

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik  
Tübingen**

**Abteilung Innere Medizin III**

**Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Gawaz  
Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten**

**Leiter: Professor Dr. T. Risler**

**Vergleich des gadoliniumhaltigen Kontrastmittels  
Gadobutrol (Gadovist®) mit dem jodhaltigen  
Kontrastmittel Iohexol (Omnipaque® 350) beim Einsatz  
für arterielle Angiographien bei Patienten mit deutlicher  
Nierenfunktionseinschränkung**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard–Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Sabine Winkler  
aus Stuttgart**

**2005**

Dekan:	Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter:	Frau Professor Dr. C. M. Erley
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. G. Tepe

Für meine Eltern

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Unerwünschte Wirkungen von Kontrastmitteln	1
1.1.1 Kontrastmittelnephropathie	1
1.2 Eigenschaften von Kontrastmitteln	4
1.2.1 Iohexol	5
1.2.1.1 Omnipaque®	5
1.2.1.2 Pharmakokinetik	5
1.2.2 Gadolinium	6
1.2.2.1 Magnevist®	6
1.2.2.2 Pharmakokinetik	7
1.2.2.3 Gadovist®	8
1.2.2.4 Pharmakokinetik	8
1.3 Zielsetzung der Studie	9
<b>2 Patienten und Methoden</b>	<b>10</b>
2.1 Patienten	10
2.1.1 Einschlusskriterien	10
2.1.2 Ausschlusskriterien	10
2.1.3 Patientencharakteristika zu Beginn der Studie	10
2.2 Studienablauf	13
2.3 Methoden	14
2.3.1 Bestimmung der Iohexol-Clearance mit Hilfe des Renalyzer PRX90, Provalid AB, Lund, Schweden	14
2.3.2 Hormonbestimmungen, Enzymbestimmungen	17
2.3.2.1 Renin	18
2.3.2.2 Endothelin	19
2.3.2.3 Angiotensin II	19
2.3.2.4 NAG (N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase)	20
2.3.3 Sicherheitslaborparameter	20

2.3.4	Berechnung der Kontrastmittelmenge in mmol bezogen auf das Körpergewicht	21
2.3.5	Statistische Methoden	23
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>24</b>
3.1	Verhalten der GFR	24
3.1.1	GFR in der Gadoliniumgruppe	25
3.1.2	GFR in der Iohexolgruppe	30
3.2	Serumkreatinin	35
3.2.1	Serumkreatinin innerhalb der Gadoliniumgruppe	36
3.2.2	Serumkreatinin innerhalb der Iohexolgruppe	37
3.3	Ergebnisse der Hormon- und Enzymmessungen in der Gadoliniumgruppe	39
3.4	Ergebnisse der Hormon- und Enzymmessungen in der Iohexolgruppe	40
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>41</b>
4.1	GFR	41
4.1.1	Methodik: Bestimmung der GFR mit dem Renalyzer PRX90, Provalid AB, Lund, Schweden	41
4.1.2	Ergebnisse	42
4.2	Bildqualität	50
4.3	Hormone und Enzyme	53
4.3.1	Renin	53
4.3.2	Angiotensin II	54
4.3.3	Endothelin	54
4.3.4	NAG (N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase)	55
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>56</b>

<b>6 Anhang</b>	58
6.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	58
6.2 Dokumentationsbögen	59
<b>7 Literatur</b>	62
<b>8 Danksagung</b>	77
<b>9 Lebenslauf</b>	78

---

# 1 Einleitung

## 1.1 Unerwünschte Wirkungen von Kontrastmitteln

Unerwünschte Wirkungen von Kontrastmitteln spielen im klinischen Alltag eine ernstzunehmende Rolle. Sie beruhen auf unterschiedlichen Pathomechanismen. Die wichtigsten sind hierbei die Unverträglichkeitsreaktion in unterschiedlicher Ausprägung (Unwohlsein, Hautausschläge bis hin zum anaphylaktischen Schock), die durch Jod im Kontrastmittel ausgelöste hyperthyreote Entgleisung und die Kontrastmittelneuropathie.

### 1.1.1 Kontrastmittelneuropathie

Unter Kontrastmittelneuropathie ist der Zusammenhang zwischen der Gabe jodhaltiger, intravasal applizierter Kontrastmittel und einer Verschlechterung der Nierenfunktion bzw. dem Auftreten pathologischer Befunde im Harn zu verstehen [20]. Die Inzidenz der Kontrastmittelneuropathie wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Man spricht von 3% bis zu 50%, je nach angewandter Definition und untersuchtem Patientengut [13, 80]. Kontrastmitteluntersuchungen stehen als Ursache eines nosokomialen akuten Nierenversagens statistisch an dritter Stelle [45]. Es gibt bestimmte Risikofaktoren, die für das Auftreten einer Kontrastmittelneuropathie prädisponierend wirken, wobei zwischen unabhängigen Faktoren und additiven Faktoren, die zwar beim Patienten mit vorgeschädigter Niere, nicht aber bei nierengesunden Patienten das Risiko erhöhen, unterschieden werden muss [37]. Als unabhängiger Risikofaktor gilt eine vorbestehende Niereninsuffizienz, zu den abhängigen Risikofaktoren gehören Diabetes mellitus, Proteinurie, verminderte renale Funktionsreserve, höheres Lebensalter, nephrotoxische Medikamente, hohe Kontrastmittelvolumina und ein erhöhter Hämatokrit [37]. Bei Risikopatienten wird eine steigende Inzidenz verzeichnet [84]. Dabei sind

besonders Patienten mit Diabetes mellitus oder einer auf einer anderen Vorerkrankung basierenden Niereninsuffizienz gefährdet. Die in Studien beobachtete Inzidenz bewegt sich bei diesen Patienten zwischen 9% bis zu 93% [39, 90] wiederum je nach Definition, den untersuchten Patienten und prä- bzw. postexpositioneller Behandlung. Obwohl bei fast allen Patienten mit einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie und konsekutivem Kreatininanstieg im Serum nach einigen Tagen wieder die Ausgangswerte erreicht werden, resultieren doch verlängerte Liegezeiten und ein vermehrter Therapiebedarf. Fälle von kontrastmittelinduziertem akutem Nierenversagen mit nachfolgender, teilweise andauernder Dialysepflichtigkeit sind bekannt. Dadurch entstehen erhebliche Kosten.

Der Pathomechanismus des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens umfasst Veränderungen der renalen Hämodynamik, Veränderungen der Mikrozirkulation, direkte tubuläre Toxizität und immunologische Reaktionen [13, 20, 37].

Da intravasale Röntgenkontrastmittel quasi ausschließlich renal eliminiert werden, ist die Niere über längere Zeit höheren Konzentrationen an Kontrastmittel ausgesetzt, insbesondere wenn im Rahmen einer Niereninsuffizienz die Halbwertszeit der Kontrastmittel steigt. Dabei kommt es zu einer Abnahme der renalen Durchblutung und der glomerulären Filtrationsrate, die durch verschiedene Pathomechanismen hervorgerufen wird. Zum einen besteht eine Vasokonstriktion des Vas afferens und der mesangialen Gefäße durch das Kontrastmittel. Des Weiteren findet eine Umverteilung der Durchblutung von kortikalen zu marknahen Nephronen statt [20]. Für diese Änderungen der Hämodynamik ist nach Heyman et al [43] sowie Oldroyd et al [77] vor allem eine erhöhte Endothelinausschüttung aus dem Endothel der Nierengefäße und aus Tubuluszellen verantwortlich.

Zusätzlich kommt es durch die hohe osmotische Belastung zu einem Anstieg der tubulären Aktivität mit Verbrauch von ATP und zur Adenosinausschüttung, die wiederum die Durchblutung weiter reduziert. Die Tubuli verstopfen und die tubuläre Natriumresorption sinkt. Dadurch steigt der NaCl-Gehalt, der im

Primärharn an der Macula densa gemessen wird und über den tubuloglomerulären Feedbackmechanismus wird die GFR gedrosselt. Histologisch kann eine tubuläre Vakuolisierung („osmotische Vakuolisierung“) nachgewiesen werden [68], die auf den tubulären Schaden hindeutet.

Im Zusammenspiel führen diese Faktoren zur Reduktion der GFR, die sich in einem Kreatininanstieg äußert, und zu einer hypoxischen Zellschädigung aufgrund der verminderten renalen Durchblutung [41]. Die Hypoxie wird durch eine kontrastmittelbedingte Mikrozirkulationsstörung verstärkt, die auf eine Erhöhung der Blutviskosität und Erythrozytenaggregation zurückgeführt wird [3, 63].

Darüber hinaus treten auch direkte zytotoxische Effekte durch Kontrastmittel auf. So führen diese *in vitro* zu einer Abnahme der intrazellulären Kaliumionen- und Adeninnukleotidkonzentrationen und zu einer Zunahme der intrazellulären Calciumionenkonzentrationen an isolierten proximalen Tubulussegmenten [46], was auf eine Störung der transmembranösen Ionentransporter hinweist. Diese Effekte werden unter hypoxischen Bedingungen, wie sie in der Niere nach Kontrastmittelapplikation herrschen, verstärkt [67].

Kontrastmittel induzieren die Apoptose von Nierenepithelzellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* [5, 44]. Es kommt zur Freisetzung bestimmter tubulärer Markerenzyme wie dem aus dem Bürstensaum stammenden AAP (Alaninaminopeptidase), aber auch der in der Membran verankerten GGT (Gamma-Glutamyl-Transpeptidase) und NAG (N-Acetyl- $\beta$ -D-Glukosaminidase) aus den Lysosomen [47]. Diese Enzyme können nach Kontrastmittelgabe im Harn nachgewiesen werden und deuten auf eine tubuläre Schädigung hin. Durch eine Umverteilung polarer Membranproteine und die Öffnung interzelluläre Kontakte wird die Barriere zwischen Interstitium und Tubuluslumen durchlässiger, so dass beim akuten Nierenversagen ein pathologischer Substanztausch zwischen beiden biologischen Kompartimenten stattfinden kann [37, 99].

Obwohl diese tubulären Veränderungen beträchtlich sein können, besteht dennoch kein direkter Zusammenhang zwischen deren Ausmaß und der

Einschränkung der GFR [21], die damit in erster Linie auf die hämodynamischen Veränderungen zurückzuführen ist.

Das tatsächliche Ausmaß der Nierenschädigung wird in der Regel erst am 2. Tag nach Kontrastmittelgabe offensichtlich. Die häufigste Form der klinischen Manifestation ist ein symptomloser Anstieg der Retentionswerte im Blut, die nach einer Woche ihr Maximum erreichen und innerhalb der nächsten 1-3 Wochen auf das Ausgangsniveau zurückkehren. Es sind aber auch Fälle einer irreversiblen Nierenschädigung mit nachfolgender chronischer Niereninsuffizienz und Dialysepflichtigkeit bekannt, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung.

Die Prophylaxe umfasst vor allem eine vorangehende Volumengabe [48, 56, 90]. Auch die medikamentöse Beeinflussung durch Adenosin-Antagonisten, Radikalfänger und Bicarbonat hat sich als effektiv erwiesen [24, 25, 26, 53].

Im Gegensatz dazu konnte in Studien nachgewiesen werden, dass eine vorherige Gabe von Schleifendiuretika ungünstig für die Prognose ist [90, 110]. Nicht zuletzt spielt die Art des eingesetzten Kontrastmittels eine wichtige Rolle bezüglich des klinischen Verlaufs des Patienten.

## **1.2 Eigenschaften von Kontrastmitteln**

Mit dem Einsatz von nicht-ionischen, nieder-osmolaren Kontrastmitteln im Gegensatz zu den früher üblichen ionischen, hoch-osmolaren Kontrastmitteln wurde in Studien eine niedrigere Inzidenz an kontrastmittelinduziertem Nierenversagen nachgewiesen [17, 57, 61]. Es gab jedoch auch Studien, die keinen Unterschied bezüglich der Auswirkungen auf die Niere zwischen den beiden Kontrastmittelgruppen feststellen konnten [36, 49, 80, 89]. Lautin et al beschreiben, dass selbst bei Patienten, die keine Risikofaktoren für eine Kontrastmittelneuropathie aufweisen, mit nieder-osmolaren Kontrastmitteln eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten kann [61]. Bedenkt man, dass der Ausdruck nieder-osmolar irreführend ist, da diese Kontrastmittel mit 600 bis 800 mosm/kg immer noch deutlich über der Serumosmolarität von

280 mosm/kg liegen, ist eine Schädigung der Nieren auch durch die neueren Kontrastmittel zumindest nahe liegend.

In verschiedenen Studien und Fallbeschreibungen wurde Gadolinium, ein Kernspinkontrastmittel, das aufgrund seiner chemischen Eigenschaften röntgendicht ist, als nierenschonende Alternative zu den konventionellen Kontrastmitteln bei Angiographien dargestellt.

Wir haben die Auswirkungen von Iohexol, einem herkömmlichen jodhaltigen Kontrastmittel, und Gadolinium bezüglich einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz, die sich einer Angiographie unterziehen mussten, untersucht.

### **1.2.1 Iohexol**

#### 1.2.1.1 Omnipaque®

Wir verwendeten in unserer Studie Omnipaque® 350 von Schering Deutschland GmbH. Omnipaque® gehört zu den nichtionischen, jodhaltigen Kontrastmitteln und enthält 0,755g Iohexol pro ml. Die Jodkonzentration liegt bei 350 mg/ml. Die Osmolalität beträgt 820 mosm/kg H<sub>2</sub>O bei 37°C. Das molare Gewicht liegt bei 821,17.

Iohexol enthält triiodierte Isophthalamsäure. Das stabil gebundene Jod absorbiert die Röntgenstrahlen. Omnipaque® dissoziiert nicht in wässriger Lösung (Fachinformation Schering GmbH).

#### 1.2.1.2 Pharmakokinetik (Fachinformation Omnipaque®, Schering GmbH, 2001)

Iohexol passiert die Zellmembran kaum und wird bei oraler Gabe fast nicht resorbiert. Es passiert die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht, in Tierversuchen (Kaninchen) konnte es aber in geringem Ausmaß in der Plazenta nachgewiesen werden. Es verteilt sich nach intravenöser Gabe vorwiegend im Extrazellulärraum. Die Halbwertszeit liegt während der Verteilungsphase bei 20 min, für die Ausscheidung ergab sich eine Halbwertszeit von 2-3 Stunden. Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend renal. Nach 24 Stunden waren  $87 \pm 14\%$ ,

nach 6 Tagen  $91 \pm 15\%$  der Gesamtdosis über die Niere ausgeschieden worden. Nur  $1,2 \pm 0,6\%$  wurden mit dem Stuhl ausgeschieden. Eine Metabolisierung konnte nicht nachgewiesen werden.

Die renale Clearance liegt im Bereich derer von Inulin oder  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ , woraus sich eine ausschließliche glomeruläre Filtration ohne tubuläre Rückresorption ableiten lässt.

Omnipaque® ist zur oralen, intravenösen und intraarteriellen Gabe bis zu 60 ml zugelassen. Bei intravasaler Applikation sollte eine Gesamtdosis von  $1,5\text{g Jod/kgKG}$  am Tag der Untersuchung nicht überschritten werden.

### **1.2.2 Gadolinium**

Wir setzten zwei Gadolinium-haltige Kontrastmittel ein: Das 0,5 molare Magnevist®, Schering Deutschland GmbH und das 1 molare Gadovist®, Schering Deutschland GmbH.

Gadolinium gehört zu den Lanthanoiden (seltene Erden). Bei der Kernspinuntersuchung beruht die Wirkung von Gadolinium auf dessen paramagnetischen Eigenschaften. Das Ion verkürzt die Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1-Zeit) und führt dadurch bei geeigneter Aufnahmetechnik zu einer Erhöhung der Signalintensität. Aufgrund seiner Massenzahl ist Gadolinium jedoch auch röntgendicht und kann daher auch für konventionelle Kontrastmittelaufnahmen eingesetzt werden. Da das Gadoliniumion für sich toxisch ist, liegt es in Kontrastmitteln komplexgebunden vor, wobei verschiedene Komplexpartner zur Verfügung stehen.

#### **1.2.2.1 Magnevist®**

Magnevist enthält als Wirkstoff das Di-N-Methylglukaminsalz der Gadopentetsäure (Gd-DTPA), dem Gadoliniumkomplex der Diäthylentriamin-pentaessigsäure in einer Konzentration von  $469\text{ mg/ml}$ . Das entspricht einer 0,5 molaren Lösung. 1 ml wässrige Injektionslösung enthält  $78,63\text{ mg}$  Gadolinium. Die Osmolalität beträgt  $1960\text{ mosm/kg H}_2\text{O}$  bei  $37^\circ\text{C}$ .

### 1.2.2.2 Pharmakokinetik (Fachinformation Magnevist®, Schering GmbH, 1998)

Gadopentetat verteilt sich nach intravenöser Gabe sehr rasch im Extrazellulärraum. Es wird renal durch glomeruläre Filtration in unveränderter Form ausgeschieden. 7 Tage nach Applikation radioaktiv markierten Gadopentetats wurden in Tierversuchen (Ratte, Hund) deutlich weniger als 1% der verabreichten Dosis im Körper gefunden. Dabei befand sich die relativ größte Konzentration der Verbindung als intakter Gadoliniumkomplex im Glomerulum.

Beim nierengesunden Menschen wurde bei intravenösen Dosen bis zu 0,25 mmol/kg KG eine Halbwertszeit des Plasmaspiegels von 90 min beobachtet. Bei einer Dosis von 0,1 mmol/kg KG konnten nach einer Stunde p.i. 0,24 mmol Gadopentetat/l Plasma nachgewiesen werden. Im Mittel waren hiervon nach 6 Stunden 83% renal eliminiert worden. Bis zu 5 Tage p.i. ließen sich rund 91% der Dosis im Urin nachweisen. Der über den Stuhl ausgeschiedene Anteil lag unter 1%.

Eine Abspaltung des Ions aus dem Komplex bzw. eine Metabolisierung konnte in dieser Zeit nicht nachgewiesen werden.

Die renale Clearance von Gadopentetat beträgt, bezogen auf 1,73 m<sup>2</sup> Körperoberfläche, rund 120 ml/min und ist damit der von Inulin bzw. <sup>51</sup>Cr-EDTA vergleichbar.

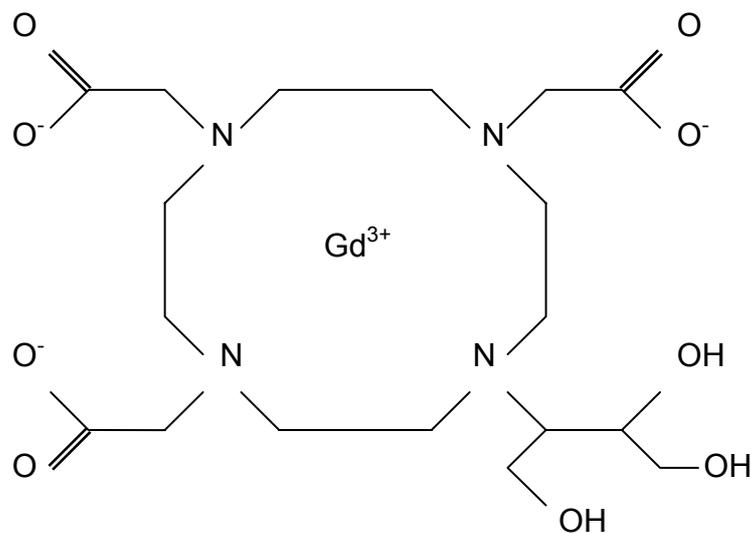
Auch bei leicht- bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance > 20 ml/min) erfolgt die Ausscheidung von Gadopentetat über die Niere vollständig, die Halbwertszeit im Plasma nimmt dann entsprechend dem Grad der Niereninsuffizienz zu. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance < 20 ml/min) ist die Halbwertszeit auf bis zu 30 Stunden verlängert. Hier sollte nach Empfehlung des Herstellers eine extrakorporale Hämodialyse erfolgen, da sonst ein unerwünscht langes Verweilen von Gadopentetat im Körper zu erwarten ist.

Magnevist® ist nur zur intravenösen Gabe in Dosen bis zu 0,6 ml/kg KG zugelassen.

### 1.2.2.3 Gadovist®

Gadovist® enthält den Wirkstoff Gadobutrol. Dieses Kontrastmittel stellt eine Neuheit auf dem Markt dar, da hier erstmals ein Kernspinkontrastmittel in einer 1 molaren Lösung vorliegt. Es war daher zu erwarten, dass mit Gadovist® ein besserer Kontrast auch im Einsatz als Röntgenkontrastmittel zu erzielen sei. Auch bei Gadovist® liegt das Gadoliniumion komplexgebunden vor.

Formel:



Die Kontrastmittelkonzentration beträgt 604,72 mg/ml Lösung, was 1,0 mmol Gadobutrol bzw. 152,25 mg Gadolinium entspricht. Die Osmolalität bei 37°C liegt bei 1603 mosm/kg H<sub>2</sub>O.

### 1.2.2.4 Pharmakokinetik (Fachinformation Gadovist®, Schering GmbH, 2000)

Nach intravenöser Gabe verteilt sich Gadobutrol im Extrazellulärraum. Die beim Menschen gemessene Pharmakokinetik war proportional zur verabreichten Menge. Bis zu einer Dosis von 0,4 mmol/kg KG sank der Plasmaspiegel dosisunabhängig mit einer Halbwertszeit von im Mittel 1,8 Stunden (1,3–2,1 Stunden). Das entspricht der renalen Ausscheidungsrate. Bei einer Dosis von 0,1 mmol/kg KG betrug die Konzentration im Plasma 60 min p.i. 0,3 mmol/l. Innerhalb der ersten 2 Stunden wurden mehr als 50% und nach 12 Stunden mehr als 90% der verabreichten Dosis über den Urin ausgeschieden. Innerhalb

von 72 Stunden p.i. betrug die Ausscheidung im Urin durchschnittlich  $100,3 \pm 2,6\%$  der verabreichten Dosis.

Die renale Clearance von Gadobutrol beträgt beim Nierengesunden 1,1-1,7ml/min/kg und entspricht damit der Clearance von Inulin. Das deutet darauf hin, dass Gadobutrol vorwiegend durch glomeruläre Filtration ohne tubuläre Rückresorption ausgeschieden wird. Weniger als 0,1% der verabreichten Dosis von 0,1 mmol/kg KG wurde mit dem Stuhl ausgeschieden. Weder im Plasma noch im Urin konnten Metabolite nachgewiesen werden.

Gadovist® ist nur zur intravenösen Applikation in Dosen bis zu 0,3 mmol/kg KG zugelassen.

### **1.3 Zielsetzung der Studie**

In unserer Studie sollte untersucht werden, ob sich Gadolinium (hier Magnevist® bzw. Gadovist®) im Einsatz als Kontrastmittel für Angiographien bei niereninsuffizienten Patienten als weniger nephrotoxisch erweist als herkömmliche jodhaltige Kontrastmittel (hier Omnipaque® 350).

Dafür wurde an der Universität Tübingen eine randomisierte, einfachblinde Studie an 21 niereninsuffizienten Patienten durchgeführt, die aufgrund ihrer Begleiterkrankungen angiographiert werden mussten.

---

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Patienten**

#### **2.1.1 Einschlusskriterien**

Bedingung für die Teilnahme an dieser Studie war eine vorbestehende Niereninsuffizienz mit einem Serumkreatinin  $\geq 2,0$  mg/dl am Tag der Kontrastmitteluntersuchung sowie am Tag davor oder eine nach Cockcroft geschätzte GFR  $< 40$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> [19]. Außerdem musste eine zwingende Indikation zur Durchführung einer peripheren Angiographie bestehen. Die Patienten mussten  $> 18$  Jahre alt sein und der Teilnahme an der Studie nach Aufklärung mindestens einen Tag vor der geplanten Untersuchung schriftlich zustimmen.

Zuvor war die Studie der Ethikkommission der Universität Tübingen vorgelegt und von ihr genehmigt worden (Projekt-Nummer 200/2000).

#### **2.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren ein Serumkreatinin  $> 5,8$  mg/dl, das Vorliegen einer Kontraindikation gegen die Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel, eine hämorrhagische Diathese, eine mögliche Schwangerschaft bzw. fehlende sichere Kontrazeption oder Stillzeit sowie die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage.

#### **2.1.3 Patientencharakteristika zu Beginn der Studie**

In die Studie konnten 21 Patienten eingeschlossen werden: 9 Frauen und 12 Männer. Das mittlere Alter betrug  $67 \pm 11$  Jahre, die mittlere GFR am Tag 0 (= Tag der Kontrastmittelgabe) betrug  $31 \pm 16$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, das mittlere Serumkreatinin  $3,2 \pm 1,3$  mg/dl, das mittlere Körpergewicht  $74 \pm 14$  kg.

Innerhalb der beiden Patientengruppen lagen folgende Basisdaten vor:

*Tabelle 1: Patientendaten zu Beginn der Studie*

	Gadolinium-Gruppe	Iohexol-Gruppe
Geschlecht [m/w]	6/4	7/5
Alter [Jahre]	68 ± 6	66 ± 14
GFR am Tag 0 [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	34 ± 21	29 ± 11
Serumkreatinin [mg/dl]	3,4 ± 1,4	3,0 ± 1,2
Gewicht [kg]	76 ± 11	72 ± 15

Alle Patienten hatten Begleiterkrankungen. Im Einzelnen waren diese:

*Tabelle 2: Begleiterkrankungen der Patienten*

Diagnosen	Gadolinium-Gruppe	Iohexol-Gruppe
Diabetes mellitus	6	4
pAVK	7	4
Art. Hypertonie	5	4
Herzinsuffizienz	3	2
Z.n. Herzinfarkt	1	3
KHK	3	3
Hyperurikämie	4	2
Z.n. Apoplex, PRIND, TIA	4	2
Nierenarterienstenose	2	2
Z.n. Nephrektomie	2	0
Z.n. Nierentransplantation	0	1
Chronische Hepatitis	0	2

Die meisten Patienten wiesen mehrere Diagnosen auf.

Die Medikation der Patienten umfasste:

Tabelle 3: Medikation der Patienten

Medikation	Gadolinium-Gruppe	Iohexol-Gruppe
Diuretika	6	6
β- Blocker	7	5
ACE-Hemmer	4	5
Ca <sup>2+</sup> -Antagonisten	4	3
Allopurinol	4	2
H <sub>2</sub> -Blocker	2	1
ASS	4	1
HMG-CoA-Reduktasehemmer	2	3
Digitalis	2	2
Molsidomin	1	1
Nitrate	2	1
Protonenpumpenblocker	3	0
Sufonylharnstoffe	1	1
Ciclosporin	0	2
Aldosteronantagonisten	0	2
ACC	1	1
L-Thyroxin	0	2
α-Blocker	1	0
Prednisolon	0	2
Zentrale α <sub>2</sub> -Agonisten	2	0
Fe <sup>2+</sup>	2	0
Thyreostatika	1	0
AT <sub>1</sub> - Blocker	1	0
Dihydralazin	1	1

Die meisten Patienten erhielten mehrere Medikamente.

Die Patienten wurden aus der chirurgischen Abteilung des CRONA-Klinikums Tübingen sowie der Inneren Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen rekrutiert.

Bei 20 Patienten wurde eine periphere arterielle DSA in Seldingertechnik durchgeführt, eine Patientin erhielt eine Phlebographie.

Die Kontrastmittelmengen betragen hierbei  $45 \pm 26$  ml bzw.  $0,56 \pm 0,31$  mmol/kg KG bei den Patienten, die Iohexol erhielten, und  $43,5 \pm 18$  ml bzw.  $0,57 \pm 0,17$  mmol/kg KG bei den Patienten, die Gadolinium erhielten.

Ursprünglich hatten 25 Patienten ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie gegeben, aber es konnten aus verschiedenen Gründen nicht alle Daten erhoben werden:

1 Patient wurde nach dem ersten Studientag nach auswärts verlegt.

1 Patient war sehr adipös, so dass die Angiographie mit Gadolinium aufgrund der herabgesetzten Bildqualität nicht durchgeführt werden konnte.

1 Patient wurde wegen zu hohem Kreatininwert am Tag der Untersuchung aus der Studie ausgeschlossen.

1 Patientin zog ihre Einwilligung wieder zurück.

## **2.2 Studienablauf**

Die Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden am Tag vor der geplanten Angiographie ausführlich über die Studie aufgeklärt und zu ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt. Erst nach ihrer schriftlichen Einwilligung wurden sie in die Studie eingeschlossen und zufällig in 2 Gruppen eingeteilt. Die Randomisierung erfolgte mit verschlossenen, fortlaufend durchnummerierten Briefumschlägen, die erst nach Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses geöffnet wurden. Beide Gruppen wurden vor der Kontrastmitteluntersuchung über 12 Stunden mit 1000 ml 0,45%iger NaCl-Lösung intravenös hydriert, sofern dies aufgrund der kardialen Situation möglich war.

Die eine Gruppe erhielt während der Kontrastmitteluntersuchung Iohexol (Omnipaque® 350, Schering Deutschland AG, Berlin) in individuell

erforderlicher Menge (50-200ml), die andere Gruppe erhielt Gadolinium (Magnevist® bzw. Gadovist®, Schering Deutschland AG, Berlin), ebenfalls in individuell erforderlicher Menge (50-120ml Magnevist® bzw. 25-60 ml Gadovist®). Diese Mengen lagen über den für die Kernspindiagnostik zugelassenen Dosen. Bei niereninsuffizienten Patienten werden Dosen bis zu 0,1 mmol/Kg KG Gadovist® empfohlen. Da Gadovist® nur für eine intravenöse Anwendung in Mengen bis zu 0,3 mmol/kg KG zugelassen ist, handelte es sich in unserer Studie um einen off-label-use, worüber die Patienten speziell aufgeklärt wurden.

Vom Tag der Kontrastmittelapplikation (Tag 0) bis zu 3 Tage danach (Tag 4) wurden täglich Sicherheitslaborparameter im Blut bzw. Serum bestimmt.

Am Tag 0 und Tag 2 wurde eine Iohexol-Clearance-Untersuchung der Niere durchgeführt sowie folgende Parameter bestimmt:

Im Serum: Endothelin [pg/ml], Angiotensin II [pmol/l], Renin [ng/ml/h]

Aus Spontanurin; NAG [U/l],  $\alpha$ 1-Mikroglobulin [ $\mu$ g/ml],  $\beta$ 2-Mikroglobulin [mg/l]

Bei manchen Patienten konnte ein 24h-Sammelurin von Tag 0 auf Tag 1 und von Tag 2 auf Tag 3 gewonnen und untersucht werden auf:

Gesamtkreatinin [mg], Kreatininkonzentration [mg/dl], Harnstoff [mg], Harnstoffkonzentration [mg/dl], Gesamteiweiß [g], Eiweißkonzentration [g/l], Albumin [mg/g Krea], Albuminkonzentration [mg/dl], Natrium [mmol], Natriumkonzentration [mmol/l], Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]

Ein eventuell zu erwartendes Nierenversagen wurde als Abfall der GFR um mehr als 50% vom Ausgangswert innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation festgelegt.

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 Bestimmung der Iohexol-Clearance mit Hilfe des Renalyzer PRX90, Provalid AB, Lund, Schweden**

Die genaue Erfassung der GFR als Parameter der Nierenfunktion nach Kontrastmittelapplikation kann mit Hilfe der Iohexol-Clearance erfolgen, die

auch außerhalb einer diagnostisch erforderlichen Kontrastmittelgabe durchgeführt werden kann. Iohexol ist ein nichtionisches, jodhaltiges Kontrastmittel, das quasi vollständig über die Niere ausgeschieden wird. Die Ermittlung der Iohexol-Clearance beruht auf der Annahme, dass das Verhalten von Iohexol im Körper anhand eines offenen Modells mit 2 Kompartimenten beschrieben werden kann. Dem zentralen Kompartiment entspricht das Intravasalvolumen, dem peripheren Kompartiment das Extrazellulärvolumen. In der Distributionsphase ( $\alpha$ ) breitet sich das Kontrastmittel auf das gesamte Verteilungsvolumen aus, in der Eliminationsphase ( $\beta$ ) findet die logarithmische Ausscheidung statt.

Die Berechnung der Iohexol-Clearance erfolgt nach dem Prinzip der Indikatorverdünnung nach Stewart-Hamilton. Danach ist die Blutflussrate nach Injektion einer Indikatorsubstanz in die Blutbahn der mittleren Indikatorkonzentration an einem stromabwärts gelegenen Punkt indirekt proportional [2]. Es gilt:

$$\text{Fluss} = \text{Dosis} / \text{AUC (area under the curve)}$$

Dieses Prinzip gilt auch für die GFR-Messung. Im Fall der Iohexol-Clearance entspricht:

$$\text{Fluss} = \text{Clearance (ml/min)}$$

$$\text{Dosis} = \text{Menge des injizierten Kontrastmittels (mg)}$$

AUC = Fläche unter der Kurve, wenn die Plasmakonzentration gegen die Zeit aufgetragen wird.

Damit lautet die oben genannte Formel:

$$\text{Clearance} = \text{Dosis} / \text{AUC}$$

Die Fläche unter der Kurve berechnet sich nach:

$$\text{AUC} = S / b$$

S = Kontrastmittelkonzentration direkt nach Injektion (mg/ml)

b = Steigung der Kurve in der Eliminationsphase ( $\text{min}^{-1}$ )

Um die Steigung der Kurve während der Eliminationsphase zu bestimmen benötigt man 2 oder mehr Messwerte. Ausgangswert stellt die applizierte Kontrastmittelmenge dar, zusätzlich wird den Patienten nach der

Kontrastmittelapplikation 2- bzw. 3-mal Blut abgenommen. Anhand der Kontrastmittelkonzentration in diesen Proben und der initialen Kontrastmittelkonzentration  $S$  kann die sog. Slope-Clearance berechnet werden (Slope = Steigung).

Die Verlässlichkeit dieser Methode ist schon in mehreren Studien beschrieben [27, 73, 78, 96].

Nachdem während der Angiographie zumindest bei der Hälfte der Patienten schon Iohexol (Omnipaque® 350, Schering) verabreicht worden war, konnte die Messung der Jodkonzentration im Serum zur GFR-Bestimmung herangezogen werden. Bei den Patienten, die in die Gadolinium-Gruppe gelöst worden waren, wurden gegen Ende der Angiographie 10 ml Iohexol gegeben, die auch diagnostisch verwendet werden konnten. Bei einer Gabe von 10 ml Iohexol sind keine Auswirkungen auf die Nierenfunktion zu erwarten [27]

Für die Clearance-Bestimmung wurde den Patienten zu den Zeitpunkten 150 min, 195 min und 240 min nach der Kontrastmittelgabe 10 ml Blut in heparinisierte Monovetten abgenommen. Vor der Messung wurden die Blutproben bei 4000 Upm 10 min lang zentrifugiert und mindestens 3 ml Serum in spezielle Plastikröhrchen pipettiert, die bis zur Messung im Kühlschrank gelagert wurden. Zur Bestimmung der Jodkonzentration stand der Renalyzer PRX90, Provalid AB, Lund, Schweden zur Verfügung. Das Gerät arbeitet mit Hilfe von Röntgenfluoreszenz. 2 Americium <sup>241</sup>-Quellen emittieren Photonen mit einer Energie von 60 keV und regen damit die Jodatome in der Plasmaprobe an. Diese geben beim Übergang in ihr altes Energieniveau Röntgenstrahlen mit einem spezifischen Spektrum ab, die dann mit einem NaJ-Kristall gemessen werden. Die Menge an charakteristischer Strahlung ist proportional zur Jodkonzentration in der Probe. Es wurden sowohl 3-Punkt-Messungen als auch 2-Punkt-Messungen durchgeführt, die sich in Studien als gleich zuverlässig erwiesen [27, 96]. Anhand der gegebenen Patientendaten (Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht), der applizierten Kontrastmittelmenge sowie dem Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe bzw. der Blutentnahmen und der je Probe gemessenen Konzentration wurde vom Gerät eine Slope-Clearance bezogen

---

auf eine Körperoberfläche von  $1,73 \text{ m}^2$  errechnet. Als Maß für die Genauigkeit der Messung gibt der Renalyzer den Korrelationskoeffizienten an. Am Tag 3 (ca. 72 h nach der Kontrastmitteluntersuchung) erhielten alle Patienten erneut 10 ml Iohexol (Omnipaque® 350) intravenös und eine zweite Clearance-Bestimmung wurde durchgeführt.

### **2.3.2 Hormonbestimmungen, Enzymbestimmungen**

Als ergänzende Untersuchung wurden in Plasmaproben am Tag 0 und Tag 2 Renin, Angiotensin II und Endothelin bestimmt sowie NAG aus Spontanurin.

Renin steht als Marker für die Durchblutung der Niere, bei einer Minderperfusion der Niere wird Renin vermehrt aus dem juxtaglomerulären Apparat ausgeschüttet. Weitere Faktoren, die zur verstärkten Ausschüttung von Renin führen, sind Hypovolämie, Natriummangel, eine aufrechte Haltung und einige Medikamente wie Diuretika, orale Kontrazeptiva, L-DOPA, Reserpin.

Renin wandelt seinerseits in der Peripherie das in der Leber gebildete Angiotensinogen zu Angiotensin I um. Dieses wird vom ACE (Angiotensin converting enzyme) vor allem in der Lunge zu Angiotensin II umgewandelt, das damit auch ein indirekter Marker der Nierenperfusion ist.

Endothelin wird in 3 Isoformen (ET-1, ET-2, ET-3) an verschiedenen Stellen in der Niere gebildet: Von Endothelzellen der meisten arteriellen und venösen Gefäße, im Glomerulum und von Tubuluszellen im Nierenmark. Endothelin kann als funktioneller Antagonist von NO aufgefasst werden. Es wirkt regional vasokonstriktorisch und bewirkt dadurch eine Abnahme der GFR. Unter Endothelinwirkung steigt der intraglomeruläre Druck und die Blutstromstärke sinkt, was auf eine Kontraktion der Vasa efferentia zurückzuführen ist. Im Nierenmark werden  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Antiporter an der apikalen Seite von Sammelrohren blockiert. Damit kann Aldosteron die Natriumresorption nicht mehr so stark beeinflussen und es wird mehr Natrium ausgeschieden. Die Ausschüttung von Endothelin wird in der Niere durch Hypoxie, IL-2, TGF- $\beta$ , ADH, Angiotensin II, Thrombin, Bradykinin, PAF, ATP u.a. stimuliert.

NAG (N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase) ist ein lysosomales Enzym, das u.a. in den proximalen Tubuluszellen lokalisiert ist und einen sehr sensitiven, aber nicht spezifischen Marker für Einflüsse auf das Tubulussystem darstellt.

Für die Bestimmung von Angiotensin und Endothelin wurden EDTA-Monovetten mit 100  $\mu$ l Trasylol und 50  $\mu$ l Phenantrolin versetzt und auf Eis gelagert. Die EDTA-Monovette für die Renin-Bestimmung wurde nur auf Eis gelagert. Je Probe wurden 10 ml Blut abgenommen und auch wieder sofort auf Eis gelagert. Die Proben wurden mit 4000 Upm für 10 min zentrifugiert, dann wurden je Hormon 2 x 1,5 ml Serum in Eppendorf-Cups pipettiert und bei -20°C gelagert.

Die Messung der Hormone erfolgte am Schluss der Studie gesammelt durch das Nephrologisch-Pharmakologische Institut der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Leiter: Prof. Dr. T. Risler).

### 2.3.2.1 Renin

Wir verwendeten den Testsatz RENIN MAIA von BIOCHEM IMMUNOSYSTEMS. Dabei wird die Aktivität von Renin im Plasma nicht direkt, sondern durch die radioimmunologische Bestimmung von Angiotensin I ermittelt. Vor der radioimmunologischen Bestimmung wird das Plasma inkubiert, und unter standardisierten Bedingungen durch Renin aus Angiotensinogen Angiotensin I gebildet. Ein Enzyminhibitor verhindert den enzymatischen Abbauschritt von Angiotensin I während des Entwicklungsvorgangs. Die Entwicklung von Angiotensin I verläuft zeitlich linear, man erhält also die gleichen Ergebnisse bei unterschiedlicher Entwicklungszeit. Nach der Entwicklungszeit wird der Radioimmunoassay durchgeführt. Unmarkiertes Antigen (Patientenserum), radioaktiv markiertes Antigen und ein spezifisches Antiserum werden in definierten Mengen in einem Röhrchen gemischt und inkubiert. Die radioaktiv markierten und die unmarkierten Antigene konkurrieren während der Inkubation um die begrenzte Anzahl von Bindungsstellen am 1. Antikörper. In dieser Reaktion bilden markiertes und unmarkiertes Antigen mit dem Antiserum Antigen-Antikörper-

Komplexe. Die Komplexbildung strebt nach dem Massenwirkungsgesetz ein Gleichgewicht an. Nach der Inkubation wird die Trennung von freiem und ungebundenem Angiotensin I mit einem 2. Antikörper durchgeführt. Der 2. Antikörper ist kovalent an magnetisierbare Partikel gebunden. Dies ermöglicht eine schnelle Trennung von gebundenem und freiem Antigen mit Hilfe einer einfachen Magnetplatte. Anschließend wird unter dem Einfluss des Magneten das freie Antigen mit dem Überstand dekantiert. Das im Röhrchen verbliebene Präzipitat wird in einem Gammacounter gemessen (nach Anleitung).

Für die Entwicklung des Angiotensin I wurde der dem Kit beiliegende Generation Buffer mit pH 6,0 verwendet.

Normwerte für Renin im Serum bei pH 7,4:     Im Stehen 0,15-2,12 [ng/ml/Std]  
  Im Liegen 0,12-1,59 [ng/ml/Std]

#### 2.3.2.2 Endothelin

Zur Bestimmung von Endothelin im Plasma verwendeten wir einen Radioimmunoassay von Peninsula Laboratories Inc., Canada.

Das Prinzip des Tests beruht auf dem Konkurrieren von markiertem <sup>125</sup>J-Antigen und dem zu messenden Antigen bzw. einer Standardlösung um eine bestimmte Menge an Antikörper, in diesem Fall Hasenantikörper. Mit steigender Konzentration an Standardlösung bzw. zu messendem Antigen stehen für das <sup>125</sup>J-markierte Antigen weniger Bindungsstellen zur Verfügung. Das gebundene <sup>125</sup>J-Antigen wird gemessen und anhand der Standardlösungen mit steigenden Antigenkonzentrationen eine Eichkurve erstellt. Mit Hilfe dieser Eichkurve kann in den zu messenden Proben die Antigenkonzentration bestimmt werden.

Normwerte für Endothelin im Serum: 10-13 pg/ml

#### 2.3.2.3 Angiotensin II

Zur Bestimmung der Angiotensin II Konzentration im Plasma verwendeten wir einen Radioimmunoassay der DRG Instruments GmbH, Deutschland.

Das Prinzip entspricht dem Test für Endothelin unter Verwendung von Hasen-Anti Angiotensin-Antikörper.

Normwerte für Angiotensin II (9.00-10.00 Uhr): 18,8-37,5 pmol/l

#### 2.3.2.4 NAG (N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase)

Zur Bestimmung der NAG-Konzentration in einer Spontanurinprobe verwendeten wir einen Farb-Test der Firma Roche.

Prinzip: 3-Kresolsulfonphthaleinyl-N-acetyl-β-D-glucosamid, Natriumsalz wird durch NAG hydrolysiert unter Freisetzung von 3-Kresonsulfonphthalein, Natriumsalz (3-Kresolpurpur), welches bei 580 nm photometrisch bestimmt wird.

Normwerte für NAG: <5U/g Kreatinin

#### **2.3.3 Sicherheitslaborparameter**

Folgende Sicherheitslaborparameter wurden bei den beobachteten Patienten täglich während Durchführung der Studie durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen bestimmt (Ausnahme: Albumin im Sammelurin):

Hämatologie: Leukozytenzahl [1/μl], Erythrozytenzahl [Mio/μl], Hämoglobin [g/dl], Hämatokrit [%], Thrombozytenzahl [Tausend/μl], Quick [%], PTT [sec], INR

Blutchemie: Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l], Calcium [mmol/l], Phosphat [mg/dl], Gesamteiweiß [g/dl], Kreatinin [mg/dl], Harnstoff [mg/dl], Harnsäure [mg/dl], Alkalische Phosphatase [U/l], GPT [U/l], GOT [U/l], LDH [U/l], γ-GT [U/l], Lipase [U/l], FT4 [ng/dl], TSH [mU/l].

Spontanurin qualitativ (Teststreifen): Eiweiß, Glucose, Bilirubin, pH, Leukozyten, Nitrit, Aceton und Hb

24h-Sammelurin: Gesamtkreatinin [mg], Kreatininkonzentration [mg/dl], Harnstoff [mg], Harnstoffkonzentration [mg/dl], Gesamteiweiß [g], Eiweißkonz. [g/l], Albumin [mg/g Krea], Albuminkonz. [mg/dl], Natrium [mmol], Natriumkonz. [mmol/l], Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]

Alle oben genannten Parameter wurden mit Routinemethoden bestimmt (zum größten Teil im Hitachi Multianalyzer 737, Japan; Eiweißbestimmung in Serum und Urin: Biuret-Methode; Elektrolyte: Ionenselektive Elektroden; andere Substanzen: Photometrie mit Boehringer-Reagenzien)

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

Das Albumin im Sammelurin bestimmte das Nephrologisch-Pharmakologische Labor der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen (Leiter: Prof. Dr. T. Risler) mit Hilfe des Nephelometers BN100 Analyzer der Firma Behringwerke AG, Marburg (Normwert: < 30 mg/dl)

#### **2.3.4 Berechnung der Kontrastmittelmenge in mmol bezogen auf das Körpergewicht**

Die verwendeten Kontrastmittel Gadolinium (Gadovist® bzw. Magnevist®, Schering Deutschland AG, Berlin) und Iohexol (Omnipaque® 350, Schering Deutschland AG, Berlin) liegen in unterschiedlichen Konzentrationen vor. Gadolinium ist in Gadovist® in einer Konzentration von 157,25 mg/ml enthalten, in Magnevist® in 78,63 mg/ml. Das entspricht einer Molalität von 1,0 mmol/ml bei Gadovist® bzw. 0,5 mmol/l bei Magnevist®.

In Omnipaque® 350 sind 755 mg/ml Iohexol enthalten, die Jodkonzentration beträgt damit 350 mg/ml. Das molare Gewicht von Iohexol beträgt 821,17 g/mol (Auskunft von Firma Schering Deutschland AG, Berlin). Daraus lässt sich die Molalität mit 0,92 mmol/ml berechnen.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Nephrotoxizität von Kontrastmitteln eventuell von der Osmolalität der Lösung beeinflusst wird. [4, 17, 61] Um die verabreichten Kontrastmittelmengen miteinander vergleichen zu können, wurde die Menge von ml in mmol/kg Körpergewicht umgerechnet (Tabelle 4, Tabelle 5)

2 Patienten und Methoden

Tabelle 4: Berechnung der verabreichten Kontrastmittelmenge in mmol/kg KG (Gadolinium)

Patient Nr.	Gadovist® (ml)	Magnevist® (ml)	Gesamt (ml)	Körpergewicht (kg)	mmol/kg KG
1	54	60	114	85	0,9
3	31		31	76	0,4
4	47	10	57	76	0,66
8	31		31	50	0,62
10	47		47	80	0,59
11	30		30	81	0,37
15	55		55	90	0,61
16	23		23	67	0,34
20	52		52	89	0,59
25	30		30	72	0,42
Mittelwert	40		47	76	0,57
SD	12,08		26,55	11,76	0,17
Median	39		39	78	0,6

Tabelle 5: Berechnung der verabreichten Kontrastmittelmenge in mmol/kg KG (Iohexol)

Pat.Nr.	Omnipaque® 350 (ml)	Omnipaque® 350 (mmol)	Körpergewicht (kg)	mmol/kg KG
2	75,5	69,46	82	0,85
5	30	27,6	54	0,51
6	84,5	77,74	86	0,90
12	23	21,16	64	0,33
14	38	34,96	84,5	0,41
17	56	51,52	56	0,92
18	77	70,84	75	0,94
19	55	50,6	70	0,72
22	15	13,8	102	0,14
23	38,5	35,42	65,2	0,54
24	6,5	5,98	55	0,11
Mittelwert	45	41,7	72	0,58
SD	26,3	24,2	15,32	0,3
Median	38,5	35,42	70	0,54

### 2.3.5 Statistische Methoden

Die ursprünglich angestrebte Anzahl von Patienten betrug 20 pro Gruppe (n=40). Da bisher wenige Daten über die potentielle Nephrotoxizität von intraarteriell verabreichtem Gadolinium in den angestrebten hohen Dosen vorliegen, wurde eine Zwischenauswertung nach Erreichen der Hälfte der Patienten vorgesehen. Nach Durchführung der Zwischenanalyse wurde die Studie abgebrochen, da sich für die Patienten der Gadoliniumgruppe kein Benefit zeigte. Die GFR fiel hier stärker ab als in der Iohexolgruppe.

Die endgültige statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte auf einer Intention-to-treat-Basis.

Aufgrund der geringen Patientenzahl konnte nicht von einer Normalverteilung der GFR in den einzelnen Gruppen ausgegangen werden. Daher wurde zur Auswertung der Ergebnisse bzgl der GFR der U-Test von Mann-Whitney für unabhängige Stichproben verwendet (nach Bortz, Lienert: Kurzgefasste Statistik für die klinische Forschung, Leitfaden für die verteilungsfreie Analyse kleiner Stichproben, 2.Auflage, Springer Verlag 2003).

Die Irrtumswahrscheinlichkeit erster Art wurde auf  $p=0,05$  festgelegt, sodass eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,05$  (Signifikanzniveau 5%) als signifikant zu betrachten war. Auf eine weitere Unterteilung in „hochsignifikant“ mit einem Signifikanzniveau von 1% ( $p<0,01$ ) und in „höchstsignifikant“ mit einem Signifikanzniveau von 0,5% ( $p<0,005$ ) wurde wegen der geringen Stichprobenzahl verzichtet.

Die Ergebnisse der Hormon- bzw. Enzymbestimmungen konnten nicht für eine statistische Analyse herangezogen werden, da nicht für alle Patienten sämtliche Werte erhoben werden konnten und der Einfluss von Störvariablen zu groß war. Sämtliche zusammengefassten Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

---

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Verhalten der GFR (gemessen anhand der Iohexol-Clearance)

Die GFR zu Beginn der Studie betrug im Mittel bezogen auf alle Patienten  $31 \pm 16$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> und sank nach Kontrastmittelgabe insgesamt auf  $19 \pm 16$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

Innerhalb der Gadolinium-Gruppe fiel die GFR von  $34 \pm 21$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf  $21 \pm 21$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 6), innerhalb der Iohexolgruppe von  $29 \pm 11$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf  $19 \pm 11$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 9). Damit fiel innerhalb jeder Gruppe die GFR von Tag 0 auf Tag 2 signifikant ab, zwischen den beiden Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ).

Die Anzahl der Patienten mit kontrastmittelinduziertem akutem Nierenversagen war in beiden Gruppen gleich: 5 Patienten in der Iohexolgruppe (45%) und in der Gadoliniumgruppe (50%) ( $p > 0,05$ ). Dabei war das kontrastmittelinduzierte akute Nierenversagen als Abfall der GFR um  $>50\%$  des Ausgangswertes innerhalb von 48 Stunden nach KM-Gabe definiert. Trotz des Abfalls der GFR musste kein Patient innerhalb von 10 Tagen nach Kontrastmittelgabe dialysiert werden.

Die Patienten der Gadoliniumgruppe erhielten durchschnittlich  $47 \pm 27$  ml Kontrastmittel, das entspricht  $0,57 \pm 0,16$  mmol/kg KG. In der Iohexolgruppe wurden  $45 \pm 26$  ml Kontrastmittel verwendet, was  $0,58 \pm 0,3$  mmol/kg KG entspricht.

### 3.1 Verhalten der GFR (gemessen anhand der Iohexol-Clearance)

#### 3.1.1 GFR in der Gadoliniumgruppe

Tabelle 6: Verhalten der GFR nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium)

	Tag	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Delta GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Delta GFR (%)
Patient 1	0 2	79 59	-20	-26
Patient 3	0 2	40 10	-30	-75
Patient 4	0 2	22 5,1	-16,9	-77
Patient 8	0 2	16 0,3	-15,7	-98,2
Patient 10	0 2	17 3,4	-13,6	-80
Patient 11	0 2	25 45	+20	+80
Patient 15	0 2	37 33	-4	-11
Patient 16	0 2	45 36	-9	-20
Patient 20	0 2	7,8 4,7	-3,1	-40
Patient 25	0 2	47 6,5	-41,5	-86
Mittelwert			-13,38	-43,32
SD			16,52	53,15
Median			-14,65	-57,5

### 3 Ergebnisse

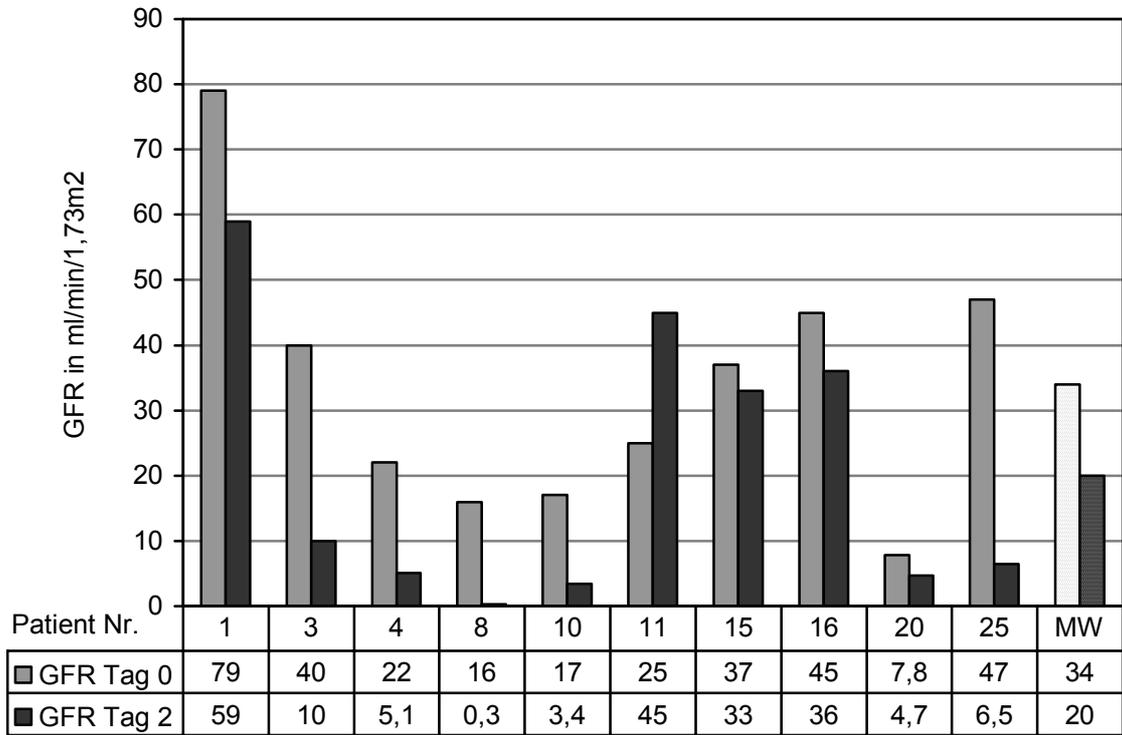


Abbildung 1: Verhalten der GFR nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium) in Absolutzahlen

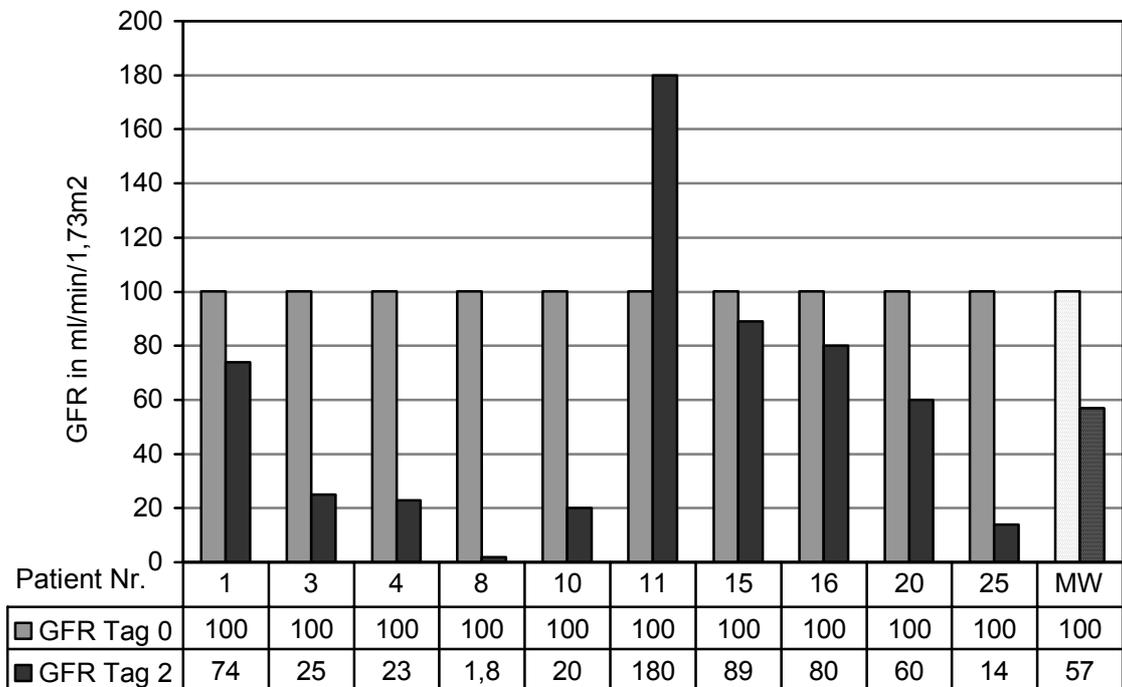


Abbildung 2: Verhalten der GFR nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium) in % (Ausgangswert wird gleich 100% gesetzt)

### 3.1 Verhalten der GFR (gemessen anhand der Iohexol-Clearance)

Trägt man das Delta GFR in % in Abhängigkeit von der GFR am Tag 0 (vor Kontrastmittelgabe) auf, so ergibt sich ein Trend dahingehend, dass mit fallender GFR ein größeres Delta verzeichnet wird, es kann aber kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 3).

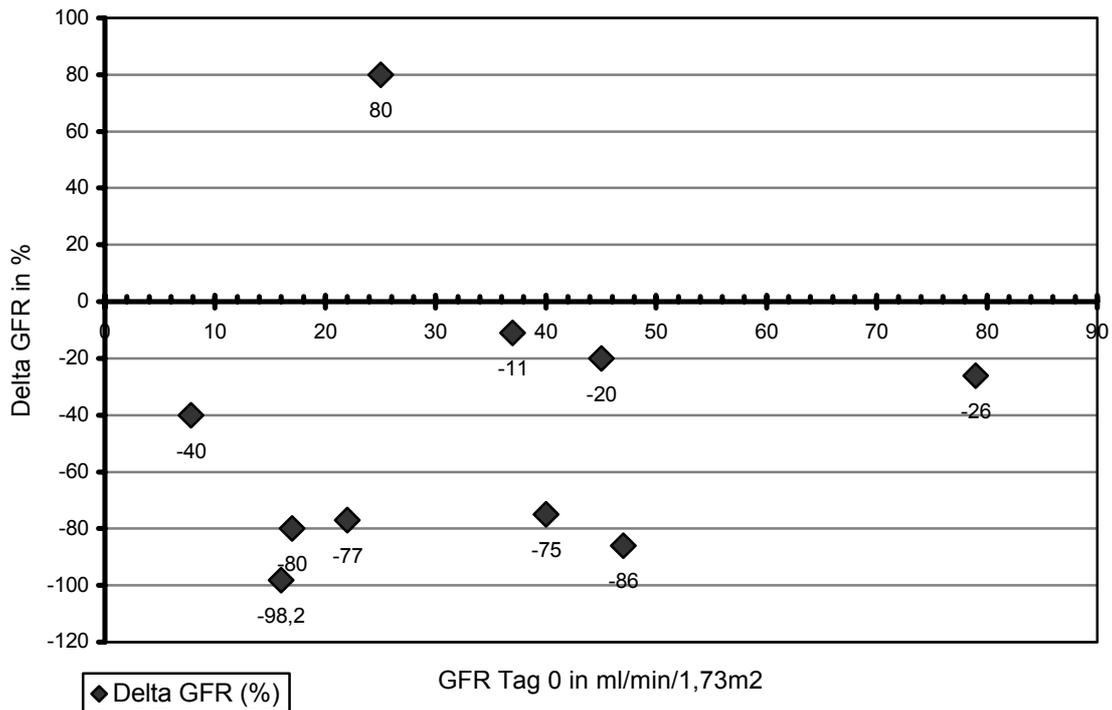


Abbildung 3: Delta GFR in Bezug zur GFR am Tag 0 vor Kontrastmittelgabe (Gadolinium)

### 3 Ergebnisse

Innerhalb der Gadoliniumgruppe wurden durchschnittlich  $47 \pm 26$  ml Kontrastmittel verwendet.

*Tabelle 7: Applizierte Kontrastmittelmenge (Gadolinium) in ml und Verhalten der GFR*

Patient Nr.	Gadovist® (ml)	Magnevist® (ml)	GFR Tag 0/2 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Delta GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	54	60	79/59	-20
3	31		40/10	-30
4	47	10	22/5,1	-16,9
8	31		16/0,3	-15,7
10	47		17/3,4	-13,6
11	30		25/45	+20
15	55		37/33	-4
16	23		45/36	-9
20	52		7,8/4,7	-3,1
25	30		47/6,5	-41,5
Mittelwert	40			-13,88
SD	12,08			16,52
Median	39			-14,65

### 3.1 Verhalten der GFR (gemessen anhand der Iohexol-Clearance)

Das entspricht einer durchschnittlichen Menge von  $0,57 \pm 0,16$  mmol/kg KG (vgl. Kapitel 2.3.4.).

Tabelle 8: Applizierte Kontrastmittelmenge (Gadolinium) in mmol/kg KG und Verhalten der GFR

Patient Nr.	mmol/kg KG	GFR Tag 0/2 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Delta GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1	0,9	79/59	-20
3	0,4	40/10	-30
4	0,66	22/5,1	-16,9
8	0,62	16/0,3	-15,7
10	0,59	17/3,4	-13,6
11	0,37	25/45	+20
15	0,61	37/33	-4
16	0,34	45/36	-9
20	0,59	7,8/4,7	-3,1
25	0,42	47/6,5	-41,5
Mittelwert	0,57		-13,88
SD	0,16		16,52
Median	0,6		-14,65

Trägt man die GFR in Abhängigkeit von der applizierten Kontrastmittelmenge in mmol/kg KG auf, so wird ein Trend dahingehend beobachtet, dass mit höheren Kontrastmittelmengen ein größeres Delta verzeichnet werden kann. Es ergibt sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 4)

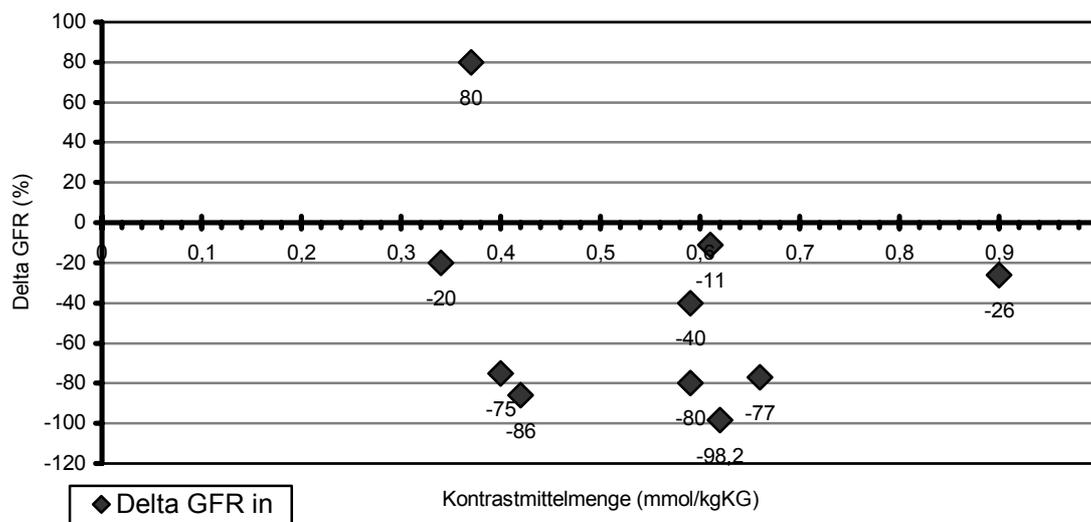


Abbildung 4: Delta GFR in % in Abhängigkeit von der Kontrastmittelmenge (Gadolinium) in mmol/kg KG

### 3.1.2 GFR in der Iohexolgruppe

Tabelle 9: Verhalten der GFR nach Kontrastmittelgabe (Iohexol)

	Tag	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Delta GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Delta GFR (%)
Patient 2	0 2	24 5,6	-18,4	-77
Patient 5	0 2	35 25	-10	-29
Patient 6	0 2	51 35	-24	-32
Patient 12	0 2	23 26	+3	+13
Patient 14	0 2	14 5,6	-8,4	-60
Patient 17	0 2	24 0,1	-23,9	-99,6
Patient 18	0 2	35 24	-11	-32
Patient 19	0 2	30 37	+7	+23
Patient 22	0 2	10 12	+2	+20
Patient 23	0 2	33 15	-18	-55
Patient 24	0 2	35 13	-22	-62
Mittelwert			-10,51	-35,51
SD			10,54	40,54
Median			-11	-32

### 3.1 Verhalten der GFR (gemessen anhand der Iohexol-Clearance)

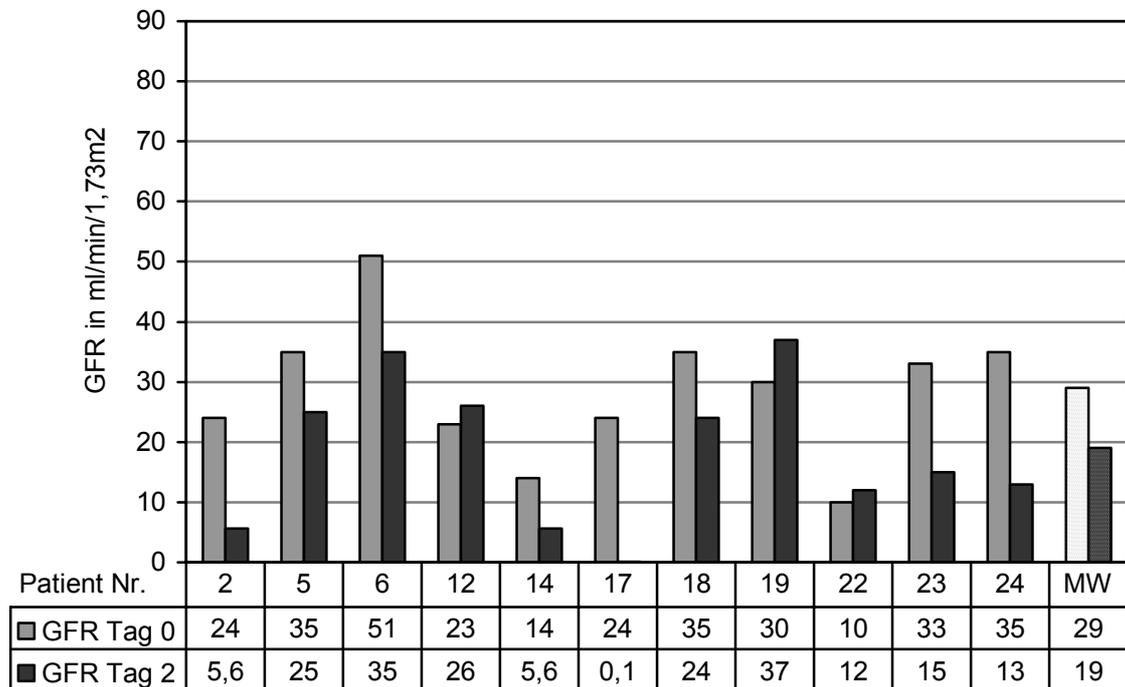


Abbildung 5: Verhalten der GFR nach Kontrastmittelgabe (Iohexol) in Absolutzahlen

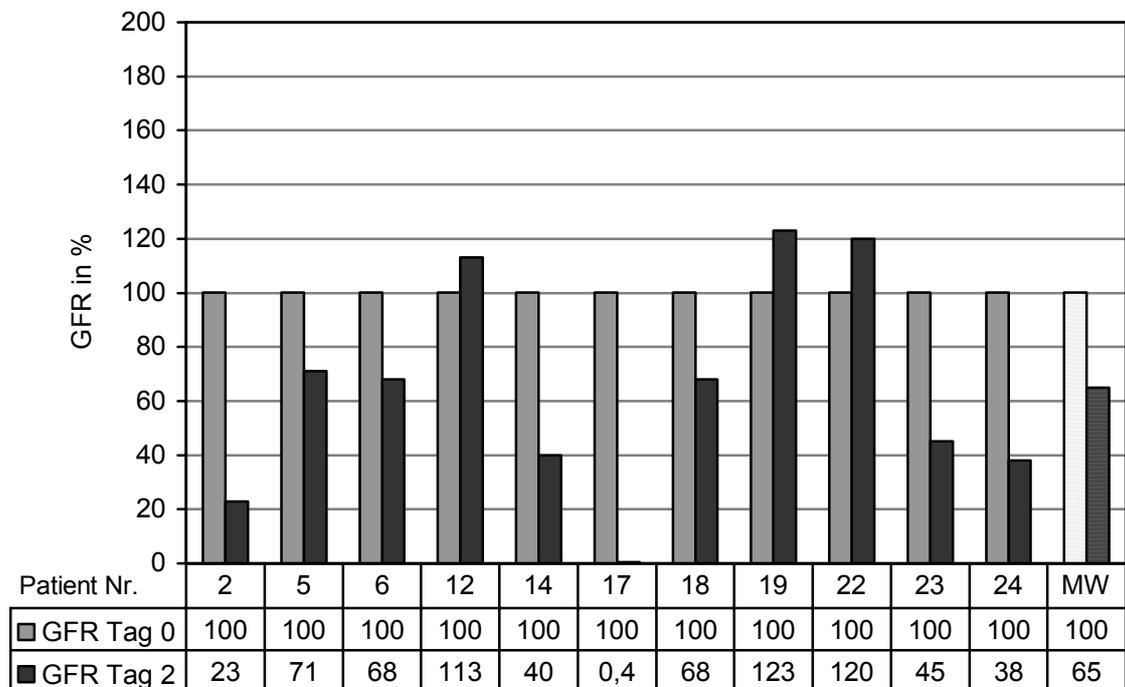


Abbildung 6: Verhalten der GFR nach Kontrastmittelgabe (Iohexol) in %, Ausgangswert wird gleich 100 gesetzt

### 3 Ergebnisse

Trägt man das Delta GFR in % in Abhängigkeit von der GFR am Tag 0 (vor Kontrastmittelgabe) auf, so ergibt sich wiederum ein Trend dahingehend, dass mit fallender GFR am Tag 0 ein größeres Delta in Prozent verzeichnet werden kann, es ergibt sich aber kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 7).

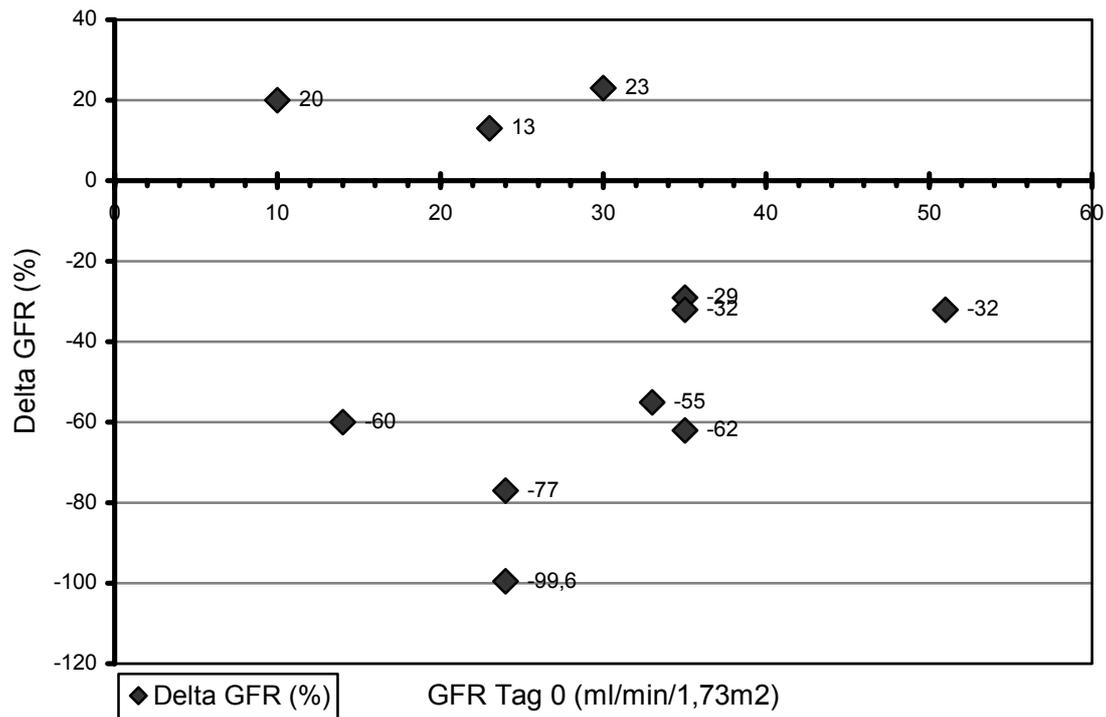


Abbildung 7: Delta GFR in Bezug zur GFR am Tag 0 vor Kontrastmittelgabe (Iohexol)

### 3.1 Verhalten der GFR (gemessen anhand der Iohexol-Clearance)

In der Iohexolgruppe wurden durchschnittlich  $45 \pm 26$  ml Kontrastmittel verwendet.

*Tabelle 10: Applizierte Kontrastmittelmengen (Iohexol) in ml und Verhalten der GFR*

Patient Nr.	Omnipaque® 350 (ml)	GFR Tag 0/2 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Delta GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
2	75,5	24/5,6	-18,4
5	30	35/25	-10
6	84,5	51/35	-24
12	23	23/26	+3
14	38	14/5,6	-8,4
17	56	24/0,1	-23,9
18	77	35/24	-11
19	55	30/37	+7
22	15	10/12	+2
23	38,5	33/15	-18
24	6,5	35/13	-22
Mittelwert	45		-10,51
SD	26,3		10,54
Median	38,5		-11

### 3 Ergebnisse

Das entspricht einer Kontrastmittelgabe von  $0,58 \pm 0,3$  mmol/kg KG (vgl. Kapitel 2.3.4.)

Tabelle 11: Applizierte Kontrastmittelmenge (Iohexol) in mmol/kg KG und Verhalten der GFR

Patient Nr.	mmol/kg KG	GFR Tag 0/2 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Delta GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
2	0,85	24/5,6	-18,4
5	0,51	35/25	-10
6	0,90	51/35	-24
12	0,33	23/26	+3
14	0,41	14/5,6	-8,4
17	0,92	24/0,1	-23,9
18	0,94	35/24	-11
19	0,72	30/37	+7
22	0,14	10/12	+2
23	0,54	33/15	-18
24	0,11	35/13	-22
Mittelwert	0,58		-10,51
SD	0,3		10,54
Median	0,54		-11

Trägt man das Delta GFR in % von Tag 0 zu Tag 2 in Abhängigkeit von der applizierten Kontrastmittelmenge auf, so ergibt sich ein Trend dahingehend, dass mit steigender Menge ein größeres Delta gemessen werden kann. Auch hier besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p > 0,05$ ) (Abbildung 8).

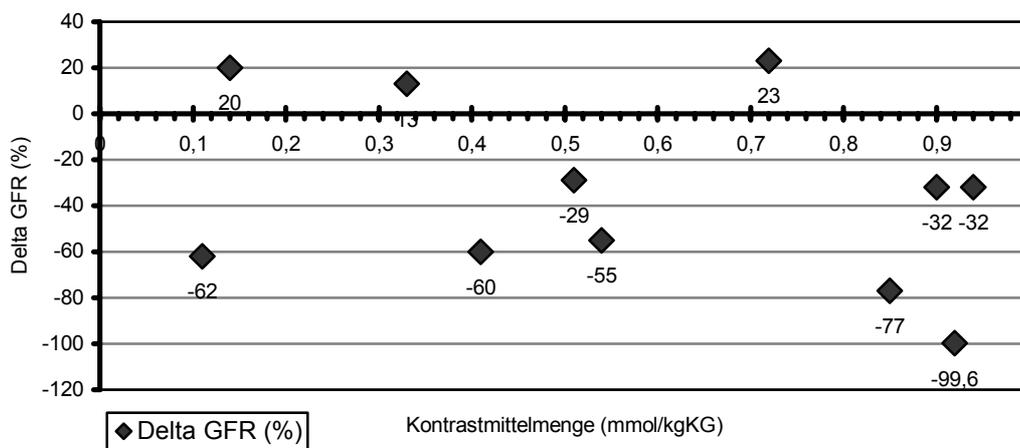


Abbildung 8: Delta GFR in % in Abhängigkeit von der applizierten Kontrastmittelmenge in mmol/kg KG (Iohexol)

### **3.2 Serumkreatinin**

Das mittlere Serumkreatinin innerhalb beider Gruppen betrug bei Studienbeginn  $3,2 \pm 1,3$  mg/dl. Da ein Anstieg erst verzögert nach dem Abfall der GFR zu erwarten war, wurde die Entwicklung des Serumkreatininwertes einen Tag länger als die GFR, also von Tag 0 auf Tag 3, beobachtet.

Dabei stiegen die Werte für beide Gruppen zusammen auf  $3,8 \pm 2,1$  mg/dl an. Innerhalb der Gadoliniumgruppe stieg das Serumkreatinin von anfangs  $3,3 \pm 1,4$  mg/dl auf  $4,5 \pm 2,4$  mg/dl an, innerhalb der Iohexolgruppe von  $3,0 \pm 1,2$  mg/dl auf  $3,3 \pm 1,7$  mg/dl.

Damit stieg das Serumkreatinin in der Gadoliniumgruppe stärker als in der Iohexolgruppe, es wurde aber weder in den einzelnen Gruppen ein statistisch signifikanter Anstieg beobachtet ( $p > 0,05$  bei beiden Gruppen), noch war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.1 Serumkreatinin innerhalb der Gadoliniumgruppe

Tabelle 12: Verhalten des Serumkreatininwertes nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium) von Tag 0 zu Tag 3

	Krea Tag 0 (mg/dl)	Krea Tag 3 (mg/dl)	Delta Krea (mg/dl)	Delta Krea (%)
Patient 1	2,2	2,0	-0,2	-9
Patient 3	4,3	4,5	0,2	5
Patient 4	2,8	6,7	3,9	139
Patient 8	5,7	8,9	3,2	56
Patient 10	2,9	5,1	2,2	75
Patient 11	2	1,9	-0,1	-15
Patient 15	2,3	2,2	-0,1	5
Patient 16	1,8	1,9	0,1	6
Patient 20	4	5,4	1,4	26
Patient 25	5,4	6,1	0,7	5
Mittelwert	3,3	4,5	1,1	
SD	1,4	2,4	1,5	
Median	2,9	4,8	0,5	

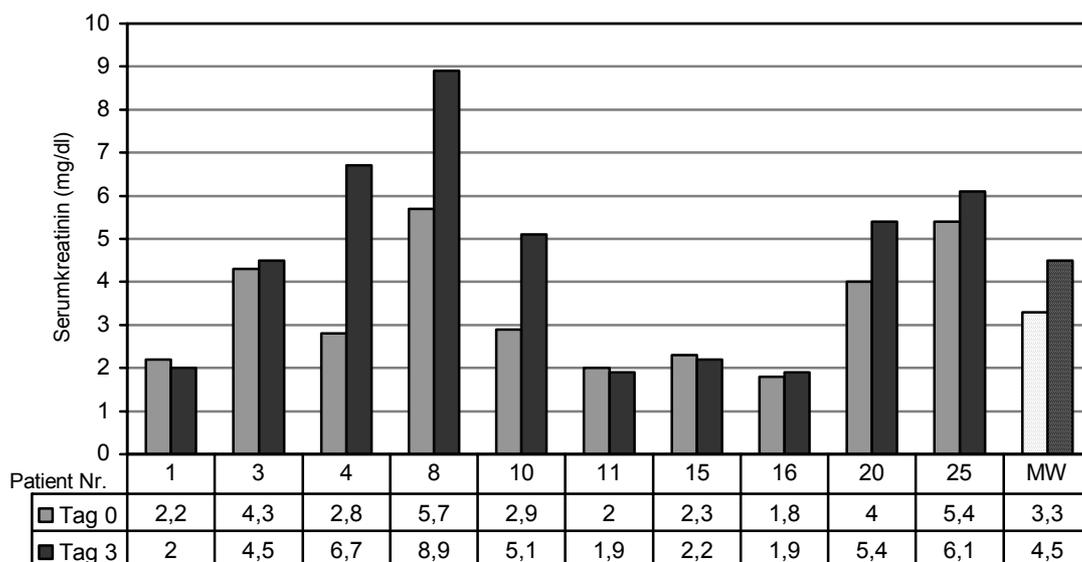


Abbildung 9: Verhalten des Serumkreatininwertes in mg/dl nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium) von Tag 0 zu Tag 3

### 3.2.2 Serumkreatinin innerhalb der Iohexolgruppe

Tabelle 13: Verhalten des Serumkreatininwertes nach Kontrastmittelgabe (Iohexol) von Tag 0 zu Tag 3

	Krea Tag 0 (mg/dl)	Krea Tag 3 (mg/dl)	Delta Krea (mg/dl)	Delta Krea (%)
Patient 2	2,2	3	0,8	36
Patient 5	2,2	2,4	0,2	9
Patient 6	2,3	0,9	-1,4	-61
Patient 12	3,8	3	-0,8	-21
Patient 14	5,1	6	0,9	20
Patient 17	2	2,5	0,5	25
Patient 18	1,7	2,5	0,8	47
Patient 19	2,3	1,9	-0,4	-10
Patient 22	3,7	2,6	-1,1	-30
Patient 23	2,9	4,3	1,4	48
Patient 24	5	6,7	1,7	34
Mittelwert	3,0	3,3	0,2	
SD	1,2	1,7	1,0	
Median	2,3	2,6	0,5	

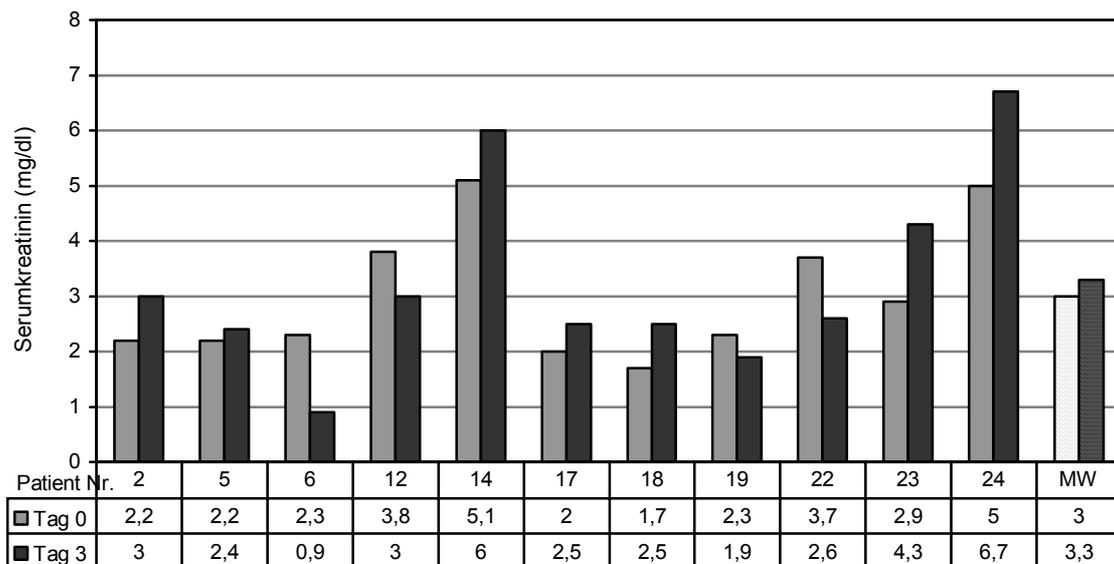


Abbildung 10: Verhalten des Serumkreatininwertes in mg/dl nach Kontrastmittelgabe (Iohexol) von Tag 0 zu Tag 2 Hormone und Enzyme

### 3 Ergebnisse

Zur weiteren Überprüfung der Nierenfunktion wurden die Hormone Renin, Angiotensin II und Endothelin aus Serum sowie das Enzym  $\beta$ -NAG aus Spontanurin bestimmt. Bei einigen Patienten konnte nicht für alle zu bestimmenden Werte Probenmaterial gewonnen werden. Außerdem unterliegen die Hormone einer Reihe von äußeren Störfaktoren bzgl. derer keine Standardbedingungen geschaffen werden konnten (vgl. Diskussion). Eine statistische Auswertung wurde daher nicht vorgenommen, weshalb hier nur eine tabellarische Auflistung der Werte erfolgen soll.

*Tabelle 14: Zusammengefasste Werte der Hormon- und Enzymbestimmungen in beiden Gruppen*

Hormon, Enzym	Variable	Gadolinium	Iohexol
Renin [ng/ml/h]	Tag 0	7,46±11,12	12,12±10,20
	Tag 2	5,79±6,00	10,97±12,31
	Delta	1,09±7,65	-1,67±8,15
Angiotensin II [pmol/l]	Tag 0	29,23±30,61	40,55±38,96
	Tag 2	34,75±29,84	28,50±23,15
	Delta	5,52±15,57	-12,50±35,02
Endothelin [pg/ml]	Tag 0	20,15±8,97	17,60±5,46
	Tag 2	21,03±7,24	18,31±4,67
	Delta	-0,41±10,99	0,71±4,50
NAG [U/l]	Tag 0	12,50±9,88	8,01±6,93
	Tag 2	20,33±14,93	18,52±17,27
	Delta	6,13±9,59	12,09±12,84

### 3.3 Ergebnisse der Hormon- und Enzymmessungen in der Gadoliniumgruppe

Tabelle 15: Ergebnisse der Hormon- und Enzymbestimmungen im Serum nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium) von Tag 0 zu Tag 2

	Tag	Renin (ng/ml/h)	AngiotensinII (pmol/l)	Endothelin (pg/ml)	NAG (U/l)
Patient 1	0	0,67	23,5	22,4	25,9
	2	0,68	20	14,7	50,9
Patient 3	0	3,25	22	22,2	8,9
	2	6,18	55	25,1	10,6
Patient 4	0	29,65	13,25	41,8	26,6
	2	10,47	14,25	17,2	25,8
Patient 8	0	0,08	17,75	25,1	11,5
	2	0,49	21,5	35,7	17,5
Patient 10	0	26,62	114,3	19,2	
	2	16,44	102	22,3	
Patient 11	0	4,99	25,5	15,1	3,8
	2	5,8	21		16
Patient 15	0	6,28	37,75	14,9	0,6
	2	3,34	66		n.n.
Patient 16	0	0,19	16,5	16,7	5,4
	2	0,35	14,5	20,9	4,9
Patient 20	0	0,54	8	15,5	17,3
	2	0,15	12,5	20,1	16,6
Patient 25	0	2,3	19,75		
	2	13,95	20,75		

### 3.4 Ergebnisse der Hormon- und Enzymmessungen in der Iohexolgruppe

Tabelle 16: Ergebnisse der Hormon- und Enzymbestimmungen im Serum nach Kontrastmittelgabe (Iohexol) von Tag 0 zu Tag 2

	Tag	Renin (ng/ml/h)	Angiotensin II (pmol/l)	Endothelin (pg/ml)	NAG (U/l)
Patient 2	0	0,56	19,5	25,8	6,9
	2	1,85	14,5	19	30,5
Patient 5	0	17,36	72,75	21,5	1,9
	2	35,44	77,5	16,8	18,9
Patient 6	0	12,39	73,5	21,8	23,1
	2	8,67	64	20,7	56,6
Patient 12	0	13,87	129	14	7,4
	2	4,55	18	21	6,2
Patient 14	0	11,6	18,75	15	2,4
	2	16,12	21,25	21,8	4
Patient 17	0	10,4	8,75	10,5	2,7
	2	4,86	11,5	12,6	6,6
Patient 18	0	0,72	16,25	17,5	8,7
	2	0,89	16	20,4	27
Patient 19	0	0,61	15	15,3	11
	2	0,43	12,5	17,8	11
Patient 22	0	9,1	18,25	24,1	
	2	7,32	18,75	24,4	5,9
Patient 23	0	22,16			
	2	29,58			
Patient 24	0	34,5	33,75		
	2		31		

---

## 4 Diskussion

### 4.1 GFR

#### 4.1.1 Methodik: Bestimmung der GFR mit dem Renalyzer PRX90, Provalid AB, Lund, Schweden

Die Iohexol-Clearance stellt eine einfache und genaue Methode zur Bestimmung der GFR dar [2, 22, 27, 73, 78, 96]. Besonders im Rahmen dieser Studie bot sich die Methode an, da alle Patienten für die Angiographie sowieso Kontrastmittel erhielten [8]. Auch wenn zweierlei röntgendichte Materialien eingesetzt wurden, waren Interferenzen bei der Messung aufgrund der spezifischen Anregung durch die Americium 241- Quellen nicht zu erwarten. Brillet et al wiesen nach, dass die Ausscheidung von Diatrizoate, einem jodhaltigen Kontrastmittel, durch vorherige Applikation von GD-DOTA nicht beeinträchtigt wird [11].

In Studien konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit der Methode derjenigen einer Inulin-Clearance entspricht, die als der Goldstandard betrachtet werden darf [28, 29, 30, 31, 62]. Im Gegensatz zur Kreatinin-Clearance und zur Bestimmung der Clearance anhand des Serumkreatininwertes mit der Formel nach Cockcroft und Gault [19], wird die Iohexol-Clearance wenig von Störfaktoren beeinflusst.

Die Kreatinin-Clearance wird bei erhöhten Serumkreatininwerten  $>2,0$  mg/dl überschätzt, da hier eine zusätzliche tubuläre Sekretion sowie eine intestinale Ausscheidung des Kreatinins stattfindet. Bei der Berechnung der Clearance mit Hilfe der Formel nach Cockcroft und Gault [19] wird diese bei übergewichtigen und ödematösen Patienten überschätzt. Damit stellen diese Methoden keine gute Alternative dar, wenn die GFR genau bestimmt werden soll.

Auch bei niereninsuffizienten Patienten bleibt die Iohexol-Clearance genau [27, 28, 29]. Sie ist dabei einfacher durchzuführen als die Inulin-Clearance, da hier nur eine einzelne Bolusinjektion Iohexol nötig ist. Die Inulin-Clearance erfordert dagegen eine Dauerinfusion Inulin und einen zusätzlichen Sammelurin.

Es konnte außerdem gezeigt werden, dass bei der Iohexol-Clearance die 3-Punkt-Messung mit 3 Blutentnahmen nach Kontrastmittelgabe nicht genauer ist als eine 2-Punkt-Messung mit nur 2 Blutentnahmen, solange der Abstand zwischen den Blutentnahmen groß genug ist [27, 30, 96]. Der erforderliche Zeitabstand zwischen den Blutentnahmen wurde in unserer Studie anhand der zu erwartenden Clearance mit Hilfe der Formel nach Cockcroft und Gault [19] abgeschätzt.

Der Einfluss der zur Messung erforderlichen Menge an Iohexol von 10 ml auf die Nierenfunktion kann vernachlässigt werden [96]. Allerdings ist auch schon bei diesen geringen Dosen ein Anstieg der Nierenretentionswerte beobachtet worden [94], was dafür spricht, für weitere Studien eine alternative Messmethode zur Bestimmung der GFR zu wählen.

#### **4.1.2 Ergebnisse**

In unserer Studie konnte kein statistisch signifikanter Vorteil in der Anwendung von Gadolinium als Kontrastmittel für Angiographien bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz nachgewiesen werden. Die Patienten in der Gadoliniumgruppe schnitten tendenziell schlechter ab als diejenigen in der Iohexolgruppe (vgl. Ergebnisse). Dabei muss berücksichtigt werden, dass die GFR am Tag 0 in der Iohexolgruppe etwas geringer war als in der Gadoliniumgruppe, allerdings nicht in signifikantem Ausmaß ( $p > 0,05$ ):

GFR Tag 0 Iohexol  $28,5 \pm 11,3$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> versus GFR Tag 0 Gadolinium  $33,6 \pm 20,8$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Die Inzidenz für akutes kontrastmittelinduziertes Nierenversagen, definiert als Abfall der GFR  $>50\%$  innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe, lag in beiden Gruppen bei 50%. Kein Patient musste nach der Untersuchung dialysiert werden.

Betrachtet man die Medikamentengabe, so lassen sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede finden, die den Ausgang hätten beeinflussen können. Insbesondere bei den Diuretika und ACE-Hemmern/AT1-Antagonisten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht.

Es nahmen insgesamt 10 Patienten mit Diabetes mellitus an der Studie teil. Die Diabetiker in der Gadoliniumgruppe (n=6) zeigten einen höheren Abfall der GFR als diejenigen in der Iohexolgruppe (n=4):

$\Delta\text{GFR} -24,0 \pm 10,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$  in der Gadoliniumgruppe versus  $\Delta\text{GFR} -6,3 \pm 13,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$  in der Iohexolgruppe. Das erscheint umso bemerkenswerter, als die GFR am Tag 0 bei den Diabetikern in der Gadoliniumgruppe etwas höher war als bei Diabetikern in der Iohexolgruppe: GFR Tag 0 Gadolinium  $34,8 \pm 24,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$  versus GFR Tag 0 Iohexol  $31,5 \pm 16,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Es muss jedoch die unterschiedliche Anzahl an Diabetikern in den beiden Gruppen berücksichtigt werden, die bei einer geringen Fallzahl stark ins Gewicht fallen kann.

Gadolinium wird bezüglich seines Nebenwirkungsprofils sehr günstig eingeschätzt. Die Rate an Unverträglichkeitsreaktionen durch Gadolinium lag bei vorklinischen Studien in Europa und Japan bei 0,63% [71, 72], in den USA bei 19,9% [35]. Je nach Definition fallen in der Literatur die Angaben über die Inzidenz an Unverträglichkeitsreaktionen unterschiedlich aus. Murphy et al [69] berichten von einer Inzidenz von 0,17% bei einer Studie mit 21000 Patienten. Niendorf beobachtete eine Unverträglichkeitsreaktion in 1-2% [72], Nelson wies für Gd-DTPA eine Inzidenz von 2,2% bei langsamer Injektion und bis zu 2,9% bei schneller Injektion nach [70]. Patienten mit einer Unverträglichkeitsreaktion auf MR-Kontrastmittel in der Anamnese wiesen bei nachfolgender Exposition mit Gd-DTPA in 21,3% wieder eine Reaktion auf [70], bei Patienten mit Reaktionen auf jodhaltiges Kontrastmittel lag die Rate für eine erneute Reaktion bei Gabe von Gd-DTPA zwischen 2,6% [72] und 6,3% [70]. Damit scheint eine Kreuzreaktion zwischen den Kontrastmitteln möglich [69].

In 0,01% wurden schwere anaphylaktische Reaktionen beobachtet [69], die Rate an schweren anaphylaktischen Reaktionen bei jodhaltigen niedrig

osmolaren Kontrastmitteln ist mit 0,031% beschrieben [17]. Bisher ist nur ein Todesfall nach Gadoliniumgabe beschrieben [50]. Während unserer Studie wurden keine Unverträglichkeitsreaktionen beobachtet, wenige Patienten berichteten auf Nachfrage von einem leichten Wärmegefühl. Insgesamt weist Gadolinium damit ein geringes Risiko für Unverträglichkeitsreaktionen auf.

Mittlerweile liegen jedoch diverse Fallbeschreibungen von allergischen Reaktionen, akuter Pankreatitis oder akutem Nierenversagen nach Gadoliniumgabe vor [32, 69, 85, 98, 111].

In einem Bericht von Schenker et al [85] entwickelte eine Patientin mit vorbestehender Niereninsuffizienz (Serumkreatinin 3,8 mg/dl), bei der eine Angiographie der Iliakalgefäße mit Stentimplantation mittels Gadolinium durchgeführt worden war, nach 6 Stunden eine akute Pankreatitis. Im weiteren Verlauf wurde die Patientin bei neu aufgetretenem akutem Nierenversagen und Lungenödem vorübergehend intensivpflichtig. Anhand des Urinsediments wurden bei dieser Patientin Hinweise auf eine akute Tubulusnekrose gefunden. Die Patientin benötigte keine Hämodialyse. Die Autoren machen keine Angaben zu der verwendeten Kontrastmitteldosis. Auch Terzi et al [100] berichten von einem Fall von akuter Pankreatitis nach Gadoliniumgabe.

Kritisch muss der Einfluss von Gadolinium auf die Nierenfunktion gesehen werden.

In Tierversuchen wurde der direkte Einfluss von Gadolinium-Chelatkomplexen auf die Nierenfunktion untersucht [11, 12, 46]. Dabei zeigte sich, dass Gd-Chelate zu einer Vakuolenbildung in den proximalen Tubuluszellen und zu einer erhöhten Ausscheidung an tubulären Urinenzymen führen können, insbesondere bei vorliegender Dehydratation [11, 97, 106]. Hier unterscheidet sich Gadolinium nicht von herkömmlichen Röntgenkontrastmitteln, die neben einer Störung der Natriumreabsorption auch zu einer tubulären Obstruktion führen [20]. Es resultiert eine Zunahme der Proteinurie sowie eine vermehrte Harnsäure- und Oxalatausscheidung durch Störungen der Reabsorption. Histologisch kann auch bei den konventionellen Kontrastmitteln eine tubuläre Vakuolisierung nachgewiesen werden („osmotische Vakuolisierung“) [68].

Außerdem werden auch hier nach Applikation vermehrt tubuläre Enzyme wie AAP (Alaninaminopeptidase), GGT (Gamma-Glutamyl-Transpeptidase) und NAG im Urin gefunden. Diese Beobachtung konnte von uns bestätigt werden. Sowohl in der Gadoliniumgruppe als auch in der Iohexolgruppe stieg die Ausscheidung von NAG mit dem Urin an.

Brillet et al [11] untersuchten in einem in-vivo Versuch bei einseitig nephrektomierten Ratten die Auswirkungen von Gd-DTPA und Gd-DOTA, zwei 0,5 molaren Lösungen, auf die Nierenfunktion. Dabei zeigte sich ein Unterschied zwischen den beiden Chelaten: Gd-DOTA bewirkte keine Änderung des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance, bei Gd-DTPA trat ein signifikanter Abfall der Kreatinin-Clearance, sowie ein signifikanter Anstieg des Serumkreatinins auf. Diese Beobachtung legt nahe, dass Unterschiede zwischen den Gadolinium-Chelatkomplexen hinsichtlich ihrer Nephrotoxizität bestehen, die mit der unterschiedlichen Osmolalität zusammenhängen können [6]. Gd-DOTA hat eine Osmolalität von 1300 mosm/kg H<sub>2</sub>O, Gd-DTPA von 1900 mosm/kg H<sub>2</sub>O. Damit liegen beide Kontrastmittel bezüglich ihrer Osmolalität über den gebräuchlichen jodhaltigen Kontrastmitteln (520-820 mosm/kg H<sub>2</sub>O).

Der Einfluss der Osmolarität in der Entstehung des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens ist in verschiedenen Studien untersucht [4, 84]. Durch die osmotische Belastung kommt es zu einer verstärkten tubulären Aktivität mit Verbrauch von ATP und Adenosinausschüttung [79]. Dies führt zu hämodynamischen Veränderungen in der Niere. Der renale Blutfluss und die GFR sinken, was auf eine Vasokonstriktion des Vas afferens sowie eine Beeinflussung der mesangialen Kontraktionen zurückzuführen ist [7]. Diese Hypothese wird durch tierexperimentelle Untersuchungen gestützt, die eine deutliche Verstärkung der Nephrotoxizität von konventionellen Kontrastmitteln nach Applikation vasokonstringierender Substanzen nachwiesen [10, 15, 26, 42].

Der Einfluß von 0,5 molarem Gadolinium auf die GFR wurde in 2 weiteren tierexperimentellen Studien untersucht [11, 23]. Brillet et al konnten nach intraaortaler Injektion von 1,5 ml Gd-DTPA bzw. 2,6 ml Diatrizoate, einem

jodhaltigen Kontrastmittel, keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Reduktion der Kreatinin-Clearance nachweisen: 50% versus 67%.

Elmstahl et al [23] untersuchten die GFR bei linksseitig nephrektomierten Schweinen, denen 3 ml/kg verschiedener Kontrastmittellösungen bzw. physiologische Kochsalzlösung in die rechte Nierenarterie injiziert wurden. Es wurde die Halbwertszeit im Plasma der verschiedenen Kontrastmittel als Parameter für die GFR bestimmt. Die Schweine, die Kochsalzlösung bekommen hatten, erhielten zur GFR-Messung zusätzlich 0,15 ml Iohexol pro kg. Es zeigte sich eine 25-fach verlängerte Plasmahalbwertszeit für Gd-DTPA im Vergleich zu der Plasmahalbwertszeit der kleinen Menge Iohexol, die in der Kochsalzgruppe zur GFR-Bestimmung gegeben worden war, was darauf schließen lässt, dass die GFR durch das Gd-DTPA herabgesetzt wurde. Die Gabe von Gadodiamide hatte einen Anstieg der Plasmahalbwertszeit um 92% zur Folge, Iohexol in einer Konzentration von 190 mg/ml, das äquimolar zu Gadodiamide ist, verlängerte die Plasmahalbwertszeit um 34%. Bemerkenswerterweise hatte Iohexol in einer Konzentration von 70 mg/ml, mit dem ein Röntgenkontrast wie mit 0,5 molarem gadoliniumhaltigem Kontrastmittel erzielt werden kann, den gleichen Effekt auf die GFR wie die Kochsalzlösung. Alle nachgewiesenen Unterschiede zwischen den Kontrastmitteln waren statistisch signifikant. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Gadolinium nephrotoxischer ist als niedrige Dosen Iohexol.

Bisher sind in einigen Studien Angiographien bei niereninsuffizienten Patienten mit 0,5 molaren gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln durchgeführt worden. Dabei wurde in den meisten Fällen kein Anstieg des Serumkreatinins bzw. kein Abfall der GFR im Anschluss an die Untersuchung beobachtet [55, 58, 65, 74, 86, 92, 107, 108]. Allerdings sind bei diesen Untersuchungen immer nur kleine Mengen Gadolinium verwendet worden, in der Regel  $\leq 0,3$  mmol/kg KG [58, 65, 86, 93]. Außerdem wurden nur 0,5 molare Lösungen eingesetzt.

Prince et al erfassten retrospektiv die Auswirkungen von Dosen bis zu 0,4 mmol/kgKG unterschiedlicher 0,5 molarer Gadoliniumchelate bei MR-Angiographien von niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zur Auswirkung

von jodhaltigen Kontrastmitteln bei denselben Patienten [82]. Dabei wurde das Serumkreatinin als Marker herangezogen. Es zeigte sich kein Anstieg des Serumkreatinins innerhalb von 2 Tagen nach Gabe von Gadolinium ( $\Delta - 0,07$  mg/dl), wohl aber ein Anstieg nach Gabe konventioneller Kontrastmittel ( $\Delta + 0,35$  mg/dl).

Gemmete et al untersuchten die Auswirkungen von hohen Dosen Gadodiamid, einer 0,5 molaren Lösung, bei niereninsuffizienten Patienten, die eine Angiographie erhielten [33]. Dabei wurden zwischen 80 bis 440 ml Gadodiamid mit einer Konzentration von 287 mg/ml verwendet, was bei einem Körpergewicht von 75 kg einer Dosis von 0,5–2,9 mmol/kg KG entspricht [75]. 4 Patienten erhielten zusätzlich eine kleine Menge Iohexol (< 20ml). Dabei stieg das Serumkreatinin bei 3 der 20 untersuchten Patienten (15%) um 0,6 mg/dl bis 1,0 mg/dl an, bei 5 Patienten (25%) stieg das Serumkreatinin um mehr als 1,5 mg/dl an. 3 dieser 8 Patienten bekamen ein Nierenversagen, das die Autoren auf die Grunderkrankung bzw eine Fettembolie nach Stentimplantation in der Nierenarterie zurückführten. Es werden keine Aussagen darüber gemacht, in wieweit der Serumkreatininanstieg mit der verabreichten Kontrastmittelmenge korreliert, bzw. welche Patienten zusätzlich Iohexol erhalten hatten. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die intraarterielle Verwendung von hohen Dosen Gadolinium zu einer niedrigen Rate an Kontrastmittelinduziertem Nierenversagen bei niereninsuffizienten Patienten führt, was aus der Datenlage nicht unbedingt nachvollziehbar ist. Es zeigt sich ein relativ unkritischer Umgang mit Gadolinium im Einsatz bei niereninsuffizienten Patienten, wie er auch bei der Einführung der nicht ionischen, niedrig molaren Kontrastmittel zu beobachten war.

Gemery et al berichten von einem Fall von akutem Nierenversagen nach einer Angiographie mit Gadolinium [32]. Die Patientin hatte eine vorbestehende Niereninsuffizienz mit Serumkreatininwerten zwischen 3,5–4 mg/dl, wahrscheinlich auf dem Boden eines Diabetes mellitus. Verwendet wurde Gadoteridol (Prohance®, Bracco Diagnostics, Princeton, NJ), eine 0,5 molare Lösung. Es wurden 80 ml Lösung verwendet, was einer Dosierung von

0,44 mmol/kg KG entspricht. Darunter stieg das Serumkreatinin am vierten Tag nach der Untersuchung auf bis zu 9,3 mg/ml, das Urinsediment wies pathologische Bestandteile auf, die mit einer akuten Tubulusnekrose vereinbar waren. Innerhalb von 2 Wochen gingen die Serumkreatininwerte wieder auf 3,5–4 mg/dl zurück. Die Autoren betonen, dass keine anderen äußeren Faktoren außer der Gadoliniumapplikation für die akute Verschlechterung der Nierenfunktion angeschuldigt werden können und kommen zu dem Schluss, dass bei niereninsuffizienten Patienten speziell mit vorbestehendem Diabetes mellitus höhere Dosen Gadolinium ( $> 0,3$  mmol/kg KG) mit Vorsicht eingesetzt werden sollten.

Tombach et al [100, 102] untersuchten erstmals die pharmakodynamischen Auswirkungen von 1 molarem Gadobutrol. Dabei erhielten nierengesunde Patienten Dosen bis zu 0,5 mmol/kg KG, die damit über der bisher zugelassenen Menge von 0,3 mmol/kg KG lagen. Niereninsuffiziente Patienten bekamen Dosen bis zu 0,3 mmol/kg KG, was der zugelassenen Menge entspricht. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Gadobutrol in dieser Dosis selbst bei dialysepflichtigen Patienten ohne Bedenken angewandt werden kann. In Anbetracht der Tatsache, dass Gadobutrol vollständig hämodialysabel ist [60, 101], stellen Patienten, die sowieso schon dialysepflichtig sind, allerdings auch nicht die Risikoklientel dar.

Es konnte nachgewiesen werden, dass die jetzt üblichen niedrig osmolaren Kontrastmittel zu einer weniger ausgeprägten Verschlechterung der Nierenfunktion führen als ihre Vorgänger [4, 83]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass selbst die neuen „niedrig osmolaren“ Kontrastmittel mit durchschnittlich 600 mosm/l deutlich hyperosmolar gegenüber Blut sind (Iohexol: 285-783 mosm/kg). Insbesondere gilt das auch für gadoliniumhaltige Lösungen. Das neue 1 molare Gadovist® liegt bei 1603 mosm/kg H<sub>2</sub>O, ältere 0,5 molare Lösungen liegen zwischen 1300 bis 1900 mosm/kg H<sub>2</sub>O (vgl oben). Damit muss zumindest vor diesem Hintergrund der nephroprotektive Wert von Gadolinium in Frage gestellt werden.

Auch die längere Verweildauer von Gadolinium bei niereninsuffizienten Patienten trägt zu dessen Nephrotoxizität bei. Da Gadolinium fast zu 100% über die Nieren ausgeschieden wird, beeinflusst die Nierenfunktion entscheidend die Halbwertszeit. Bei Niereninsuffizienz steigt die HWZ von Gadoliniumchelaten auf bis zu 30 Stunden [1]. Schuhmann-Giampieri et al [88] und Krestin et al [59] untersuchten die Pharmakokinetik von Gd-DTPA bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und einer GFR zwischen 7,2-70,0 ml/min (Median 25,4 ml/min). 0,1 mmol/kg KG GD-DTPA wurden als Einzeldosis intravenös verabreicht und in den folgenden 5 Tagen der Gd-DTPA-Spiegel im Serum bestimmt sowie für 2 Tage Urin und Fäzes gesammelt und auf die enthaltene Menge Gd-DTPA untersucht. Es konnte ein signifikanter proportionaler Zusammenhang zwischen der Kreatinin-Clearance der Patienten und der Gd-DTPA-Clearance nachgewiesen werden. Mit fallender Kreatinin-Clearance fiel auch die Gd-DTPA-Clearance im gleichen Maß. Die Halbwertszeit stieg dabei im beobachteten Kollektiv auf bis zu 10 Stunden. Es konnten dabei weiterhin fast 100% der verabreichten Dosis im Urin nachgewiesen werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <20 ml/min wurden nur  $63,1 \pm 12,6\%$  der ursprünglichen Dosis innerhalb von 2 Tagen im Urin gefunden. Die Ausscheidung mit dem Fäzes stieg jedoch trotzdem nicht wesentlich an (<0,4% der Dosis wurden gefunden). Damit ist sehr wahrscheinlich, dass auch bei stark niereninsuffizienten Patienten die Niere das führende Ausscheidungsorgan für Gadoliniumkomplexe bleibt, im Gegensatz zu herkömmlichen Röntgenkontrastmitteln, die bei eingeschränkter Nierenfunktion stärker auf extrarenalem Weg ausgeschieden werden [9]. Die beeinträchtigte Ausscheidung wird also nur wenig auf anderem Weg kompensiert, wodurch sich die lange Verweildauer der Gadoliniumkomplexe im Körper bei eingeschränkter Nierenfunktion erklären lassen.

Bei einer langen Verweildauer im Körper kann das Gadolinium vom Chelatpartner abdissoziieren, vor allem wenn konkurrierende Ionen wie Zink und Kupfer vorhanden sind, die das Gadolinium im Komplex ersetzen („Transmetallation“). Im Körper liegt Gadolinium dann als freies Ion vor. Dieser

Effekt wurde sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen [14, 81, 95, 103, 104, 109]. Freie Metallionen wie  $Gd^{3+}$  können mit intrazellulären Enzymen und Zellmembranen reagieren. In Studien zeigte sich eine spezifische Aufnahme in Leber, Milz und Knochen in Form von Kolloiden [18, 102], ohne dass jedoch im weiteren Verlauf eine Toxizität nachgewiesen werden konnte.

In Tierversuchen zeigte sich, dass die Stabilität der Chelatkomplexe auch vom umgebenden Milieu und dem jeweiligen Chelatpartner beeinflusst wird. Hier erwies sich Gd-DOTA als stabiler im Vergleich zu Gd-DTPA [70,105]. Freies Gadolinium selbst besitzt eine HWZ von mehreren Wochen [52] und ist erwiesenermaßen zelltoxisch.

Diese Beobachtungen legen nahe, dass sich Gadolinium in seiner Wirkung auf die Niere nicht grundsätzlich von konventionellen Röntgenkontrastmitteln unterscheidet und damit nicht per se eine geringere Nephrotoxizität postuliert werden kann. Entscheidend ist auch hier die Dosierung, die wiederum vor dem Hintergrund der Bildqualität betrachtet werden muss.

## **4.2 Bildqualität**

Beim Vergleich der Nephrotoxizität verschiedener Kontrastmittel muss die Frage gestellt werden: Welche nephrotoxischen Effekte zeigen Kontrastmitteldosen des jeweiligen Kontrastmittels, die die gleiche diagnostische Aussagekraft haben?

Aufgrund seiner Röntgendichte (vgl. Einleitung) kann Gadolinium auch als Röntgenkontrastmittel eingesetzt werden. Dabei beeinflussen verschiedene chemische Eigenschaften die Bildqualität. Die Absorption von Röntgenstrahlen nimmt mit zunehmender Massenzahl in der dritte Potenz zu [38], fällt jedoch andererseits mit steigender Energie (keV) des einzelnen Photons. Ausnahmen sind die k-edges des Mediums. Gadolinium besitzt mit 64 eine höhere Massenzahl und einen höheren k-edge (52 keV) als Jod, das eine Massenzahl von 53 und einen k-edge von 33 keV besitzt. Dadurch können theoretisch für Gadolinium höhere Kilovoltlevel (ca. 96 kVp) bei der Aufnahme verwendet werden als bei jodhaltigen Kontrastmitteln (ca. 73 kVp), ohne dass daraus ein

Verlust im Kontrast entsteht [16, 91, 95, 112]. Cardinal et al wiesen in einer Studie nach, dass die Absorption von Röntgenstrahlen durch Gadolinium bei einer Röhrenspannung zwischen 80 – 110 kV fast konstant bleibt [16]. Spinosa et al beschreiben in einem Abstract, dass die beste Bildqualität bei der Verwendung von Gadolinium mit einer Röhrenspannung von 96 kV entsteht. Bei optimalem Verhältnis zwischen höherer Röhrenspannung und leicht erhöhter Dosis, um einen besseren Umgebungskontrast zu erhalten, kann eine Reduktion der Strahlendosis um ca. 10% im Vergleich zu herkömmlichen Kontrastmittel erzielt werden [91]. Allerdings wird selbst unter optimaler Einstellung bei der Verwendung gleicher Kontrastmittelvolumina mit Gadolinium nur ein Kontrast erzielt, der einer Jodkonzentration von 37,5-75,0 mg/ml entspricht (ca.  $\frac{1}{8}$  bis  $\frac{1}{4}$  der normalen Konzentration) [95]. Das bestätigen auch andere Studien [76, 91]. Nyman et al [75] und Schmitz et al [87] konnten in CT-Messungen zeigen, dass die Absorption von 0,5 molaren Gadoliniumchelaten bei 80 kV der einer 95-97 mg/ml Jodlösung entspricht. Bei 120 kV wurden in CT-Messungen gezeigt, dass Komplexe mit 3 Jodatomen 1,6 bis 1,7-mal so stark absorbieren wie Gadoliniumchelate. Das bedeutet, dass bei dieser Röhrenspannung Jod in Konzentrationen von 106-117 mg/ml gleich stark absorbiert wie 0,5 molares Gadolinium [34, 75, 87].

Die Röntgenabsorption eines Kontrastmittels hängt auch von der Anzahl der enthaltenen röntgendichten Atome ab. Sowohl Gadolinium als auch Jod werden als Komplexe in Kontrastmittel eingesetzt, wobei bei Gadolinium nur ein Atom pro Komplex vorliegt, bei Jod jedoch drei. Das bedeutet, dass in einer 0,5 molaren Gadoliniumlösung ebenso viele röntgendichte Atome enthalten sind wie in einer Jodlösung mit einer Konzentration von 63 mg/ml. Das entspricht 17-21% der normalen Konzentration. Geht man davon aus, dass das Jodatome bzw. das Gadoliniumion das nephrotoxische Agens ist, müssten bei Vergleichen bezüglich der Nephrotoxizität Jodlösungen mit sehr viel niedrigerer Konzentration eingesetzt werden.

Aus dem gleichen Grund müssen höhere Mengen an Gadolinium eingesetzt werden, um die gleiche Bildqualität zu erreichen, was in den meisten Studien bisher nicht erfolgte.

Kalinowsky et al [51] setzten erstmals das 1 molare Gadobutrol (Gadovist®, Schering) in einer Studie über die diagnostische Aussagekraft von Gadobutrol im Vergleich zu jodhaltigem, nichtionischem Kontrastmittel (Ultravist® 300, Schering) bzw. 0,5 molarem Gadolinium-DTPA (Magnevist®, Schering) bei Schweinen ein. Die Kontrastmittelvolumina und Injektionsparameter waren bei allen 3 Kontrastmitteln gleich, wobei die Autoren keine Aussage über die tatsächlich eingesetzten Mengen machen. Es wurden sowohl unselektive Gefäßdarstellungen (Aorta thoracica ascendens/descendens, Aorta abdominalis, Arteriae iliacae) sowie selektiv die Karotiden, Truncus coeliacus, A. mesenterica superior, die Nierenarterien und die Arteriae femorales dargestellt. Die Bilder wurden unabhängig von 3 Radiologen ausgewertet und mit einem Standarddensitometer gemessen. Die Bildqualität differierte erwartungsgemäß stark zwischen dem 0,5 molaren Gadopentetat und dem 1 molaren Gadobutrol. Trotzdem wurden auch mit Gadobutrol bei unselektiven Gefäßdarstellungen nur in 64% diagnostisch verwertbare Bilder erreicht, gegenüber 90% bei Iopromid. Die selektiven Gefäßdarstellungen lieferten bessere Ergebnisse, obwohl auch hier der Kontrast schlechter war, insbesondere bei intraabdominellen Gefäßen. Die Densitometrie ergab für alle Darstellungen signifikante Kontrastunterschiede zwischen Iopromid und Gadobutrol, das ein Drittel der Dichte von Iopromid erreichte. Geht man davon aus, dass für die Angiographien übliche Mengen an Iopromid und gleiche Volumina Gadobutrol eingesetzt wurden, so entsprechen die verwendeten Volumina an Gadobutrol einem Vielfachen der zugelassenen Dosis. Trotzdem konnten mit Gadobutrol nicht die gleiche Bildqualität erzielt werden.

Die Unterschiede des erreichbaren Kontrastes in unterschiedlichen Körperregionen wurden auch in anderen Studien bestätigt [38, 54, 86]

In unserer Studie setzten die Untersucher die jeweils individuell notwendige Menge an Kontrastmittel ein, um bei den einzelnen Patienten diagnostisch

aussagekräftige Bilder zu erhalten, was höhere Dosen an Gadolinium erforderte, als die offiziell zugelassenen 0,3 mmol/kg KG. Die Kontrastmittelmengen bewegten sich bei uns in der Gadoliniumgruppe zwischen 23 bis 84 ml (Mittelwert  $43,5 \pm 18,3$  ml), was 0,34 bis 0,9 mmol/kg KG (Mittelwert  $0,6 \pm 0,2$  mmol/kg KG) entspricht. Bei einem adipösen Patienten (BMI=30,8) konnte die gewünschte Untersuchung mit Gadolinium nicht durchgeführt werden, da die Bildqualität auch mit dem verwendeten 1 molaren Gadobutrol zu schlecht war. Der Patient musste aus der Studie ausgeschlossen werden.

Nicht zuletzt muss der Kostenaspekt berücksichtigt werden. Gadolinium ist etwa 6mal so teuer wie konventionelle jodhaltige Kontrastmittel. Diese Kosten könnten durch verkürzte Liegezeiten der Patienten aufgrund einer geringeren Inzidenz an postexpositionellen Komplikationen ausgeglichen werden, was jedoch durch unsere Studie zumindest in Frage gestellt wird.

Allerdings muss die geringe Anzahl an Patienten berücksichtigt werden. Aus unseren Ergebnissen lassen sich lediglich Trends ablesen, die jedoch in Einklang mit den jetzt öfter beschriebenen Bedenken gegenüber einem kritiklosen Einsatz von Gadolinium bei niereninsuffizienten Patienten insbesondere in höheren Dosen stehen. Als erster prospektiver, randomisierter Studie kommt unserer Untersuchung eher Pilotcharakter zu. Um zu abschließenden Ergebnissen zu kommen sind weitere Untersuchungen nötig.

## **4.3 Hormone und Enzyme**

### **4.3.1 Renin**

Der Testsatz RENIN MAIA von BioChem erfasst ohne Verdünnung einen Messbereich von 0,033 bis 25 ng/ml. Die Sensitivität ist definiert als der kleinste von Null unterscheidbare Wert und liegt dabei für diesen Assay bei 0,033 ng/ml. Die Spezifität wurde geprüft, indem zu messenden Plasmaproben potenziell kreuzreagierende Substanzen zugesetzt wurden. Die Kreuzreaktion wurde nach

Abraham ( $x/y \times 100$ ) berechnet, wobei x und y die Menge von Angiotensin I und der kreuzreagierenden Substanz sind, die die Bindung um 50 % reduziert.

Das Renin-Angiotensin-System stellt eine hormonelle Kaskade dar, die von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Die Reninausschüttung ist erhöht während der Schwangerschaft, bei Hyponatriämie, in aufrechter Haltung und unter Einnahme diverser Medikamente: Diuretika, orale Kontrazeptiva, Adrenalin, Vasodilatoren, Spironolacton, Progesteron u.a.). Die Reninausschüttung ist erniedrigt bei liegender Position, Hypernatriämie, höherem Lebensalter und unter Einnahme von L-DOPA,  $\alpha$ -Methyl-DOPA, Propranolol, Reserpin, Clonidin u.a. Außerdem unterliegt die Reninaktivität einer zirkadianen Rhythmik mit Spitzenwerten am Morgen. Da bei dieser Studie keine einheitlichen Voraussetzungen bzgl dieser Faktoren bei den Patienten hergestellt werden konnten, wurde auf eine weitergehende Auswertung der Ergebnisse verzichtet.

#### **4.3.2 Angiotensin II**

Die Sensitivität des Assays Angiotensin II-RIA von DRG Diagnostics liegt bei 2 Standardabweichungen vom Nullstandard und damit bei 0,93 pmol/l. Die Spezifität des Assays wurde wiederum mit der Abraham-Methode bestimmt.

Angiotensin II entsteht im Rahmen des Renin-Angiotensin-Systems aus Angiotensin I durch das Angiotensin converting enzyme (ACE). Da die Entstehung von Angiotensin I wiederum von Renin gesteuert wird, unterliegt die Angiotensin II-Aktivität den gleichen äußeren Einflüssen wie die Plasminogenaktivität.

#### **4.3.3 Endothelin**

Endothelin ist ein vasokonstringierendes Hormon, das nach Kontrastmittelapplikation vermehrt nachgewiesen werden kann [20, 43]. Durch tierexperimentelle Studien konnte ein nephroprotektiver Effekt von Endothelinantagonisten bei Kontrastmittelexposition nachgewiesen werden [77]. Diese Beobachtung legt nahe, dass eine erhöhte Endothelinausschüttung als Antwort auf die Kontrastmittelexposition der Niere erfolgt. Dadurch wird wiederum die renale Hämodynamik ungünstig beeinflusst. In unserer Studie

wurden in beiden Gruppen erhöhte Endothelinspiegel festgestellt, das Ergebnis konnte jedoch aus weiter oben genannten Gründen nicht statistisch ausgewertet werden.

#### **4.3.4 NAG (N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase)**

NAG dient als sensitiver, aber nicht spezifischer Marker für Schäden am Tubulussystem. In Studien hat sich gezeigt, dass die Ausscheidung von NAG durch alle gängigen Röntgenkontrastmittel in unterschiedlichem Ausmaß erhöht wird (von 17% bis 3000%). Dieser Effekt lässt sich größtenteils auf die Hyperosmolarität von Kontrastmitteln zurückführen. [20, 40].

Bei unseren Patienten konnte ein Anstieg der NAG-Exkretion im Urin beobachtet werden.

---

## 5 Zusammenfassung

Die Kontrastmittelnephropathie stellt im klinischen Alltag aufgrund der zunehmenden Diagnostik ein immer wiederkehrendes Problem dar. Je nach Definition und untersuchtem Patientengut kann eine Inzidenz von bis zu 90% nachgewiesen werden, insbesondere bei Diabetikern oder Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung. Der Suche nach alternativen, nierenschonenden Kontrastmitteln kommt damit eine wichtige Bedeutung zu. In der vorliegenden Studie sollten daher unter kontrollierten, randomisierten, einfach blinden Bedingungen ein konventionelles, jodhaltiges Kontrastmittel (Omnipaque® 350) und ein gadoliniumhaltiges Kontrastmittel (Magnevist® bzw. Gadovist®) im Hinblick auf die Nephrotoxizität im Einsatz bei Angiographien verglichen werden.

Es wurden insgesamt 21 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin >2,0 mg/dl bzw. geschätzte Clearance <40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) untersucht. Als Ausschlusskriterium galt ein Serumkreatininwert von 5,8 mg/dl. Alle Patienten erhielten im Rahmen einer Angiographie Kontrastmittel. Sie wurden anonym entweder der Iohexolgruppe (n=11) oder der Gadoliniumgruppe (n=10) zugeteilt. Die maximalen Kontrastmittelmengen wurden auf 120 ml Magnevist® bzw. 60 ml Gadovist® und 200 ml Omnipaque® 350 festgelegt.

Im Anschluss an die Kontrastmitteluntersuchung wurde bei allen Patienten am selben Tag und 2 Tage später die GFR mit Hilfe der Iohexol-Clearance (Renalyzer PRX90, Provalid AB, Lund, Schweden) gemessen und die Hormone Angiotensin II, Renin und Endothelin sowie NAG (β-N-Acetyl-Glucosaminidase) bestimmt.

Die GFR fiel in der Gadoliniumgruppe in signifikantem Maß von ursprünglich 31 ± 21 ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf 21 ± 21 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p<0,05). Ebenso fiel sie in der Iohexolgruppe in signifikantem Maß von 29 ± 11 ml/min/1,73m<sup>2</sup> auf

$19 \pm 11$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$  ( $p < 0,05$ ). Dabei ergaben sich jedoch für die Minderung der GFR keine signifikanten Unterschiede zwischen der Iohexolgruppe und der Gadoliniumgruppe ( $p > 0,05$ ).

In beiden Gruppen trat bei 5 Patienten ein akutes Nierenversagen auf, womit zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied besteht ( $p > 0,05$ ). Dabei war das akute kontrastmittelinduzierte Nierenversagen als Abfall der GFR um  $>50\%$  innerhalb von 48 Stunden nach KM-Gabe definiert.

Die eingesetzten Kontrastmittelmengen betragen in der Gadoliniumgruppe  $47 \pm 27$  ml ( $0,57 \pm 0,16$  mmol/kgKG) und  $45 \pm 26$  ml ( $0,58 \pm 0,3$  mmol/kgKG) in der Iohexolgruppe. Es konnte in beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen applizierter Kontrastmittelmenge und Abfall der GFR festgestellt werden ( $p > 0,05$ ).

Verschiedenen Studien zeigen, dass sich Gadolinium nicht für alle Untersuchungen eignet. Gerade in Gefäßen mit einem hohen Flow wird bei geringen Mengen kein ausreichender Kontrast erzielt. Es bleibt in diesen Fällen zu erwägen, ob nicht mit geringen Mengen eines jodhaltigen Kontrastmittels, die diagnostisch verwertbare Bilder liefern, ein besserer Schutz der Niere erzielt werden kann.

In unserer Studie konnten wir keinen Vorteil von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bezüglich der Nephrotoxizität im Einsatz bei Angiographien gegenüber konventionellen jodhaltigen Kontrastmitteln nachweisen.

Aufgrund der geringen Fallzahl sind zur Verifizierung dieser Ergebnisse weitere Studien erforderlich. Es hat sich jedoch gezeigt, dass auch gadoliniumhaltige Kontrastmittel für niereninsuffiziente Patienten nicht ungefährlich sind und daher nicht bedenkenlos eingesetzt werden sollten.

---

## 6 Anhang

### 6.1 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
SD	standard deviation (Standardabweichung)
NaCl	Natriumchlorid
IL	Interleukin
TNF	Tumornekrosefaktor
ADH	Antidiuretisches Hormon
PAF	Plättchen aktivierender Faktor
ATP	Adenosintriphosphat
NO	Stickstoffmonoxid
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid (Äthylendiamintetraessigsäure)
KG	Körpergewicht
p.i.	post infusionem
KM	Kontrastmittel
L-DOPA	Levodopa

## 6.2 Dokumentationsbögen

### Patientendaten

Name: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

Größe: \_\_\_\_\_ cm

Krea:

Vorerkrankungen:

Medikation:

### Iohexol-Clearance

Name: \_\_\_\_\_ Geb.-Datum: \_\_\_\_\_

Gewicht (kg): \_\_\_\_\_ Größe (cm): \_\_\_\_\_ Krea: \_\_\_\_\_

Datum der Angiographie:

KM: \_\_\_\_\_ Konz: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_ ml Uhrzeit: \_\_\_\_\_

KM: \_\_\_\_\_ Konz: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_ ml Uhrzeit: \_\_\_\_\_

KM: \_\_\_\_\_ Konz: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_ ml Uhrzeit: \_\_\_\_\_

KM: \_\_\_\_\_ Konz: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_ ml Uhrzeit: \_\_\_\_\_

KM: \_\_\_\_\_ Konz: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_ ml Uhrzeit: \_\_\_\_\_

KM: \_\_\_\_\_ Konz: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_ ml Uhrzeit: \_\_\_\_\_

KM: \_\_\_\_\_ Konz: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_ ml Uhrzeit: \_\_\_\_\_

KM: \_\_\_\_\_ Konz: \_\_\_\_\_ Menge: \_\_\_\_\_ ml Uhrzeit: \_\_\_\_\_

BE nach 150 min (2,5 h): \_\_\_\_\_ Uhr

195 min (3,25h): \_\_\_\_\_ Uhr

240 min (4h): \_\_\_\_\_ Uhr

**Clearance (Slope):** \_\_\_\_\_ ml /min /1,73m<sup>2</sup>

#### Tag 2:

Iohexol (Omnipaque) 350: \_\_\_\_\_ ml um \_\_\_\_\_ Uhr

BE nach 150 min (2,5 h): \_\_\_\_\_ Uhr

195 min (3,25h): \_\_\_\_\_ Uhr

240 min (4h): \_\_\_\_\_ Uhr

**Clearance (Slope):** \_\_\_\_\_ ml /min /1,73m<sup>2</sup>

## Laborwerte

Name: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**Blut:** Leukos \_\_\_\_\_

Erys \_\_\_\_\_

Hb \_\_\_\_\_

Hk \_\_\_\_\_

Thrombo \_\_\_\_\_

Quick \_\_\_\_\_

INR \_\_\_\_\_

PTT \_\_\_\_\_

Na \_\_\_\_\_

K \_\_\_\_\_

Ca \_\_\_\_\_

Phosphat \_\_\_\_\_

Ges. Eiweiß \_\_\_\_\_

Krea \_\_\_\_\_

Harnstoff \_\_\_\_\_

Harnsäure \_\_\_\_\_

AP \_\_\_\_\_

GPT \_\_\_\_\_

GOT \_\_\_\_\_

LDH \_\_\_\_\_

$\gamma$ -GT \_\_\_\_\_

Lipase \_\_\_\_\_

FT4 \_\_\_\_\_

TSH \_\_\_\_\_

### Hormone:

Angiotensin II \_\_\_\_\_

Endothelin \_\_\_\_\_

**Urin:** Eiweiß \_\_\_\_\_

Glucose \_\_\_\_\_

Bilirubin \_\_\_\_\_

ph \_\_\_\_\_

Leukos \_\_\_\_\_

Nitrit \_\_\_\_\_

Aceton \_\_\_\_\_

Hb \_\_\_\_\_

$\alpha$ 1-Mikroglobulin \_\_\_\_\_

$\beta$ 2- Mikroglobulin \_\_\_\_\_

### Sammelurin:

Kreatinin \_\_\_\_\_

Harnstoff \_\_\_\_\_

Eiweiß \_\_\_\_\_

Albumin \_\_\_\_\_

Na \_\_\_\_\_

Krea-Clearance \_\_\_\_\_

Renin \_\_\_\_\_

NAG \_\_\_\_\_

---

## 7 Literatur

- [1] **Arsenault TM, King BF, Marsh JW, Goodman JA, Weaver AL, Wood CP, Ehman RL.** Systemic Gadolinium Toxicity in Patients with Renal Insufficiency and Renal Failure: retrospective analysis of an Initial experience.  
Mayo Clin. Proc. 1996; 71:1150-1154
- [2] **Aurell M.** Accurate and feasible measurement of GFR – is the iohexol clearance the answer?  
Nephrol. Dial. Transplant. 1994; 9:1222-1224
- [3] **Bach R, Jung F.** Optimales Röntgenkontrastmittel für die ambulante Koronarangiographie aus mikrozirkulatorischer Sicht.  
Herz 1998; 23:35-41
- [4] **Barrett BJ, Carlisle EJ.** Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media.  
Radiology 1993; 188:171-178
- [5] **Beeri R, Symon Z, Brezis M, Ben –Sasson A, Baehr PH, Rosen S, Zager RA.** Rapid DNA fragmentation from hypoxia along the thick ascending limb of rat kidneys.  
Kidney Int. 1995; 47:1806-1810
- [6] **Bellin MF, Deray G, Assogba U, Auberton E, Ghany F, Dion-Voirin E, Jacobs C, Grellet J.** GD-DOTA: Evaluation of its Renal Tolerance in Patients with Chronic Renal Failure.  
Magn. Reson. Imag. 1992; 10:115-118
- [7] **Bohle A, Christensen J, Kokot F, Osswald H, schubert B, Kendziorra H, Pressler H, Marcovic Lipkovski J.** Acute renal failure in man: New aspects concerning pathogenesis. A morphometric study.  
Am. J. Nephrol. 1990; 10:374-388

- 
- [8] **Boijesen M, Granerus G, Jacobsson L, Bjorneld L, Aurell M, Tylen U.** Glomerular filtration rate estimated from a single plasma sample after contrast enhanced radiological examinations.  
Clin. Physiol. 1988; 8:309-316
- [9] **Bourin M, Laporte V, Guenzet I.** Pharmacokinetic study of ioxaglate, a low osmolality contrast medium, in patients with renal failure.  
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1986; 24:614-621
- [10] **Brezis M, Heyman SN, Dinour D, Epstein FH, Rosen S.** Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolate and intact rat kidneys.  
J. Clin. Invest. 1991; 88:390-395
- [11] **Brillet G, Dubois M, Beaufile H, Bourbouze R, Deray G.** Renal Tolerance of gadolinium-DOTA and gadolinium-DTPA in rats.  
Invest. Radiol. 1994, 29:352-354
- [12] **Brown PWG, Haylor JL, Morcos SK, El Nahas AM.** The functional effects of gadolinium DTPA on the isolated perfused rat kidney.  
Europ. J. of Radiology 1993; 16:85-89
- [13] **Byrd L, Sherman RL.** Radiocontrast-induced acute renal failure; a clinical and pathological review.  
Medicin 1979; 58:270-279
- [14] **Cacheris WP, Quay SC, Rocklage SM.** The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes.  
Magn. Reson. Imaging 1990; 8:467-481
- [15] **Cantley LG, Spokes K, Clark B, McMahon EG, Carter J, Epstein FH.** Role of endothelin and prostaglandines in radiocontrast-induced renal artery constriction.  
Kidney Int. 1993, 44:1217-1223
- [16] **Cardinal HN, Holdsworth DW, Drangova M, Hobbd BB, Fester A.** Experimental and theoretical x-ray imaging performance comparison of iodine and lanthanide contrast agents.  
Med. Phys. 1993; 20:15-31

- [17] **Caro JJ, Trindade E, McGregor M.** The Risks of Death and of Severe Nonfatal Reactions with High- vs Low-Osmolality Contrast Media: A Meta-analysis.  
AJR 1991; 156:825-832
- [18] **Chang CA.** Magnetic resonance imaging contrast agents design and physicochemical properties of gadodiamide.  
Invest. Radiol. 1993; 28[Suppl]:21-27
- [19] **Cockcroft DW, Gault MH.** Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16:31-41
- [20] **Deuber HJ, Keller F, Schwarz A (Hrsg.).** Nierenfunktion und Arzneimittel; Therapie, Kinetik, Wirkung, Toxizität. 1. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 2001; 262-272
- [21] **Donadio C, Tramonti G, Giordani R, Lucchetti A, Calderazzi A, Sbragia P, Bianchi C.** Glomerular and tubular effects of ionic and nonionic contrast media (diatrizoate and iopamidol).  
Contrib. Nephrol. 1988; 68:212-219
- [22] **Effersøe H, Rosenkilde P, Groth S, Jensen LI, Golman K.** Measurement of renal function with iohexol or a comparison of iohexol, <sup>99m</sup>Tc-DTPA, and <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance.  
Invest. Radiol. 1990; 25:778-782
- [23] **Elmståhl B, Leander P, Nyman U, Chai CM, Almén T, Frennby B.** Nephrotoxicity after renal angiography using iodine and gadolinium contrast media in pigs with renal damage.  
Acad. Radiol. 2002; 9(Suppl2):531-534
- [24] **Erley CM, Duda SH, Schlepckow S, Koehler J, Huppert PE, Strohmaier WL, Bohle A; Risler T, Osswald H.** Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application.  
Kidney Int. 1994; 45:1425-1431

- 
- [25] **Erley CM, Duda SH, Scholtes B, Rehfuss D, Müller C, Bock C, Jurmann MJ; Osswald H, Risler T.** Prävention der Kontrastmittelnephropathie (KMN) durch Theophyllin bei Patienten mit Niereninsuffizienz.  
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 1996; 25:402
- [26] **Erley CM, Heyne N, Burgert K, Langanke J, Risler T, Osswald H.** Prevention of radiocontrast induced nephropathy by adenosine antagonists in rats with chronic nitric oxide deficiency.  
J. Am. Soc. Nephrol. 1997; 8:1125-1132
- [27] **Erley CM, Bader BD, Berger ED, Vochazer A, Jorzik JJ, Dietz K, Risler T.** Plasma clearance of iodine contrast media as a measure of glomerular filtration rate in critically ill patients.  
Crit. Care Med. 2001; 29:1544-1550
- [28] **Frennby B, Sterner G, Almén T, Hagstam KE, Hultberg B, Jacobsson L.** The use of iohexol clearance to determine GFR in patients with severe chronic renal failure  
Clin.Nephrol 1995; 43:35-46
- [29] **Gaspari F, Perico N, Matalone M.** Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration.  
J. Am. Soc. Nephrol. 1995; 6:257-263
- {30} **Gaspari F, Guerini E, Perico N, Mosconi L, Ruggeneti P, Remuzzi G.** Glomerular filtration rate determined from a single plasma sample after intravenous iohexol injection: Is it reliable?  
J. Am. Soc. Nephrol. 1996; 7:2689-2693
- [31] **Gaspari F, Perico N, Matalone M.** Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease.  
J. Am. Soc. Nephrol. 1998; 9:310-313
- [32] **Gemery J, Idelson B, Reid S, Yucel EK, Pagan-Marin H, Ali S, Casserly L.** Acute Renal Failure After Arteriography with a Gadolinium-Based Contrast Agent.  
AJR 1998; 171:1277-1278

- [33] **Gemmete JJ, Forauer AR, Kazanjian S, Dasika N, Williams DM, Cho K.** Safety of large volume gadolinium angiography.  
J. Vasc. Interv. Radiol. 2001; 12:28
- [34] **Gierada DS, Bae KT.** Gadolinium as a CT contrast agent: assessment in a porcine model.  
Radiology 1999; 210:829-834
- [35] **Goldstein HA, Kashanian FK, Blumetti RF, Holyoak WL, Hugo FP, Blumenfield DM.** Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in U.S. clinical trials.  
Radiology 1990; 174:17-23
- [36] **Gomes AS, Lois JF, Baker JD, McGlade CT, Hartzman S.** Acute renal dysfunction in high-risk patients after angiography: comparison of ionic and non-ionic media.  
Radiology 1989; 170:65-68
- [37] **Haller C, Kübler W.** Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie: Pathogenese, Klinik, Prophylaxe.  
Dtsch. Med. Wschr. 1999; 124:332-336
- [38] **Hammer FD, Malaise J, Goffette PP, Mathurin P.** Gadolinium Dimeglumine. An Alternative Contrast Agent for Digital Subtraction Angiography in Patients With Renal Failure.  
Transplantation Proceedings 2000; 32:432-433
- [39] **Harkonen S, Kjellstrand CM.** Exacerbation of diabetic renal failure following intravenous pyelography.  
Am. J. Med. 1977; 63:939
- [40] **Haustein J, Niendorf HP, Krestin G, Louton T, Schumann-Giampieri G, Clauß W, Junge W.** Renal Tolerance of Gadolinium-DTPA/Dimeglumine in Patients with Chronic Renal Failure.  
Invest. Radiol. 1992; 27:153-156

- 
- [41] **Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S.** Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin.  
Kidney Int. 1991; 40:632-642
- [42] **Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Rosen S.** Effect of glycine and hypertrophy on renal outer medullary hypoxic injury in ischemia reflow and contrast nephropathy.  
Am. J. Kidney. Dis. 1992a; 19:578-586
- [43] **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. 1992b; 3:58-65
- [44] **Hizoh S, Sträter J, Schick CS, Kübler W, Haller C.** Radiocontrastinduced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity.  
Nephrol. Dial. Transplant. 1998; 13:911-918
- [45] **Hou SH, Bushinski DA, Wish JB, Cohann JJ, Harrington JT.** Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study.  
Am. J. Med. 1983; 74:243-248
- [46] **Humes HD, Hunt DA; White MD.** Direct toxic effect of the radiocontrast agent diatrizoate on renal proximal tubule cells.  
Amer. J. Phys. 1987; 252:F246-255
- [47] **Hunter JV, Kind PRN.** Nonionic iodinated contrast media: potential renal damage assessed with enzymuria.  
Radiology 1992; 183:101-104
- [48] **Jakobson JA, Berg KJ, Waaler A, Andrew E.** Renal effects of iodixanol in healthy volunteers and patients with severe renal failure.  
Acta Radiol. Suppl.1995; 399:191-195

- [49] **Jevnikar AM, Finnie KJC, Dennis B, Plummer DT, Avila A, Linton AL.** Nephrotoxicity of High- and Low-Osmolality Contrast Media. *Nephron* 1988; 48:300-305
- [50] **Jordan RM, Mintz RD.** Fatal reaction to gadopentate dimeglumine. *AJR* 1995; 164:743-744
- [51] **Kalinowski M, Kress O, Wels T, Alfke H, Klose KJ, Wagner HJ.** X-Ray digital Subtraction Angiography With 1 mol/L Gadobutrol. Results From a Comparative Porcine Study with Iodinated Contrast Agents. *Invest. Radiol.* 2002; 37:254-262
- [52] **Kanal E, Shellock FG.** Safety manual on magnetic resonance imaging contrast agents. Cedar Knolls, NJ: Lippincott-Raven Health Care, 1996
- [53] **Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT, Womack KA, McCoy CD; Katholi CR, Mosew HW, Mishkel GJ, Lucore CL, Holloway RM, Miller BD, Woodruff RC, Dove JT, Mikell FL, Schneider JA.** Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195:17-22
- [54] **Kaufman JA, Geller SC, Waltman AC.** Renal Insufficiency: Gadopentetate dimeglumine as a Radiographic Contrast Agent during Peripheral Vascular Interventional Procedures. *Radiology* 1996; 198:579-581
- [55] **Kaufman JA, Hu S, Geller SC, Waltman AC.** Selective Angiography of the Common Carotid Artery with Gadopentetate dimeglumine in a Patient with Renal Insufficiency. *AJR* 1999, 172:1613-1614
- [56] **Kerstein MD, Puyau FA.** Value of periangiography hydration. *Surgery* 1984; 96(5):919-921

- 
- [57] **Khoury GA Hopper JC, Varghese Z.** Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast material in digital vascular imaging and selective renal arteriography.  
The British Journal of Radiology 1983; 56:631-635
- [58] **Kinno Y, Odagiri K, Andoh K, Itoh Y, Tarao K.** Gadopentate dimeglumine as an Alternative Contrast Material for Use in Angiography.  
AJR 1993; 160:1293-1294
- [59] **Krestin GP, Schumann-Giampieri G, Haustein J, Friedmann G, Neufang KFR, Clauß W, Stöckl B.** Functional dynamic MRI, pharmacokinetics and safety of Gd-DTPA in patients with impaired renal function.  
Eur. Radiol. 1992; 2:16-23
- [60] **Lackner K, Krahe T, Götz R, Haustein J** The dialysability of Gd-DTPA.  
In: Bydder G, Felix R, Bücheler E, Drayer BP, Niendorf HP, Takahashi M, Wolf KJ et al. Contrast Media in MRI. Bussum: Medicom Europe 1990,321-326
- [61] **Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH.** Radiocontrast-associated Renal Dysfunction: A Comparison of Lower-Osmolality and Conventional High Osmolality Contrast Media.  
AJR 1991; 157:59-65
- [62] **Lindblad HG, Berg UB.** Comparative evaluation of iohexol and inulin clearance for glomerular filtration rate determinations.  
Acta Paediatr. 1994; 83:418-422
- [63] **Liss P, Nygren A, Olsson U, Ulfendahl HR, Erikson U.** Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney.  
Kidney Int. 1996; 49:1268-1275
- [64] **Marenzi G, Bartorelli AL.** Recent advances in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy.  
Curr. Opin. Crit. Care 2004; 10(6):505-509

- [65] **Matchett WJ, McFarland DR, Russel DK, Sailors DM, Moursi MM.** Azotemia: Gd-DTPA as Contrast agent at digital Subtraction Angiography.  
Radiology 1996; 210:569-571
- [66] **Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Hollemann JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton Ca 3<sup>rd</sup>, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP.** Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial.  
JAMA 2004; 291(19):2328-2334
- [67] **Messana JM, Cieslinski DA, Nguyen VD, Humes HD.** Comparison of the toxicity of the radiocontrast agents iopamidol and diatrizoate to rabbit renal proximal tubule cells in vitro.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988; 244:1139-1144
- [68] **Moreau JF, Droz D, Sabto J, Jungers P, Kleinknecht D, Hinglais N, Michel JR.** Osmotic nephrosis induced by water soluble triiodinated contrast media in man.  
Radiology 1975; 115:329-336
- [69] **Murphy KJ, Brunberg JA, Cohan RH.** Adverse Reactions to Gadolinium contrast Media: A review of 36 Cases.  
AJR 1996; 167:847-849
- [70] **Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA.** Clinical safety of Gadopentetate Dimeglumine.  
Radiology 1995; 196:439-443
- [71] **Niendorf HP, Dinger JC, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauß W.** Tolerance data of Gd-DTPA: a Review.  
Eur. J. Radiol. 1991; 13:15-20
- [72] **Niendorf HP, Haustein J, Cornelius I, Alhassan A, Clauß W.** Safety of gadolinium-DTPA: extended clinical experience.  
Magn. Reson. Med. 1991; 22:222-228

- 
- [73] **Nilsson-Ehle P, Grubb A.** New markers for the determination of GFR: Iohexol clearance and cystatin C serum concentration.  
Kidney Int. 1994; 46(Suppl.47):17-19
- [74] **Nussbaum ES, Casey SO, Sebring LA, Madison MT.** Use of gadolinium as an intraarterial Contrast agent in DSA of the cervical carotid arteries and intra-cranial circulation.  
J. Neurosurg. 2000; 92:881-883
- [75] **Nyman U, Elmståhl B, Leander P, Nilsson M, Golman K, Almén T.** Are Gadolinium-Based Contrast Media really Safer than iodinated Media for Digital Subtraction Angiography in Patients with azotemia?  
Radiology 2002; 223:311-318
- [76] **Nyman U, Elmståhl B, Leander P, Nilsson M, Golman K, Almén T.** Commentary on the Viewpoint of Spinosa et al.  
Radiology 2002; 223:326-327
- [77] **Oldroyd SD, Haylor JL, Morcos SK.** Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on the renal response to contrast media.  
Radiology 1995; 196:661-665
- [78] **O'Reilly PH, Brooman PJ, Martin PJ, Pollard AJ, Farah NB, Mason GC.** Accuracy and reproducibility of a new contrast clearance method for the determination of glomerular filtration rate.  
Br. Med. J. 1986; 293:234-236
- [79] **Osswald H, Gleiter C.** Renal effects of adenosine: possible consequences for kidney transplantation.  
Zentralbl. Chir. 1993; 118:90-102
- [80] **Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ.** Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. A prospective controlled study.  
New. Engl. J. Med. 1989; 320:139-143

- [81] **Puttagunta NR, Gibby WA, Puttagunta VL.** Comparative transmetallation kinetics and thermodynamic stability of gadolinium-DTPA bi-glucosamide and other magnetic resonance imaging contrast media.  
Invest. Radiol. 1996; 31:619-624
- [82] **Prince MR, Arnoldus C, Frisoli JK.** Nephrotoxicity of High-Dose Gadolinium compared with Iodinated Contrast.  
J. Magn. Reson. Imaging 1996; 2:162-166
- [83] **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.  
Kidney Int. 1995; 47:254-261
- [84] **Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S.** Contrast-media associated nephrotoxicity.  
Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 1996; 5:127-133
- [85] **Schenker MP, Solomon JA, Roberts DA.** Gadolinium Arteriography Complicated by Acute Pancreatitis and Acute Renal Failure.  
J. Vasc. Interv. Radiol. 2001; 12(3):393
- [86] **Schild HH, Weber W, Boeck E, Mildenerger P, Strunk H, Düber C, Grebe P, Schadmand-Fischer S, Thelen M.** Gadolinium-DTPA (Magnevist®) als Kontrastmittel für die arterielle DAS.  
Fortschr. Röntgen 1994; 160(3):218-221
- [87] **Schmitz SA, Wagner S, Schuhmann-Giampieri G, Wolf KJ.** Evaluation of gadobutrol in a rabbit model as a new lanthanide contrast agent for computed tomography.  
Invest. Radiol. 1995; 30:644-649
- [88] **Schuhmann-Giampieri G, Krestin G.** Pharmacokinetics of Gd-DTPA in Patients with Chronic Renal Failure.  
Invest. Radiol. 1991; 26:975-979

- 
- [89] **Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS.** Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and a ionic radiographic contrast agent.  
New Engl. J. Med. 1989; 320:149-153
- [90] **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.  
New Engl. J. Med. 1994; 331:1416-1420
- [91] **Spinosa DJ, Hartwell GD, Angle JF.** Optimizing imaging technique for gadolinium contrast angiography.  
J. Vasc. Interv. Radiol. 1998; 9(Suppl.1):192
- [92] **Spinosa DJ, Matsumoto A, Hagspiel K, Angle JF; Hartwell G.** Gadolinium-Based Contrast Agents in Angiography and Interventional Radiology.  
AJR 1999; 173:1403-1409
- [93] **Spinosa DJ, Angle JF, Hagspiel KD.** Feasibility of Gadodiamide compared with Dilute Iodinated Contrast Material for Imaging of the Abdominal Aorta and Renal Arteries.  
J. Vasc. Interv. Radiol. 2000a; 11:733-737
- [94] **Spinosa DJ, Kaufmann JA, Hartwell GD.** Commentary on the Viewpoint of Nyman et al.  
Radiology 2002a; 223:328-329
- [95] **Spinosa DJ, Kaufmann JA, Hartwell GD.** Gadolinium Chelates in angiography and Interventional Radiology: A Useful alternative to Iodinated Contrast Media for Angiography.  
Radiology 2002b; 223:319-325
- [96] **Sterner G, Frennby B, Hultberg B, Almén T.** Iohexol Clearance for GFR-determination in renal failure – single or multiple plasma sampling?  
Nephrol. Dial. Transplant. 1996; 11:521-525

- [97] **Tervahantiala P.** Contrast media induced renal tubular vacuolization after dehydration. A light and electron microscopic study in rats. Invest. Radiol. 1992; 27:114-118
- [98] **Terzi C, Socmen S.** Acute pancreatitis induced by magnetic-resonance-imaging contrast agent. Lancet 1999; 354:1789-1790
- [99] **Thadhani R, Pascual M, Bonventre J.** Acute renal failure. New Engl. J. Med. 1996; 334:1448-1460
- [100] **Tombach B, Bremer C, Reimer P, Kisters K, Schaefer RM, Geens V, Heindel W.** Renal Tolerance of a Neutral Gadolinium Chelate (gadobutrol) in Patients with Chronic Renal Failure: Results of a Randomized Study. Radiology 2001; 218:651-657
- [101] **Tombach B, Bremer C, Reimer P, Matzkies F, Schaefer RM, Ebert W, Geens V, Eisele J, Heindel W.** Using Highly Concentrated Gadobutrol as an MR Contrast agent in Patients Also Requiring Hemodialysis. Safety and Dialysability. AJR 2002; 178:105-109
- [102] **Tombach B, Heindel W.** Value of 1,0-M gadoliniumchelates: Review of preclinical and clinical data on gadobutrol. Eur. Radiol. 2002; 12(6):1550-1556
- [103] **Tweedle MF, Hagan JJ, Kumar K, Mantha S, Chang CA.** Reaction of gadolinium chelates with endogenously available ions. Magn. Reson. Imaging 1991; 9:409-415
- [104] **Tweedle MF, Wedeking P, Kumar K.** Biodistribution of radiolabeled, formulated gadopentetate, gadoteridol, gadoterate, and gadodiamide in mice and rats. Magn. Reson. Imaging 1995; 30:372-380
- [105] **Unger EC, Fritz TA, Tilcock C, New TE.** Clearance of Liposomal Gadolinium: In Vivo Decomplexation. J. Magn. Reson. Imaging 1991; 1:689-693

- 
- [106] **Vari RC, Natarajan LA, Whitescarven SA, Jackson BA; Ott CE.** Induction, prevention and mechanisms of contrast media induced acute renal failure.  
Kidney Int. 1988; 33:699-707
- [107] **Wagner HJ, Storck M.** Endovaskuläre stentgraftgestützte Exklusion eines infrarenalen Aortenaneurysmas mit Gadolinium als Kontrastmittel bei Niereninsuffizienz.  
Dtsch. Med. Wschr. 2001; 126:616-620
- [108] **Wagner HJ, Kalinowski M, Klose KJ, Alfke H.** The use of Gadolinium Chelates for X-Ray Digital Subtraction Angiography.  
Invest. Radiol. 2001; 36:257-265
- [109] **Wedeking P, Kumar K, Tweedle MF.** Dissociation of gadoliniumchelates in mice: relationship to chemical characteristics.  
Magn. Reson. Imaging 1992; 10:641-648
- [110] **Weinstein JM, Heyman S, Brezis M.** Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy.  
Nephron 1992; 62:413-415
- [111] **Weiss KL, Jhaveri HS.** Severe anaphylactoid reaction after IV Gd-DTPA.  
Magn. Reson. Imaging 1990; 8(Suppl.1):81
- [112] **Yee DC, Zaetta JM.** Optimization of gadolinium angiography.  
J. Vasc. Interv. Radiol. 1998; 9(Suppl.1):192

---

Teile dieser Arbeit wurden unter folgendem Titel veröffentlicht:

**Erley CM, Bader BD, Berger ED, Tuncel N, Winkler S; Tepe G, Risler T, Duda S.** Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotemic patients.  
Nephrol Dial Transplant 2004; 19(10): 2526-31

---

## 8 Danksagung

Diese Arbeit konnte nur mit der tatkräftigen Unterstützung und Hilfe etlicher Personen entstehen. Ihnen möchte ich auf diesem Weg sehr herzlich danken:

-Frau Prof. Dr. C. M. Erley für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas, die ausgezeichnete, engagierte Betreuung und Unterstützung und die anregenden Gespräche im Doktorandenkreis,

-Frau Dr. B. Bader für eine in jeder Hinsicht hervorragende und sehr engagierte, motivierende Betreuung (auch nach dem Nachtdienst) und für die schnelle Durchsicht und Korrektur des Manuskripts,

-Frau R. Pfau für die genaue Aufzeichnung der Daten während der Kontrastmitteluntersuchungen,

-Herrn Dr. C. König für die Durchführung der Untersuchungen mit Gadolinium,

-Herrn PD Dr. S. Duda für die Organisation innerhalb der Röntgenabteilung,

-Frau J. Smykowski für die Unterstützung im Labor und die Bestimmung etlicher Labordaten,

-Herrn C. Meisner für die Beratung bei der statistischen Auswertung,

-Herrn S. Rossmann für die tatkräftige Hilfe bei Problemen mit dem Renalyzer zu jeder Tages- und Nachtzeit,

-meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben,

-meinem Freund Marc für die liebevolle Unterstützung.

Mein besonderer Dank gilt den Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben und etliche Blutabnahmen über sich ergehen ließen.

Insbesondere möchte ich mich bei Nurdan Tuncel für die gute Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung bedanken.

---

## 9 Lebenslauf

### Sabine Winkler

**geboren am:** 14. Februar 1974  
**in:** Stuttgart  
**Eltern:** Hans-Dieter Winkler, geb. 04. 09 1940, Studiendirektor  
Christel Winkler, geb. Kraus, geb. 20. 04. 1942, Lehrerin  
**Geschwister:** Andreas Winkler, geb. 21. 03. 1972, Musiker

### Schulische Ausbildung

1980 – 1984 Besuch der Pragschule Stuttgart  
1984 – 1993 Besuch des Gymnasiums Königin-Katharina-Stift  
27.05.1993 Abitur in Stuttgart

### Studium

10/1994 Beginn des Studiums der Architektur an der Universität Stuttgart  
23.09.1996 Vordiplom in Stuttgart  
02 – 04/1998 Krankenpflegepraktikum am Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart  
04/1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen  
27.03.2000 Ärztliche Vorprüfung  
17.09.2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
04.04.2003 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
07.05.2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
ab 07/2004 Tätigkeit als Ärztin im Praktikum an der Universitätsklinik Carl-Gustav-Carus Dresden, Institut und Poliklinik für Radiologische Diagnostik, Prof. Dr. M. Laniado

---

## **Famulaturen**

- 08/1999 Orthopädische Klinik Paulinenhilfe, Prof. Dr. Aldinger,  
Dr. Marquardt, Stuttgart
- 07 – 08/2000 Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung Innere Medizin III,  
Prof. Dr. T. Risler
- 02 – 03/2001 Radiologische Klinik der Universität Tübingen,  
Prof. Dr. C. Claussen
- 09 – 10/2001 Gemeinschaftspraxis für Kinder-, Allgemein- und  
Unfallchirurgie,  
Dres. Frunder, Clausner, Rauscher, Kornblum, Tübingen
- 08 – 09/2002 Rockhampton Base Hospital, Medical Section,  
Dr. Schoeman, Rockhampton, Queensland, Australien

## **Praktisches Jahr**

- Städtisches Krankenhaus Friedrichshafen
- 04 – 08/2003 Institut für Radiologie und Nuklearmedizin,  
PD Dr. I. K. Tesdal
- 08 – 10/2003 Innere Medizin, Abteilung Gastroenterologie,  
Prof. Dr. H. Lorenz-Meyer
- 10 – 12/2003 Innere Medizin, Abteilung Kardiologie, PD Dr. D. Jäger
- 12/2003 – 01/2004 Unfallchirurgie, PD Dr. E. Winter
- 01 – 02/2004 Allgemeinchirurgie, PD Dr. P. Vogel

## **Tätigkeiten während des Studiums**

- 09/1999 – 02/2000 Anatomisches Institut der Universität Tübingen  
Anatomieseminar für Erstsemester
- 01-03, 09–12/2002 Fakultät f. Biologie der Universität Tübingen,  
Abt. f. Allgemeine Genetik, Prof. Dr. Hemleben  
Wissenschaftliche Hilfstätigkeit
- 11/2001 – 12//2002 Radiologische Klinik der Universität Tübingen,  
Prof. Dr.C. Claussen  
Wissenschaftliche Hilfstätigkeit