

Aus der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und  
Endokrinologie  
(Leiter: Prof. Dr. med. Peter R. Mertens)  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Einfluss von Kontrastmittel auf die Aldosteron-Synthese und  
Nierenfunktion unter medikamentöser Therapie**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Anne Reich, geb. Knochenmuß  
aus Magdeburg

Magdeburg 2014

## **Dokumentationsblatt**

### Bibliographische Beschreibung:

Reich, Anne:

### **Einfluss von Kontrastmittel auf die Aldosteron-Synthese und Nierenfunktion unter medikamentöser Therapie**

2014 - 88 Bl.: 24 Abbildungen, 27 Tabellen, 3 Anlagen

### Kurzreferat:

Die Pathophysiologie der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist bislang nicht abschließend geklärt. In dieser Pilot-Studie mit 21 Patienten sollte untersucht werden, ob eine Kontrastmittel-bedingte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu einer Nierenschädigung führt. Bei keinem Patienten konnte eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion nach einer Angiographie diagnostiziert werden. Nach der Kontrastmittelgabe kam es zu einem Abfall der Aldosteronkonzentration.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Dokumentationsblatt .....</b>	<b>2</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Das akute Nierenversagen .....	1
1.2. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie .....	2
1.2.1. Definition der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie.....	3
1.2.2. Pathophysiologie .....	4
Hämodynamische Wirkungen .....	4
Direkte Tubulustoxizität.....	5
1.2.3. Risikofaktoren.....	6
1.2.3.1. Patientenspezifische Risikofaktoren .....	6
Niereninsuffizienz .....	6
Diabetes mellitus .....	7
Herzinsuffizienz .....	7
Nephrotoxische Begleitmedikation .....	7
Weitere Risikofaktoren .....	8
1.2.3.2. Nicht-patientenspezifische Risikofaktoren .....	8
Kontrastmittel.....	8
1.2.3.3. Score zur Risikostratifizierung einer Nierenschädigung .....	10
1.2.4. Ansätze zur Prophylaxe einer KM-induzierten Nephropathie.....	10
1.3. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).....	13
1.3.2. Die Reninfreisetzung .....	14
1.3.3. Das klassische RAAS .....	15
1.3.4. Die Aldosteronfreisetzung .....	16
1.3.5. Medikamentöse Beeinflussung des RAAS .....	17
1.4. Neutrophil gelatinase-associated lipocain .....	18
Eigenschaften .....	18
Fähigkeiten als Biomarker .....	20
1.5. Fragestellung .....	22
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>23</b>
2.1. Patientengruppe .....	23
2.1.1. Einschlusskriterien.....	23

Inhaltsverzeichnis	IV
2.1.2. Ausschlusskriterien.....	23
2.2. Studienaufbau.....	24
2.2.1. Primärer und sekundärer Endpunkt.....	24
2.2.2. Studienablauf.....	24
Ablauf einer Angiographie.....	24
Langzeitblutdruckmessung.....	25
Blutentnahmen.....	25
Urinabgaben.....	26
Hydrierung.....	27
Nachuntersuchungen.....	27
2.3. Erhobene Daten.....	27
2.4. Labormethodik.....	27
2.5. Statistische Analyse.....	28
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>29</b>
3.1. Ausgangssituation.....	29
3.1.1. Patientencharakterisierung.....	29
3.1.2. Art der Kontrastmitteluntersuchungen.....	31
3.1.3. Kontrastmittel.....	31
3.2. Primäre Endpunkte.....	31
3.2.1. Renin und Aldosteron.....	31
Änderungen der Renin-Serumspiegel nach KM-Gabe.....	32
Änderungen der Aldosteron-Serumspiegel nach KM-Gabe.....	35
3.2.2. Änderung der Cortisol-Serumspiegel nach KM-Gabe.....	37
3.2.3. Änderung der Blutdruckwerte nach KM-Gabe.....	38
3.2.4. Vorliegen einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie.....	39
3.2.5. Einteilung in Subgruppen.....	40
Gruppe 1.....	40
Gruppe 2.....	41
Gruppe 3.....	43
3.2.6. Vergleich der Subgruppen.....	45
3.2.6.1. Korrelationsanalysen.....	45
3.2.6.2. Vergleich der Mittelwerte.....	47
Renin und Aldosteron.....	47
Blutdruck.....	49
Cortisol.....	50

---

3.3. Sekundäre Endpunkte .....	50
3.3.1. Korrelationsanalyse .....	52
3.3.2. Vergleich der Mittelwerte .....	52
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>55</b>
4.1. Einflüsse des RAAS und Cortisols auf den Blutdruck.....	57
4.2. Diskussion der Subgruppenanalyse.....	59
4.3. Diskussion des medikamentösen Einfluss auf das RAAS.....	59
4.4. Diskussion KM-induzierte Nierenschädigung und Nachweisverfahren .....	60
4.5. Fazit .....	62
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>63</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>7 Danksagung .....</b>	<b>73</b>
<b>8 Erklärung.....</b>	<b>74</b>
<b>9 Bildungsweg.....</b>	<b>75</b>
<b>10 Anlagen .....</b>	<b>76</b>
10.1. Mittelwertvergleich von Renin, Aldosteron und Cortisol im Zeitverlauf .....	76
10.2. Mittelwertvergleich der Blutdruckwerte im Zeitverlauf .....	78
10.3. Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen Renin und Aldosteron innerhalb der Subgruppen.....	80

**Abkürzungsverzeichnis**

ACC	N-Acetylcystein
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
AKI	Akutes Nierenversagen (Acute kidney injury)
ANG I	Angiotensin I
ANG II	Angiotensin II
CIN	Kontrastmittel-induzierte Nephropathie (Contrast media induced Nephropathy)
DSA	Digitale Subtraktionsangiographie
EF	Ejektionsfraktion
ESKD	terminales Nierenversagen
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HKU	Herzkatheteruntersuchung
JGA	Juxtaglomerulärer Apparat
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KG	Körpergewicht
KM	Kontrastmittel
KOF	Körperoberfläche
MAD	mittlerer arterieller Druck
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NaCl	Natriumchloridlösung
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocain
NNR	Nebennierenrinde
NO	Stickstoffmonoxid (nitric oxide)
n.s.	nicht signifikant
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF	Renaler Blutfluss
RIFLE	Risk (Risiko) Injury (Schädigung) Failure (Versagen) Loss (Verlust) ESKD (Terminales Nierenversagen)

RF	Risikofaktor
RR	Blutdruck
sKrea	Serum Kreatinin
UO	Urinausscheidung (urine output)

# 1 Einleitung

## 1.1. Das akute Nierenversagen

Das akute Nierenversagen (AKI) ist eine häufige Komplikation bei kritisch kranken Patienten und mit einer deutlich erhöhten Mortalität assoziiert. Bei klinisch kritischen Patienten schwankt die Angabe der Krankenhausmortalität zwischen 28% und 90% [11], schon geringe Änderungen des Kreatinins können zu einer erhöhten Mortalitätsrate führen [61].

Im Jahre 2004 entwickelte die Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group eine einheitliche Definition für das akute Nierenversagen mit dem Titel RIFLE (*siehe Abbildung 1: RIFLE Klassifikation*). Dies ist die Abkürzung für *Risk* (Risiko), *Injury* (Schädigung), *Failure* (Versagen), *Loss* (Verlust) und *ESKD* (Terminales Nierenversagen). RIFLE wird durch zwei Kriterien definiert. Zum einen über die Veränderungen des Serum Kreatinins (sKrea) bzw. der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) und zum anderen über die Urinausscheidung (UO) pro kg Körpergewicht (KG) in einem bestimmten Zeitintervall. Nach Veröffentlichung der RIFLE Kriterien konnte in Studien demonstriert werden, dass die Einstufung in die RIFLE Klassifikation mit der Mortalitätsrate sowie dem Bedarf intensivmedizinischer Betreuung und der Länge des Krankenhausaufenthaltes assoziiert ist. Eine Limitierung dieser Klassifikation ist z.B. die Verwendung verzögert ansteigender Laborparameter, wobei neuartige Biomarker bereits einen Schaden auf molekularer oder zellulärer Ebene anzeigen könnten [22].

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist dabei der dritthäufigste Grund für ein Klinik-assoziiertes Nierenversagen [33], [56], diagnostische und interventionelle Untersuchungen des Herzens tragen fast die Hälfte aller Fälle bei [21].

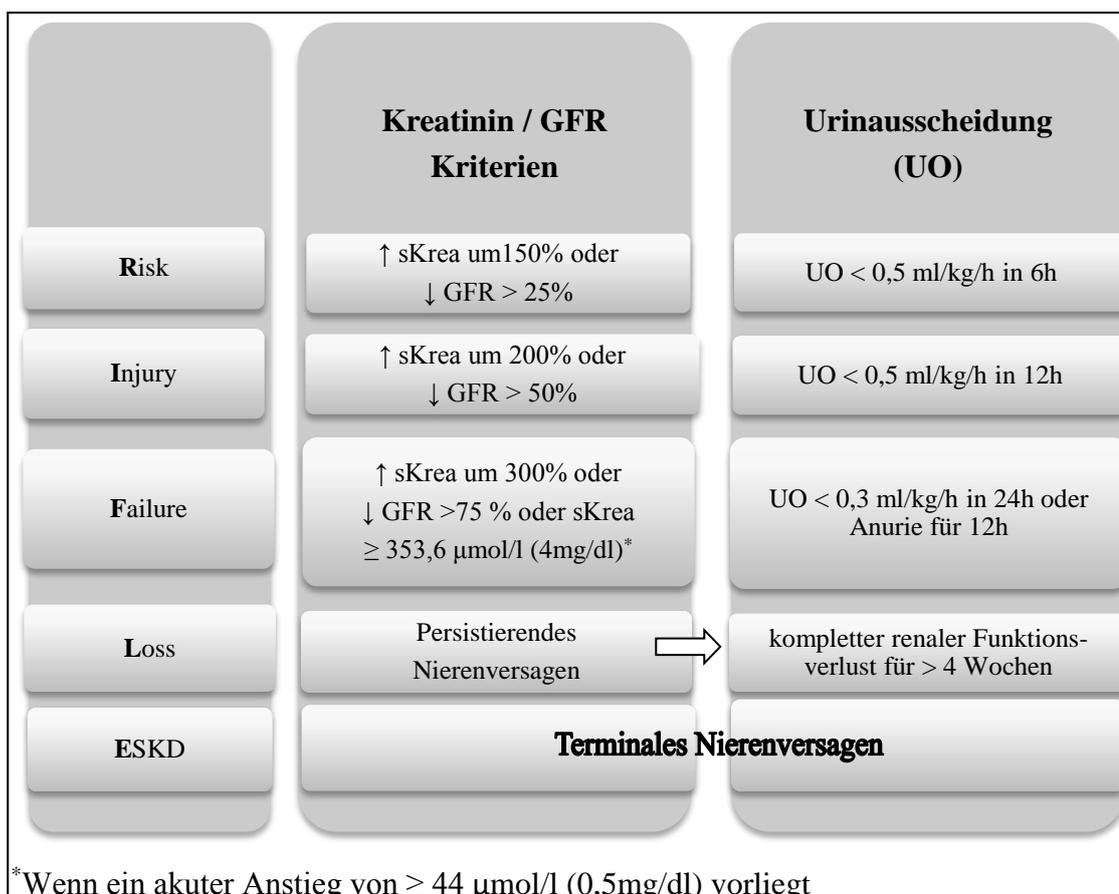


Abbildung 1: RIFLE Klassifikation (modifiziert nach [11] und [22])

## 1.2. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie

Die ersten Assoziationen zwischen Kontrastmittel und einer Verschlechterung der Nierenfunktion wurden bereits vor ca. 30 Jahren beschrieben [27], allerdings variiert die Inzidenz und Mortalität aufgrund der verschiedenen diagnostischen Kriterien sowie der individuellen Risikofaktoren. Hörl et al. berichteten über eine Inzidenz der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie von < 1% in der Allgemeinbevölkerung und bis zu 50% bei Hochrisikopatienten [43]. Ähnliche Zahlen beschrieb auch Manker et al.: sie geben Schwankungen der Inzidenz zwischen 0,6% und 2,3% in der Allgemeinbevölkerung und bis zu 70% bei Hochrisikopatienten an [57].

Retrospektive Studien berichten über eine Mortalität zwischen 1,1% und 34% bei Entwicklung einer KM-induzierten Nephropathie nach Koronarangiographie.

Die Komplikation der KM-induzierten Nephropathie bedingt außerdem bei den betroffenen Patienten einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und damit verbundene höhere Kosten [43].

### 1.2.1. Definition der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie

Per definitionem liegt eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion im Zusammenhang mit der Gabe iodhaltiger, intravasal applizierter Kontrastmittel bei Ausschluss anderer Ursachen vor [31], [43], [57].

Die genaue Definition ist in der Literatur allerdings nicht einheitlich.

Tabelle 1 soll einen Überblick über die verschiedenen Definitionen verschaffen:

Anstieg des Kreatinins im Serum hinsichtlich des Ausgangswertes	Zeitraum	Literaturquelle
> 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl)	48h	Barrett et al. [9], Solomon et al. [85], Haller et al. [39], Tepel et al. [90], Rihal et al. [73], Chatterjee et al. [19]
> 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl)	72h	Maliborski et al. [56]
> 44 $\mu\text{mol/l}$ (0,5 mg/dl)	48-72h	Rudnick et al. [74], [89]
> 177 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl)	48h	Levy et al. [52]
> 25%	48h	Haller et al. [39], Briguori et al. [15], Chatterjee et al. [19]
> 25%	72h	Maliborski et al. [56]
> 25%	48-72h	Manker et al. [57], Sudarsky und Nikolsky [89]

Tabelle 1: Definitionen der Kontrastmittelnephropathie

Die KM-induzierte Nephropathie wird am häufigsten als relative Zunahme der Serum Kreatinin (sKrea)-Konzentration um 25% bzw. absolut um 44  $\mu\text{mol/l}$  (0,5 mg/dl) des Ausgangswertes innerhalb von 48 - 72 Stunden nach Kontrastmittelexposition definiert [89]. Eine weitere Möglichkeit die KM-induzierte Nephropathie zu definieren, ist die Veränderung der GFR zu berechnen. Dabei gilt eine Verschlechterung der GFR um 25% bei o.g. Verhältnissen ebenfalls als KM-induzierte Nephropathie [57].

Die Zahl der diagnostizierten Nephropathien variiert aufgrund der uneinheitlichen Definitionen. So zeigen ältere, konservativere Definitionen eine geringere Sensitivität, da sie von einem absoluten Anstieg des Serum-Kreatininwertes ausgehen [33]. Cronin schlug 2010 bereits vor, die Definition noch enger zu fassen, da schon Kreatininspiegel von 26,4  $\mu\text{mol/l}$  (0,3 mg/dl) auf eine renale Schädigung hinweisen können [21].

### 1.2.2. Pathophysiologie

Der Pathomechanismus zur Entstehung der KM-induzierten Nephropathie ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Bisher geht man davon aus, dass es sich um eine multifaktorielle Pathogenese handelt. So tragen sowohl hämodynamische Veränderungen in der Niere als auch eine direkte Toxizität am Tubulus – durch iodhaltiges Kontrastmittel hervorgerufen – zur Entstehung der KM-induzierten Nephropathie bei.



Abbildung 2: Pathogenese der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie

#### Hämodynamische Wirkungen

Es konnte mehrfach bei Tieren und Menschen gezeigt werden, dass die Injektion von KM zu einem biphasischen Verlauf des renalen Blutflusses (RBF) führt. Initial kommt es zu einer Vasodilatation mit folgender Vasokonstriktion der Vasa afferentia. Dies führt zu einem sehr kurzen Anstieg des RBF, der in einen anhaltenden Abfall des RBF übergeht. Vor allem im äußeren Nierenmark kommt es zu einem rapiden und anhaltenden Abfall des RBF [8], [49], [57], [92].

Eine renale medulläre Ischämie ist bedingt durch ein Ungleichgewicht lokaler vaskonstriktorischer und vasodilatatorischer Einflüsse. Die ischämieempfindlichste Region der Niere ist – abgesehen von den Vasa recta – der aufsteigende Teil der Henleschen Schleife im äußeren Mark, da dort der stark sauerstoffabhängige Vorgang der Natriumreabsorption stattfindet. Der Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) ist im Bereich des äußeren Marks im Vergleich zur Rinde fast hypoxisch. Durch die KM-induzierte osmotische Diurese, die mit einer erhöhten Natriumkonzentration den Sauerstoffbedarf noch weiter steigert, wird die Ischämie des Marks vorangetrieben [21]. Bei Sauerstoffmangel kommt es dann zur Freisetzung von Adenosin aus dem Gewebe,

welches in der Niere vasokonstriktorisch an A<sub>1</sub>-Rezeptoren wirkt. Außerdem hat Adenosin Einfluss auf das tubuloglomeruläre Feedback. Es überträgt das Signal einer erhöhten NaCl-Konzentration an die Macula densa und führt zu einer präglomerulären Vasokonstriktion und damit zur Reduktion der GFR [1], [69]. Weiterhin spielt die Verminderung von Stickstoffmonoxid (NO) – einem Vasodilatator – eine wichtige Rolle für die Entstehung der KM-induzierten Nephropathie. Nach KM-Gabe wird die Produktion vermindert bzw. die Bioverfügbarkeit reduziert, was zu einer Vasokonstriktion der Vasa recta führt. Dies wird in der Literatur als eine Auswirkung von oxidativem Stress angegeben. Dieses Ungleichgewicht zugunsten reaktiver Sauerstoffradikale liegt häufig bei Krankheiten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck und chronischer Niereninsuffizienz vor. Die prophylaktische Wirkung von N-Acetylcystein könnte auf der Funktion als Radikalfänger und Antioxidans basieren [33], [43], [83]. Neben diesen Mediatoren spielen ebenfalls die Vasokonstriktoren Endothelin, Vasopressin und Angiotensin II eine Rolle in der Pathogenese der KM-induzierten Nephropathie [21], [31], [33], [43].

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist multifaktoriell an der Entstehung einer KM-induzierten Nephropathie beteiligt [53]. Durch die Gabe des Kontrastmittels steigt die Osmolarität im Tubulus an, durch Auslösung des tubuloglomerulären Feedbackmechanismus und der damit verbundenen Ausschüttung von ANG II wird die GFR vermindert. ANG II wirkt außerdem ebenfalls an den Vasa recta vasokonstriktorisch.

Im Endeffekt kommt es aufgrund des erniedrigten pO<sub>2</sub> zu einer Verengung der Gefäße, die zur Nekrose und Apoptose der Tubuluszellen führen [56].

Im Rattenmodell [8] konnte gezeigt werden, dass bei einer Nierenschädigung die Schädigung im Mark und nicht im Kortex stattfindet. So vermindert das KM auf der einen Seite den pO<sub>2</sub> im äußeren Mark und auf der anderen Seite führt eine Verlagerung des Blutflusses in die Rinde zu einer medullären Hypoxie.

Durch eine KM-bedingte Mikrozirkulationsstörung kann dieser Vorgang verstärkt werden, dies ist vor allem einer erhöhten Erythrozytenaggregation und der Viskosität des Kontrastmittels zuzuschulden [19], [33], [39].

### **Direkte Tubulustoxizität**

Neben der medullären Ischämie wirkt Kontrastmittel in der Niere sowohl auf tubuläre als auch auf mesangiale Zellen direkt toxisch. Dabei kommt es zur Induktion der Apoptose durch mitochondriale Schädigung [57], Störung der Calciumhämostasie [21]

und zur Bildung reaktiver Sauerstoffmoleküle. Dies wurde *in vitro* und im Tiermodell nachgewiesen [33]. Diesem Vorgang kann durch eine Hypoxie des Nierenmarks Vorschub geleistet werden [39]. Histologisch kommt es zu einer tubulären Vakuolisierung, daher können Enzyme tubulären Ursprungs im Harn nachgewiesen werden [28].

### 1.2.3. Risikofaktoren

Wie Eingangs bereits erwähnt, ist das Auftreten einer KM-induzierten Nephropathie stark abhängig vom individuellen Risikoprofil, so schwankt die Inzidenz hier zwischen < 1% und 50% [57]. Grob kann man die Risikofaktoren in patientenspezifische Risikofaktoren und nicht-patientenspezifische Risikofaktoren einteilen. Letztere beziehen sich auf Menge und Eigenschaften des KM [56].

#### 1.2.3.1. Patientenspezifische Risikofaktoren

##### Niereninsuffizienz

Eine vorbestehende Niereninsuffizienz ist der mit Abstand bedeutendste Risikofaktor (RF) für die Entstehung einer KM-induzierten Nephropathie [27], [29], [39], [47]. Die Schwere der Niereninsuffizienz (gemessen an der Konzentration des sKreas) korreliert mit der Inzidenz der KM-induzierten Nephropathie [31]. Der am häufigsten verwendete Grenzwert ist eine GFR < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> [43], [56], [85]. Weiterhin beschreibt Cronin, dass für Patienten mit einem sKrea von > 177 µmol/l (2mg/dl) das Risiko eine KM-induzierte Nephropathie zu entwickeln bei ca. 30% liegt [21]. Goldenberg et al. berichten darüber, dass das Risiko direkt proportional zum Ausgangswert des sKreas ist [33]. Die folgende Tabelle soll die Korrelation zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und der Zunahme des Risikos für eine KM-induzierte Nephropathie darstellen. Die Einteilung der Stadien entspricht der KDOQI Klassifikation:

	<b>I Nieren- insuffizienz</b>	<b>II Gering eingeschr. NF</b>	<b>III Mäßig eingeschr. NF</b>	<b>IV Hochgradig eingeschr. NF</b>	<b>V Terminales Nieren- versagen</b>
<b>GFR (ml/min/ 1,73m<sup>2</sup>)</b>	≥ 90	60 - 89	30 - 59	15 - 29	< 15
			↑	↑↑	↑↑↑
			Zunehmendes CIN-Risiko		

Tabelle 2: Niereninsuffizienz und Risiko für eine KM-induzierte Nephropathie (modifiziert nach [57]). NF = Nierenfunktion, CIN = KM-induzierte Nephropathie

### **Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus [27], [43] ist der wichtigste additive Faktor für das Entstehen eines Nierenversagens. Vor allem bei Diabetikern mit einer diabetischen Nephropathie ist das Risiko erhöht, während Diabetiker mit normaler Nierenfunktion kaum ein übermäßiges Risiko für das Entwickeln einer KM-induzierten Nephropathie aufweisen [19], [39]. Wie bereits erwähnt, steigt das Risiko eine Nephropathie zu entwickeln proportional zum sKrea an, kommt allerdings noch eine diabetische Nephropathie dazu, ist das Risiko größer. Daher ist die Inzidenz der KM-induzierten Nephropathie bei Diabetikern mit 5 - 30% auch sehr hoch [33], [85].

### **Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz gilt mittlerweile als eigenständiger RF für die Entwicklung einer KM-induzierten Nephropathie [27], [43], [92]. In einigen Studien wird ursächlich eine Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) auf  $\leq 45\%$  [55] bzw.  $\leq 40\%$  [56] angegeben. Dabei gibt es verschiedene Erklärungsansätze: Cronin berichtet über ein besonderes Risiko, wenn eine Herzinsuffizienz Grad IV vorliegt und assoziiert dieses Risiko mit einem Vorliegen von Arteriosklerose, die nicht nur im Herz, sondern auch in der Niere zu Funktionseinschränkungen führt [21]. Eine weitere Ursache ist die Einnahme von Diuretika (siehe auch Abschnitt Nephrotoxische Begleitmedikation) durch Herzinsuffizienzpatienten und eine inadäquate Hydrierung [84], die wie eine eingeschränkte EF zu einem verminderten renalen Blutfluss führen kann [33], so dass es wahrscheinlich durch das verminderte effektive Blutvolumen zu einer Aktivierung des RAAS kommt [19].

### **Nephrotoxische Begleitmedikation**

Vor einer Untersuchung mit KM sollten bestimmte Medikamente abgesetzt werden, da sie vor allem bei Hochrisikopatienten die Entstehung einer KM-induzierten Nephropathie begünstigen.

Weiterhin sind nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) aufgrund der renalen Prostaglandinhemmung mit Verminderung des renalen Blutflusses als potentiell nephrotoxisch einzuschätzen [27], [56]. Sie sollten daher möglichst pausiert werden [77].

Die Dosierung von Diuretika sollte überdacht werden, da eine daraus resultierende Dehydratation einen eigenständigen Risikofaktor [27], [83] für die Entstehung einer KM-induzierten Nephropathie darstellt [21], [43]. Falls möglich sollten Diuretika am Tag der KM-Applikation pausiert werden. Des Weiteren wirken Aminoglykoside und

Mannitol nephrotoxisch [56]. Deren Indikation sollte daher vor einer KM-Gabe genau geprüft werden.

Über die Einnahme von ACE-Hemmern wird in der Literatur kontrovers diskutiert [53], [68], [87], [92].

Metformin sollte in Abhängigkeit vom aktuellen sKrea bis zu 48h vor jeder Untersuchung mit KM pausiert werden, da sonst die Gefahr der Entwicklung einer Laktatazidose besteht [43], [91].

### **Weitere Risikofaktoren**

Als weiteren patientenspezifischen Risikofaktor findet man in der Literatur häufig das fortgeschrittene Alter des Patienten [33], [92]. Dies bezieht sich auf die potentiell schlechtere Nierenfunktion [43] und das Vorliegen vaskulärer Erkrankungen [21], [31]. Maliborski et al. sehen ab einem Alter über 70 Jahre ein erhöhtes Risiko [56]. Maioli et al. setzten die Grenze bei über 73 Jahre [55] und Mehran et al. bei 75 Jahre [60] für die Berechnung ihrer Risikoscores an.

Das Vorliegen einer Anämie und einer damit verminderten renalen Oxygenierung sowie eine Hypotension werden ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine KM-induzierte Nephropathie beschrieben [21], [43], [60]. Andere Autoren sehen auch eine Hypertension als Risikofaktor an [56].

### **1.2.3.2. Nicht-patientenspezifische Risikofaktoren**

#### **Kontrastmittel**

Nicht-patientenspezifische Risikofaktoren stellen die Art und Menge des applizierten Kontrastmittels dar. Röntgenkontrastmittel sind triiodierte, hochosmolare Salze, die zu mehr als 90% renal eliminiert werden [27]. In den vergangenen Jahren hat sich nicht-ionisches KM gegenüber ionischem KM durchgesetzt, da hauptsächlich bei Hochrisikopatienten eine erhöhte Rate an KM-induzierter Nephropathie unter der Verwendung ionischer Kontrastmittel zu verzeichnen war [74]. Weiterhin unterscheidet man zwischen niederosmolarem (600 - 1000 mosmol/kg) und isoosmolarem (280 - 290 mosmol/kg) KM. Hochosmolares (1500 - 2000 mosmol/kg) KM wird derzeit nicht mehr verwendet [57]. Da man durch die Einführung der niederosmolaren KM die Rate der KM-induzierten Nephropathie senken konnte, versprach man sich eine weitere Verbesserung durch die Einführung isoosmolarer KM. Bisher konnte man allerdings keinen signifikanten Vorteil für die Verwendung dieser Kontrastmittel feststellen [45], [50], [79], obwohl u.a. Aspelin et al. beim Vergleich von niederosmolarem (z.B.

Iomeprol = Imeron®) und isoosmolarem (Iodixanol) Kontrastmittel eine geringere Rate an Kontrastmittel-induzierter Nephropathie bei Hochrisikopatienten beobachtet haben [2]. Der Hauptgrund für die Schädigung der Nieren ist die erhöhte Viskosität des isoosmolaren im Vergleich zu niederosmolaren KM und nicht die Osmolalität [56]. Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der verschiedenen Röntgenkontrastmittel und ihre Eigenschaften bezüglich Viskosität und Osmolalität. Seeliger et al. zeigten an einem Rattenmodell, dass sich die Urinviskosität selbst nach der Gabe von isoosmolaren KM um das 50fache erhöht [80]. Die Verwendung nicht-iodierter Kontrastmittel wie Gadolinium ergab ebenfalls keinen Vorteil für die Senkung der Inzidenz der KM-induzierten Nephropathie [57].

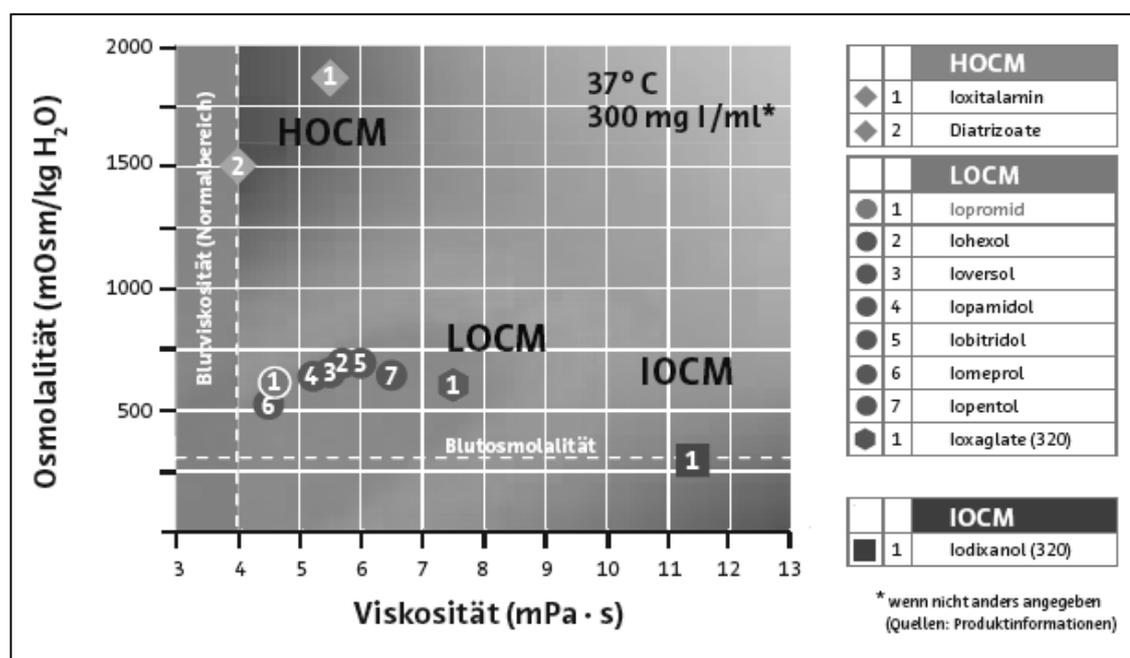


Abbildung 3: Röntgenkontrastmittel und ihre Viskosität/Osmolalität (mit freundlicher Genehmigung der Bayer Vital GmbH). HOCM = hochosmolares KM, LOCM = niederosmolares KM, IOCM = isoosmolares KM

Ein weitstreuender Parameter ist die Menge des applizierten Kontrastmittels. In der Literatur besteht Konsens, dass eine höhere Kontrastmittelmenge schädlicher für die Nierenfunktion ist [8], [21], [92], über die Volumengrenzen bestehen keine gesicherten Daten. So schätzen Maliborski et al. eine Menge unter 100 ml als sicher ein [56]. Dies korreliert ebenfalls mit dem von Mehran et al. entwickelten Score zur Berechnung des individuellen Risikos (siehe Tabelle 3: Score zur Risikostratifizierung (modifiziert nach [57] und [60])), wobei für jeweils 100 ml KM 1 Punkt vergeben wird.

Eine bereits stattgehabte Kontrastmitteluntersuchung innerhalb der letzten 72h stellt ebenfalls einen Risikofaktor dar [55].

### 1.2.3.3. Score zur Risikostratifizierung einer Nierenschädigung

Im Jahr 2004 wurde von Mehran et al. ein Score zur Beurteilung des Risikos für eine Kontrastmittel-induzierte Nephropathie entwickelt. Dieser bezieht sich sowohl auf patientenspezifische Risikofaktoren als auch auf nicht-patientenspezifische Risikofaktoren. Tabelle 3 stellt den Risikostratifizierungsscore dar. Dabei ist zu beachten, dass die Hypotonie definiert ist als systolischer Blutdruck < 80mmHg für mind. eine Stunde und Katecholaminpflichtigkeit. Eine Anämie wird definiert ab einem Hämatokrit bei Männern < 39%, bzw. bei Frauen < 36%.

Risikofaktor	Score	Risikofaktor	Score
Hypotonie	5	Anämie	3
Intraaortale Ballonpumpe (IABP)	5	Diabetes mellitus	3
Herzinsuffizienz NYHA III/IV	5	Kontrastmittelmenge	1 pro 100 cm <sup>3</sup>
Alter > 75 Jahre	4	eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	
		40 - 60	2
		20 - 40	4
		< 20	6
<b>Auswertung der Risikoscores</b>			
<b>Score</b>	<b>CIN-Risiko</b>		<b>Dialyserisiko</b>
≤ 5	7,5%		0,04%
6 - 10	14,0%		0,12%
11 - 16	26,1%		1,09%
≥ 16	57,3%		12,6%

Tabelle 3: Score zur Risikostratifizierung (modifiziert nach [57] und [60]). CIN = KM-induzierte Nephropathie

### 1.2.4. Ansätze zur Prophylaxe einer KM-induzierten Nephropathie

Da es keine gesicherte Therapie einer manifesten Kontrastmittel-induzierten Nephropathie gibt, spielt ihre Prophylaxe in der heutigen Forschung eine große Rolle. Daher sollte jede Untersuchung mit Kontrastmittel vor allem bei Hochrisikopatienten einer strengen Indikation unterliegen [19] und die Kontrastmittelmenge so weit wie möglich eingeschränkt werden [43]. Durch die fortschreitende Klärung der Pathogenese einer KM-induzierten Nephropathie kam es in den vergangenen Jahren immer wieder zu neuen Versuchen einer Prophylaxe. Allerdings ist nach wie vor eine suffiziente Hydrierung die effektivste prophylaktische Maßnahme [84], da vasokonstriktiv

wirkende Hormone und das tubuloglomeruläre Feedback reduziert werden und das Kontrastmittel verdünnt wird. In der Literatur ist man sich allerdings nicht über die Art und Dauer der Volumenzufuhr einig. Vor allem bei ambulanten Patienten scheint bereits eine orale Hydratation sinnvoll zu sein, die besten Ergebnisse wurden aber durch eine intravenöse Volumenzufuhr erzielt. Bei der Suche nach der optimalen Lösung hat sich die isotone 0,9%ige NaCl-Lösung gegenüber einer 0,45%igen NaCl-Lösung durchgesetzt [19], [27], [43], [56], [77]. Mueller et al. favorisieren ein Infusionsprotokoll über 24h, wobei 12h vor bzw. am Morgen der Untersuchung mit 1ml/kg/h begonnen werden sollte [65]. Bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz ist auf eine sehr vorsichtige Hydratation zu achten. Da es bisher keine allgemeingültigen Protokolle gibt, unterliegt der Umfang und Zeitablauf der Hydratation nach wie vor dem behandelnden Arzt.

Zu den weiteren Versuchen einer Prophylaxe gehörte eine Zeit lang die Gabe von Furosemid oder Mannitol. Darunter kam es allerdings zu schlechten Ergebnissen, da unter Diuretika die Sauerstoffschuld verstärkt wird [19], [21], [27], [28], [39], [83].

Da bei der Pathogenese der KM-induzierten Nephropathie die renale Vasokonstriktion eine große Rolle spielt, wurden vasodilatative Substanzen auf ihre potentiell prophylaktische Wirkung untersucht. In Tierversuchen konnten dabei gute Ergebnisse beobachtet werden, aber weder für Calcium-Antagonisten, Theophyllin (Adenosin-Rezeptor-Antagonist), Fenoldepam (Dopamin-1-Rezeptor-Agonist) oder das atriale natriuretische Peptid konnte in klinischen Studien eine vorteilhafte Wirksamkeit nachgewiesen werden [19], [27], [33], [43], [89].

Ebenfalls konnte eine zügige Entfernung des Kontrastmittels mittels Hämodialyse keinen Vorteil in Bezug auf die Rate eintretender Nierenschäden zeigen [33], [83], da innerhalb von Minuten nach KM-Exposition der hämodynamische Schaden stattgefunden hat [27].

Der Einsatz von N-Acetylcystein (ACC) als Antioxidans und Radikalfänger [33], [43], [83] ist nach einer Studie von Tepel et al. [90] im Jahr 2000 das wohl am kontrovers diskutierteste Thema. Er nahm an, dass die orale Gabe von ACC 600mg die Inzidenz der KM-induzierten Nephropathie senken könne. Daraufhin hat sich die perorale Gabe von ACC schnell weit verbreitet [19]. In den folgenden Jahren schlossen sich viele Studien an, die keine einheitlichen Ergebnissen zeigten, so dass ein Benefit von ACC hinsichtlich der Prophylaxe der KM-induzierten Nephropathie nicht ausdrücklich nachgewiesen werden konnte [6], [32], [48]. Studien von Droppa et al. (251 Patienten)

und die ACT-Studie (2308 Patienten mit mindestens einem Risikofaktor für die Entstehung einer KM-induzierten Nephropathie) zeigten in 2011, dass die Gabe von ACC in hohen Dosen keinen signifikanten Vorteil gegenüber einer Placebogabe hat [13], [26].

Im Jahr 2013 untersuchten Haase et al. die Fragestellung, ob durch die intravenöse Zufuhr von Natriumbikarbonat ( $\text{NaHCO}_3$ ) die Rate der KM-induzierten Nephropathie gesenkt werden kann. Hierbei sollte die Schädigung der Niere durch Alkalisierung des Urins und Senkung der pH-abhängigen Radikalbildung verhindert werden. Die Inzidenz des AKI bzw. die Verhinderung der tubulären Schädigung konnte nicht bewiesen werden. Die Gabe von  $\text{NaHCO}_3$  war in dieser Studie mit einem möglichen Anstieg der Mortalität assoziiert [10].

Abbildung 4 zeigt das mögliche Vorgehen zur Vermeidung einer KM-induzierten Nephropathie.

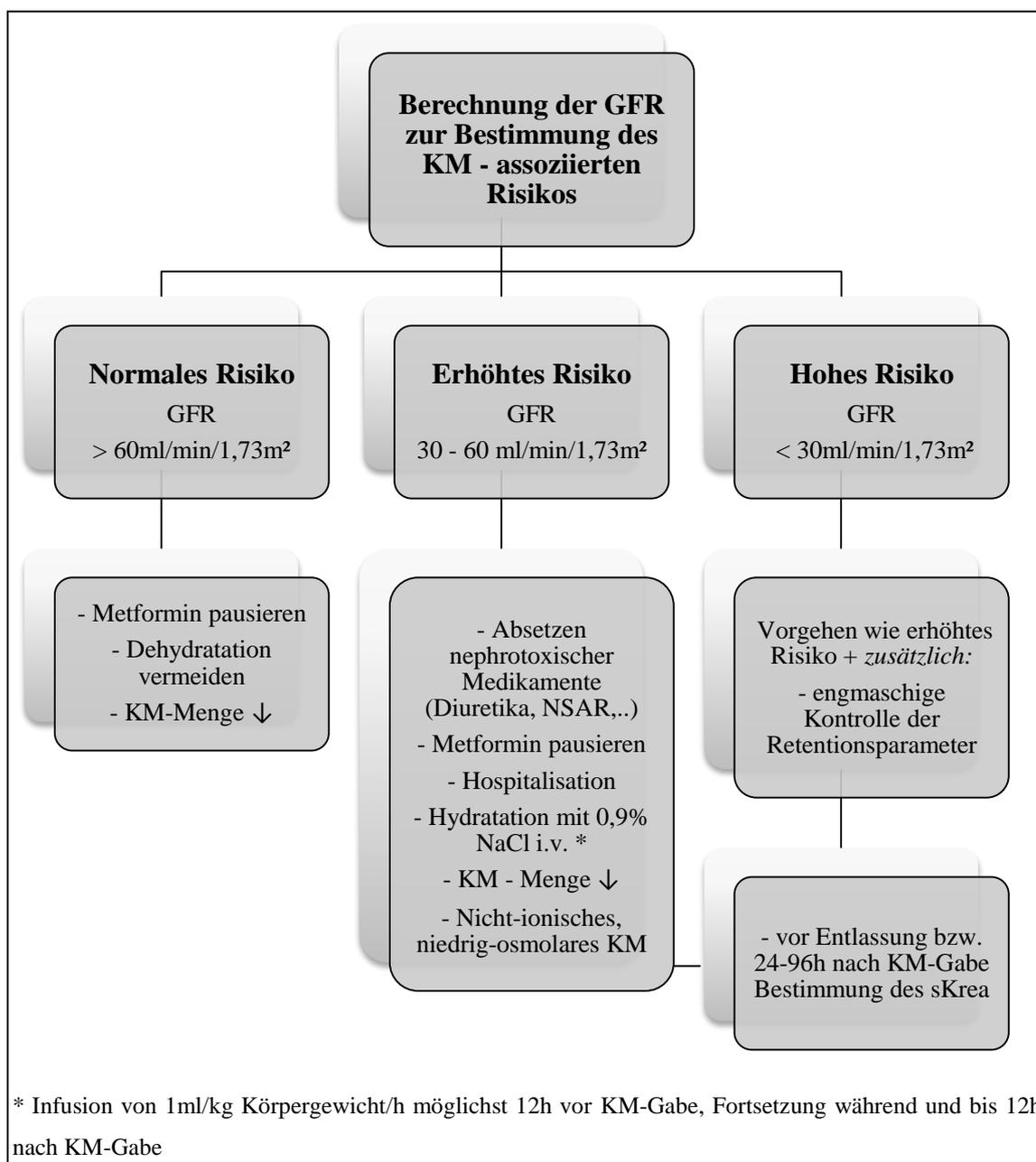


Abbildung 4: Algorithmus zur Prävention einer KM-induzierten Nephropathie (modifiziert nach [19] und [43])

### 1.3. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist ein wichtiges regulatorisches System kardiovaskulärer und renaler Funktionen und spielt eine entscheidende Rolle bei vielen pathophysiologischen Veränderungen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen [75], [94]. Das RAAS ist eine enzymatische Kaskade, die an der Regulierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes, dem Blutdruck und an der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt ist [16].

Die Entdeckung des Renins geht auf die Veröffentlichung der Experimente von Tigerstedt und Bergmann im Jahr 1898 zurück. Sie fanden eine blutdrucksteigernde Substanz in der Niere, die sie Renin nannten [19]. Im Jahr 1953 isolierten Simpson und Tait das Hormon Aldosteron, das kurze Zeit den Namen Electrocortin trug [82].

Nach heutiger Auffassung existiert neben dem systemischen RAAS auch ein lokales RAAS. Neben dem lokalen RAAS in der Niere existiert ebenfalls ein gewebeständiges RAAS im Herzen und Gehirn. Vor allem die Entdeckung des Renins und seiner mRNA im Herzen, sowie die intrakardiale Umwandlung von Angiotensin I (ANG I) zu Angiotensin II (ANG II) durch eine kardiale Chymase, brachten einen großen Fortschritt im Verständnis des RAAS und dessen Einfluss auf das kardiovaskulären System [16], [55]. Außerdem wurden die Erkenntnisse des klassischen RAAS (*siehe Seite 15 Kapitel 1.3.3. Das klassische RAAS*) um weitere Komponenten erweitert. So wurde das Angiotensin-Converting-Enzym-2 entdeckt, dessen Produkt (ANG (1-7)) das Protoonkogen Mas-Rezeptor aktiviert. Dieser scheint im Gegensatz zu den Wirkungen des Ang II einen kardioprotektiven Einfluss (Vasodilatation, Verhinderung des kardialen Remodeling) am Herzen zu haben [5], [76]. Der Aufbau des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Pathway ist Abbildung 5 (*siehe Seite 17*) zu entnehmen.

### **1.3.2. Die Reninfreisetzung**

Renin wird bei Veränderungen des renalen Perfusionsdrucks, des tubulären Salzgehaltes und der renalen sympathischen Aktivität aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates freigesetzt [11]. Der juxtaglomeruläre Apparat (JGA) ist im glomerulären Hilus lokalisiert und liegt sowohl dem Vas afferens als auch dem Vas efferens an. Außerdem ist die Macula densa ein Bestandteil des JGA. Renin wird in den juxtaglomerulären Zellen (epitheloide Myozyten) synthetisiert und freigesetzt, diese Zellen befinden sich vor allem in den afferenten Arteriolen [7], [71].

Sowohl Veränderungen des renalen Perfusionsdruckes bzw. des arteriellen Blutdruckes als auch Veränderungen des zirkulierenden effektiven Blutvolumens werden durch die granulären Zellen der Arteriolen detektiert, die als Barorezeptoren fungieren. Diese Informationen werden durch sympathische Nervenfasern und Katecholamine weitergeleitet und über  $\beta$ -Rezeptoren an den JGA übertragen [62], [78]. Als intrazellulärer Botenstoff gilt hierbei das cAMP [95]. Inhibitorische Stimuli (z.B. erhöhter arterieller Druck) führen zu einer erhöhten intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Mechanismus wird auch als Calciumparadox bezeichnet,

da in anderen sekretorischen Zellen eine Erhöhung der Calciumkonzentration zur Freisetzung sekretorischer Granula führt [71].

Es ist bekannt, dass die extrazelluläre Natriumkonzentration einen Einfluss auf die Reninsekretion hat, der genaue Mechanismus ist allerdings noch nicht abschließend geklärt. Es wird davon ausgegangen, dass die tubulären Zellen der Macula densa an die benachbarten juxtaglomerulären Zellen ein Signal abgeben, welches von der Aktivität des Salztransportes in der Macula densa abhängig ist. So hemmt eine hohe Natriumtransportrate in der Macula densa die Reninsekretion aus dem juxtaglomerulären Apparat. Bei dieser Signalübertragung sind wahrscheinlich die Cyclooxygenase-II (COX II) und eine Form des Stickstoffmonoxids (n-NOS) involviert. Diese werden bei einem Natriumdefizit vermehrt exprimiert [95].

### 1.3.3. Das klassische RAAS

Renin spaltet proteolytisch vom Angiotensinogen ein inaktives Dekapeptid (Angiotensin I (ANG I)) ab. Angiotensinogen ist ein  $\alpha_2$ -Globulin und das einzige Vorläuferprotein von ANG I und wird hauptsächlich in der Leber, aber auch im Herz, den Gefäßen und den Nieren synthetisiert und freigesetzt. Vom ANG I werden durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) zwei C-terminale Aminosäuren entfernt, so dass das Oktapeptid Angiotensin II (ANG II) entsteht. Das ACE ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 180kDa. Es existiert in zwei Formen: löslich und membrangebunden. Hauptsächlich ist es in epithelialen Zellen lokalisiert, z.B. in der Lunge. ACE spaltet aber auch Bradykinin, einen aktiven Vasodilatator, in den inaktiven Metaboliten Bradykinin (1-7). ANG II bindet an zwei Rezeptoren: AT<sub>1</sub>- und AT<sub>2</sub>-Rezeptor. Die ANG II induzierten Funktionen, wie die Vasokonstriktion der afferenten und efferenten Arteriolen, die Aldosteronfreisetzung, die Salzretention über die proximalen Tubuluszellen sowie proinflammatorische und -fibrotische Effekte werden über den AT<sub>1</sub>-Rezeptor übermittelt. Die Signalübertragung am AT<sub>1</sub>-Rezeptor ist G-Protein gekoppelt [4], [14], [16], [20], [75]. Die Funktion des AT<sub>2</sub>-Rezeptors ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt Hinweise darauf, dass der AT<sub>2</sub>-Rezeptor gegensätzliche Wirkungen zum AT<sub>1</sub>-Rezeptor übermittelt (Vasodilatation, Natriuresis) und somit die Nieren vor inflammatorischen Reaktionen und Ischämie schützt [70]. Dieser Effekt ist womöglich bei Frauen durch den östrogenen Einfluss stärker ausgeprägt [41]. Auch im neuronalen Bereich zeigten *in vivo* Studien eine protektive Wirkung des AT<sub>2</sub>-Rezeptors [34], [88].

#### **1.3.4. Die Aldosteronfreisetzung**

Aldosteron ist ein Steroidhormon mit mineralokortikoider Funktion und wird vor allem in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde (NNR) synthetisiert. Die Ausgangssubstanz zur Biosynthese von Aldosteron ist Cholesterol. Über die Zwischenprodukte Pregnenolon, Progesteron, Desoxycorticosteron, Corticosteron und 18-Hydroxycorticosteron entsteht Aldosteron [47]. Die Synthese und Sekretion wird durch ein multifaktorielles Kontrollsystem reguliert. Im Vordergrund stehen die stimulierenden Effekte von ANG II, ACTH und Kalium. Die Stärke der Aldosteronantwort auf diese Faktoren ist allerdings individuell verschieden, so erhöht eine verminderte Natriumaufnahme die adrenale Reaktion gegenüber ANG II [18]. Die Aldosteron- und Reninsekretion wird durch das sympathische Nervensystem stimuliert. Die hauptsächliche Wirkung des Aldosterons findet an epithelialen Zellen statt, vor allem an den Sammelrohren, wo es den  $\text{Na}^+$ -,  $\text{K}^+$ - und Wassertransport reguliert. Über die apikale Epithelzellmembran wird der Transport durch ein elektrochemisches Potential gesteuert, basolateral geschieht dies mittels aktiven Transportmechanismus. Wasser folgt  $\text{Na}^+$  entlang der Grenzschicht. In experimentellen Studien konnte auch gezeigt werden, dass zirkulierendes Aldosteron einen nephrotoxischen Effekt hat, so kann es vaskuläre und glomeruläre Sklerose, Entzündung und tubuläre Schäden fördern. Des Weiteren kann Aldosteron ebenfalls an den afferenten und efferenten Arteriolen eine Vasokonstriktion induzieren. Bei primärer Konstriktion der afferenten Gefäße kommt es zu einer intraglomerulären Druckerhöhung, einem wichtigen Faktor bei der Entstehung der diabetischen Nephropathie [78].

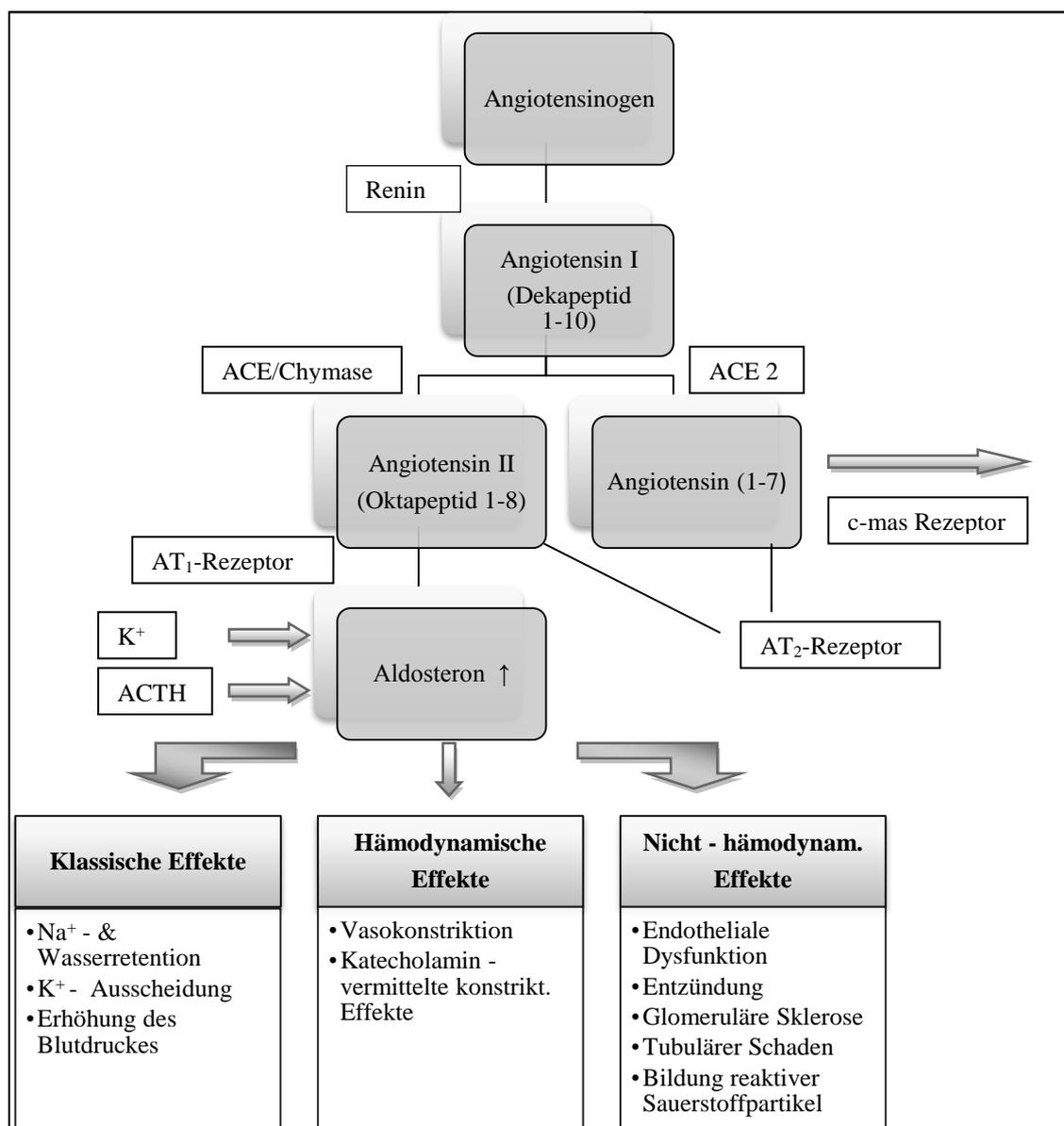


Abbildung 5: Renin-Angiotensin-Aldosteron-Pathway (modifiziert nach [75] & [78]). Darstellung des klassischen RAAS in Kombination mit neu entdeckten Faktoren. Das ACE wandelt außerdem Bradykinin in inaktive Metabolite um.

### 1.3.5. Medikamentöse Beeinflussung des RAAS

Die Kaskade des RAAS bietet einige Angriffspunkte für eine medikamentöse Beeinflussung. Im Jahr 1965 wurde ein Peptid entdeckt, welches das ACE hemmt. 1974 war Captopril als erster ACE-Hemmer verfügbar [30]. Wie bereits erwähnt, spaltet das ACE nicht nur ANGI zu ANG II, sondern hydrolisiert auch das Bradykinin, worüber es zur unerwünschten Nebenwirkung des trockenen Reizhustens kommen kann. Außerdem kann der ACE-Hemmer die ANGI-Bildung nicht vollständig unterdrücken, es wird auch durch lokale Enzyme im Herzen und Gefäßen gebildet [96].

Eine weitere Möglichkeit der Blockade bietet das RAAS direkt auf der Ebene des AT<sub>1</sub>-Rezeptors. Die sogenannten Sartane blockieren selektiv den AT<sub>1</sub>-Rezeptor und verhindern somit beispielsweise die Aldosteronfreisetzung und Vasokonstriktion.

Bei diesen Eingriffen in den Regelkreis kommt es allerdings zu einer reflektorischen Mehrproduktion der Vorläuferhormone bzw. Enzyme. Dies sollte durch die Blockade des Enzyms Renin direkt verhindert werden und führte zur Entwicklung des direkten Renininhibitors Aliskiren [67].

Die Auswirkungen der ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten und Renininhibitoren auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System zeigt Tabelle 4:

Wirkstoff	Angiotensinogen	ANGI	ANGII	Aldosteron	Renin	Plasma-Renin Aktivität
ACE-H	↓	↑	↓	↓	↑	↑
AT <sub>1</sub> -A	↓	↑	↑	↓	↑	↑
RI	n.u.	↓	↓	↓	↑	↓
AT <sub>1</sub> -A+RI	n.u.	n.u.	n.u.	↓	↑↑	↓
ACE-H+AT <sub>1</sub> -A	↓↓	↑↑	n.u.	↓	↑↑	↑↑

Tabelle 4: Medikamentöse Auswirkungen auf die Parameter des RAAS (modifiziert nach [67]).

ACE-H = ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-A = AT<sub>1</sub>-Antagonist, RI = Renininhibitor. n.u. = nicht untersucht, ↑ = Steigerung, ↓ = Hemmung

#### 1.4. Neutrophil gelatinase-associated lipocain

##### Eigenschaften

Die Diagnose akute Nierenschädigung (AKI) wird weitestgehend anhand von Messungen des Serumkreatinins definiert [24]. Der Anstieg des sKrea benötigt einige Stunden bis Tage und setzt erst ein, wenn mehr als 60% der Nierenfunktion (beider Nieren zusammen) verloren gegangen ist. Dabei ist der Anstieg bei akuten Änderungen der Nierenfunktion nicht sehr sensitiv [81] und stark abhängig von der endogenen Kreatininproduktion, die wiederum von der Muskelmasse und der Diät (Fleischkonsum) eines Einzelnen abhängt [58]. Da man im Tiermodell einige Interventionen erfolgreich testete, die das AKI behandeln oder auch verhindern können, bevor der Wert des sKrea ansteigt, ist man einige Jahre intensiv auf der Suche nach frühzeitigen Nierenschädigungsbiomarkern gewesen [23]. Dabei wurde das Neutrophil gelatinase-associated lipocain (NGAL) präklinisch im Tiermodell als das am stärksten regulierte Gen in der Niere nach einer akuten Schädigung identifiziert. Außerdem wurde es in

proteomweiten Analysen als das Protein mit der stärksten Hochregulation nach einer ischämischen oder toxischen Nierenschädigung im Tiermodell entdeckt [25], [37]. Mishra et al. wiesen NGAL in den Jahren 2003/2004 experimentell [64] und im folgenden Jahr unter klinischen Bedingungen als vielversprechenden Biomarker renaler Schädigung aus [63].

NGAL ist ein Protein der Lipocalinfamilie, dessen Polypeptidkette aus 178 Aminosäuren bei einem Molekulargewicht von 25 kDa besteht. Es wurde erstmals in aktivierten Neutrophilen nachgewiesen, kann aber in geringen Mengen auch in epithelialen Geweben des Menschen, wie z.B. der Niere, der Lunge und der Prostata nachgewiesen werden [86]. Wie andere Lipocaline ist NGAL ein Transportprotein, welches lipophile Substanzen bindet, vor allem Siderophore, kleine eisenbindende Moleküle. Da Siderophore von Bakterien zur Eisenkomplexierung ausgeschieden werden, hat NGAL durch die Bindung dieser Moleküle bakteriostatische Effekte [37]. Wie bereits erwähnt, kann NGAL in einigen menschlichen Geweben in geringen Mengen nachgewiesen werden, kommt es allerdings zu einer Schädigung des Gewebes, ist NGAL in stark erhöhten Konzentrationen vorhanden. Es wurde vor allem die Expression von NGAL nach ischämischer und toxischer Tubulusnekrose, bei chronischer Nierenerkrankung und Proteinurie sowie nach Nierentransplantationen untersucht. Bei all diesen renalen Funktionsstörungen kam es zu einer Erhöhung der NGAL-Werte im Plasma und Urin [81]. Außerdem lassen Tiermodelle vermuten, dass NGAL an der embryonalen Entwicklung der Nieren beteiligt ist und proliferations- und epithelialisierungsfördernd im Sinne einer renalen Reparaturfunktion ist, insbesondere im Bereich des proximalen Tubulus [37].

Es gibt experimentelle und klinische Anhaltspunkte dafür, dass jeweils ein systemischer und renaler Pool existieren, in denen NGAL akkumuliert. Studien zur Genexpression bei AKI demonstrierten eine schnelle und deutliche Hochregulation der NGAL-mRNA im dünnen, aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und in den Sammelrohren. Die resultierende Proteinsynthese im distalen Nephron und folgende Sekretion in den Urin scheint den Hauptteil des renalen Pools auszumachen. Das Modell der „NGAL reporter mouse“ impliziert, dass der Großteil des NGAL im Urin im distalen Nephron sezerniert wird [38]. Zusätzlich findet bei der akuten Nierenschädigung auch ein Anstieg der NGAL-mRNA-Expression in anderen Organen, speziell der Leber und der Lunge, statt. Das überexprimierte NGAL wird dabei in die Blutzirkulation abgegeben, woraus sich der „systemische“ Pool ergibt [12], [23].

### **Fähigkeiten als Biomarker**

Haase et al. zeigten im Jahr 2011 durch eine Analyse von insgesamt 2322 Patientendaten aus 10 prospektiven Studien, dass durch die Bestimmung des NGAL Patienten identifiziert werden konnten, bei denen ein subklinisches Nierenversagen vorlag, ohne dass ein Anstieg des sKrea zu erkennen war. Es wird geschlossen, dass das Kreatinin ein Funktionsmarker der arbeitenden Nephrone ist, wohingegen NGAL als direkter Schädigungsmarker fungieren könnte. Als Antwort auf eine akute Nierenschädigung stiegen die Werte des NGAL 24 bis 72 Stunden vor dem sKrea an. Dies war vor allem im Hinblick auf die Prognose bei vielen Patienten von Bedeutung, da mehr Patienten einer Nierenersatztherapie zugeführt werden mussten, wenn sie NGAL positiv und sKrea negativ waren, als diejenigen, die für beide Marker negativ waren. So könnte in diesem Zeitfenster der Zelluntergang durch nephroprotektive Maßnahmen (Absetzen nephrotoxischer Medikamente, hämodynamisches Monitoring auf einer Intensivstation oder auch durch die Gabe von Natriumbikarbonat) positiv beeinflusst werden. Insgesamt waren bei dieser Studie fast 20% der Patienten NGAL positiv/sKrea negativ. Das Outcome der Patienten, die für NGAL oder auch sKrea positiv waren, unterschied sich nicht wesentlich [35], [37].

Oft wurde die AKI-Vorhersagekraft des NGAL im Zusammenhang mit nephrotoxischen Substanzen wie KM untersucht. Dabei fanden u.a. Hirsch et al. im Jahr 2007 heraus, dass NGAL sowohl im Urin als auch im Serum eine KM-induzierte Nephropathie bei Kindern vorhersagen kann [42]. Unterschiedliche Ergebnisse wurden zum Zeitabstand des Anstieges von NGAL im Urin bzw. Serum nach KM-Gabe gefunden. So berichten Bachorzewska-Gajewska et al. von einem signifikanten Anstieg des NGAL im Urin 4 Stunden und im Serum bereits 2 Stunden nach der KM-Gabe, wobei zum Vergleich Cystatin C und sKrea bestimmt wurden, die jeweils erst später signifikant anstiegen [3]. Bennett et al. berichten über einen signifikanten Zusammenhang zwischen den 2, 4 und 6 Stunden NGAL-Werten im Urin und dem prozentualen Anstieg des sKrea (alle  $p < 0,0001$ ). Dabei scheint der 2 Stunden- Wert eine besondere Vorhersagekraft für die Dauer der akuten Nierenschädigung zu haben ( $p < 0,0001$ ). Nach Anlage eines kardiopulmonalen Bypasses wurde für NGAL im Urin die höchste Sensitivität (82%) und Spezifität (90%) für die AKI-Vorhersage bei einem Cut-off Wert von 100 ng/ml festgestellt [12].

Shavit et al. beobachteten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Baseline-Serum-NGAL-Wert und dem Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer

chronischen Nierenerkrankung. Erhöhte Werte finden sich auch bei Patienten mit malignen Erkrankungen oder Infektionen [81].

Diese Faktoren bringen auch gewisse Einschränkungen für die bisher durchgeführten Studien mit sich. So schlossen die meisten Studien bisher Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen aus. Ein weiteres Problem liegt bei der Definition des akuten Nierenversagens, da es fast ausschließlich über den Anstieg des sKrea definiert wird. Daher kann leicht eine akute Nierenschädigung übersehen werden, indem ein tubulärer Schaden ohne signifikanten Anstieg des sKreas vorliegt bzw. falsch positive Ergebnisse berichtet werden, wenn der Anstieg des sKreas einem anderen Faktor zugrunde liegt, wie z.B. einem prärenalen Versagen [25].

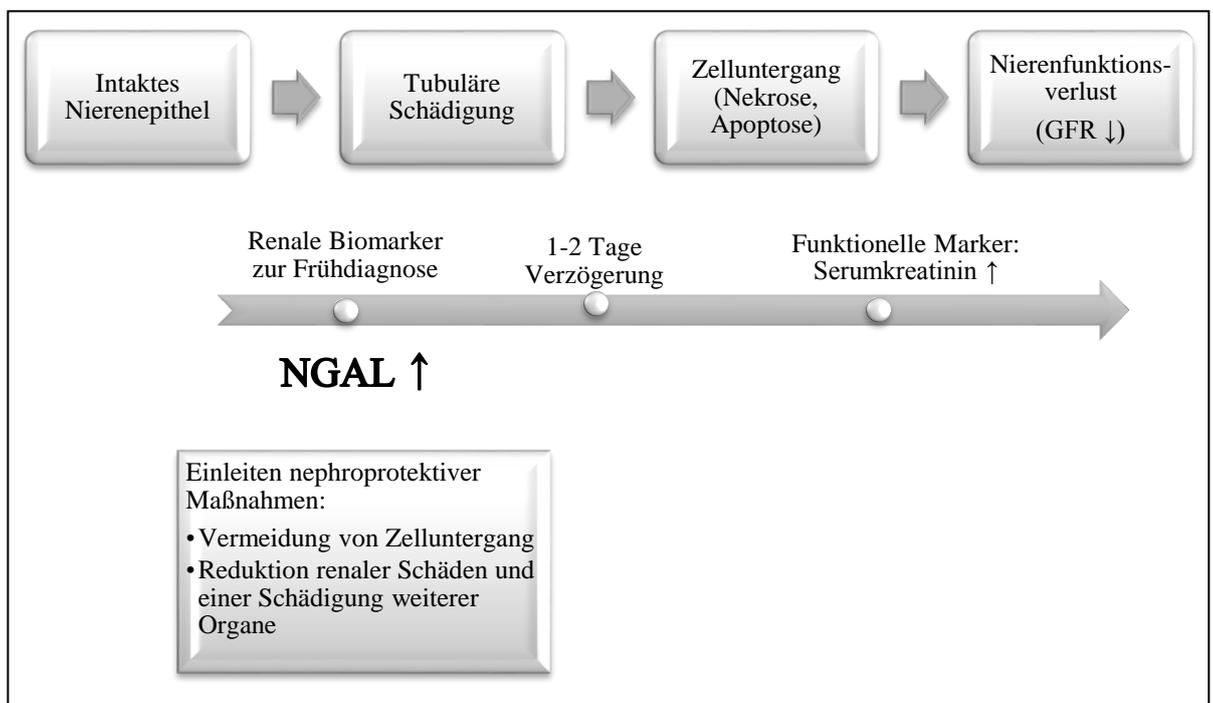


Abbildung 6: Frühdiagnose einer akuten Nierenschädigung mit Hilfe von Neutrophilen-Gelatinase-Assoziiertem Lipocalin (modifiziert nach [37])

### **1.5. Fragestellung**

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie stellt die dritthäufigste Ursache für das Auftreten eines akuten Nierenversagens bei hospitalisierten Patienten dar. In der vorliegenden Arbeit soll die Beteiligung des RAAS an der Pathophysiologie untersucht werden.

Die adressierten Fragen lauten:

Wie verhält sich das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System nach Kontrastmittelapplikation?

Ist ein Blutdruckanstieg nach der Gabe des Kontrastmittels zu beobachten, der zu einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie führt?

Besteht ein Zusammenhang zwischen den Veränderungen des RAAS und dem Biomarker NGAL?

An einer Pilotstudie wurden Bestimmungen von RAAS-Komponenten in Serumproben durchgeführt und mit der Nierenschädigung korreliert. Bei allen Untersuchungen wurde ein nicht-ionisches nieder-osmolares Kontrastmittel eingesetzt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1. Patientengruppe

Die Rekrutierung der Patienten für diese Studie erfolgte aus zwei Kliniken des Universitätsklinikums Magdeburg, der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie und der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie. Es wurden 21 Patienten eingeschlossen, die sich einem elektiven Eingriff unter der Verwendung von Kontrastmittel im Rahmen eines stationären Aufenthalts im Zeitraum von Mai bis August 2010 (im Folgenden *Patientengruppe 2010* genannt) und im Juni 2011 (*Patientengruppe 2011*) unterzogen. Die Einteilung in 2 Gruppen ergab sich aus der Zwischenanalyse der Gruppe 2010 ( $n = 12$ ), so dass bei der Exploration der Gruppe 2011 ( $n = 9$ ) auf einige Messwerte verzichtet werden konnte. Jeder Patient wurde vor Studienaufnahme ausführlich über Ablauf, Risiken und zu den Zielen der Untersuchung der Studie aufgeklärt. Die Einwilligung wurde in schriftlicher Form festgehalten. Die lokale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität erteilte der Studie ein positives Votum.

#### 2.1.1. Einschlusskriterien

Zur Studie zugelassen wurden zunächst Patienten beiderlei Geschlecht im Alter von mindestens 18 Jahren, die sich im Rahmen einer pAVK-Diagnostik einer digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) der unteren Extremitäten unterzogen bzw. eine Herzkatheteruntersuchung (HKU) zur Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit durchführen ließen. Bei diesen Untersuchungen muss iodhaltiges Kontrastmittel verwendet werden. Die eGFR der Patienten durfte  $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  KOF nicht unterschreiten.

#### 2.1.2. Ausschlusskriterien

Patienten, deren Nierenfunktion bereits schlechter als  $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  KOF war und sich damit im Stadium V laut KDOQI Klassifikation befanden sowie Patienten, die hämodynamisch instabil waren (systolischer Blutdruck  $< 100 \text{ mmHg}$ ), konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die Medikation mit Spironolacton oder einem anderen Aldosteronantagonisten, wie z.B. Eplerenon oder Canrenon. Außerdem durften die Patienten weder an einem Conn-Syndrom bzw. einer Nebennieren-Hyperplasie noch an einer malignen Erkrankung leiden.

Des Weiteren galten die allgemeinen Ausschlusskriterien für eine Untersuchung mit Kontrastmittel: Schwangerschaft oder Stillzeit, eine Hyperthyreose und die Einnahme von Metformin. Bei einer bekannten Kontrastmittelunverträglichkeit war eine entsprechende Prophylaxe zu beachten.

## **2.2. Studienaufbau**

### **2.2.1. Primärer und sekundärer Endpunkt**

Primäres Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System durch die parenterale Applikation von iodhaltigem Kontrastmittel stimuliert wird und ob damit ein Anstieg des Blutdrucks innerhalb des Beobachtungszeitraums einhergeht, der die Entwicklung einer KM-induzierten Nephropathie begünstigt. Die KM-induzierte Nephropathie wird hierbei definiert als Zunahme der sKrea-Konzentration um  $> 44 \mu\text{mol/l}$  ( $0,5 \text{ mg/dl}$ ) sowie als relativer Anstieg  $\geq 25\%$  innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelexposition [9].

Sekundäres Ziel war es, Veränderungen des Biomarkers NGAL festzustellen und mit den erhobenen Werten des Aldosterons und Renins zu vergleichen um ggf. Rückschlüsse auf die Entwicklung einer Kontrastmittel-induzierten Nierenschädigung (Tubulusepithelzellschaden) ziehen zu können.

### **2.2.2. Studienablauf**

#### **Ablauf einer Angiographie**

Nach steriler Abdeckung des Patienten wird bei einer Digitalen Subtraktionsangiographie (DSA) zur pAVK-Diagnostik die A. femoralis der kontralateralen Seite retrograd bzw. der ipsilateralen Seite antegrad punktiert. Danach wird der Katheter in Seldinger-Technik eingeführt, dies bedeutet, dass der Katheter über einen Führungsdraht vorgeschoben wird. Dieses Vorgehen findet unter Durchleuchtung statt, um die richtige Lage des Katheters zu kontrollieren. In Abhängigkeit der jeweiligen Diagnose bzw. des Untersuchungsbefundes wird eine Intervention vorgenommen. Dies kann durch eine perkutane transluminale Angioplastie (PTA) oder Einbringung eines Stents erfolgen. Aufgrund der unterschiedlichen Vorgehensweise variiert die Menge des applizierten Kontrastmittels von 50 bis 230 ml. Nach Beendigung der Kontrastmitteluntersuchung wird das arterielle Blutgefäß unter Druck verschlossen. Durch Anlage eines Druckverbandes soll eine Nachblutung verhindert werden. In Abhängigkeit des verwendeten Verschlusssystems muss der Patient Bettruhe

einhalten. Bei der Untersuchung der Herzkranzgefäße (HKU) wird ebenfalls die A. femoralis punktiert, der Katheter wird unter o.g. Technik über die Aorta zum Herzen vorgeschoben.

### **Langzeitblutdruckmessung**

Da sich die Patientenklientel verschiedenen Untersuchungen unterzog, war das Vorgehen in den Patientengruppen teilweise unterschiedlich. Bei Patientengruppe 2010 wurden Langzeitblutdruckmessungen durchgeführt. Die 4 Patienten, die sich einer DSA unterzogen, verweilten aufgrund ihrer Komorbiditäten für längere Zeit in der Klinik. Bei diesen Patienten konnte im Rahmen der Diagnostik bzw. der Studienteilnahme eine Langzeitblutdruckmessung über 24 Stunden vor der geplanten DSA sowie am Tag der DSA durchgeführt werden. Wegen der kurzen Hospitalisierungsphase bei einer elektiven Koronarangiographie konnte bei den anderen 8 Patienten nur eine Langzeitblutdruckmessung über 24 Stunden am Tag der Untersuchung durchgeführt werden, beginnend am Morgen der Untersuchung bis zum Folgetag. In der Patientengruppe 2011 wurde auf die Langzeitblutdruckmessung verzichtet.

Die Langzeitblutdruckmessgeräte der Firma MedicalLine wurden den Patienten am Tag der Untersuchung in einem Zeitraum zwischen 7 und 9 Uhr morgens angelegt, nach jeweils 24 Stunden wieder abgenommen und mit Hilfe der Hypertension Management Software ausgewertet. Dies erfolgte in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie. Dabei wurden während des Tagesintervalls der systolische und diastolische Blutdruck, der mittlere arterielle Druck (MAD) und die Herzfrequenz halbstündlich zur vollen und halben Stunde, sowie nachts zur vollen Stunde gemessen. Das Tagesintervall beläuft sich hierbei auf die Uhrzeit von 7:00 bis 21:59 Uhr und das Nachtintervall von 22:00 bis 6:59 Uhr.

### **Blutentnahmen**

Die Blutentnahmen am Patienten erfolgten in der Patientengruppe 2010 sowohl vor, während als auch nach der Intervention. Der Patientengruppe 2011 wurde lediglich vor und nach der Intervention in liegender Position Blut abgenommen. In beiden Gruppen erfolgten diese Blutentnahmen nach mindestens 30-minütiger Bettruhe. Alle Patienten bekamen zur Durchführung ihrer jeweiligen Untersuchung einen arteriellen Zugang über die Leiste (A. femoralis) bzw. in Ausnahmefällen auch über die linke Ellenbeuge (A. radialis), daher wurde das Blut zum Zeitpunkt der Untersuchung arteriell aus dem jeweiligen Zugang entnommen. Nach Abschluss der Untersuchung wurden die Blutentnahmen venös am Arm oder der Hand entnommen.

Die Entnahmezeiten der Patientengruppe 2010 orientierten sich an einem festen Protokoll (siehe Abbildung 7). Der Zeitpunkt 0' wurde mit Beginn der Untersuchung festgesetzt, das heißt nach erfolgreicher Punktion des entsprechenden Gefäßes und Vorschieben des Katheters. Die weiteren Blutentnahmen zur Bestimmung des aktiven Renins, Aldosterons und Cortisols erfolgten zu den Zeitpunkten 30', 60', 120', 180' und 240'. Den Patienten, die sich auch noch 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe in der Klinik aufhielten, wurde auch zu diesem Zeitpunkt nochmals Blut für die Bestimmung der o.g. Parameter entnommen.

Zur weiteren Verlaufskontrolle der Nierenfunktion wurde den Patienten, die sich nach der Intervention weiterhin stationär aufhielten, an den Tagen 3 und 5 nach Kontrastmitteluntersuchung nochmals Blut für die Bestimmung der Retentionsparameter abgenommen.

In Patientengruppe 2011 erfolgten lediglich 2 Blutentnahmen, die erste am Morgen der Untersuchung und die zweite 4 Stunden nach Kontrastmittelapplikation. Der Verzicht auf die Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 30', 60', 120' und 180' ergab sich aus den Ergebnissen der Patientengruppe 2010.

### Urinabgaben

Die Abgabe des Spontanurins erfolgte in beiden Gruppen am Morgen der Intervention sowie nach Beendigung der Intervention, aber spätestens bis 7:30 Uhr des nächsten Tages.

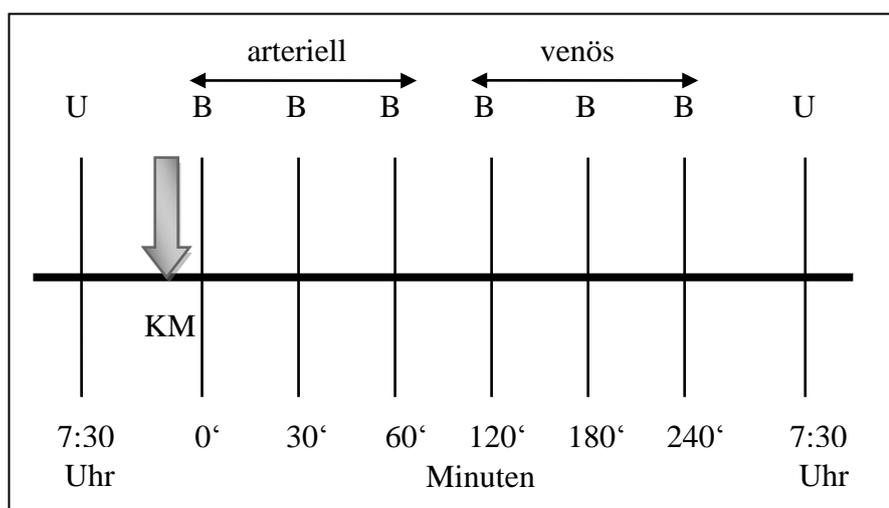


Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen und Spontanuriningewinnung am Untersuchungstag der Patientengruppe 2010. U = Urinabgabe, B = Blutentnahme

### **Hydrierung**

Um das infundierte Kontrastmittel möglichst schnell wieder auszuschwemmen, wurden die Patienten am Vorabend der Untersuchung und nach Beendigung der Untersuchung mit Natriumchlorid-Lösung (0,9%ig) hydriert. Abhängig von der jeweiligen Konstitution des Patienten wurden jeweils 500 ml bzw. 1000 ml infundiert, dabei musste v.a. darauf geachtet werden eine Überwässerung bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu vermeiden.

### **Nachuntersuchungen**

Die Patienten mit einem entsprechenden Risikoprofil wurden während ihres stationären Aufenthaltes bezüglich der Entwicklung einer KM-Nephropathie beobachtet bzw. nach einer schnellen Entlassung weiterhin über ihren Hausarzt überwacht.

### **2.3. Erhobene Daten**

Die Daten der Patienten wurden unmittelbar nach Aufnahme in die Studie pseudonymisiert. Protokolliert wurden Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und der daraus resultierende BMI des Patienten. Des Weiteren wurden die vorhandenen Vorerkrankungen, Allergien und die aktuellen Medikamente dokumentiert, u.a. um eventuelle Ausschlusskriterien festzustellen. Außerdem wurden bei jedem Patienten mindestens ein Tag vor der geplanten Untersuchung die Routineparameter (Elektrolyte und Retentionsparameter) bestimmt. Im Spontanurin wurden die Albumin und Kreatinin-Ausscheidung ermittelt. Das NGAL wurde vor der Intervention, sowie am nächsten Morgen im Urin bestimmt.

Vor, während und nach der Untersuchung mit Kontrastmittel wurden das aktive Renin, Aldosteron und Cortisol im Blut untersucht, zusätzlich wurde die zugeführte Menge an Kontrastmittel vermerkt.

### **2.4. Labormethodik**

Die Blutproben für die Analysen des aktiven Renin, Aldosteron und Cortisol wurden sofort nach der Entnahme in Serum bzw. EDTA-Röhrchen verbracht und bei + 4°C gekühlt. Anschließend wurden die Proben ebenfalls bei + 4°C bei 3000 U/min für 15 min zentrifugiert, der Überstand aliquotiert und bis zur Bestimmung im Labor des Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Magdeburg bei – 80°C tiefgekühlt.

Nach Abgabe des Spontanurins wurde zu diesem jeweils eine ½ Tablette des Proteaseinhibitors „complete mini“ der Firma Roche (Inhibition von Serin-, Cystein- und Metalloproteasen) zugegeben und das Röhrchen leicht geschwenkt, bis sich die Tablette auflöste. Anschließend wurden die Röhrchen bei 1500 U/min für 5 min bei Raumtemperatur zentrifugiert. Danach wurde der Überstand abgenommen, in Aliquots pipettiert und bis zur Bestimmung bei – 80°C tiefgekühlt. Tabelle 5 gibt eine Übersicht der angewandten Methoden zur Bestimmung der entsprechenden Parameter.

Parameter/Material	Methode	Gerät/Firma
Renin (aktiv)/Plasma	Radioimmunoassay	RENIN III GENERATION/ cisbio
Aldosteron/Serum	Radioimmunoassay	Coat-A-Count Aldosterone/ Siemens
Cortisol/Plasma	Festphasen-, Chemilumineszenz- Immunoassay	Cortisol-IMMULITE 2000/ Siemens
Kreatinin/Serum & Urin	Enzymatischer Farbttest	CREA plus/ Roche/Hitachi
Harnstoff/Serum	Kinetischer UV-Test	UREA/BUN Roche/Hitachi
Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> /Serum	Potentiometrie	Cobas c/ Roche
Ca <sup>2+</sup> /Serum	Photometrie	MODULAR P Roche/Hitachi
Hämoglobin/Plasma	Photometrie	Fotometer LAMBDA 2/ Perkin Elmer
NGAL/Urin	Chemilumineszenz- Immunoassay	ARCHITECT/ Abbott
Albumin/Urin	Immunnephelometrie	BN ProSpec/ Siemens

Tabelle 5: Übersicht der Laboranalysen

## 2.5. Statistische Analyse

Die Analyse der Daten erfolgte mit Hilfe des statistischen Programms SPSS ® (Version 18). Für die Berechnung von signifikanten Unterschieden im Verlauf der untersuchten Parameter (z.B. Renin 0' und 240') wurde der t-Test für verbundene Stichproben verwendet, da davon ausgegangen wurde, dass sich die Verteilungsfunktion nicht verändert. Qualitative Merkmale wurden als Häufigkeiten definiert und mittels Gruppenvergleich nach Fisher berechnet.

Das Ergebnis galt als statistisch signifikant bei einem p-Wert  $\leq 0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1. Ausgangssituation

##### 3.1.1. Patientencharakterisierung

Bei 21 Patienten ( $n = 21$ ,  $m = 17$ ,  $w = 4$ ) wurden insgesamt 21 Kontrastmitteluntersuchungen ( $n = 21$ ) durchgeführt. Das Durchschnittsalter lag bei  $66,9 \pm 11,5$  Jahren. Der durchschnittliche Ausgangswert des Kreatinins im Serum lag bei dem gesamten Patientenkollektiv bei  $87,9 \pm 31,9 \mu\text{mol/l}$ . In den beiden Untergruppen (Patientengruppe 2010 und Patientengruppe 2011) gab es keine signifikanten Unterschiede ( $86,8$  vs.  $89,4 \mu\text{mol/l}$ ), daraus errechnet sich nach der vereinfachten MDRD-Formel (*siehe Vereinfachte MDRD-Formel zur Berechnung der GFR*) eine durchschnittliche GFR von  $79,8 \pm 26,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .

Nach der KDOQI Einteilung lag bei 52,4% der Patienten ein Nephropathiestadium 2 vor.

Serumkreatininkonzentration in mg/dl:

$$GFR = \left( \frac{\frac{\text{ml}}{\text{min}}}{1,73\text{m}^2} \right) 175 \times Scr^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (nur bei Frauen)}$$

$$\times 1,212 \text{ (nur bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe)}$$

Serumkreatininkonzentration in  $\mu\text{mol/l}$ :

$$GFR = \left( \frac{\frac{\text{ml}}{\text{min}}}{1,73\text{m}^2} \right) 30849 \times Scr^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (nur bei Frauen)}$$

$$\times 1,212 \text{ (nur bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe)}$$

*Vereinfachte MDRD-Formel zur Berechnung der GFR (modifiziert nach Levey et al. [51])*

In Tabelle 6 und 7 finden sich weitere demographische Angaben sowie die Risikofaktoren der Patienten, die inhaltlich dem Risikostratifizierungsscore nach Mehran et al. entsprechen (*siehe Seite 10 Tabelle 3: Score zur Risikostratifizierung (modifiziert nach [57] und [60])*). Dabei lagen bei 17 der 21 Patienten mindestens ein Risikofaktor zur Entwicklung einer KM-induzierten Nephropathie vor. Die Einteilung der Risikofaktoren bezieht sich auf Kapitel 1.3.3. und den o.g. Score. Der Durchschnittswert des errechneten Scores nach Mehran et al. lag bei  $4,57 \pm 4,57$  Punkte. Außerdem nahmen ebenfalls 17 der 21 Patienten eine nephrotoxische

Begleitmedikation (Diuretika, NSAR) ein, dies bedeutet, dass im Durchschnitt  $1,38 \pm 1$  potentiell nephrotoxische Medikamente/Patient eingenommen wurden.

Daten	Gesamt (n=21)	Patientengruppe 2010 (n=12)	Patientengruppe 2011 (n=9)	p-Wert
<b>Männer</b>	17 (81%)	10 (83,3%)	7 (77,8%)	1,000
<b>Frauen</b>	4 (19%)	2 (16,7%)	2 (22,2%)	
<b>Alter (Jahre)</b>	66,9 ± 11,5	63,2 ± 13,4	71,8 ± 5,9	0,089
<b>Körpergewicht (kg)</b>	83,1 ± 15,1	79,3 ± 16,4	88,1 ± 12,3	0,194
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,1 ± 3,9	27,0 ± 3,9	29,7 ± 3,4	0,116
<b>Kreatinin im Serum (µmol/l)</b>	87,9 ± 31,9	86,8 ± 41,2	89,4 ± 13,8	0,858
<b>GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	79,8 ± 26,9	87,6 ± 32,8	69,5 ± 10,7	0,128
<b>KDOQI</b>				0,078
Stadium 1	5 (23,8%)	5 (41,7%)	0	
Stadium 2	11 (52,4%)	4 (33,3%)	7 (77,8%)	
Stadium 3	4 (19%)	2 (16,7%)	2 (22,2%)	
Stadium 4	1 (4,8%)	1 (8,3%)	0	
<b>Harnstoff im Serum (mmol/l)</b>	7,9 ± 5,6	8,5 ± 7,1	7,2 ± 2,7	0,617
<b>Menge KM (ml)</b>	125,5 ± 52,1 (50 - 230)	116,3 ± 51,1 (50 - 220)	137,8 ± 53,8 (70 - 230)	0,362

Tabelle 6: Demographische Daten der untersuchten Patienten. Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert ≤ 0,05 signifikant

Daten	Gesamt (n=21)	Patientengruppe 2010 (n=12)	Patientengruppe 2011 (n=9)	p-Wert
<b>Hypotonie</b>	0	0	0	
<b>IABP</b>	0	0	0	
<b>Herzinsuffizienz NYHA III/IV</b>	3 (14,3%)	2 (16,7%)	1 (11,1%)	
<b>Alter &gt; 75 Jahre</b>	5 (23,8%)	3 (25%)	2 (22,2%)	
<b>Anämie</b>	3 (14,3%)	3 (25%)	0	
<b>Diabetes mellitus</b>	9 (42,9%)	4 (33,3%)	5 (55,6%)	
<b>Kontrastmittel &gt; 100ml</b>	14 (66,6%)	7 (58,4%)	7 (77,8%)	
<b>GFR (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>				1,000
40 - 60	3 (14,3%)	1 (8,3%)	2 (22,2%)	
20 - 40	1 (4,8%)	1 (8,3%)	0	
< 20	0	0	0	
<b>Score nach Mehran</b>	4,57 ± 4,57	4,8 ± 5,7	4,3 ± 2,8	0,202
≤ 5	14 (66,7%)	8 (66,7%)	6 (66,7%)	
6 - 10	5 (23,8%)	2 (16,7%)	3 (33,3%)	
11 - 16	1 (4,8%)	1 (8,3%)	0	
≥ 16	1 (4,8%)	1 (8,3%)	0	
<b>Nephrotoxische Begleitmedikation</b>	1,38 ± 1	1 ± 0,7	1,89 ± 1,1	0,035*

Tabelle 7: Risikofaktoren der untersuchten Patienten. Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert ≤ 0,05 signifikant

Tabelle 8 zeigt eine Übersicht der eingenommenen Medikamente, die das RAAS beeinflussen (ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonist, Renininhibitor). Dabei sind lediglich die Patienten aufgelistet, die eine jeweilige Medikation eingenommen haben.

Pat.-ID	1	4	5	7	8	9	12	13	14	15	16	17	19	20	21
ACE-H	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-	-	X	-	X	X
AT <sub>1</sub> -A	-	-	-	-	X	-	-	X	X	X	X	-	X	-	-
RI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-

Tabelle 8: Übersicht Einnahme von Medikamenten, die das RAAS beeinflussen. ACE-H = ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-A=AT<sub>1</sub>-Antagonist, RI= Renininhibitor

### 3.1.2. Art der Kontrastmitteluntersuchungen

Bei den Patienten der Patientengruppe 2010 erhielten acht Patienten eine Untersuchung der Herzkranzgefäße und vier Patienten eine DSA der unteren Extremität. Alle Patienten der Patientengruppe 2011 unterzogen sich einer Untersuchung der Herzkranzgefäße. Während die Untersuchung der Herzkranzgefäße in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Magdeburg durchgeführt wurden, fanden die Angiografien der unteren Extremitäten in der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Magdeburg statt.

### 3.1.3. Kontrastmittel

Bei allen Patienten erfolgte die KM-Applikation intraarteriell und es wurde das Kontrastmittel Imeron verwendet. Hierbei handelt es sich um nicht-ionisches, niederosmolares Kontrastmittel. Dabei wurde bei der Untersuchung der Herzkranzgefäße Imeron 300® (300 mg/ml Iod) und bei der Durchführung einer DSA Imeron 350® (350 mg/ml Iod) verwendet. Im Durchschnitt erhielten die Patienten  $125,5 \pm 52,1$  ml.

## 3.2. Primäre Endpunkte

Zur Auswertung der primären Endpunkte wurden die Daten der Patienten der Gruppe 2010 (n=12) herangezogen.

### 3.2.1. Renin und Aldosteron

Das primäre Ziel dieser Studie war es, nach Kontrastmittelgabe Änderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) festzustellen. Dafür wurden die Verläufe der Renin- und Aldosteron-Serumspiegeln der Patientengruppe 2010 (n=12) ausgewertet.

Tabelle 9 gibt eine Übersicht der erhobenen Werte. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass Aldosteronwerte  $< 23,4$  pg/ml messtechnisch nicht erfasst werden konnten (unterhalb der Detektionsgrenze). Daher ist der Wert unterhalb der Nachweisgrenze im Folgenden als  $< 23,4$  pg/ml angegeben, dieser Wert liegt bei 44 von 75 (58,7%) gemessenen Werten vor. Zu den Zeitpunkten 120', 180' und 240' liegen jeweils 7 Werte unter der Nachweisgrenze. Die untere Nachweisgrenze des Renins liegt bei 2,5 pg/ml (im Folgenden  $< 2,5$  pg/ml), dies betrifft 4 von 73 (5,5%) Messungen.

Pat. ID	0'		30'		60'		120'		180'		240'	
	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A
1	7	<23,4	8,3	<23,4	8,1	<23,4	8,4	<23,4	7,9	<23,4	7,7	<23,4
2	91,1	<23,4	-	-	74,6	<23,4	127	<23,4	96,1	<23,4	85,4	<23,4
3	<2,5	<23,4	3,7	<23,4	2,7	<23,4	-	-	-	-	2,7	<23,4
4	10,4	100,54	8,9	62,34	8,8	48,65	8,6	43,24	11,7	38,92	28,3	43,60
5	5	66,31	3,7	73,87	3	38,20	3	<23,4	3,9	<23,4	3,8	<23,4
6	9,9	37,48	11,2	25,23	9,4	48,65	9,6	<23,4	10,3	<23,4	11,2	39,82
7	84,5	101,62	67,4	46,13	72,5	<23,4	66,8	<23,4	67,1	<23,4	64	<23,4
8	10,6	<23,4	-	<23,4	10,1	<23,4	9,1	<23,4	7	<23,4	8,4	<23,4
9	11	34,59	9,5	<23,4	16,4	<23,4	43,7	<23,4	55	<23,4	53,5	<23,4
10	<2,5	49,01	-	58,38	2,5	31,71	2,5	<23,4	<2,5	<23,4	<2,5	<23,4
11	18,9	99,82	17	62,70	16,1	74,23	17,3	93,69	15	76,76	13,8	57,30
12	5,5	<23,4	6,2	<23,4	6	<23,4	5,7	<23,4	5,4	<23,4	4,6	<23,4

Tabelle 9: Werte der Renin- (R) und Aldosteron-Serumspiegel (A) in pg/ml. Referenzwerte Renin (5 - 25) und Aldosteron (10 - 160) in liegender Position. Nachweisgrenze Renin  $< 2,5$  pg/ml, Aldosteron  $< 23,4$  pg/ml<sup>1</sup>

### Änderungen der Renin-Serumspiegel nach KM-Gabe

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen den Verlauf des Renins ausgewählter Patienten. Zur Darstellung wurden die Patienten ausgewählt, deren Reninkonzentration im Verlauf Veränderungen zeigte bzw. die oberhalb des Referenzbereiches lagen (Pat.-ID 2, 4, 7, 9, 11). Die Patienten 3 und 10 wurden nicht dargestellt, da sich deren Reninkonzentrationen an der unteren Nachweisgrenze bewegten. Aus Gründen der Übersicht wurden die Patienten 1, 5, 6, 8 und 12 ebenfalls in der Darstellung nicht berücksichtigt, da sich deren Reninwerte im Verlauf um maximal 11 pg/ml veränderten und keinerlei Trend zeigten.

Die Werte der Patienten 2 und 7 lagen während des gesamten Messzeitraums weit oberhalb des Referenzbereichs (siehe Abbildung 8). Patient 2 erreichte einen Spitzenwert von 127 pg/ml zum Zeitpunkt 120', wobei die Werte des Patient 7 im Vergleich zum Ausgangswert tendenziell abfielen.

<sup>1</sup> Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Magdeburg

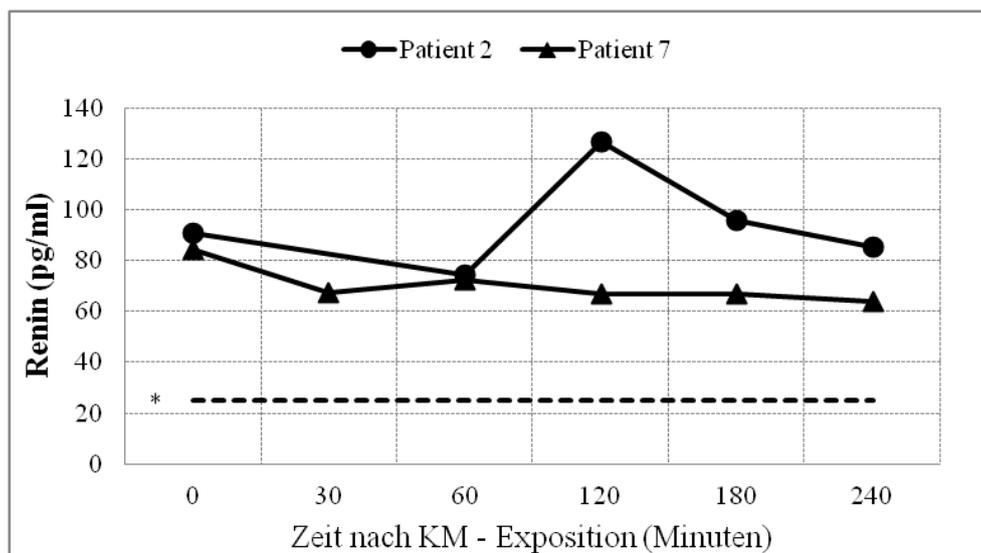


Abbildung 8: Verlauf der Renin-Serumspiegel der Patienten 2 & 7. \* Oberer Referenzbereich für Renin 25 pg/ml

Bei Patient 4 fiel auf, dass sich die Werte zwischen 0' und 180' im Bereich von 10 pg/ml bewegten und zum Zeitpunkt 240' auf 28,3 pg/ml anstiegen. Die Werte des Patient 9 stiegen vom Zeitpunkt 30' bis 180' stetig auf einen Wert von 55 pg/ml an.

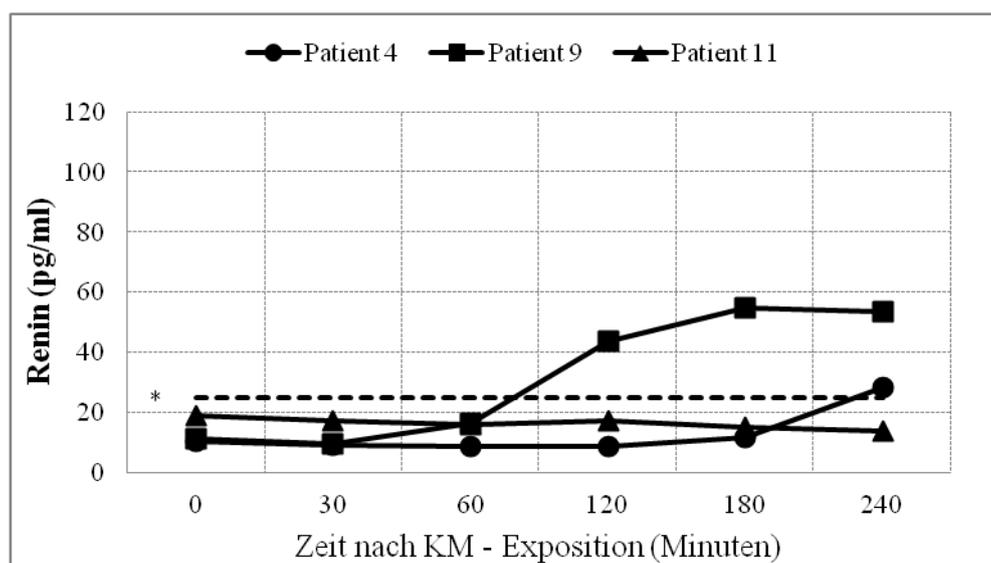


Abbildung 9: Verlauf der Renin-Serumspiegel der Patienten 4, 9 & 11. \* Oberer Referenzbereich für Renin 25 pg/ml

Die Auswertung des Datenbestandes aller 12 Patienten zum Zeitpunkt 0' im Vergleich zu den Zeitpunkten 30', 60', 120', 180' und 240' ergab keine signifikanten Veränderungen. Abbildung 10 zeigt den gemittelten Verlauf aller 12 Patienten.

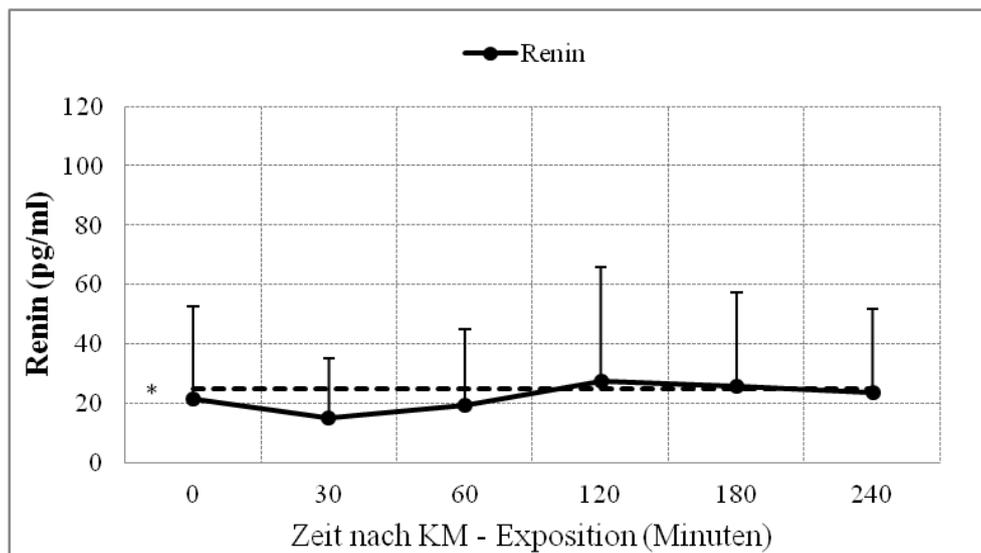


Abbildung 10: Gemittelter Verlauf und Standardabweichung des Renin-Serumspiegels der Patienten 1 - 12. \* Oberer Referenzbereich für Renin 25 pg/ml

### Änderungen der Aldosteron-Serumspiegel nach KM-Gabe

Zur Darstellung des Aldosteron wurden zunächst die Patienten nicht berücksichtigt, deren Aldosteronkonzentration keine Änderungen im Verlauf zeigten (Pat.-ID. 1, 2, 3, 8 und 12). Der Übersicht halber wurde Patient 9 ebenfalls bei der Darstellung nicht berücksichtigt, da sich bei diesem Patient nur der Wert vom Zeitpunkt 0' zum Zeitpunkt 30' veränderte.

Alle dargestellten Patientenwerte (siehe Abbildung 11) bewegten sich im Referenzbereich. Bei Patient 4, 7 und 11 lagen die Werte zum Zeitpunkt 0' allesamt im Bereich bis 100 pg/ml, wobei die Werte von Patient 4 und 7 kontinuierlich abfielen, wohingegen bei Patient 11 zum Zeitpunkt 120' ein erneuter Peak von 93,69 pg/ml zu beobachten war. Die Ausgangswerte der Patienten 5 und 10 (nicht dargestellt) lagen im Vergleich zu den Werten zum Zeitpunkt 240' um das drei- bzw. zweifache höher. Lediglich bei Patient 6 lag der zuletzt gemessene Wert knapp über dem Ausgangswert (Zeitpunkt 0').

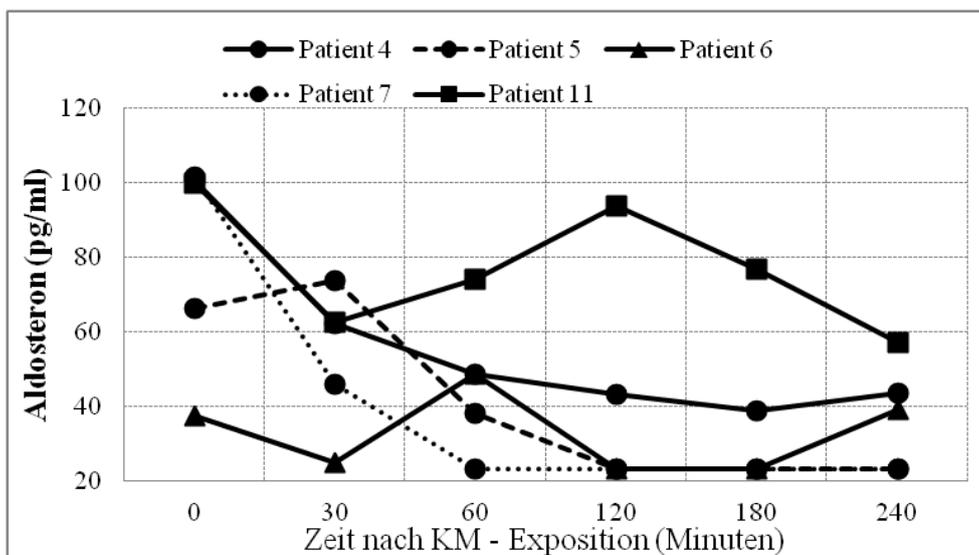


Abbildung 11: Verlauf der Aldosteron-Serumspiegel der Patienten 4, 5, 6, 7 & 11 (Referenzbereich Aldosteron 10 - 160 pg/ml).

Der Verlauf des Aldosterons (30', 60', 120', 180', 240') wurde ebenfalls gegen den Zeitpunkt 0' getestet. Dabei zeigt Tabelle 10, dass die Veränderungen der Aldosteronkonzentration zu den Zeitpunkten 60', 120', 180' und 240' im Vergleich zum Zeitpunkt 0' signifikant sind. Allerdings ergibt der Vergleich der Mittelwerte, dass die Aldosteronwerte abfallen und nicht – wie vermutet – ansteigen (siehe Abbildung 12).

Zeitpunkt	0' → 30'	0' → 60'	0' → 120'	0' → 180'	0' → 240'
Mittelwert	53,0 → 40,5	50,5 → 33,8	53,0 → 31,6	53,0 → 29,7	50,5 → 29,3
p-Wert	0,083	0,047*	0,025*	0,017*	0,022*

Tabelle 10: Signifikanz im Verlauf des Aldosteron-Serumspiegels. Mittelwert in pg/ml. \* p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

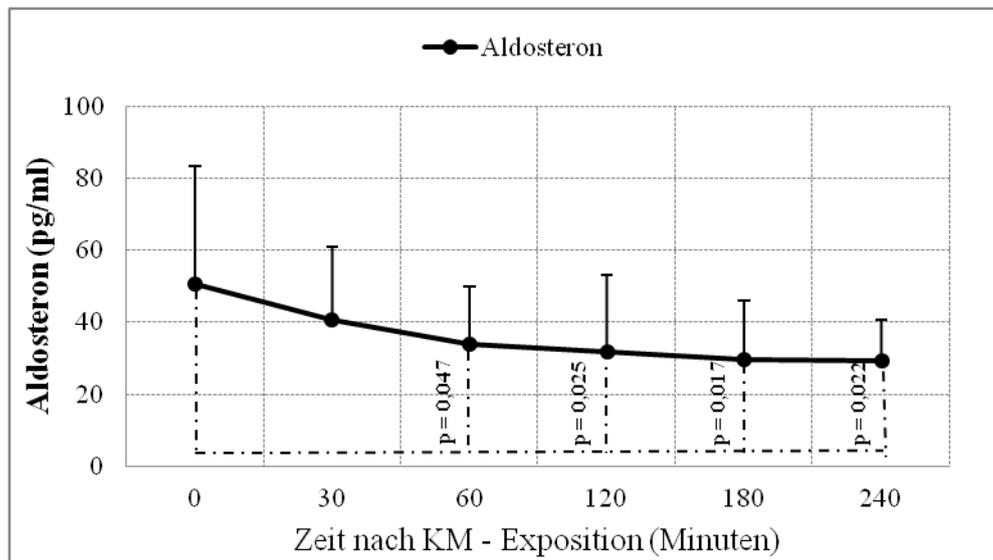


Abbildung 12: Gemittelter Verlauf und Standardabweichung der Aldosteron-Serumspiegel bei Patienten 1 - 12 (Referenzbereich Aldosteron 10 - 160 pg/ml). p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

### 3.2.2. Änderung der Cortisol-Serumspiegel nach KM-Gabe

Die Werte des Stresshormons Cortisol wurden ebenfalls zu den Zeitpunkten 0', 30', 60', 120', 180' und 240' gemessen und sind in Abbildung 13 dargestellt. Dabei zeigt sich ein Anstieg zum Zeitpunkt 30', im weiteren Verlauf fallen die Werte konstant ab. Der Vergleich der Mittelwerte brachte zu den Zeitpunkten 120', 180' und 240' im Vergleich zum Zeitpunkt 0' ein signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 11).

Zeitpunkt	0' → 30'	0' → 60'	0' → 120'	0' → 180'	0' → 240'
Mittelwert	601,0 → 617,1	599,9 → 502,8	631,1 → 456,4	631,1 → 387,6	599,9 → 341,9
p-Wert	0,758	0,164	0,044*	0,031*	0,011*

Tabelle 11: Signifikanz im Verlauf des Cortisol-Serumspiegels. Mittelwert in nmol/l. \*p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant

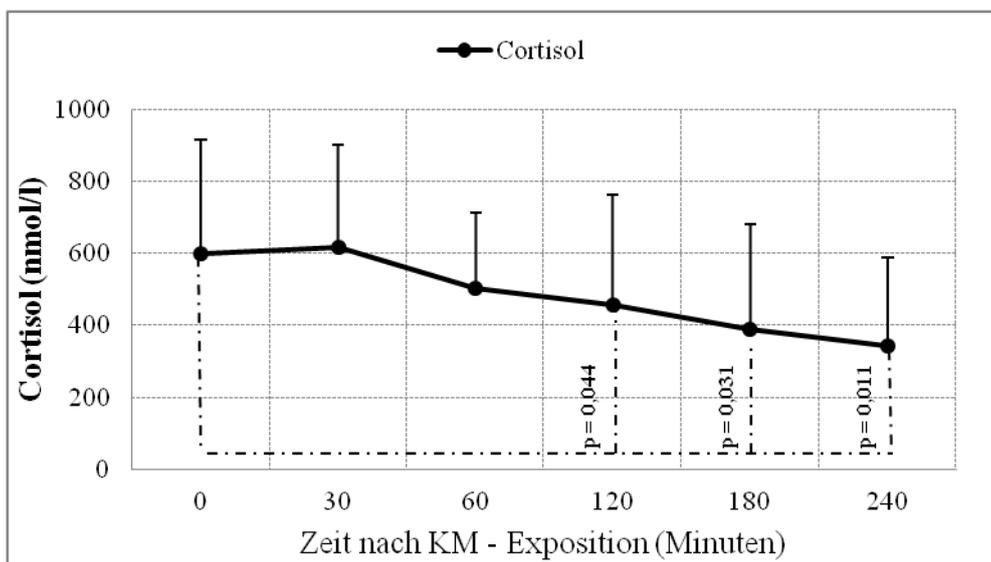


Abbildung 13: Gemittelter Verlauf und Standardabweichung des Cortisols der Patienten 1 - 12 (Referenzbereich Cortisol: 200 - 600 nmol/l; (Abnahme zwischen 6 und 8Uhr), 100 - 300 nmol/l (Abnahme zwischen 16 und 20Uhr)<sup>2</sup>). Außer bei Patient 6 & 7 erfolgten alle Blutentnahmen vor 16Uhr.

<sup>2</sup> Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Magdeburg

### 3.2.3. Änderung der Blutdruckwerte nach KM-Gabe

Zur Auswertung des Blutdruckprofils wurden ebenfalls die Zeitpunkte 0', 30', 60', 120', 180' und 240' herangezogen. Außerdem wurde ein Wert vor der Angiographie bestimmt und mit in die Auswertung aufgenommen, um eventuell einen erhöhten Blutdruck – bedingt durch die Aufregung der Patienten am Anfang der Untersuchung – auszuschließen. Der Vergleich der Blutdruckwerte um 8:00 mit den Daten des Zeitpunkts 0' ergab sowohl für den systolischen als auch diastolischen Blutdruck keinen signifikanten Unterschied. Es kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei den Blutdruckwerten zum Zeitpunkt 0' um repräsentative Werte der Patienten handelt, da sie sich nicht signifikant von den Vorwerten unterscheiden.

Insgesamt wurden bei 11 Patienten sowohl für den systolischen als auch diastolischen Blutdruck 71 Messwerte aufgezeichnet. Ein Patient konnte aus organisatorischen Gründen keiner Langzeitblutdruckmessung zugeführt werden.

Im Vergleich der Blutdruckwerte zum Zeitpunkt 0' (systolisch: 143 mmHg, diastolisch: 86 mmHg) zeigte lediglich der Mittelwert des Zeitpunktes 30' (systolisch: 150 mmHg, diastolisch: 89 mmHg) einen ansteigenden Trend. Die weiteren Messwerte lagen systolisch unterhalb von 143 mmHg bzw. diastolisch bei 86 mmHg und niedriger.

Beim Vergleich aller Zeitpunkte des systolischen Blutdrucks gegen den Zeitpunkt 0' ergaben sich signifikante Unterschiede für die Zeitpunkte 120' ( $p = 0,008$ ), 180' ( $p = 0,006$ ) und 240' ( $p = 0,002$ ) (siehe Tabelle 12).

Zeitpunkt	0' → 30'	0' → 60'	0' → 120'	0' → 180'	0' → 240'
Mittelwert	142,8 → 150,0	144,3 → 141,3	145,6 → 129,4	147,0 → 130,0	143,9 → 126,1
p-Wert	0,233	0,727	0,008*	0,006*	0,002*

Tabelle 12: Signifikanz im Verlauf der systolischen Blutdruckwerte. Mittelwert in mmHg.

\*p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant

Der Verlauf des diastolischen Blutdrucks zeigt keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 13).

Zeitpunkt	0' → 30'	0' → 60'	0' → 120'	0' → 180'	0' → 240'
Mittelwert	85,1 → 88,7	84,0 → 86,1	83,1 → 75,1	84,6 → 78,5	84,7 → 77,9
p-Wert	0,419	0,597	0,117	0,319	0,119

Tabelle 13: Signifikanz im Verlauf der diastolischen Blutdruckwerte. Mittelwert in mmHg.

p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant

Abbildung 14 zeigt den Verlauf der Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks.

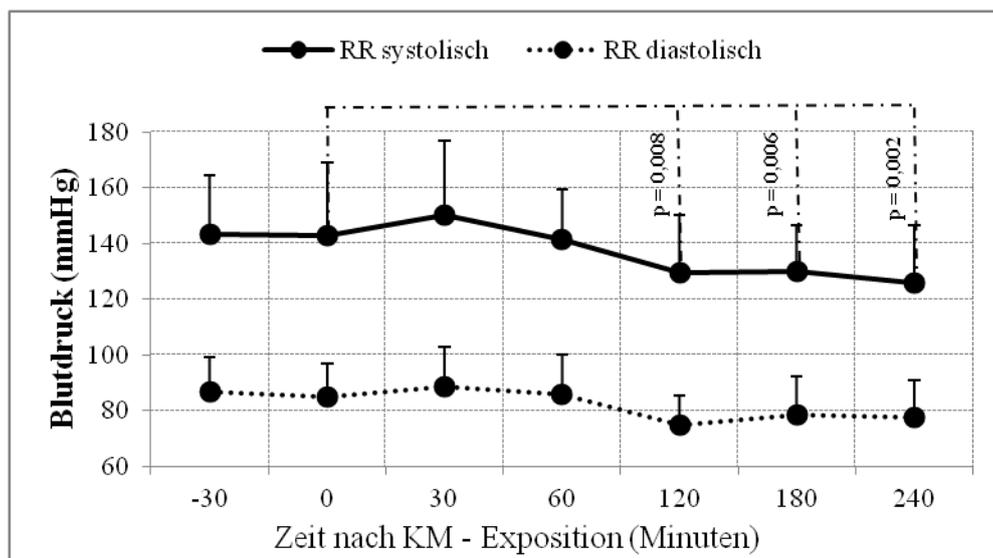


Abbildung 14: Verlauf der Mittelwerte und Standardabweichung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte (RR). -30' = Blutdruck vor KM-Applikation.  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  signifikant

### 3.2.4. Vorliegen einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie

Das Eintreten einer KM-induzierten Nephropathie wurde definiert als Zunahme der sKrea-Konzentration um  $> 44 \mu\text{mol/l}$  ( $0,5 \text{ mg/dl}$ ) oder als relativer Anstieg  $\geq 25\%$  innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelexposition. Lediglich bei vier Patienten konnten die Kreatininwerte an den Tagen 3 und 5 nach Kontrastmittelexposition bestimmt werden. Bei diesen Patienten entwickelte sich keine KM-induzierte Nephropathie. Tabelle 14 zeigt die sKrea Werte:

Pat. ID	sKrea Tag 0	sKrea Tag 3	sKrea Tag 5
1	63	72	74
2	123	81	91
3	61	60	67
12	51	47	50

Tabelle 14: Übersicht des Serumkreatinins in  $\mu\text{mol/l}$  der Patienten 1, 2, 3 und 12

Um auch bei den restlichen acht Patienten eine KM-induzierte Nephropathie nach Entlassung auszuschließen, wurden die Hausärzte der jeweiligen Patienten bezüglich der Nierenparameter befragt. Hierbei ergab sich ebenfalls kein Auftreten einer KM-induzierten Nephropathie.

Somit trat bei keinem der zwölf Patienten eine KM-induzierte Nephropathie auf.

### 3.2.5. Einteilung in Subgruppen

Entsprechend dem Verhalten der Aldosteron-Serumspiegel nach KM-Gabe der Patienten 1-12 wurden 3 Untergruppen gebildet. Dabei sollte anhand dieser Einteilung herausgefunden werden, ob es einen Unterschied bezüglich des Blutdrucks zwischen den Patienten mit bzw. ohne Veränderungen des Aldosteron- und Reninverlaufs gab. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen Medikamenten, die das RAAS beeinflussen (ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonisten und Renininhibitoren) und den gemessenen Renin-/Aldosteron-Serumspiegeln untersucht.

In Gruppe 1 zeigten die Aldosteronwerte im Verlauf keine Veränderung. Gruppe 2 fasste Patienten mit einem Aldosteronwert bis zu 60 pg/ml und geringen Veränderungen im Verlauf zusammen. Gruppe 3 stellte die Patienten mit hohen Aldosteronausgangswerten (mehr als 60 pg/ml) dar.

In diesen Subgruppen wurde vor allem auf die Änderung der Renin- und Aldosteron-Serumspiegel sowie den Blutdruck geachtet.

#### Gruppe 1

Der Verlauf der Aldosteronwerte in Gruppe 1 (Pat.-ID. 1, 2, 3, 8 & 12) zeigte keine Veränderungen. Da die gemessenen Werte alle unter der Nachweisgrenze von 23,42 pg/ml lagen, kann man nicht ausschließen, dass bis zu diesem Grenzwert Schwankungen stattfanden. Des Weiteren fehlen bei den Patienten 2 und 3 insgesamt 4 Werte für Aldosteron und Renin, bei Patient 12 gab es keine Aufzeichnung des Blutdrucks.

Auffälligkeiten gab es bei den Patienten 1, 3 und 8 in Bezug auf den Blutdruck. Bei Patient 1 war ein Anstieg des Blutdrucks vom Zeitpunkt 0' → 30' von 45 mmHg systolisch und 35 mmHg diastolisch zu verzeichnen. Sehr hohe Blutdruckwerte zu den Zeitpunkten 0' (190/99 mmHg) und 30' (203/100 mmHg) waren bei Patient 3 zu beobachten. Patient 8 hatte ebenfalls hohe Blutdruckwerte zu den Zeitpunkten 0' (180/89 mmHg) und 30' (185/85 mmHg), woraufhin er insgesamt 5 Sprühstöße Glyceroltrinitrat (Nitrolingual akut®) während der Untersuchung erhielt. Im Bezug auf alle 5 Patienten betrug der mittlere Wert für den systolischen Blutdruck über den Messzeitraum von 0' bis 240' 144,5 mmHg.

Da sowohl bei den Daten des Renins als auch des Aldosterons keine messtechnischen Veränderungen festzustellen waren (*siehe Tabelle 15*), ist hier kein Zusammenhang in Bezug auf die Höhe des Blutdrucks zu erkennen. Einzig bei Patient 2 waren große Schwankungen des Renins zu beobachten, allerdings standen diese weder mit den

Werten des Aldosteron noch mit dem Blutdruck in Zusammenhang. 3 der 5 Patienten nahmen ein Medikament ein, dass das RAAS beeinflusst (*siehe Tabelle 16*). Der durchschnittliche Wert des Risikoscores war in dieser Gruppe sehr hoch. Das Risiko der Patienten lag zwischen 4 und 16 Punkten und einem Mittelwert von 9 Punkten bei einem Durchschnittsalter von 75,4 Jahren. Die durchschnittliche GFR betrug 81 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Pat. ID	0'		30'		60'		120'		180'		240'	
	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A
1	7	<23,4	8,3	<23,4	8,1	<23,4	8,4	<23,4	7,9	<23,4	7,7	<23,4
2	91,1	<23,4	-	-	74,6	<23,4	127	<23,4	96,1	<23,4	85,4	<23,4
3	<2,5	<23,4	3,7	<23,4	2,7	<23,4	-	-	-	-	2,7	<23,4
8	10,6	<23,4	-	<23,4	10,1	<23,4	9,1	<23,4	7	<23,4	8,4	<23,4
12	5,5	<23,4	6,2	<23,4	6	<23,4	5,7	<23,4	5,4	<23,4	4,6	<23,4

Tabelle 15: Patientengruppe 1. Renin (R) und Aldosteron (A). Nachweisgrenze Renin <2,5 pg/ml, Aldosteron <23,4 pg/ml.

Pat.-ID	Medikament + Dosierung
1	Ramipril 5mg
2	Keine
3	Keine
8	Enalapril 40mg, Candesartan 32mg
12	Ramipril 5mg

Tabelle 16: Medikation (ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonist, Renininhibitor) Gruppe 1

## Gruppe 2

Die Gruppe 2 (Pat.-ID. 6, 9 & 10) fasst die Patienten zusammen, die mäßige Veränderungen des Renins und Aldosterons aufwiesen. Die Ausgangswerte des Aldosterons lagen bei allen 3 Patienten um 40 pg/ml (*siehe Tabelle 17*), wobei sich der Verlauf des Aldosterons und Renins bei jedem Patienten anders entwickelte. So stieg bei Patient 6 der Aldosteronwert auf 48,65 pg/ml an und fiel im Weiteren wieder ab (*siehe Seite 35 Abbildung 11: Verlauf der Aldosteron-Serumspiegel der Patienten 4, 5, 6, 7 & 11 Graph Patient 6*), signifikante Veränderungen des Renins waren allerdings nicht zu verzeichnen. Ähnlich stellten sich die Werte bei Patient 10 dar. Die Werte des Aldosterons stiegen zum Zeitpunkt 30' auf das Maximum von 58,38 pg/ml an und fielen dann bis auf die Nachweisgrenze ab, Veränderungen des Renins waren ebenfalls nicht zu beobachten.

Bei Patient 9 war ein stetiger Anstieg des Renins zwischen den Zeitpunkten 30' (9,5 pg/ml) und 180' (55 pg/ml) zu erkennen, allerdings bewegten sich die Werte des Aldosterons außer zum Zeitpunkt 0' (34,59 pg/ml) an der unteren Nachweisgrenze. Der Blutdruck war bei diesem Patienten bis zum Zeitpunkt 60' recht hoch (163/88mmHg), daraufhin wurden dem Patienten 0,2 mg Glyceroltrinitrat (Nitrolingual® mite Weichkapsel) verabreicht. Insgesamt lagen die durchschnittlichen Werte des systolischen Blutdrucks bei 134mmHg. Zur besseren Übersicht der gesamten Wertekonstellation sind exemplarisch die Daten des Patienten 9 in Abbildung 15 dargestellt. Dieser nahm als einziger in dieser Subgruppe ein Medikament ein, dass das RAAS beeinflusst. Hierbei handelt es sich um Enalapril 2,5mg. Der durchschnittliche Wert für den Risikoscore lag in dieser Gruppe bei 0,7. Keiner der Patienten hatte einen höheren Score als 1. Die GFR betrug im Durchschnitt 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Das mittlere Alter betrug 58,6 Jahre.

Pat. ID	0'		30'		60'		120'		180'		240'	
	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A
6	9,9	37,48	11,2	25,23	9,4	48,65	9,6	<23,4	10,3	<23,4	11,2	39,82
9	11	34,59	9,5	<23,4	16,4	<23,4	43,7	<23,4	55	<23,4	53,5	<23,4
10	<2,5	49,01	-	58,38	2,5	31,71	2,5	<23,4	<2,5	<23,4	<2,5	<23,4

Tabelle 17: Patientengruppe 2. Renin (R) und Aldosteron (A). Nachweisgrenze Renin <2,5 pg/ml, Aldosteron <23,4 pg/ml.

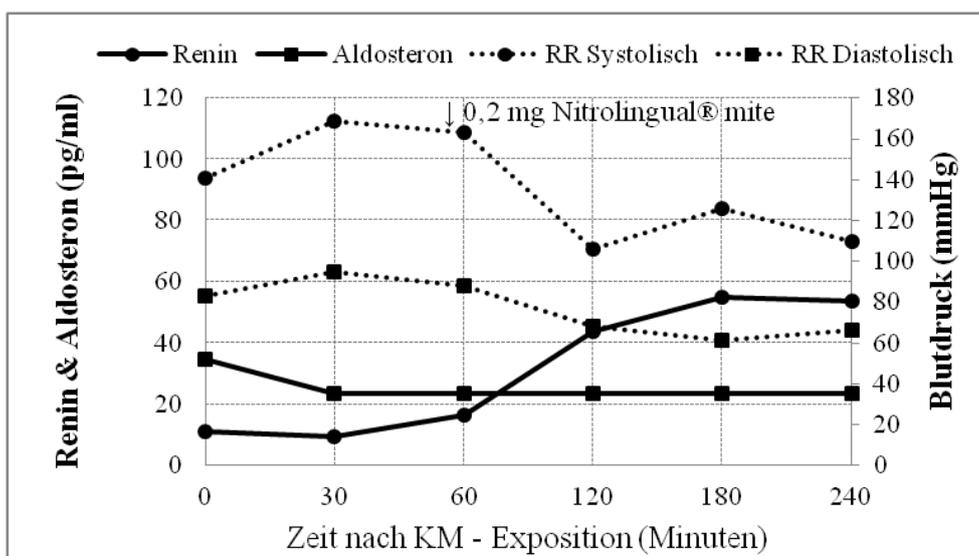


Abbildung 15: Darstellung von Renin, Aldosteron und Blutdruck (RR) bei Patient 9.

### Gruppe 3

Die Subgruppe 3 (Pat.-ID. 4, 5, 7 & 11) ist gekennzeichnet durch hohe Aldosteronwerte zum Zeitpunkt 0' (*siehe Tabelle 18*). Diese betragen im Durchschnitt 92,07 pg/ml. Bei den Patienten 4 und 7 stellte dieser Wert auch gleichzeitig den höchsten Wert dar, da ab diesem Zeitpunkt ein stetiger Abfall zu beobachten war. Der niedrigste Wert betrug bei Patient 4 38,92 pg/ml, bei Patient 7 fand ein Abfall bis zur Nachweisgrenze statt. Die Aldosteronwerte von Patient 5 erreichten zum Zeitpunkt 30' (73,87 pg/ml) ihren Höchstwert und fielen danach ebenfalls bis auf 23,42 pg/ml ab. Nur Patient 11 wies keinen kontinuierlichen Abfall des Aldosterons auf. Zum Zeitpunkt 0' betrug der Aldosteronwert 99,82 pg/ml, daraufhin fiel er zum Zeitpunkt 30' auf 62,7 pg/ml ab und stieg zum Zeitpunkt 120' wieder auf 93,69 pg/ml an. Zum Zeitpunkt 240' betrug der Aldosteronwert 57,3 pg/ml.

Beim Verlauf der Reninwerte war bei den Patienten 5 und 11 kein bemerkenswerter Anstieg zu erkennen. So bewegten sich die Werte des Patienten 5 im Bereich zwischen 3 und 5 pg/ml und bei Patient 11 zwischen 18,9 pg/ml zum Zeitpunkt 0' und 13,8 pg/ml zum Zeitpunkt 240'. Die Reninwerte des Patienten 7 lagen im gesamten Messzeitraum weit über dem Referenzwert, fielen jedoch vom Zeitpunkt 0' (84,5 pg/ml) ab. Einzig bei Patient 4 war im Verlauf der Untersuchung ein Anstieg der Reninwerte (*siehe Abbildung 16*) zu erkennen. Bei gleichzeitig abfallenden Aldosteronwerten handelte es sich hierbei möglicherweise um einen kompensatorischen Anstieg des Renins.

Im Vergleich zu den Gruppen 1 und 2 war der durchschnittliche systolische Blutdruck in Gruppe 3 am niedrigsten (130,7 mmHg). Die Patienten 4, 5 und 7 nahmen ein Medikament ein, das das RAAS beeinflusst (*siehe Tabelle 19*).

Insgesamt lag der durchschnittliche Risikoscore bei 2,5 Punkten, wobei die Patienten 4, 5 und 7 keinen Punkt bei der Errechnung des Risikoscores erlangten, Patient 11 allerdings 10 Punkte erreichte. Die durchschnittliche GFR und das durchschnittliche Alter lagen bei 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup> bzw. 51,3 Jahren.

Pat. ID	0'		30'		60'		120'		180'		240'	
	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A	R	A
4	10,4	100,54	8,9	62,34	8,8	48,65	8,6	43,24	11,7	38,92	28,3	43,60
5	5	66,31	3,7	73,87	3	38,20	3	<23,4	3,9	<23,4	3,8	<23,4
7	84,5	101,62	67,4	46,13	72,5	<23,4	66,8	<23,4	67,1	<23,4	64	<23,4
11	18,9	99,82	17	62,70	16,1	74,23	17,3	93,69	15	76,76	13,8	57,30

Tabelle 18: Patientengruppe 3. Renin (R) und Aldosteron (A). Nachweisgrenze Renin <2,5 pg/ml, Aldosteron <23,4 pg/ml.

Pat.-ID	Medikament + Dosierung
4	Ramipril 5mg
5	Ramipril 2,5mg
7	Ramipril 5mg
11	Keine

Tabelle 19: Medikation Gruppe 3

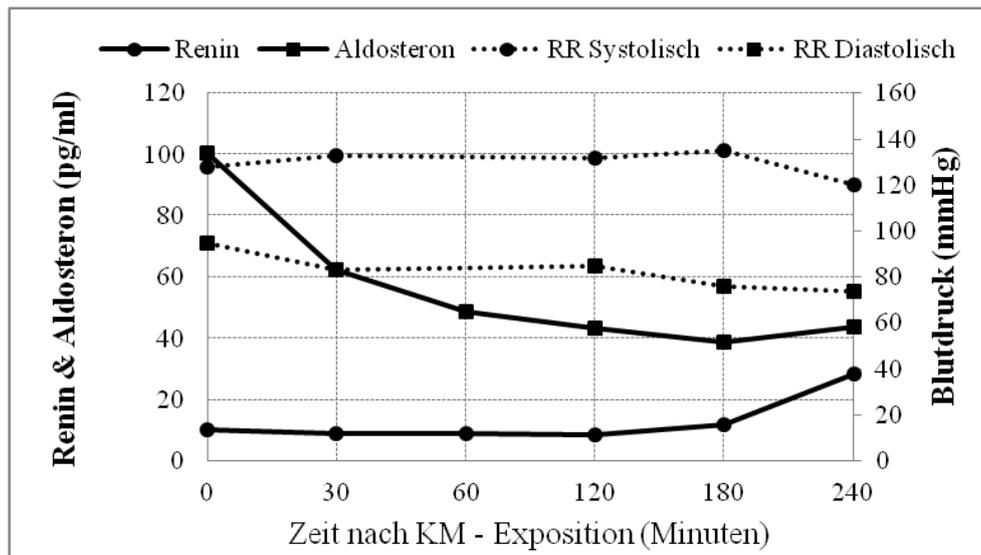


Abbildung 16: Darstellung von Renin, Aldosteron und Blutdruck (RR) bei Patient 4

### 3.2.6. Vergleich der Subgruppen

Für den direkten Vergleich der Subgruppen wurden einzelne Parameter ausgewählt, die in Tabelle 20 dargestellt sind. Die Grundlage der Einteilung in die 3 Subgruppen ist in dieser Tabelle nochmals an den Mittelwerten des Aldosterons zu erkennen. In Gruppe 1 lag dieser bei  $<23,4$  pg/ml, da die Werte über den gesamten Zeitraum unter der Nachweisgrenze lagen. Der Mittelwert der Gruppe 2 lag bei  $31,0$  pg/ml und in Gruppe 3 bei  $53,8$  pg/ml, bedingt durch hohe Aldosteronausgangswerte.

	Pat. ID	Krea Serum in $\mu\text{mol/l}$ vor KM	GFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) vor KM	Alter	Risikoscore	Albumin Urin in mg/l vor KM	Kreatinin Urin in $\mu\text{mol/l}$ vor KM	Aldosteron im Mittel in pg/ml	Renin im Mittel in pg/ml	Mittelwert systolischer RR in mmHg	
Gruppe 1	1	63	78,9	80,5	16	233	12,3	$<23,4$	7,9	134	
	2	123	49,1	80,2	13	3,93	4,7	$<23,4$	94,84	112,7	
	3	61	114	68,4	8	97	7,23	$<23,4$	2,78	171	
	8	76	64,2	76,6	4	6	1,53	$<23,4$	9,04	160,3	
	12	51	139	71,3	4	52	20,4	$<23,4$	5,57	-	
	MW		74,8	89	75,4	9	97,0	9,2	$<23,4$	24,0	144,5
Gruppe 2	6	96	70,3	56,0	1	54	12,9	32,91	10,27	143,2	
	9	81	83,8	62,7	0	3	12,9	25,29	31,52	135,8	
	10	81	85,2	57,2	1	11	7,4	34,89	2,20	123	
	MW		86,0	79,8	58,6	0,7	22,7	11,1	31,0	14,7	134
Gruppe 3	4	69	106	48,4	0	8	7,23	56,22	12,78	129,6	
	5	78	96	39,3	0	13	15,5	41,44	3,73	114,2	
	7	60	124,7	48,5	0	3	12	40,24	70,38	141	
	11	203	28,4	69,2	10	2810	6076	77,42	16,35	138	
	MW		102,5	88,8	51,3	2,5	708,5	1527,7	53,8	25,8	130,7

Tabelle 20: Übersicht der Subgruppen. Aldosteron, Renin über den Zeitraum 0' - 240' gemittelt. MW = Mittelwert

#### 3.2.6.1. Korrelationsanalysen

Für die Parameter Renin, Aldosteron, Cortisol und Blutdruck wurden untereinander Korrelationsanalysen durchgeführt. Aufgrund der geringen Aussagekraft der Ergebnisse dieser Analysen wurde lediglich die Korrelationsanalyse zwischen Renin und Aldosteron dargestellt (siehe Tabelle 21 und 22). In Gruppe 1 konnte keine Korrelationsanalyse durchgeführt werden, da sich aufgrund der konstanten Aldosteronwerte der Standardfehler der Differenz nicht berechnen ließ. Außerdem sind nur die Zeitreihen dargestellt, in denen signifikante Korrelationen auftraten.

Die Mittelwerte über den gesamten Messzeitraum von Aldosteron und Renin zeigen in Gruppe 2 eine negative Korrelation (Korrelation =  $-0,997$ ). Je höher die Aldosteronwerte zum Zeitpunkt 0' und 30' waren, desto niedriger waren die Werte des Renins für den Zeitpunkt 0' (siehe Tabelle 21).

Gruppe 2		Renin 0'	Renin 30'	Renin 60'	Renin 120'	Renin 180'	Renin 240'
	Aldosteron 0'						
	Korrelation	-0,997	#	-0,944	-0,768	-0,785	-0,772
	Signifikanz	0,050*		0,215	0,442	0,452	0,438
Aldosteron 30'							
Korrelation			#	-0,886	-0,668	-0,656	-0,673
Signifikanz				0,307	0,534	0,544	0,530

Tabelle 21: Korrelation von Aldosteron und Renin in Gruppe 2 (mäßige Veränderungen des Aldosterons). Die Berechnung der Korrelationen erfolgte nach Pearson. # Wegen fehlender Werte keine Berechnung möglich. \*  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

In Gruppe 3 zeigte sich lediglich eine negative Korrelation des Aldosterons zum Zeitpunkt 30' mit den Werten des Renins. Obwohl nur der Wert des Aldosteron 30' mit dem Renin zum Zeitpunkt 240' eine signifikante Korrelation zeigte, lag bei den weiteren Zeitpunkten ebenfalls eine starke Korrelation vor, da alle Korrelationswerte kleiner  $-0,9$  waren. Die signifikante Korrelation zwischen Aldosteron 30' und Renin 240' ist in Abbildung 17 dargestellt.

Gruppe 3		Renin 0'	Renin 30'	Renin 60'	Renin 120'	Renin 180'	Renin 240'
	Aldosteron 30'						
	Korrelation	-0,929	-0,936	-0,935	-0,939	-0,944	-0,964
Signifikanz	0,071	0,064	0,065	0,061	0,056	0,036*	

Tabelle 22: Korrelation von Aldosteron und Renin in Gruppe 3 (hoher Aldosteronausgangswert). Die Berechnung der Korrelationen erfolgte nach Pearson.  $p$ -Wert  $\geq 0,05$  nicht signifikant (n.s.)

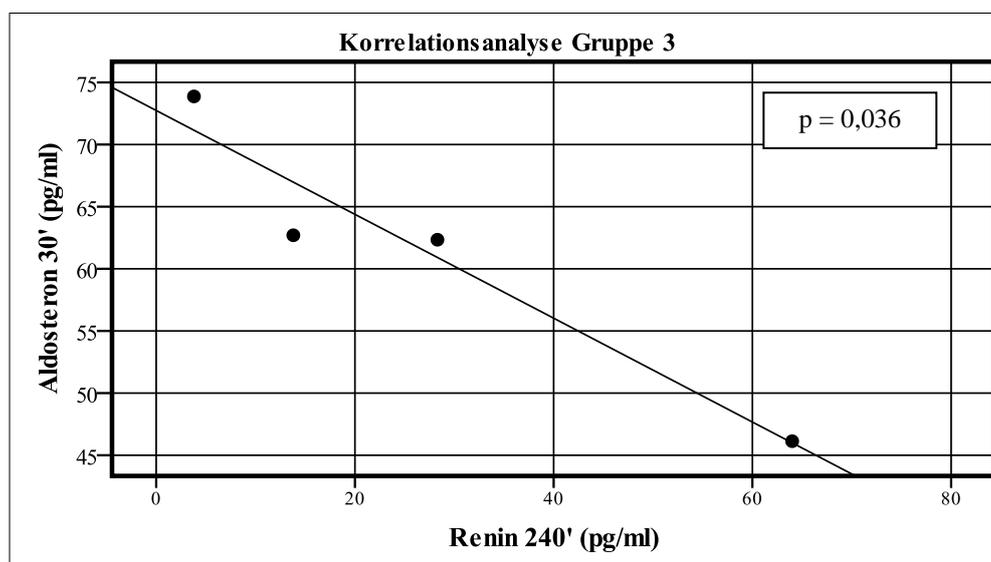


Abbildung 17: Darstellung der Korrelation von Aldosteron mit Renin. Bei der Darstellung handelt es sich um eine grafische Darstellung bivariater Korrelationen berechnet nach Pearson.

### 3.2.6.2. Vergleich der Mittelwerte

#### Renin und Aldosteron

Bei der Untersuchung der Aldosteron- und Reninwerte zu den einzelnen Zeitpunkten wurden die Veränderungen der Zeitpunkte 30', 60', 120', 180' und 240' im Verhältnis zum Zeitpunkt 0' (vor der Kontrastmittelgabe) untersucht. Dazu sind in den Abbildungen 18 und 19 die gemittelten Verläufe des Aldosterons und Renins der einzelnen Gruppen dargestellt. Signifikante Veränderungen zum Zeitpunkt 0' wurden markiert.

Abbildung 18 zeigt die Renin-Serumwerte im zeitlichen Verlauf. Signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt lagen nicht vor.

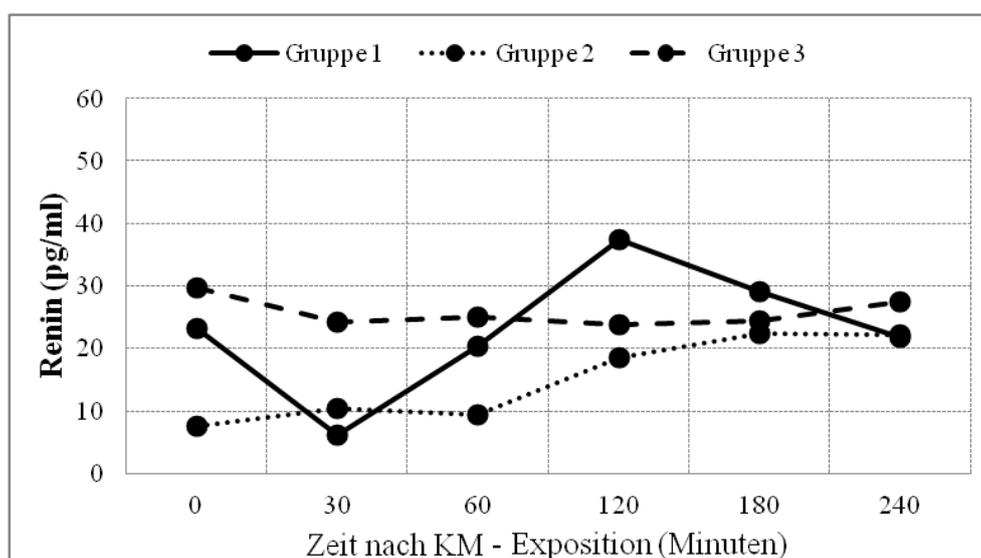


Abbildung 18: Darstellung der Mittelwerte des Renins für Gruppe 1 (keine Veränderung des Aldosterons), 2 (mäßige Veränderungen des Aldosterons) und 3 (hoher Aldosteronausgangswert). Keine signifikanten Veränderungen zum Zeitpunkt 0'.

Die Wertepaare der Reninwerte sind Tabelle 23 zu entnehmen:

	Zeitpunkt	0' → 30'	0' → 60'	0' → 120'	0' → 180'	0' → 240'
Gruppe 1	Mittelwert	4,8 → 6,1	23,2 → 20,3	28,6 → 37,6	28,6 → 29,1	23,2 → 21,8
	p-Wert	0,051	0,436	0,390	0,776	0,280
Gruppe 2	Mittelwert	10,5 → 10,4	7,6 → 9,4	7,6 → 18,6	7,6 → 22,4	7,6 → 22,2
	p-Wert	0,955	0,428	0,419	0,417	0,405
Gruppe 3	Mittelwert	29,7 → 24,3	29,7 → 25,1	29,7 → 23,9	29,7 → 24,4	29,7 → 27,5
	p-Wert	0,255	0,161	0,242	0,296	0,796

Tabelle 23: Signifikanz im Verlauf des Renins für Gruppe 1 (keine Veränderung des Aldosterons), 2 (mäßige Veränderungen des Aldosterons) und 3 (hoher Aldosteronausgangswert). Mittelwerte in pg/ml. p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

Der Abbildung 19 ist zu entnehmen, dass es nur bei den Patienten der Gruppe 3 zu einer signifikanten Abnahme des Aldosteron-Serumspiegels im Vergleich zum Ausgangswert kommt. Diese signifikanten Veränderungen liegen zu den Zeitpunkten 60', 180' und 240' vor. Der Vergleich der Mittelwerte in Gruppe 1 und 2 erbrachte keine signifikanten Veränderungen.

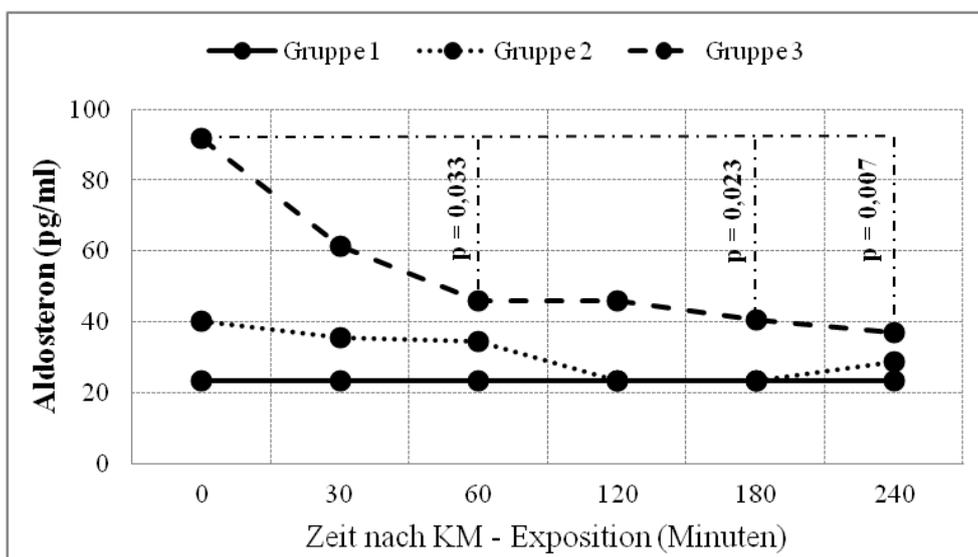


Abbildung 19: Darstellung der Mittelwerte des Aldosterons für Gruppe 1 (keine Veränderung des Aldosterons), 2 (mäßige Veränderungen des Aldosterons) und 3 (hoher Aldosteronausgangswert). p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

Die Wertepaare der Aldosteronwerte sind Tabelle 24 zu entnehmen:

	Zeitpunkt	0' → 30'	0' → 60'	0' → 120'	0' → 180'	0' → 240'
Gruppe 2	Mittelwert	40,4 → 35,7	40,4 → 34,6	40,4 → 23,4	40,4 → 23,4	40,4 → 28,7
	p-Wert	0,574	0,574	0,061	0,061	0,279
Gruppe 3	Mittelwert	92,1 → 61,3	92,1 → 46,1	92,1 → 45,9	29,7 → 40,6	29,7 → 36,9
	p-Wert	0,106	0,033*	0,056	0,023*	0,007*

Tabelle 24: Signifikanz im Verlauf des Aldosterons für Gruppe 1 (keine Veränderung des Aldosterons), 2 (mäßige Veränderungen des Aldosterons) und 3 (hoher Aldosteronausgangswert). Mittelwerte in pg/ml. \*p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

### Blutdruck

Der Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdrucks in den einzelnen Gruppen ist in Abbildung 20 dargestellt. Dabei wurden ebenfalls die Blutdruckwerte der Zeitpunkte 30', 60', 120', 180' und 240' gegen die des Zeitpunktes 0' getestet. Eine signifikante Veränderung ergab sich lediglich beim systolischen Blutdruck (0' → 240':  $p = 0,013$ ) sowie beim diastolischen Blutdruck (0' → 120':  $p = 0,007$ ) in Gruppe 1.

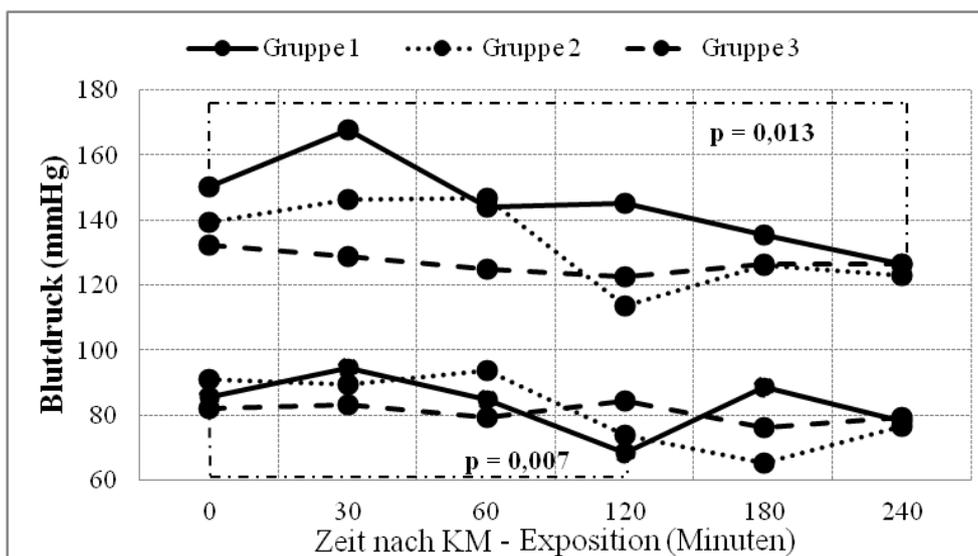


Abbildung 20: Darstellung der Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks für Gruppe 1 (keine Veränderung des Aldosterons), 2 (mäßige Veränderungen des Aldosterons) und 3 (hoher Aldosteronausgangswert). p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

Insgesamt fällt in diesen drei Gruppen auf, dass die Mittelwerte zum Zeitpunkt 0' zwar höher sind als zum Zeitpunkt 240' (siehe Tabelle 25). Allerdings besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Blutdruckwerten, die vor der Untersuchung gemessen wurden (8:00 Uhr) und denen zum Zeitpunkt 0'.

	Gruppe 1				Gruppe 2				Gruppe 3			
	RRs	p-Wert	RRd	p-Wert	RRs	p-Wert	RRd	p-Wert	RRs	p-Wert	RRd	p-Wert
8:00	145	0,223	80	0,125	143	0,469	99	0,061	139	0,617	86	0,576
0'	151		86		139		91		133		82	
240'	127		0,013*		78		123		0,320		77	

Tabelle 25: Gegenüberstellung der Mittelwerte des Blutdrucks (mmHg) zum Zeitpunkt 8:00 Uhr, 0' und 240' der drei Subgruppen. RRs = Blutdruck systolisch, RRd = Blutdruck diastolisch. Gruppe 1 (keine Veränderung des Aldosterons), 2 (mäßige Veränderungen des Aldosterons) und 3 (hoher Aldosteronausgangswert). \*p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

## Cortisol

In Abbildung 21 ist der Verlauf des Cortisols in den einzelnen Gruppen dargestellt. Der Vergleich der Mittelwerte zum Zeitpunkt 120' und 240' zum Zeitpunkt 0' ergab für Gruppe 3 signifikante Veränderungen.

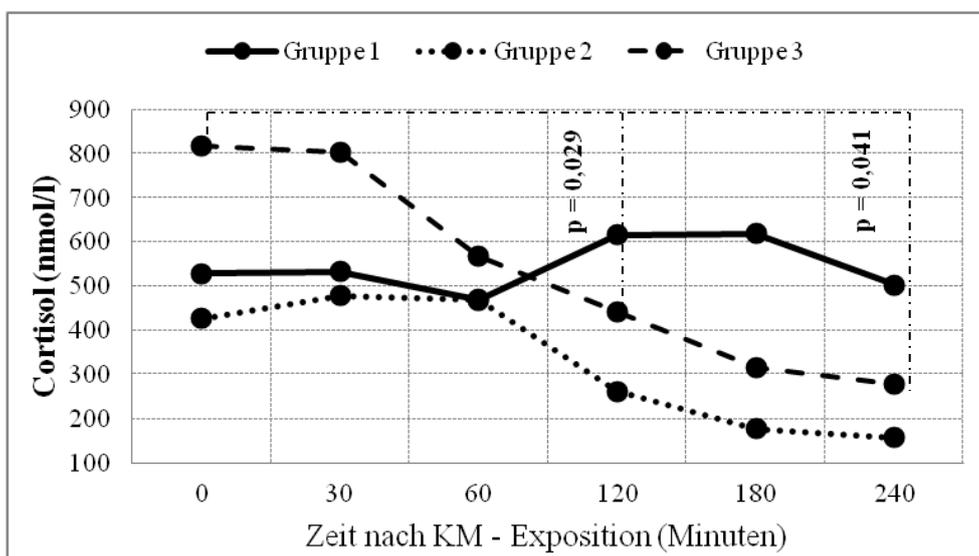


Abbildung 21: Darstellung der Mittelwerte des Cortisols für Gruppe 1 (keine Veränderung des Aldosterons), 2 (mäßige Veränderungen des Aldosterons) und 3 (hoher Aldosteronausgangswert). p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

### 3.3. Sekundäre Endpunkte

Zur weiteren Beurteilung der Nierenfunktion wurden die Ergebnisse des Biomarkers NGAL in Bezug mit den Veränderungen des Renins, Aldosterons und Kreatinins gesetzt. Zu dieser Untersuchung wurden die Patientengruppen 2010 und 2011 herangezogen.

Der Biomarker NGAL wurde im Urin vor der Kontrastmitteluntersuchung und im Anschluss (bis 6h nach KM-Untersuchung) untersucht (siehe Tabelle 26). Bei den Patienten 1, 2, 3, 10, 11, 12, 16 und 17 konnten Kreatininwerte im Verlauf eines weiteren Monats beobachtet werden. Bei allen Patienten wurden Aldosteron und Renin im Serum zum Zeitpunkt 0' und 240' bestimmt. Insgesamt fällt bei den 21 Patienten auf, dass es bei 7 Patienten zu einem Anstieg des NGAL nach der

Kontrastmittelexposition kam. Bei Patient 6 zeigte sich ein starker Anstieg, ein akutes Nierenversagen entsprechend der AKI-Kriterien entwickelte sich aber nicht.

15 der 21 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Angiographie Medikamente ein, die das RAAS beeinflussen (ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonist, Renininhibitor). Es gibt allerdings keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme des Medikamentes und einem niedrigen Aldosteron-Serumspiegel. Die Patienten 4 und 7 beispielsweise haben unter der Einnahme eines RAAS-beeinflussenden Medikamentes die höchsten Aldosteronspiegel zum Zeitpunkt 0' im gesamten Patientenkollektiv. Eine starke Erhöhung der Reninkonzentration unter Medikamenteneinnahme ist ebenfalls nicht zu verzeichnen.

Pat.-ID	NGAL/U in ng/ml vor KM	NGAL/U in ng/ml nach KM	Kreatinin/S in µmol/l 0'	Kreatinin/S in µmol/l im Verlauf	Aldosteron in pg/ml 0'	Aldosteron in pg/ml 240'	Renin in pg/ml 0'	Renin in pg/ml 240'	Medikament
1	41,2	37,4	63	84	<23,4	<23,4	7,0	7,7	Ramipril 5mg
2	<b>14</b>	<b>47,5</b>	123	87	<23,4	<23,4	91,1	85,4	nein
3	23,6	16,3	61	64	<23,4	<23,4	<2,5	2,7	nein
4	<10	<10	69		100,54	43,60	10,4	28,3	Ramipril 5mg
5	<b>12,1</b>	<b>24,1</b>	78		66,31	<23,4	5,0	3,8	Ramipril 2,5mg
6	<10	<b>152,8</b>	96		37,48	39,28	9,9	11,2	nein
7	28,6	10	60		101,62	<23,4	84,5	64,0	Ramipril 5mg
8	13,8	12,5	76		<23,4	<23,4	10,6	8,4	Enalapril 40mg, Candesartan 32mg
9	33	12,5	81		34,59	<23,4	11,0	53,5	Ramipril 2,5mg
10	<10	<10	81	80	49,01	<23,4	<2,5	<2,5	nein
11	<b>72,5</b>	<b>74,3</b>	203	199	99,82	57,30	18,9	13,8	nein
12	119,1	37,3	51	49	<23,4	<23,4	5,5	4,6	Ramipril 5mg
13	29,2	23	86		<23,4	<23,4	80,7	272,0	Telmisartan 80mg
14	<10	<b>22,1</b>	83		27,39	<23,4	41,8	17,3	Ramipril 10mg, Valsartan 320mg
15	29,6	16,3	84		34,23	26,67	11,9	13,5	Valsartan 160mg
16	<b>14,3</b>	<b>32,3</b>	88	86	<23,4	<23,4	34,7	16,3	Valsartan 160mg, Aliskiren 300mg
17	<b>17</b>	<b>23,6</b>	69	75	61,62	25,23	6,4	6,6	Enalapril 5mg
18	31,7	26,5	84		24,50	50,45	53,4	80,8	nein
19	11,4	<10	90		<23,4	<23,4	3,6	3,1	Losartan 12,5mg
20	56,7	39,2	118		41,08	51,89	63,1	64,8	Ramipril 10mg
21	<10	<10	103		80,36	91,17	148,2	57,5	Ramipril 5mg

Tabelle 26: Übersicht der Werte von NGAL vor & nach Kontrastmittelapplikation, Kreatinin 0' & im Verlauf, Aldosteron 0' & 240' und Renin 0' & 240'. S = Serum, U = Urin, **Werte = Anstieg NGAL**. Nachweisgrenze Renin <2,5 pg/ml, Aldosteron <23,4 pg/ml, NGAL <10 ng/ml

### 3.3.1. Korrelationsanalyse

Ausgehend von einem Cut-off Wert für ein akutes Nierenversagen bei 100 ng/ml liegen die NGAL-Werte bei allen Patienten – mit Ausnahme von Patient 6 (152,8 ng/ml) – im Normbereich, daher wurde keine Korrelationsanalyse zwischen NGAL und den weiteren Parametern (Renin, Aldosteron und Kreatinin) durchgeführt.

### 3.3.2. Vergleich der Mittelwerte

In Abbildung 22 ist der Verlauf von Renin- und Aldosteron-Serumspiegeln zu den Zeitpunkten 0' und 240' der 21 Patienten dargestellt. Der Vergleich der Mittelwerte vom Zeitpunkt 0' und 240' erbrachte für Aldosteron einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,040$ ). Der Anstieg der Reninkonzentration ist hingegen nicht signifikant.

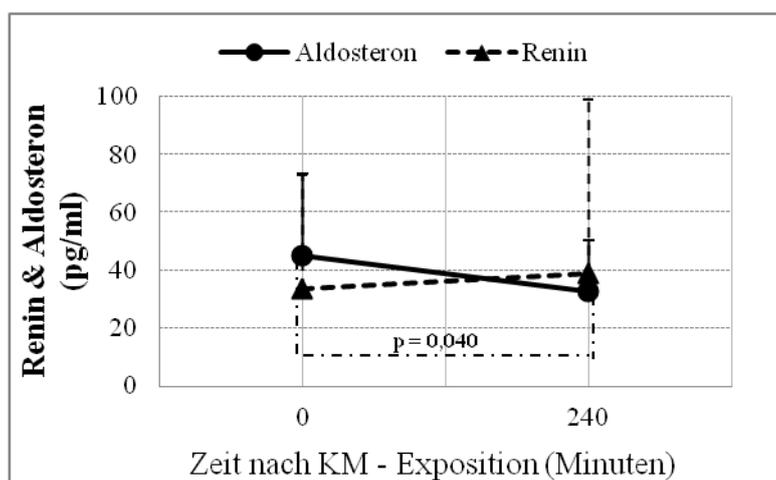


Abbildung 22: Renin- und Aldosteron-Serumkonzentrationen zum Zeitpunkt 0' und 240' der Patienten 1-21 (Mittelwerte und Standardabweichung).  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

Die Wertepaare sind Tabelle 27 zu entnehmen:

	Zeitpunkt	0' → 240'
Aldosteron	Mittelwert	45,0 → 32,9
	p-Wert	0,040*
Renin	Mittelwert	33,4 → 38,9
	p-Wert	0,614
NGAL	Mittelwert	28,5 → 30,8
	p-Wert	0,782

	Zeitpunkt	0' → Monat
Kreatinin	Mittelwert	92,4 → 90,5
	p-Wert	0,749

Tabelle 27: Statistik zu Änderungen von Renin-, Aldosteron- und NGAL-Serumkonzentrationen der Patienten 1-21 sowie des Kreatinins der Patienten 1, 2, 3, 10, 11, 12, 16 & 17.

\*p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant

Abbildung 23 zeigt den durchschnittlichen Verlauf des Kreatinins bei den 8 Patienten, die einen Monat nach KM-Untersuchung nachbeobachtet werden konnten. Dabei zeigt sich ein leichter Abfall, dieser ist allerdings nicht signifikant ( $p = 0,749$ ).

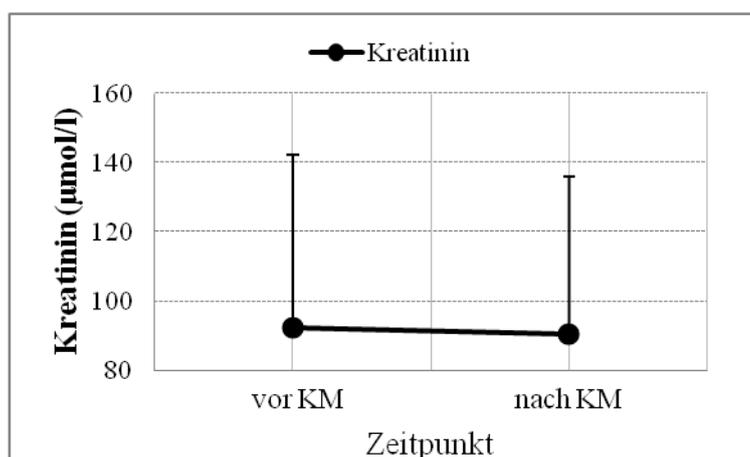


Abbildung 23: Kreatinin-Serumspiegel vor der KM-Exposition und nach einem Monat bei Patienten 1, 2, 3, 10, 11, 12, 16 & 17 (Mittelwert und Standardabweichung). p-Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

Betrachtet man den Verlauf des NGAL aller 21 Patienten kommt es im Durchschnitt zu einem leichten Anstieg der NGAL-Konzentration (siehe Abbildung 24). Der Vergleich der Mittelwerte von NGAL im Urin vor der KM-Exposition und danach zeigt keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0,782$ ).

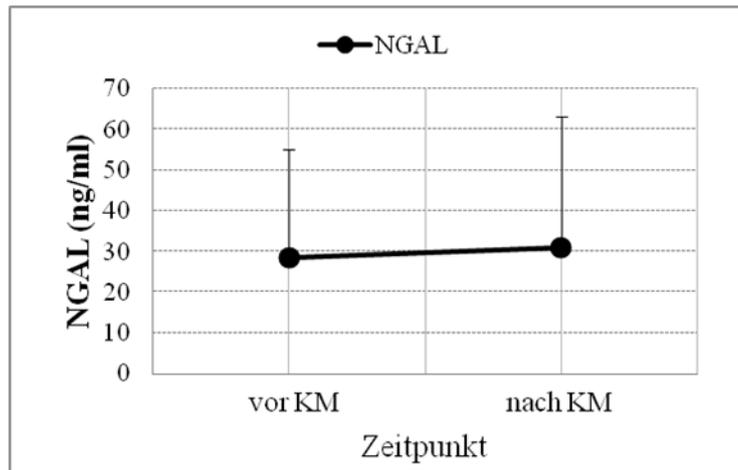


Abbildung 24: NGAL im Urin vor und nach KM-Exposition bei Patienten 1-21 (Mittelwert und Standardabweichung).  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  signifikant.

## 4 Diskussion

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist trotz intensiver Forschungsbemühungen heutzutage nach wie vor der dritthäufigste Grund für das Auftreten eines akuten Nierenversagens bei hospitalisierten Patienten. Vor allem das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion, eines Diabetes mellitus, einer Herzinsuffizienz, die Einnahme nephrotoxischer Medikamente sowie die Wahl und Menge des Kontrastmittels erhöhen die Gefahr für das Auftreten einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie. Die Inzidenz der KM-induzierten Nephropathie liegt laut Literatur bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung bei 20%, Patienten älter als 70 Jahre haben ein Risiko von 10% ein akutes Nierenversagen nach KM-Gabe zu entwickeln [46], [59], [66]. Daher sind sowohl die Klärung der genauen Pathophysiologie als auch die damit verbundenen Möglichkeiten der Prophylaxe und Therapie der KM-induzierten Nephropathie von großer Bedeutung. In dieser Arbeit wurden Änderungen der Serumkonzentrationen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) nach KM-Applikation untersucht. In der aktuellen Literatur findet man derzeit keine vergleichbaren Untersuchungen zu diesem Zusammenhang. Es wird lediglich diskutiert, ob die Einnahme von Medikamenten, die das RAAS blockieren, einen negativen Einfluss auf die Nierenfunktion im Zusammenhang mit einer Kontrastmittelapplikation haben. Eventuelle Veränderungen der Parameter des RAAS und die Auswirkungen auf den Blutdruck bzw. einer folgenden Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe wurden dabei noch nicht genauer untersucht.

Da das Risikoprofil des Patienten ein wichtiger Faktor für die Entstehung einer KM-induzierten Nephropathie ist, wurden die untersuchten Patienten in unserer Studie zunächst in dieser Hinsicht beurteilt. Bei den 21 untersuchten Patienten lag das Durchschnittsalter bei  $66,9 \pm 11,9$  Jahren. Bei Maliborski et al. gilt ein Alter über 70 Jahre als Risikofaktor [56]. Mehran et al. vergaben im entsprechenden Risikoscore ab 75 Jahren Punkte für das ansteigende Risiko einer KM-induzierten Nephropathie [60]. Die untersuchte Patientenklientel lag nach dieser Meinung im Durchschnitt noch unterhalb des erhöhten Risikos für das Auftreten einer KM-induzierten Nephropathie. Ein weiterer wichtiger Punkt für die Entstehung einer KM-induzierten Nephropathie ist eine vorbestehende Niereninsuffizienz. Die durchschnittliche GFR des untersuchten Patientenguts betrug  $79,8 \pm 26,9$  ml/min/1,73m<sup>3</sup>, dabei befanden sich 11 Patienten (52,4%) im Stadium 2 einer Niereninsuffizienz nach KDOQI. Nach Manker steigt das Risiko für die Entwicklung einer KM-induzierten Nephropathie ab Stadium 3 der

KDOQI Klassifikation an [57]. Dies bedeutet, dass 5 der 21 Patienten (23,8%) unter einer eingeschränkten Nierenfunktion litten und somit einen bedeutenden Risikofaktor aufwiesen [27], [29], [39], [47]. Entsprechend des Risikoscores nach Mehran et al. steigt ab einem Kontrastmittelvolumen von 100 ml das Risiko für das Auftreten einer KM-induzierten Nephropathie. 14 Patienten erhielten mehr als 100 ml KM. Insgesamt lag der durchschnittliche Risikoscore bei  $4,57 \pm 4,57$  Punkten, damit lag das Risiko für die allgemeine Patientenpopulation unter 5 Punkten und das Risiko für die Entwicklung einer KM-induzierten Nephropathie bei 7,5% [60].

Weiterhin sind im untersuchten Patientenkollektiv Unterschiede in der Medikamenteneinnahme zu betrachten. Die Einnahme dieser Medikamente führt zu einem Eingriff in die Kaskade des RAAS. So kann die einzelne Einnahme beziehungsweise die Kombination der o.g. Medikamente zu einer reflektorischen Erhöhung der Reninkonzentration führen [67]. Wobei die Einnahme eines Renininhibitors zur Absenkung der Plasma-Renin-Aktivität führt (*siehe Seite 18 Tabelle 4*). Diese wurde in der vorgelegten Arbeit allerdings nicht untersucht.

Der Einfluss des RAAS auf die Entstehung einer KM-induzierten Nephropathie wurde bisher vor allem im Zusammenhang mit Angiotensin II und vasokonstriktorisches Mediatoren (Endothelin, Adenosin) vermutet. Dabei scheinen reaktive Sauerstoffmoleküle eine wichtige Rolle für die Vermittlung der Vasokonstriktion zu spielen [72]. Diese potentiellen Mediatoren wurden bereits im Tiermodell untersucht und führten zu einer intrarenalen Vasokonstriktion. Dabei sind die Versuche von Larson et al. und Heymann et al. zu erwähnen. Larson et al. untersuchten den Einfluss von ANG II an Hunden, dabei wurde das RAAS durch Natriumrestriktion aktiviert bzw. durch eine Natriumsättigung inaktiviert. Den Tieren wurde das KM direkt in die renale Arterie injiziert und der renale Blutfluss (RBF) gemessen. Nach der KM-Applikation und der vorübergehenden vasodilatatorischen Phase nahm der RBF bei den natriumrestriktiven Hunden um  $42,2 \pm 4,2\%$  ab (natriumgesättigte Gruppe  $12,2 \pm 1,1\%$ ). Die Zeit der vasokonstriktiven Phase war ebenfalls signifikant verlängert ( $343 \pm 27$  vs.  $147 \pm 48$  Sekunden). Eine Blockade des RAAS erbrachte allerdings keine signifikante Veränderung des Ausmaßes der vasokonstriktiven Phase bei den natriumrestriktiven Hunden, es konnte lediglich die Dauer der Vasokonstriktion verkürzt werden [49]. Heymann et al. führten eine akute Nierenschädigung mittels Kontrastmittelbolus bei Ratten herbei und beobachteten vor allem im renalen Mark und dem aufsteigenden Teil

der Henle'schen Schleife einen zellulären Schaden. Diese Bereiche gelten als besonders Hypoxie-empfindlich [40].

#### **4.1. Einflüsse des RAAS und Cortisols auf den Blutdruck**

In der von uns durchgeführten Studie wurde speziell die Auswirkung von Kontrastmittel auf die Renin- und Aldosteronfreisetzung untersucht. Dabei sollte in einer Pilot-Studie der Zusammenhang zwischen diesen Parametern untersucht werden, um weitere Analysen anschließen zu können. Um zunächst den Verlauf der Renin- und Aldosteron-Serumkonzentrationen zu ermitteln, wurden in der ersten Patientengruppe (Gruppe 2010) die Konzentrationen zum Zeitpunkt 0' bis 240' nach KM-Applikation gemessen. Zu diesen Ergebnissen ist zu sagen, dass 44 von 75 (58,7%) der gemessenen Aldosteron-Serumkonzentrationen bereits zum Zeitpunkt 0' unter der Nachweisgrenze von 23,4 pg/ml lagen und sich im weiteren Verlauf nicht über diese Nachweisgrenze hinaus veränderten. Der Verlauf des Renins bei den Patienten 1 - 12 (Gruppe 2010) zeigte im Vergleich zum Zeitpunkt 0' zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung. Betrachtet man den gemittelten Verlauf, kommt es bis zum Zeitpunkt 120' zu einem leichten Anstieg der Werte, bis zum Zeitpunkt 240' fallen die Werte allerdings wieder auf das Niveau des Ausgangswerts ab (*siehe Seite 34 Abbildung 10*). Der Verlauf des Aldosterons über den gesamten Zeitraum ergibt signifikante Veränderungen zu den Zeitpunkten 60', 120', 180' und 240' im Vergleich zum Zeitpunkt 0', allerdings fallen die Aldosteronwerte über den gesamten Verlauf ab (*siehe Seite 36 Abbildung 12*). Dies entspricht nicht der von uns vermuteten Pathophysiologie der Reaktion des RAAS nach Kontrastmittelapplikation. Eine mögliche Erklärung für diesen Verlauf ist der Mechanismus des tubuloglomerulären Feedbacks, der sowohl die Pathophysiologie der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie beeinflusst als auch vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflusst wird. So kommt es auf der einen Seite durch die Osmolarität des Kontrastmittels zu einer Aktivierung des tubuloglomerulären Feedbacks und einer Vasokonstriktion, was wiederum zu einer Reduktion der GFR führt. Auf der anderen Seite kommt es zu einer Verminderung des tubuloglomerulären Feedbacks durch das Volumen des Kontrastmittels und die zusätzliche Volumengabe (zum Beispiel isotone Natriumchloridlösung) zur Verdünnung des applizierten Kontrastmittels. Niedrige Aldosteron-Serumkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze lassen sich am ehesten mit der Volumengabe vor der Kontrastmittelapplikation erklären.

Das RAAS ist multifaktoriell reguliert. So wird es nicht nur durch den renalen Perfusionsdruck bzw. den arteriellen Blutdruck und die extrazelluläre Natriumkonzentration beeinflusst sondern auch durch das sympathische Nervensystem bzw. Katecholamine [62], [78], [95]. Untersuchungen von Hurwitz et al. zeigten, dass das RAAS ähnlich wie bei den Hormonen Melatonin und Cortisol einer zirkadianen Rhythmik unterliegt. Die Spitzenwerte des Aldosterons lagen in der Untersuchung wie beim Cortisol in den frühen Morgenstunden. Hurwitz et al. schlussfolgerten, dass das RAAS einer ausgeprägten zirkadianen Rhythmik unterliegt bzw. stark vom Stresshormon Cortisol beeinflusst wird [44]. Bei den durchgeführten Untersuchungen gingen wir davon aus, dass der „Stresspegel“ der einzelnen Patienten interindividuell hoch ist, aber vergleichsweise höher ist, als an einem Tag ohne eine Kontrastmitteluntersuchung. Um dies zu kontrollieren schlossen wir auch die Untersuchung des Cortisols in unsere Analysen ein. Dabei fiel auf, dass der durchschnittliche Wert der Patienten 1-12 zum Zeitpunkt 0' bei  $600 \pm 316$  nmol/l lag (siehe Seite 37 Abbildung 13). Dies entspricht dem oberen Referenzwert für Blutentnahmen zwischen 6 und 8 Uhr (200 - 600 nmol/l). Da der Großteil der Untersuchungen zu einer späteren Uhrzeit (8:30 - 13:30 Uhr) begann, ist dieser Wert als relativ hoch einzuschätzen. Da der Zeitpunkt 0' mit dem Zeitpunkt der arteriellen Punktion gleichzusetzen ist, gehen wir davon aus, dass der psychische Stress der Patienten zu erhöhten Cortisolwerten geführt hat. Zum Zeitpunkt 30' stieg der Wert nochmals leicht auf  $617 \pm 286$  nmol/l an und fiel danach auf einen Wert von  $342 \pm 246$  nmol/l ab. Dies lässt sich zum einen durch die Tagesrhythmik des Cortisols und zum anderen durch die Beendigung der Untersuchung und einem damit verbundenen Stressabbau erklären. Die Betrachtung der gemittelten Verläufe des Renins, Aldosterons und Cortisols der Patienten 1 - 12 lässt daher am ehesten die Schlussfolgerung zu, dass vor allem Aldosteron unter dem Einfluss des Stresshormons Cortisol steht, da die Verläufe der Serumkonzentrationen beider Hormone einen ähnlichen Verlauf zeigen. Eine weitere Möglichkeit zur Beeinflussung der Aldosteronsekretion liegt beim tubuloglomerulären Feedback, welches durch die zusätzliche Volumengabe vermindert ist und die Aldosteron-Serumkonzentrationen somit größtenteils unter der Nachweisgrenze liegen. Vergleichbare Werte zu Aldosteron-Serumkonzentrationen ohne Hydrierung vor einer Angiographie liegen nicht vor.

Da das RAAS einen ausgeprägten Einfluss auf den Erhalt des renalen Perfusionsdruckes bzw. den arteriellen Blutdruck hat, war ein weiterer Punkt unserer Untersuchungen die

Beobachtung des systolischen und diastolischen Blutdruckes im Zusammenhang mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Die durchschnittlichen Blutdruckwerte der Patienten 1 - 12 waren hochnormal ( $> 130/85$ ) oder hypertensiv ( $> 140/90$  mmHg) [93]. Bei 10 der 12 Patienten (Patienten-ID: 2 - 5, 7 - 12) war die Diagnose des arteriellen Hypertonus anamnestisch bekannt. 6 (Patienten-ID: 4, 5, 7, 8, 9, 12) dieser 10 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Angiographie mit Medikamenten behandelt, die das RAAS beeinflussen. Der Verlauf des systolischen Blutdruckes zeigte ähnlich wie beim Cortisol einen Anstieg zum Zeitpunkt 30' und einen darauffolgenden Abfall der Werte an. Der Abfall der systolischen Blutdruckwerte zu den Zeitpunkten 120', 180' und 240' im Vergleich zu Zeitpunkt 0' war signifikant. Aufgrund der Datenlage der Cortisol-Serumkonzentration und den Blutdruckwerten ist am ehesten ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern zu erkennen.

#### **4.2. Diskussion der Subgruppenanalyse**

Der Vergleich der Mittelwerte der einzelnen Gruppen zeigte, dass es für die Werte des Renins keine signifikanten Veränderungen gab (*siehe Seite 47 Abbildung 18*). Lediglich in der Gruppe 1 war ein Anstieg bzw. Abfall der Werte zu verzeichnen, obwohl die Aldosteronwerte konstant unterhalb der messtechnisch bedingten Grenze lagen. Die Betrachtung der Blutdruckwerte zeigte in allen Gruppen einen Abfall vom Zeitpunkt 0' zum Zeitpunkt 240' (*siehe Seite 49 Abbildung 20*). Allerdings ist im Vergleich zum signifikanten Abfall des Aldosterons und Cortisols in Gruppe 3 der Abfall des Blutdruckes eher gering, so dass man vermuten könnte, dass das Aldosteron am ehesten durch das Cortisol beeinflusst wird ohne sich dabei auf den Blutdruck auszuwirken.

Die Korrelationsanalysen innerhalb der einzelnen Gruppen lassen keine richtungsweisende Aussage zur Pathophysiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nach Kontrastmittelapplikation in Bezug auf den Blutdruck und eine Nierenschädigung zu.

#### **4.3. Diskussion des medikamentösen Einfluss auf das RAAS**

15 der 21 Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Medikation mit ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonist, Renininhibitor oder eine Kombination der genannten Medikamente ein. Diese Patienten stehen bereits unter einer Beeinflussung des RAAS. Die Aldosteronkonzentration sollte bei diesen niedriger sein, als bei Patienten, die diese Medikation nicht einnehmen. Die Patienten 4 (100,54 pg/ml) und 7 (101,62 pg/ml)

haben unter der Einnahme eines RAAS-beeinflussenden Medikamentes die höchsten Aldosteronspiegel zum Zeitpunkt 0' im gesamten Patientenkollektiv.

Durch das Fehlen des negativen Feedbacks kann es zu einer reflektorischen Erhöhung der Reninkonzentration kommen. So liegen die Mittelwerte der Reninkonzentration zum Zeitpunkt 0' der Patienten ohne Medikation, die das RAAS beeinflussen mit einem Wert von 29,55 pg/ml leicht unter dem Mittelwert der Patienten mit entsprechender Medikation (34,96 pg/ml). Wie auf Seite 18 in Tabelle 4 dargestellt ist, müsste die reflektorische Steigerung der Reninkonzentration unter Kombinationstherapie (ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Antagonist bzw. AT<sub>1</sub>-Antagonist und Renininhibitor) stärker sein als unter einer Monotherapie. Dieser Trend ist in dieser Untersuchung allerdings nicht zu verzeichnen. 3 (Patienten-ID: 8, 14, 16) der 15 medikamentös behandelten Patienten nahmen eine Kombinationstherapie ein. Die Reninwerte dieser 3 Patienten befinden sich sowohl zum Zeitpunkt 0' als auch 240' im Normalbereich bzw. etwas oberhalb (Renin Zeitpunkt 0' Pat. 14: 41,7 pg/ml und Pat. 16: 34,7 pg/ml). Allerdings ist im Vergleich mit den Patienten ohne Medikation kein klarer Hinweis auf eine erhöhte Reninkonzentration unter medikamentöser Therapie (ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonist oder Renininhibitor) zu erkennen.

#### **4.4. Diskussion KM-induzierte Nierenschädigung und Nachweisverfahren**

Bei keinem der 21 Patienten trat eine KM-induzierte Nephropathie auf. Diese ist definiert als Zunahme der sKrea-Konzentration um  $> 44 \mu\text{mol/l}$  (0,5 mg/dl) sowie als relativer Anstieg  $\geq 25\%$  innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelexposition [9].

2011 gelang es Haase et al. in einer multizentrischen Studie mit über 2000 Patienten anhand von NGAL ein subklinisches Nierenversagen vor dem Ansteigen des sKreas zu identifizieren [35]. Daher sollte in dieser Studie ebenfalls überprüft werden, ob es bei den untersuchten Patienten einen Zusammenhang zwischen einem Anstieg von NGAL und dem RAAS gibt, um so eventuelle Nierenschädigungen zu detektieren, die nicht zu einem sKrea-Anstieg führten. Untersuchungen im Jahr 2011 zeigten, dass die Bestimmung des NGAL im Urin der Bestimmung im Blut überlegen ist [17]. Daher wurde NGAL im Urin bei allen 21 Patienten vor und nach der KM-Untersuchung gemessen und mit den Werten des sKreas, Aldosterons und Renins in Zusammenhang gebracht. Die Urinabgaben unserer Studienteilnehmer erfolgten ebenfalls zwischen 2 und 6h nach KM-Applikation. Betrachtet man den Verlauf der Mittelwerte des sKreas dieser 8 Patienten, fällt auf, dass die Werte des sKreas im Vergleich eher abfallen (92,4 vs. 90,5 mmol/l,  $p = 0,749$ ). Wohingegen die Werte des NGAL im Urin aller 21

Patienten im Vorher-/Nachher Vergleich leicht anstiegen (27,2 vs. 30,3 ng/ml,  $p = 0,721$ ). Obwohl noch keine festen Grenzwerte für NGAL existieren, deuten diese Werte allerdings nicht auf eine Schädigung der Niere hin. Im Jahr 2010 vermuteten Haase et al., dass der Cut-off Wert für eine akute Nierenschädigung bei  $> 150$  ng/ml liegen könnte, dieser allerdings stark von der Ätiologie der Nierenschädigung abhängig ist. Werte  $< 100$  ng/ml werden der Normalbevölkerung zugeordnet [36]. In einer Arbeit von Bennett et al. wurde ein Cut-off Wert von 100 ng/ml (Nachweisverfahren ARCHITECT von Abbott) als sinnvolle Grenze ermittelt, da bei diesem Wert eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 90% für ein akutes Nierenversagen vorlag. Gleichzeitig lagen in dieser Studie für die Zeiträume 2, 4 und 6h nach KM-Applikation signifikante Zusammenhänge zum prozentualen Anstieg des sKreas vor. Die höchste Aussagekraft des NGAL für das Vorliegen eines akuten Nierenversagens wurde nach 6h angegeben. Der 2h NGAL-Wert gilt als besonders aussagekräftig für die Dauer des akuten Nierenversagens. Zu berücksichtigen ist, dass bei dieser Studie Kinder untersucht wurden, die einen kardiopulmonalen Bypass erhielten [12]. Macdonald et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen NGAL und dem Auftreten eines akuten Nierenversagens bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz und zeigten einen optimalen Cut-off für NGAL im Serum von mehr als 89 ng/ml (Sensitivität 68%, Spezifität 70%), zur Analyse wurde der Alere Triage<sup>®</sup> verwendet [54]. Liebetrau et al. berichten ebenfalls darüber, dass sich NGAL im Urin bereits sehr früh als Biomarker für ein akutes Nierenversagen eignet, allerdings nicht für die Vorhersage der Langzeitmortalität [55]. Limitierend ist für unsere Untersuchungen zu sagen, dass bei keinem der untersuchten Patienten ein ANV auftrat und die Werte des NGALs bei 20 von 21 Patienten im Bereich der Normalbevölkerung lagen, so dass keine sinnvolle Korrelationsanalyse zwischen NGAL und den weiteren untersuchten Parametern durchgeführt werden konnte.

#### 4.5. Fazit

In unserer Pilotstudie mit 21 Patienten konnte kein akutes Nierenversagen infolge einer Kontrastmittelgabe diagnostiziert werden.

Die Bestimmung der Renin-, Aldosteron- und Cortisol-Serumkonzentrationen ergaben stark variierende Verläufe. Bei Betrachtung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems lag die Mehrzahl der Aldosteronspiegel auffallend niedrig, vermutlich aufgrund der Vorbereitung mit i.v. Flüssigkeitsgabe. Ein Anstieg des Blutdruckes nach KM-Gabe war nicht zu verzeichnen.

Die Untersuchung des Biomarkers NGAL zeigte bei Werten, die nicht auf das Vorhandensein einer Nierenschädigung hinweisen keine signifikante Änderung. Letztlich konnte in der vorliegenden Studie der Einfluss von Kontrastmittel auf die Aldosteronsynthese und Nierenfunktion unter medikamentöser Therapie nicht abschließend geklärt werden, hauptsächlich wegen der geringen Fallzahl, welche zu Folge hatte, dass nicht ausreichend viele Patienten mit einer Änderung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe zur Beurteilung dieses Zusammenhangs bzw. zur Erreichung statistisch robuster Ergebnisse in Bezug auf die Aldosteronspiegel zur Verfügung standen

Für eine weitere Studie sollte man das Patientengut gezielt nach beeinflussenden Faktoren aussuchen. So sollte man möglichst zwischen Patienten mit bzw. ohne Risikofaktoren unterscheiden (zum Beispiel eingeschränkte Nierenfunktion und nephrotoxische Medikamente).

Da 15 der 21 Studienpatienten mindestens ein Medikament einnahmen, das das RAAS blockiert und somit schon zu einer Verringerung oder reflektorischen Erhöhung der einzelnen Parameter führt, wäre ein Patientenkollekt ohne Medikation mit ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Antagonist oder Renininhibitor erstrebenswert. Des Weiteren sollte man die Überlegung in Betracht ziehen, eine Kontrollgruppe mit Patienten zu untersuchen, die die gleiche Menge an Volumen erhalten, allerdings ohne Kontrastmittel, um so den Einfluss des tubuloglomerulären Feedbacks genauer zu erfassen. Von Interesse ist außerdem der Einfluss von KM ohne eine zuvor durchgeführte zusätzliche Volumenzufuhr um die dadurch bedingte Suppression der Aldosteronsynthese zu verhindern.

## 5 Zusammenfassung

Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie ist der dritthäufigste Grund für das Auftreten eines akuten Nierenversagens bei hospitalisierten Patienten. Der Pathomechanismus zur Entstehung der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie ist nach wie vor nicht abschließend geklärt. Diese Studie untersuchte, ob eine Kontrastmittel-bedingte Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führt.

An 21 Patienten (m = 17, w = 4; Alter =  $66,9 \pm 11,5$  Jahre) wurden 21 Kontrastmitteluntersuchungen im Rahmen einer Gefäßdarstellung (digitale Subtraktionsangiographie oder Koronarangiographie) durchgeführt. Es erfolgte die Bestimmung von Renin, Aldosteron und Cortisol im Serum und NGAL im Urin. Bei 11 Patienten wurde der Blutdruck über 24h gemessen. In Abhängigkeit der kardialen Funktion erhielten die Patienten zur Vorwässerung 500 - 1000 ml 0,9%ige NaCl-Lösung.

Der durchschnittliche Ausgangswert des Kreatinins im Serum lag bei dem Patientenkollektiv bei  $87,9 \pm 31,9 \mu\text{mol/l}$ , daraus errechnet sich nach der vereinfachten MDRD-Formel eine durchschnittliche GFR von  $79,8 \pm 26,9 \text{ ml/min/1,73m}^2$ . Damit ist der Großteil der Patienten (52,4%) dem Nephropathiestadium 2 nach KDOQI zugehörig. 17 der 21 Patienten nahmen eine potentiell nephrotoxische Begleitmedikation ein. Bei keinem der untersuchten Patienten (n = 21) kam es zu einer Kontrastmittel-induzierten Nephropathie. Der Vergleich der durchschnittlichen Aldosteronwerte vom Zeitpunkt 0' zum Zeitpunkt 240' (n = 12) zeigt einen signifikanten Abfall der Werte (50,5 vs. 29,3 pg/ml, p = 0,022). Die Konzentration des Renins (n = 12) stieg im Verlauf vom Zeitpunkt 0' zum Zeitpunkt 240' nicht signifikant an (21,5 vs. 23,8 pg/ml, p = 0,613). Die Cortisolspiegel waren zu Beginn der Untersuchung hoch ( $600 \pm 316 \text{ nmol/l}$ ) und fielen bis zum Zeitpunkt 240' signifikant ab ( $342 \pm 246 \text{ nmol/l}$ , p = 0,011). Der systolische Blutdruck (n = 12) fiel im Verlauf ebenfalls signifikant ab (0' vs. 240': 143,9 vs. 126,1 mmHg). Die Konzentration des NGAL im Urin (n = 21) zeigte beim Vergleich der Werte vor der Kontrastmittelgabe mit denen nach der Gabe keinen signifikanten Unterschied (27,2 vs. 30,3 ng/ml, p = 0,721).

Entgegen unserer Hypothese kam es durch die Kontrastmittelgabe zu einem Abfall der Aldosteronkonzentration und des Blutdrucks. Die erfolgte Vorwässerung scheint durch die Aktivierung des tubuloglomerulären Feedbacks einen größeren Effekt auf das

RAAS zu haben als die Verabreichung des Kontrastmittels. Daher lag der Aldosteronwert zum Zeitpunkt 0‘ vermutlich auch bei 8 der 21 Patienten (38%) unter der Nachweisgrenze von 23,4 pg/ml. Die Abnahme des Stresshormons Cortisol könnte die Ursache für den ebenfalls signifikanten Abfall des systolischen Blutdrucks sein. Sowohl die Werte des Cortisols als auch des Blutdrucks zeigen zum Zeitpunkt 30‘ einen Peak und fallen im Verlauf signifikant ab.

Sowohl mit als auch ohne Medikation, die das RAAS beeinflussen, kam es bei keinem der 21 Patienten zum Auftreten eines akuten Nierenversagens nach Kontrastmittelapplikation.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] *Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Hayashi K, Matsuda H, Ichihara A, Kubota E, Saruta T* (1996) Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney International* 49:1199–1206.
- [2] *Aspelin P, Aubry P, Fransson S, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJoachim* (2003) Nephrotoxic Effects in High-Risk Patients Undergoing Angiography. *N Engl J Med* 348:491–499.
- [3] *Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS., Pawlak K, Mysliwiec M, Lawnicki S, Szmikowski M, Dobrzycki S* (2007) Could neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? *Kidney and Blood Pressure Research* 30:408–415.
- [4] *Bader M, Ganten D* (2008) Update on tissue renin-angiotensin systems. *Journal of Molecular Medicine* 86:615–621.
- [5] *Bader M, Peters J, Baltatu O, Müller DN., Luft FC., Ganten D* (2001) Tissue renin-angiotensin systems: New insights from experimental animal models in hypertension research. *Journal of Molecular Medicine* 79:76–102.
- [6] *Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, Ghali WA* (2006) Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: A case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Archives of Internal Medicine* 166:161–166.
- [7] *Barajas L* (1979) Anatomy of the juxtaglomerular apparatus. *Am J Physiol* 237.
- [8] *Barrett BJ* (1994) Contrast nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology* 5:125–137.
- [9] *Barrett BJ, Carlisle EJ* (1993) Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 188:171–178.
- [10] *Bellomo R, Lipcsey M, Calzavacca P, Haase M, Haase-Fielitz A, Licari E, Tee A, Cole L, Cass A, Finfer S, Gallagher M, Lee J, Lo S, McArthur C, McGuinness S, Myburgh J, Scheinkestel C* (2013) Early acid-base and blood pressure effects of continuous renal replacement therapy intensity in patients with metabolic acidosis. *Intensive Care Medicine* 39:429–436.
- [11] *Bellomo R, Ronco C, Kellum JA., Mehta RL., Palevsky P* (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)* 8:R204.
- [12] *Bennett M, Dent CL., Ma Q, Dastrala S, Grenier F, Workman R, Syed H, Ali S, Barasch J, Devarajan P* (2008) Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 3:665–673.

- [13] *Berwanger O* (2011) Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: Main results from the randomized acetylcysteine for contrast-induced nephropathy trial (ACT). *Circulation* 124:1250–1259.
- [14] *Brewster UC, Perazella MA* (2004) The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: Effects on kidney disease. *American Journal of Medicine* 116:263–272.
- [15] *Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B* (2002) Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology* 40:298–303.
- [16] *Carey RM, Siragy HM* (2003) Newly recognized components of the renin-angiotensin system: Potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocrine Reviews* 24:261–271.
- [17] *Cavalier E, Bekaert A, Carlisi A, Legrand D, Krzesinski J, Delanaye P* (2011) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) determined in urine with the Abbott architect or in plasma with the Biosite Triage? The laboratory's point of view. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 49:339–341.
- [18] *Charloux A, Gronfier C, Lonsdorfer-Wolf E, Piquard F, Brandenberger G* (1999) Aldosterone release during the sleep-wake cycle in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism* 276:E43.
- [19] *Chatterjee T, Schuepfer C, Hess B* (2004) Röntgenkontrastmittel-induzierte Nephropathie nach diagnostischen, therapeutischen, angiologischen und kardiologischen Katheteruntersuchungen. Pathogenese, Klinik, Prophylaxe. *Cardiovasculare Medicine*:281–290.
- [20] *Cockcroft JR, O'Kane KPJ, Webb DJ* (1995) Tissue angiotensin generation and regulation of vascular tone. *Pharmacology and Therapeutics* 65:193–213.
- [21] *Cronin RE* (2010) Contrast-induced nephropathy: Pathogenesis and prevention. *Pediatric Nephrology* 25:191–204.
- [22] *Cruz DN, Ricci Z, Ronco C* (2009) Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Critical care (London, England)* 13:211.
- [23] *Devarajan P* (2008) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin - An emerging troponin for kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* 23:3737–3743.
- [24] *Devarajan P* (2010) Review: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A troponin-like biomarker for human acute kidney injury. *Nephrology* 15:419–428.
- [25] *Devarajan P* (2011) Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Current Opinion in Pediatrics* 23:194–200.
- [26] *Droppa M, Desch S, Blase P, Eitel I, Fuernau G, Schuler G, Adams V, Thiele H* (2011) Impact of N-acetylcysteine on contrast-induced nephropathy defined by cystatin

C in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Clinical Research in Cardiology* 100:1037–1043.

[27] *Erley CM* (2005) Contrast-induced nephropathy. *Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. Intensivmedizin und Notfallmedizin* 42:39–46.

[28] *Erley CM, Duda SH* (1995) Radiocontrast-induced nephropathy. NEPHROPATHIE DURCH KONTRASTMITTEL. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 120:806–810.

[29] *Feldkamp T, Kribben A* (2008) Contrast media induced nephropathy: Definition, incidence, outcome, pathophysiology, risk factors and prevention. *Minerva Medica* 99:177–196.

[30] *Ferreira SH* (1965) A BRADYKININ-POTENTIATING FACTOR (BPF) PRESENT IN THE VENOM OF BOTHROPS JARARCA. *British journal of pharmacology and chemotherapy* 24:163–169.

[31] *Gami AS, Garovic VD* (2004) Contrast Nephropathy after Coronary Angiography. *Mayo Clinic Proceedings* 79:211–219.

[32] *Gawenda M, Moeller A, Wassmer C, Brunkwall J* (2007) Prophylaxis of contrast-induced nephropathy with N-acetylcysteine. N-Acetylcystein in der Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie. *Zentralblatt für Chirurgie* 132:227–231.

[33] *Goldenberg I, Matetzky S* (2005) Nephropathy induced by contrast media: Pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 172:1461–1471.

[34] *Guimond M, Gallo-Payet N* (2012) How does angiotensin AT2 receptor activation help neuronal differentiation and improve neuronal pathological situations? *Frontiers in Endocrinology* 3.

[35] *Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, Krawczeski CD., Koyner JL, Murray P, Zappitelli M, Goldstein SL, Makris K, Ronco C, Martensson J, Martling C, Venge P, Siew E, Ware LB, Ikizler TA, Mertens PR* (2011) The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: A multicenter pooled analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology* 57:1752–1761.

[36] *Haase M, Haase-Fielitz A* (2010) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury - The renal troponin? Neutrophilen gelatinase-assoziertes lipocalin (NGAL) für akute nierenschädigung: das renale troponin? *LaboratoriumsMedizin* 34:67–75.

[37] *Haase M, Haase-Fielitz A* (2011) Acute kidney injury after cardiac surgery - Early diagnosis with neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Akute Nierenschädigung nach Herzchirurgie - Frühdiagnose mit Neutrophilen-Gelatinase-assoziertem Lipocalin. *Intensivmedizin und Notfallmedizin*:1–7.

- [38] *Haase M, Mertens PR, Haase-Fielitz A* (2011) Renal stress in vivo in real-time--visualised by the NGAL reporter mouse. *Nephrology Dialysis Transplantation* 26:2109–2111.
- [39] *Haller C, Kuebler W* (1999) Kontrast medium induced nephropathy: Pathogenesis, clinical aspects, prophylaxis. *Röntgenkontrastmittel-induzierte nephropathie: Pathogenese, klinik, prophylaxe. Deutsche Medizinische Wochenschrift* 124:332–336.
- [40] *Heyman SN, Brezis M, Reubinoff CA, Greenfeld Z, Lechene G, Epstein FH, Rosen S* (1988) Acute renal failure with selective medullary injury in the rat. *Journal of Clinical Investigation* 82:401–412.
- [41] *Hilliard LM, Mirabito KM, Denton KM* (2013) Unmasking the potential of the angiotensin AT2 receptor as a therapeutic target in hypertension in men and women: What we know and what we still need to find out. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 40:542–550.
- [42] *Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman III RH, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P* (2007) NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatric Nephrology* 22:2089–2095.
- [43] *Hoerl WH* (2009) Kontrastmittel-induzierte Nephropathie. *Wien Klin Wochenschr* 121:15–32.
- [44] *Hurwitz S* (2004) Diurnal variation of aldosterone and plasma renin activity: timing relation to melatonin and cortisol and consistency after prolonged bed rest. *Journal of Applied Physiology* 96:1406–1414.
- [45] *Karlsberg RP., Dohad SY., Sheng R* (2011) Contrast medium induced acute kidney injury: Comparison of intravenous and intraarterial administration of iodinated contrast medium. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 22:1159–1165.
- [46] *Kohli HS, Bhaskaran MC, Muthukumar T, Thennarasu K, Sud K, Jha V, Gupta KL, Sakhuja V* (2000) Treatment-related acute renal failure in the elderly: A hospital-based prospective study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 15:212–217.
- [47] *Krusová D, Ševela K, Králová D, Žák P, Olšovská V* (2006) Risky medication and contrast media-induced nephropathy in patients with diabetes and hypertension. Riziková medikace a kontrastní látkou indukovaná nefropatie u pacientů s diabetem a hypertenzí. *Vnitřní Lekarství* 52:1014–1020.
- [48] *Kshirsagar AV, Poole C, Mottl A, Shoham D, Franceschini N, Tudor G, Agrawal M, Denu-Ciocca C, Ohman EM, Finn WF* (2004) N-Acetylcysteine for the Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of Prospective Controlled Trials. *Journal of the American Society of Nephrology* 15:761–769.
- [49] *Larson TS, Hudson K, Mertz JI* (1983) Renal vasoconstrictive response to contrast medium. The role of sodium balance and the renin-angiotensin system. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 101:385–391.

- [50] *Laskey W, Aspelin P, Davidson C, Rudnick M, Aubry P, Kumar S, Gietzen F, Wiemer M* (2009) Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *American Heart Journal* 158:822–828.e3.
- [51] *Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, van Lente F* (2007) Expressing the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clinical Chemistry* 53:766–772.
- [52] *Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI* (1996) The effect of acute renal failure on mortality: A cohort analysis. *Journal of the American Medical Association* 275:1489–1494.
- [53] *Li X, Li T, Cong H* (2012) Is angiotensin-converting enzyme inhibitor a contraindication for contrast-induced nephropathy prophylaxis? a review about its paradox. *Cardiovascular Therapeutics* 30:273–276.
- [54] *Macdonald S, Arendts G, Nagree Y, Xu X* (2012) Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: A prospective observational study. *BMC Cardiovascular Disorders* 12.
- [55] *Maioli M, Toso A, Gallopin M, Leoncini M, Tedeschi D, Micheletti C, Bellandi F* (2010) Preprocedural score for risk of contrast-induced nephropathy in elective coronary angiography and intervention. *Journal of Cardiovascular Medicine* 11:444–449.
- [56] *Maliborski A, Zukowski P, Nowicki G, Bogustawska R* (2011) Contrast-induced nephropathy - a review of current literature and guidelines. *Medical Science Monitor* 17:RA199.
- [57] *Manker W* (2006) Prophylaxis of Contrast Media-Induced Nephropathy. *Kontrastmittelinduzierte nephropathie - Genese und optimierte Prophylaxe. Journal für Kardiologie* 13:344–350.
- [58] *McCullough PA, El-Ghoroury M, Yamasaki H* (2011) Early detection of acute kidney injury with neutrophil gelatinase- associated lipocalin. *Journal of the American College of Cardiology* 57:1762–1764.
- [59] *McCullough PA, Soman SS* (2005) Contrast-induced nephropathy. *Critical Care Clinics* 21:261–280.
- [60] *Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G* (2004) A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *Journal of the American College of Cardiology* 44:1393–1399.
- [61] *Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A* (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 11.

- [62] *Meyer BJ, Meyer AC* (1970) The pathophysiology and bio-assay of the renin-angiotensin system. *S Afr Med J* 44:375–380.
- [63] *Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P* (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365:1231–1238.
- [64] *Mishra J, Qing MA., Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, Barasch J, Devarajan P* (2003) Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology* 14:2534–2543.
- [65] *Mueller C* (2006) Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney international. Supplement*:S16.
- [66] *Nash K, Hafeez A, Hou S* (2002) Hospital-acquired renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases* 39:930–936.
- [67] *Nieber K* (2008) Renin inhibitors: New hope for patients with hypertension. *Pharmazeutische Zeitung* 153:16–23.
- [68] *Onuigbo MA C* (2011) Can ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers be detrimental in CKD patients? *Nephron - Clinical Practice* 118:c407.
- [69] *Osswald H, Muhlbauer B, Schenk F* (1991) Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: An element of metabolic control of kidney function. *Kidney International*:S.
- [70] *Padia SH, Carey RM* (2013) AT2 receptors: Beneficial counter-regulatory role in cardiovascular and renal function. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology* 465:99–110.
- [71] *Persson PB* (2003) Renin: Origin, secretion and synthesis. *Journal of Physiology* 552:667–671.
- [72] *Persson PB., Hansell P, Liss P* (2005) Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney International* 68:14–22.
- [73] *Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR, JR* (2002) Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105:2259–2264.
- [74] *Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB* (1995) Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. *Kidney International* 47:254–261.
- [75] *Ruester C, Wolf G* (2006) Renin-angiotensin-aldosterone system and progression of renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 17:2985–2991.

- [76] Santos RA S, Ferreira AJ (2007) Angiotensin-(1–7) and the renin–angiotensin system. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 16:122–128.
- [77] Scheller B (2007) How to protect from contrast media-induced nephropathy? *Clinical Research in Cardiology* 96:125–129.
- [78] Schjoedt KJ (2011) The renin-angiotensin-aldosterone system and its blockade in diabetic nephropathy: main focus on the role of aldosterone. *Danish medical bulletin* 58.
- [79] Schoenefeld E, Hoewler S, Osada N, Torsello G (2011) Effectiveness of nephroprotection by the selection of contrast media used during vascular interventions in patients with chronic renal failure? Ist Nephroprotektion durch die Auswahl des Röntgen-Kontrastmittels im Rahmen von Gefäßinterventionen bei vorbestehender Niereninsuffizienz möglich? *Zentralblatt für Chirurgie - Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral- und Gefässchirurgie* 136:426–430.
- [80] Seeliger E, Becker K, Ladwig M, Wronski T, Persson PB., Flemming B (2010) Up to 50-fold increase in urine viscosity with iso-osmolar contrast media in the rat. *Radiology* 256:406–414.
- [81] Shavit L, Dolgoker I, Ivgi H, Assous M, Slotki I (2011) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of complications and mortality in patients undergoing non-cardiac major surgery. *Kidney and Blood Pressure Research* 34:116–124.
- [82] Simpson SA, Tait JF, Wettstein A, Neher R, v.Euw J, Schindler O, Reichstein T (1954) Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralocorticoids. *Experientia* 10:132–133.
- [83] Solomon R (2007) Contrast media nephropathy--how to diagnose and how to prevent? *Nephrology Dialysis Transplantation* 22:1812–1815.
- [84] Solomon R, Harrington JT, Pereira B, Levey AS., Singh A, Athienites N, King A (1998) Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney International* 53:230–242.
- [85] Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P (1994) Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *New England Journal of Medicine* 331:1416–1420.
- [86] Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, Cal M de, Corradi V, Virzi G, Ronco C (2010) NGAL: A biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International Urology and Nephrology* 42:141–150.
- [87] Spatz C, Saadulla L, Lapsiwala A, Parhizgar A, Ghahramani N (2012) Effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade therapy on incidence of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 6:432–436.
- [88] Steckelings UM, Paulis L, Namsolleck P, Unger T (2012) AT2 receptor agonists: Hypertension and beyond. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 21:142–146.

- [89] *Sudarsky D, Nikolsky E* (2011) Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease* 4:85–99.
- [90] *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. *New England Journal of Medicine* 343:180–184.
- [91] *Thomson KR., Varma DK.* (2010) Safe use of radiographic contrast media. *Australian Prescriber* 33:19–22.
- [92] *Toprak O* (2006) Angiotensin converting enzyme inhibitors and contrast-induced nephropathy. *Renal Failure* 28:99–100.
- [93] *Trenkwalder P* (2000) Arterial hypertension. Part 1: Definition, pathogenesis and diagnosis. *Arterielle hypertonie. Teil 1: Definition - pathogenese - diagnose. Internist* 41:41–55.
- [94] *Turgut F, Balogun RA, Abdel-Rahman EM* (2010) Renin-angiotensin-aldosterone system blockade effects on the kidney in the elderly: Benefits and limitations. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5:1330–1339.
- [95] *Wagner C, Kurtz A* (1998) Regulation of renal renin release. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 7:437–441.
- [96] *White WB* (2007) Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension: an update. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* 9:876–882.

## **7 Danksagung**

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Peter R. Mertens für die Überlassung des interessanten Themas der Dissertation sowie die Unterstützung bei der Umsetzung und die wertvollen Hinweise und Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt meiner Dissertationsbetreuerin Frau Dr. med. Melanie Kandulski. Für die wertvollen Diskussionen, die mir für diese Arbeit wichtige Anstöße gegeben haben sowie ihre fachliche als auch persönliche Unterstützung, die während der gemeinsamen Arbeitszeit stets vorhanden war.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Friedrich-Wilhelm Röhl vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg für die Beratung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Außerdem bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Silke Klose für die kritische Durchsicht meines Manuskriptes.

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen des Instituts für klinische Chemie und des nephrologischen Labors dafür bedanken, dass sie mich bei der Aufarbeitung meiner Proben sowie mit Rat und Tat unterstützt haben.

Meinem Mann danke ich von ganzem Herzen für seine Motivation, Geduld sowie für seine moralische und praktische Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation.

## 8 Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Einfluss von Kontrastmittel auf die Aldosteron-Synthese und Nierenfunktion unter medikamentöser Therapie**

in der Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. Peter R. Mertens und Frau Dr. med. Melanie Kandulski ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 07. September 2014

Anne Reich

## 9 Bildungsweg

### Persönliche Daten

Name	Reich, geb. Knochenmuß
Vorname	Anne
Geburtsdatum	23.07.1987
Geburtsort	Magdeburg
Familienstand	verheiratet, 1 Kind

### Schulbildung

1994 - 1998	Grundschule Barleben
1998 - 2007	Norbertusgymnasium Magdeburg, Abitur

### Hochschulausbildung

2007 - 2009	Studium der Humanmedizin, Universität Leipzig, 1. Staatsexamen
2009 - 2014	Studium der Humanmedizin, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, 2. Staatsexamen

### Praktische Ausbildung

8/2013 - 11/2013	Praktisches Jahr 1. Tertial: Innere Medizin, Klinikum Magdeburg
12/2012 - 5/2013	Elternzeit
6/2013 - 9/2013	Praktisches Jahr 2. Tertial: Gynäkologie & Geburtshilfe, Klinikum Magdeburg
10/2013 - 1/2014	Praktisches Jahr 3. Tertial: Chirurgie, Diakonissenkrankenhaus Leipzig

Magdeburg, 07. September 2014

Anne Reich

## 10 Anlagen

### 10.1. Mittelwertvergleich von Renin, Aldosteron und Cortisol im Zeitverlauf

#### Renin

	Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Renin 0'	17,1333	9	25,71702	8,57234
Renin 30'	15,1000	9	20,02898	6,67633
Renin 0'	21,4917	12	31,34232	9,04775
Renin 60'	19,1833	12	25,80616	7,44960
Renin 0'	23,2636	11	32,23552	9,71937
Renin 120'	27,4273	11	38,59099	11,63562
Renin 0'	23,2636	11	32,23552	9,71937
Renin 180'	25,5818	11	31,92437	9,62556
Renin 0'	21,4917	12	31,34232	9,04775
Renin 240'	23,7833	12	28,21534	8,14507

	T	df	Sig. (2-seitig)
Renin 0' - Renin 30'	1,047	8	,326
Renin 0' - Renin 60'	1,328	11	,211
Renin 0' - Renin 120'	-,874	10	,402
Renin 0' - Renin 180'	-,514	10	,618
Renin 0' - Renin 240'	-,521	11	,613

#### Aldosteron

	Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Aldosteron 0'	53,0045	11	33,29992	10,04030
Aldosteron 30'	40,5227	11	20,31397	6,12489
Aldosteron 0'	50,5392	12	32,87878	9,49129
Aldosteron 60'	33,7817	12	16,10636	4,64951
Aldosteron 0'	53,0045	11	33,29992	10,04030
Aldosteron 120'	31,6100	11	21,43098	6,46168
Aldosteron 0'	53,0045	11	33,29992	10,04030
Aldosteron 180'	29,6782	11	16,29292	4,91250
Aldosteron 0'	50,5392	12	32,87878	9,49129
Aldosteron 240'	29,2467	12	11,27840	3,25579

	T	df	Sig. (2-seitig)
Aldosteron 0' - Aldosteron 30'	1,926	10	,083
Aldosteron 0' - Aldosteron 60'	2,233	11	,047
Aldosteron 0' - Aldosteron 120'	2,641	10	,025
Aldosteron 0' - Aldosteron 180'	2,868	10	,017
Aldosteron 0' - Aldosteron 240'	2,678	11	,022

## Cortisol

	Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Cortisol 0'	601,0000	11	331,84635	100,05544
Cortisol 30'	617,0909	11	286,68814	86,43973
Cortisol 0'	599,9167	12	316,42533	91,34413
Cortisol 60'	502,8333	12	210,60425	60,79621
Cortisol 0'	631,0909	11	311,94437	94,05477
Cortisol 120'	456,3636	11	308,54960	93,03120
Cortisol 0'	631,0909	11	311,94437	94,05477
Cortisol 180'	387,6364	11	292,20208	88,10224
Cortisol 0'	599,9167	12	316,42533	91,34413
Cortisol 240'	341,9167	12	246,04082	71,02587

	T	df	Sig. (2-seitig)
Cortisol 0' - Cortisol 30'	-,317	10	,758
Cortisol 0' - Cortisol 60'	1,492	11	,164
Cortisol 0' - Cortisol 120'	2,302	10	,044
Cortisol 0' - Cortisol 180'	2,505	10	,031
Cortisol 0' - Cortisol 240'	3,066	11	,011

## 10.2. Mittelwertvergleich der Blutdruckwerte im Zeitverlauf

### Blutdruck systolisch

	Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
RR systolisch 0°	142,82	11	26,400	7,960
RR systolisch 30°	150,00	11	27,000	8,141
RR systolisch 0°	144,30	10	27,342	8,646
RR systolisch 60°	141,30	10	18,136	5,735
RR systolisch 0°	145,56	9	27,790	9,263
RR systolisch 120°	129,44	9	20,911	6,970
RR systolisch 0°	147,00	9	27,331	9,110
RR systolisch 180°	130,00	9	16,477	5,492
RR systolisch 0°	143,90	10	27,570	8,718
RR systolisch 240°	126,10	10	20,447	6,466

	T	df	Sig. (2-seitig)
RR systolisch 0° - RR systolisch 30°	-1,271	10	,233
RR systolisch 0° - RR systolisch 60°	,361	9	,727
RR systolisch 0° - RR systolisch 120°	3,478	8	,008
RR systolisch 0° - RR systolisch 180°	3,688	8	,006
RR systolisch 0° - RR systolisch 240°	4,191	9	,002

### Blutdruck diastolisch

	Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
RR diastolisch 0°	85,1000	10	11,96708	3,78432
RR diastolisch 30°	88,7000	10	14,25210	4,50691
RR diastolisch 0°	84,0000	9	12,14496	4,04832
RR diastolisch 60°	86,1111	9	13,93238	4,64413
RR diastolisch 0°	83,1250	8	11,98138	4,23606
RR diastolisch 120°	75,1250	8	10,26001	3,62746
RR diastolisch 0°	84,6250	8	13,47948	4,76572
RR diastolisch 180°	78,5000	8	13,95912	4,93530
RR diastolisch 0°	84,6667	9	12,60952	4,20317
RR diastolisch 240°	77,8889	9	12,99466	4,33155

	T	df	Sig. (2-seitig)
RR diastolisch 0° - RR diastolisch 30°	-,847	9	,419
RR diastolisch 0° - RR diastolisch 60°	-,550	8	,597
RR diastolisch 0° - RR diastolisch 120°	1,787	7	,117
RR diastolisch 0° - RR diastolisch 180°	1,073	7	,319
RR diastolisch 0° - RR diastolisch 240°	1,746	8	,119

### 10.3. Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen Renin und Aldosteron innerhalb der Subgruppen

Gruppe 2 (mäßige Veränderungen des Renins und Aldosterons)

	Renin 0'	Renin 30'	Renin 60'	Renin 120'	Renin 180'	Renin 240'
Aldoste- ron 0'						
Korrelation	-,997	1,000	-,944	-,768	-,758	-,772
Signifikanz	,050	.	,215	,442	,452	,438
N	3	2	3	3	3	3
Aldoste- ron 30'						
Korrelation	-,998	1,000	-,886	-,668	-,656	-,673
Signifikanz	,042	.	,307	,534	,544	,530
N	3	2	3	3	3	3
Aldoste- ron 60'						
Korrelation	,083	1,000	-,326	-,636	-,649	-,632
Signifikanz	,947	.	,788	,561	,551	,565
N	3	2	3	3	3	3
Aldoste- ron 120'						
Korrelation	*	*	*	*	*	*
Signifikanz						
N	3	2	3	3	3	3
Aldoste- ron 180'						
Korrelation	*	*	*	*	*	*
Signifikanz						
N	3	2	3	3	3	3
Aldoste- ron 240'						
Korrelation	,400	1,000	-,004	-,354	-,369	-,348
Signifikanz	,738	.	,997	,770	,760	,774
N	3	2	3	3	3	3

\* Keine Korrelationsanalyse möglich, da der Standardfehler der Differenz konstant ist.  
Signifikante Ergebnisse

	Mittelwert Renin
Mittel- wert	
Korrelation	-,997
Signifikanz	,047
Aldost. N	3

## Gruppe 3 (hohe Aldosteronausgangswerte)

	Renin 0'	Renin 30'	Renin 60'	Renin 120'	Renin 180'	Renin 240'
Aldoste- ron 0'						
Korrelation	,478	,500	,493	,510	,508	,633
Signifikanz	,522	,500	,507	,490	,492	,367
N	4	4	4	4	4	4
Aldoste- ron 30'						
Korrelation	-,929	-,936	-,935	-,939	-,944	-,964
Signifikanz	,071	,064	,065	,061	,056	,036
N	4	4	4	4	4	4
Aldoste- ron 60'						
Korrelation	-,590	-,563	-,581	-,551	-,596	-,605
Signifikanz	,410	,437	,419	,449	,404	,395
N	4	4	4	4	4	4
Aldoste- ron 120'						
Korrelation	-,310	-,279	-,300	-,265	-,319	-,360
Signifikanz	,690	,721	,700	,735	,681	,640
N	4	4	4	4	4	4
Aldoste- ron 180'						
Korrelation	-,313	-,282	-,303	-,268	-,322	-,360
Signifikanz	,687	,718	,697	,732	,678	,640
N	4	4	4	4	4	4
Aldoste- ron 240'						
Korrelation	-,411	-,381	-,398	-,368	-,402	-,341
Signifikanz	,589	,619	,602	,632	,598	,659
N	4	4	4	4	4	4

	Mittelwert Renin
Mittel- wert	
Korrelation	-,374
Signifikanz	,626
Aldost. N	4