

Aus der medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik (Department)
Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-U. Häring

Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Leiter: Professor Dr. T. Rislér

**Prävention der Kontrastmittelnephropathie bei Patienten
mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung
und Volumenüberladung:
Theophyllin versus Acetylcystein**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

STEPHAN ROßMANN

aus Heidenheim

2009

Aus der medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik (Department)
Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-U. Häring

Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Leiter: Professor Dr. T. Rislér

**Prävention der Kontrastmittelneuropathie bei Patienten
mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung
und Volumenüberladung:
Theophyllin versus Acetylcystein**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

STEPHAN ROßMANN

aus Heidenheim

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. M. Erley
2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Tepe

Für meine Eltern.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
	I.1 Historie	1
	I.2 Kontrastmittel-induzierte Nephropathie	1
	I.3 Ätiologie und Pathogenese	3
	<i>I.3.1 Renale Hämodynamik</i>	4
	<i>I.3.2 Direkte Tubulustoxizität</i>	5
	<i>I.3.3 Tubuläre Obstruktion</i>	6
	I.4 Risikofaktoren	6
	<i>I.4.1 Niereninsuffizienz</i>	7
	<i>I.4.2 Diabetes mellitus</i>	7
	<i>I.4.3 Kontrastmitteleigenschaften</i>	7
	<i>I.4.4 Dehydratation</i>	8
	<i>I.4.5 Herzinsuffizienz</i>	8
	<i>I.4.6 weitere Risikofaktoren</i>	8
	I.5 Prävention	9
	<i>I.5.1 Allgemeine Maßnahmen</i>	9
	<i>I.5.2 Hämodialyse</i>	10
	<i>I.5.3 Diuretika</i>	10
	<i>I.5.4 Mannitol</i>	10
	<i>I.5.5 Vasoaktive Substanzen</i>	10
	<i>I.5.6 Hydratation</i>	11
	<i>I.5.7 Theophyllin</i>	11
	<i>I.5.8 Acetylcystein</i>	11
	I.6 Zielsetzung	12
II.	STUDIENENTWURF	13
	II.1 Teilnahmekriterien	13
	<i>II.1.1 Einschlusskriterien</i>	13
	<i>II.1.2 Ausschlusskriterien</i>	14
	II.2 Studienaufbau	14
	<i>II.2.1 Studienziel</i>	14

II.2.2 Studienablauf	14
III. PATIENTEN UND METHODEN	17
III.1 Patientencharakteristika zu Studienbeginn	17
III.2 Glomeruläre Filtrationsrate	18
III.2.1 Einleitung	18
III.2.2 Bestimmung der GFR	19
III.2.3 GFR-Messung an Studienpatienten	20
III.3 Messung der Hormonaktivität	21
III.4 Sicherheitslaborparameter	23
III.5 Statistik	23
IV. ERGEBNISSE	25
IV.1 Glomeruläre Filtrationsrate	25
IV.2 Serumkreatinin	26
IV.3 Akutes Nierenversagen	26
IV.4 Hormonaktivität	32
V. DISKUSSION	35
ZUSAMMENFASSUNG	41
LITERATURVERZEICHNIS	44
DANKSAGUNG	56
LEBENS LAUF	58

I. EINLEITUNG

I.1 HISTORIE

Die Entdeckung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel in den 1920er Jahren war ein großer Fortschritt in der modernen Medizin. Sie eröffneten damals der radiologischen Diagnostik neue Wege in der Erkennung und Therapie unterschiedlichster Krankheitsbilder und sind heute, nach über 80 Jahren kontinuierlicher Weiterentwicklung und Verbesserung, neben einer Vielzahl verschiedenster Apparate eine unverzichtbare Methode zur Diagnostik und Therapie mannigfaltiger Erkrankungen (69).

Dennoch dürfen die potentiell von diesen Substanzen ausgehenden Gefahren nicht außer Acht gelassen werden. So ist bereits in einer Fallbeschreibung von 1942 der Zusammenhang zwischen der Anwendung jodhaltiger Röntgenkontrastmittel und einem in Folge aufgetretenen Nierenversagen dokumentiert (73).

I.2 KONTRASTMITTEL-INDUZIERTER NEPHROPATHIE

Der Abfall der Nierenfunktion in Zusammenhang mit vorausgegangener parenteraler Applikation von Röntgenkontrastmitteln im Rahmen radiologischer Interventionen wird im klinischen Alltag häufig beobachtet. Je nach Ausprägung der Symptomatik wird dabei von Kontrastmittel-Nephropathie oder Kontrastmittel-induziertem akutem Nierenversagen gesprochen. Per definitionem liegt allerdings nur dann eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie vor, wenn einer Abnahme der Nierenfunktion eine Kontrastmittelexposition vorausgegangen ist und gleichzeitig andere Ursachen

für eine Verschlechterung ausgeschlossen werden können (29).

Zur Quantifizierung der Nierenfunktion bedient man sich verschiedener Parameter. Dabei spielen die Serumkonzentrationen der harnpflichtigen Substanzen Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin die wichtigste Rolle. Die Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) über die Plasmaclearance eines entsprechenden Markers ist eine weitere, sehr exakte Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion.

Trotzdem ist die Definition der Kontrastmittel-Nephropathie bezüglich der Laborwerte in der Literatur uneinheitlich. Gehen einige Autoren bei einer Zunahme der Serumkreatinin-Konzentration um 25 % des Ausgangswertes bzw. einer absoluten Steigerung um $\geq 0,5$ mg/dl ($44,2 \mu\text{mol/l}$) innerhalb 48 Stunden nach Kontrastmittelexposition von einer Kontrastmittel-Nephropathie aus (4;14;48;56;82;86;93;97), so gelten für andere Arbeitsgruppen Anstiege über 50 % des Ausgangswertes bzw. $\geq 1,0$ mg/dl ($88,4 \mu\text{mol/l}$) in den ersten 48 Stunden als Definition (23;37;55;57;71;79). Manche Untersucher sprechen bereits bei einem Anstieg des Serumkreatinins $\geq 0,3$ mg/dl ($26,5 \mu\text{mol/l}$) über die Basiswerte von einer Kontrastmittel-Nephropathie (45;51;66;91).

Trotz dieser teilweise deutlichen Unterschiede in der Grenzwertfindung ist die Kontrastmittel-Nephropathie eine der häufigsten Ursachen für ein im Krankenhaus erworbenes akutes Nierenversagen. Die Inzidenz dieser Erkrankung ist dabei allerdings in verschiedenen Studien und Berichten sehr unterschiedlich. Schuld daran trägt einerseits die uneinheitlich gewählte Definition. Ein weitaus größerer Punkt ist aber die unterschiedliche Disposition der gewählten Patientenkollektive, eine derartige Erkrankung zu entwickeln. Dies hängt maßgeblich von den Vorerkrankungen der untersuchten Probanden und damit von deren Risikoprofil ab. Grundsätzlich lassen sich folgende Risikogruppen unterscheiden:

Patienten ohne vorbestehende Nierenerkrankungen mit normaler Nierenfunktion, bei denen kein Diabetes mellitus vorliegt, haben mit 0 % bis 12 % das geringste Risiko, eine Nephropathie zu entwickeln

(45;51;57;66;71;77;82); man bezeichnet sie daher als „low risk“-Patienten (82). Ist die Nierenfunktion bereits eingeschränkt, so finden sich Inzidenzen von 7 % bis 50 % (4;23;51;56;60;82;86;90;91).

Kommen zur eingeschränkten Nierenfunktion schließlich noch andere Risikofaktoren hinzu, spricht man von „high risk“-Patienten. An erster Stelle ist hier der Diabetes mellitus zu nennen, der in Form einer diabetischen Nephropathie besonders zur Entwicklung eines Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens prädisponiert. Dementsprechend werden bei dieser Patientengruppe auch Inzidenzen bis 95 % beobachtet.

Von großem Einfluss sind auch die Eigenschaften der verwendeten Röntgenkontrastmittel selbst. In einigen Studien konnte ein Vorteil der nicht-ionischen, nieder-osmolaren Kontrastmittel gegenüber den ionischen, hoch-osmolaren herausgearbeitet werden (37;50;55;79;95). Ebenso treten bei einmaliger statt wiederholter Kontrastmittelgabe innerhalb kurzer Zeitintervalle sowie bei Verwendung kleinerer Kontrastmittelvolumina weniger Verschlechterungen der Nierenfunktion auf als bei Applikation hoher Dosen (22).

I.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Trotzdem die Kontrastmittel-Nephropathie eine häufig beobachtete Erkrankung ist, konnte ihre Entstehung noch nicht vollständig geklärt werden. Als pathogenetische Hauptmechanismen vermutet man zum einen eine Veränderung der renalen Hämodynamik im Sinne einer transienten regionalen Ischämie nach Kontrastmittelexposition, zum anderen eine direkte toxische Wirkung der Agenzien auf die Epithelien des Tubulus und nicht zuletzt eine tubuläre Obstruktion (47;48).

I.3.1 Renale Hämodynamik

Die wichtigste Rolle in der Pathogenese der Kontrastmittel-Nephropathie scheint nach Auffassung vieler Autoren der renalen Ischämiereaktion zuzukommen. Die Veränderungen der renalen Hämodynamik treten unmittelbar nach Injektion des Kontrastmittels auf und sind charakterisiert durch eine initiale kurzzeitige Vasodilatation, die von einer prolongierten Konstriktion des Vas afferens gefolgt wird. Die hämodynamische Reaktion des Nierenparenchyms ist damit genau entgegengesetzt der z. B. des Muskelgewebes. Nach Applikation eines Kontrastmittels kommt es hier zu einer initialen Vasokonstriktion, die in eine prolongierte Vasodilatation übergeht. Bedingt ist dieser Mechanismus durch die hohe Osmolalität der Kontrastmittel, welche die Tubuluszellen osmotisch irritiert. Dies führt zu einem erhöhten Umsatz von Adenosintriphosphat und nachfolgend zur gesteigerten Freisetzung von Adenosin, welches dann über den Adenosin-1-Rezeptor zur Konstriktion des Vas afferens und zu nachfolgend reduziertem renalem Plasmafluss und verminderter glomerulärer Filtrationsrate führt. Neben Adenosin werden verschiedene weitere Vasokonstriktoren wie Calcium, Angiotensin II, Endothelin, renale Prostaglandine (PGE_2 und PGI_2) aber auch freie Sauerstoffradikale als Mediatoren für den zentralen Pathomechanismus der Kontrastmittel-Nephropathie angeschuldigt (6;7;25;40;47;68;70;87;88).

Die erhöhte Osmolalität der Kontrastmittel trägt auch durch einen weiteren Mechanismus entscheidend zur Veränderung der renalen Hämodynamik bei. Durch das Kontrastmittel wird die Osmolarität im Tubulus gesteigert. Über das glomeruläre Feedback wird dann das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert und es erfolgt eine gesteigerte Sekretion von Renin. Folge ist wiederum eine Verminderung der GFR.

Durch die hohe Viskosität der Röntgenkontrastmittel steigt kurzzeitig auch die

Blutviskosität (9). Die resultierende erniedrigte kapilläre Flussgeschwindigkeit begünstigt die Erythrozytenaggregation und beeinflusst dadurch erheblich die renale Mikrozirkulation (54).

I.3.2 Direkte Tubulustoxizität

In experimentellen Studien konnte eine direkte toxische Wirkung von Röntgenkontrastmitteln auf Tubulusepithelien nachgewiesen werden. In Kulturen mit renalen Tubuluszellen zeigte sich eine direkte Beziehung zwischen Konzentration des Kontrastmittels und Absterben der inkubierten Zellen. Je höher dabei die Konzentration gewählt wurde, desto mehr Zellen starben ab (3). In anderen Studien konnte ionischen Kontrastmitteln eine höhere Toxizität als den nicht-ionischen nachgewiesen werden (37). Als zentraler Pathomechanismus werden hier Sauerstoffradikale angesehen, wie auch Makrophagen und Leukozyten als freisetzende Zellen vermuten lassen, die in nach Kontrastmittelgabe durchgeführten Nierenbiopsien gefunden wurden (92). Diese Oxidantien wirken einerseits durch Aktivierung einer Signaltransduktionskaskade, die zu provoziertem Zelltod und Apoptose führt. Andererseits verringern sie die Wirkung des freigesetzten NO und stören damit das Gleichgewicht zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion in der renalen Medulla (80).

Klinisch kann eine tubuläre Schädigung über die vermehrte Ausscheidung charakteristischer Substanzen im Urin nachvollzogen werden. Bei Schädigung der glomerulären Basalmembran ist Albumin, bei Schädigung des proximalen Tubulus sind α_1 -Mikroglobulin und κ - λ -Ketten, bei Schädigung des distalen Tubulus vermehrt Tamm-Horsfall-Protein nachweisbar (6).

I.3.3 Tubuläre Obstruktion

Ein wichtiger Punkt zum Verständnis der Entstehung einer Kontrastmittel-Nephropathie könnte die intraluminale Obstruktion der renalen Tubuli sein. Durch Kontakt von Urinproteinen mit dem anflutenden Kontrastmittel kommt es dabei zur Präzipitation, einer Verlegung des Lumens und dadurch zu einem Abfall der Nierenfunktion. Vor allem das gehäufte Auftreten einer Kontrastmittel-Nephropathie bei Patienten, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind, verleiht dieser Theorie Gewicht. Verschiedene Studien zeigten eine erhöhte Konzentration von Tamm-Horsfall-Protein im Urin nach Kontrastmittelgabe (12;17), die jedoch durch Nierenpunktionen in Tierexperimenten nicht bestätigt werden konnte. Auch für die Harnsäure wird eine Beteiligung an der tubulären Obstruktion postuliert, da Kontrastmittel urikosurische Eigenschaften besitzen und die Kontrastmittel-Nephropathie ein hyperurikämisches akutes Nierenversagen ist.

I.4 RISIKOFAKTOREN

Im folgenden Teil soll näher auf die einzelnen Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie prädisponieren, eingegangen werden. Es gestaltet sich generell jedoch schwierig, ein exaktes Risikoprofil für den einzelnen Patienten zu erstellen, da der Einfluss einzelner Faktoren sowie die unterschiedliche Kombination dieser untereinander nicht eindeutig geklärt und individuell sehr variabel ausgeprägt ist.

I.4.1 Niereninsuffizienz

Wichtigster Risikofaktor ist eine eingeschränkte Nierenfunktion (13;17;19;24;29;38;60;94). Sie wird in der Literatur auch als unabhängiger Risikofaktor bezeichnet.

Durch die verminderte Funktion der Niere wird das Kontrastmittel verzögert ausgeschieden. In der Folge ist zwar die Konzentration der Agenzien im Tubulussystem vermindert, es kommt aber zu einer beträchtlich verlängerten Kontaktzeit mit dem vorgeschädigten Nierenparenchym.

I.4.2 Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus haben allgemein ein hohes Risiko, im Verlauf ihrer Erkrankung eine Niereninsuffizienz aufgrund einer diabetischen Nephropathie zu entwickeln. Allerdings ist der Einfluss der Erkrankung für nierengesunde Diabetiker nicht unumstritten: einige Autoren sehen in einem bestehenden Diabetes mellitus einen unabhängigen Faktor für die Entwicklung einer Kontrastmittel-Nephropathie (1;22;39;51;59;65;77), während vor allem neuere Studien lediglich von einem additiven Effekt ausgehen (24;38;63;71;84;95).

I.4.3 Kontrastmitteleigenschaften

Hohe Kontrastmittelvolumina sowie wiederholte Applikation innerhalb kurzer Zeitintervalle bergen ein gesteigertes Risiko für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Auch die Art des Kontrastmittels – ionisch oder nicht-ionisch –

ist für die erhöhte Inzidenz der Nephropathie bei niereninsuffizienten Patienten entscheidend: Verwendung von ionischen im Vergleich zu nicht-ionischen Kontrastmitteln zeigte ein vermehrtes Auftreten der Nephropathie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (52).

I.4.4 Dehydratation

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Kontrastmittel-Nephropathie spielt die Dehydratation. Durch das fehlende intravasale Volumen ist die GFR herabgesetzt und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) stimuliert (29). Bei Kontrastmittelexposition kommt es zu einer Verstärkung dieser Mechanismen und möglicherweise zu einem Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagen.

I.4.5 Herzinsuffizienz

Azotämische Patienten scheinen ebenfalls ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Kontrastmittel-Nephropathie zu haben. In einer entsprechenden Studie zeigte sich eine Inzidenz von 71 % bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA IV (90).

I.4.6 weitere Risikofaktoren

Von Bedeutung sind weiterhin ein höheres Lebensalter, oft einhergehend mit einer verminderten renalen Funktionsreserve, Wiederholungsuntersuchungen innerhalb 72 Stunden und ein erhöhter Hämatokritwert (29;38). Intraarterielle Injektion zeigte gegenüber intravenöser ebenfalls ein höheres Risiko (60). Vielfach wird auch das Multiple Myelom als Risikofaktor genannt (12;58;72;74).

Dabei ist es jedoch nicht das Multiple Myelom selbst, das ein besonderes Risiko darstellt, sondern die möglichen Symptome im Verlauf dieser Erkrankung. So kann es beispielsweise zu einer Hyperkalzämie oder einer Proteinurie (Bence-Jones-Proteinurie) kommen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen und somit eine Nephropathie bei Kontrastmittelbelastung begünstigen. Ebenfalls von Bedeutung kann ein im Krankheitsverlauf auftretender renaler Diabetes insipidus mit Dehydratation sein. Die Medikation mit nephrotoxischen Medikamenten wie beispielsweise nicht-steroidalen Antirheumatika, ACE-Inhibitoren, Methotrexat, Aminoglykosiden etc. in Kombination mit einer Kontrastmittelapplikation wird ebenfalls als Risikofaktor für die Entwicklung einer Kontrastmittelnephropathie gesehen (29;38).

I.5 PRÄVENTION

Da eine kausale Therapie der Kontrastmittelnephropathie bislang nicht möglich ist, kommt der Prävention besonders große Bedeutung zu.

I.5.1 Allgemeine Maßnahmen

Die naheliegendste Maßnahme ist der Verzicht auf eine Kontrastmittelgabe. Gerade bei Hochrisikopatienten sollte die Indikation zur radiologischen Untersuchung mit Kontrastmittelapplikation besonders streng gestellt werden, alternative Untersuchungsmethoden ohne Kontrastmittelexposition sind vorzuziehen. Ist eine Kontrastmittelgabe trotz aller Abwägung unumgänglich, muss die Kontrastmittelmenge so gering wie möglich gehalten werden (22).

Desweiteren können prinzipiell die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Röntgenkontrastmitteln dahingehend beeinflusst werden, die Elimination zu beschleunigen und/oder die toxischen Effekte zu antagonisieren.

I.5.2 Hämodialyse

Die prophylaktische Hämodialyse unmittelbar nach Kontrastmittelexposition stellt eine geeignete Methode zur Elimination des Kontrastmittels dar, die Wirksamkeit ist jedoch nicht hinreichend bewiesen. Einige Autoren sprechen sogar von negativen Effekten auf den Verlauf der Kontrastmittelneuropathie (15;53;59).

I.5.3 Diuretika

Die prophylaktische Gabe von Diuretika hat keinen protektiven Effekt. In prospektiven Studien wurden wegen einer nicht sicher auszuschließenden Volumendepletion eher ungünstige Einflüsse festgestellt (86;96).

I.5.4 Mannitol

Bezüglich der Gabe von Mannitol finden sich uneinheitliche Angaben zu einem möglichen protektiven Effekt. Größere Studien zeigen einen eher schlechten Einfluss von Mannitol bei Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion (75;85;86;98).

I.5.5 Vasoaktive Substanzen

Weitere Präventionsansätze beziehen sich auf die durch Röntgenkontrastmittel verursachte Vasokonstriktion. Hierbei wird versucht, die bereits o.a. vasokonstriktorischen Mediatoren medikamentös zu antagonisieren. Dabei scheint besonders die Gabe von Prostaglandin E1 (25;27;30;31;46;47) und Calcium-Antagonisten (25) den Verlauf günstig zu beeinflussen, wobei der Einsatz von Calcium-Antagonisten in großen Studien zu unterschiedlichen Resultaten führte (11).

I.5.6 Hydratation

Die in der Literatur als wichtigste eingestufte Maßnahme zur Nephroprotektion ist die Hydratation (13;19;24;28;29;38;39;45;60;67;81;84;86;91).

Im Rahmen einer parenteralen Volumenexpansion scheint es hierbei günstig, anstelle der oft verwendeten isotonen, 0,9 %igen eine hypotone, 0,45 %ige Kochsalzlösung zu verwenden, um die Diurese zu induzieren und um der Hyperosmolarität des Röntgenkontrastmittels entgegenzuwirken (19;29).

I.5.7 Theophyllin

Aufgrund der Freisetzung vasoaktiver Mediatoren durch die Tubuluszellen - allen voran Adenosin - liegt ein bedeutender Ansatz der Prävention der Kontrastmittelneuropathie in der Abschwächung der Folgen dieses Pathomechanismus. Theophyllin als Adenosin-Antagonist kann die Vasokonstriktion des Vas afferens nach Kontrastmittelapplikation vermindern und dadurch den renalen Plasmafluss sowie die Glomeruläre Filtrationsrate aufrecht erhalten, was zur schnelleren Elimination des Kontrastmittels führt (6;7;25;40;47;68;70;87;88). Zudem ist möglicherweise eine direkte Wirkung auf durch die Vasokonstriktion entstehende freie Sauerstoffradikale involviert (11;49;99).

I.5.8 Acetylcystein

Die prolongierte renale Vasokonstriktion nach Kontrastmittelgabe sowie die direkte Toxizität der Agenzien auf die Tubuluszellen führen zu einer Freisetzung freier Sauerstoffradikale. Hierdurch wird nachfolgend über unterschiedliche Mechanismen der direkte Zelltod oder ein Ungleichgewicht zwischen Ischämie und Reperfusion der Niere und damit eine Nephropathie hervorgerufen (3;47;48;80;92).

Der Einsatz von Antioxidantien wie Acetylcystein kann hierbei eine abschwächende Wirkung auf die Vorgänge ausüben, wobei der Erfolg in Studien bislang nicht unumstritten ist.

I.6 Zielsetzung

Kontrastmitteluntersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion stellen besondere Anforderungen an Methode und Untersucher. Es gilt, bei möglichst optimaler Darstellbarkeit eine weitere Schädigung des Patienten zu vermeiden.

Die Hydratation stellt eine effektive Methode zur Prävention eines Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens dar und wird daher in mannigfaltiger Form praktiziert. Liegt jedoch bereits eine Hyperhydratation aufgrund begleitender Krankheiten vor, stellt sich die Frage nach alternativen Methoden, um die Nierenfunktion eines Patienten durch Kontrastmittelgabe nicht weiter zu verschlechtern.

Bislang wurde noch nicht untersucht, in welcher Form insbesondere niereninsuffiziente, hyperhydrierte Patienten vor einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie möglichst optimal geschützt werden können.

Ziel der vorliegenden Studie ist die Frage nach der wirksamsten Präventivbehandlung dieser Patientengruppe.

II. STUDIENENTWURF

II.1 TEILNAHMEKRITERIEN

Die Zuführung der Patienten zur Studie wurde aufgrund der Krankenakte, eingehender körperlicher Untersuchung, klinisch-chemischer Laborbefunde sowie dem subjektiven Befinden vorgenommen.

Jeder Patient wurde vor Aufnahme in die Studie ausführlich über den Ablauf, mögliche unerwünschte Nebenwirkungen sowie über den persönlichen Nutzen aufgeklärt und gab sein Einverständnis in schriftlicher Form. Für den Zeitraum der Studie wurde bei der Sampo Industrial Insurance N.V. eine Probandenversicherung (Versicherungs-Nr. 88960-14) abgeschlossen.

Zuvor hatte die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen ihr Einverständnis zur Durchführung der Studie gegeben.

II.1.1 Einschlusskriterien

Zur Studie zugelassen wurden Patienten beiderlei Geschlechts im Alter von mindestens 18 Jahren. Bedingungen waren eine eingeschränkte Nierenfunktion (Serum-Kreatinin $\geq 1,3$ mg/dl), eine anstehende radiologische Untersuchung mit einer Kontrastmittelbelastung ≥ 60 ml, das Vorliegen einer Hyperhydratation (nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz) sowie die schriftliche Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der Studie.

II.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber Theophyllin oder Acetylcystein, instabile Angina pectoris oder schwere Herzrhythmusstörungen, eine mögliche Schwangerschaft bzw. fehlende sichere Kontrazeption oder Stillzeit, sowie die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage.

II.2 STUDIENAUFBAU

II.2.1 Studienziel

Primäres Ziel der Studie war es, Veränderungen der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) 48 Stunden nach parenteraler Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels über dessen Clearance festzustellen. Sekundäres Ziel war das Auftreten eines Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens nach Kontrastmittelexposition. Dieses wurde als Abfall der GFR um mehr als 25 % des Ausgangswertes innerhalb 48 Stunden definiert.

II.2.2 Studienablauf

Zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes in der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen erhielten alle Patienten eine ausführliche körperliche und laborchemische Untersuchung. Ergab sich aus den resultierenden Befunden eine Eignung zur Teilnahme an der Studie, wurden die Patienten diesbezüglich befragt. Nach ausführlicher Information über Ablauf und Zielsetzung der Studie

gaben die Patienten ihre schriftliche Einwilligung mittels anhängender Einverständniserklärung. Die Zuteilung der Patienten in die beiden Untersuchungsgruppen erfolgte anschließend zufällig nach dem Zeitpunkt ihrer Einweisung in die Klinik mittels zuvor verblindeter nummerierter Umschläge, die das vorgeschlagene Präventionsregime enthielten.

Gruppe Theophyllin:

Die erste Patientengruppe erhielt am Tag der Kontrastmitteluntersuchung ca. 30 bis 45 Minuten vor Exposition den Adenosin-Antagonisten Theophyllin in einer Dosis von 5mg/kg Körpergewicht intravenös über ca. eine halbe Stunde verabreicht.

Gruppe Acetylcystein:

Die zweite Behandlungsgruppe erhielt ebenfalls am Tag der Kontrastmitteluntersuchung ca. 30 bis 45 Minuten vor Exposition, jedoch auch zusätzlich 24 Stunden danach jeweils 600 mg des Antioxidanz Acetylcystein intravenös über ca. eine halbe Stunde verabreicht.

Beide Gruppen erhielten als Basis eine den jeweiligen Krankheitsbildern entsprechende Therapie. Darüber hinaus war eine negative Flüssigkeitsbilanz für alle Patienten über den kompletten Zeitraum der Studie (72 Stunden), beginnend mit dem Tag der Kontrastmitteluntersuchung (Tag 0), als Vorgabe gesetzt.

Noch vor Gabe der Studienmedikation erfolgten die Blutentnahmen für Renin, Angiotensin II und Endothelin. Anschließend an die jeweiligen Untersuchungen wurden die Kontrastmittelmengen und die Zeitpunkte für die Blutentnahmen zur Clearancemessung bestimmt.

Am Folgetag der Kontrastmitteluntersuchung (Tag 1) erfolgte lediglich eine Kontrolle der Routinelaborparameter, zwei Tage später (Tag 2) wurde erneut eine Bestimmung der Hormonaktivität und der Clearance durchgeführt. Am vierten Studientag (Tag 3) folgte erneut eine Kontrolle der Routinelaborparameter.

III. PATIENTEN UND METHODEN

III.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA ZU STUDIENBEGINN

Charakteristika	Theophyllin	Acetylcystein
Gesamtzahl Patienten	20	21
- davon männlich	8	15
- davon weiblich	12	6
Mittleres Alter in Jahren zum Untersuchungszeitpunkt (\pm SD)	68,8 (\pm 13,2)	65,5 (\pm 16,6)
Mittleres Kreatinin im Serum in mg/dl (\pm SD)	2,03 (\pm 1,15)	2,24 (\pm 0,92)
Mittlere Menge Kontrastmittel in ml (\pm SD)	116,4 (\pm 51,0)	134,9 (\pm 48,7)

An der Studie nahmen initial 45 Patienten teil, die im Rahmen ihrer Erkrankung auf die Intensivstation der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen eingewiesen wurden. Zur Auswertung kamen die Daten von nur 41 Patienten, die sich wie oben erwähnt auf die beiden Untersuchungsgruppen verteilen.

Gründe für das Ausscheiden von vier Patienten aus der Studie waren die Verlegung eines Patienten in ein auswärtiges Krankenhaus. Drei weitere Patienten verstarben nach Einschluss in die Studie im Verlauf an Komplikationen oder Aggravation der zum Klinikaufenthalt führenden Erkrankungen.

III.2 GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE (GFR)

III.2.1 Einleitung

Hauptaufgabe der Niere ist die Entfernung von Stoffwechselendprodukten und Abfallstoffen über den Urin aus dem Körper. Dazu wird das Blut in den Nephronen, den kleinsten funktionellen Einheiten der Nieren, filtriert.

In den Kapillarschlingen wird das Blut von Stoffen wie z. B. Harnstoff und Kreatinin gereinigt und es entsteht der so genannte Primärharn, von dem in 24 Stunden ca. 180 Liter von den Glomeruli beider Nieren gebildet und in die Bowman'sche Kapsel abgepresst werden. Dieses Ultrafiltrat besteht hauptsächlich aus Blutplasma und dessen Bestandteilen mit einem Molekulargewicht unter 65 kDa. Größere Moleküle wie z.B. Proteine werden bei intakter Basalmembran nicht filtriert und verbleiben im Blut. Während der weiteren Passage durch die Tubuli der Niere werden Wasser und im Primärharn enthaltene wiederverwertbare Substanzen wie Glucose, Aminosäuren und Elektrolyte reabsorbiert und dem Blutkreislauf wieder zugeführt. Der entstehende Endharn ist mit einem Volumen von ein bis zwei Litern pro Tag somit eine hochkonzentrierte Lösung von Abfallstoffen, die über die Blase ausgeschieden wird.

III.2.2 Bestimmung der GFR

Um die Nierenfunktion objektiv beurteilen zu können, ist die Filtrationsleistung des glomerulären Apparates von besonderem Interesse. Man untersucht daher diejenige Menge an Primärharn, die pro Minute in beiden Nieren gebildet wird. Dieser Wert ist die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Sie gibt Aufschluss über die aktuelle Nierenfunktion und zeigt Änderungen schnell und zuverlässig auf. Die Bestimmung der GFR ist somit eine wichtige Methode zur exakten Beurteilung und Kontrolle von eventuellen Einschränkungen der Nierenfunktion, wie sie bei vielen Krankheitsbildern vorkommen.

Zur Messung der GFR benötigt man eine Substanz, die aus dem Plasma entfernt und über den Urin ausgeschieden wird. Dabei kann es sich um einen endogenen, physiologisch im Körper vorkommenden Marker, wie z. B. Kreatinin, oder einen exogenen, zur Untersuchung applizierten, wie z. B. Inulin oder nicht-ionische Röntgenkontrastmittel, handeln. Die Voraussetzungen an einen zuverlässigen Marker zur exakten Bestimmung der GFR sind dabei stets die gleichen. So sollte ein GFR-Marker die GFR nicht beeinflussen, glomerulär frei filtrierbar und nicht an Plasmaproteine gebunden sein, im Tubulus nicht metabolisiert und weder reabsorbiert, noch sezerniert werden sowie keine Toxizität aufweisen.

Zur Bestimmung der Nierenfunktion untersucht man das Verhältnis der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Menge einer bestimmten Substanz zu ihrer Plasmakonzentration. Diese Clearance (in ml/min) bezeichnet das pro Minute durch beide Nieren fließende Plasmavolumen, das von einem bestimmten Marker befreit wurde.

Macht man sich die Tatsache zunutze, dass bestimmte Substanzen ausschließlich über die Nieren aus dem Körper entfernt werden, d.h. die extrarenale Ausscheidung dabei so gering ist, dass sie vernachlässigt werden

kann, so kann die Clearance dieser Substanz gleich der GFR gesetzt werden, da die gesamte Menge dieses Markers dann über den Endharn ausgeschieden wird (32;33).

In unserer Studie verwendeten wir zur Bestimmung der GFR die nicht-ionischen jodhaltigen Röntgenkontrastmittel Iohexol und Iopromid. Die Messung der Konzentrationen der nicht-ionischen jodhaltigen Röntgenkontrastmittel erfolgte über die Röntgen-Fluoreszenz-Technik. Diese Methode hat sich im klinischen Gebrauch vielfach bewährt (2;18;20;21;33;35;36;64;78;89) und als sehr exaktes und einfach zu handhabendes Diagnostikum auch im Vergleich zum Goldstandard der Inulin-clearance (20) erwiesen.

Da diese beiden als GFR-Marker verwendeten Röntgenkontrastmittel, wie oben beschrieben, ausschließlich renal eliminiert werden, ist die gemessene Kontrastmittelclearance der GFR gleichzusetzen. Die Plasmaclearance ist dabei die Gesamtmenge des applizierten Kontrastmittels Q_{tot} dividiert durch die Fläche unter der Plasmakonzentrationskurve AUC (32;33).

III.2.3 GFR-Messung an Studienpatienten

Zur Bestimmung der Kontrastmittelclearance wurden den Patienten an zwei Tagen (Tag 0 und Tag 2) jeweils 150, 195, 240 und 300 Minuten nach intravenöser Injektion eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels Blutproben entnommen (pro Abnahmezeitpunkt ca. 10 ml Blut in EDTA-Röhrchen). Aufgrund des Konzentrationsabfalls des Kontrastmittels im Blut über die angegebene Zeit kann die exakte Glomeruläre Filtrationsrate des Patienten mittels der Röntgen-Fluoreszenz-Technik mit dem Renalyzer™ PRX90 (PROVALID AB) berechnet werden.

Am Tag der Kontrastmitteluntersuchung (Tag 0) nutzten wir die Applikation eines Röntgenkontrastmittels im Rahmen der jeweiligen Untersuchung zur

Bestimmung der Clearance. Zur zweiten Messung 48 Stunden nach Kontrastmitteluntersuchung (Tag 2) erfolgte eine erneute Applikation von ca. 10-20 ml Kontrastmittel. Die nötigen Daten wie Körpergröße, Gewicht und Geburtsjahr des Patienten sowie Informationen über die Menge und den Jodgehalt des applizierten Kontrastmittels an Tag 0 wurden den Patientenakten und den Untersuchungsprotokollen entnommen. Als Referenzzeitpunkt wählten wir bei Bolusinjektionen (z. B. Computertomographie) den Beginn der Injektion, bei mehreren aufeinanderfolgenden Injektionen (z. B. Coronarangiographie) die Mitte der Untersuchung.

Es wurden den Patienten über die vier Untersuchungstage täglich ca. 10 ml Blut für das Serumkreatinin und die Sicherheitslaborparameter und an Tag 0 und Tag 2 jeweils ca. 40 ml für die Kontrastmittelclearance entnommen, über die Studiendauer also insgesamt ca. 120 ml Blut.

Zur Bestimmung der GFR und während der radiologischen Untersuchungen kamen die folgenden Röntgenkontrastmittel zur Anwendung:

- Computertomographie: Iopromid (Ultravist 300®, Schering AG, Deutschland), Jodkonzentration 300 mg/ml
- Coronarangiographie: Iopromid (Ultravist 370®, Schering AG, Deutschland), Jodkonzentration 370 mg/ml
- Clearancemessung 2: Iohexol (Omnipaque 350®, Nycomed, Schweden), Jodkonzentration 350 mg/ml.

III.3 MESSUNG DER HORMONAKTIVITÄT

Die Aktivität der Hormone Renin, Angiotensin II und Endothelin im Plasma der Studienpatienten war ebenfalls Gegenstand der Untersuchung.

Renin ist ein proteolytisches Enzym, das hauptsächlich in den Zellen des juxtaglomerulären Apparates der Nieren synthetisiert und gespeichert wird.

Synthese und Sekretion werden im wesentlichen durch intrarenale vaskuläre Barorezeptoren, die Macula densa, das autonome Nervensystem und humorale Faktoren gesteuert. Die Barorezeptoren, in der Wand der afferenten Arteriolen liegend, erhöhen die Reninsekretion bei herabgesetzter Nierenperfusion. In der Macula densa, einem Tubulusabschnitt am aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife am Übergang zum distalen Tubulus gelegen, werden Elektrolytveränderungen im distalen Tubulus registriert und die Reninfreisetzung darüber reguliert. Renin überführt das α_2 -Globulin Angiotensinogen in das Dekapeptid Angiotensin I, welches dann bei der Passage der Lungen durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) durch Abspaltung des terminalen His-Leu-Fragmentes in das Angiotensin II überführt wird. Angiotensin II ist das Effektorhormon des RAAS und eine stark vasokonstriktiv wirksame Substanz. In den Nieren führt es zu einer Konstriktion der Vasa afferentia und noch stärker der Vasa efferentia, wodurch der renovaskuläre Widerstand erhöht und renaler Plasma- und Blutfluss sowie konsekutiv die Glomeruläre Filtrationsrate erniedrigt werden.

Endothelin, ein Peptid aus 21 Aminosäuren, ist der stärkste bekannte Vasokonstriktor. Es führt zur renalen Vasokonstriktion, zur Natriurese und erhöht die glomeruläre Zellproliferation.

Von Interesse waren für uns sowohl die absoluten Werte, als auch mögliche Änderungen über den Zeitraum der Studie.

Die Untersuchungen wurden an den Tagen der Clearancemessungen (Tag 0 und Tag 2) jeweils vor Applikation des Röntgenkontrastmittels durchgeführt. Die Blutproben wurden dazu auf Eis in Kalium-EDTA-Röhrchen zu 10 ml entnommen. Vorher waren die Entnahmeröhrchen für Angiotensin II und Endothelin mit jeweils 100 μ l Aprotinin und 50 μ l Phenantrolin versetzt worden.

Die Aktivität der untersuchten Hormone im Plasma wurde mittels der nachfolgend aufgeführten Radioimmunoassays bestimmt:

- Renin: Renin MAIA, Biochem Immunsystems
- Angiotensin II: RIA Nichols Institute, San Juan Capistrano, USA

- Endothelin: RIK 6901, Peninsula Laboratories Inc., San Carlos, USA.

III.4 SICHERHEITSLABORPARAMETER

Die Studienpatienten wurden während des gesamten Untersuchungszeitraumes mittels der folgenden Laborparameter zusätzlich durch das Zentrallaboratorium des Universitätsklinikums Tübingen überwacht.

1) Blutbild

Leukozytenzahl und Differentialblutbild, Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl

2) Blutchemie

Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Magnesium, Phosphat, Gesamteiweiß, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Bilirubin, GPT, GOT, γ -GT, Alkalische Phosphatase, LDH, CK, Glucose

3) Urinstatus

pH-Wert, Protein, Glucose

Sämtliche Sicherheitslaborparameter wurden mit Routineverfahren des Zentrallaboratoriums der Universitätsklinik Tübingen bestimmt.

III.5 STATISTIK

Vor der Auswertung erfolgte eine statistische Beratung durch das Institut für Medizinische Informationsverarbeitung der Universität Tübingen (Direktor: Prof. Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Math. H.-K. Selbmann).

Unterschiede der Glomerulären Filtrationsraten zwischen den beiden Gruppen wurden mit dem t-Test für unverbundene Stichproben analysiert, nachdem sie

mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf eine Gauss'sche Normalverteilung überprüft wurden.

Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen bei Serum-Kreatinin, Plasma-Reninaktivität, Angiotensin II und Endothelin waren nicht normal-verteilt und wurden daher mit dem U-Test von Wilcoxon-Mann-Whitney analysiert.

Die Auswertung erfolgte mit der Statistik-Software Microsoft® Excel, Version 2002 (Microsoft Corporation).

IV. ERGEBNISSE

IV.1 GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE

Die mittlere Glomeruläre Filtrationsrate aller Studienpatienten betrug vor Kontrastmittelapplikation $38,3 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($\pm 17,1$) und sank am Tag 2 auf $28,8 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($\pm 22,5$). Dieser Abfall der GFR ist statistisch signifikant ($p = 0,03$).

In der Gruppe der mit Theophyllin behandelten Patienten betrug die durchschnittliche Glomeruläre Filtrationsrate zu Beginn $39,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (± 16), am zweiten Untersuchungstag $33,7 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($\pm 25,8$).

Die mit Acetylcystein (ACC) behandelte Gruppe zeigte eine mittlere GFR von $37,2 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($\pm 18,5$) bei der ersten Clearancemessung, 48 Stunden später ergab sich ein Wert von $24,0 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($\pm 18,3$).

Bei beiden Gruppen trat somit ein Abfall der GFR am Tag 2 nach Kontrastmitteluntersuchung auf. Bei den mit Theophyllin behandelten Patienten zeigten 12 von 20 (60 %) einen Abfall der GFR, bei zwei Patienten (10 %) blieb sie unverändert und bei sechs Patienten (30 %) stieg die GFR an. In der ACC-Gruppe fiel die GFR bei allen 21 Patienten (100 %) ab.

Die mittlere Abnahme der GFR betrug in der Gruppe der Theophyllin-Patienten $5,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($\pm 18,5$) und ist somit statistisch nicht signifikant ($p = 0,17$). Bei den Patienten der ACC-Gruppe sank die GFR im Mittel um $12,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ($\pm 8,9$). Dieser Wert ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$). Prozentual ergab sich ein Abfall der GFR in der Theophyllin-Gruppe um 25 % ($\pm 0,46$). Die GFR der ACC-Patienten sank um 40 % ($\pm 0,28$). Der Unterschied in

der Abnahme der GFR zwischen beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p = 0,06$).

IV.2 SERUMKREATININ

Die mittleren Serum-Kreatininwerte zu Studienbeginn lagen bei 2,14 mg/dl ($\pm 1,03$). Sie stiegen bis 72 Stunden nach Kontrastmittelapplikation im Mittel auf 2,18 mg/dl ($\pm 1,21$).

Die Kreatininwerte in der Theophyllingruppe lagen am Tag 0 bei 2,03 mg/dl ($\pm 1,15$) im Mittel. Sie fielen bis zum Ende der Studie an Tag 3 (72 Stunden nach Kontrastmitteluntersuchung) auf einen Wert von 1,99 mg/dl ($\pm 1,26$). Die Patienten der ACC-Gruppe zeigten durchschnittliche Kreatininwerte von 2,24 mg/dl ($\pm 0,92$) zu Studienbeginn. Bis Tag 3 stiegen diese auf 2,36 mg/dl ($\pm 1,17$) an.

Die Unterschiede der Serum-Kreatininwerte innerhalb der einzelnen Gruppen sowie im Vergleich der Gruppen untereinander sind nicht signifikant.

IV.3 AKUTES NIERENVERSAGEN

Das Kontrastmittel-induzierte akute Nierenversagen definierten wir in vorliegender Studie als Abfall der GFR um mindestens 25 % des Ausgangswerts innerhalb 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation.

Dieser Definition folgend entwickelten 11 von 21 (52 %) der mit ACC behandelten Patienten ein akutes Kontrastmittel-induziertes Nierenversagen. Die Inzidenz in der Gruppe der Theophyllin-Patienten lag bei 10 von 20 (50 %).

Eine Patientin der ACC-Gruppe benötigte akut eine passagere Hämodialyse-Behandlung.

Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung auf die applizierten Substanzen Theophyllin oder Acetylcystein wurde bei keinem Patienten beobachtet.

Tabelle 1: Messergebnisse der mit ACC behandelten Patienten

Pat. Nr.	Sex	Alter	Krea d0	Krea d2	Krea %	GFR d0	GFR d2	GFR Diff.	GFR %	KM (ml)
1	m	73	1,1	1,3	18	64	58	-6	-9	130
2	w	82	1	0,9	-10	58	49	-9	-16	120
3	m	84	4,1	3,4	-17	27	18	-9	-33	60
4	w	43	3,7	3	-19	22	19	-3	-14	120
5	m	75	3,5	5	43	26	3,2	- 22,8	-88	170
6	m	87	1,9	1,8	5	22	17	-5	-23	80
7	m	74	1,8	2,4	33	19	8,6	- 10,4	-55	180
8	m	46	1,5	1,6	7	74	42	-28	-43	74
9	m	51	1,9	2,2	16	58	54	-4	-7	120
10	m	75	3,7	3,5	-5	13	10	-3	-23	128
11	m	65	3,5	5,3	51	31	0,9	- 30,1	-97	300
12	m	59	1,6	1,3	-19	71	55	-16	-23	160
13	w	83	1,4	2	43	31	9,5	- 21,5	-69	170
14	w	29	1,9	1,2	-37	12	3	-9	-75	120
15	m	72	2,3	1,3	-43	47	26	-21	-45	150
16	m	61	1,6	1,9	19	39	21	-18	-46	120
17	m	74	1,9	2,2	16	30	19	-11	-37	150
18	m	58	2,3	2,8	22	47	36	-9	-23	110

19	w	72	2,7	2,6	-4	31	4,7	-26,3	-85	130
20	m	35	1,7	2,2	29	31	27	-4	-13	120
21	w	78	2	1,7	-15	28	24	-4	-14	120

Tabelle 2: Messergebnisse der mit Theophyllin behandelten Patienten

Pat. Nr.	Sex	Alter	Krea d0	Krea d2	Krea %	GFR d0	GFR d2	GFR Diff.	GFR %	KM (ml)
1	W	54	1,3	1	-23	44	44	0	0	100
2	m	67	2	2	0	48	43	-5	-10	110
3	m	64	3	1,1	-63	24	63	39	63	120
4	m	75	1	0,7	-30	78	82	4	5	80
5	W	57	2,8	3	7	22	7	-15	-68	100
6	W	76	3	3,5	17	23	5	-18	-78	120
7	m	81	1,4	1,5	7	50	50	0	0	120
8	m	35	6,2	6	-3	14	6	-8	-57	120
9	W	79	1	0,6	-40	50	14	-36	-72	100
10	W	62	1,7	2	18	61	34	-27	-44	104
11	W	71	1,9	3	58	24	2	-22	-92	120
12	W	70	1,8	1	-44	50	45	-5	-10	100
13	W	80	1,8	3	67	33	14	-19	-58	60
14	W	76	1,3	1	-23	45	50	5	11	75
15	W	43	2,5	1,4	-44	34	35	1	3	100
16	m	86	1,7	2	18	23	3	-20	-87	120
17	m	69	2,1	2	-5	36	20	-16	-44	115

18	m	74	1,4	2	43	40	23	-17	-43	320
19	W	83	1,3	2	-23	34	44	10	29	120
20	W	74	1,4	1	-29	58	90	32	55	124

Legende

Pat. Nr. Patientenverschlüsselung

Sex Geschlecht des Patienten (m = männlich, w = weiblich)

Alter Alter des Patienten zum Untersuchungszeitpunkt in Jahren

Krea Serum-Kreatinin in mg/dl am Tag der Kontrastmitteluntersuchung (d0) sowie 2 Tage danach (d2)

Krea% Veränderung der Serum-Kreatininwerte von d0 zu d2 in %

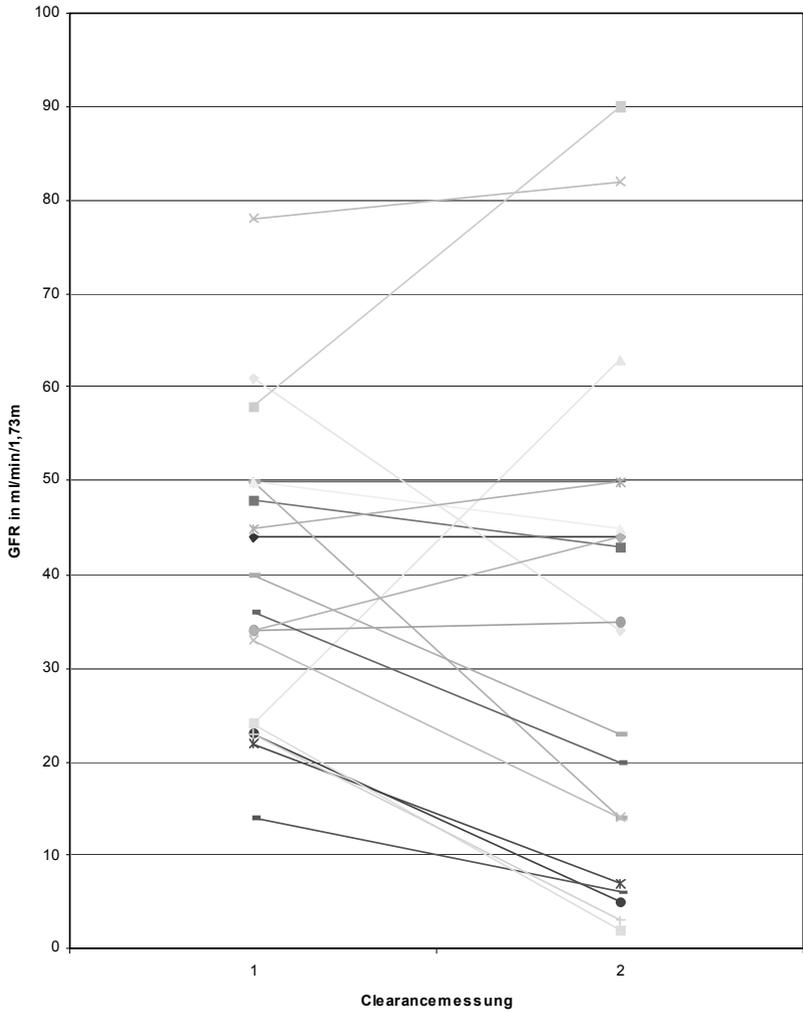
GFR Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73m² am Tag der Kontrastmitteluntersuchung (d0) sowie 2 Tage danach (d2)

GFRDiff. Absolute Veränderung der Glomerulären Filtrationsrate von d0 zu d2 in ml

GFR% Veränderung der Glomerulären Filtrationsrate von d0 zu d2 in %

KM während der Untersuchung applizierte Kontrastmittelmenge in ml

Abbildung 1: Kontrastmittel-Clearance jedes einzelnen Patienten der Gruppe Theophyllin an d0 (Messung 1) und d2 (Messung 2)



IV.4 HORMONAKTIVITÄT

Die in unserer Studie untersuchten Hormone Renin, Angiotensin II und Endothelin zeigten heterogene Ergebnisse bezüglich ihrer Plasmaaktivität. Eine Korrelation zur GFR oder zur Veränderung derselben über den Studienzeitraum lässt sich nicht herbeiführen, auch die Aktivität der gemessenen Hormone untereinander scheint nicht zu korrelieren.

Durch die Volumenüberladung und die Flüssigkeitskarenz ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) maximal stimuliert.

Tabelle 3: Messwerte der mit ACC behandelten Patienten

Pat. Nr.	Ren d0	Ren d2	Ren %	End d0	End d2	End %	A II d0	A II d2	A II %	GFR %
1	-	-	-	-	-	-	22	11	-50	-9
2	5,97	0,61	-90	9,1	6,1	-33	18,2	14,3	-21	74
3	11,9	9,27	-22	31	26	-16	76	21	-72	58
4	4,58	11,2	144	11	14	27	16	76	375	-16
5	4,8	8,74	82	41	27	-34	22	11	-50	-33
6	13,6	9,15	-33	43	30	-30	22	21	-5	-14
7	1,82	8,82	385	35	44	26	24	33	38	-88
8	0,95	0,52	-45	18	11	-39	7	4	-43	-23
9	7,66	15,8	106	9	12	33	4	64	1500	-43
10	11,28	4,5	-60	13	14	8	18	21	17	-7
11	3,98	6,9	73	27	28	4	22	14	-36	-23

Tabelle 4: Messwerte der mit Theophyllin behandelten Patienten

Pat Nr.	Ren d0	Ren d2	Ren %	End d0	End d2	End %	A II d0	A II d2	A II %	GFR %
1	0,94	2,9	209	13	23	77	6	14	133	0
2	8,53	10,13	19	7,9	6,2	-22	12,7	10,9	-14	-10
3	20,93	11,62	-44	12	18	50	21	15	-29	63
4	49,82	46,68	-6	12,3	8,2	-33	16,8	12	-29	-85
5	10,18	11,53	13	20	12	-40	20	6	-70	5
6	2,0	1,4	-30	14	19	36	10,8	10,6	-2	-68
7	13,69	24,73	81	7,4	8,3	12	13,3	13,9	5	-52
8	0,39	5,3	1260	6	9	50	8	15	88	-78
9	6,3	4,63	-27	6,9	5,8	-16	42,2	12,1	-71	0
10	11,44	19,58	71	11,6	7,7	-34	64,1	13	-80	-57
11	14,64	5,1	-69	8,2	11,4	39	20,4	24	19	-72
12	2,21	9,82	344	10,5	5,7	-46	12,9	9,6	-26	-44
13	10,36	4,5	-57	14,6	11,9	-19	19,6	31,5	61	-92
14	5,3	4,12	-22	9,1	9,1	0	11,1	10,8	-3	-10
15	12,9	27,5	113	8,7	-	-	16,2	-	-	-58
16	1,71	0,31	-82	22,4	8,4	-63	10,6	7,7	-27	11
17	2,95	5,74	95	10,3	8,1	-21	16,9	12	-29	3
18	4,82	0,72	-85	8,6	7,6	-12	13,4	10,5	-22	-87
19	41,96	44,99	7	12,4	10,8	-13	242,4	155,1	-36	-44
20	0,65	3,25	400	5,3	7	32	10,7	7,3	-32	-43
21	0,82	0,29	-65	11,4	8,8	-23	18,6	10,7	-42	29

Legende

Pat. Nr. Patientenverschlüsselung

Ren Serum-Renin-Konzentration am Tag der Kontrastmitteluntersuchung (d0) und 2
Tage danach (d2)

Ren%	Veränderung der Reninwerte im Serum von d0 zu d2 in %
End	Serum-Endothelin-Konzentration am Tag der Kontrastmitteluntersuchung (d0) und
2	Tage danach (d2)
End%	Veränderung der Endothelinwerte im Serum von d0 zu d2 in %
A II	Angiotensin-II-Konzentration im Serum am Tag der Kontrastmitteluntersuchung (d0)
	und 2 Tage danach (d2)
A II %	Veränderung der Angiotensin-II-Werte im Serum von d0 zu d2 in %
GFR%	Veränderung der Glomerulären Filtrationsrate von d0 zu d2 in %

V. DISKUSSION

Viele klinische wie experimentelle Studien beschäftigten sich mit der Problematik des Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens. Die einhellige Meinung ist, dass bei unvermeidlicher Kontrastmittelexposition eine ausreichende Hydratation des Patienten in engem zeitlichem Zusammenhang zur Untersuchung oder Intervention gewährleistet sein sollte. Besteht eine Dehydratation, ist die Geschwindigkeit der Kontrastmittelausscheidung erniedrigt und gleichzeitig die Kontaktzeit der Agenzien mit dem Nierenparenchym deutlich verlängert. Daher wird von vielen Autoren die Hydratation vor, während und nach Kontrastmittelexposition gefordert. Dies gilt insbesondere für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder anderen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kontrastmittel-Nephropathie. Unterschiedliche Ansichten bestehen bezüglich der Hydratationsregime, wobei eine zusätzliche intravenöse Gabe von Kochsalzlösung zur oralen Flüssigkeitsaufnahme bessere Ergebnisse zeigt. Die Hydratation ist somit eine effiziente und gleichermaßen einfach durchzuführende wie kostengünstige Methode zur Prävention einer Kontrastmittel-induzierten Nierenschädigung.

Liegt jedoch klinisch eine Hyperhydratation z. B. im Rahmen einer Herzinsuffizienz oder eines nephrotischen Syndroms vor oder verbietet sich eine Volumenzufuhr aus anderen Gründen, ist die präventive zusätzliche intravenöse oder orale Flüssigkeitsgabe im Rahmen der Kontrastmitteluntersuchung nicht möglich. Alternativ sind daher andere Methoden zur Renoprotektion zu ergreifen. Aufgrund der oben angeführten vermuteten Pathomechanismen der Kontrastmittel-Nephropathie bestehen mehrere Therapieansätze.

In der vorliegenden Studie wurden nun zwei unterschiedliche Methoden zur Prävention des Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens miteinander

verglichen. Beiden untersuchten Patientengruppen war eine vorbestehende Einschränkung der Nierenfunktion sowie eine ausgeprägte Volumenüberladung gemeinsam. Da hierdurch eine Kontraindikation für eine weitere Hydratation bestand, wurde eine Studiengruppe vor einer geplanten Untersuchung mit Röntgenkontrastmitteln intravenös mit dem Adenosin-Antagonisten Theophyllin in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht, die andere mit jeweils 600 mg des Antioxidanz N-Acetylcystein in zwei Dosierungen prämediziert. Die Gabe der Studienmedikation erfolgte jeweils 30 – 45 Minuten vor Kontrastmittelexposition als Einmalgabe, die mit ACC behandelten Patienten erhielten eine zweite Dosis von 600 mg 24 Stunden nach Untersuchung. Zur Bestimmung der Glomerulären Filtrationsrate erfolgte am Untersuchungstag und zwei Tage danach bei allen Patienten die Messung der Kontrastmittel-Clearance mittels der Röntgen-Fluoreszenztechnik.

Bei einem Großteil aller Studienpatienten kam es zu einem Abfall der GFR von Tag 0 auf Tag 2 (33 von 41), bei zwei Patienten blieb sie unverändert, sechs Patienten zeigten einen Anstieg der GFR. Die mittlere GFR aller Probanden betrug am Tag 0 38,3 ml/min/1,73m² (± 17,1), sie sank am Tag 2 auf durchschnittlich 28,8 ml/min/1,73m² (± 22,5). Diese Veränderung ist statistisch signifikant (p = 0,03).

In der Gruppe der mit ACC behandelten Patienten kam es in allen Fällen zu einer Verminderung der GFR, der Unterschied betrug im Mittel 12,9 ml/min/1,73m² (± 8,9) und war statistisch hochsignifikant (p < 0,001).

Bei der mit Theophyllin behandelten Gruppe trat ein mittlerer Abfall der GFR um 5,9 ml/min/1,73m² (± 18,5) auf, der statistisch nicht signifikant war (p = 0,17), zudem zeigten insgesamt acht Patienten unveränderte oder verbesserte Werte am Tag 2.

Die Serum-Kreatininwerte vor und 72 Stunden nach Kontrastmittelapplikation verhielten sich in den beiden Gruppen unterschiedlich. Während es in der Theophyllin-Gruppe zu einem geringen Abfall der Werte von initial 2,03 mg/dl (±

1,15) auf 1,99 mg/dl (\pm 1,26) im Mittel kam, stiegen die mittleren Serumwerte der ACC-Gruppe von ursprünglich 2,24 mg/dl (\pm 0,92) auf 2,36 mg/dl (\pm 1,17) bei Studienende.

Ein akutes Nierenversagen, definiert als Abfall der GFR um mindestens 25 % vom Ausgangswert innerhalb 48 Stunden, trat bei insgesamt 21 von 41 eingeschlossenen Probanden auf (51 %), wobei sich elf von 21 (52 %) auf die ACC-Gruppe und zehn von 20 (50 %) auf die Gruppe der mit Theophyllin behandelten Patienten verteilen.

Eine mit ACC behandelte Patientin benötigte akut eine passagere Hämodialyse-Behandlung.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die applizierten Substanzen sowie auf die Kontrastmittel waren bei keinem Probanden zu verzeichnen.

Die Risikofaktoren zur Entwicklung einer Kontrastmittel-Nephropathie waren in beiden Patientenkollektiven ähnlich verteilt. So betragen in der Theophyllin-Gruppe die mittleren Serum-Kreatininwerte zu Beginn des Untersuchungszeitraumes 2,03 mg/dl (\pm 1,15), die GFR 39,6 ml/min/1,73m² (\pm 16). In der Gruppe der mit ACC behandelten Patienten lagen die Serum-Kreatininwerte initial bei durchschnittlich 2,24 mg/dl (\pm 0,92), die GFR bei 37,2 ml/min/1,73m² (\pm 18,5).

Die Altersstruktur in beiden Gruppen erbrachte mit 68,8 (\pm 13,2) Jahren (Theophyllin) zu 65,5 (\pm 16,6) Jahren (ACC) geringe Unterschiede, die Geschlechterverteilung zeigte mit 12:8 ein weibliches Übergewicht in der Theophyllin-Gruppe, mit 15:6 ein männliches in der ACC-Gruppe.

Die durchschnittlich applizierte Kontrastmittelmenge war in der mit ACC behandelten Patientengruppe mit 134,9 ml (\pm 48,7) geringgradig höher als in der Gruppe der mit Theophyllin behandelten Patienten (116,4 ml (\pm 51,0)).

Die Kontrastmittelapplikation erfolgte in der Gruppe der mit ACC behandelten Patienten bei 14 Patienten intravenös, bei sieben intraarteriell, in der mit Theophyllin behandelten Gruppe erhielten 16 Patienten intravenös und vier intraarteriell verabreichtes Kontrastmittel.

Die Kontrastmittel-induzierte Verminderung der Nierenfunktion ist vor allem auf Veränderungen der renalen Hämodynamik und direkte Tubulustoxizität zurückzuführen.

Eine renale Vasokonstriktion unmittelbar nach Applikation eines Röntgenkontrastmittels ist durch verschiedene Mediatoren bedingt. Allen voran steht hier das Adenosin, das - vermehrt freigesetzt durch osmotische Irritation der Tubuluszellen - zu einer Konstriktion des Vas afferens führt und dadurch den renalen Plasmafluß sowie die Glomeruläre Filtrationsrate senkt.

Direkte toxische Effekte auf die Tubulusepithelien führen zur Entstehung freier Sauerstoffradikale, die einerseits über Induktion einer Signaltransduktionskaskade den programmierten Zelltod provozieren und damit selbst zellschädigende Eigenschaften besitzen und andererseits mit dem in den Tubuluszellen generierten NO reagieren und damit das Gleichgewicht zwischen Ischämie und Reperfusion stören.

Die in unserer Studie applizierten Substanzen Theophyllin und N-Acetylcystein greifen an den oben beschriebenen Pathomechanismen, die zur Entstehung der Kontrastmittel-Nephropathie führen, an.

Dabei scheinen die Wirkweisen bei den untersuchten Patientenkollektiven unterschiedlich effizient zu sein.

Während die Grundvoraussetzungen bezüglich der Risikoprofile zur Entwicklung einer Kontrastmittel-Nephropathie der beiden Gruppen ähnlich waren, traten in den vergleichenden Messungen 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe signifikante Unterschiede auf.

Die Serum-Kreatininwerte beider Gruppe waren zu Studienbeginn gegenüber der Norm deutlich erhöht ($2,24 \text{ mg/dl} \pm 0,92$ vs. $2,03 \text{ mg/dl} \pm 1,15$). In der Theophyllingruppe sanken die Werte 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation auf $1,99 \text{ mg/dl} \pm 1,26$, während sie in der ACC-Gruppe auf $2,36 \text{ mg/dl} \pm 1,17$ anstiegen. Parallel dazu entwickelten sich die Werte für die GFR. Während sie in der Gruppe der mit Theophyllin behandelten Patienten nicht signifikant um

5,9 ml/min/1,73m² (± 18,5) abnahmen, trat in der ACC-Gruppe ein signifikanter Abfall um 12,9 ml/min/1,73m² (± 8,9) auf.

Bezüglich des sekundären Endpunktes der Studie – die Entwicklung eines Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens – gibt es kaum Unterschiede in den beiden Gruppen. Dieses trat mit ca. 50 % in beiden Gruppen ähnlich häufig auf.

Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine schwer eingeschränkte Nierenfunktion, die üblicherweise praktizierte Hydratation vor Kontrastmittelexposition konnte jedoch aufgrund bestehender Hyperhydratation nicht erfolgen. Es bestand somit ein hohes Risiko zur Entwicklung einer Kontrastmittelneuropathie. Die prophylaktische Gabe von Theophyllin hat in unserem Patientenkollektiv Vorteile gegenüber der von Acetylcystein, wie die Veränderungen der GFR 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe zeigen. Der Adenosin-Antagonismus scheint bei schwerkranken niereninsuffizienten Patienten der effektivere Weg zur Prophylaxe der Kontrastmittel-Nephropathie zu sein. Die besseren Ergebnisse der mit Theophyllin behandelten Patienten könnten nicht zuletzt daran liegen, dass für Theophyllin nicht nur Adenosin-antagonistische Eigenschaften postuliert werden (6;7;25;40;47;68;70;87;88). Möglicherweise ist zudem eine direkte Wirkung auf freie Sauerstoffradikale als ein weiterer renoprotektiver Mechanismus involviert (11;49;99). Dies wird auch für Antioxidanzien wie Acetylcystein angenommen, die bereits in einigen Studien ihre Wirksamkeit darstellen konnten (41;44;62;92).

Mehrere Studien bezüglich des prophylaktischen Effektes von Acetylcystein (10;26;34;43;65;83) sowie eine Meta-Analyse, die 20 Studien mit insgesamt 2195 eingeschlossenen Patienten untersuchte (61), zeigten keine statistisch signifikanten Vorteile für diese Therapie. Im Gegensatz dazu konnte eine Meta-Analyse bezüglich des prophylaktischen Nutzens von Theophyllin eine deutliche Reduktion des Risikos für eine Kontrastmittel-induzierte Nierenfunktionseinschränkung aufzeigen (42).

Allerdings wurde der Nutzen beider Substanzen bei schwer niereninsuffizienten Patienten ohne zusätzliche Möglichkeit zur gleichzeitigen Hydratation – wie es in der vorliegenden Studie der Fall ist - bislang nicht untersucht.

Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich daher schlussfolgern, dass Patienten mit einer schweren Nierenfunktionseinschränkung und gleichzeitig vorliegenden Volumenüberladung im Falle einer Kontrastmittelexposition durch die prophylaktische Applikation des Adenosin-Antagonisten Theophyllin mehr profitieren als durch die alleinige Gabe des Antioxidanz Acetylcystein.

ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung

Bezüglich der Vermeidung des Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens (KMIN) wurden viele Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt. Meist wurde hierbei die Hydratation als Grundlage der prophylaktischen Maßnahmen vorgenommen.

Bei schwerkranken niereninsuffizienten Patienten mit klinisch vorliegender Volumenüberladung im Rahmen z.B. einer Herzinsuffizienz, die eine weitere Hydratation verbietet, wurden Therapieansätze mit dem Antioxidanz Acetylcystein (ACC) im Vergleich zum Adenosin-Antagonisten Theophyllin untersucht.

Methoden

Insgesamt 41 schwer kranke Patienten mit Volumenüberladung sowie gleichzeitig bestehender Niereninsuffizienz (mittleres Serum-Kreatinin 2,14 (\pm 1,03) mg/dl, mittlere Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 38,3 (\pm 17,1) ml/min/1,73m²) wurden einer Kontrastmitteluntersuchung mit Applikation von mindestens 60 ml niedrig-osmolarem Kontrastmittel (KM) zugeführt.

Vor Beginn der Untersuchung erfolgte die randomisierte Zuteilung in eine der folgenden Behandlungsgruppen mit unterschiedlicher Vorbehandlung.

Gruppe Theophyllin:

Die erste Patientengruppe erhielt am Tag der Kontrastmitteluntersuchung ca. 30 bis 45 Minuten vor Exposition den Adenosin-Antagonisten Theophyllin in einer Dosis von 5mg/kg Körpergewicht intravenös über ca. eine halbe Stunde verabreicht.

(n=20, mittleres Serum-Kreatinin 2,03 (\pm 1,15) mg/dl, mittlere GFR 39,6 (\pm 16)

ml/min/1,73m², mittlere KM-Menge 116,4 (± 51,0) ml).

Gruppe Acetylcystein:

Die zweite Behandlungsgruppe erhielt ebenfalls am Tag der Kontrastmitteluntersuchung ca. 30 bis 45 Minuten vor Exposition, jedoch auch zusätzlich 24 Stunden danach jeweils 600 mg des Antioxidanz Acetylcystein (ACC) intravenös über ca. eine halbe Stunde verabreicht.

(n=21, mittleres Serum-Kreatinin 2,24 (± 0,92) mg/dl, mittlere GFR 37,2 (± 18,5) ml/min/1,73m², mittlere KM-Menge 134,9 (± 48,7) ml).

Beide Untersuchungsgruppen erhielten zudem die den bestehenden Krankheitsbildern entsprechende spezifische Therapie.

Die GFR wurde mittels der KM-Clearance über die Röntgen-Fluoreszenz-Technik (Renalyzer™) zu Beginn der KM-Untersuchung sowie 48 Stunden danach bestimmt, zudem waren die Veränderungen der Werte von Serum-Kreatinin und der Hormone Renin, Endothelin und Angiotensin II Bestandteil der Untersuchungen.

Als Vergleichsparameter wurde die mittlere Veränderung der GFR 48 Stunden nach KM-Applikation sowie die Inzidenz einer KMIN herangezogen. Die KMIN wurde definiert als Abfall der GFR um mindestens 25 % des Ausgangswertes 48 Stunden nach KM-Exposition.

Ergebnisse

Die Patienten der ACC-Gruppe zeigten über den Untersuchungszeitraum eine signifikant höhere Abnahme der GFR (Δ GFR = 12,9 ml/min/1,73m² (± 8,9), p < 0,001) im Vergleich zur Gruppe der mit Theophyllin behandelten Patienten (Δ GFR = 5,9 ml/min/1,73m² (± 18,5), p = 0,17).

Die Inzidenz der KMIN betrug in der Gruppe der mit ACC behandelten

Patienten 52, in der mit Theophyllin behandelten Gruppe 50 %, eine Patientin der ACC-Gruppe benötigte passagere Hämodialyse.

Die Auswertung der Hormone Renin, Endothelin und Angiotensin II erbrachte heterogene Ergebnisse ohne Korrelation der Werte untereinander oder zur GFR.

Schlussfolgerung

Bei niereninsuffizienten Patienten mit gleichzeitig vorliegender Volumenüberladung ohne Möglichkeit zur Hydratation vor Kontrastmittelexposition scheint die prophylaktische Gabe des Adenosin-Antagonisten Theophyllin dem Antioxidanz Acetylcystein im Bezug auf einen Rückgang der Glomerulären Filtrationsrate und somit einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie überlegen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Albert, S.G.; Shapiro, M.J.; Brown, W.W.; Goodgold, H.; Zuckerman, D.; Durham, R.; Kern, M.; Fletcher, J.; Wolverson, M.; Plummer, E.S. (1994)
Analysis of radiocontrast-induced nephropathy by dual-labeled radionuclide clearance.
Invest. Radiol. 29(6), 618-623
2. Almén, T. (1994)
Third Harry Fischer Lecture. Use of iohexol clearance to determine glomerular filtration rate.
Invest. Radiol. 29 Suppl. 2, 2-6
3. Andersen, K.J.; Christensen, E.I.; Vik, H. (1994)
Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture.
Invest. Radiol. 29(11), 955-962
4. Anto, H.R.; Chou, S.Y.; Porush, J.g.; Shapiro, W.B. (1981)
Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency.
Arch. Intern. Med. 141(12), 1652-1656
5. Apfelqvist, J.; Torffvit, O.; Agardh, C.D. (1996)
The effect of the non-ionic contrast medium iohexol on glomerular and tubular function in diabetic patients.
Diabet. Med. 13(5), 487-492
6. Arakawa, K.; Suzuki, H.; Naith, M. et al. (1996)
Role of adenosine in the renal responses to contrast medium.
Kidney Int. 49, 1199-1206
7. Arend, L.J.; Bakris, J.L.; Burnett, J.C. jr.; Megerian, C.; Spielman, W.S. (1987)
Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media.
J. Lab. Clin. Med. 110, 406-411

8. Azmus, AD; Gottschall, C; Manica, A et al. (2005)
Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy.
J. Invasive. Cardiol. 17:80-84

9. Bach, R.; Jung, F. (1998)
Optimales Röntgenkontrastmittel für die ambulante
Koronarangiographie aus mikrozirkulatorischer Sicht.
Herz. 23(1), 35-41

10. Baker, CS; Wragg, A; Kumar, S; DePalma, R; Baker, LR; Knight, CJ
(2003)
A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal
dysfunction: the RAPID study.
J. Am. Coll. Cardiol. 41:2114-2118

11. Bakris, G.L.; Lass, N.; Gaber, A.O.; Jones, J.D.; Burnett, J.C. jr. (1990)
Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for
oxygen free radicals.
Am. J. Physiol. 258, F115-F120

12. Baltzer, G.; Jacob, H.; Esselborn, H.; Gassel, W.D. (1978)
Über den Einfluss jodhaltiger Kontrastmittel auf die Nierenfunktion bei
Patienten mit multiplem Myelom. Eine retrospektive Studie.
Fortschr. Röntgenstr. 129(2), 208-211

13. Barrett, B.J. (1994)
Contrast nephrotoxicity.
J. Am. Soc. Nephrol. 5(2), 125-137

14. Barrett, B.J., Carlisle, E.J. (1993)
Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality
iodinated contrast media.
Radiology 188 (1), 171-178

15. Berger, E.D.; Bader, B.D.; Bosker, J.; Risler, T.; Erley, C.M. (2001)
Contrast media-induced kidney failure cannot be prevented by
hemodialysis.
Dtsch. Med. Wochenschr. 126 (7), 162-166

16. Berns, A.S. (1989)
Nephrotoxicity of contrast media.
Kidney Int. 36(4), 730-740

17. Berdon, W.E.; Schwartz, R.H.; Becker, J.; Baker, D.H. (1969)

Tamm-Horsfall proteinuria: ist relationship to prolongen nephrogram in infants and children an to acute renal failure following intravenous urography in adults with multiple myeloma.
Radiology 92, 714-718

18. Brändström, E.; Grzegorzcyk, A.; Jacobsson, L.; Friberg, P.; Lindahl, A.; Aurell, M. (1998)
GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe.
Nephrol. Dial. Transplant. 13 (5), 1176-1182
19. Brezis, M.; Epstein, F.H. (1989)
A closer look at radiocontrast-induced nephropathy.
N. Engl. J. Med. 320(3), 179-181
20. Brown, S.C.; O`Reilly, P.H. (1991)
Iohexol clearance for the determination of glomerular filtration rate in clinical practice: evidence for a new gold standard.
J. Urol. 146 (3), 675-679
21. Brown, S.C.; O`Reilly, P.H. (1992)
The estimate of glomerular filtration rate during urography. Acceptability of a nonionic contrast medium as a marker of renal function.
Invest. Radiol. 27 (10), 774-778
22. Cigarroa, R.G.; Lange, R.A.; Williams, R.H.; Hillis, L.D. (1989)
Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease.
Am. J. Med. 86(6 Pt 1), 649-652
23. D`Elia, J.A.; Gleason, R.E.; Alday, M.; Malarick, C.; Godley, K.; Warram, J.; Kaldany, A.; Weinrauch, L.A. (1982)
Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study.
Am. J. Med. 72(5), 719-725
24. Deray, G.; Jacobs, C. (1995)
Radiocontrast nephrotoxicity. A review.
Invest. Radiol. 30(4), 221-225
25. Deray, G.; Martinez, F.; Cacoub, B.; Baumelou, A.; Jacobs, C. (1990)
A role for adenosine calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction.
Am. J. Nephrol. 10, 316-322

26. Diaz-Sandoval, LJ; Kosowsky, BD; Losordo, DW (2002)
Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial).
Am. J. Cardiol. 89:356-358
27. Erley, C.M.; Burgert, K.; Langanke, J.; Osswald, H.; Risler, T. (1995)
Kontrastmittel-induzierte Abnahme der GFR - Nephroprotektion durch Adenosinantagonisten.
Nieren-Hochdruckkr. 24, 459-460
28. Erley, C.M.; Duda, S.H. (1995)
Nephropathie durch Kontrastmittel.
Dtsch. Med. Wochenschr. 120 (22), 806-810
29. Erley, C.M.; Duda, S.H. (1997)
Kontrastmittelnephropathie – Pathogenese und Prävention.
Aktuelle Radiol. 7(4), 189-192
30. Erley, C.M.; Duda, S.H.; Rehfuss, D.; Scholtes, B.; Bock, J.; Muller, C.;
Osswald, H.; Risler, T. (1999)
Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline.
Nephrol. Dial. Transplant. 14(5), 1146-1149
31. Erley, C.M.; Heyne, N.; Rossmeier, S.; Vogel, T.; Risler, T.; Osswald, H. (1998)
Adenosine and extracellular volume in radiocontrast media-induced nephropathy.
Kidney Int. Suppl. 67, S192-S194
32. Frennby, B. (1997)
Use of iohexol clearance to determinate the glomerular filtration rate. A comparison between different clearance techniques in man and animal.
Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. 182, 1-63
33. Frennby, B.; Sterner, G.; Almen, T.; Hagstam, K.E.; Jacobsson, L. (1994)
Determination of low glomerular filtration rate using iohexol clearance.
Invest. Radiol. 29 Suppl. 2, 234-235
34. Fung, JW; Szeto, CC; Chan, WW et al. (2004)
Effect of N-Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial.

Am. J. Kidney. Dis. 43:801-808

35. Gaspari, F.; Perico, N.; Matalone, M.; Signorini, O.; Azzollini, N.; Mister, M.; Remuzzi, G. (1998)

Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease.
J. Am. Soc. Nephrol. 9 (2), 310-313
36. Gaspari, F.; Perico, N.; Ruggementi, P.; Mosconi, L.; Amuchastegui, C.S.; Guerini, E.; Daina, E.; Remuzzi, G. (1995)
Plasma clearance of nonradioactive iohexol as a measure of glomerular filtration rate.
J. Am. Soc. Nephrol. 6 (2), 257-263
37. Gomes, A.S.; Lois, J.F.; Baker, J.D.; McGlade, C.T.; Bunnell, D.H.; Hartzman, S. (1989)
Acute renal dysfunction in high-risk patients after angiography: comparison of ionic and nonionic contrast media.
Radiology 170 (1 Pt 1), 65-68
38. Haller, C.; Kübler, W. (1999)
Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie: Pathogenese, Klinik, Prophylaxe.
Dtsch. Med. Wochenschr. 124 (11), 332-336
39. Heneghan, M. (1978)
Contrast-induced acute renal failure.
AJR. Am. J. Roentgenol. 131 (6), 1113-1115
40. Huber, W.; Ilgmann, K.; Page, M.; Hennig, M.; Schweigart, U.; Jeschke, B.; Lutilsky, L.; Weiss, W.; Salmhofer, M.; Classen, M. (2002)
Effect of theophylline on contrast material-induced nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study.
Radiology 223, 772-779
41. Huber, W.; Eckel, F.; Hennig, M.; Rosenbrock, H.; Wacker, A.; Saur, D.; Sennefelder, A.; Hennico, R.; Schenk, C.; Meining, A.; Schmelz, R.; Fritsch, R.; Weiss, W.; Hamar, P.; Heemann, U.; Schmid, R.M. (2006)
Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study.
Radiology. 239(3):793-804

42. Ix, JH; McCulloch, CE; Chertow, GM (2004)
Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis.
Nephrol. Dial. Transplant. 19:2747-2753
43. Kay, J; Chow, WH; Chan, TM et al. (2003)
Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention.
JAMA 289:553-558
44. Kelly, AM; Dwamena, B; Cronin, P; Bernstein, SJ; Carlos, RC (2008)
Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy.
Ann. Intern. Med. 2008; 148(4):284-94
45. Kerstein, M.D.; Puyau, F.A. (1984)
Value of periangiography hydration.
Surgery 96 (5), 919-922
46. Koch, J.A.; Sketch, M.; Brinker, J.; Bernink, P.J.; PGE1-Studien-Gruppe (1999)
Prostaglandin E1 zur Prophylaxe kontrastmittelinduzierter Nierenfunktionsstörung.
Fortschr. Röntgenstr. 170, 557-563
47. Kolonko, A.; Wiecek, A.; Kokot, F. (1998)
The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents.
J. Nephrol. 11 (3), 151-156
48. Kurnik, B.R.; Allgren, R.L.; Genter, F.C.; Solomon, R.J.; Bates, E.R.; Weisberg, L.S. (1998)
Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy.
Am. J. Kidney Dis. 31 (4), 674-680
49. Lapenna, D.; De Gioia, S.; Mezzetti, A.; Ciofani, G.; Festi, D.; Cucurullo, F. (1995)
Aminophylline: could it act as an antioxidant in vivo?
Eur. J. Clin. Invest. 25, 464-470
50. Lautin, E.M.; Freeman, N.J.; Schoenfeld, A.H.; Bakal, C.W.; Haramati, N.; Friedman, A.C.; Lautin, J.L.; Braha, S.; Kadish, E.G.; Haramiti, N. (1991)
Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-

osmolality and conventional high-osmolality contrast media.
AJR. Am. J. Roentgenol. 157 (1), 59-65

51. Lautin, E.M.; Freeman, N.J.; Schoenfeld, A.H.; Bakal, C.W.; Haramati, N.; Friedman, A.C.; Lautin, J.L.; Braha, S.; Kadish, E.G.; Sprayregen, S. (1991)
Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors.
AJR. Am. J. Roentgenol. 157 (1), 49-58
52. Lawrence, V.; Matthai, W.; Hartmaier, S. (1992)
Comparative safety of high-osmolality and low-osmolality radiographic contrast agents. Report of a multidisciplinary working group.
Invest. Radiol. 27 (1), 2-28
53. Lehnert, T.; Keller, E.; Gondolf, K.; Schaffner, T.; Pavenstadt, H.; Schollmeyer, P. (1998)
Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency.
Nephrol. Dial. Transplant. 13 (2), 358-362
54. Liss, P.; Nygren, A.; Olsson, U.; Ulfendahl, H.R.; Erikson, U. (1996)
Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney.
Kidney Int. 49 (5), 1268-1275
55. Lundqvist, S.; Holmberg, G.; Jakobsson, G.; Lithner, F.; Skinnigsrud, K.; Stegmayr, B.; Hietala, S.O. (1998)
Assessment of possible nephrotoxicity from iohexol in patients with normal and impaired renal function.
Acta Radiol. 39, 362-367
56. Manske, C.L.; Sprafka, J.M.; Strony, J.T.; Wang, Y. (1990)
Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography.
Am. J. Med. 89 (5), 615-620
57. Martin-Paredero, V.; Dixon, S.M.; Baker, J.D.; Takiff, H.; Gomes, A.S.; Busuttill, R.W.; Moore, W.S. (1983)
Risk of renal failure after major angiography.
Arch. Surg. 118 (12), 1417-1420
58. McCarthy, C.S.; Becker, J.A. (1992)
Multiple myeloma and contrast media.

Radiology 183 (2), 519-521

59. Moon, S.S.; Back, S.E.; Kurkus, J.; Nilsson-Ehle, P. (1995)
Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function.
Nephron 70 (4), 430-437
60. Morcos, S.K. (1998)
Contrast media-induced nephrotoxicity – questions and answers.
Br. J. Radiol. 71 (844), 357-365
61. Nallamothu, BK; Shojania, KG; Saint, S. et al. (2004)
Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy?
A meta-analysis.
Am. J. Med. 117: 938-947
62. Neesh Pannu, MD; Natasha Wiebe, MMath, PStat; Marcello Tonelli, MD,
SM (2006)
Prophylaxis strategies for contrast-induced Nephropathy.
JAMA. 2006;295:2765-2779
63. O`Meara, J.J.; Dehmer, G.J. (1997)
Care of the patient and management of complications after
percutaneous coronary artery interventions.
Ann. Intern. Med. 127 (6), 458-471
64. O`Reilly, P.H.; Jones, D.A.; Farah, N.B. (1988)
Measurement of the plasma clearance of urographic contrast media
for the determination of glomerular filtration rate.
J. Urol. 139 (1), 9-11
65. Old, C.W.; Lehrner, L.M. (1980)
Prevention of radiocontrast induced acute renal failure with mannitol.
Lancet 1 (8173), 885
66. Older, R.A.; Miller, J.P.; Jackson, D.C.; Johnsrude, I.S.; Thompson, W.M.
(1976)
Angiographically induced renal failure and its radiographic detection.
Am. J. Roentgenol. 126(5), 1039-1045
67. Oliveira, D.B. (1999)
Prophylaxis against contrast-induced nephropathy.
Lancet 353 (9165), 1638-1639

68. Olroyd, S.D.; Fang, L.; Hyalor, J.L. et al. (2000)
Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney.
Clin. Sci. (Lond) 98, 303-311
69. Osborne, E.D.; Sutherland, C.G.; Scholl, A.J.; Rowntree, L.G. (1923)
Roentgenography of urinary tract during excretion of sodium iodid.
JAMA 80(6), 368-373
70. Osswald, H.; Gleiter, C. (1993)
Renal effects of adenosine: possible consequences for kidney transplantation.
Zentralbl. Chir. 118, 90-102
71. Parfrey, P.S.; Griffiths, S.M.; Barrett, B.J.; Paul, M.D.; Genge, M.; Withers, J.; Farid, N.; McManamon, P.J. (1989)
Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study.
N. Engl. J. Med. 320(3), 143-149
72. Peest, D. (1999)
Multiples Myelom, 925-931
in: Alexander, K., Daniel W.G., Diener, H-C., Freund, M., Köhler, H., Matern, S., Maurer, H.H., Michel, B.A., Nowak, D., Risler, T., Schaffner, A., Scherbaum, W.A., Sybrecht, G.W., Wolfram, G. und Zeitz, M.:
Thiemes Innere Medizin, TIM.
1. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
73. Pendergrass, E.P.; Chamberlain, G.W.; Godfrey, E.W.; Burdick, E.D. (1942)
A survey of deaths and unfavorable sequelae following administration of contrast media.
Am. J. Radiol. 48, 741-762
74. Perillie, P.E.; Conn, H.O. (1958)
Acute renal failure after intravenous pyelography in plasma cell myeloma.
JAMA 167 (18), 2186-2189
75. Po, C.; Raja, R.; Einstein, A. (1992)
Contrast nephrotoxicity (CN) with mannitol and furosemide (MF) in

- patients undergoing coronary angiography.
J. Am. Soc. Nephrol. 3, 728-728
76. Porter, G.A. (1994)
Radiocontrast-induced nephropathy.
Nephrol. Dial. Transplant. 9 Suppl. 4, 146-156
 77. Robinson, T.; Waterhouse, K.; Becker, J.A. (1981)
Renal failure induced by contrast material.
Urology. 18 (1), 92-93
 78. Rocco, M.V.; Buckalew, V.M.J.; Moore, L.C.; Shihabi, Z.K. (1996)
Measurement of glomerular filtration rate using nonradioactive
lohexol:
comparison of two one-compartment models.
Am. J. Nephrol. 16 (2), 138-143
 79. Rudnick, M.R.; Goldfarb, S.; Wexler, L.; Ludbrook, P.A.; Murphy, M.J.;
Halpern, E.F.; Hill, J.A.; Winniford, M.; Cohen, M.B.; VanFossen, D.B.
(1995)
Nephrotoxicity of ionoc and nonionic contrast media in 1196 patients:
a
randomized trial. The Iohexol Cooperative Study.
Kidney Int. 47 (1), 254-261
 80. Safirstein, R.; Andrade, L.; Vieira, J.M. (2000)
Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast
agents
– a new use for an old drug.
N. Engl. J. Med. 2000. Jul. 20.; 343. (3.): 210.- 2. 343(3), 210-212
 81. Schmiedel, E. (1993)
Kontrastmittelnephropathie - ein Beitrag zur Reduzierung des
Untersuchungsrisikos.
Aktuelle Radiol. 3 (4), 253-257
 82. Schwab, S.J.; Hlatky, M.A.; Pieper, K.S.; Davidson, C.J.; Morris, K.G.;
Skelton, T.N.; Bashore, T.M. (1989)
Contrast nephrotoxicity: an randomized controlled trial of a nonionic
and an ionic radiographic contrast agent.
N. Engl. J. Med. 320 (3), 149-15
 83. Shyu, KG; Cheng, JJ; Peiliang, K. (2002)
Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with
abnormal renal function undergoing a coronary procedure.
Cardiol. 40:1383-1388

84. Solomon, R. (1998)
Contrast-medium-induced acute renal failure.
Kidney Int. 53 (1), 230-242
85. Solomon, R.; D'Elia, J.; Mann, D. (1998)
Prevention of contrast induced acute renal failure (CIARF) in high risk group.
J. Am. Soc. Nephrol. 3, 730-730
86. Solomon, R.; Werner, C.; Mann, D.; D'Elia, J.; Silva, P. (1994)
Effects of saline, mannitol an furosemide to prevent acute decreases
in renal function induced by radiocontrast agents.
N. Engl. J. Med. 331 (21), 1416-1420
87. Spielman, W.S. (1984)
Antagonistic effect of theophylline on the adenosine-induced
decrease in renin-release
Am. J. Physiol. 247, F246-F251
88. Spielman, W.S.; Arend, L.J. (1991)
Adenosine receptors and signaling in the kidney.
Hypertension 17, 117-130
89. Swan, S.Z.; Halstenson, C.E.; Kasiske, B.L.; Collins, A.J. (1996)
Determination of residual renal function with iohexol clearance in
hemodialysis patients.
Kidney Int. 49, 232-235
90. Taliercio, C.P.; Vlietstra, R.E.; Fisher, L.D.; Burnett, J.C. (1986)
Risks for renal dysfunction with cardiac angiography.
Ann. Inern. Med. 104 (4), 501-504
91. Taylor, A.J.; Hotchkiss, D.; Morse, R.W.; McCabe, J. (1998)
PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a
randomized trial of inpatient vs. outpatient hydration protocols for
cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction.
Chest 114 (6), 1570-1574
92. Tepel, M.; van der Giet, M.; Schwarzfeld, C.; Laufer, U.; Liermann, D.;
Zidek, W. (2000)
Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal
function by acetylcysteine.
N. Engl. J. Med. 343 (3), 180-184

93. Thadhani, R.; Pascual, M.; Bonventre, J.V. (1996)
Acute renal failure.
N. Engl. J. Med. 334 (22), 1448-1460
94. Tublin, M.E.; Murphy, M.E.; Tessler, F.N. (1998)
Current concepts in contrast media-induced nephropathy.
AJR; Am. J. Roentgenol. 171 (4), 933-939
95. Vaamonde, C.A.; Bier, R.T.; Papendick, R. ; Alpert, H. ; Gouvea, W. ;
Owens, B. ; Pardo, V. (1989)
of Acute and chronic renal effects of radiocontrast in diabetic rats. Role
of anesthesia and risk factors.
Invest. Radiol. 24 (3), 203-218
96. Weinstein, J.M.; Heyman, S.; Brezis, M. (1992)
Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast
nephropathy.
Nephron 62 (4), 413-415
97. Weisberg, L.S.; Kurnik, P.B.; Kurnik, B.R. (1992)
Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal
vasoconstriction.
Kidney Int. 41 (5), 1408-1415
98. Weisberg, L.S.; Kurnik, P.B.; Kurnik, B.R. (1992)
Renal vasodilator drugs and the risk of radiocontrast nephropathy.
J. Am. Soc. Nephrol. 3, 731-731
99. Yoshioka, T.; Fogo, A.; Beckman, J.K. (1992)
Reduced activity of antioxidant enzymes underlies
contrast-media-induced renal injury in volume depletion.
Kidney Int. 41, 1008-1015

DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit konnte in dieser Form nur durch die hilfreiche Unterstützung mehrerer Menschen ausgeführt werden, denen ich nachfolgend meinen ganz besonderen Dank aussprechen möchte.

- Frau Prof. Dr. med. Christiane M. Erley für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas sowie für die hervorragende und engagierte Betreuung und Motivation während der klinischen Durchführung.
- Frau Dr. med. Birgit D. Bader für ihren unerschöpflichen Einsatz und ihre großartige Hilfestellung während der klinischen Durchführung der Studie sowie für ihre einzigartige Geduld und unzählige Ratschläge bis zur Vervollendung des Manuskriptes.
- Herrn Prof. Dr. med. Teut Risler für seine konstruktive Stellungnahme während Durchführung und Auswertung der Studie.
- Frau Dipl.-Chem. J. Smykowski und Frau A. Raiser für Hilfsbereitschaft und praktische Vorschläge während der Laborarbeit.
- Den Teams der Intensivstationen E 11 und E 11 hinten sowie der Station A 5 für die Hilfestellung bei der Patientenaquise und Probengewinnung.

- Meinen Eltern und meiner Frau Silke für standhafte und unermüdliche Motivation und Unterstützung bis zur endgültigen Fertigstellung der Arbeit.

Insbesondere möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärten. Sie schenkten uns ihr uneingeschränktes Vertrauen und ermöglichten somit die Durchführung der Untersuchungen.

LEBENS LAUF

Geburtsdatum:	22. September 1975
Geburtsort:	Heidenheim an der Brenz
Konfession:	Katholisch
Eltern:	Uwe Heinz Roßmann, Lehrer Christa Maria Roßmann, geb. Humpf, Lehrerin
Geschwister:	Christian Matthias Roßmann, Arzt und Zahnarzt Regina Melanie Roßmann, Bachelor der Sportwissenschaften
1982-1986	Besuch der Berg-Grundschule, Heidenheim
1986-1995	Besuch des Hellenstein-Gymnasiums, Heidenheim
Juni 1995	Erlangung der Hochschulreife
September 1995- Oktober 1996	Zivildienst in der Pflegeabteilung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Kreiskrankenhaus Heidenheim
WS 1996/1997	Beginn des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls- Universität zu Tübingen
März 1999	Ärztliche Vorprüfung

März 2000	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
August 2001	Beginn der klinischen Studie „Prävention der Kontrastmittelnephropathie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung und Volumenüberladung: Theophyllin versus Acetylcystein“ als Doktorarbeit, Sektion für Nieren- und Hochdruckkrankheiten der Abteilung III der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen unter Frau Prof. Dr. C.M. Erley
8. April 2002	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
29. April 2003	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
August 2003 - Februar 2005	Anstellung als Arzt im Praktikum, später als Assistenzarzt der Universitätsklinik Tübingen, Medizinische Klinik Abteilung III, Kardiologie, Nephrologie und Pulmologie, Chefarzt Prof. Dr. med. L. Seipel, späterer Chefarzt Prof. Dr. med. M. Gawaz
seit Februar 2005	Assistenzarzt der Inneren Abteilung, Schwerpunkt Kardiologie, Zollernalb-Klinikum Kreisklinik Albstadt, Chefarztin Dr. med. B. Bienstein

