handelt es sich bei der KMN um ein klinisch bedeutsames Phänomen, das vor allem mit einer erhöhten Krankenhausverweildauer verbunden ist. Wenn man also die erhöhte Gefahr der Dialysepflichtigkeit, die damit verbundene Mortalitätserhöhung und die längere Krankenhausverweildauer betrachtet, wird deutlich, warum die klinische Relevanz der KMN so wesentlich ist.

## **1.6. Kontrastmittel in der Medizin**

Nachdem erstmals in den 20er Jahren Gefäßdarstellungen durch Röntgenstrahlen gelangen, etablierten sich Röntgenkontrastmittel schnell in der medizinischen Diagnostik. Einige Untersuchungsmethoden, wie z.B. die Darstellung der koronaren Herzgefäße mittels Herzkatheter, wurden durch den Gebrauch von Röntgenkontrastmitteln sogar erst möglich. Mit Zunahme dieser Verfahren, stieg parallel auch die Verwendung von Röntgenkontrastmitteln. Zu Beginn dieser Entwicklung wurden noch ionische Monomere eingesetzt. Da jedoch deren unerwünschten Wirkungen erheblich waren, versuchte man, besser verträgliche KM zu entwickeln. Im Folgenden wurden daher KM entwickelt, die in ionische und nicht-ionische KM eingeteilt werden. Sie können als Monomere oder Dimere vorliegen.

### **1.6.1. Hochosmolare Kontrastmittel**

Um radiologisch eine Substanz sichtbar bzw. abgrenzbar gegenüber anderen organischen Strukturen zu machen, muss diese Substanz eine andere Dichte haben als Wasser. Möglich wird dies z.B. durch Jodatome, die eine hohe Massenzahl haben. Die hochosmolaren Kontrastmittel (HOKM), die chemisch gesehen ionische Monomere sind, waren die ersten Kontrastmittel die in der Radiologie eingesetzt wurden. Es handelt sich dabei um einen Benzolring mit einer ionisierten Carboxylgruppe am ersten Kohlenstoffatom. Das Problem dieser ersten Kontrastmittelgeneration war die schlechte Verträglichkeit bzw. dessen hohe Toxizität, die mit der 6-fach höheren Osmolarität (als die von Blut) dieser KM im Zusammenhang stehen könnte (4, 5).

### **1.6.2. Niederosmolare Kontrastmittel**

Die zweite Generation der Röntgenkontrastmittel waren die nicht-ionischen Monomere, die eine im Vergleich zum Blut nur noch 2-3fach höhere Osmolarität hatten. Da die ersten dieser neuen Substanzen nicht besonders stabile Verbindungen waren, hatten sie einen nur begrenzten medizinischen Nutzen. Erst die weitere Entwicklung führte zur Herstellung von stabilen nicht-ionischen Monomeren, zu denen u.a. Iomeprol zählt. In einer Studie von Katayama et al.



zeigte sich, dass die niederosmolaren Kontrastmittel (NOKM) signifikant seltener unerwünschte Wirkungen induzierten als die HOKM (62). Diese neuen Kontrastmittel waren zwar teurer als die bisher verwendeten, setzten sich aber aufgrund der besseren Verträglichkeit schnell durch.

Noch nicht eindeutig geklärt ist allerdings, ob die NOKM auch weniger nephrotoxisch sind. Unterschiede wurden jedoch bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz festgestellt (12), und so bestätigte die „*Iohexol Cooperative Study*“ mit 1196 Patienten, dass Patienten mit Niereninsuffizienz nach dem Einsatz von NOKM viel seltener eine KMN entwickelten (50).

### **1.6.3. Isoosmolare Kontrastmittel**

Eine neuere Kontrastmittelgeneration ist die mit im Vergleich zum Blut gleicher Osmolarität, die sog. Isomolaren, dimeren Kontrastmitteln. Diese haben im Vergleich zu den NOKM die doppelte Anzahl an Jodatomen pro Dimer. So ist es möglich, trotz niedriger Osmolarität eine gute Kontrastgebung zu erzielen. Das erste KM dieser Generation ist Iodixanol. In einer prospektiven Doppelblindstudie an 221 Patienten mit normaler Nierenfunktion konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer KMN zwischen der Patientengruppe, die ein NOKM und derjenigen, die ein isoosmolares Kontrastmittel (IOKM) erhielt, festgestellt werden (36). Feldkamp et al. stellten auch keinen Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern im Hinblick auf eine bessere Protektion gegenüber einer KMN fest (36). Eine kleine Studie von Carraro et al. mit 64 Patienten brachte ähnliche Ergebnisse hervor (23). Im Gegensatz dazu beobachteten Aspelin et al. bei 129 Patienten mit Diabetes mellitus und bereits eingeschränkter Nierenfunktion, dass die Inzidenz der KMN nach dem IOKM (Iodixanol) gegenüber dem NOKM (Iohexol) signifikant geringer war (8). Eine Studie an 300 Patienten mit ebenfalls reduzierter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance  $\leq 60$  ml/min) ergab ebenfalls eine signifikant niedrigere Inzidenz der KMN mit dem isoosmolaren KM (Ioxaglate) (17%,  $p=0,021$ ) (59). Da diese Studien bereits Vorteile für Patienten mit Niereninsuffizienz gezeigt haben, sollte ihr Einsatz bei dieser Patientengruppe gut überlegt werden.

Ein Nachteil der IOKM besteht in deren hoher Viskosität, was die Gabe durch kleinlumige Katheder erschwert, sowie deren hohen Kosten.

## **1.7. Pathophysiologie der kontrastmittelinduzierten Nephropathie**

Die Pathophysiologie der kontrastmittelinduzierten Nephropathie ist bis heute nicht vollständig erklärt. Es scheint sich jedoch um einen komplexen, multifaktoriellen Prozess zu handeln (Abb. 1).

### **1.7.1. Direkt toxische Wirkung auf die Tubuluszelle**

Eine zentrale Ursache der KM-Toxizität ist deren direkte Einwirkung auf die Tubuluszellen.

Tubuluszellen, die mit einem Kontrastmittel kultiviert wurden, hatten einen gestörten Energiestoffwechsel, eine Verminderung der Zellatmung sowie weitere schwerwiegende Veränderungen im Zellstoffwechsel (55). Andere Untersuchungen belegen zudem die Freisetzung von Enzymen aus Tubuluszellen (6) (43) und die Induktion eines programmierten Zelltods (Apoptose) (14). Beim Menschen beobachtet man nach der Applikation eines KM eine gesteigerte Ausscheidung von Mikroglobulinen, was für eine Schädigung von Tubuluszellen spricht.

### **1.7.2. Indirekte Wirkung durch Störung der Hämodynamik**

Ein weiterer bedeutender Mechanismus der toxischen Wirkung von KM auf die Niere sind die durch KM ausgelösten Veränderungen der renalen Hämodynamik.

Verschiedene Studien zeigten, dass es bei einer KM-Applikation sowohl zu einem erhöhten renalen Sauerstoffbedarf, als auch zu einer verminderten Sauerstoffversorgung kommt. Der erhöhte Bedarf ist dabei die Folge einer durch KM verursachten osmotischen Diurese, bei der  $\text{Na}^{2+}$  und  $\text{Cl}^-$  sauerstoffabhängig aktiv reabsorbiert werden (89). Die mangelnde Sauerstoffversorgung entsteht durch den komplexen Mechanismus der hämodynamischen Reaktion

der Niere auf ein Kontrastmittel, bei dem es im Verlauf zu einer längeranhaltenden Vasokonstriktion kommt (19). In Tierversuchen, aber auch beim Menschen, konnte gezeigt werden, dass eine Hypoxie in der Folge zu einem Abfall der GFR und des RBF führt (54, 95). Zu den vasoaktiven Substanzen, die für die Veränderungen während der Hypoxie verantwortlich sind, zählen freie Sauerstoff-Radikale, Endothelin, Prostaglandin und auch Adenosin. Diese Vasokonstriktoren überwiegen gegenüber den Vasodilatoren (Prostaglandin, NO), die nur vermindert synthetisiert werden.

### **Adenosin**

Adenosin ist ein ATP-Abbauprodukt bestehend aus D-Ribose und Adenin. Im Gegensatz zum restlichen Körper wirkt Adenosin in der Niere vasokonstriktiv.

Die Ausschüttung von Adenosin in der Niere steigt an, wenn es zu einem verminderten O<sub>2</sub>-Angebot für die oxidative Phosphorylierung kommt (97) bzw. sobald eine Gewebischämie vorliegt (90). Da dies bei KM-Applikation der Fall ist, kommt es zu einem Anstieg von Adenosin (91). Im ersten Moment tritt eine kurze Vasodilatation auf, die von einer längeranhaltenden Vasokonstriktion abgelöst wird. Diese biphasische Veränderung führt kortikal und medullär zu einem verlangsamten renalen Blutfluss (RBF).

Die Wirkung von Adenosin wird über zwei verschiedene Rezeptoren, A<sub>1</sub>- und A<sub>2</sub>-Rezeptoren, vermittelt. Agmon et al. führten dazu im Jahr 1993 einen Tierversuch durch, der dies bestätigte und zudem die Wirkung der selektiven Agonisierung der einzelnen Rezeptoren aufzeigte. Wurde ein A<sub>1</sub>-Agonist selektiv verabreicht, führte dies zu einem reduzierten kortikalen und medullären Blutfluss. Ein A<sub>2</sub>-Agonist hingegen erhöhte den medullären Blutfluss signifikant ( $p < 0,0005$ ) (2). Durch diese Erkenntnis bietet sich die Möglichkeit der gezielten pharmakologischen Intervention.

Zusammenfassend erscheint ein Ungleichgewicht zwischen vasodilatierenden und vasokonstriktorisches Mediatoren ein wesentlicher pathogenetischer Faktor für die Entwicklung der KMN zu sein.

### **1.7.3. Tubulusobstruktion**

Die Tubulusobstruktion hat heute nicht mehr den Stellenwert, den sie im Verständnis der KMN einmal hatte, da überwiegend NOKM eingesetzt werden. Bei den früher gebräuchlichen HOKM kam es zwischen KM, Oxalaten, Uraten und den sog. Tamm-Horsefall-Proteinen zur Bildung von Präzipitaten, die das Tubulusvolumen einengten oder ganz verschlossen (102).

### **1.7.4. Unterschiede zwischen Nierenrinde und Nierenmark**

Die Nierenrinde besitzt einen Sauerstoffpartialdruck von 50 mmHg, und ist sehr gut durchblutet. Im Vergleich dazu ist das Nierenmark mit einem Sauerstoffpartialdruck von nur 10-20 mmHg bereits unter physiologischen Bedingungen nahe an der Grenze zur Hypoxie.

Dieser relative O<sub>2</sub>-Mangel resultiert aus einem deutlich reduzierten Blutfluss im Mark im Vergleich zur Nierenrinde. Dazu kommt der hohe Sauerstoffbedarf der Zellen des aufsteigenden Teils der Henle-Schleife, die durch aktive Resorption von Natrium einen osmotischen Gradienten zur Konzentrierung des Urins aufbauen (73).

Die medullären Tubuluszellen sind somit einem besonderen Risiko der Schädigung durch Hypoxie ausgesetzt (16) und eine renale Ischämie führt insbesondere im Bereich der Medulla zu einer akuten Tubulusnekrose.

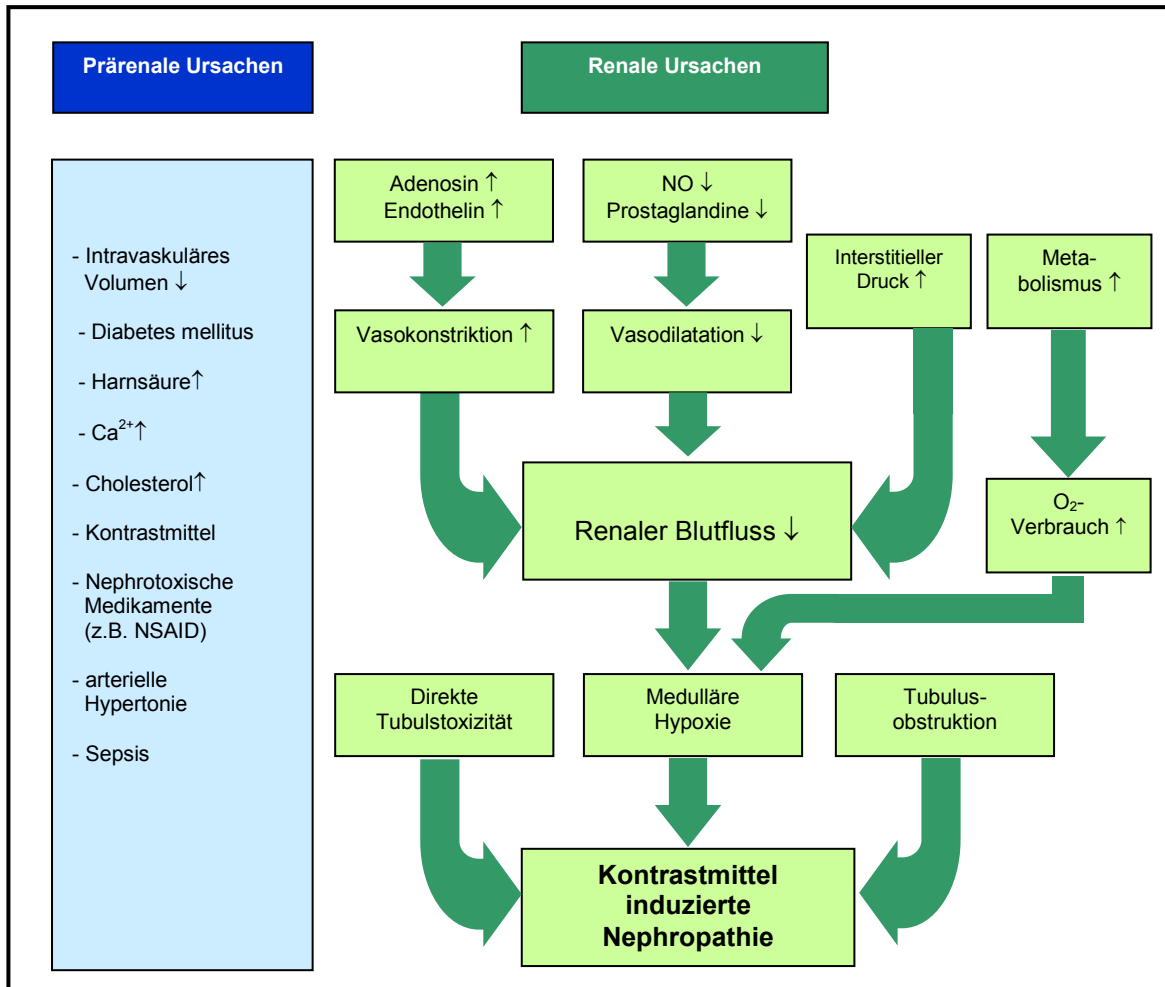


Abbildung 1: Vereinfachte, schematische Darstellung zur Pathophysiologie der Kontrastmittel induzierten Nephropathie (nach: AJR 183, Dezember 2004; Contrast-Induced Nephropathy, Tadhg G. Gleeson and Sudi Bulugahapitiya).

## 1.8. Möglichkeiten der Prophylaxe

### 1.8.1. Acetylcystein

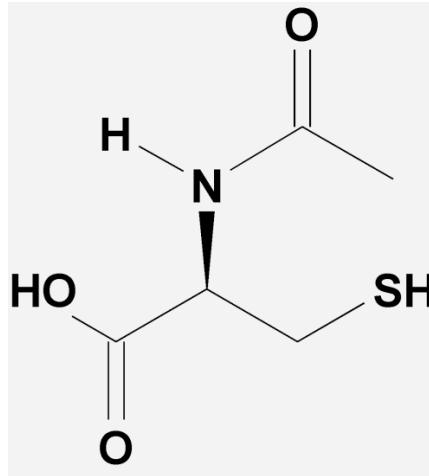


Abbildung 2: Strukturformel von Acetylcystein

Acetylcystein ist das N-Acetylderivat der natürlich vorkommenden Aminosäure L-Cystein, bei der anstelle des Stickstoffatoms eine Acetylgruppe angehängt ist (Abb. 2). Die unter hypoxischen Bedingungen in der Niere entstehenden freien Sauerstoff-Radikale werden durch einen ACC-Metaboliten abgefangen. Dabei handelt es sich um den Metaboliten Cystein und dem daraus in der Leber synthetisierten Glutathion. Darüber hinaus kann ACC eine Vasodilatation begründen, die der durch das KM induzierten Vasokonstriktion entgegenwirkt. Die Vasodilatation kann durch S-Nitrosothiol, das über eine Reaktion mit Stickstoff entsteht, oder durch eine direkte Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) ausgelöst werden (40, 79).

### 1.8.2. KW-3902

Adenosinrezeptoren spielen durch ihre Vermittlung von Vasokonstriktion und Vasodilatation eine wichtige Rolle in der Pathogenese der KMN. Bei KW-3902 (8-(noradamantan-3-yl)-1,3-dipropylxanthine) handelt es sich um einen hoch selektiven Adenosin<sub>1</sub>-Rezeptor Antagonisten (A<sub>1</sub>-Antagonisten) (103). Da die A<sub>1</sub>-Rezeptoren maßgeblich an der Vasokonstriktion beteiligt sind, könnte die selektive Hemmung die KMN-Inzidenz vermindern.

### 1.8.3. Andere prophylaktische Ansätze

#### **Kontrastmittelwahl und Limitierung der Kontrastmittelmenge**

Wie bereits unter 1.3 beschrieben, hat sich seit dem ersten Einsatz von KM in der radiologischen Bildgebung vieles in der Weiterentwicklung der Kontrastmittel getan. Zwar konnten die NOKM nicht wie erhofft die Inzidenz der KMN senken. Doch haben sie eine eindeutige Verbesserung bezüglich der unerwünschten Wirkungen erbracht. Ob nun die dritte Generation der KM, die isoosmolaren KM, wirklich eine Senkung der Inzidenz der KMN bewirken, ist nicht abschließend geklärt.

Neben der Wahl des am wenigsten nephrotoxisch wirkenden Kontrastmittels ist auch eine Limitierung der Kontrastmittelmenge von großer Bedeutung. Dafür liefert die **Formel von Cigarroa** den Grenzwert der maximal zu applizierenden KM - Menge (25):

**5ml Kontrastmittel/kgKörpergewicht/dl Kreatinin.**

#### **Hydrierung**

Die bisher am besten belegte Maßnahme zur Prophylaxe der KMN ist die Hydrierung. Kontrastmittel verursachen durch einen Abfall der GFR und des RBF eine Abnahme des Urinvolumens der Kreatininclearance. Dadurch wird ihr Einwirken auf die Niere verlängert (40). Da durch eine Hydrierung die Diurese erhöht wird, ist die Ausscheidung des Kontrastmittels beschleunigt. Außerdem erhöht eine Hydrierung das Blutvolumen und führt so zu einer Verdünnung der

KM-Konzentration (79). Auffällig ist, dass insgesamt nur wenige Studien zur prophylaktischen Wirksamkeit durch ausreichende Hydrierung und nur eine randomisierte, kontrollierte Studie (112) vorliegen. Im allgemeinen ist die Hydrierung mit 0,5-1,0 ml/kg KG/h einer 0,9%igen NaCl-Lösung. Müller et al. fanden bei 1620 Patienten, die entweder mit 0,9%iger oder 0,45%iger NaCl-Lösung für eine Angiografie vor- und nachbehandelt wurden, bei Patienten, welche die 0,9%ige NaCl-Lösung erhalten hatten, ein signifikant niedrigeres Risiko (0,7%), an einer KMN zu erkranken als Patienten ohne Vorbehandlung (83). Die Hydrierung sollte 12 Stunden vor der Untersuchung begonnen werden, was besonders bei Notfällen und ambulant durchgeführten Untersuchungen ein Problem darstellen kann. Die Hydrierung sollte nach der Untersuchung für weitere 12 Stunden fortgesetzt werden. Eine kurze und beschleunigte Hydrierung vor Untersuchungsbeginn zeigte im Tierexperiment keinen Effekt (111). Aufgrund der zusätzlichen Volumenbelastung ist besondere Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Herzfunktion geboten, da die Gefahr eines Lungenödems besteht. Aus diesem Grund sind solche Patienten aus Studien zur KMN-Prävention meist ausgeschlossen, so dass die Kenntnisse über den Umgang mit einem solchen Patientenkollektiv begrenzt sind (38). Wenn eine Untersuchung bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz unumgänglich ist, sollte auf jeden Fall der Flüssigkeitshaushalt ausgeglichen sein und bilanziert werden.

### **Pharmakologische Prophylaxe**

Mit zunehmendem Wissenstand über die Pathophysiologie der KMN wurden immer mehr Ansätze zur pharmakologischen Prophylaxe erkannt und in Studien untersucht. Inzwischen unterscheidet man 3 Gruppen (Tab.1) (38).

Die positive Wirkung ist längst nicht bei allen Substanzen wie erhofft eingetreten. In manchen Fällen wurden auch negative Effekte festgestellt.



<b>Substanzklasse:</b>	<b>Wirkstoff:</b>	<b>Studien:</b>
1. Vasodilatoren	Prostaglandin	(41, 66)
	atriales natriuretisches Peptid	(68, 69, 76)
	Dopamin	(1, 42, 44, 61, 116)
2. Antagonisten renalen Vermittler der KMN	Theophyllin	(1, 35, 39, 52, 53, 57, 60)
	Fenoldopam	(10, 24, 65, 108)
	Calciumkanalblocker	(64, 85, 101)
3. Zytoprotektive Substanzen	Endothelin-Antagonisten	(47, 88, 114)
	L-Arginin	(80)
	Mannitol	(7, 34, 106)

**Tabelle 1: Zusammenfassung von Untersuchungen mit Vasodilatoren, Antagonisten renaler Vermittler der KMN und zytoprotektiver Substanzen zur Prophylaxe der KMN.**

### **Weitere Maßnahmen**

Generell sollte vor einer Untersuchung mit intravenöser KM-Gabe festgestellt werden, welche Risikofaktoren im Hinblick auf die Entwicklung einer KMN bei dem betreffenden Patienten vorliegen. Falls das Risikoprofil des zu untersuchenden Patienten zu groß ist, sollte ohne KM diagnostiziert werden. Ist die KM-Gabe unumgänglich, sollte darauf geachtet werden, dass nicht zusätzlich Medikamente verabreicht werden, die das Risiko einer KMN nochmals erhöhen (siehe 1.4. nephrotoxische Medikamente, Diuretika).

## **1.9. Tiermodelle zur Erforschung der KMN**

Bei den bisher etablierten Tiermodellen zur Untersuchung der KMN wurde nur einzelnen Komponenten der multifaktoriellen Pathogenese der KMN Rechnung getragen. Dabei handelte es sich zum Beispiel um spontan hypertensive Tierstämme, Tiere mit Streptozotocin-induziertem Diabetes mellitus, oder aber um Tiere, die mit Inhibitoren der NO- oder Prostaglandin-Synthese vorbehandelt worden waren. Dabei handelt es sich vornehmlich um Rattenmodelle.

Die Ergebnisse sind allerdings nur mit Einschränkung mit der Situation beim Menschen vergleichbar, da die Niere einer Ratte unempfindlich gegenüber Kontrastmitteln ist. Dies ist selbst dann der Fall, wenn bestimmte Risikofaktoren für die KMN vorhanden sind. So reagierten Ratten mit Streptozotocin - induziertem Diabetes mellitus und unilateraler Nephrektomie erst bei der Gabe von sehr hohen Kontrastmitteldosen mit hämodynamischen Veränderungen im Sinne einer KMN (Gabe von 2,6 mg/kg Jodäquivalent) (104).

Zur Untersuchung der KMN und deren Prophylaxe ist es daher unumgänglich, ein entsprechendes Modell mit begleitenden Risikofaktoren auszuwählen.

### **1.9.1. Das Maus-Modell zur Ischämie/Reperfusionsschädigung der Niere**

Zur Simulation der bei der Pathogenese der KMN wirksamen Mechanismen erscheint das Modell der Ischämie/Reperfusionsschädigung mit unilateraler Nephrektomie geeignet zu sein, da sowohl eine chronische Nierenschädigung, als auch der akute Schaden verursacht durch die KM-Gabe simuliert wird. Ein chronischer Nierenschaden soll durch unilaterale Nephrektomie erzeugt werden, wobei dies erst zum Zeitpunkt der Ischämie/Reperfusion stattfindet und somit keine Vorschädigung der Restniere vorliegt. Die akute Nierenschädigung wird durch passageres Abklemmen des Gefäßbündels der Restniere mit Ischämie und Reperfusion erzeugt.

### **1.10. Ziel dieser Untersuchung**

Ziel dieser Untersuchung war es, Unterschiede bezüglich der prophylaktischen Wirksamkeit zwischen dem selektiven Adenosin<sub>1</sub>-Rezeptor Antagonisten KW-3902 und dem Antioxidans ACC zu erkennen.

Die entscheidenden Fragestellungen dieser Studie sind:

- 1. Welchen prophylaktischen Nutzen hat Acetylcystein?*
- 2. Kann ein selektiver A<sub>1</sub>-Antagonist eine Prophylaxe der KMN erzielen?*
- 3. Welchen Unterschied macht der Einsatz von NOKM zu dem von HOKM?*

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Versuchstiere und Haltung**

Alle Untersuchungen wurden an männlichen, 6 Wochen alten NMRI-Mäusen (Charles River, Budapest) durchgeführt. Die Tiere hatten ein Gewicht von 20 - 30 g und wurden unter standardisierten Bedingungen gehalten. Dabei erhielten sie eine Standarddiät (Charles River, Budapest) und Trinkwasser ad libidum.

### **2.2. Pilotstudie zur Bestimmung der subletalen Ischämiezeit**

Als Voraussetzung für den Hauptversuch war es notwendig, für die Kontrollgruppe die subletale Ischämiezeit zu bestimmen. Dabei handelt es sich um die Zeit vom Beginn der Ischämie bis zur Reperfusion.

#### *Studienablauf:*

Die Tiere wurden entweder mit Diatrizoat oder isotoner Kochsalzlösung (Kontrollgruppe) nach Ischämie behandelt.

Den Tieren wurde die linke Nierenarterie und –vene für 15 Minuten, 23 Minuten und 30 Minuten, mit einer atraumatischen Gefäßklemme abgeklemmt. Eine Ischämiezeit von 30 Minuten war sowohl für alle Tiere der Diatrizoat - Gruppe als auch für die der Kontrollgruppe letal. Bei einer 15 Minuten andauernden Ischämiezeit überlebten alle Tiere beider Gruppen, d.h. auch die Tiere, die Diatrizoat erhalten hatten. Bei einer Ischämiezeit von 23 Minuten ließen sich eindeutige Unterschiede erkennen: alle Tiere der Kontrollgruppe überlebten, wohingegen die Tiere der Diatrizoat-Gruppe verstarben. Somit konnte eine Zeit von 23 Minuten als subletale Ischämiezeit für die Kontrollgruppe etabliert werden.

Alle Versuche des Hauptversuchs wurden daher mit einer Ischämiezeit von 23 Min. durchgeführt.

### 2.3. Versuchsablauf

Die Tiere wurden für die operativen Einriffe mittels intramuskulärer Injektion von 7.5mg Ketanest/100g (Ketamin) und Primazin 1.4mg/100g in Vollnarkose versetzt. Nach dem Erlangen einer ausreichender Narkosetiefe wurde eine mediane Laparatomie durchgeführt und sowohl linke Nierenvene als auch Nierenarterie dargestellt und mit einer atraumatischen Gefäßklemme passager abgeklemmt (45). Im nächsten Schritt wurden 5 Min. vor der Reperfusion entweder der A<sub>1</sub>-Antagonisten KW-3902 (0,1mg/kg) oder Acetylcystein (150mg/kg) bzw. eine isotonische Kochsalzlösung (0.1ml/20g) in die V. cava inferior injiziert.

Nach Beginn der Ischämie wurde die rechte Niere entfernt. 23 Min. nach Beginn der Ischämiezeit und unmittelbar vor der Reperfusion der linken Niere, bekamen die Tiere entweder 8mg/kgKG Diatrizoat (Peritrazat), lomeprol (Imeron 350) oder eine isotonische Kochsalzlösung ebenfalls in die V. cava inferior injiziert. Daraufhin wurden die verbliebenen Gefäßklemmen entfernt, die Laparatomie durch Naht verschlossen und die Narkose beendet.

Das Protokoll der Tierversuche wurde von der staatlichen Tierschutz- und Wissensbehörde Ungarns geprüft und genehmigt. Alle Verfahren erfolgten gemäß den Richtlinien des *institutional Animal Care and Use Committee of Semmelweis University*. und in Einklang mit dem ungarischen Gesetz über Tierhaltung und Tierschutz (1998/XVIII.243/1998(XII31)).

<b>Gruppe (n=11)</b>	<b>Kontrastmittel</b>	<b>Prophylaxe</b>
NaCl/NaCl	NaCl	NaCl
ACC/NaCl	NaCl	ACC
KW/NaCl	NaCl	KW-3902
NaCl/Diatrizoat	Diatrizoat	NaCl
ACC/Diatrizoat	Diatrizoat	ACC
KW/Diatrizoat	Diatrizoat	KW-3902
NaCl/Iomeprol	Iomeprol	NaCl
ACC/Iomeprol	Iomeprol	ACC
KW/Iomeprol	Iomeprol	KW-3902

**Tabelle 2: Gruppenbezeichnung. Einteilung nach Prophylaxe und Kontrastmittel.**

### ***Überlebensgruppe:***

Anschließend wurde ein Teil der Tiere (n=6) für die folgenden 6 Tage beobachtet, um Auswirkungen der Kontrastmittelgabe bzw. der verschiedenen Prophylaktika zu beobachten und die Überlebenszeit zu bestimmen.

### ***Histologiegruppe:***

Die restliche Anzahl von Tieren (n=5) erhielt nach 8 Stunden erneut eine Narkose und wurde dann durch Ausbluten aus der A. abdominalis getötet. Diesen Tieren wurde die rechte Restniere entnommen. Zur histologischen Untersuchung wurde jeweils die eine Hälfte der Niere in flüssigem Stickstoff und die andere Hälfte in 4% -igem Formalin aufbewahrt.

## **2.4. Verwendete Röntgenkontrastmittel**

### **2.4.1. Diatrizoat**

Diatrizoat ist ein hochosmolares ionisch monomeres Kontrastmittel der ersten Generation (Peritrast Infusio 31%; Köhler GmbH, Ahsbach, 180 mg Jod/ml, Osmolarität: 2000 mosmol/kg H<sub>2</sub>O).

### **2.4.2. Iomeprol**

Bei Iomeprol handelt es sich um ein niederosmolares Kontrastmittel (Imeron 350; Byk-Gulden; Konstanz; 350 mg Jod/ml; Osmolarität 618 mosmol/kg H<sub>2</sub>O).

## **2.5. Verwendete Prophylaktika**

### **2.5.1. Acetylcystein**

Das im Versuch verwendete Acetylcystein (NAC-Ratiopharm, Ulm; 300mg/3ml) wurde mit 0,9% NaCl auf eine Konzentration von 30 mg/ ml verdünnt.

### **2.5.2. KW-3902**

Der selektive A<sub>1</sub>-Antagonist KW-3902 wurde freundlicher Weise von Herrn Dr. Kumiko Kuwana vom *Pharmaceutical Research Institute Kyowa Hakko Kogyo Co Ltd. (Shizuoka; Japan)* für die Versuche zur Verfügung gestellt. KW-3902 wurde in DMSO und 0,9% NaCl gelöst (87).

## **2.6. Histologische Bearbeitung**

Bei einem Teil der Tiere (n=5) wurde nach 8 Stunden die linke Restniere entnommen, und in 4% -igem Formalin fixiert. Danach wurden sie in Paraffin eingebettet, mit einem Mikrotom in 5µm dicke Schnitte geschnitten und mit Hämatoxylin/Eosin angefärbt. Nach Abschluss der Färbung wurden die Präparate geblindet lichtmikroskopisch untersucht.

### 2.6.1. Beurteilung der histologischen Färbungen

Bei einer 40 -fachen Vergrößerung wurden die Schnitte mikroskopisch beurteilt. Nachdem der Schnitt meanderförmig gemustert worden war, wurden zu Beginn Rinde und Mark getrennt voneinander beurteilt und der Schweregrad der Tubulusnekrose auf einer Skala von 1 bis 4 angegeben. Als Nekrosemerkmale wurden dabei folgende Veränderungen gewertet: **Karyopyknose, Tubuluszellschwellung und –auflösung bzw. Ablösung der Zellen von der Basalmembran und Ablösung des Bürstensaums**. Der Schweregrad richtete sich dabei nach dem Anteil des geschädigten Gewebes vom entsprechenden Schnittpräparat:

- 1: < 25% des Präparates ist von Tubuluszellnekrose betroffen.
- 2: ≥ 25-49% des Präparates ist von Tubuluszellnekrose betroffen.
- 3: ≥ 50-74% des Präparates ist von Tubuluszellnekrose betroffen.
- 4: ≥ 75% des Präparates ist von Tubuluszellnekrose betroffen.

### 2.7. Statistische Auswertung

Die gesammelten Daten wurden mit Hilfe der Programme Microsoft Excel (Version 2000) und SPSS (Version 11.0) ausgewertet und dargestellt. Sämtliche Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind als Mittelwerte ± Standardabweichung angegeben. Zur Bewertung der Einzelergebnisse wurde die Signifikanz mittels *Chi-Quadrat-Test nach Pearson* bestimmt, wobei das Signifikanzniveau unter der 5% - Grenze ( $p < 0,05$ ) lag.

#### Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier

Die in den Abbildungen 3, 4 und 5 gezeigten Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier erstellt und zeigen den Einfluss verschiedener Prophylaxen (NaCl, ACC, KW-3902) und verschiedener Kontrastmittel (Iomeprol, Diatrizoat, NaCl) auf die Überlebenszeit von Mäusen nach Ischämie und Reperfusion der Niere.



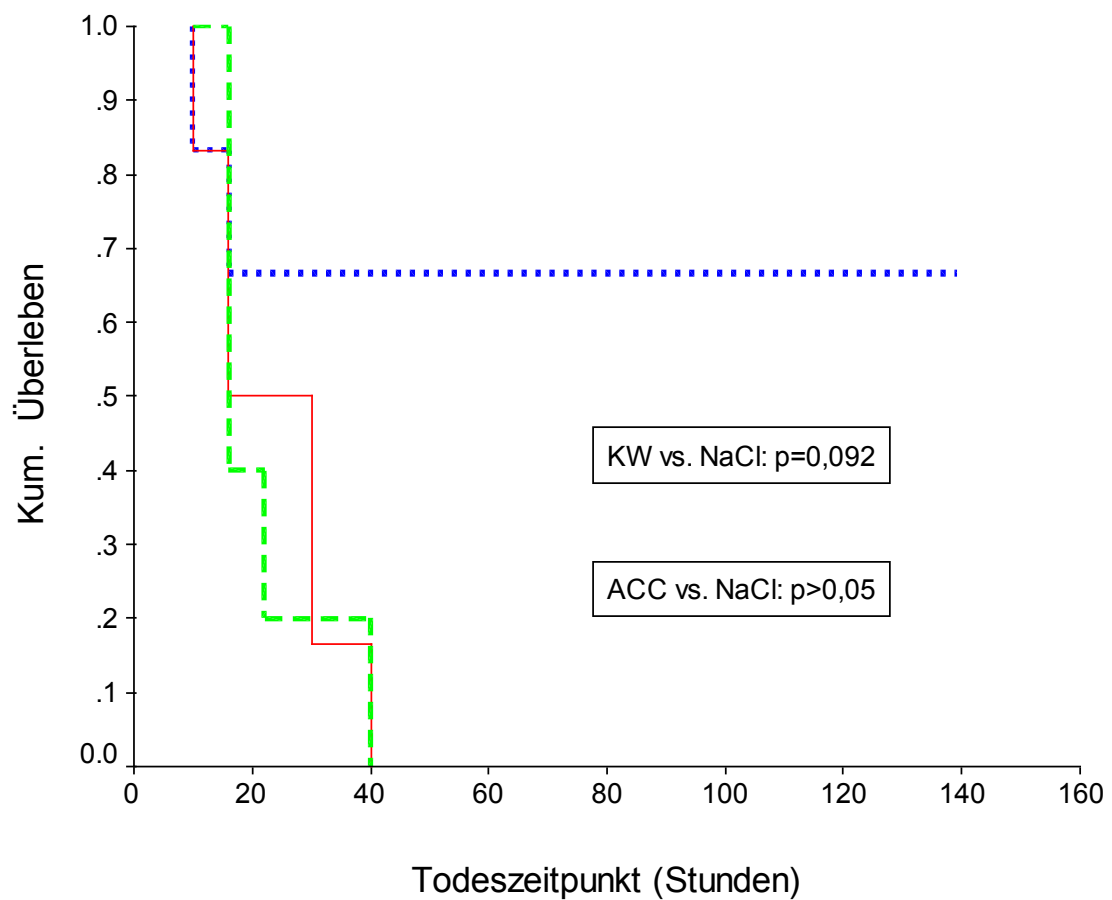
### Berechnung der logistischen Regression

Um multiple Einflüsse der Therapie sowie des Kontrastmittels auf dichotomisierte Zielgrößen (Nekrose Rinde $>1$  vs. Nekrose Rinde $=1$  bzw. Nekrose innen  $=4$  vs. Nekrose innen  $\leq 3$ ) zu untersuchen, wurden logistische Regressionsmodelle berechnet. Im Zuge dieser Analysen wurde geprüft, in wiefern sich die Chancen für das Vorhandensein der binären Zielereignisse in den Einflussfaktorgruppen unterscheiden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Überlebenszeit

##### 3.1.1. Niederosmolares Kontrastmittel



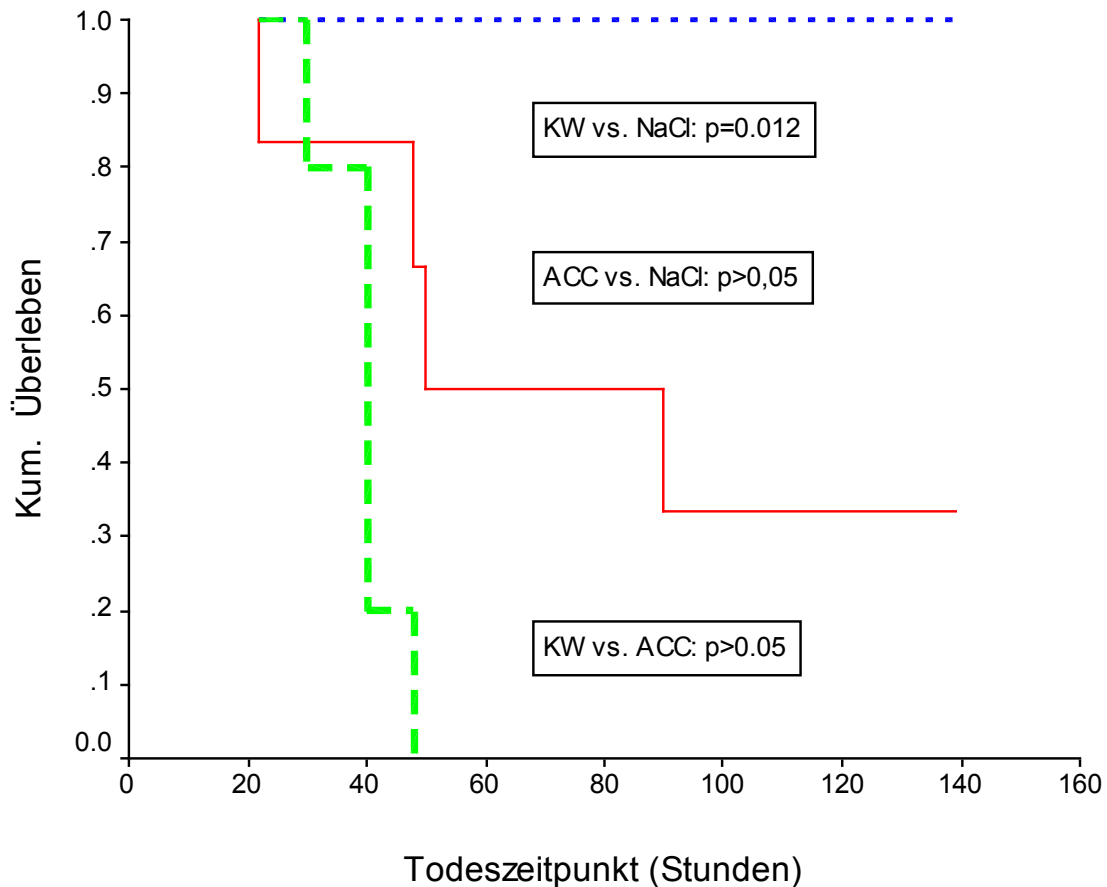
Prophylaxe : - - - - : NaCl    ——— : ACC    ····· : KW-3902

**Abbildung 3: Überlebensanalyse bei Gabe von Iomeprol.**

Die Überlebensraten wurden nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet. Die Abbildung zeigt die Überlebenskurven von Mäusen mit verschiedenen Prophylaxen bei Gabe des niederosmolaren Kontrastmittels Iomeprol.

Tiere, die KW-3902 erhielten, zeigten eine tendenziell verlängerte Überlebenszeit (Mittelwert der Überlebenszeit: KW/lomeprol:  $22,00 \pm 10,4$  Stunden; KW vs. NaCl:  $p=0,092$ ). Eine Therapie mit ACC hatte gegenüber der Kontrollgruppe mit NaCl kaum einen Einfluss auf die Überlebenszeit (Mittelwert der Überlebenszeit ACC/lomeprol:  $23,67 \pm 11,4$ ; Mittelwert der Überlebenszeit NaCl/lomeprol:  $22,00 \pm 10,4$ ). Bei Der Prophylaxe mit KW-3902 starb im engen zeitlichen Zusammenhang an den Versuch (nach 10 Stunden) nur ein Tier und nach 16 Stunden ein Weiteres. Die restlichen Tiere dieser Gruppe überlebten bis zum Ende des Beobachtungszeitpunktes. In der Gruppe der ACC-Prophylaxe und in der NaCl-Gruppe waren bereits nach 40 Stunden alle Tiere verstorben (Abb.3).

### 3.1.2. Hochosmolares Kontrastmittel



Prophylaxe : - - - - : NaCl    ——— : ACC    ····· : KW-3902

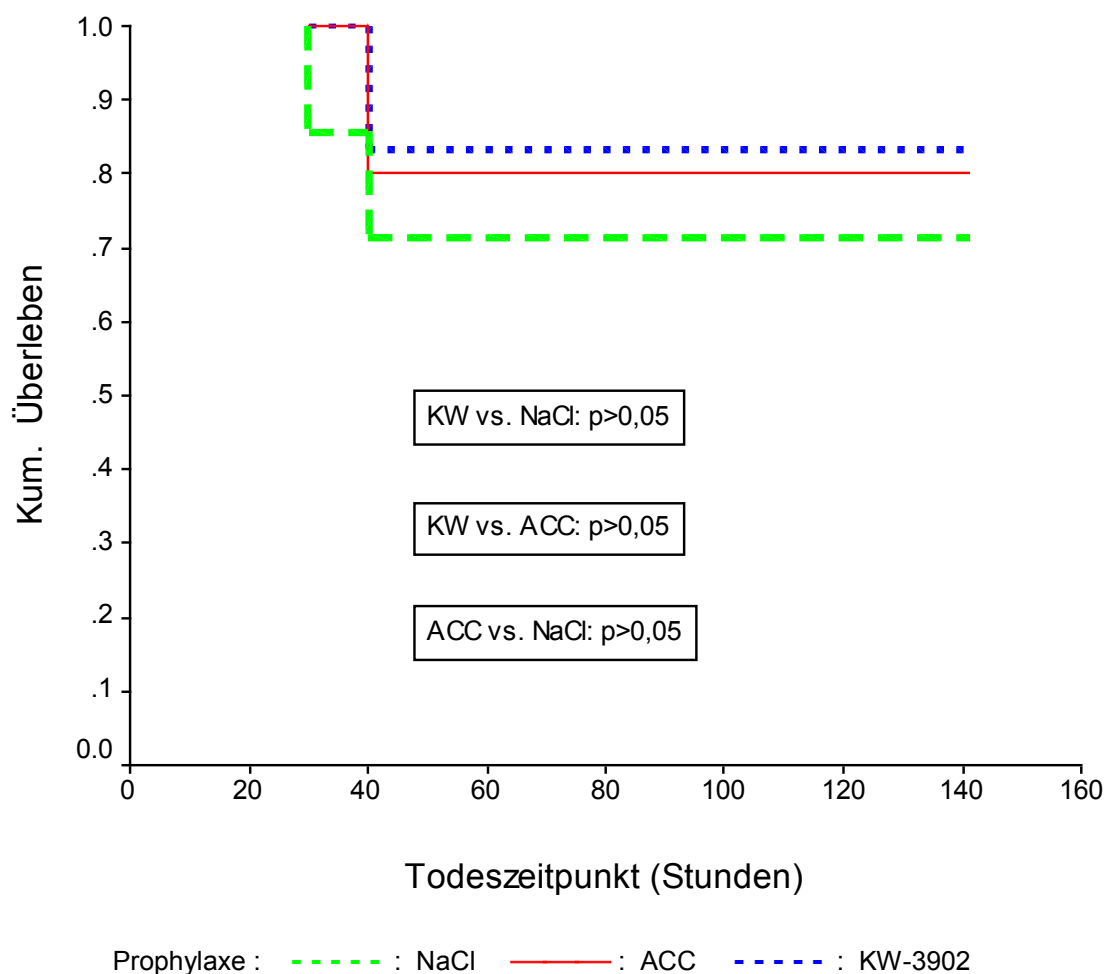
#### Abbildung 4: Überlebensanalyse bei Gabe von Diatrizoat

Die Überlebensraten wurden nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet. Die Abbildung zeigt die Überlebenskurven von Mäusen mit verschiedenen Prophylaxen bei Gabe des hochosmolaren Kontrastmittles Diatrizoat.

Der Einfluss von KW-3902 auf das Überleben der Tiere bei Gabe eines hochosmolaren Kontrastmittels zeigt deutlich, dass diese Prophylaxe mit einer signifikant verlängerten Überlebenszeit assoziiert war (Mittelwert der Überlebenszeit: KW/Diatrizoat:  $144,00 \pm 0,0$  Stunden; KW vs. NaCl:  $p=0,012$ ). Kein Tier dieser Gruppe starb innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden. Ein tendenziell verlängertes Überleben zeigt sich bei Tieren, die ACC prophylaktisch bekommen hatten (Mittelwert der Überlebenszeit:

ACC/Diatrizoat:  $83,00 \pm 52,00$  Stunden). Innerhalb von 90 Stunden starben vier Tiere, der Rest der Tiere überlebte. Dieser Unterschied zur Kontrollgruppe war jedoch nicht signifikant (ACC vs. NaCl:  $p > 0,05$ ) In der Kontrollgruppe mit NaCl waren bereits nach 48 Stunden alle Tiere verstorben (Mittelwert der Überlebenszeit: NaCl/Diatrizoat:  $39,60 \pm 6,4$  Stunden) (Abb. 4).

### 3.1.3. Einfluss der Prophylaxe ohne Kontrastmittel



**Abbildung 5: Überlebensanalyse bei Gabe von NaCl als Kontrastmittel**

Die Überlebensraten wurden nach der Methode von Kaplan-Meier berechnet. Die Abbildung zeigt die Überlebenskurven von Mäusen mit verschiedenen Prophylaxen bei Gabe von NaCl (Kontrollgruppe).

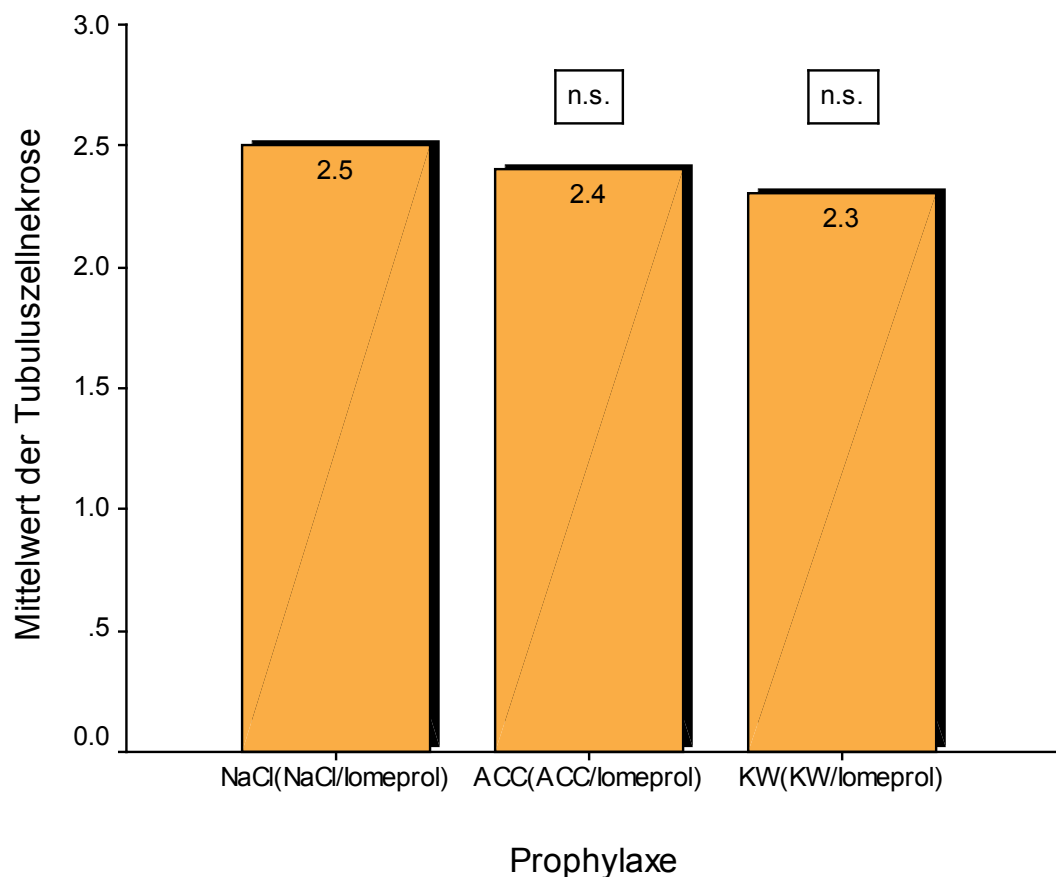
In der Kontrollgruppe ist anstelle eines Kontrastmittels NaCl appliziert worden. Anhand der Abbildung 5 sieht man, dass in allen drei Gruppen kaum Tiere verstarben. In dem Zeitraum bis 40 Stunden nach dem Versuchsablauf starben in jeder Gruppe maximal zwei Tiere. Der Rest der Tiere überlebte die gesamte noch folgende Beobachtungszeit. Die mittlere Überlebenszeit war in allen drei Gruppen ähnlich (Mittelwert der Überlebenszeit: NaCl/NaCl:  $112,86 \pm 53,3$  Stunden, ACC/NaCl:  $123,00 \pm 45,5$  Stunden, KW/NaCl:  $126,67 \pm 42,5$  Stunden) (Abb.5).

### **3.2. Vergleiche der Prophylaktika bei verschiedenen Kontrastmitteln**

Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die klare Überlegenheit einer Prophylaxe mit KW-3902 gegenüber der Prophylaxe mit ACC hinsichtlich der Überlebenszeit. Bei der Gabe des HOKM überlebten alle Tiere, die zuvor KW-3902 bekommen hatten. Bei dem NOKM waren es vier von sechs Tieren, welche die gesamte Beobachtungszeit überlebten. Die Prophylaxe mit ACC zeigte bei dem HOKM eine etwas verbesserte Überlebenszeit gegenüber der Kontrollgruppe. Beim NOKM hingegen konnte zwischen der ACC-Prophylaxe und der Kontrolle mit NaCl überhaupt kein Unterschied festgestellt werden. Hier waren nach 40 Stunden bereits alle Tiere verstorben. Die Gabe von NaCl hatte bei keinem der Kontrastmittel einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit. Keines der Tiere überlebte mehr als 48 Stunden.

### 3.3. Grad der Tubulusnekrose

#### 3.3.1. Niederosmolares Kontrastmittel

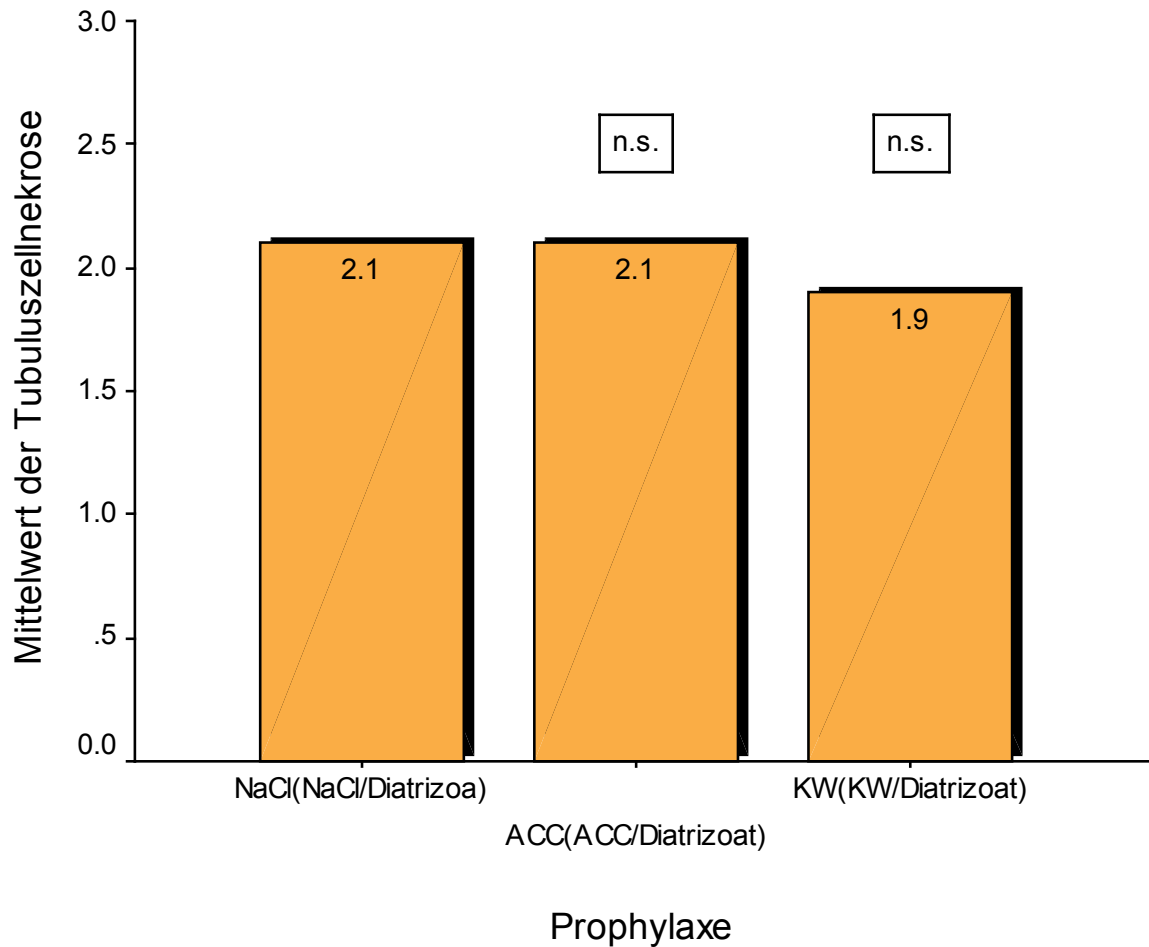


**Abbildung 6: lomeprol**

Einfluss einer Prophylaxe mit KW-3902 oder ACC auf den Nekrosegrad. Die p-Werte wurden jeweils in Bezug auf die N/I-Gruppe berechnet.

Bei der Gabe des niederosmolaren Kontrastmittels lomeprol gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Prophylaxe mit ACC oder mit KW-3902 gegenüber einer Gabe von NaCl. Der Grad der Tubuluszellnekrose liegt bei einer Prophylaxe mit ACC bei einem Mittelwert von  $2,400 \pm 0,894$ , bei der Prophylaxe mit KW-3902 bei  $2,300 \pm 0,274$  und bei der Vor-Therapie mit NaCl bei  $2,500 \pm 0,353$  (Abb. 6).

### 3.3.2. Hochosmolares Kontrastmittel



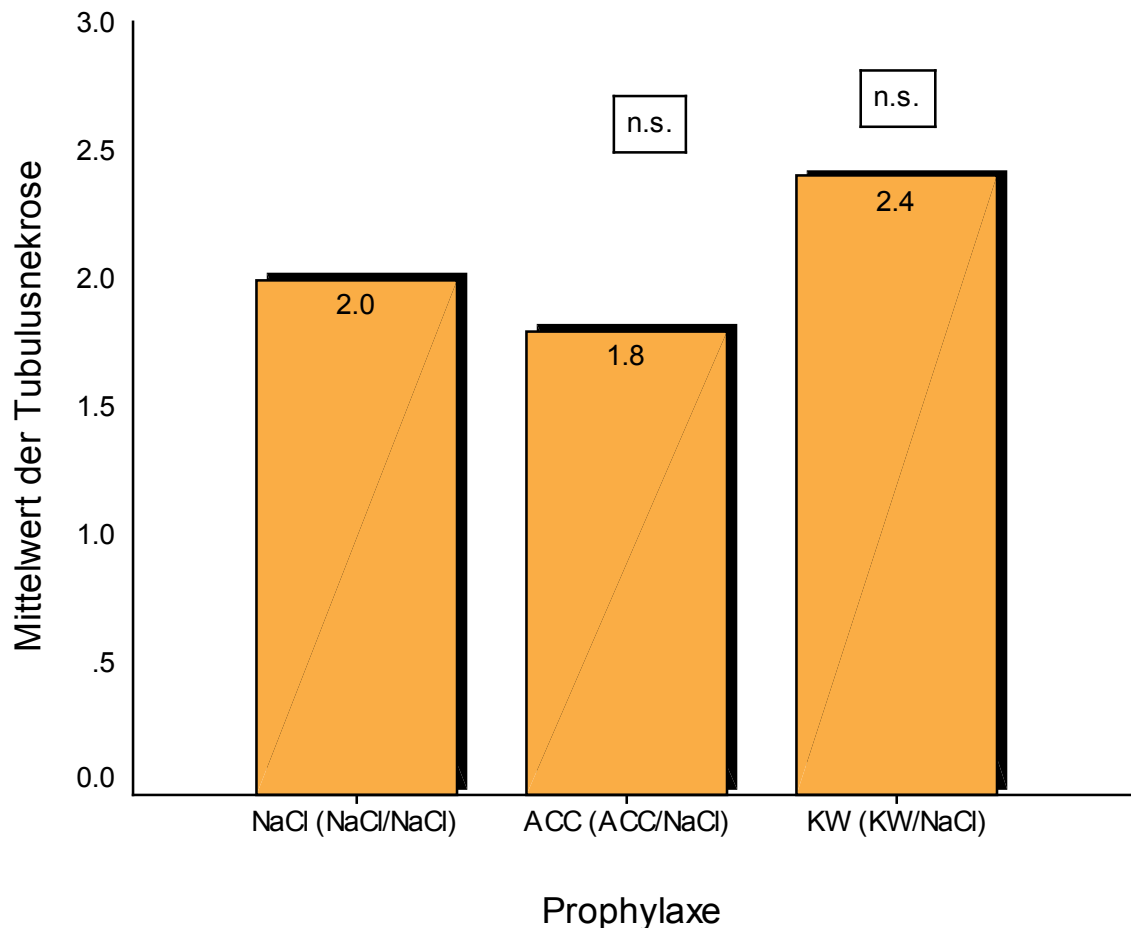
**Abbildung 7: Diatrizoat**

Einfluss einer Prophylaxe mit KW-3902 oder ACC auf den Nekrosegrad. Die p-Werte wurden jeweils in Bezug auf die N/D-Gruppe berechnet.

Die Prophylaxe mit KW-3902 oder ACC bewirkte bei den Tieren, denen das HOKM Diatrizoat appliziert wurde, keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Nekroseausprägung gegenüber einer Gabe von NaCl. Der Mittelwert der Tubuluszellnekrose betrug in der KW/Diatrizoat-Gruppe  $1,900 \pm 0,822$  und sowohl in der ACC/Diatrizoat- als auch in der NaCl/Diatrizoat-Gruppe  $2,100 \pm 0,652$  (Abb.7).



### 3.3.3. Einfluss der Prophylaxe ohne Kontrastmittel

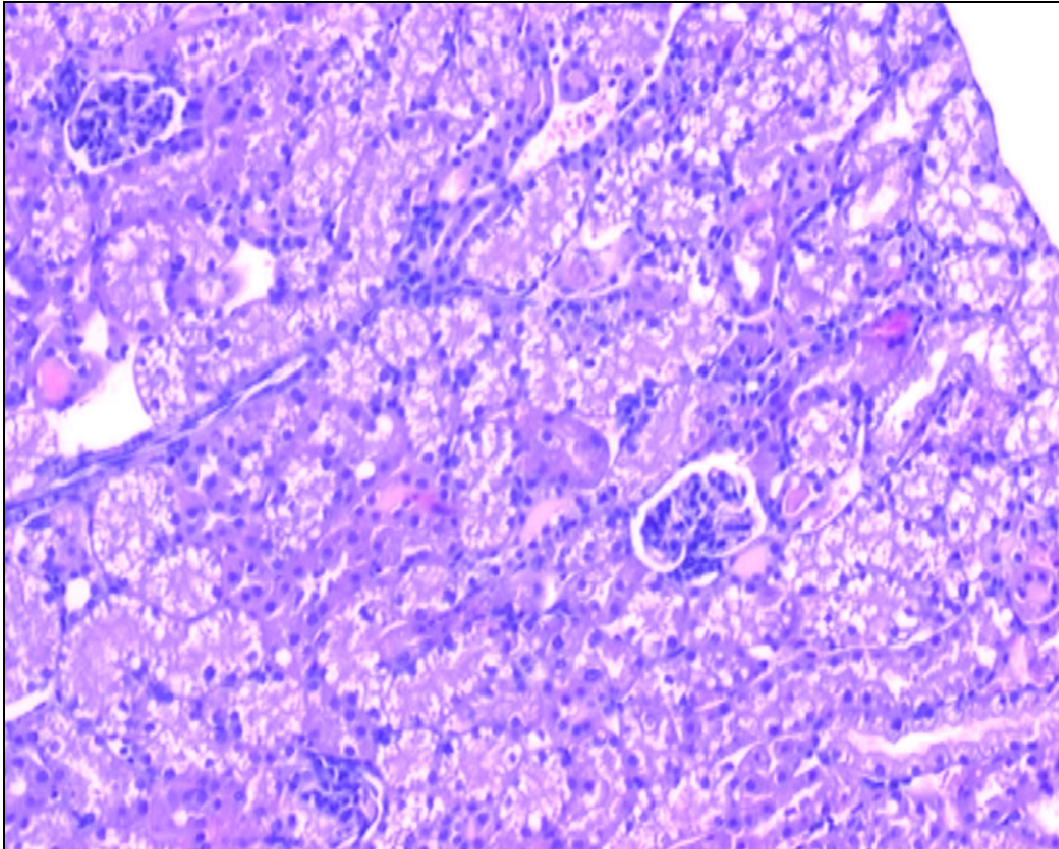


**Abbildung 8: Kontrollgruppe**

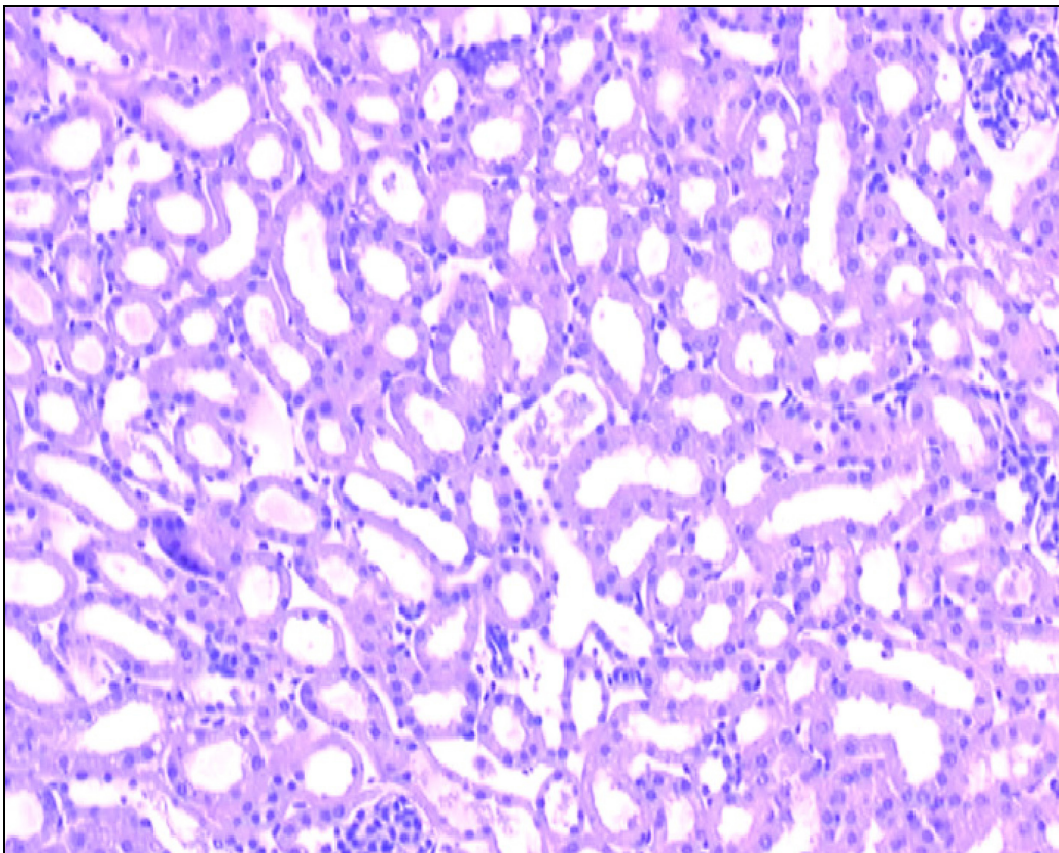
Einfluss einer Prophylaxe mit KW-3902 oder ACC auf den Nekrosegrad bei Gabe von NaCl. Die p-Werte wurden jeweils in Bezug auf die NaCl/NaCl-Gruppe berechnet.

In der Kontrollgruppe wurde den Tieren anstelle eines Kontrastmittels NaCl verabreicht. Auch hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Tubuluszellnekrose bei den verschiedenen Prophylaktika. Die Mittelwerte des Nekrosegrades lagen bei der NaCl/NaCl-Gruppe ( $2,000 \pm 0,612$ ) und bei der ACC/NaCl-Gruppe ( $1,800 \pm 0,570$ ) leicht unter denen der vergleichbaren Kontrastmittelgruppen (ACC/Diatrizoat, NaCl/Diatrizoat, ACC/Iomeprol,

NaCl/lomeprol. Bei der Prophylaxe mit KW-3902 war der Mittelwert des Nekrosegrades  $2,400 \pm 0,548$  (Abb. 8).

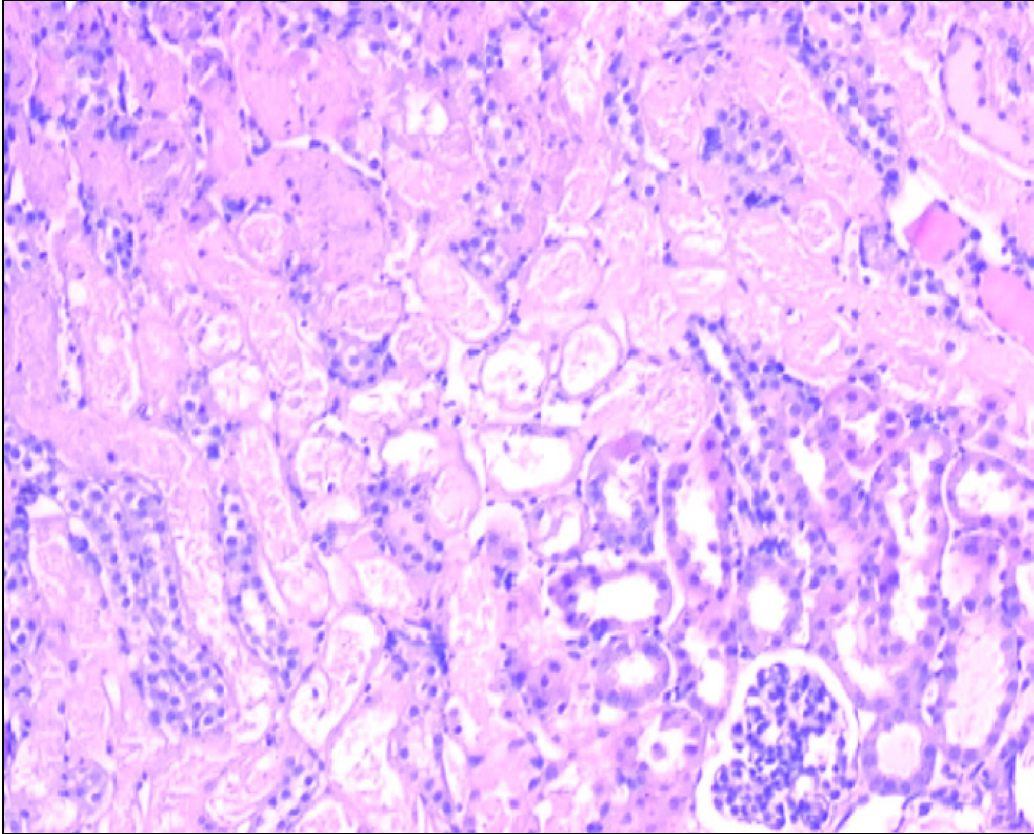


**Abbildung 9: Ausgeprägte Tubulusnekrose im Bereich der Nierenrinde.**

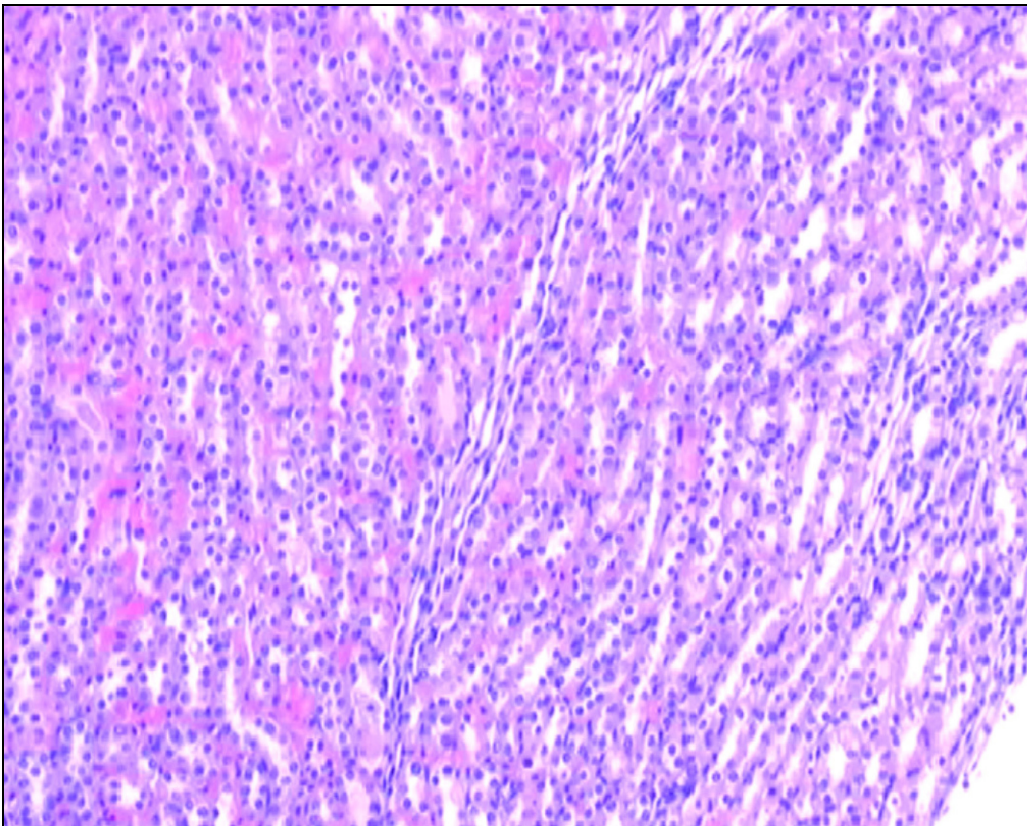


**Abbildung 10: Nierenrinde im Rahmen der Regeneration mit abgeflachtem Tubulusepithel.**





**Abbildung 11: Tubulusnekrose im Nierenmark.**



**Abbildung 12: Nierenmark.**

### **3.4. Berechnung der logistischen Regression**

Bei der Berechnung der logistischen Regression konnte weder im einfachen multivariablen Ansatz (Einflussgrößen Therapie und Kontrastmittel im Modell), noch bei der multiplen Auswertung mit Interaktionen (Prüfung zusätzlicher Wechselwirkungseffekte), signifikante Assoziationen bzgl. der Nekroseausprägung nachgewiesen werden. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die Teststärke (Power) dieses Verfahrens gleichfalls in der vorliegenden Datensituation begrenzt.

## 4. Diskussion

In der hier vorliegenden Untersuchung erbrachte eine Vorbehandlung mit Acetylcystein weder für die Überlebenszeit noch für den Grad der Tubuluszellnekrose signifikante Verbesserungen gegenüber den anderen Prophylaxen. Zwar konnte man bei Gabe des HOKM Diatrizoat eine durch ACC tendenziell verlängerte Überlebenszeit beobachten, eine verminderte Tubuluszellnekrose in der entsprechenden Histologiegruppe war jedoch nicht erkennbar.

Das Interesse an ACC wurde erstmals durch die Veröffentlichung einer Studie von Tepel et al. (110) im Jahr 2000 geweckt, in der 83 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht wurden. Bei den Patienten, die mit ACC sowohl am Untersuchungstag als auch am Tag davor behandelt worden waren, war das Auftreten einer KMN mit 2% signifikant niedriger als in der Placebogruppe, in der die Inzidenz 12% betrug (110). Allerdings wurde nur eine sehr niedrige Menge Kontrastmittel verwendet (75 ml eines nicht-ionischen niedrig-osmolaren Kontrastmittels). Dies ist jedoch für Untersuchungen, die eine hohe Kontrastgebung erfordern, nicht ausreichend. Zudem wurde das Kontrastmittel intravenös und nicht intraarteriell verabreicht, wodurch die toxische Wirkung vermindert wird.

In einem Tiermodell versuchten Heyman et al. Im Jahr 2003 die Wirkung von N-Acetylcystein (NAC) auf die renale Mikrozirkulation zu klären. Dabei wurde bei den verwendeten Ratten durch die Gabe von Iothalamate zunächst eine Vasokonstriktion ausgelöst. Nach der intravenösen Applikation von NAC wurden der Blutdruck, der totale RBF sowie selektiv der äußere medulläre und kortikale Blutfluss bestimmt. Bei den mit NAC behandelten Tieren zeigte sich im Vergleich zu den Kontrollen ein zwischen 7-10% signifikant abfallender Gefäßwiderstand in der Medulla (49). NAC könnte daher einen vasodilatatorischen Effekt auf die renalen Gefäße ausüben. Bereits im Jahr 2001 hatten Conesa et al. in ihrer Studie an Ratten einen Einfluss von NAC beim akuten Nierenversagen (ANV), ausgelöst durch den Verschluss der *vena cava inferior* (IVCO), bei Ratten nachweisen können. Auch dort war durch NAC

eine Verbesserung des renalen Blutflusses und eine Minderung der Vasokonstriktion in der äußeren Medulla erreicht worden (28).

Da eine verbesserte Hämodynamik zu einer Verminderung der akuten Niereninsuffizienz führt, wird das Auftreten eines chronischen Nierenversagens verhindert. Als Folge dieses Effektes erwartet man in der vorliegenden Untersuchung ein verlängertes Überleben der Tiere, die mit ACC behandelt wurden. Dies konnte jedoch nicht festgestellt werden. Beim HOKM Diatrizoat fällt dennoch auf, dass die mit ACC behandelten Tiere ein gegenüber Tieren aus der Kontrollgruppe durchaus verbessertes Überleben hatten (Abb. 4). Ein Grund dafür kann die Art des verwendeten Kontrastmittels sein. Eventuell zeigt sich ein Effekt von ACC nur in Verbindung mit einem HOKM, dies wiederum würde die Studienergebnisse von Heyman et al. bestätigen.

Die klinischen Studien zur ACC-Prophylaxe der letzten Jahre erbrachten sehr unterschiedliche Ergebnisse. Einige bestätigten die Feststellungen von Tepel et al. (110), dass durch die Gabe von ACC eine signifikante Inzidenzminderung der KMN erreicht werden kann (9, 32, 63, 105). Andere hingegen konnten diese Wirkung nicht erkennen (3, 17, 20, 22, 86, 113). Hierzu gehört beispielsweise die prospektiv randomisierte Doppelblindstudie mit Placebogruppe von Oldemeyer et al. (86). Die dabei untersuchten Patienten hatten eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion (Creatininclearance < 50 ml/min, Serum-Creatinin > 1,2 mg/dl) und bekamen zudem im Rahmen einer Koronarangiographie ein Kontrastmittel injiziert. Die Inzidenz der KMN wies in beiden Gruppen (orale NAC-Gabe und Placebo-Gruppe) keine signifikanten Unterschiede auf (NAC: 8,2% vs. Placebo: 6,4%). Allerdings traten bei Patienten, die Acetylcystein eingenommen hatten, vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen auf (NAC: 16% vs. Placebo: 0%). In der Studie von Baker et al. konnte im Gegensatz zu den Ergebnissen von Oldemeyer et al. eine prophylaktische Wirkung von ACC nachgewiesen werden (9). Hier lagen die Inzidenzen der KMN in der NAC-Gruppe mit anschließender Hydrierung bei 5% und die der Vergleichsgruppe mit ausschließlicher Hydrierung bei 21% ( $p=0,045$ ) (9).

Eine Metaanalyse zur prophylaktischen Wirksamkeit von ACC, die Zagler et al. durchführten, bestätigte die heterogenen Ergebnisse der klinischen

Untersuchungen (121). Eine Subgruppenanalyse, in der die Gruppen nach Applikationsart (oral oder intravenös), KM-Menge (KM-Volumen >120 ml oder <120ml) und Grunderkrankungen (Diabetes mellitus) zusammengefasst wurden, ließ ebenso keine individuellere Bewertung der Wirksamkeit zu (121). Betrachtet man diese Studien zur ACC-Prophylaxe im Hinblick auf ihre geographische Herkunft, so fällt auf, dass im amerikanischen Raum ACC in aufgelöster, flüssiger Form mit Säften o.ä. verabreicht wird. Dies geschieht, um den etwas unangenehmen Geschmack dieser Substanz zu überdecken. Da der Großteil der amerikanischen Studien keine signifikante Besserung der Prophylaxe durch ACC ergab (3, 17, 20, 86, 113), stellt sich die Frage, ob es tatsächlich zu einer Wirkungsminderung des ACC durch die Darreichungsform kommt.

Eine weitere Überlegung zur besseren Beurteilung der Wirkung von ACC bezieht sich auf den primären Endpunkt der Studien. Dieser wird meist als Anstieg des Serum-Creatinin-Wertes um  $\geq 0,5$  mg/dl bzw. um mehr als 25% innerhalb von 24 Stunden nach KM-Gabe definiert (Definition nach Barrett (18)). Vielleicht ist dieser einzelne biochemische Parameter jedoch nicht ausreichend, um eine endgültige Bewertung des Acetylcysteins zu ermöglichen (121).

Es stellt sich auch die Frage, ob eine Wirkung von ACC im Zusammenhang mit der Höhe der Dosierung steht. Dies untersuchte eine Studie von Marenzi et al. (75). Es zeigte sich dort eine dosisabhängige Reduzierung der KMN-Inzidenz durch Acetylcystein. Die KMN trat bei Patienten, die eine Standarddosis ACC (3.000 mg) erhalten hatten, in 15% der Fälle auf, bei Verdoppelung der Dosis (6.000 mg) hingegen nur in 8% der Fälle. Dagegen hatte die KMN in der Kontrollgruppe, die ein Placebo erhalten hatte, eine Häufigkeit von 33% (75). Die Bewertung dieser Studie muss unter Berücksichtigung einiger Faktoren geschehen, die Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben könnten. Dazu gehört vor allem die Wahl der Studienteilnehmer. Es handelte sich um Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die eine koronare Angiographie mit Kontrastmittel erhielten. Der akute Myokardinfarkt kann jedoch auch selbst zu einem ANV führen und eine KMN induzieren. Nicht nur dieser Umstand,



sondern einige weitere Faktoren geben Anlass zu einer eher verhaltenen Wertung der im ersten Blick überzeugenden Ergebnisse (67).

Eine Tierstudie von Yenicerioglu et al. aus dem Jahr 2006 ergab, dass die Gabe von NAC zwar weder die Serum-Creatinin-Werte noch die Creatininclearance beeinflusste, wohl aber den Schweregrad der Tubulusschädigung signifikant reduzierte (40% +/- 2.1% vs. 20.2% +/- 0.86%;  $p < 0.05$ ) (120). Diese Ergebnisse sind kontrovers zu denen der hier vorliegenden Untersuchung, weshalb sich die Frage nach einem Unterschied im Studiendesign stellt. Yenicerioglu et al. entnahmen die Nieren der Tiere erst vier Tage nach der KM-Gabe, während dies bei der vorliegenden Studie bereits nach acht Stunden geschah. Innerhalb von 96 Stunden ist eine beginnende Tubuluszellregeneration morphologisch bereits besser erkennbar als nach nur acht Stunden. Eine Dauer von acht Stunden scheint demnach zu kurz zu sein, um Rückschlüsse auf eine prophylaktische Wirksamkeit von ACC zu erlauben.

Im Ergebnis sind deshalb zukünftig noch weitere Studien mit möglichst großen Fallzahlen und, im Idealfall, mit mehreren Bewertungskriterien erforderlich, um die Diskussion um den prophylaktischen Nutzen von ACC abschließend klären zu können.

Die Ergebnisse des selektiven  $A_1$ -Antagonisten KW-3902 aus dieser Untersuchung sind vielversprechend. Es zeigt sich in der Überlebensanalyse ein signifikanter Vorteil für die Tiere, die KW-3902 erhalten hatten ( $p = 0,012$ ). Der Grad der Tubuluszellnekrose wurde durch KW-3902 gegenüber den Kontrollen und der Prophylaxe mit ACC nicht verringert. Dies liegt wahrscheinlich an der zu früh erfolgten histologischen Untersuchung (s. oben).

Eine Studie von Oldroyd et al. an isoliert perfundierten Rattennieren konnte einen Effekt des selektiv wirkenden KW-3902 bestätigen (87). Untersucht wurde hier die Wirkung des nicht selektiven Adenosin-Antagonisten Theophyllin gegenüber dem selektiven  $A_1$ -Antagonisten KW-3902 und dem selektiven  $A_2$ -Antagonisten KF17837 bei Gabe des HOKM Diatrizaat. Sowohl Theophyllin als auch KW-3902 erreichten eine Prävention des Abfalls der glomerulären Filtrationsrate (GFR), aber keine Prävention in Bezug auf den Abfall des

renalen Plasmaflusses (RPF). Der A<sub>2</sub>-Antagonist hatte keinen Effekt auf GFR bzw. RBF (87).

In anderen Tiermodellen konnte eine ähnliche Verbesserung der renalen Hämodynamik durch KW-3902 festgestellt werden (118, 119).

Diese positive Beeinflussung der hämodynamischen Parameter durch KW-3902 deutet auf eine protektive Fähigkeit selektiver A<sub>1</sub>-Antagonisten gegenüber der Entwicklung einer KMN hin.

Die Studie von Lee et al. (71) zeigte nicht nur den Effekt von A<sub>1</sub>-Antagonisten (bzw. das „Vorhandensein“ oder das „Fehlen“ eines A<sub>1</sub>-Rezeptors) bei Mäusen auf Serum-Creatinin-Wert und Creatininclearance, sondern auch die Wirkung im Modell der Zellkultur. Für die Untersuchungen am Tiermodell wurden Mäuse mit Adenosin<sub>1</sub>-Rezeptor (A<sub>1</sub>WT) und solche ohne (A<sub>1</sub>KO) vor einer KM-Gabe (Iohexol, 1,5-3g Iodine/KG) z.T. mit einem A<sub>1</sub>-Antagonisten (DPCPX) vorbehandelt. Das Ausmaß der Nierenschädigung (gemessen am Plasma-Creatinin-Wert und GFR) und die Mortalität (innerhalb von 24h nach KM-Gabe) waren bei den A<sub>1</sub>KO-Mäusen signifikant niedriger als bei den A<sub>1</sub>WT-Tieren. Dementsprechend konnte bei den A<sub>1</sub>WT-Mäusen durch eine Behandlung mit DPCPX die Inzidenz einer Nierenschädigung ebenso signifikant gesenkt werden (71). Nach 24 Stunden wurden die Nieren entfernt und histologisch untersucht. Die Apoptose in der Nierenrinde und der Grad der Inflammation waren bei beiden Tiergruppe (A<sub>1</sub>WT, A<sub>1</sub>KO) gleich. Um ein Einwirken auf die direkte Zelltoxizität zu bestimmen, untersuchten Lee et al. den Einfluss von DPCPX auf kultivierte Tubuluszellen. Das Kontrastmittel verursachte hier eine dosisabhängige Minderung der Zellvitalität und Zellproliferation. Eine Vorbehandlung mit DPCPX zeigte diesbezüglich keine Verbesserung (71).

Sowohl die Ergebnisse von Lee et al., als auch die der vorliegenden Untersuchung bestätigen die positive Wirkung eines selektiven A<sub>1</sub>-Antagonisten auf das Überleben. Im Hinblick auf die Schädigung der Tubuluszellen konnten beide Studien keine Veränderung zeigen. Diese Ergebnisse können mit der direkten toxischen Wirkung von Kontrastmitteln erklärt werden, auf die selektive A<sub>1</sub>-Antagonisten keinen Einfluss ausüben. Das verlängerte Überleben der bei beiden Studien untersuchten Tiere ist hingegen auf die verbesserte

Hämodynamik zurückzuführen. Während die histologische Untersuchung bei der Studie von Lee et al. 24h nach der KM-Gabe durchgeführt wurde, erfolgte sie hier bereits acht Stunden nach der KM-Gabe. Aufgrund der geringen Zeit, die bei beiden Studien bis zur Entnahme der Niere vergangen war, konnte zudem keine erkennbare Regeneration des Nierengewebes stattfinden. Diese wäre aufgrund der intakten Hämodynamik durch Gabe eines selektiven A<sub>1</sub>-Antagonisten aber überhaupt erst möglich gewesen.

Angesichts dieser überzeugenden Ergebnisse der Überlebensanalyse sowie der Daten bereits vergangener Studien sollten weitere Untersuchungen zur Prophylaxe mit selektiven A<sub>1</sub>-Antagonisten folgen. Hierbei sollte vornehmlich die Länge der Regenerationsphase von Nierengewebe berücksichtigt werden, um dadurch entsprechende Aussagen zum längerfristigen Verlauf der Nierenparameter, insbesondere zu histologischen Veränderungen, ermöglichen zu können.

Hinsichtlich der Verwendung des HOKM Diatrizoat und des NOKM Iomeprol gibt es in dieser Untersuchung keine signifikanten Unterschiede. Der Grad der Tubulusnekrose liegt bei den Tieren mit Diatrizoat-Behandlung leicht unter demjenigen der mit Iomeprol behandelten Tiere. Dieses Ergebnis zeigt sich in allen Gruppen, unabhängig von der Art der Prophylaxe (ACC, KW-3902 oder NaCl). Bezüglich der mittleren Überlebenszeit zeigen die mit Diatrizoat behandelten Tiere bessere Werte, d.h. eine durchgehend längere Überlebenszeit als die mit Iomeprol behandelten Tiere.

Durch den klinischen Einsatz von NOKM hatte man sich eine eindeutige Inzidenzminderung der KMN erhofft, da tierexperimentell gezeigt werden konnte, dass NOKM weniger nephrotoxisch sind als HOKM (19, 31, 82, 94). Bei einer Untersuchung von Duan et al. aus dem Jahr 2000 wurde dies bei einem direkten Vergleich von Diatrizoat (HOKM) und Iohexol (NOKM) abermals bestätigt (33). Es handelte sich hier um eine Studie an Ratten, in der u.a. morphologische Veränderungen, ausgelöst durch KM, sowohl licht- als auch elektronenmikroskopisch beurteilt wurden. Ähnlich der hier vorliegenden Untersuchung wurde das Ausmaß der Tubuluszellnekrose (Zellschwellung, Ablösung von der Basalmembran, Verlust des Bürstensaums, etc.) bestimmt. Duan et al. stellten fest, dass die renale Schädigung durch das NOKM

signifikant niedriger war als durch das HOKM ( $p < 0,05$ ) (33). Dieses Studienergebnis kann durch die hier vorliegende Untersuchung nicht bestätigt werden.

Da NOKM schon lange im klinischen Gebrauch sind, gibt es diesbezüglich einige Studien, die Vergleiche zu HOKM zum Gegenstand haben. Überwiegend wurde kein Vorteil der NOKM gegenüber der HOKM im Bezug auf eine Inzidenzminderung der KMN festgestellt (13, 25). Eine Metaanalyse von Barrett et al., die 31 Studien einschloss, zeigte jedoch einen Vorteil für Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz. Patienten mit normaler Nierenfunktion profitierten nicht von NOKM (12).

Ein Faktor, der sich im Laufe der letzten Jahre verändert hat, ist die Art des Tiermodells, das zunehmend mehrere Pathogenitätsfaktoren der KMN beinhaltet. Vielleicht liegt hierin eine Ursache für die Abweichung dieser Ergebnisse von früheren tierexperimentellen Ergebnissen. Andererseits imitiert das hier verwendete Tiermodell mit Ischämie und Reperfusionsschädigung eine chronische Nierenschädigung und sollte gerade deshalb gut geeignet sein, um die von Barrett et al. gemachte Beobachtung tierexperimentell zu bestätigen. Abschließend kann keine endgültige Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse gegeben werden.

## 5. Zusammenfassung

Eine wesentliche Ursache für ein im Krankenhaus erworbenes Nierenversagen ist die KMN. Eine Prophylaxe der KMN ist aufgrund der multifaktoriellen, zum Teil unbekanntem Pathogenese weiterhin schwierig.

Durch die Gabe von Kontrastmitteln werden in der Niere hämodynamische Veränderungen bewirkt, die zur akuten Niereninsuffizienz und in der Folge zur KMN führen können. Die Vermittlung der hämodynamischen Veränderungen geschieht u.a. über den Adenosin<sub>1</sub>-Rezeptor.

Der Stellenwert einer Prophylaxe mit Acetylcystein ist trotz einiger klinischer und experimenteller Studien noch nicht geklärt.

### **Fragestellung:**

Da der hoch selektive A<sub>1</sub>-Antagonist KW-3902 bereits im Tiermodell erfolgreich zur Prophylaxe eingesetzt wurde, sollte in der vorliegenden Untersuchung ein direkter Vergleich zwischen der Prophylaxe mit ACC und mit dem selektiven A<sub>1</sub>-Antagonisten KW-3902 erfolgen. Dafür wurde im Tiermodell der Einfluß der Substanzen auf das Überleben und die Prophylaxe einer renalen Tubulusschädigung untersucht.

### **Methoden:**

*Tiermodell:* Die Untersuchungen fanden an einem Maus-Modell mit Ischämie und Reperfusionsschädigung der Niere statt. Dieses simulierte sowohl eine chronische Nierenschädigung durch unilaterale Nephrektomie, als auch eine akute Nierenschädigung durch passageres Abklemmen der Restniere.

*Gruppen:* Es wurden insgesamt 99 Mäuse in 11 Gruppen eingeteilt, in denen den Tieren entweder zum HOKM Diatrizoat oder zum NOKM Iomeprol eine Prophylaxe mit ACC, KW-3902 oder NaCl verabreicht wurde.

*Überleben:* In jeder dieser Gruppen wurden (n=6) Tiere hinsichtlich ihrer Überlebenszeit nach der Versuchsdurchführung beobachtet.

*Histologie:* Die anderen Tiere der Gruppe (n=5) wurden acht Stunden nach dem Versuch getötet, um den Tubuluszellnekrosegrad der Niere lichtmikroskopisch zu beurteilen.

### **Ergebnisse:**

*Überleben:* Tiere, die mit dem HOKM Diatrizoat behandelt wurden, hatten durch die Prophylaxe mit KW-3902 eine signifikant längere Überlebenszeit ( $p=0,012$ ). Beim NOKM Iomeprol wurde das Überleben durch KW-3902 nur tendenziell verlängert ( $p=0,092$ ). Eine ACC-Prophylaxe hatte weder beim HOKM noch beim NOKM eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zur Folge.

*Histologie:* Weder eine Prophylaxe mit ACC noch mit KW-3902 vermochte gegenüber der Kontrollgruppe eine Verminderung der Tubuluszellnekrose zu erzielen.

### **Schlussfolgerung:**

Zusammenfassend ist festzustellen, dass bei der Gabe eines HOKM durch KW-3902 eine längere Überlebenszeit der Tiere erzielt werden konnte. Das kann bedeuten, dass HOKM weniger verträglich sind als NOKM und deshalb bei letzteren die Toxizität weniger vermindert wird, da die Potenz des  $A_1$ -Antagonisten dafür nicht ausreicht.

Das Ausmaß der Tubuluszellnekrose ist acht Stunden nach KM-Gabe unabhängig von der Art und dem Vorhandensein einer Prophylaxe sehr ähnlich. Somit scheinen sowohl ACC, als auch KW-3902 keinen Schutz vor der direkten KM-Toxizität zu bieten.

Da durch den selektiven  $A_1$ -Antagonisten KW-3902 die Überlebenszeit der Tiere verlängert werden konnte, bleibt dem Nierengewebe eine längere Phase der Regeneration. Dies stellt im Ergebnis eine wirksame Form der Prophylaxe dar.

Eine verminderte Nephrotoxizität des niederosmolaren Kontrastmittels im Vergleich zu dem hochosmolaren zeigen die Ergebnisse dieser Studie nicht.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abizaid AS, Clark CE, Mintz GS, Dosa S, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Harvey M, Kent KM, Leon MB. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am J Cardiol* 83 (2): 1999, 260-3.
2. Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A1- and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol* 265 (6 Pt 2): 1993, F802-F806.
3. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, Gupta A, Volkert P, Shalev Y, Bajwa TK. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 57 (3): 279-283, 2002.
4. Almen T. Development of nonionic contrast media. *Investigative Radiology* 20 (1 Suppl): S2-S9, 1985.
5. Almen T, Wiedeman MP. Application of contrast media to the external surface of the vasculature. Effects on microcirculation in the bat wing. *Investigative Radiology* 3 (3): 151-158, 1968.
6. Andersen KJ, Christensen EI, Vik H. Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest Radiol* 29 (11): 955-962, 1994.
7. Anto HR, Chou SY, Porush JG, Shapiro WB. Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 141 (12): 1652-1656, 1981.
8. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *New England Journal of Medicine* 348 (6): 491-499, 2003.
9. Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction:

- the RAPPID study. *American Journal of Cardiology* 41 (12): 2114-2118, 2003.
10. Bakris GL, Lass NA, Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors. *Kidney International* 56 (1): 206-210, 1999.
  11. Barrett BJ. Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 5 (2): 125-137, 1994.
  12. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188 (1): 171-178, 1993.
  13. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, 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 (7): 431-436, 1992.
  14. Beeri R, Symon Z, Brezis M, Ben-Sasson SA, Baehr PH, Rosen S, Zager RA. Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys. *Kidney Int* 47 (6): 1806-1810, 1995.
  15. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 36 (4): 730-40, 1989.
  16. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 339 (9): 584-90, 1998.
  17. Bocalandro F, Amhad M, Smalling RW, Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheterization and Cardiovascular Intervention* 58 (3): 336-341, 2003.
  18. Brendan J. B, M.B., Patrick S. Parfrey, M.D. Preventing Nephropathy Induced by Contrast Medium. *New England Journal of Medicine* 354 (4): 379, 2006.
  19. Brezis M, Greenfeld Z, Herman M, Meyer JJ, Heyman SN, Rosen S. Experimental nephrotoxicity of the radiocontrast agents iohexol, ioxaglate, and iothalamate. An in vitro and in vivo study. *Invest Radiol* 26 (4): 325-331, 1991.



20. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *Journal of American College of Cardiology* 40 (2): 298-303, 2002.
21. Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahan EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 44 (6): 1217-1223, 1993.
22. Carbonell N, Blasco M, Sanjuan R, Perez-Sancho E, Sanchis J, Insa L, Bodi V, Nunez J, Garcia-Ramon R, Miguel A. Intravenous N-acetylcysteine for preventing contrast-induced nephropathy: a randomised trial. *Int J Cardiol* 115 (1): 57-62, 2007.
23. Carraro M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S, Assante M, Grynne B, Haider T, Palma LD, Faccini L. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *European Radiology* 8 (1): 144-7, 1998.
24. Chamsuddin AA, Kowalik KJ, Bjarnason H, Dietz CA, Rosenberg MS, Gomes MD, McDermott CM, Hunter DW. Using a dopamine type 1A receptor agonist in high-risk patients to ameliorate contrast-associated nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 179 (3): 591-6, 2002.
25. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis LD. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *American Journal of Medicine* 86 (6 Pt 1): 649-652, 1989.
26. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography-induced acute renal function impairment: clinical risk model. *AJR Am J Roentgenol* 141 (5): 1027-33, 1983.
27. Conen D, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ, Mueller C. Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 110 (2): 237-241, 2006.
28. Conesa EL, Valero F, Nadal JC, Fenoy FJ, Lopez B, Arregui B, Salom MG. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281 (3): R730-R737, 2001.

29. Cunha MA, Schor N. Effects of gentamicin, lipopolysaccharide, and contrast media on immortalized proximal tubular cells. *Ren Fail* 24 (6): 687-690, 2002.
30. D'Elia JA, Gleason RE, Alday M, Malarick C, Godley K, Warram J, Kaldany A, Weinrauch LA. Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. *Am J Med* 72 (5): 719-925, 1982.
31. Deray G, Dubois M, Martinez F, Baumelou B, Beaufiles H, Bourbouze R, Baumelou A, Jacobs C. Renal effects of radiocontrast agents in rats: a new model of acute renal failure. *Am J Nephrol* 10 (6): 507-513, 1990.
32. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *American Journal of Cardiology* 89 (3): 356-358, 2002.
33. Duan SB, Liu FY, Luo JA, Wu HW, Liu RH, Peng YM, Yang XL. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model. *Acta Radiol* 41 (5): 503-507, 2000.
34. Duarte CG, Zhang J, Ellis S. Effects of radiocontrast, mannitol, and endothelin on blood pressure and renal damage in the aging male spontaneously hypertensive rat. *Invest Radiol* 34 (7): 455-462, 1999.
35. Erley CM, Duda SH, Rehfuss D, Scholtes B, Bock J, Muller C, Osswald H, Risler T. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 14 (5): 1146-9, 1999.
36. Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Erbel R, Philipp T, Kribben A. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clinical Nephrology* 66 (5): 322-330, 2006.
37. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, Meengs WL, Kline-Rogers E, Clark VL, DeFranco AC, Eagle KA, McGinnity JG, Patel K, Maxwell-Eward A, Bondie D, Moscucci M. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 90 (10): 1068-73, 2002.
38. Fulvio Stacul M, Andy Adam,MD,BS, Christoph R. Becher, MD, Charles Davidson, MD, Norbert Lameire, MD, Peter A. Mccullough, MD, MPH,

- and James Tumlin, MD, on behalf of the CIN Consensus Working Panel. Strategies to Reduce the Risk of Contrast-Induced Nephropathy. *American Journal of Cardiology* 98 (6A): 59K-77K, 2006.
39. Gandhi MR, Brown P, Romanowski CA, Morcos SK, Campbell S, el Nahas AM, Gray TA. The use of theophylline, an adenosine antagonist in the prevention of contrast media induced nephrotoxicity. *Br J Radiol* 65 (777): 838, 1992.
  40. Gleeson TG, Bulugahapitiya S. Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 183 (6): 1673-89, 2004.
  41. Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T. Effects of Misoprostol on Contrast-Induced Renal Dysfunction. *Am J Ther* 2 (11): 837-842, 1995.
  42. Hall KA, Wong RW, Hunter GC, Camazine BM, Rappaport WA, Smyth SH, Bull DA, McIntyre KE, Bernhard VM, Misiorowski RL. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *Journal of Surgical Research* 53 (4): 317-320, 1992.
  43. Haller C, Schick CS, Zorn M, Kubler W. Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers. *Cardiovasc Res* 33 (3): 655-665, 1997.
  44. Hans B, Hans SS, Mittal VK, Khan TA, Patel N, Dahn MS. Renal functional response to dopamine during and after arteriography in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 176 (3): 651-654, 1990.
  45. Heemann U, Szabo A, Hamar P, Müller V, Witzke O, Lutz J, Philipp T. Lipopolysaccharide pretreatment Protects from Renal Ischemia/Reperfusion Injury. Possible Connection to an Interleukin-6-Dependent Pathway. *Am. J. Pathol* 156: 287-293, 2000.
  46. Heuser C. Pieloradiografia con ioduro y las inyecciones intravenosas de ioduro potasico en radiografia. *Semin. Med.* 26: 424, 1919.
  47. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, Spokes K, Rosen S, Brezis M, Epstein FH. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 3 (1): 58-65, 1992.
  48. Heyman SN, Fuchs S, Jaffe R, Shina A, Ellezian L, Brezis M, Rosen S. Renal microcirculation and tissue damage during acute ureteral

- obstruction in the rat: effect of saline infusion, indomethacin and radiocontrast. *Kidney Int* 51 (3): 653-663, 1997.
49. Heyman SN, Goldfarb M, Shina A, Karmeli F, Rosen S. N-acetylcysteine ameliorates renal microcirculation: studies in rats. *Kidney International* 63 (2): 634-641, 2003.
  50. Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB, Murphy MJ, Halpern EF, Ludbrook PA, Wexler L, Rudnick MR, Goldfarb S. Multicenter trial of ionic versus nonionic contrast media for cardiac angiography. The Iohexol Cooperative Study. *American Journal of Cardiology* 72 (11): 770-775, 1993.
  51. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *American Journal of Medicine* 74 (2): 243-248, 1983.
  52. 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 (3): 772-779, 2002.
  53. Huber W, Schipek C, Ilgmann K, Page M, Hennig M, Wacker A, Schweigart U, Lutinsky L, Valina C, Seyfarth M, Schomig A, Classen M. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Cardiol* 91 (10): 1157-1162, 2003.
  54. Huet F, Gouyon JB, Guignard JP. Prevention of hypoxemia-induced renal dysfunction by perindoprilat in the rabbit. *Life Sci* 61 (22): 2157-2165, 1997.
  55. Humes HD, Hunt DA, White MD. Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells. *Am J Physiol* 252 (2 Pt 2): F246-255, 1987.
  56. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 15 (1): 18-22, 2003.

57. Ix JH, McCulloch CE, Chertow GM. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 19 (11): 2747-53, 2004.
58. Jantsch M. The history of roentgen diagnosis in urology. *Wiener Klinische Wochenschrift* 96 (17): 637-642, 1984.
59. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Chung WY, Joo GW, Chae IH, Choi DJ, Oh BH, Lee MM, Park YB, Kim HS. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 48 (5): 924-930, 2006.
60. Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Sethi RS, Sinha N. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 17 (11): 1936-1941, 2002.
61. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, Shrivastava S, Radhakrishnan S, Goel PK, Bajaj R. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure--a randomised study. *Int J Cardiol* 53 (3): 233-6, 1996.
62. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 175 (3): 621-628, 1990.
63. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 289 (5): 553-558, 2003.
64. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, Karschner JK, Shapiro AP, Mook WJ, Weber RJ. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 15 (1): 59-65, 1995.
65. Kien ND, Moore PG, Jaffe RS. Cardiovascular function during induced hypotension by fenoldopam or sodium nitroprusside in anesthetized dogs. *Anesthesia and Analgesia* 74 (1): 72-78, 1992.

66. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 15 (1): 43-9, 2000.
67. Kramer BK, Hoffmann U. Benefit of acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after primary angioplasty. *Nat Clin Pract Nephrol* 3 (1): 10-11, 2007.
68. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, Solomon RJ, Bates ER, Weisberg LS. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 31 (4): 674-80, 1998.
69. Kurnik BR, Weisberg LS, Cuttler IM, Kurnik PB. Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 116 (1): 27-36, 1990.
70. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S, et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 157 (1): 49-58, 1991.
71. Lee HT, Jan M, Bae SC, Joo JD, Goubaeva FR, Yang J, Kim M. A1 adenosine receptor knockout mice are protected against acute radiocontrast nephropathy in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol* 290 (6): F1367-F1375, 2006.
72. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *Jama* 275 (19): 1489-94, 1996.
73. Lonnemann G, Eisenbach GM. Akutes Nierenversagen. Koch, Klinische Nephrologie, Urban und Fischer 1. Auflage: 820, 2000.
74. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *American Journal of Medicine* 89 (5): 615-620, 1990.
75. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbicocchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 354 (26): 2773-82, 2006.

76. Margulies KB, Hildebrand FL, Heublein DM, Burnett JC, Jr. Radiocontrast increases plasma and urinary endothelin. *J Am Soc Nephrol* 2 (5): 1041-5, 1991.
77. McCarthy CS, Becker JA. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 183 (2): 519-21, 1992.
78. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *American Journal of Medicine* 103 (5): 368-375, 1997.
79. Meschi M, Detrenis S, Musini S, Strada E, Savazzi G. Facts and fallacies concerning the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Crit Care Med* 34 (8): 2060-2068, 2006.
80. Miller HI, Dascalu A, Rassin TA, Wollman Y, Chernichowsky T, Iaina A. Effects of an acute dose of L-arginine during coronary angiography in patients with chronic renal failure: a randomized, parallel, double-blind clinical trial. *Am J Nephrol* 23 (2): 91-5, 2003.
81. Moore RD, Steinberg EP, Powe NR, Brinker JA, Fishman EK, Graziano S, Gopalan R. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology* 182 (3): 649-55, 1992.
82. Moreau JF, Lesavre P, de Luca H, Hennesen U, Fischer AM, Giwerc M. General toxicity of water-soluble iodinated contrast media. Pathogenic concepts. *Invest Radiol* 23 Suppl 1: S75-S78, 1988.
83. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Archives of Internal Medicine* 162 (3): 329-336, 2002.
84. Mueller C, Buerkle G, Perruchoud AP, Buettner HJ. Female sex and risk of contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 20 (5): 505-9, 2004.
85. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 4 (12): 1030-6, 1989.

86. Oldemeyer JB, Biddle WP, Wurdeman RL, Mooss AN, Cichowski E, Hilleman DE. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *American Heart Journal* 146 (6): E23, 2003.
87. Oldroyd S, Fang L, Haylor J, Yates M, Al Nabas A, Morcos S. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin Sci (Lond)* 98: 303-311, 2000.
88. Oldroyd SD, Haylor JL, Morcos SK. Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on the renal response to contrast media. *Radiology* 196 (3): 661-665, 1995.
89. Osswald H, Muhlbauer B, Schenk F. Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: an element of metabolic control of kidney function. *Kidney Int Suppl* 32: S128-S131, 1991.
90. Osswald H, Schmitz HJ, Kemper R. Tissue content of adenosine, inosine and hypoxanthine in the rat kidney after ischemia and postischemic recirculation. *Pflugers Arch* 371 (1-2): 45-49, 1977.
91. Osswald H, Spielman WS, Knox FG. Mechanism of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Circ Res* 43 (3): 465-469, 1978.
92. Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 28 Suppl 2: S3-11, 2005.
93. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *New England Journal of Medicine* 320 (3): 143-149, 1989.
94. Parvez Z, Rahman MA, Moncada R. Contrast media-induced lipid peroxidation in the rat kidney. *Invest Radiol* 24 (9): 697-702, 1989.
95. Pedrotti A, Bonjour JP, Guignard JP. Protection from hypoxemia-induced renal dysfunction by the thiophosphate WR-2721. *Kidney Int* 41 (1): 80-87, 1992.
96. Pontremoli R, Leoncini G, Viazzi F, Parodi D, Vaccaro V, Falqui V, Parodi A, Vettoretti S, Ratto E, Deferrari G. Role of microalbuminuria in



- the assessment of cardiovascular risk in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 16 Suppl 1: S39-41, 2005.
97. Reyes JL, Melendez E, Suarez J, Rangel M, Franco M, Martinez F. Modulation of the release of adenosine by glucose and chemical hypoxia in cultured renal cells (MDCK line). *Biochem Biophys Res Commun* 208 (3): 970-977, 1995.
  98. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Archives of Internal Medicine* 150 (6): 1237-1242, 1990.
  99. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR, Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105 (19): 2259-64, 2002.
  100. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney International* 47 (1): 254-261, 1995.
  101. 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 (3): 254-257, 1990.
  102. Schwartz RH, Berdon WE, Wagner J, Becker J, Baker DH. Tamm-Horsfall urinary mucoprotein precipitation by urographic contrast agents: in vitro studies. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 108 (4): 698-701, 1970.
  103. Shimada J, Suzuki F, Nonaka H, Ishii A. 8-Polycycloalkyl-1,3-dipropylxanthines as potent and selective antagonists for A1-adenosine receptors. *J Med Chem* 35 (5): 924-930, 1992.
  104. Shyh TP, Friedman EA. Uninephrectomy does not potentiate contrast media nephrotoxicity in the streptozotocin-induced diabetic rat. *Nephron* 55 (2): 170-175, 1990.

105. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 40 (8): 1383-8, 2002.
106. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331 (21): 1416-1420, 1994.
107. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, Timmis GC, O'Neill WW. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 33 (2): 403-11, 1999.
108. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, Lepor NE, Madyoon H, Murray P, Wang A, Chu AA, Schaer GL, Stevens M, Wilensky RL, O'Neill WW. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Jama* 290 (17): 2284-91, 2003.
109. Taliencio CP, Seward JB, Driscoll DJ, Fisher LD, Gersh BJ, Tajik AJ. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. *J Am Coll Cardiol* 6 (5): 1126-1131, 1985.
110. 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 (3): 180-4, 2000.
111. Teruel JL, Marcen R, Onaindia JM, Serrano A, Quereda C, Ortuno J. Renal function impairment caused by intravenous urography. A prospective study. *Arch Intern Med* 141 (10): 1271-4, 1981.
112. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 93 (1): C29-34, 2003.
113. Vallero A, Cesano G, Pozzato M, Garbo R, Minelli M, Quarello F, Formica M. [Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC)]. *G Ital Nefrol* 19 (5): 529-533, 2002.

114. Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip H, Thames MD, Davidson CJ, Shusterman N, Schwab SJ. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 57 (4): 1675-80, 2000.
115. Weinstein JM, Heyman S, Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron* 62 (4): 413-5, 1992.
116. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 45 (1): 259-65, 1994.
117. Wendth AJ, Jr. Peripheral arteriography an overview of its origins and present status. *CRC Crit Rev Clin Radiol Nucl Med* 6 (3): 369-401, 1975.
118. Yao K, Heyne N, Erley CM, 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 (1): 99-104, 2001.
119. Yao K, Heyne N, Osswald H. Effect of the selective adenosine A1-receptor antagonist KW-3902 on tubuloglomerular feedback in radiocontrast-media-induced nephropathy in rats with chronic nitric oxide deficiency. *Jpn J Pharmacol* 84 (3): 347-350, 2000.
120. Yenicerioglu Y, Yilmaz O, Sarioglu S, Ormen M, Akan P, Celik A, Camsari T. Effects of N-acetylcysteine on radiocontrast nephropathy in rats. *Scand J Urol Nephrol* 40 (1): 63-69, 2006.
121. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J* 151 (1): 140-145, 2006.

## 7. Anhang

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

- ACC: Acetylcystein
- ACE: Angiotensin-Converting-Enzym
- bzw. : beziehungsweise
- CC: Creatinin Clearance
- GFR: Glomeruläre Filtrationsrate
- HOKM: Hochosmolare Kontrastmittel
- IOKM: Isoosmolare Kontrastmittel
- IVCO: inferior vena cava occlusion
- KM: Kontrastmittel
- KMN: Kontrastmittelnephropathie
- NAC: N-Acetylcystein
- NaCl: Natriumchlorid, physiologische Kochsalzlösung
- NOKM: Niederosmolare Kontrastmittel
- n.s.: nicht signifikant
- RBF: Renaler Blutfluss
- RPF: Renaler Plasmafluss
- sog.: sogenannten
- TGF: tubulo-glomeruläres Feedback
- vs.: versus

## **7.2. Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Uwe Heemann für die Überlassung des Themas und Herrn Priv. Doz. Dr. med. Wolfgang Huber für die Möglichkeit, meine Untersuchungen im Rahmen seiner wissenschaftlichen Arbeiten durchzuführen.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Jens Lutz danke ich für die engagierte Betreuung, sowohl bei der Durchführung der histologischen Untersuchungen, als auch bei der Auswertung und Erstellung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Cornelia und Wolfgang Spilker für ihre geduldige und liebevolle Unterstützung während meines gesamten Medizinstudiums. Ohne sie wäre mir die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Abschließend möchte ich mich bei meinen lieben Freunden bedanken, die mich zu jeder Zeit motiviert und durch kritische Diskussionen den Fortgang dieser Arbeit erleichtert haben.