

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel  
Sektion Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
Leiter: Professor Dr. T. Risler**

**Auswirkungen von Gadolinium im Vergleich zu konventionellen  
jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln auf die glomeruläre  
Filtrationsrate bei Patienten mit deutlicher  
Nierenfunktionseinschränkung**

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

**der  
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Nurdan Tuncel  
aus  
Marbach a.N.**

**2004**

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

---

In Liebe meinen Eltern gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	5
I.1. Niereninsuffizienz .....	5
I.1.1. Definition der chronischen Niereninsuffizienz.....	5
I.1.2. Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz .....	5
I.1.3. Ätiologie und Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz.....	6
I.1.4. Chronischen Niereninsuffizienz und deren Folgen .....	6
I.2. Iohexol .....	6
I.2.1. Iohexol als Kontrastmittel .....	6
I.2.2. Pharmakokinetik.....	7
I.2.3. Renale Wirkungen.....	7
I.3. Gadolinium.....	8
I.3.1. Gadolinium als Kontrastmittel.....	8
I.3.2. Pharmakokinetik.....	9
I.3.3. Renale Wirkungen.....	9
I.4. Zielsetzung der Studie .....	9
II. Studienentwurf und Teilnahmekriterien .....	11
II. 1. Teilnahmekriterien .....	11
II. 1.1. Einschlußkriterien.....	11
II.1.2. Ausschlußkriterien.....	11
II.2. Studienentwurf und –aufbau .....	11
II.3. Patientencharakteristika zu Studienbeginn .....	13
II.4. Methoden.....	14
II.4.1. Iohexol Clearance .....	14
II.4.2. Untersuchungsmethoden Hormone.....	18
II.4.3. Laborparameter.....	21

<u>II.5. Statistik</u> .....	22
III. Ergebnisse .....	23
III.1. Iohexol-Clearance.....	23
III.1.1 Iohexol-Clearance nach Omnipaque®350-Gabe .....	23
III.1.2. Iohexol-Clearance nach Gadovist®1.0 - Gabe.....	24
III.1.3. Iohexol-Clearance beider Gruppen im Vergleich.....	26
III.2. Serumkeratinin.....	28
III.2.1. Kreatininparameter nach Omnipaque®350-Gabe .....	28
III.2.2. Kreatininparameter nach Gadovist®1,0-Gabe .....	29
III.2.3. Kreatininparameter beider Gruppen im Vergleich .....	30
III.3. Hormonsekretion .....	32
III.3.1. Renin.....	32
III.3.2. Angiotensin II .....	34
III.3.4. N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase .....	38
III.4. Verträglichkeit .....	40
III.4.1. Sicherheitslaborparameter .....	40
III.4.2. Unerwünschte Begleiterscheinungen .....	42
IV. Diskussion.....	44
IV.1. Renale Hämodynamik .....	44
IV.1.1. Glomeruläre Filtrationsrate und Serum-Kreatinin.....	44
IV.1.2 Hormone .....	46
IV.2. Verträglichkeit.....	47
V. Zusammenfassung .....	48
VI. Literaturverzeichnis.....	49

VII. Anhang.....	58
VII.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen .....	58
VII.2. Dokumentationsbogen.....	59
VII.3. Danksagung .....	63
VII.4. Lebenslauf.....	64



# I. Einleitung

## **I.1. Niereninsuffizienz**

### I.1.1. Definition der chronischen Niereninsuffizienz

Unter chronischer Niereninsuffizienz versteht man die irreversible Abnahme des Glomerulumfiltrats aufgrund von progressivem Untergang von funktionsfähigem Nierengewebe (33, 37, 72). Dabei beschreibt der neu eingeführte Begriff „Chronic Kidney Disease“ (CKD) entweder eine länger als 3 Monate anhaltende GFR-Reduktion oder eine Nierenschädigung z.B. als Erythrozyturie oder Proteinurie mit normaler GFR. Sie wird in 5 Stadien unterteilt in Abhängigkeit von der GFR, die die Gesamtleistung der Niere am besten widerspiegelt.

<u>Stadium</u>	<u>Beschreibung</u>	<u>GFR in ml/min/1,73m<sup>2</sup></u>
<u>I</u>	Nierenschädigung mit normaler GFR oder erhöhter GFR, z.B. Proteinurie, Hb-urie	>90
<u>II</u>	Nierenschädigung mit leichter GFR-Reduktion	60-89
<u>III</u>	Mittelgradige GFR-Reduktion	30-59
<u>IV</u>	Schwere GFR-Reduktion	15-29
<u>V</u>	Nierenversagen oder terminale Niereninsuffizienz	<15 oder Dialysepflichtigkeit

### I.1.2. Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz

Da die Früherfassung chronisch-progredienter Nierenerkrankungen an ihrem zunächst oligosymptomatischen Verlauf scheitert, sind epidemiologische Studien erschwert (77).

Erfasste Daten beziehen sich vorwiegend auf Patienten im Terminalstadium der chronischen Niereninsuffizienz. Man rechnet mit 6-7 chronisch-progredienten Nierenerkrankungen /100 000 Einwohner /Jahr.

---

### I.1.3. Ätiologie und Pathogenese der chronischen Niereninsuffizienz

Die Ursache der chronischen Niereninsuffizienz ist sehr vielfältig und meist Folge von Erkrankungen, die sich unter verschiedenen pathologisch-anatomischen und pathophysiologischen Bedingungen entwickelt. Hauptsächlich liegen folgende Erkrankungen zugrunde:

- diabetische Nephropathie
- chronische Glomerulonephritis
- vaskuläre Nephropathien
- interstitielle Nephritis
- hereditäre Nierenerkrankungen (z. B. polyzystische Nierendegeneration)

### I.1.4. Chronischen Niereninsuffizienz und deren Folgen

Durch die chronische Abnahme des Glomerulumfiltrates kommt es zum Versagen der exkretorischen Nierenfunktion mit negativen Auswirkungen auf den Wasser-, Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushalt. Weiterhin sind Störungen der inkretorischen Nierenfunktion sowie durch retinierte harnpflichtige Substanzen induzierte, toxische Organschäden bekannt (33, 37, 77).

## **I.2. Iohexol**

### I.2.1. Iohexol als Kontrastmittel

Iohexol (Omnipaque<sup>®</sup>-350) ist ein nicht-ionisches jodhaltiges Röntgenkontrastmittel (KM), welches in 1 ml Lösung zur Injektion 0,755g Iohexol und weitere Bestandteile wie Salzsäure, Trometamol, Natriumcalciumdetat und Wasser enthält (9).

Die kontrastgebende Substanz in dieser Anwendungsform ist ein Derivat der triiodierten Isophthalmsäure, bei dem das stabil gebundene Iod die Röntgenstrahlen absorbiert. Omnipaque<sup>®</sup>-350 dissoziiert nicht in wässriger Lösung und besitzt folgende chemische und physikalische Eigenschaften:

- |                        |              |
|------------------------|--------------|
| - Iohexolkonzentration | 755 mg/ml    |
| - Iodkonzentration     | 350 mg/ml    |
| - pH                   | 6,8 – 7,6    |
| - Viskosität           | 10,5 mPa x s |

- Osmotischer Druck 2,30 MPa
- Osmolalität 0,82 Osmol/kg H<sub>2</sub>O
- Osmolarität 0,58 Osm/l Lösung

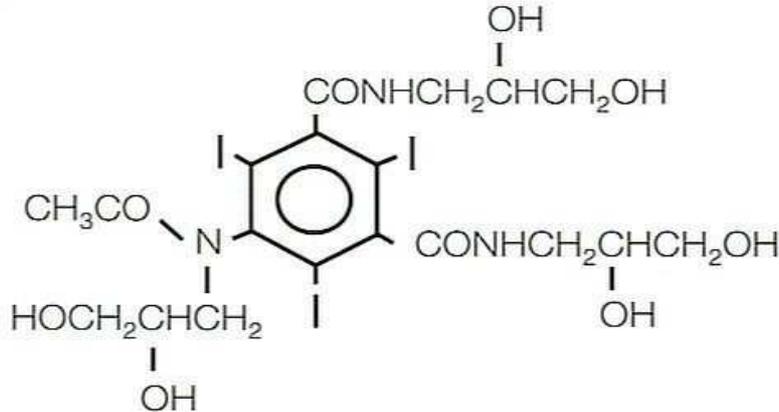


Abb. 1 Strukturformel von Iohexol

### 1.2.2. Pharmakokinetik

Iohexol wird bei oraler Gabe weder resorbiert noch metabolisiert, verteilt sich nach intravenöser Injektion vorwiegend im Extrazellulärraum und wird renal durch glomeruläre Filtration eliminiert. Es wird nicht tubulär sezerniert oder rückresorbiert

Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 20 Minuten. Unabhängig von der Dosis verteilt sich Iohexol mit einer Halbwertszeit von circa 10 Minuten über den Extrazellulärraum (intravasal und interstitieller Raum). Das Kontrastmittel (KM) wird in nichtmetabolisierter Form ganz überwiegend renal ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwas 120 – 150 Minuten.

Nach 24 Stunden werden  $87 \pm 14 \%$ , nach 6 Tagen  $91 \pm 15 \%$  der Gesamtdosis renal und nur  $1,2 \pm 0,6 \%$  mit dem Stuhl ausgeschieden.

Iohexol geht in die Muttermilch über, ist eventuell plazentagängig, vermag aber nicht die intakte Blut-Hirn-Schranke passieren (9).

### 1.2.3. Renale Wirkungen

Nach Gabe von intravasal appliziertem jodhaltigem Kontrastmittel wird in der Literatur eine Verschlechterung der Nierenfunktion beschrieben, wobei eine

---

vorbestehende Niereninsuffizienz mit gleichzeitig vorhandenem Diabetes mellitus einen erheblichen Risikofaktor darstellt (33, 37, 45, 71).

Es kommt ca. 48 Stunden nach Kontrastmittelapplikation zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR), die an einem Kreatininanstieg messbar ist. Diskutiert werden renale hämodynamische Veränderungen, eine direkte Tubulustoxizität, Veränderungen der Mikrozirkulation und immunologische Reaktionen.

### I.3. Gadolinium

#### I.3.1. Gadolinium als Kontrastmittel

Gadolinium (Gadovist® 1,0 mmol/ml) ist ein Element der Lanthoiden und gehört zu der Untergruppe der Ceriterden. Es ist ein paramagnetisches Kontrastmittel und besitzt eine Konzentration von 604,72 mg/ml Gadobutrol. Dies entspricht 157,25 mg/ml Gadolinium bzw. 1,0 mmol/ml. Gadobutrol besitzt eine Osmolalität von 1603 mOsm/kg H<sub>2</sub>O sowie eine Viskosität von 4,96 mPa x s. Gadovist® 1,0 mmol/ml enthält außerdem Calcobutrol Natriumsalz, Trometamol, Salzsäure und Wasser (8).

Die kontrastgebende Wirkung beruht auf Gadobutrol, einem nichtionischen Komplex aus Gadolinium(III) und dem makrozyklischen Liganden Dihydroxyhydroxymethyl-propyl-tetraazacyclododecantriessigsäure (Butrol):

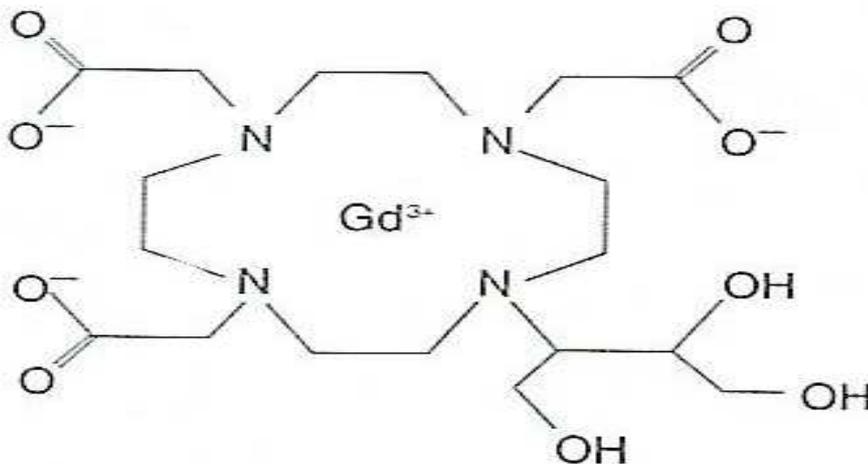


Abb. 2 Strukturformel von Gadobutrol

### I.3.2 Pharmakokinetik

Nach intravenöser Injektion wird Gadobutrol rasch im Extrazellulärraum verteilt und unverändert durch die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate ist proportional zur verabreichten Kontrastmittel-Dosis.

Gadobutrol hat eine Plasmahalbwertszeit von ungefähr 90 Minuten. Innerhalb von 72 Stunden nach Kontrastmittelapplikation wird die verabreichte Dosis von 0,1 mmol Gadobutrol pro kg Körpergewicht vollständig mit dem Urin ausgeschieden.

Weniger als 0,1 % der injizierten Dosis wird über den Faeces ausgeschieden. Gadobutrol ist möglicherweise plazentagängig, vermag in die Muttermilch überzugehen, nicht aber durch die intakte Blut-Hirn-Schranke (8).

### I.3.3. Renale Wirkungen

In der Literatur wird das gadoliniumhaltige Röntgenkontrastmittel als nicht-nephrotoxisch beschrieben. In vielen Studien kam es nach Gabe von intravasal appliziertem KM sowohl bei intakter Nierenfunktion als auch bei vorbestehender Niereninsuffizienz zu keinem Abfall der glomerulären Filtrationsrate und somit auch nicht zu einem Kreatininanstieg (2, 3, 4, 14, 26, 28, 30, 31, 32, 43, 52, 65, 68, 69).

## **I.4. Zielsetzung der Studie**

Ziel dieser vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob der Einsatz von Gadolinium im Rahmen von digitalen Subtraktionsangiographien (DSA) im Gegensatz zu konventionellen jodhaltigen Kontrastmitteln bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion zu einer geringeren Verschlechterung der Nierenfunktion führt und inwiefern die GFR-Abnahme vom Ausgangskreatinin vor KM - Gabe abhängt.

Es wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die aus medizinischen Gründen sich einer unumgänglichen angiographischen Untersuchung wie zum Beispiel bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, dem Aortenaneurysma oder der Transplantationsvorbereitung zu unterziehen hatten.



---

## **II. Studienentwurf und Teilnahme Kriterien**

### **II. 1. Teilnahme Kriterien**

#### **II. 1.1. Einschlusskriterien**

Bedingung für die Teilnahme an dieser Studie war das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion (Serum-Kreatinin  $\geq 2$  mg/dl bzw. einer GFR von  $\leq 40$  ml/min) mit der Indikation zu einer radiologischen Untersuchung mittels peripherer Angiographie.

Die Patienten mussten  $\geq 18$  Jahren sein.

Die Eignung der Probanden wurde gemäß der Teilnahme Kriterien anhand der Krankenakte, dem körperlichen und laborchemischen Untersuchungsbefund festgestellt.

Bezüglich seiner Mitwirkung an der Studie wurde jeder Patient 24 Stunden vor Untersuchungsbeginn aufgeklärt und sein schriftliches Einverständnis für die Studienteilnahme erbeten. Zuvor hatte die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität Tübingen ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie gegeben.

#### **II.1.2. Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren ein Serum-Kreatinin  $> 5,9$  mg/dl, eine bestehende Kontraindikationen gegen die Verwendung jodhaltiger Kontrastmittel (wie zum Beispiel einer bekannten floriden oder latenten Hyperthyreose, einer Kontrastmittelallergie), eine schwere Herzinsuffizienz, eine pulmonale Hypertonie, eine hämorrhagischen Diathese, eine Schwangerschaft bzw. Stillzeit sowie die Teilnahme an einer anderen klinischen Studien innerhalb der letzten 30 Tage.

### **II.2. Studienentwurf und –aufbau**

Unsere Untersuchungen fanden im Rahmen einer offenen prospektiven, randomisierten Studie statt.

Nach unumgänglicher medizinischer Indikation zur Angiographie mit Kontrastmitteln wurden die Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, über die Studie aufgeklärt und bezüglich ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt.

Am Tag der Kontrastmittelapplikation und bis zu 3 Tage danach wurden Veränderungen der renalen Hämodynamik mittels Serum-Kreatinin und Bestimmung der GFR mittels der Iohexol-Clearance (Tag 0 und Tag 2) untersucht.

An den Tagen der Iohexol-Clearance-Messung wurden die Patienten bilanziert und jeweils Natrium, Albumin, Eiweiß, Harnstoff, Kreatinin, Kreatinin-Clearance im Sammelurin;  $\beta$ 2-Mikroglobulin,  $\alpha$ 1-Mikroglobulin und N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) im Spontanurin bestimmt und ein Urinstix (Teststreifen) durchgeführt.

Außerdem erfolgte an diesen Tagen die Bestimmung von Renin, Angiotensin II und Endothelin im Blut.

Es wurden insgesamt 22 Patienten in zwei Gruppen zu je 11 Patienten untersucht, wobei die Zuteilung der Patienten zu den einzelnen Gruppen rein zufällig geschah. Die Randomisierung in Gruppe 1 oder 2 selbst erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie in verschlossenen Briefumschlägen (je ein Umschlag pro Patient), die fortlaufend durchnummeriert wurden.

Nach Einholung der Einverständniserklärung des Patienten und Einfluß in die Studie wurde der Umschlag mit der aktuellen fortlaufenden Nummer in der Angiographie geöffnet.

Die Patienten der ersten Gruppe erhielten im Rahmen der peripheren Angiographie an Tag 0 das konventionelle jodhaltige Röntgenkontrastmittel Iohexol (Omnipaque<sup>®</sup>-350) in der individuell notwendigen Dosis (50 – 200 ml).

An Tag 2 wurden 10 ml Iohexol zur Bestimmung der Iohexol-Clearance injiziert. Die Patienten der zweiten Gruppe erhielten im Rahmen der peripheren Angiographie als Kontrastmittel Gadolinium (Gadovist<sup>®</sup> 1,0) in der individuell notwendigen Dosis (25 – 60 ml). Diesen Patienten wurde zur Bestimmung der

Iohexol-Clearance sowohl nach der Untersuchung als auch an Tag 2 das jodhaltige Kontrastmittel Iohexol zu je 10 ml injiziert.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über den Studienablauf.

Tag 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3
<u>BE:</u> BB, Elektrolyte, Kreatinin Hormone	<u>BE:</u> BB, Elektrolyte Kreatinin	<u>BE:</u> BB, Elektrolyte Kreatinin Hormone	<u>BE:</u> BB, Elektrolyte Kreatinin
<u>Spontanurin</u>	<u>SU:</u> Tag 0→Tag1	<u>Spontanurin</u>	<u>SU:</u> Tag 2→Tag 3
KM-Gabe i.R. der Angiographie		Injektion von 10 ml Iohexol	
<u>Nach mind.2.45 h:</u> 3 x BE im Abstand von je mindestens 45 min		<u>Nach mind.2.45 h:</u> 3 x BE im Abstand von je mindestens 45 min	
Messung der Iohexol- Clearance mittels Renalyzer		Messung der Iohexol- Clearance mittels Renalyzer	

BE=Blutentnahme, SU= Sammelurin

Tab.1 Schema des Studienablaufs

### II.3. Patientencharakteristika zu Studienbeginn

An der Studie nahmen ursprünglich 25 Patienten sowohl aus der Chirurgischen als auch aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen teil. Aus der Studie fielen 4 Patienten aus, so dass insgesamt 12 männliche und 9 weibliche Patienten untersucht wurden.

Ursachen für den Studienausschluss war bei einer Patientin (Nr. 7) die Zurücknahme der Einwilligung, bei einem Patient (Nr. 9) die Verlegung in ein heimatnahes Klinikum. Bei Patient Nr. 13 wurde aus technischen Gründen abgebrochen. Am ersten Untersuchungstag vor eigentlichem Beginn der Studie entwickelte Patientin Nr. 21 einen zu hohen Kreatininwert und wurde ausgeschlossen.

	Iohexol-Gruppe	Gadolinium-Gruppe
Anz. der Patienten	11	10
Mittleres Alter	66,4 ± 14,8	68,3 ± 7,0
Anteil der männl. Pat.	54,5 %	60 %
Gewicht, kg	72,1 ± 15,3	76,1 ± 12,3
Körpergröße, cm	165,3 ± 7,48	171,1 ± 10,5
Vorhandensein von		
Diab. Mell. II	36,4 %	60,0 %
pAVK	27,3 %	40,0 %
chron. Herzinsuff.	9,1 %	20,0 %
Kreatinin zu Beginn (mg/dl)	3,1 ± 1,3	3,4 ± 1,5
Iohexol-Clearance zu Beginn (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	28,6 ± 11,2	33,6 ± 20,8

Tab. 2 Patientencharakteristika zu Studienbeginn; gemittelte Werte sind ± Standardabweichung; Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

## II.4. Methoden

### II.4.1. Iohexol Clearance

Da Iohexol vornehmlich renal eliminiert wird, kann aus dem Abfall der Plasmakonzentration nach Bolusinjektion auf die tatsächliche GFR geschlossen werden. Hierbei handelt es sich um eine sog. Single-injection-Technik, bei der auch andere glomeruläre Filtrationsmarker wie DTPA oder <sup>51</sup>Cr-EDTA verwendet werden können. Vergleichende Studien mit der als Goldstandard geltenden Inulin-Clearance, die auf einer Dauerinfusion und Sammelnurin beruht, zeigten eine hervorragende Übereinstimmung beider Methoden, so dass die Iohexol-Clearance als sehr gute Alternativmethode zur Messung der tatsächlichen GFR darstellt. Die Serumkonzentrationen von Iohexol kann entweder über Hochleistungschromatographie (HPLC) oder indirekt über die Bestimmung der Iodkonzentration im Serum gemessen werden. Dazu stand der Renalyzer PRX90 (Provalid AB, Lund, Schweden) zur Verfügung, der auf dem Prinzip der Röntgenfluoreszenz beruht (74).

Die Berechnung der Iohexol-Clearance beruht auf dem Prinzip der Indikatorverdünnung nach Stewart-Hamilton, welches besagt, dass nach Injektion einer Indikatorsubstanz in den Blutstrom die Blutflussrate an einem stromabwärts

gelegenen Punkt der mittleren Indikatorkonzentration indirekt proportional ist (Aurell, 1994; Hamilton,1962) (74). Dass dieses Prinzip für die GFR -Messung ebenfalls Gültigkeit hat, konnte Nosslin (1995) beweisen (74).

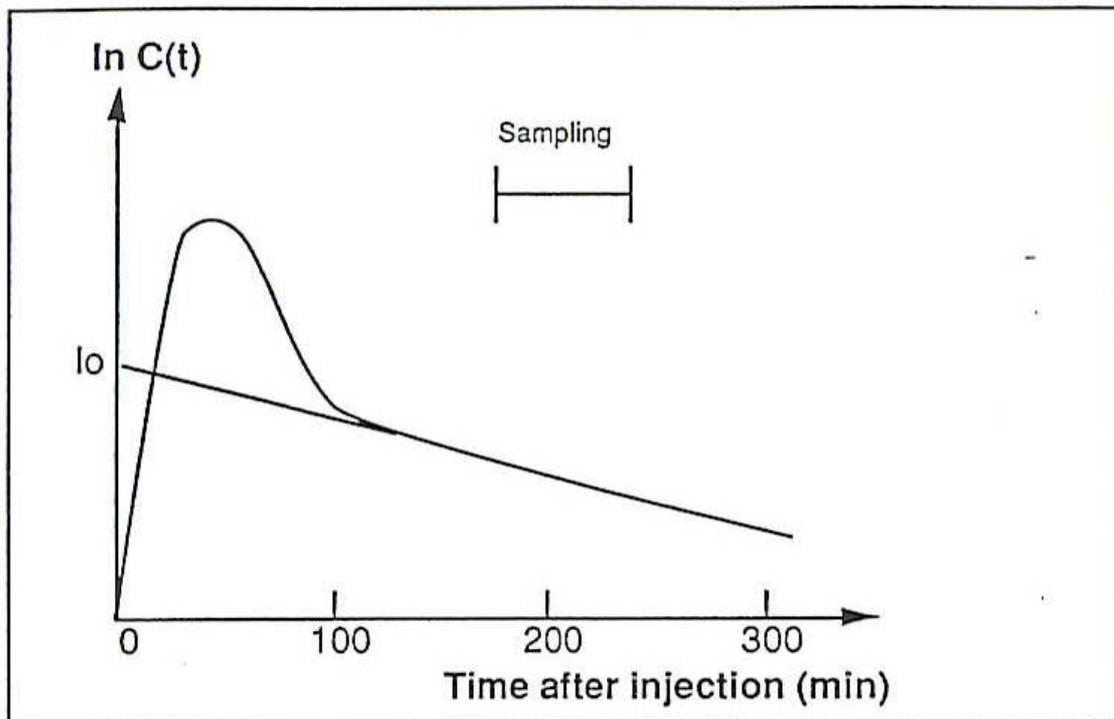


Abb. 3

Abbildung 3 zeigt den zeitlichen Verlauf der Konzentration des Kontrastmittels nach Bolusinjektion zum Zeitpunkt 0. Nach einer Verteilungsphase stellt sich eine Elimination erster Ordnung ein, die auf der renalen Exkretion beruht; dabei entspricht die Steilheit des Abfalls bei halblogarithmischer Darstellung der Geradensteigung  $B$ . Die Clearance  $Cl_I$  wird aus Fläche unter der gedachten Geraden bis zum Ordinatenabschnitt  $I_0$  extrapoliert, was jedoch die wahre Clearance überschätzt, so dass eine rechnerische Korrektur erforderlich wird.

Es gilt:

$$Fluss = \frac{Dosis}{AUC}$$

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

Fluss: die Ausscheidung/Zeit, also die Clearance ( $Cl_1$ ) [ml/min]

Dosis: Menge des injizierten Kontrastmittels in mg

Auch kann die obengenannte Formel wie folgt geschrieben werden:

$$Cl_1 = \frac{Dosis}{AUC}$$

Berechnung der Fläche unter der Kurve erfolgt folgendermaßen:

$$AUC = \frac{I_0}{B}$$

$I_0$ : Schnittpunkt der Kurve mit der Y-Achse, auch Y-Achsenabschnitt, entspricht der imaginären Kontrastmittelkonzentration direkt nach Injektion [mg/ml]

B: Steigung der Kurve in der Eliminationsphase [ $\text{min}^{-1}$ ]

Daher lautet die endgültige Formel:

$$Cl_1 = \frac{Dosis \cdot B}{I_0}$$

Die Ermittlung der Steigung und des Y-Achsenabschnittes erfolgt dadurch, dass durch die Punkte im Koordinatensystem, die sich aus den Plasmakonzentrationen und den Zeitpunkten der jeweiligen Blutabnahmen ergeben, eine Gerade gezogen wird. Deshalb sind auch mindestens zwei Blutabnahmen erforderlich, um die Slope-Clearance (slope = Steigung) zu berechnen. Der Renalyzer gibt als Maß für die Genauigkeit, mit dem die Gerade durch die Punkte gelegt werden kann, den Korrelationskoeffizienten  $r$  an, der in unseren Messungen immer  $\geq 0,95$  betrug.

---

Da die hohe Plasmakonzentration direkt nach der Injektion nicht berücksichtigt wird resultiert eine Überschätzung der Plasma-Clearance. Deshalb wurde von Bröchner–Mortensen (1971) folgende Korrekturformel empirisch ermittelt (69):

$$Cl_2 = 0,991 \cdot Cl_1 - 0,012 \cdot Cl_1^2$$

Schließlich wird die Clearance noch auf die Körperfläche von 1,73 m<sup>2</sup> normiert:

$$Cl_{norm} = \frac{Cl_2 \cdot 1,73}{KO}$$

Die Körperoberfläche wird vom Renalyzer aus Größe (L) und Gewicht (W) errechnet.

$$KO = 0,0024265 \cdot L^{0,3964} \cdot W^{0,5378}$$

#### **II.4.1.1. Probengewinnung**

Nach Kontrastmittelapplikation wurden den Patienten nach einer Zeitdauer von 150, 195 und 240 Minuten 9ml Blut in Heparinröhrchen entnommen. Es wurde sie genaue Zeit der KM-Applikation, der verabreichten Menge und die genaue Zeit der Blutentnahme notiert.

#### **II.4.1.2. Probenaufarbeitung**

Nach 10minütigem Zentrifugieren (4000Upm) der Proben wurden mindestens 3 ml des Plasmaüberstandes in spezielle Plastikröhrchen pipettiert. Diese wurden in den Renalyzer gestellt. Nach Eingabe von Alter, Größe, Gewicht des Patienten und der injizierten Kontrastmittelmenge mit genauem Zeitpunkt der Applikation sowie der Blutentnahmen wurde die Iodkonzentration gemessen.

Pro Plasmaprobe dauerte die Messung fünf Minuten. Der Renalyzer errechnete aus den gemessenen Abfall der Iod-Konzentrationen der 3 Serumproben eine Slope-Clearance, welche umgerechnet auf eine Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> in dem Ausdruck des Gerätes erschien.

Normwerte: Männer 97 – 140 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Frauen 75 – 125 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (37)

#### II.4.2. Untersuchungsmethoden Hormone

##### **II.4.2.1. Renin**

Renin ist ein proteolytisches Enzym und gehört zu dem Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS). Es reguliert das Plasmavolumen, die Plasmaosmolarität und den Blutdruck. Bildungsort ist der juxtaglomeruläre Apparat der Niere. Die Reninfreisetzung wird durch einen Abfall des Perfusionsdrucks im Vas afferens, durch einen Anstieg des Sympathikotonus sowie durch verminderte NaCl-Konzentration im distalen Tubulus im Bereich der Macula densa stimuliert (33, 37).

##### ***II.4.2.1.1. Probengewinnung***

An Tag 0 und Tag 2 bekamen unsere Patienten zur morgendlichen Routineblutentnahme vor Kontrastmittelapplikation noch zusätzlich eine Blutentnahme in vorgekühlte Röhrchen mit EDTA-Na (2 mg/ml Blut).

Die Proben wurden dann auf Eis gekühlt ins Labor transportiert, bei 4 °C und 3500 UpM (Umdrehungen pro Minute) 10 Minuten zentrifugiert (Heraeus Instruments Megafuge 1.0 R). Anschließend wurde das Serum in Eppendorf-Cups abpipetiert und bei –20 °C eingefroren.

##### **II.4.2.1.2. Probenaufarbeitung**

Im Eisbad wurden die Proben aufgetaut, bei 4 °C und einer Umdrehung von 2000 pro Minute 5 Minuten zentrifugiert (Heraeus Instruments Megafuge 1.0 R). Danach wurde zur Messung der Testsatz Renin MAIA von Biochem Immunosystems verwendet und somit Renin mittels Radioimmunoassay (RIA) mit Magnettrenntechnik ermittelt.

Normwert: 0,12 – 1,59 ng/ml/h (in Ruhe)

---

### **II.4.2.2. Angiotensin II**

Angiotensin II ist ein Oktapeptid und entsteht in der Reaktionskette des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Es wirkt durch direkte Vasokonstriktion Blutdruck steigernd und es stimuliert die Aldosteronfreisetzung.

#### ***II.4.2.2.1. Probengewinnung***

An Tag 0 und Tag 2 bekamen unsere Patienten zur morgendlichen Routineblutentnahme vor Kontrastmittelapplikation noch zusätzlich eine Blutentnahme in vorgekühlte Röhrchen mit EDTA-Na (2 mg/ml Blut), Trasylol (2,8 mg/ml) und Phenantrolin (12,5 µg/ml).

Die Proben wurden dann auf Eis gekühlt ins Labor transportiert, bei 4 °C und einer Umdrehung von 3500 pro Minute zentrifugiert (Heraeus Instruments Megafuge 1.0 R). Anschließend wurde das Serum in Eppendorf-Cups abpipettiert und bei -20 °C eingefroren.

#### ***II.4.2.2.2. Probenaufarbeitung***

Nach Auftauen der Proben und folgender Testdurchführung wurde Angiotensin II mittels RIA von DRG International, Inc, USA gemessen:

1. Vermengung 1 ml Probe mit 0,2 ml <sup>125</sup>I-Angiotensin II, Zufügen von 0.2ml Assay-Puffer und 4 ml Ethanol
2. Jede Probe jeweils zwei Minuten kräftig durchmischen
3. Bei einer Temperatur von 4 °C und 2000 UpM 15 Minuten zentrifugieren
4. Überstand in hitzefeste Röhren dekantieren
5. Unter Stickstoffbegasung bei 37 °C Abdampfung
6. Zugabe von 1 ml Assay-Puffer

Normwert: 18,8 – 37,5 pmol/l

### **II.4.2.3. Endothelin**

Endothelin ist ein Polypeptid und wird von Endothelzellen freigesetzt. Es wirkt vasokonstriktiv und wird vermehrt in pathologisch-physiologischen Situationen wie zum Beispiel dem akuten Nierenversagen sezerniert (31, 36).

#### **II.4.2.3.1. Probengewinnung**

An Tag 0 und Tag 2 bekamen unsere Patienten zur morgendlichen Routineblutentnahme vor Kontrastmittelapplikation noch zusätzlich eine Blutentnahme in vorgekühlte Röhrchen mit EDTA-Na (2 mg/ml Blut), Trasylol (2.8 mg/ml) und Phenantrolin (12,5 µg/ml).

Die Proben wurden dann auf Eis gekühlt ins Labor transportiert, bei 4 °C und 3500 UpM zentrifugiert (Heraeus Instruments Megafuge 1.0 R). Anschließend wurde das Serum in Eppendorf-Cups abpipettiert und eingefroren.

#### **II.4.2.3.2 Probenaufarbeitung**

Nach Auftauen der Proben und folgender Testdurchführung wurde Endothelin mit dem Testansatz von Peninsula Laboratories (USA) mittels RIA gemessen:

1. 1 ml Plasma und 1 ml Puffer A (1% Trifluoroacetic acid) 30 min bei 4000 Upm zentrifugieren
2. Säulen in der Zwischenzeit vorbereiten: 1 x waschen mit 1 ml Puffer B (100 % Methanol), anschliessend 3 x waschen mit 3 ml Puffer A
3. Auf die Säule 2 ml vorbereitetes Plasma geben, mit 3 ml Puffer A zweimal auswaschen
4. Probe mit 3 ml Puffer unter dem Abzug eluieren
5. Bei 37 °C unter Stickstoffbegasung abdampfen lassen
6. Probe mit 0,5 ml RIA Puffer rekonstituieren

Normwert: 10 – 13 pg/ml

#### **II.4.2.4. N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase**

N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase ist ein lysosomales Enzym und wird von den proximalen Tubuluszellen der Niere gebildet. Sie dient als tubuläres Markerprotein im Urin (33, 37), was tubuläre Schädigung anzeigt.

#### **II.4.2.4.1. Probengewinnung**

An Tag 0 und Tag 2 wurden die Patienten gebeten im Laufe des Tages Spontanurin abzugeben. Nach Erhalt der Urinproben wurden diese sofort ins Labor transportiert in Eppendorf-Cups abpipettiert und bei -20°C eingefroren.

---

#### **II.4.2.4.2. Probenaufarbeitung**

N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) wurde nach dem Auftauen bei 2000 UpM und 4 °C fünf Minuten zentrifugiert (Heraeus Instruments Megafuge 1.0 R).

Anschließend erfolgte eine photometrische Messung bei 580 nm anhand der Testdurchführung der Firma Roche, Mannheim.

Normwert: bis 5 U/g Kreatinin oder 6,3 U/l

#### **II.4.3. Laborparameter**

Durch das Zentrallaboratorium des Klinikums der Universität Tübingen wurden bei den Patienten folgende (Sicherheits-)Laborparameter bestimmt.

a) Hämatologie: Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzahl, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl

b) Blutchemie: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Natrium, Kalium, Calcium, Chlorid, Serum-GOT, Serum-GPT, Lactatdehydrogenase, Alkalische Phosphatase,  $\gamma$ -GT, Lipase, Gesamteiweiß

c) Gerinnung: PTT, INR, Quick

d) Endokrinologie: TSH, FT4

e) Urin-Status: Eiweiß, Glucose, Bilirubin, pH, Leukozyten, Nitrit, Aceton, Hämoglobin,  $\alpha$ 1-Mikroglobulin,  $\beta$ 2-Mikroglobulin

f) 24h-Sammelurin: Kreatinin/24h, Harnstoff/24h, Eiweiß/24h, Albumin/24h, Na/24h, Kreatinin Clearance/24h

Die Bestimmung der Blutchemie und des Sammelurins geschah im Hitachi Multianalyzer 747 der Firma Roche. Das Albumin wurde im 24h-Sammelurin im BN Prospec der Firma Dade-Behring gemessen.

Das Blutbild wurde mittels Advia 120 Analyzer der Firma Roche bestimmt.

Der Urin-Status erfolgte bis auf die Mikroglobuline durch den Aution-Max, Firma Menarini Berlin-Chemie. Die Messung des  $\alpha$ 1- Mikroglobulins geschah im Nephelometer der Firma Beckman, Krefeld.  $\beta$ 2-Mikroglobulin wurde mit dem Elisa-Verfahren der Firma Vita Diagnostik, Merzhausen (Freiburg) bestimmt.

Die Hormone TSH und FT4 wurden im Advia Centaur der Firma Bayer ermittelt.

Messung von Quick, PTT bzw. INR erfolgte im Amga-Analyzer, Firma Sigma.

### **II.5. Statistik**

Es wurde angenommen, dass ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen von Delta-GFR 10ml/min klinisch relevant wäre. Die dazugehörige Stichprobenabschätzung ergab 80 Patienten, womit die Durchführung im Rahmen einer multizentrischen Studie, nicht aber im Rahmen unserer prospektiv randomisierten Pilotstudie möglich war.

In Absprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Informationsverarbeitung der Universität Tübingen) erfolge die statistische Auswertung für die GFR.

Wegen der geringen Probandenzahl ( $n = 11$  bzw.  $n = 10$ ) und anderer Störgrößen verzichteten wir auf die statistische Auswertung weiterer Zielgrößen in unserer Studie.

Sämtliche zusammengefassten Werte sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Zur Auswertung der GFR-Ergebnisse nach Kontrastmittelgabe wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test sowohl für paarige Stichproben innerhalb der Kontrastmittelgruppe als auch für unpaarige Stichproben der unterschiedlichen Gruppen durchgeführt. Nicht-parametrisch, weil eine Normalverteilung in den einzelnen Gruppen wegen der geringen Patientenzahlen nur Zufall gewesen wäre.

---

### III. Ergebnisse

#### **III.1. Iohexol-Clearance**

##### III.1.1 Iohexol-Clearance nach Omnipaque®350-Gabe

Nach jodhaltiger Kontrastmittelgabe wurde die glomeruläre Ausgangsfiltrationsrate ( $28,55 \pm 11,31$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) im Vergleich zur glomerulären Restfiltrationsrate ( $18,03 \pm 12,23$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) signifikant ( $p < 0,05$ ) gesenkt.

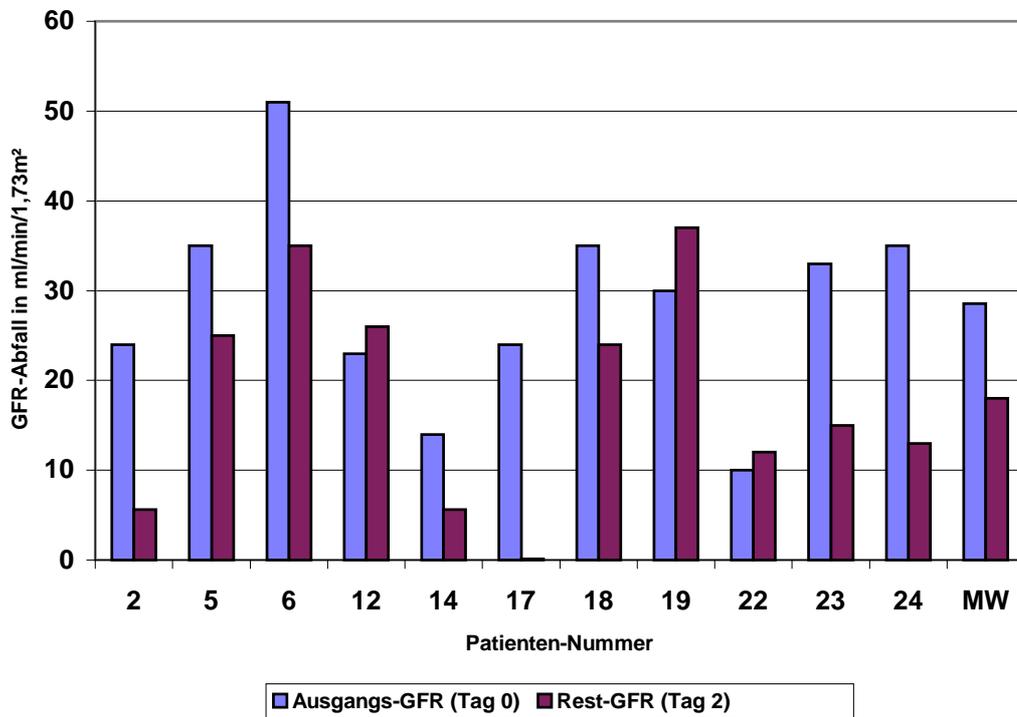
Tabelle 3 gibt einen Überblick über die einzelnen Patienten. Die Ergebnisse des GFR-Abfalls werden graphisch in den Abbildung 4 dargestellt.

Patient-Nr.	Ausgangs-GFR	Rest-GFR nach KM-Gabe
2	24	5,6
5	35	25
6	51	35
12	23	26
14	14	5,6
17	24	0,1
18	35	24
19	30	37
22	10	12
23	33	15
24	35	13
<b>MW</b>	<b>28,55</b>	<b>18,03*</b>
<b>SD</b>	<b>11,31</b>	<b>12,23</b>

Tab.3 GFR-Abfall nach Omnipaque®-Gabe [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]

Signifikanz:\* =  $p < 0,05$  gegenüber der Ausgangsclearance

**Abb. 4 GFR-Abfall nach jodhaltiger KM-Gabe**



III.1.2. Iohexol-Clearance nach Gadovist®1.0 - Gabe

Nach gadoliniumhaltiger Kontrastmittelgabe wurde die glomeruläre Ausgangsfiltrationsrate ( $33,58 \pm 20,77$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) im Vergleich zur glomerulären Restfiltrationsrate ( $20,30 \pm 21,01$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) signifikant ( $p < 0,05$ ) gesenkt.

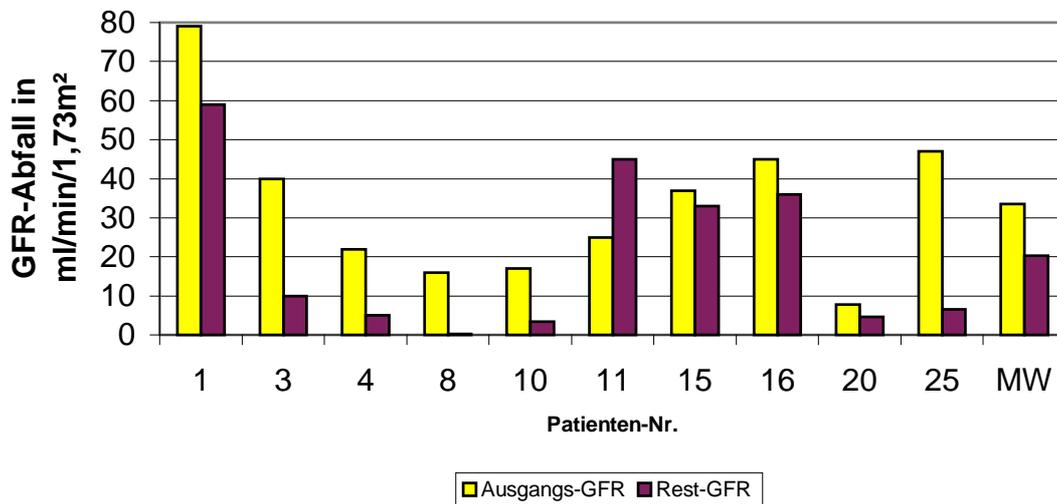
Die Zusammenfassung über den GFR-Verlauf der Patienten bietet Tabelle 4. Die dazugehörige graphische Darstellung ist in den Abbildung 5 zu entnehmen.

Patient-Nr.	Ausgangs-GFR	Rest-GFR nach KM-Gabe
1	79	59
3	40	10
4	22	5,1
8	16	0,3
10	17	3,4
11	25	45
15	37	33
16	45	36
20	7,8	4,7
25	47	6,5
<b>MW</b>	<b>33,58</b>	<b>20,3*</b>
<b>SD</b>	<b>20,77</b>	<b>21,01</b>

Tab. 4 GFR-Abfall nach Gadovist® 1.0-Gabe [ml/min/1,73m<sup>2</sup>]

Signifikanz: \* = p < 0,05 gegenüber der glomerulären Ausgangsfiltrationsrate

**Abb. 5 GFR-Abfall nach gadoliniumhaltiger KM-Gabe**



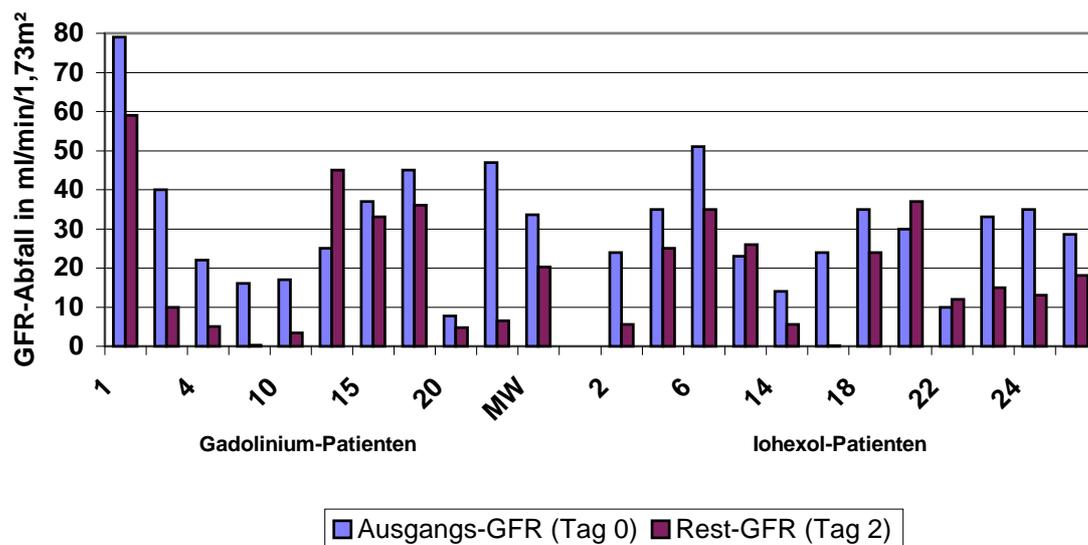
III.1.3. Iohexol-Clearance beider Gruppen im Vergleich

Beim Vergleich der Iohexol- und Gadoliniumgruppe ergab sich hier keine statistische Signifikanz ( $p > 0,05$ ) und somit kein deutlicher Unterschied des GFR-Abfalls (vgl. Tab.5, Abb. 6).

Tab.5 Übersicht beider Gruppen

Iohexol-Gr.	GFR, [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]		delta-GFR	Gado-Gr.	GFR, [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]		delta-GFR
	Tag 0	Tag 2			Tag 0	Tag 2	
18	35,00	24,00	11,00	16	45,00	36,00	9,00
17	24,00	0,10	23,90	11	25,00	45,00	-20,00
19	30,00	37,00	-7,00	15	37,00	33,00	4,00
5	35,00	25,00	10,00	1	79,00	59,00	20,00
2	24,00	5,60	18,40	4	22,00	5,10	16,90
6	51,00	35,00	16,00	10	17,00	3,40	13,60
23	33,00	15,00	18,00	3	40,00	10,00	30,00
22	10,00	12,00	-2,00	20	7,80	4,70	3,10
12	23,00	26,00	-3,00	25	47,00	6,50	40,50
24	35,00	13,00	22,00	8	16,00	0,30	15,70
14	15,00	5,60	9,40				
<b>MW</b>	<b>28,64</b>	<b>18,03</b>	<b>10,61</b>	<b>MW</b>	<b>33,58</b>	<b>20,30</b>	<b>13,28</b>
<b>SD</b>	<b>11,18</b>	<b>12,23</b>	<b>10,52</b>	<b>SD</b>	<b>20,77</b>	<b>21,01</b>	<b>16,33</b>

Abb. 6 GFR-Abfall in der Gadolinium- und Iohexolgruppe

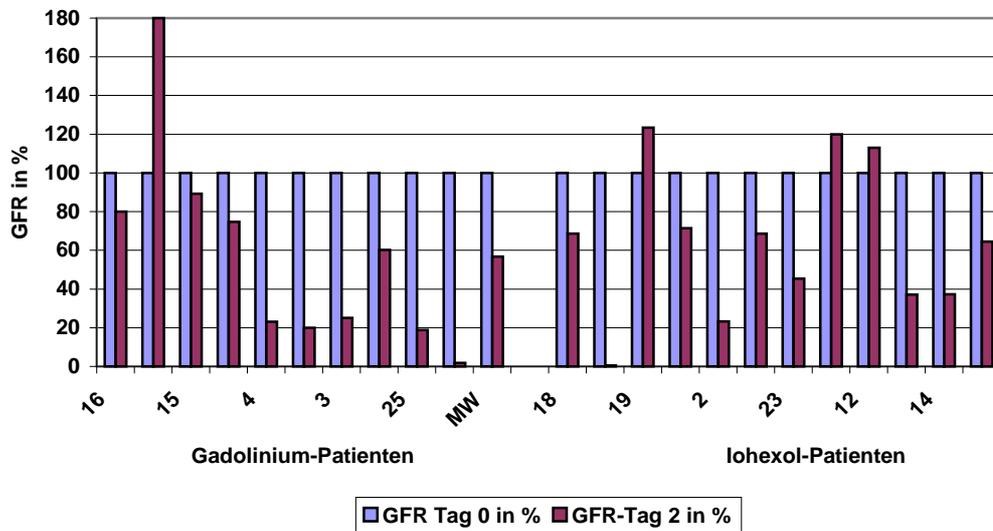


Um den GFR-Abfall objektiver betrachten zu können wird in Tabelle 6 die Clearance an Tag 0 gleich 100 % gesetzt. In Abhängigkeit davon die Rest-Clearance und der GFR-Abfall als Delta (Differenz)-GFR in Prozent errechnet. Die dazugehörige graphische Darstellung ist in den Abbildung 7 zu ersehen.

Iohexol-Pat.	GFR Tag 0 in %	GFR Tag 2 in %	Delta - GFR in %	Gado-Pat.	GFR Tag 0 in %	GFR-Tag 2 in %	Delta -GFR in %
18	100	68,57	-31,43	16	100	80,00	-20,00
17	100	0,42	-99,58	11	100	180,00	80,00
19	100	123,33	23,33	15	100	89,19	-10,81
5	100	71,43	-28,57	1	100	74,68	-25,32
2	100	23,33	-76,67	4	100	23,18	-76,82
6	100	68,63	-31,37	10	100	20,00	-80,00
23	100	45,45	-54,55	3	100	25,00	-76,82
22	100	120,00	20,00	20	100	60,26	-80,00
12	100	113,04	13,04	25	100	18,83	-75,00
24	100	37,14	-62,86	8	100	1,88	-39,74
14	100	37,33	-62,67				
<b>MW</b>	<b>100,00</b>	<b>64,43</b>	<b>-35,57</b>		<b>100,00</b>	<b>56,80</b>	<b>-40,45</b>
<b>SD</b>	<b>0,00</b>	<b>40,78</b>	<b>40,78</b>		<b>0,00</b>	<b>53,18</b>	<b>50,55</b>

Tab. 6 GFR-Verlauf im Überblick

**Abb. 6 GFR-Abfall nach KM-Gabe in %**



### III.2. Serumkeratinin

#### III.2.1. Kreatininparameter nach Omnipaque®350-Gabe

Nach jodhaltiger Kontrastmittelgabe (Iohexol) stieg der Ausgangskreatininwert Tag 0 ( $3,05 \pm 1,33$  mg/dl) in Vergleich zu Tag 3 ( $3,21 \pm 1.65$  mg/dl) geringfügig ( $p > 0,05$ ) an (vgl. Tab.7, Abb.8).

Patient-Nr.	Krea Tag 0 [mg/dl]	Krea Tag 3 [mgdl]	Delta Anstieg in mg/dl
2	2,2	3	0,8
5	2,2	2,4	0,2
6	2,3	0,9	-1,4
12	3,8	3	-0,8
14	5	6	1
17	2	2,5	0,5
18	1,7	2,5	0,8
19	2,1	1,9	-0,2
22	3,7	2,6	-1,1
23	2,9	4,3	1,4

24	5,7	6,2	0,5
<b>MW</b>	<b>3,05</b>	<b>3,21</b>	<b>0,15</b>
<b>SD</b>	<b>1,33</b>	<b>1,65</b>	<b>0,91</b>

Tab. 8 Kreatinin-Anstieg nach Omnipaque® 350-Gabe

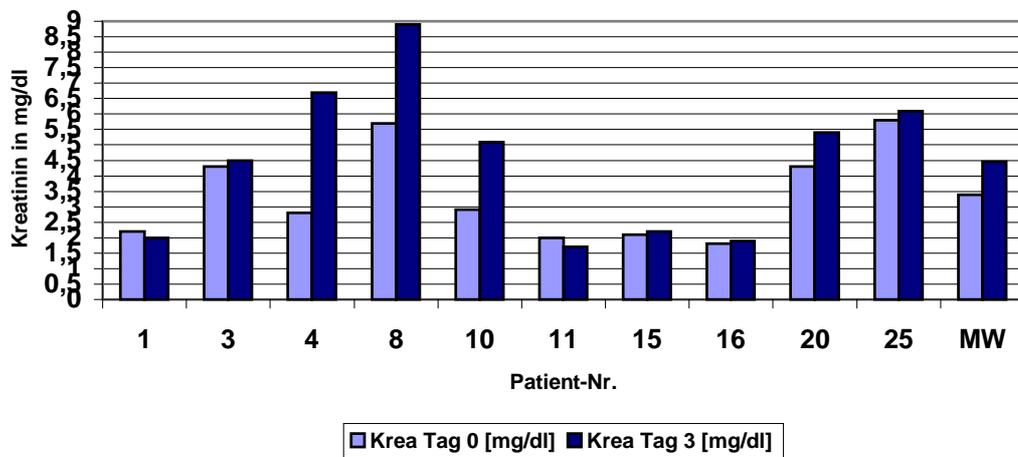
### III.2.2. Kreatininparameter nach Gadovist® 1,0-Gabe

Nach gadoliniumhaltiger Kontrastmittelgabe stieg der Kreatininwert von Tag 0 (3,39 ± 1,52 mg/dl) im Vergleich zu Tag 3 (4,45 ± 2,45 mg/dl) signifikant ( $p < 0,05$ ) an (vgl. Tab.8, Abb.9).

Tab.8 Kreatinin-Anstieg nach Gadovist® 1.0-Gabe

Patient-Nr.	Krea Tag 0 [mg/dl]	Krea Tag 3 [mg/dl]	Delta-Anstieg in mg/dl
1	2,2	2	-0,2
3	4,3	4,5	0,2
4	2,8	6,7	3,9
8	5,7	8,9	3,2
10	2,9	5,1	2,2
11	2	1,7	-0,3
15	2,1	2,2	0,1
16	1,8	1,9	0,1
20	4,3	5,4	1,1
25	5,8	6,1	0,3
<b>MW</b>	<b>3,39</b>	<b>4,45</b>	<b>1,06</b>
<b>SD</b>	<b>1,52</b>	<b>2,45</b>	<b>1,51</b>

**Abb. 9 Kreatinin-Anstieg nach Gadolinium-Gabe**



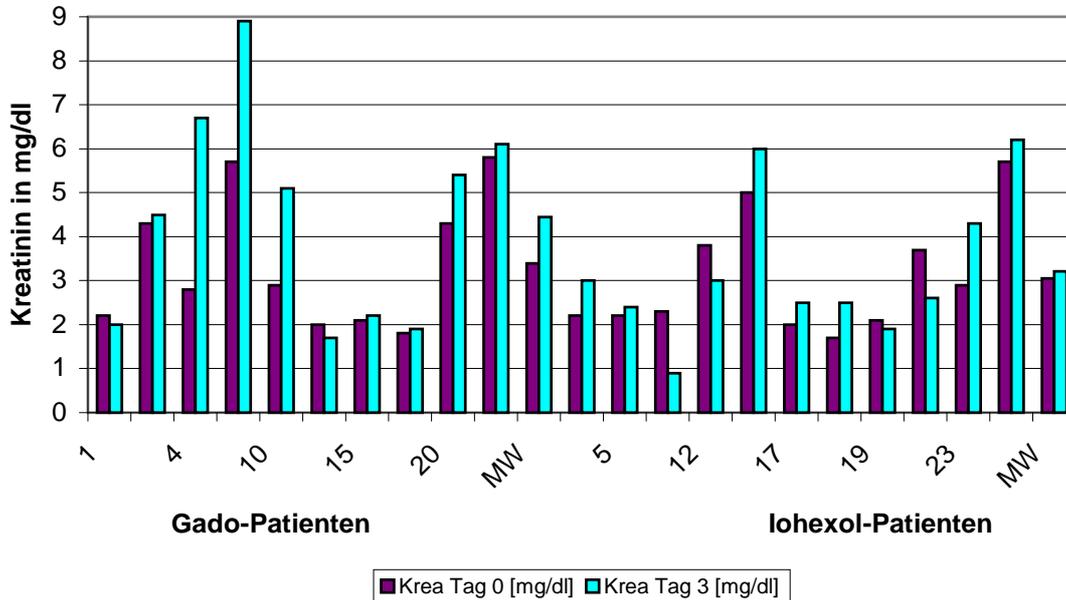
III.2.3. Kreatininparameter beider Gruppen im Vergleich

Beim Vergleich der Gadolinium- und Iohexolgruppe in Hinblick des Kreatinin-Anstiegs ergab sich hier ein  $p > 0,05$  (vgl. Tab. 9, Abb. 10), das heißt kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tab.9 Übersicht beider Patientengruppen

Gado-Patient	Krea Tag 0 [mg/dl]	Krea Tag 3 [mg/dl]	Delta - Anstieg [mg/dl]	Iohexol-Patient	Krea Tag 0 [mg/dl]	Krea Tag 3 [mg/dl]	Delta-Anstieg [mg/dl]
1	2,2	2	-2,2	2	2,2	3	0,8
3	4,3	4,5	0,2	5	2,2	2,4	0,2
4	2,8	6,7	3,9	6	2,3	0,9	-1,4
8	5,7	8,9	3,2	12	3,8	2,9	-0,8
10	2,9	5,1	2,2	14	5	6	1
11	2	1,7	-0,3	17	2	2,5	0,5
15	2,1	2,2	0,1	18	1,7	2,5	0,8
16	1,8	1,9	0,1	19	2,1	1,9	-0,2
20	4,3	5,4	1,1	22	3,7	2,6	-1,1
25	5,8	6,1	0,3	23	2,9	4,3	1,4
				24	5,7	6,9	0,5
<b>MW</b>	<b>3,39</b>	<b>4,45</b>	<b>0,86</b>	<b>MW</b>	<b>3,05</b>	<b>3,21</b>	<b>0,15</b>
<b>SD</b>	<b>1,52</b>	<b>2,43</b>	<b>1,80</b>	<b>SD</b>	<b>1,33</b>	<b>1,65</b>	<b>0,91</b>

**Abb. 10 Kreatinin-Anstieg nach KM-Gabe**



Um den Kreatinin-Anstieg objektiver beurteilen zu können wird in Tabelle 10 der Kreatininwert an Tag 0 gleich 100% gesetzt. In Abhängigkeit davon der Kreatininwert an Tag 3 und der Kreatinin-Anstieg als Delta (Differenz) in Prozent errechnet.

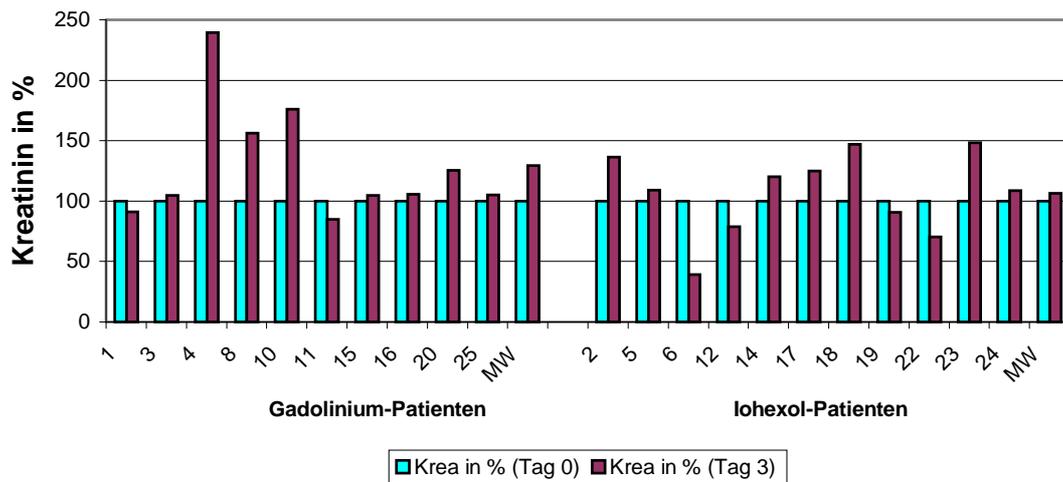
Die graphischen Darstellungen sind in den Abbildung 11 zu entnehmen.

**Tab. 10** Kreatinin-Verlauf im Überblick

Gadolinium-Patient	Krea in % (Tag 0)	Krea in % (Tag 2)	Delta-Krea in %	Iohexol-Pat.	Krea in % (Tag 0)	Krea in % (Tag 2)	Delta-Krea in %
1	100	90,91	-9,09	2	100	136,4	36,4
3	100	104,65	4,65	5	100	109,1	9,09
4	100	239,29	139,29	6	100	39,1	-60,87
8	100	156,14	56,14	12	100	78,9	-21,05
10	100	175,86	75,86	14	100	120	20,00
11	100	85,00	-15,00	17	100	125	25,00
15	100	104,76	4,76	18	100	147,1	47,06
16	100	105,56	5,56	19	100	90,5	-9,52

<b>20</b>	100	125,58	25,58	<b>22</b>	100	70,3	-29,73
<b>25</b>	100	105,17	5,17	<b>23</b>	100	148,3	48,28
				<b>24</b>	100	108,8	8,77
<b>MW</b>	<b>100</b>	<b>129,29</b>	<b>29,29</b>	<b>MW</b>	<b>100</b>	<b>106,70</b>	<b>6,70</b>
<b>SD</b>	<b>0</b>	<b>48,06</b>	<b>48,06</b>	<b>SD</b>	<b>0</b>	<b>34,20</b>	<b>34,19</b>

**Abb.11 Kreatinin-Anstieg nach KM-Gabe in %**



### III.3. Hormonsekretion

#### III.3.1. Renin

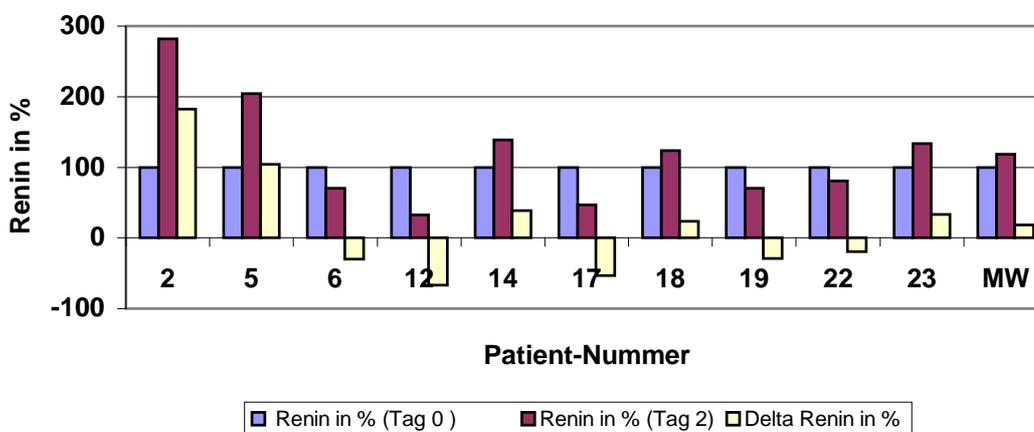
Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Reninwerte nach Omnipaque®350-Gabe. Es ist zu ersehen, dass der Reninwert an Tag 0 ( $9,88 \pm 10,94$  ng/ml/h) im Vergleich zu Tag 2 ( $10,94 \pm 12,34$  ng/ml/h) angestiegen ist.

Da der Reninwert von unterschiedlichen Einflußgrößen bestimmt wird, ist hier direkt eine graphische Darstellung in Prozent-Angabe geeignet (vgl. Abb.12).

Tab. 11 Reninwerte im Überblick

Patient-Nr.	Renin in ng/ml/h (Tag 0)	Renin in ng/ml/h (Tag 2)	Renin in % (Tag 0)	Renin in % (Tag 2)	Delta-Renin in %
2	0,56	1,58	100	282,14	182,14
5	17,36	35,44	100	204,15	104,15
6	12,39	8,67	100	69,98	-30,02
12	13,87	4,55	100	32,8	-67,20
14	11,6	16,12	100	138,97	38,97
17	10,4	4,86	100	46,73	-53,27
18	0,72	0,89	100	123,61	23,61
19	0,61	0,43	100	70,49	-29,51
22	9,1	7,32	100	80,44	-19,56
23	22,16	29,58	100	133,48	33,48
<b>MW</b>	<b>9,88</b>	<b>10,94</b>	<b>100,00</b>	<b>118,28</b>	<b>18,28</b>
<b>SD</b>	<b>7,37</b>	<b>12,34</b>	<b>0,00</b>	<b>77,02</b>	<b>77,02</b>

Abb. 12 Reninwerte nach jodhaltiger KM-Gabe in %

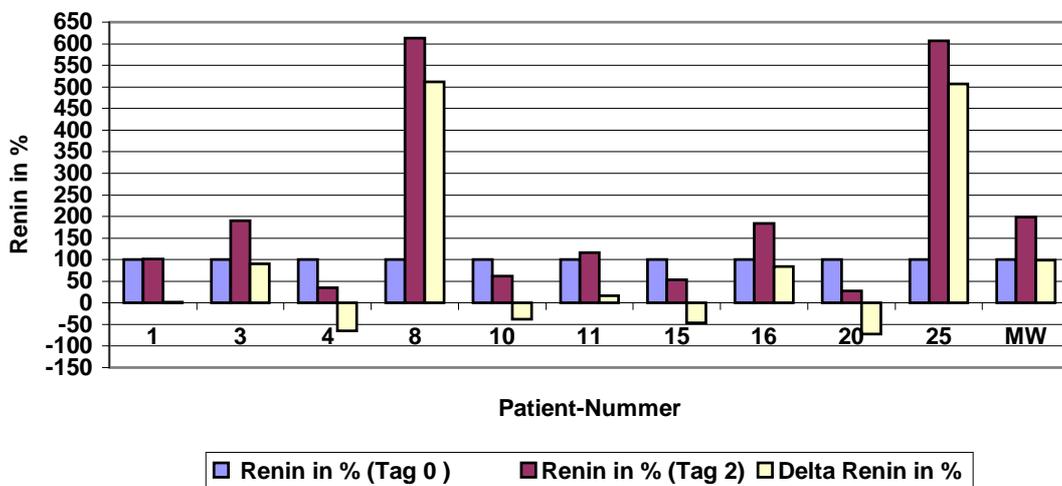


Im Unterschied zur Omnipaque<sup>®</sup>350-Gabe ist nach gadoliniumhaltiger KM-Applikation eine Abnahme von Renin an Tag 0 ( $7,46 \pm 11,12$  ng/ml/h) im Vergleich zu Renin an Tag 2 ( $5,79 \pm 6,00$  ng/ml/h) zu beobachten (vgl. Tab.12, Abb.13). In Abbildung 13 erfolgt auch hier die graphische Darstellung in Prozent-Angabe.

Tab.12 Reninwerte im Überblick

Patient-Nr.	Renin in ng/ml/h (Tag 0)	Renin in ng/ml/h (Tag 3)	Renin in % (Tag 0)	Renin in % (Tag 3)	Delta Renin in %
1	0,67	0,68	100	101,49	1,49
3	3,25	6,18	100	190,15	90,15
4	29,65	10,47	100	35,31	-64,69
8	0,08	0,49	100	612,50	512,50
10	26,62	16,44	100	61,76	-38,24
11	4,99	5,8	100	116,23	16,23
15	6,28	3,34	100	53,18	-46,82
16	0,19	0,35	100	184,21	84,21
20	0,54	0,15	100	27,78	-72,22
25	2,3	13,95	100	606,52	506,52
<b>MW</b>	<b>7,46</b>	<b>5,79</b>	<b>100,00</b>	<b>198,91</b>	<b>98,91</b>
<b>SD</b>	<b>11,12</b>	<b>6,00</b>	<b>0,00</b>	<b>223,59</b>	<b>223,59</b>

Abb.13 Reninwerte nach gadoliniumhaltiger KM-Gabe in %



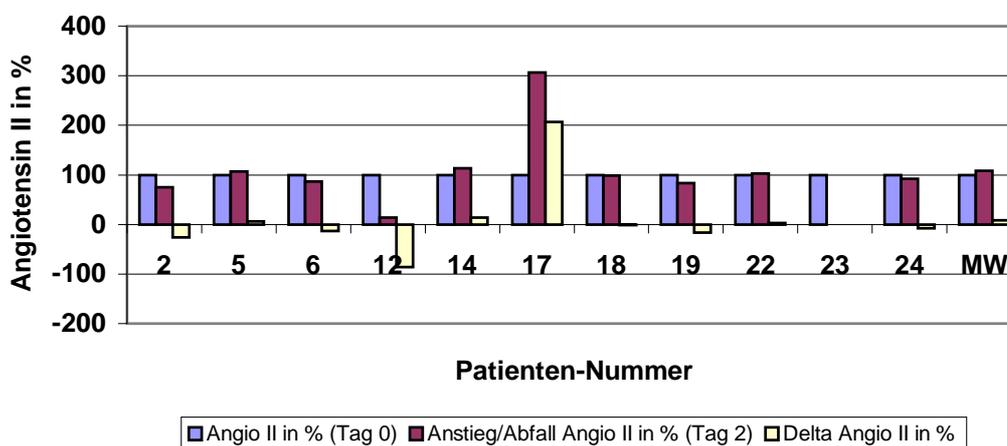
### II.3.2. Angiotensin II

Nach jodhaltiger KM-Gabe ist eine Abnahme von Angiotensin II (Angio II) an Tag 0 ( $40,05 \pm 39,45$  pmol/l) im Vergleich zu Angio II an Tag 2 ( $24,50 \pm 23,15$  pmol/l) zu sehen (vgl. Tab.13, Abb.14).

Tab.13 Angio-Werte im Überblick

Patient-Nr.	Angio II in pmol/l (Tag 0)	Angio II in pmol/l (Tag 2)	Patient-Nr.	Angio II in % (Tag 0)	Angio II in % (Tag 2)	Delta-Angio II in %
2	19,5	14,5	2	100	74,36	-25,64
5	72,75	77,5	5	100	106,53	6,53
6	73,5	64	6	100	87,07	-12,93
12	129	18	12	100	13,95	-86,05
14	18,75	21,25	14	100	113,33	13,33
17	3,75	11,5	17	100	306,67	206,67
18	16,2	16	18	100	98,77	-1,23
19	15	12,5	19	100	83,33	-16,67
22	18,25	18,75	22	100	102,74	2,74
23			23	100		
24	33,75	31	24	100	91,85	-8,15
<b>MW</b>	<b>40,05</b>	<b>28,50</b>	<b>MW</b>	<b>100,00</b>	<b>107,86</b>	<b>7,86</b>
<b>SD</b>	<b>39,45</b>	<b>23,15</b>	<b>SD</b>	<b>0,00</b>	<b>75,20</b>	<b>75,20</b>

Abb. 14 Angiotensin II-Werte nach Iohexol-Gabe in %



### III.3.2.2. Angiotensin II-Werte nach Gadolinium-Gabe

Nach Gadolinium-Gabe ist im Gegensatz zur jodhaltigen KM-Applikation zu ersehen, dass der Angiotensinwert an Tag 0 ( $20,23 \pm 30,61$  pmol/l) im Vergleich zu Angiotensin-Wert Tag 2 ( $34,75 \pm 29,84$  pmol/l) angestiegen ist.

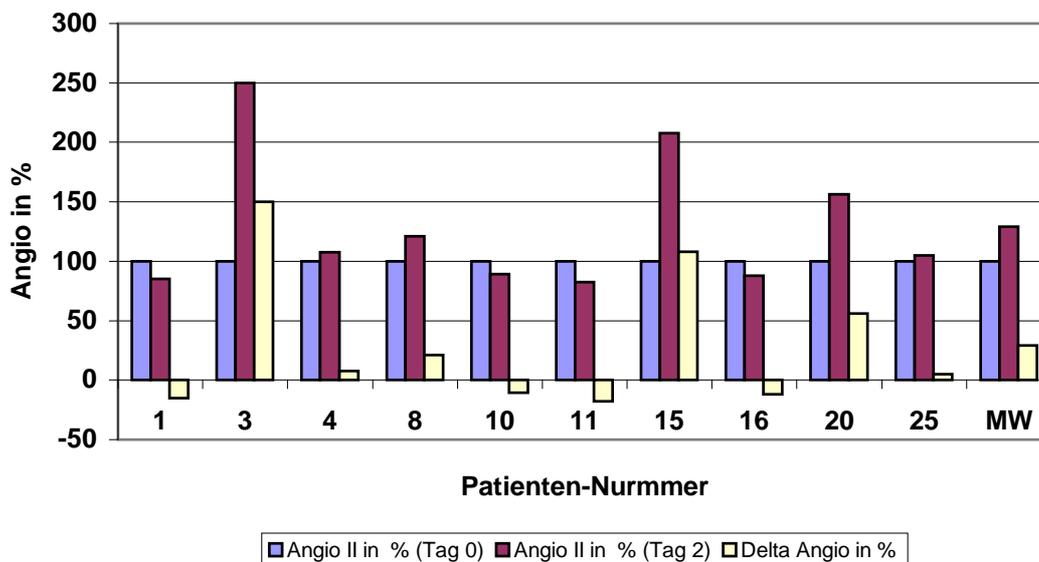
Tabelle 14 gibt einen Überblick über die Patientendaten.

Die dazugehörige graphische Darstellung ist in Abbildung 15 zu entnehmen.

Tab.14 Angiotensin-Werte im Überblick

Patient-Nr.	Angio II in pmol/l (Tag 0)	Angio II in pmol/l (Tag 2)	Patient-Nr.	Angio II in % (Tag 0)	Angio II in % (Tag 2)	Delta Angio in %
1	23,5	20	1	100	85,12	-14,89
3	22	55	3	100	250	150,00
4	13,25	14,25	4	100	107,55	7,55
8	17,75	21,5	8	100	121,13	21,13
10	114,3	102	10	100	89,24	-10,76
11	25,5	21	11	100	82,35	-17,65
15	31,75	66	15	100	207,88	107,87
16	16,5	14,5	16	100	87,88	-12,12
20	8	12,5	20	100	156,25	56,25
25	19,75	20,75	25	100	105,06	5,06
<b>MW</b>	<b>29,23</b>	<b>34,75</b>	<b>MW</b>	<b>100,00</b>	<b>129,25</b>	<b>29,24</b>
<b>SD</b>	<b>30,61</b>	<b>29,84</b>	<b>SD</b>	<b>0,00</b>	<b>57,81</b>	<b>57,81</b>

Abb.15 Angio-Werte nach Gadolinium-Gabe in %



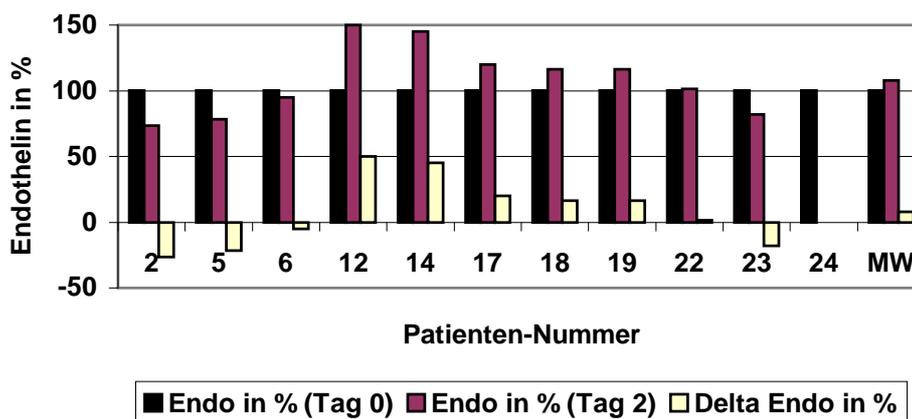
III.3.3. Endothelin

Nach Omipaque®350-Gabe ist ein Anstieg von Endothelin an Tag 0 ( $17,60 \pm 5,46$  pmol/ml) im Vergleich zu Endothelin an Tag 2 ( $18,31 \pm 4,67$  pg/ml) zu sehen (vgl. Tab.15, Abb. 16).

Tab.15 Endothelin-Parameter im Überblick

Patient-Nr.	Endo in pg/ml (Tag 0)	Endo in pg/ml (Tag 2)	Patient-Nr.	Endo in % (Tag 0)	Endo in % (Tag 2)	Delta-Endo in %
2	25,8	19	2	100	73,64	-26,36
5	21,5	16,8	5	100	78,14	-21,86
6	21,8	20,7	6	100	94,95	-5,05
12	14	21	12	100	150,00	50,00
14	15	21,8	14	100	145,33	45,33
17	10,5	12,6	17	100	120,00	20,00
18	17,5	20,4	18	100	116,57	16,57
19	15,3	17,8	19	100	116,34	16,34
22	24,1	24,4	22	100	101,24	1,24
23	10,5	8,6	23	100	81,90	-18,10
24			24	100		
MW	17,60	18,31	MW	100,00	107,81	7,81
SD	5,46	4,67	SD	0,00	26,69	26,69

Abb. 16 Endothelin-Werte nach Iohexol-Gabe in %

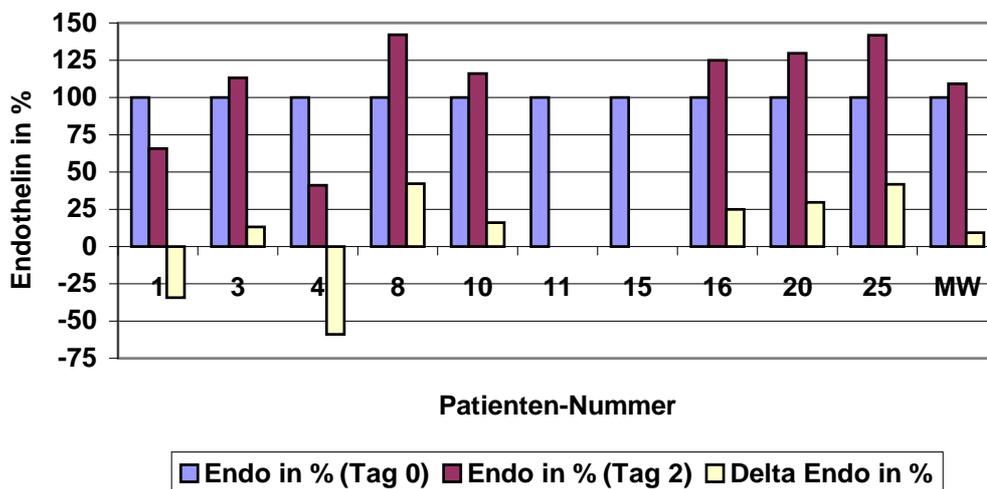


Im Gegensatz dazu stieg nach gadoliniumhaltiger KM-Applikation der Endothelin-Wert von Tag 0 ( $20,15 \pm 8,97$  pg/ml) im Vergleich zum Endothelin-Wert Tag 2 ( $21,03 \pm 7,24$  pg/ml) an (vgl. Tab.16, Abb.17).

**Tab.16** Endothelin-Parameter im Überblick

Patient-Nr.	Endo in pg/ml (Tag 0)	Endo in pg/ml (Tag 2)	Patient-Nr.	Endo in % (Tag 0)	Endo in % (Tag 2)	Delta Endo in %
1	22,4	14,7	1	100	65,63	-34,38
3	22,2	25,1	3	100	113,06	13,06
4	41,8	17,2	4	100	41,15	-58,85
8	25,1	35,7	8	100	142,23	42,23
10	19,2	22,3	10	100	116,15	16,15
11	15,1		11	100		
15	14,9		15	100		
16	16,7	20,9	16	100	125,15	25,15
20	15,5	20,1	20	100	129,68	29,68
25	8,6	12,2	25	100	141,86	41,86
<b>MW</b>	<b>20,15</b>	<b>21,03</b>	<b>MW</b>	<b>100,00</b>	<b>109,36</b>	<b>9,36</b>
<b>SD</b>	<b>8,97</b>	<b>7,24</b>	<b>SD</b>	<b>0,00</b>	<b>36,69</b>	<b>36,69</b>

**Abb. 17** Endothelin-Werte nach Gadolinium-Applikation %



III.3.4. N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase

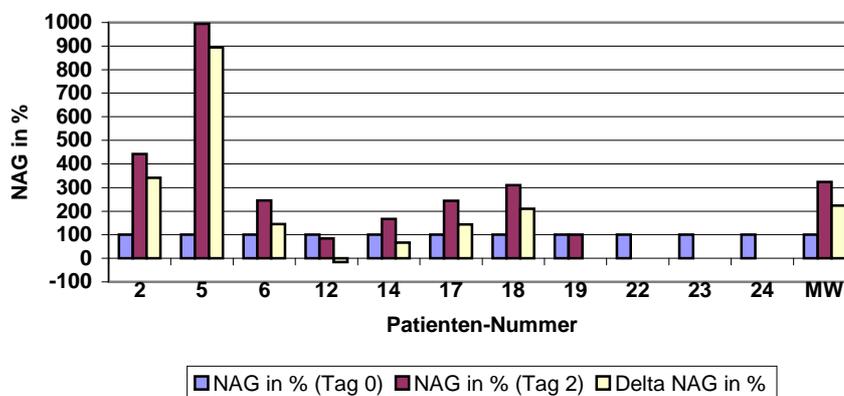
Aus der Tabelle 17 ist zu ersehen, dass nach jodhaltiger KM-Applikation der NAG-Wert an Tag 0 ( $8,01 \pm 6,93$  U/l) im Vergleich zum NAG-Wert an Tag 2

(18,52 ± 17,72 U/l) angestiegen ist. Die Abbildung 18 gibt die dazugehörige graphische Darstellung wieder. Tabelle 17 gibt einen Überblick über die Patientendaten.

Tab.17 NAG-Werte im Überblick

Patienten-Nr.	NAG in U/l (Tag 0)	NAG in U/l (Tag 2)	Patienten-Nr.	NAG in % (Tag 0)	NAG in % (Tag 2)	Delta NAG in %
2	6,9	30,5	2	100	442,03	342,03
5	1,9	18,9	5	100	994,74	894,74
6	23,1	56,6	6	100	245,02	145,02
12	7,4	6,2	12	100	83,78	-16,22
14	2,4	4	14	100	166,67	66,67
17	2,7	6,6	17	100	244,44	144,44
18	8,7	27	18	100	310,34	210,34
19	11	11	19	100	100	0
22		5,9	22	100		
23			23	100		
24			24	100		
MW	8,01	18,52	MW	100,00	323,38	223,38
SD	6,93	17,27	SD	0,00	295,01	295,01

Abb. 17 NAG-Werte nach Iohexol-Gabe in %

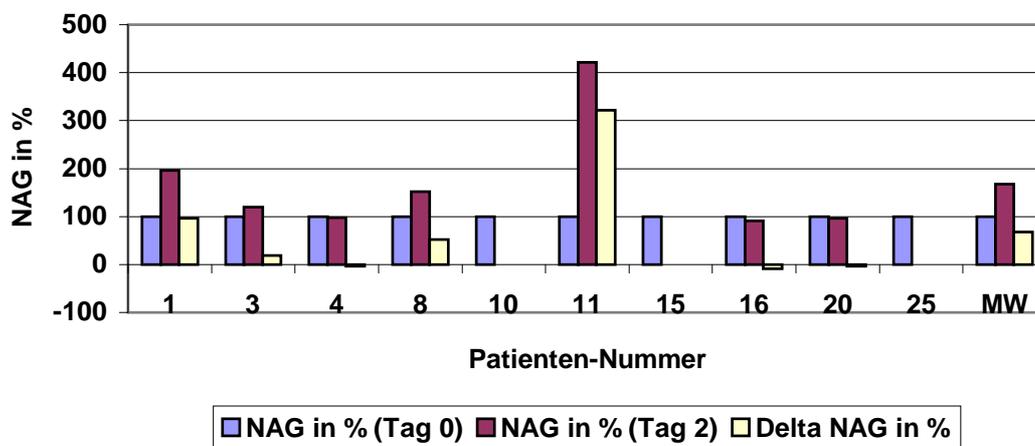


Nach gadoliniumhaltiger KM-Applikation stieg der NAG-Wert an Tag 0 (12,50 ± 9,88 U/l) im Vergleich zum NAG-Wert an Tag 2 (20,33 ± 14,93 U/l) auch an (vgl. Tab.18, Abb.19).

Tab.18 Überblick der NAG-Werte

Patienten-Nr.	NAG in U/l (Tag 0)	NAG in U/l (Tag 2)	Patienten -Nr.	NAG in % (Tag 0)	NAG in % (Tag 2)	Delta NAG in %
1	25,9	50,9	1	100	196,53	96,53
3	8,9	10,6	3	100	119,10	19,10
4	26,6	25,8	4	100	96,99	-3,01
8	11,5	17,5	8	100	152,17	52,17
10			10	100		
11	3,8	16	11	100	421,05	321,05
15	0,6		15	100		
16	5,4	4,9	16	100	90,74	-9,26
20	17,3	16,6	20	100	95,95	-4,05
25			25	100		
<b>MW</b>	<b>12,50</b>	<b>20,33</b>	<b>MW</b>	<b>100,00</b>	<b>167,51</b>	<b>67,51</b>
<b>SD</b>	<b>9,88</b>	<b>14,93</b>	<b>SD</b>	<b>0,00</b>	<b>118,10</b>	<b>118,10</b>

Abb.19 NAG-Werte nach Gadolinium-Gabe in %



### III.4. Verträglichkeit

#### III.4.1. Sicherheitslaborparameter

Wie aus der Tabelle 19 entnommen werden kann, ergaben sich kaum signifikante Veränderungen der Kontrolllaborparameter von Tag 0 im Vergleich zu Tag 3.

Unter Gadolinium-Gabe wurde lediglich ein Anstieg ( $p < 0,05$ ) des Serum-Kreatinins und ein Abfall der Erythrozyten-Zahl ( $p < 0,05$ ) beobachtet.

Zu einem Abfall ( $p < 0,05$ ) der Erythrozytenzahl, der Hämoglobin- und Hämatokrit-Konzentration kam es unter Iohexol-Gabe. Der Kreatinin-Wert stieg leicht an.

Leider konnten die Parameter des Sammelurins, Spontanurins ( $\alpha$ 1- und  $\beta$ 2-Mikroglobulin) und Teststreifens aufgrund mengenmäßig fehlender Proben weder als Ergebnis zusammengefaßt noch verglichen werden.

Die Werte der Iohexol- und Gadoliniumgruppe (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) an Tag 0 werden den Parametern an Tag 3 gegenübergestellt (vgl. Tab.19).

Tab.19 Sicherheitslaborparameter (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

	Iohexol-Gr. Tag 0	Iohexol-Gr. Tag 3	Gadolinium-Gr. Tag 0	Gadolinium-Gr. Tag 3
<b>Leukozyten [1/<math>\mu</math>l]</b>	9242,73 + 4660,75	9746,91 + 5061,31	7483,81 + 5400,12	9059,00 + 4555,02
<b>Erys [Mio/<math>\mu</math>l]</b>	3,99 + 0,81	3,65 + 0,54*	3,74 + 0,57	3,54 + 0,56*
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>	11,48 + 2,54	10,53 + 1,83*	12,56 + 6,84	10,29 + 1,48
<b>Hämatokrit [%]</b>	34,73 + 7,73	31,86 + 5,51*	67,08 + 109,68	30,39 + 4,55
<b>Quick [%]</b>	97,38 + 23,36	94,25 + 23,26	66,41 + 44,15	89,13 + 20,44
<b>INR</b>	1,12 + 0,23	1,09 + 0,16	1,07 + 0,13	1,09 + 0,14
<b>PTT (sec)</b>	29,77 + 11,96	32,64 + 9,17	44,80 + 32,69	35,78 + 8,86
<b>Natrium [mmol/l]</b>	130,64 + 31,44	142,45 + 4,46	125,89 + 43,00	138,80 + 3,79
<b>Kalium [mmol/l]</b>	16,53 + 41,95	4,09 + 0,58	8,37 + 12,89	4,10 + 0,51
<b>Calcium [mmol/l]</b>	2,73 + 0,76	2,30 + 0,16	2,29 + 0,19	2,32 + 0,24
<b>Phosphat [mg/dl]</b>	3,95 + 1,53	3,81 + 1,25	4,15 + 0,96	4,53 + 1,15
<b>Ges. Eiweiß [g/dl]</b>	7,04 + 0,55	6,71 + 0,69	6,80 + 0,95	6,70 + 0,77
<b>Krea [mg/dl]</b>	3,05 + 1,33	3,26 + 1,78	3,39 + 1,52	4,45 + 2,43*
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>	116,36 + 53,49	125,73 + 83,27	107,90 + 47,29	114,90 + 57,70
<b>Harnsäure [mg/dl]</b>	9,76 + 3,50	17,00 + 23,00	8,91 + 2,89	9,73 + 2,23

<b>AP [U/l]</b>	156,82 + 125,86	138,00 + 97,43	130,10 + 77,58	131,25 + 44,48
<b>GPT [U/l]</b>	12,91 + 11,33	14,73 + 13,31	7,40 + 5,17	7,22 + 3,38
<b>GOT [U/l]</b>	12,82 + 10,51	14,91 + 12,45	6,20 + 3,58	7,00 + 2,60
<b>LDH [U/l]</b>	145,45 + 27,46	156,91 + 38,57	150,33 + 38,31	162,33 + 27,93
<b>Gamma-GT [U/l]</b>	82,09 + 145,90	59,82 + 116,29	24,90 + 28,26	22,56 + 18,06
<b>Lipase [U/l]</b>	54,70 + 25,38	54,50 + 24,72	37,33 + 20,90	36,57 + 18,70
<b>FT4 [ng/dl]</b>	1,33 + 0,45	1,35 + 0,60	1,63 + 0,40	1,46 + 0,86
<b>TSH [mU/l]</b>	1,49 + 2,08	1,52 + 2,70	1,26 + 0,99	1,88 + 1,25

Signifikanzen: \* =  $p < 0,05$

#### III.4.2. Unerwünschte Begleiterscheinungen

An den Tagen 0 und 2 wurden die Patienten nach ihrem Befinden gefragt, um eventuelle Veränderungen und Unverträglichkeiten zu erfassen .

Keiner der Patienten, sowohl der Iohexol- als auch der Gadoliniumgruppe, zeigte unerwünschte Nebenwirkungen während dem Zeitraum Tag 0 bis Tag 3.

Ingesamt war die Verträglichkeit beider Kontrastmittel (Iohexol/Gadolinium) sehr gut.



## **IV. Diskussion**

### IV.1. Renale Hämodynamik

#### IV.1.1. Glomeruläre Filtrationsrate und Serum-Kreatinin

Die Ausgangs-GFR ( $28,55 \pm 11,31$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sank in der vorliegenden Studie nach Iohexol-Applikation signifikant ( $18,03 \pm 12,23$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ) und spricht für eine KM - Nephropathie.

Auch in früheren Studien ist beobachtet worden, dass nach intravasaler KM-Applikation es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommt (5, 6, 10, 23, 31, 33, 37).

Das Auftreten einer Nierenfunktionsverschlechterung nach KM-Gabe steigert deutlich die Mortalität im Krankenhaus (40). Die Inzidenz dieser unerwünschten Wirkung von Röntgenkontrastmitteln liegt in der Literatur bei 3% bis 50 % (10, 38, 46, 49, 56, 61, 62, 64), und ist von Risikofaktoren, wie zum Beispiel einer vorbestehenden Niereninsuffizienz und ein gleichzeitig bestehender Diabetes mellitus abhängig (33, 37, 45, 69).

Unsere Patienten wiesen solche Begleiterkrankungen auf (siehe Patientencharakteristika vor Studienbeginn) und waren dementsprechend für das Auftreten einer Nierenfunktionsverschlechterung prädisponiert. Pathophysiologisch werden renale hämodynamische Veränderungen sowie eine direkte Tubulustoxizität, Veränderungen der Mikrozirkulation und immunologische Reaktionen diskutiert (10, 23). Das Nierenversagen verläuft meist normurisch.

Nach den zahlreich vorliegenden Daten kommt es nach ca. 48 h nach der jodhaltigen KM-Gabe zu einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate und einem Kreatininanstieg (33, 37), was auch im Ergebnisabschnitt unserer Studie zu ersehen ist.

---

Dabei kam es nach Iohexol-Applikation zu einem geringfügigen Anstieg des Ausgangskreatinins ( $3,05 \pm 1,52$  mg/dl) im Vergleich zum Kreatinin-Wert an Tag 2 ( $3,21 \pm 1,52$  mg/dl).

Durch Vermeiden der Exposition gelingt die Prävention der Kontrastmittelneuropathie. Insbesondere bei Risikopatienten sollte, wenn möglich, auf eine Kontrastmittelgabe verzichtet und auf andere bildgebende Verfahren ausgewichen werden (2, 3, 14, 26, 31, 43, 52, 66, 69).

Außerdem spielt die applizierte KM-Menge und die Häufigkeit der Applikation eine wesentliche Rolle. Mit einer höheren Dosis an Kontrastmitteln steigt das Risiko der KM-Nephropathie. Weitere Diskussion an dieser Stelle ist an der Promotionsarbeit meiner Mitdotorandin Sabine Winkler zu entnehmen.

Ist die Gabe von Röntgenkontrastmitteln unerlässlich, sollte auf jeden Fall eine gute Hydratation gewährleistet sein (1, 11, 16, 18, 34, 41, 56, 64).

Die zusätzliche prophylaktische Entfernung des Kontrastmittels durch Dialyse wird in der Literatur kontrovers diskutiert (6, 39) und ist letztendlich nicht zu empfehlen, da viele Patienten mit Hämodialysebehandlung einen noch deutlicheren GFR-Abfall boten als ohne, was eventuell an der akuten Volumenverschiebung durch die Hämodialyse liegen kann.

Da bei vielen Patienten aus medizinischen Gründen (Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, nephrotisches Syndrom, hämodynamische relevante Herzklappenfehler) ein ausreichende Hydrierung vor Kontrastmittelapplikation nicht möglich ist, muss nach Alternativen zu den jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln gesucht werden.

Eine Alternative vermag Gadolinium zu sein, das schon seit Jahren in der Magnet-Resonanz-Tomographie eingesetzt wird, gilt in Dosen  $< 0,3$  mmol /kg KG als deutlich weniger nephrotoxisch - als die zur Zeit in der konventionellen radiologischen Diagnostik eingesetzten Kontrastmittel - auch bei vorbestehender Nierenfunktionseinschränkung (2, 3, 14, 19, 26, 31, 43, 48, 50, 52, 60, 65, 67, 68, 69).

In unserer Studie fand sich nach gadoliniumhaltiger KM-Gabe im Vergleich zur Ausgangs-GFR ( $33,58 \pm 20,77$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jedoch ein signifikanter Abfall der GFR ( $20,30 \pm 21,01$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und nach 48 Stunden ein deutlicher Anstieg des Serum Ausgangs-Kreatinins ( $3,39 \pm 1,65$  mg/dl) im Vergleich zum Kreatinin-Wert an Tag 2 ( $4,45 \pm 2,45$  mg/dl) ( $p < 0.05$ ).

Dies zeigte, dass die Injektion von äquivalenten Mengen Gadolinium (mmol/kg KG) in unserer Studie in etwa den gleichen GFR-Abfall wie Iohexol bewirkte und somit dieselbe Nephrotoxizität wie das jodhaltige Kontrastmittel (mmol/kg KG).

In der Mehrzahl der publizierten Studien wurden geringere Gadolinium-Mengen verwendet und somit für weniger nephrotoxisch angenommen. Lediglich Gammeter et al. wendete 2001 in einer Abstractform veröffentlichten Untersuchung höhere Gadolinium-Dosen (0,5 – 2,9 mmol/kg KG) bei 20 Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (Krea 1.8-6.2 mg/dl) an, in dessen Folge es bei 8 Patienten zu einem akuten Nierenversagen beobachtet.

Daraus lässt sich schließen, dass Gadolinium in äquivalenten Mengen wohl dieselbe Nephrotoxizität besitzt wie Iohexol.

Im Vergleich zu Iohexol bringt demnach der Einsatz von Gadolinium als Kontrastmittel für digitale Subtraktionsangiographien bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung keinen Vorteil in bezug auf die Prävention der KM-Nephropathie.

#### IV.1.2 Hormone

Die Hormonwerte Renin, Angiotensin II, Endothelin und N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase an Tag 0 ändern sich nach KM-Applikation (sowohl Iohexol als auch Gadolinium) im Vergleich zu Tag 2 (vgl. Ergebnisse Kapitel III.3. Hormonsekretion).

---

Renin wird durch Abfall des Perfusionsdruckes in der Niere freigesetzt. Nach jodhaltiger KM-Gabe ist eine Erhöhung des Renins zu beobachten, was demnach für den Perfusionsdruckabfall spricht.

Im Vergleich dazu sinkt nach gadoliniumhaltiger KM-Applikation der Reninspiegel und es scheint nicht zu einem Druckabfall in der Niere zu kommen.

Angiotensin II entsteht in der Reaktionskette des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und wird dementsprechend durch den Rückkopplungsmechanismus in seiner Ausschüttung gehemmt oder gefördert. Demnach gibt der Angiotensin II -parameter nicht wirklich eine Aussage über mögliche pathologisch-physiologischen Veränderungen der Nierenperfusion und ist deshalb nicht verwertbar.

N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase, ein tubuläres Markerprotein steigt sowohl nach jodhaltiger als auch nach gadoliniumhaltiger KM-Gabe drastisch an.

Daraus lässt schließen, dass beide KM eine Tubulustoxizität hervorrufen.

Da diese Hormone jedoch unterschiedlichen Einflußgrößen ausgesetzt sind, die die Werte in ihrer Konzentration ändern können, ist die klinische Relevanz dieser Ergebnisse schlecht einschätzbar.

Zum Beispiel führen einige Medikamente wie Diuretika und Hypertonika zu einem Reninanstieg, Reserpin oder L-Dopa zur Verringerung der Reninplasmaaktivität (33, 37). Viele unserer Patienten mussten sich aufgrund ihren Begleiterkrankungen einer medikamentösen Therapie unterziehen, das wiederum in Wechselwirkung zu den Hormonen stand.

Deshalb ist es nicht möglich eine explizite Auswirkung auf tubuläre Effekte des juxtaglomerulären Apparates der Niere zu beschreiben.

## **IV.2. Verträglichkeit**

Die beschriebenen möglichen Nebenwirkungen sowohl von Iohexol als auch von Gadolinium (vgl. Einleitung I.2. und 1.3.) traten in beiden Patientengruppen nicht auf. Insgesamt wurden die Kontrastmittel sehr gut vertragen.

## **V. Zusammenfassung**

Die jodhaltigen Röntgen-KM können eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie bewirken. Definitionsgemäß spricht man ab einem Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 50 % bzw. um mehr als 0,5 mg/dl von einer Kontrastmittelnephropathie. Die verabreichte Dosis korreliert mit der Höhe des Kreatininanstiegs. Dieser tritt mit Verzögerung zwischen 24 – 48 h nach Verabreichung auf.

In der Literatur wird dagegen gadoliniumhaltiges Kontrastmittel als weniger nephrotoxisch, auch vor allem bei niereninsuffizienten Patienten beschrieben.

Da es bis dato keine vergleichende prospektive randomisierte Studie zu Gadolinium und Iohexol gibt, haben wir im Rahmen unserer Pilotstudie die Auswirkungen von konventionellen jodhaltigen Röntgenkontrastmittel im Vergleich zu Gadolinium auf die GFR bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung untersucht. Dabei kam es sowohl bei Iohexol als auch bei Gadolinium zu einem signifikanten ( $p < 0,05$ ) Abfall der glomerulären Filtrationsrate.

Unter Iohexol wurde die GFR von  $28,55 \pm 11,31$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf  $18,03 \pm 2,23$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gesenkt.

Nach Gabe von Gadolinium wurde die GFR von  $33,58 \pm 20,77$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf  $20,33 \pm 21,01$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> gesenkt.

Der Serumkreatinin-Wert stieg unter Iohexol von  $3,05 \pm 1,52$  mg/dl auf  $3,21 \pm 1,65$  mg/dl leicht an.

Unter Gadolinium-Gabe stieg der Serumkreatinin-Parameter bei  $p < 0,05$  von  $3,39 \pm 1,52$  mg/dl auf  $4,45 \pm 2,45$  mg/dl etwas deutlicher an.

Diese Daten zeigen bei unseren Patienten mit Niereninsuffizienz eine ebenso starke hämodynamische Wirkung von Gadolinium wie Iohexol in äquivalenten Dosen ( $> 0,4$  mmol/kg KG). Dennoch bietet Gadolinium eine Alternative zu den jodhaltigen Kontrastmitteln und kann bei beispielsweise bei bestehender KM-Allergie oder Hyperthyreose eingesetzt werden (53, 54).

Wir haben gezeigt, dass Gadolinium in Dosen ( $>4$  mmol/kg KG) wie sie in der Regel für eine suffiziente Bildgebung bei DSA nötig sind, ähnlich nephrotoxisch ist wie Iohexol.

## VI. Literaturverzeichnis

1. Anto, H.R., Chou, S.Y., Porush, J.G., et al.  
Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency  
Arch Intern Med 141 (1981): 1652-1656
2. Arsenault, T.M., King, B.F., Marsh, J.W., Goodman, J.A., Weaver, A.L., Wood, C.P., Ehman, R.L.  
Systemic gadolinium toxicity in patients with renal insufficiency and renal failure: Retrospective analysis of an initial experience  
Mayo Clin Proc 71 (1996): 1150-1154
3. Arteaga, J., Sorbet, M.J., Urtasun, F., Barberena, J., Solano, M., Asiron, M.  
A prospective study of gadolinium angiography in patients with chronic renal failure  
J Am Soc Nephrol 11 (2000): 125A (abstract A0673)
4. Bellin, M.F., Deray, G., Assogba, U., Auerton, 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 10 (1992): 115-118
5. Berns, R.S.  
Nephrotoxicity of contrast media  
Kidney International vol. 36 (1989): 730 - 740
6. Bories, P., Borde, J.-S., Rostaing, L., Tran, T., Cisterne, J.-M., Allal, A., Dupre, C., Tack, I., Ader, J.-L., Durand, D.  
Relevance of hemodialysis to prevent radiocontrast-induced nephrotoxicity  
J Am Soc Nephrol 11 (2000): 315A (abstract A1653)
7. Bortz, Lienert (1998)  
Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung  
Verlag Springer Berlin-Heidelberg-New York-Barcelona-Budapest-Hongkong-London-Mailand-Paris-Santa Clara-Singapur-Tokio
8. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (2000)  
Gadovist®1.0 mmol/ml-Fachinformation der Firma Schering, 219-u 4688  
4. Auflage, Aulendorf
9. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (2001)  
Omnipaque®350-Fachinformation der Firma Schering, 279-u 688  
5. Auflagen, Aulendorf
10. Byrd, L., Sherman, R.L.

- Radiocontrast-induced acute renal failure. A clinical and pathological review.  
*Medicine (Baltimore)* 58 (1979): 270-279
11. Carraro, M., Stacul, F., Collari, P., et al.  
Contrast media nephrotoxicity: urinary protein and enzyme pattern in patients with or without saline infusion during digital subtracting angiography  
*Contrib Nephrol* 101 (1993): 251-254
  12. Caro, J.J. et al  
The Risks of Death and of severe Nonfatal Reaction with High vs low Osmolality contrast Media: A Meta analysis  
*Am J Radiol* 156 (1991): 825 – 832
  13. Duda, S.H., Erley, C.M., Wakat, J.P., Huppert, P.E., Lauchart, W., Risler, T., Claussen, C.D.  
Posttransplant renal artery stenosis - Outpatient intraarterial DSA versus color aided duplex Doppler ultrasonography.  
*Eur. J. Radiol.* 16 (1993): 95-101
  14. Dalla, P. L., Panzetta, G., Pozzi, M.R., Galli, G., Cova, M., Meduri, S.  
Dynamic magnetic resonance imaging in the assessment of chronic medical nephropathies with impaired renal function.  
*European Radiology.* 10 (2000): 280-286
  15. Duda, S.H., Schick, F., Teufl, F., Müller-Schimpfle, M., Erley, C.M., Schneider, W., Miller, S., Claussen, C.D.  
Phase contrast MR angiography for the detection of arteriosclerotic renal artery stenosis.  
*Acta Radiol.* 38 (1997): 287-291
  16. Eisenberg, R.L., Bank, W.O., Hedgcock, M.W.  
Renal failure after major angiography can be avoided with hydration  
*American Journal Radiology* 136 (1981): 859-861
  17. Erley, C.M., Duda, S.H., Wakat J.P., Sökler, M., Reuland, P., Müller Schaumburg, W., Scharek, W., Lauchart, W., Risler, T.  
Non-invasive procedures for diagnosis of renovascular hypertension in renal transplant recipients - a prospective analysis  
*Transplantation* 54 (1992), 863-867
  18. Erley, C.M.  
Does hydration prevent radiocontrast-induced acute renal failure?  
*Nephrol Dial Transplant.* 14 (1999): 1064-6
  19. Gemery, J. et al  
Acute Renal Failure After Arteriography with a Gadolinium-Based Contrast Agent  
*Am J Radiol* 171 (1998): 1277 – 1278

- 
20. Giozetti, M., Cavagna, E., De Dea, M., Tarroni, G., Carot, D., De Silvestro, I., Tessarin, C., De Paoli Vitali, E.  
Gadolinium for DSA in two patients with azotemia: Images of suitable quality and risk of acute renal failure  
G Ital. Nefrol. 20 (2003): 298 – 301
  21. Gomer, A.S., Lois, J.F., et al  
Acute Renal Dysfunction in High Risk Patients after Angiographie: Comparison of Ionic and Nonionic contrast Media  
Radiology 170 (1989): 65 – 68
  22. Hahn, U., Miller, S., Nägele, T., Schick, F., Erdtmann, B., Duda, .H., Claussen, C.D.  
Renal MR angiography at 1.0T: three-dimensional (3D) phase-Techniques versus gadolinium-enhanced 3D fast low angle shot breath-hold imaging -  
Am J Roentgenol 172 (1999): 1501-1508
  23. Haller, C. Kübler, W.  
Röntgenkontrastmittelinduzierte Nephropathie: Pathogenese-Klinik- Prophylaxe  
Dt.sch.med. Wschr. 124 (1999): 332 – 336
  24. Hammer, F.D. et al.  
Gadolinium-Dimeglumine: an alternative contrast agent for digital subtraction angiographie  
European Radiology 9 (1999): 128 – 136
  25. Harms, V. (1976)  
Biomathematik, Statistik und Dokumentation  
7. Auflage Verlag Harms, Kiel
  26. Haustein, J., Niendorf, H.P., Louton, T., Schuhmann-Giampieri, G., Clauss, W., Junge, W.  
Renal tolerance of gadolinium-DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure  
Invest Radiol 27 (1992): 153-156
  27. Jevnikar, A.M., et al  
Nephrotoxicity of High and low-osmolality contrast Media  
Nephron 48 (1988): 300 - 305
  28. Joffe, P., Thomsen, H.S., Meusel, M.  
Pharmacokinetics of gadodiamide injection in patients with severe renal insufficiency and patients undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis.  
Acad Radiol 5 (1998): 491-502

29. Kalinowski, M., Kress, O., Wels, T., Alfke, H., Klose, K. J., Wagner, H. J.  
X-ray digital subtraction angiography with 1 mol/l gadobutrol: results from a comparative porcine study with iodinated contrast agents  
*Invest Radiol* 37 (2002): 254 – 262
30. Kaufmann, J. A., et al  
Gadolinium-based Contrast Agents as an Alternative at Vena cavography in Patients with Renal Insufficiency – Early Experience  
*Radiology* 212 (1999): 280 – 284
31. Kaufman, J.A., Geller, S.C., Waltman, A.C.  
Renal insufficiency: gadopentetate dimeglumine as a radiographic contrast agent during peripheral vascular interventional procedures  
*Radiology* 198 (1996): 579-581
32. Kaufman, J.A., Hu, S., Geller, S.C., Waltman, A.C.  
Selective angiography of the common carotid artery with gadopentetate dimeglumine in a patient with renal insufficiency  
*Am J Radiol* 172 (1999): 1613-1614
33. Keller, K. und Mitarbeiter (2001)  
Praxis der Nephrologie mit Dialyse und Transplantation  
1. Auflage Verlag Thieme Stuttgart-New York
34. Kerstein, M.D., Puyau, F.A.  
Value of periangiography hydration  
*Surgery* 96 (1984): 919-922
35. Khoury, G.A., Hopper, J.C., et al  
Nephrotoxicity of ionic and non ionic contrast material in digital vascular imaging and selective renal arteriography  
*The British Journal of Radiology* 56 (1983): 631 – 635
36. Krestin, G.P., et al  
Functional dynamic MRI pharmacokinetics and safety of Gd-DTPA in patients with impaired renal function  
*Eur Radiology* 2 (1992): 16 – 32
37. Kuhlmann, U., Walb, D., Luft, F (1987)  
Nephrologie: Pathophysiologie-Klinik-Praxis  
3. Auflage Verlag Thieme Stuttgart-New York
38. 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.  
Radiocontrast-associated renal dysfunction. Incidence and risk factors.  
*Am J Roentgenol* 157 (1991): 49-58

- 
39. Lehnert, T., Schäffner, T., Gondolf, K., Schollmeyer, P., Keller, E.  
Hämodialyse nach Kontrastmittelgabe bei Patienten mit chronischer  
Niereninsuffizienz. Verminderte Nephrotoxizität durch beschleunigte  
Pharmakoelimination?  
(1995): 523 (abstract)
  40. Levy, E.M., Viscoli, C.M., Horwitz, R.I.  
The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis  
JAMA 275 (1996): 1489-1494
  41. Louis, B.M., Hoch, B.S., Hernandez, C., et al.  
Protection from the nephrotoxicity of contrast dye  
Renal Failure 18 (1996): 639-646
  42. Martin, R., Prince et al  
Gadolinium-enhanced MR Aortography  
Radiology 191 (1994): 155 – 164
  43. Matchett, W.J., McFarland, D.R., Russell, D.K., Sailors, D.M., Moursi, M.M.  
Azotemia: gadopentetate dimeglumine as contrast agent at digital  
subtraction angiography  
Radiology 201 (1996): 569-571
  44. Miller, S., Schick, F., Duda, S.H., Nägele, T., Hahn, D., Teufl, F.,  
Müller-Schimpfle, M., Erley, C., Albes, J., Claussen, C.D.  
Gd-enhanced 3D phase-contrast MR angiography and dynamic  
perfusion imaging in the diagnosis of renal artery stenosis  
Magn Res Med 16 (1998): 1005-1012
  45. Moore, R.D., Steinberg, E.P., Powe, N.R., Brinker, J.A., Fishman, E.K.,  
Graziano, S., Gopalan, R.  
Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media:  
Randomized clinical trial  
Radiology 182 (1992): 649-655
  46. Mudge, H.H.  
Nephrotoxicity of urographic radiocontrast drugs  
Kidney Int 18 (1980): 540-552
  47. Nussbaum, E. S., Casey, S.O., Sebring, L.A., Madison, M.T.  
Use of gadolinium as an intraarterial contrast agent in digital subtraction  
angiography of the cervical carotid arteries and intracranial circulation.  
Technical note.  
J Neurosurg 92 (2000): 881-883

48. Nyman, U., MD, PhD, Elmstahl, B., MD, Leander, P., MD, PhD, Nilsson, M., PhD, Golman, K., PhD, Almen, T., MD, PhD  
Are Gadolinium-based Contrast Media Really Safer than Iodinated Media for Digital Subtraction Angiography in Patients with Azotemia?  
Radiology 223 (2002): 311 - 318
49. Parfrey, P.S., Griffiths, S.M., Barrett, B.J., Paul, M.D., Genge, M., Withers, J., Farid, N., McManamon, P.J.  
Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study.  
N Engl J Med 320 (1989): 143-149
50. Parodi, J.  
Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms in multimorbid patients  
Vortrag auf dem GET 2000, 17.-19.5.2000, Monaco
51. Pendergrass, E.P., Chamberlin, G.W., Godfrey, E.W., Burdick, E.D.  
A survey of deaths and unfavorable sequelae following administration of contrast media  
Am J Radiol 48 (1942): 741-762
52. Prince, M.R., Arnoldus, C., Frisoli, J.K.  
Nephrotoxicity of high-dose gadolinium compared with iodinated contrast  
J. Magn. Reson. Imaging 6(1996): 162-166
53. Rieger, J., Sitter, T., Toepfer, M., Linsenmaier, U., Pfeifer, K.J., Schiffl, H.  
Gadolinium as an alternative contrast agent for diagnostic and interventional angiographic procedures in patients with impaired renal function  
Nephrol Dial Transplant, 17 (2002): 824 - 828
54. Robert, A., Bonneville, F., Miralbes, S., Huart, J. Y., Cattin, F., Qantin, N., Bonneville, J. F.  
Gadolinium in arterography and interventional radiology : 39 Patients  
J Radiology 83 (2002): 1759 – 1763
55. Rudnick, M.R., Berns, J.S., Cohen, R.M., Goldfarb, S.  
Nephrotoxic risks of renal angiography: Contrast-media associated nephrotoxicity and atheroembolism – A critical review  
Am J Kidney Dis. 24 (1994): 713-727
56. Rudnick, M.R., Goldfarb, S., Wexler, L.  
Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: A randomised trial  
Kidney Int 47 (1995): 254-261

- 
57. Sam, A. D. 2 nd., Morasch, M. D., Collins, J., Song, G., Chen, R., Peretes, F.S.  
Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency  
J Vasc Surg 38 (2003): 313 - 318
  58. Sarkis, A. et al  
Gadolinium-Based Coronarography in a Patient With Renal-Failure: First Clinical Report  
Cathet Cardiovasc Intervent 54 (2001): 68 – 69
  59. Schild, H. H., Weber, W., Boeck, E., et al  
Gado-DTPA (Magnevist®) als Kontrastmittel für die arterielle DAS  
Fortschr. Röntgenstr. 160,3 (1994): 218 – 221
  60. Schuhmann-Giampieri, G., et al  
Pharmakokinetics of Gd-DTPA in Patients with chronic Renal failure  
Invest Radiology 26 (1991): 975 – 979
  61. Schwab, S.J., Hlatky, M.A., Pieper, K.S., Davidson, C.J., Morris, K.G., Skelton, T.N., Bashore, T.M.  
Contrast nephrotoxicity. A randomized controlled trial of a nonionic and ionic radiographic contrast agent  
N Engl J Med 320 (1989): 149-153
  62. Shusterman, N., Strom, B.L., Murray, T.G., Morrison, G., West, S.L., Maislin, G.  
Risk factors and outcome of hospital-acquired renal failure. Clinical epidemiologic study  
Am J Med 83 (1987): 65-71
  63. Solomon, R.  
Contrast-medium-induced acute renal failure  
Kidney Int 53 (1998): 230-242
  64. Solomon, R., Werner, C., Mann, D., et al.  
Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents  
N Engl J Med 331 (1994): 1416-1420
  65. Spinosa, D.J., Matsumoto, A.H., Angle, J.F., Hagspiel, K.D.  
Use of gadopentetate dimeglumine as a contrast agent for percutaneous transluminal renal angioplasty and stent placement.  
Kidney Int. 53 (1998): 503-507

66. Spinosa, D.J., Matsumoto A.H., et al  
Gadolinium-Based contrast Agents in Angiography and Interventional Radiology  
Am J Rad 173 (1999): 1403 – 1409
67. Spinosa, D.J., Angle, J.F., Hagspiel, K.D., Hartwell, G.D., Jenkins, A.D., Matsumoto, A.H. Interventional urologic procedures performed using gadodiamide as an alternative to iodinated contrast material.  
Cardiovasc Intervent Radiol 23 (2000): 72-75
68. Spinosa, D.J., Angle, J.F., Hagspiel, K.D., Kern, J.A., Hartwell, G.D., Matsumoto, A.H.  
Lower extremity arteriography with use of iodinated contrast material or gadodiamide to supplement CO2 angiography in patients with renal insufficiency.  
J Vasc Interv Radiol 11 (2000): 35-43
69. Spinosa, D.J., MD, Kaufmann, J.A., et al  
Gadolinium-Chelates in Angiography and Interventional Radiology: A useful Alternative to Iodinated Contrast Media for Angiographic Radiology 223 (2002): 319 – 315
70. Thomas, L (1992)  
Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die Medizinische Diagnose  
4. Auflage die Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg
71. Tepel, M., van der Giet, M., Schwarzfeld, C., Laufer, U., Liermann, D., Zidek, W.  
Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine  
N Engl J Med 343 (2000): 180-184
72. Teruel, J.L., Marcen, R., Onaindia, J.M., Seitano, A., et al  
Renal function impairment caused by intravenous urography  
Arch. Intern. Med. 141 (1981): 1271-1274
73. Vehmas, T., Markkola, A.T.  
Gd-DTPA as an alternative contrast agent in conventional and interventional radiology  
Acta Radiologica 39 (1998): 223-226
74. Vochazer, Anika-Eva (1999)  
Untersuchung von Iohexol-Clearance als Marker der GFR bei intensiv-Pflichtigen Patienten – Vergleich verschiedener Clearance-Techniken  
Med. Diss. Tübingen

- 
75. Wagner, H.-J., Storck, M.  
Endovaskuläre strengstrahlgestützte Exklusion eines intrarenalen Aorten-  
Aneurysms mit Gadolinium  
Dtsch. Med. Wschr. 126 (2001): 616 – 620
76. Wagner, H.-J., Kalinowski, M., Klose, K.-J., et al  
The use of gadolinium chelates for x-ray digital subtraction angiography  
Invest Radiol. 36 (2001): 257 – 265
77. Wanner, C., Galle, J. (1991)  
Chronische Niereninsuffizienz, 1292 – 1299  
in : Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K.: Innere Medizin  
4 Auflage Verlag Urban Schwarzenberg München-Wien-Batimore
78. Weiß (1995)  
Basiswissen Medizinische Statistik  
1. Auflage Verlag Springer Berlin-Heidelberg-New York-Barcelona-  
Hongkong-London-Mailand-Singapur-Tokio

## **VII. Anhang**

### **VII.1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen**

AP	Alkalische Phosphatase
Angio	Angiotensin II
BB	Blutbild
BE	Blutentnahme
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
Endo	Endothelin
Erys	Erythrozyten
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FT4	Thyroxin
Gado	Gadolinium
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
INR	International Normalized Ratio
Krea	Kreatinin
KM	Kontrastmittel
Nr.	Nummer
PTT	partielle Thromboplastinzeit
Pat.	Patient
RIA	Radioimmunoassay
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
UpM	Umdrehungen pro Minute

## VII.2. Dokumentationsbogen

Gadolinium-Studie: N. Tuncel, S. Winkler

### Patientendaten

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

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

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

Größe: \_\_\_\_\_ cm

Krea:

Vorerkrankungen:

Medikation:

---

## Iohexol-Clearance

Name: \_\_\_\_\_ Geb.- Datum: \_\_\_\_\_  
Gewicht (kg): \_\_\_\_\_ Größe (cm): \_\_\_\_\_ Krea: \_\_\_\_\_

### Datum der Angiographie (Tag 0):

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:** Leuko\_\_\_\_\_

Ery\_\_\_\_\_

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\_\_\_\_\_

Renin\_\_\_\_\_

NAG\_\_\_\_\_

Endothelin\_\_\_\_\_

---

**Urin:**

Eiweiß\_\_\_\_\_

Glucose\_\_\_\_\_

Bilirubin\_\_\_\_\_

pH\_\_\_\_\_

Leuko\_\_\_\_\_

Nitrit\_\_\_\_\_

Aceton\_\_\_\_\_

Hb\_\_\_\_\_

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

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

**Sammelurin:**

Kreatinin\_\_\_\_\_

Harnstoff\_\_\_\_\_

Eiweiß\_\_\_\_\_

Albumin\_\_\_\_\_

Na\_\_\_\_\_

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

**Auffälligkeiten:**

---

---

---

---

---

---

---

### VII.3. Danksagung

Ohne die tatkräftige Unterstützung und Mitarbeit vieler Personen wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Auf diesem Wege möchte ich mich bei Ihnen bedanken:

- Frau Prof. Dr. med. Ch. M. Erley für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas, ihre engagierte Führung bei der Ausführung der Arbeit und für die konstruktive Atmosphäre innerhalb des Doktorandenkreises,
- Frau Dr. med B. Bader für die in jeder Hinsicht hervorragende, engagierte und motivierende Betreuung sowie die fachliche Unterstützung, vor allem während der praktischen Durchführung der Studie und in der Auswertungsphase, sowie für die Durchsicht des Manuskripts,
- Frau A. Raiser und Frau Dipl. chem. J. Smykowski für die viele praktische Hilfe und Anleitung während der Laborarbeit und die Bestimmung zahlreicher Labordaten,
- Frau R. Pfau und dem ganzen Team der Angiographie in der Radiologischen Abteilung für ihr tolles Entgegenkommen
- Herrn Christoph Meißner für die Beratung bei der statistischen Auswertung,
- Meiner Mitdoktorandin Sabine Winkler für die tolle ergänzende und motivierende Zusammenarbeit,
- Meiner Familie für die herzliche, liebevolle Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich sowohl während der praktischen als auch während der theoretischen Entstehung dieser Arbeit unterstützt haben.

## VII.4. Lebenslauf

### Nurdan TUNCEL

**geboren am:** 05. März 1977  
**in:** Marbach am Neckar  
**Eltern:** Feride Tuncel, geb. Ulusoy, geb. 15. 03.49, Hausfrau  
Macit Tuncel, geb. 03.07.1944, Schlosser

#### Schulischer und beruflicher Werdegang:

1983 – 1987	Grundschule Affalterbach (Kreis Ludwigsburg)
1987 – 1993	Realschule Marbach am Neckar: Mittlere Reife
1993 – 1996	EG der Mathilde-Planck-Schule in Ludwigsburg
03. Juli 1996	Abitur in Ludwigsburg
01.09.96 – 31.08.97	Freiwilliges Soziales Jahr in München-Pasing
Oktober 1997	Beginn des Medizinstudium an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
04. April 2000	Ärztliche Vorprüfung in Jena
Seit Mai 2000	Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
12. April 2001	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11. April 2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
18. Mai 2004	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

#### Famulaturen:

Juli-August 2000	Nephrologische Ambulanz, Prof. Seipel, Tübingen
Sept.-Okt. 2000	Innere Medizin, Chefarzt Dr. Gärtner, Marbach a.N.
Juli-August 2001	Intensivmedizin, Prof. Seipel, Tübingen
Aug.-Sept. 2001	Neurochirurgie, Prof. Grote, Tübingen