

Diplomarbeit

**Einfluss intravenöser Hydrierung auf NT-proBNP in
einer kardiovaskulären Hochrisikogruppe**

eingereicht von

Klemens Weinhandl

Geb.Dat.: 12.10.1985

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik f. Innere Medizin, Abt. f. Nephrologie und

Hämodialyse/LKH – Univ. Klinikum Graz

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. med. univ. Jörg Horina

und

Ass. Dr. med. univ. Gernot Schilcher

Graz, 04. September 2012

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04. September 2012

Unterschrift

Danksagungen

Wenn man als Student vor die Aufgabe gestellt wird eine wissenschaftliche Arbeit zu verfassen, so weiß man zunächst nicht wo anfangen. Vor mittlerweile mehr als zwei Jahren hörte ich zufällig, dass ein studentischer Mitarbeiter für eine Studie unter der Leitung von Prof. Jörg Horina gesucht wird. Ich bewarb mich und kam in ein engagiertes Team das mich herzlich aufnahm. Aus den Daten dieser Studie entstand die hier vorliegende Arbeit.

Mein Dank gilt meinen Betreuern, Prof. Dr. Jörg Horina und Dr. Gernot Schilcher die mich bei der Erstellung dieser Arbeit angeleitet haben, mich in wissenschaftliches Arbeiten einführten und die Idee für die Erstellung dieser Arbeit hatten. Vielen Dank für die unkomplizierte und freundschaftliche Betreuung.

Danke sagen möchte ich auch den übrigen Mitarbeitern der „ANTI-CIN Study“ die mich in den vergangenen Jahren auf meinem Weg begleitet haben. Maria Berger für ihre Genauigkeit, ihre Flexibilität bei der Einteilung unserer Arbeitszeiten und ihr großes Engagement. Danke auch an Dr. Werner Ribitsch der telefonisch immer erreichbar und bei Fragen stets zur Stelle war.

Besonderer Dank gilt auch Mag.rer.nat. Dr.techn. Franz Quehenberger für seine Hilfe bei der Erstellung der Grafiken und der statistischen Auswertung. Dies wäre ohne seine Hilfe in dieser Form nicht möglich gewesen.

Vielen Dank auch an meine Eltern die mich in jeder Form immer unterstützt haben. Danke an meine Steffi die mich immer angespornt hat und mir hin und wieder auch mahnend zur Seite stand.

Vielen Dank! Ohne Unterstützung hätte ich diese Arbeit nicht schreiben können.

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	I
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	II
Diagrammverzeichnis	III
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	V
1 Einleitung	1
2 Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen (CIN)	2
2.1 Pathophysiologie.....	4
2.1.1 Adenosin.....	5
2.1.2 Prostaglandin	6
2.1.3 Endothelin.....	6
2.1.4 Stickstoffmonoxid	6
2.1.5 Reaktive Sauerstoffspezies	7
2.1.6 Osmotische Effekte der Kontrastmittel	7
2.1.7 Zytotoxische Effekte der Kontrastmittel	8
2.2 Risikofaktoren.....	9
2.3 Prävention des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens	10
2.3.1 Kontrastmittelwahl	11
2.3.2 Absetzen nephrotoxischer Medikamente.....	12
2.3.3 Medikamentöse und andere Möglichkeiten der CIN-Prophylaxe	13
2.3.4 Hydrierung.....	15
3 NT-proBNP	17
3.1 Physiologie des natriuretischen Peptids.....	17
3.1.1 Biosynthese und Aufbau.....	17
3.1.2 Sekretionsmechanismen	19
3.1.3 Funktion und Elimination	20
3.2 Klinische Anwendung.....	22
3.3 Einflussfaktoren auf NT-proBNP	23
3.4 NT-proBNP zur Abschätzung der Aktivität des RAS-Systems.....	25
3.5 NT-proBNP und der Volumenstatus.....	25
4 Hypothese	26
5 Studienaufbau	27
5.1 Ein- und Ausschlusskriterien	28
5.2 PatientInnenkollektiv	29

5.3	Durchgeführte Untersuchungen	31
6	Statistische Analyse	31
7	Resultate	32
7.1	Änderungen von NT-proBNP	32
7.2	Einflussfaktoren auf NT-proBNP	37
7.3	Änderung der eGFR nach Kontrastmittelgabe.....	40
7.4	AE/AR/SAE/SAR.....	40
8	Diskussion	41
9	Literaturverzeichnis.....	47

Glossar und Abkürzungen

ACE	angiotensin converting enzyme
AE	adverse events
ANP	atrial natriuretic peptide
AKI	akute kidney injury
AR	adverse reactions
BNP	brain or B-type natriuretic peptide
cGMP	cyclic guanosine monophosphate
CIN	contrast induced nephropathy
CNP	C-type natriuretic peptide
DNP	dendroaspis natriuretic peptide
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EP1-4	E- prostanoid receptor 1-4
ESUR	European Society of Urogential Radiology
GFR	glomerular filtration rate
HOCM	high osmolar contrast media
HWZ	Halbwertszeit
IOCM	isosmolar contrast media
LOCM	low osmolar contrast media
LVEF	left ventrikular ejection fraction
NO	Stickstoffmonoxid
NPR-A	natriuretic peptide receptor - A
NPR-B	natriuretic peptide receptor - B
NPR-C	natriuretic peptide receptor - C
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
PCI	percutaneous coronary intervention
PGE2	Prostaglandin E2
PTA	perkutane transluminale angiographie
RAS	Renin-Angiotensin-System
ROS	reaktive oxygen species
SAE	severe adverse events
SAR	severe adverse reactions
VNP	vasonatriin peptide

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1, Pathophysiologie der CIN	9
Abbildung 2, Genstruktur und Biosynthese von BNP.....	18
Tabelle 1, Risikofaktoren für CIN	10
Tabelle 2, nephrotoxische Medikamente.....	13
Tabelle 3, Regulatoren des BNP-Gens	20
Tabelle 4, Hydrierungsschema in Abhängigkeit vom Körpergewicht	27
Tabelle 5, PatientInnencharakteristika 1	29
Tabelle 6, Verteilung der eGFR	29
Tabelle 7, PatientInnencharakteristika 2	30
Tabelle 8, Angiographielokalisation	31
Tabelle 9, Einfluss der eGFR auf NT-proBNP Änderung.....	36
Tabelle 10, Einflussfaktoren auf NT-proBNP und NT-proBNP Änderung	37

Diagrammverzeichnis

Diagr. 1, Box-Plot Darstellung der eGFR aller StudienteilnehmerInnen.....	30
Diagr. 2, NT-proBNP vorher zu nachher im Streudiagramm.....	32
Diagr. 3, Box-Plot mit logarithmischer Darstellung der NT-proBNP-Änderung aller StudienteilnehmerInnen.....	32
Diagr. 4, Box-plot mit logarithmischer Darstellung der NT-proBNP Ausgangswerte sowie der Werte am Tag nach der Intervention	33
Diagr. 5, Streudiagramm des NT-proBNP Ausgangswerts in Relation zu eGFR.....	33
Diagr. 6, Streudiagramm des NT-proBNP Werts am Tag 1 in Relation zu eGFR	34
Diagr. 7, Streudiagramm der NT-proBNP Änderung in Relation zu eGFR.....	35
Diagr. 8, Box-plots der NT-proBNP Änderung in nach eGFR unterteilten Gruppen.....	36
Diagr. 9, NT-proBNP, abhängig von Diuretikaeneinnahme.....	38
Diagr. 10, NT-proBNP-Änderung, abhängig von Diuretikaeneinnahme.....	38
Diagr. 11, NT-proBNP Ausgangswerte, aufgeteilt in Gruppen in Abhängigkeit von ACE-Hemmer Einnahme.....	38
Diagr. 12, NT-proBNP-Änderung, aufgeteilt in Gruppen in Abhängigkeit von ACE-Hemmer Einnahme.....	38
Diagr. 13, NT-proBNP Ausgangswerte, aufgeteilt in Gruppen nach Geschlecht	39
Diagr. 14, NT-proBNP-Änderung, aufgeteilt in Gruppen nach Geschlecht	39
Diagr. 15, Vergleich von NT-proBNP Ausgangswert bei PatientInnen mit und ohne kardiologischer Intervention.....	39
Diagr. 16, Vergleich von NT-proBNP Änderung bei PatientInnen mit kardiologischer und ohne kardiologische Intervention	39
Diagr. 17, Box-plot Darstellung der eGFR am Tag nach der Kontrastmittelgabe	40

Zusammenfassung

Eine häufige Nebenwirkung bei Kontrastmittelapplikation ist das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen(CIN). Wichtigste prophylaktische Maßnahme ist die intravenöse Verabreichung von Flüssigkeit. Dabei besteht die Möglichkeit einer kardialen Volumsüberlastung. Insbesondere bei PatientInnen mit eingeschränkter kardialer oder renaler Funktion. Ziel dieser Arbeit war es anhand eines Surrogatparameters für die kardiale Funktion, NT-proBNP, zu zeigen, dass es auch bei renalen RisikopatientInnen nicht zu einer signifikanten Verschlechterung der kardialen Funktion, bedingt durch die Volumengabe, kommt.

Methodik: Von September 2010 bis April 2012 wurden PatientInnen, mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen eine intraarterielle Angiographie geplant war, in die „ANTI-CIN Study“ eingeschlossen. Aus dieser Studienpopulation wurden 80 PatientInnen so ausgewählt, dass die Stadien 2 bis 4 der chronischen Niereninsuffizienz repräsentiert sind. Es wurden sowohl vor der Intervention als auch am Tag danach Blutproben entnommen und NT-proBNP bestimmt. Vor der Intervention erhielten alle PatientInnen eine standardisierte körperlsgewichtsadaptierte Menge an physiologischer Natriumchloridlösung.

Ergebnisse: Die Studienpopulation bestand aus 35 Frauen und 45 Männern mit einer eGFR im Median von 49.62 ml/min/1,73m². Es wurde festgestellt, dass die eGFR mit den NT-proBNP Werten sowohl vor als auch nach der Intervention negativ korreliert. Bei den NT-proBNP Messungen vor und nach der Intervention lag keine signifikante Änderung vor (p=0,12). Bei einem Patienten kam es zu einer „adverse reaction“ in Form eines hohen Blutdrucks.

Schlussfolgerung: Die präinterventionelle Hydrierung mittels physiologischer Natriumchloridlösung stellt auch in der renalen Risikopopulation keine wesentliche Belastung für das kardiale System im Sinne einer Volumsüberladung dar. Eine körperlsgewichtsadaptierte Menge an Natriumchloridlösung kann daher auch in dieser Gruppe zur Prophylaxe des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens empfohlen werden.

Abstract

A common side effect of contrast media application is contrast media induced nephropathy (CIN). The most important prophylactic measure to prevent CIN is intravenous hydration using saline. Especially in patients with preexisting cardiac or renal insufficiency a certain risk of fluid overload is anticipated. The present thesis aimed to show that even in patients with chronic kidney disease (CKD) no fluid overload resulting in a decline in cardiac function occurs. NT-proBNP was used as a surrogate parameter to investigate this hypothesis.

Method: The study population was recruited from September 2010 until April 2012. Patients with impaired renal function scheduled for intra-arterial angiography were included in the “ANTI-CIN Study“. From this cohort 80 patients were selected. Selected patients had different levels of renal function (CKD 2 to 4) and a standardised body mass index. Blood samples were taken before and one day after angiography. NT-proBNP and serum creatinine were measured. Before angiography all patients received a standardised bodyweight based amount of saline 0,9% intravenously.

Results: The study population consisted of 35 women and 45 men with a median eGFR of 49.62 ml/min/1,73m². There was a negative correlation between eGFR and NT-proBNP values before and after angiography. There was no significant change in NT-proBNP before and after intervention (p=0,12). In one patient an “adverse reaction” (high blood pressure) occurred.

Conclusion: Pre-interventional hydration using a sodiumchloride solution based regimen is not associated with a noteworthy impairment of cardiac function. Even in patients with chronic kidney disease no significant rise in the surrogate parameter NT-proBNP was found. Therefore a standardised bodyweight based amount of saline 0,9% can be suggested even in patients with impaired renal function.

1 Einleitung

Das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen (CIN) ist eine der häufigsten Komplikationen nach Kontrastmittelgabe bei Computertomographie oder Angiographie. Patienten, an welchen derartige Untersuchungen durchgeführt werden, sind häufig älter, haben eine eingeschränkte Nierenfunktion und damit ein erhöhtes Risiko ein Kontrastmittel induziertes Nierenversagen zu erleiden.

Die einzige derzeit allgemein anerkannte Präventionsmaßnahme ist eine ausreichende periinterventionelle Hydrierung des Patienten. Die meisten Autoren bevorzugen eine intravenöse Volumengabe. Die empfohlene Menge sowie der Zeitpunkt der Applikation variieren jedoch (Stacul et al. 2011). Diese Volumengabe beinhaltet zumindest theoretisch, das Risiko einer kardiovaskulären Belastung durch eine Steigerung der Vorlast. Bei PatientInnen mit eingeschränkter kardialer und/oder renaler Funktion wird in der klinischen Routine davon ausgegangen, dass durch die intravenöse Volumengabe Komplikationen im Sinne einer akuten Herzinsuffizienz und deren Symptome auftreten können. Bei gefährdeten Patienten wird daher häufig auf eine ausreichende Hydrierung verzichtet, auch wenn diese, beispielsweise zur Prophylaxe eines CIN, als sinnvoll zu erachten wäre.

Ziel dieser Arbeit ist es zu zeigen, dass es auch bei kardiovaskulären Risikopatienten zu keiner klinisch relevanten kardialen Volumsbelastung durch eine isolierte präinterventionelle, intravenöse Flüssigkeitsgabe kommt. Dies wird anhand von Veränderungen des Surrogat-Parameters „N-terminal pro-brain natriuretic Peptide (NT-proBNP)“ im Verlauf vor und nach der prophylaktischen intravenösen Volumengabe untersucht.

In den folgenden Kapiteln wird das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen näher vorgestellt. Pathophysiologie und alternative Präventionsmaßnahmen werden besprochen. In Folge wird näher auf das natriuretische Peptid, BNP, und dessen Spaltprodukt NT-proBNP eingegangen. Sekretionsmechanismen, Funktion und klinische Anwendungsmöglichkeiten werden erläutert. Dadurch soll besseres Verständnis und ein tieferer Einblick in den praktischen Teil dieser Arbeit ermöglicht werden.

2 Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen (CIN)

Das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen, auch Kontrastmittel-Nephropathie genannt, ist eine der bedeutendsten Komplikationen nach Kontrastmittelgabe. Bei einem Nierenversagen kommt es zu einer Einschränkung oder zum Verlust der Nierenfunktionen. Auch wenn die Niere viele Funktionen hat, so sind nur zwei, nämlich die Urinproduktion und die Fähigkeit der Niere wasserlösliche Abfallstoffe aus dem Kreislauf zu entfernen, klinisch relevant für die Beurteilung der Funktion (Bellomo, Kellum & Ronco 2004). Dementsprechend stützen sich die beiden anerkanntesten Kriterien zur Diagnostik einer akuten Nierenschädigung (AKI), um eine solche handelt es sich auch beim kontrastmittelinduzierten Nierenversagen, auf diese beiden Funktionen. Die Fähigkeit der Niere, Abfallstoffe zu eliminieren, hängt eng mit ihrer Fähigkeit zusammen, das Blut zu filtern. Je mehr Blut gefiltert werden kann, desto mehr Schadstoffe können aus dem Körper entfernt werden und desto mehr Primärharn entsteht. Die Menge an produziertem Primärharn wird mittels der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) angegeben. Da in der klinischen Routine die Menge des Primärharns nicht direkt bestimmt werden kann, wird die Clearance einer körpereigenen Substanz (Kreatinin) bestimmt. Unter Clearance versteht man die Fähigkeit der Niere einen bestimmten Stoff innerhalb einer bestimmten Zeit aus der Blutbahn zu entfernen. Liegt eine normale Nierenfunktion vor, so wird Kreatinin konstant ausgeschieden und kann nicht akkumulieren. Je schlechter die Nierenfunktion, umso mehr Kreatinin kann bei einer Blutabnahme gemessen werden. Da Kreatinin ein körpereigenes Muskelabbau-Produkt ist und nicht bei allen Menschen in der gleichen Menge vorliegt, hängt die Kreatinin-Blutkonzentration nicht nur von der Nierenfunktion, sondern auch von Alter, Geschlecht, ethnischen und anderen Faktoren ab. Dem muss bei der Betrachtung des Kreatininwerts Rechnung getragen werden. Unter Anwendung diverser Formeln kann man mit Hilfe des Serumkreatininwerts eine geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) errechnen. Eine der am häufigsten angewendeten Formeln ist die MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-Formel.(Levey et al. 1999) Je nach verwendeter Definition liegt eine AKI dann vor, wenn das Serumkreatinin um das ein- bis zweifache oder um mehr als 0,3mg/dl steigt, die eGFR um mehr als 25 Prozent abnimmt oder die Urinmenge 0,5ml/kg Körpergewicht pro Stunde für 6 Stunden unterschreitet. Akut bezieht sich hierbei, wiederum je nach Definition, auf einen Zeitraum von 48 Stunden oder einer Woche (Bellomo et al. 2004, Mehta et al. 2007).

Analog dazu werden auch in Bezug auf das Kontrastmittelinduzierte Nierenversagen ähnliche Definitionen verwendet. Besonderes Augenmerk wird hierbei vor allem auf den zeitlichen Zusammenhang zwischen Kontrastmittelgabe und Anstieg des Serumkreatinins gelegt. Die meisten Definitionen sehen diesen als gegeben an, wenn sich die Nierenfunktion innerhalb der ersten 24 bis 72 Stunden nach Kontrastmittelgabe verschlechtert (McCullough 2008). Während bei der allgemeinen Definition der AKI, vor allem beim schweren akuten Nierenversagen z. B. eines Intensiv-Patienten, die Urinmenge eine entscheidende Rolle spielt, ist diese bei der Diagnose der Kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung von untergeordneter Bedeutung. Dies liegt in erster Linie daran, dass es meist zu keiner Oligurie kommt und diese daher auch nicht zur Diagnosestellung herangezogen werden kann.

In der Anti-CIN Study (Schilcher et al. 2011), aus der die Daten für diese Arbeit stammen, wird die Kontrastmittelneuropathie durch einen Anstieg um 25 Prozent vom Ausgangswert des Serumkreatinins innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe definiert.

Die Inzidenz variiert je nach untersuchter Population, Indikation für die Kontrastmittelgabe und verwendeter Definition zwischen ungefähr einem Prozent bei der Normalbevölkerung und fünfzig Prozent in mancher Subgruppe (Parfrey 2005). Personen, die an Diabetes, Niereninsuffizienz, Flüssigkeitsmangel Herzinsuffizienz oder Proteinurie leiden, haben ein erhöhtes Risiko. Auch eine Komplikation während des Eingriffs führt zu gehäuft auftretender CIN. Dass aufgrund der CIN eine Dialyse notwendig wird, ist bei weniger als 1 Prozent der Patienten der Fall (Parfrey 2005, McCullough, Sandberg 2003, McCullough, Sandberg 2003, Rihal et al. 2002, McCullough et al. 1997).

Bei den meisten Patienten mit CIN ist die Einschränkung der Nierenfunktion reversibel. Die höchsten Serumkreatininwerte werden um den 3. bis 5. Tag gemessen und erreichen typischer Weise nach 7 bis 10 Tagen wieder die Ausgangswerte (Waybill, Waybill 2001, Barrett, Parfrey 2006). Wie bereits erwähnt wird eine Dialysetherapie in weniger als 1 Prozent der Fälle notwendig. Die Daten schwanken hier zwischen 0,3 und 0,6 Prozent und beziehen sich auf Patienten nach PCI (Percutaneous Coronary Intervention). Anders als bei den für diese Arbeit verwendeten Daten wurden bei den meisten Studien nicht nur Patienten mit elektiven Eingriffen eingeschlossen. Man kann davon ausgehen, dass bei elektiven Eingriffen die Wahrscheinlichkeit für eine schwerwiegende Nierenschädigung

geringer ist. Andererseits wurden in die hier vorliegende Studie groÙteils Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen.

Auch wenn die häufige Komplikation CIN nur selten solch schwere AusmaÙe annimmt, so scheint eine Nierenfunktionsverschlechterung nach Kontrastmittelgabe zumindest prognostisch relevant zu sein.

1996 wurde in einer Studie an 16.000 Patienten festgestellt, dass bei Patienten, bei welchen nach Kontrastmittelgabe ein Serumkreatininanstieg offensichtlich wurde, ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko vorlag (Parfrey 2005, Levy, Viscoli & Horwitz 1996). Während in der Gruppe ohne relevanten Serumkreatininanstieg die Mortalitätsrate bei 7 Prozent lag, betrug diese in der nierengeschädigten Gruppe 34 Prozent. In anderen Studien wurden ähnliche Ergebnisse festgestellt (Rihal et al. 2002, McCullough et al. 1997, Gruberg et al. 2000). Ob die erhöhte Mortalitätsrate in direktem Zusammenhang mit der eingeschränkten Nierenfunktion steht oder ob andere Faktoren die Niere schädigen und das Mortalitätsrisiko erhöhen, ist nicht restlos geklärt. Nichtsdestotrotz erscheint es wesentlich das Risiko für eine kontrastmittelinduzierte Nephropathie, wenn möglich, zu reduzieren.

2.1 Pathophysiologie

Die Pathogenese der kontrastmittelinduzierten Nierenversagens scheint, auch wenn bereits viele diesbezügliche Studien veröffentlicht wurden, noch nicht restlos geklärt. Unterschiedliche Mechanismen stehen im Verdacht dieses auszulösen. Generell kann zwischen direkt toxischer und ischämischer Schädigung durch Verminderung der Sauerstoffversorgung unterschieden werden. In Bezug auf den Blutfluss führen Kontrastmittel initial zu einer Blutfluss Zunahme, gefolgt von einer Vasokonstriktion (Nygren 1992).

Physiologisch werden rund 20 bis 25 Prozent des Herzzeitvolumens für die Durchblutung der Niere zur Verfügung gestellt. Angesichts der geringen Größe der Nieren gehören diese somit zu den am besten durchbluteten Organen des menschlichen Körpers.

Allerdings verteilt sich diese Blutmenge nicht gleichmäßig auf das gesamte Organ. Während die Nierenrinde besser durchblutet wird als selbst der Herzmuskel bei starker Belastung, erhält das Nierenmark nur einen Bruchteil dieser Blutmenge. Verstärkt wird diese Problematik durch die Versorgung des Marks mittels der in Schleifen verlaufenden

Vasa recta. Diese Schleifen sind notwendig, damit die hohe Osmolarität des Nierenmarks, welche zur Harnkonzentration benötigt wird, erhalten bleibt. Allerdings führt diese Anordnung auch dazu, dass im Mark benötigte Stoffe, zum Beispiel Sauerstoff, dieses nur erschwert erreichen. Damit es auch bei Durchblutungsstörungen, etwa bei einem Blutdruckabfall, nicht sofort zum Absterben von Zellen kommt, gibt es diverse Mediatoren, die dies verhindern sollen. Zu den wichtigsten, die auch in der Pathophysiologie der CIN eine Rolle spielen, zählen Adenosin, Prostaglandin E₂, Endothelin und Stickstoffmonoxid (NO) (Pohl 2011, Pohl 2011, Brezis, Rosen 1995, Lang 2011).

Auch in aktuellen Review-Arbeiten über die Pathophysiologie der kontrastmittelinduzierten Nephropathie werden diese Mechanismen besprochen (Tumlin et al. 2006, Tumlin et al. 2006, Persson, Hansell & Liss 2005, Wong et al. 2012).

2.1.1 Adenosin

Adenosin gilt in der Niere, anders als in anderen Geweben, als Vasokonstriktor und war deswegen im Verdacht, an der Pathogenese beteiligt zu sein. Ein diesen Verdacht erhärtendes Indiz ist, dass es bei Kontrastmittelgabe vermehrt zu ATP-abhängigen tubulären Transportprozessen kommt und dadurch auch vermehrt Adenosin gebildet wird. In einer Studie wurde festgestellt, dass bei an Diabetes Mellitus Erkrankten, welche ein erhöhtes CIN-Risiko haben, die Adenosinsensibilität gesteigert ist. Es wurde hypothesisiert, dass Adenosinrezeptorblocker die Entstehung einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie verhindern könnten (Pflueger et al. 2000). Allerdings bestätigte sich diese in die Adenosinrezeptorblocker gesetzte Hoffnung nicht. In Versuchen stellte sich heraus, dass Adenosinrezeptoren nicht an der Vasokonstriktion nach Kontrastmittelgabe beteiligt sind und Adenosinrezeptorblocker die Abnahme der renalen Durchblutung nach Kontrastmittelgabe, zumindest bei Versuchen an Ratten, nicht verhindern können (Liss et al. 2004, Oldroyd et al. 2000). Auch die Rolle des Adenosin als Vasokonstriktor in der Niere wird nun differenzierter gesehen, da es im Nierenmark scheinbar zu einer Vasodilatation führt und so der Entstehung einer CIN möglicherweise sogar entgegen wirkt (Hansen et al. 2005).

2.1.2 Prostaglandin

Prostaglandin E₂ (PGE₂) wirkt über 4 verschiedene Rezeptoren (EP1-4) in unterschiedlichster Weise an der Niere. Vasokonstriktion, Vasodilatation, Hemmung der Natriumresorption oder auch die Reninfreisetzung werden, je nach Rezeptor, induziert (Breyer, Breyer 2000). Kommt es nach Kontrastmittelgabe zu einer Verringerung der renalen Durchblutung, so geht dies Hand in Hand mit geringeren Mengen an PGE₂ und NO. Dies konnte im Tierversuch an Ratten nachgewiesen werden (Myers et al. 2006). Neben seiner Wirkung an sich ist Prostaglandin auch Ausgangsprodukt von Prostacyclin. Dieses ist ein potenter Vasodilatator. Pharmakologisch genutzte Prostacyclin-Analoga hatten in Studien einen protektiven Effekt in der CIN Prophylaxe (Spargias et al. 2009).

2.1.3 Endothelin

Kontrastmittelgabe führt zu erhöhten Plasma-Endothelinspiegeln und bringt dadurch Endothelin in den Verdacht, an der Pathogenese der CIN beteiligt zu sein (Klause et al. 1998). Ein weiterer Aspekt, der diesen Verdacht erhärten könnte, ist das Vorliegen erhöhter Endothelinspiegel im Harn von PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion, bedingt durch vermehrte Freisetzung und/oder reduzierte Ausscheidung bei eingeschränkter Nierenfunktion (Fujisaki et al. 2003).

Endothelin kann sowohl Vasokonstriktion als auch Vasodilatation verursachen. Dies wird bedingt durch eine Aktivierung des Endothelinrezeptors A oder des Endothelinrezeptors B. Während eine Hemmung beider Rezeptoren mit einem höherem Serumkreatininanstieg nach Kontrastmittelgabe verbunden ist, scheint eine alleinige Blockade der Endothelin A Rezeptoren Hypoxie im Nierenmark nach Kontrastmittelgabe zu mildern. Allerdings dürfte dies nicht mit einer verbesserten Durchblutung im Zusammenhang stehen, sondern mit einem verringerten Sauerstoffverbrauch, bedingt durch Blockade der Na⁺/K⁺-ATPase und dadurch geringerer Natriumrückresorption im Tubulussystem (Liss et al. 2003).

2.1.4 Stickstoffmonoxid

Sowohl die durch Adenosin, als auch die durch Endothelin hervorgerufene Vasodilatation basiert auf Stickstoffmonoxid (NO). Neben seiner Funktion als Vasodilatator reduziert NO die Natriumrückresorption und somit auch den Sauerstoffbedarf der Epithelzellen im Tubulussystem (Cowley et al. 2003). Dass NO eine wichtige Rolle in der Entstehung der

CIN spielt, untermauert auch ein Experiment an Ratten. Normalerweise muss bei Tierexperimenten eine erhebliche Vor-Schädigung der Nieren hervorgerufen werden, damit es nach Kontrastmittel-Gabe zu einer CIN kommt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass ein Hemmstoff der NO-Synthese in Kombination mit einem NSAR ausreichen, um eine Nierenschädigung nach Kontrastmittelgabe auszulösen (Agmon et al. 1994). Dieses Experiment weist auf die wichtige Rolle von NO und Prostaglandin, das durch die NSAR-Gabe gehemmt wurde, hin.

2.1.5 Reaktive Sauerstoffspezies

Als reaktive Sauerstoffspezies (ROS) werden Sauerstoffverbindungen bezeichnet, die aufgrund ihrer chemischen Struktur besonders leicht mit umliegenden Molekülen reagieren. Zu den wichtigsten zählen das Superoxidradikalanion ($O^{\cdot -}$) und Hydroxylradikal (OH^{\cdot}). Aufgrund ihrer ausgeprägten Reaktivität können diese Substanzen Schäden an der DNS, Proteinen oder Fettsäuren verursachen.

Zwar besitzt der menschliche Körper Abwehrmechanismen gegen ROS, allerdings können diese nur eine gewisse Anzahl ROS neutralisieren. ROS sind ein normales Stoffwechselprodukt, treten jedoch bei chronischem Nierenversagen und Diabetes (Risikofaktoren für CIN) gehäuft auf. In Bezug auf CIN sind ROS möglicherweise für eine Deaktivierung von NO als Vasodilatator verantwortlich. Es konnte gezeigt werden, dass eine Herabsetzung der eGFR nach Kontrastmittelgabe durch Reduzierung der ROS Produktion abgeschwächt werden konnte (Wong et al. 2012, Katholi et al. 1998).

2.1.6 Osmotische Effekte der Kontrastmittel

Kontrastmittel können anhand ihrer Eigenschaften in unterschiedliche Gruppen aufgeteilt werden. Eine Möglichkeit ist die Einteilung in Abhängigkeit von der Osmolarität des Kontrastmittels. Unter Osmolarität versteht man die Eigenschaft jedes einzelnen in Wasser gelösten Teilchens, Wasser zu binden. Das heißt, je höher die Konzentration der Teilchen in einer Flüssigkeit, desto mehr Flüssigkeit wird aus der Umgebung angezogen. Dies trifft jedoch nur dann zu, wenn die Bewegungsfreiheit der Teilchen, zum Beispiel durch eine Zell-Membran, im Gegensatz zu der des Wassers, eingeschränkt ist.

Die älteste Generation der Kontrastmittel hat eine deutlich höhere Osmolarität als Blutplasma. Diese Substanzen werden daher als hoch osmolare Kontrastmittel (HOCM) bezeichnet. Eine diesbezügliche Theorie zur Pathogenese der CIN lautet, dass HOCM

renal ausgeschieden werden und aufgrund ihrer hohen Osmolarität eine forcierte Diurese mit daraus resultierender Exsikkose verursachen. Dies wiederum hat zur Folge, dass das tubuloglomeruläre Feedback System aktiviert wird. Dieses kann die Durchblutung der Glomerula reduzieren und wird aktiviert, wenn das Tubulussystem nicht genügend Natriumchlorid resorbiert und daher der Natriumchloridgehalt an der Macula densa ansteigt. Vermittelt wird die dafür nötige Vasokonstriktion durch Adenosin (Wong et al. 2012). Es erscheint allerdings unwahrscheinlich, dass ausschließlich dieser Mechanismus an der eGFR-Reduktion nach Kontrastmittelgabe beteiligt ist. Eine Blockierung des den Natriumchloridgehalt messenden Transporters an der Macula densa mit Furosemid, hat keinen Einfluss auf die eGFR-Reduktion (Persson, Hansell & Liss 2005, Solomon et al. 1994).

Der oben beschriebene Effekt hat eine Verringerung des osmotischen Gradienten zwischen Primärharn und Tubuluszellen als Ursache. Dies führt dazu, dass parazelluläre osmotische bedingte Resorption nicht mehr in gewohntem Maße stattfinden kann und vermehrt Natriumchlorid in weiter distal liegenden Tubulusabschnitten aktiv aufgenommen werden muss. Dies führt dazu, dass vermehrt Sauerstoff benötigt wird und Hypoxie entsteht, auch wenn Kontrastmittel zu einer vermehrten Durchblutung des Nierenmarkes führen (Persson, Hansell & Liss 2005, Agmon et al. 1994).

2.1.7 Zytotoxische Effekte der Kontrastmittel

Dass Kontrastmittel auf Tubulusepithelzellen toxisch wirken, ist schon lange bekannt. Man leitete dies daraus ab, dass nach Kontrastmittelgabe vermehrt verschiedene Proteine und Enzyme im Harn gefunden wurden. Diese sind unspezifische Indikatoren für einen tubulären Schaden (Barrett 1994).

Einen direkten Nachweis für deren Toxizität fanden Hardiek et al. 2001 (Hardiek et al. 2001). Bei ihrem in vitro durchgeführten Experiment wurden proximale Tubuluszellen aus Schweinen Kontrastmittel ausgesetzt. Zwar kam es zu keinem Absterben der Zellen aufgrund der Kontrastmittelexposition, aber es konnte eine deutliche Abnahme der zellulären Proliferation, sowie der mitochondrialen Funktion beobachtet werden. Interessant ist auch, dass nach Entfernung des Kontrastmittels die Mitochondrien ihre Funktion wieder aufnahmen. Dies wäre auch im Einklang mit der klinischen Beobachtung an Patienten, dass die Einschränkung der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe meist reversibel ist

In Abbildung 1 werden die verschiedensten Aspekte der Pathophysiologie des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens zusammengefasst.

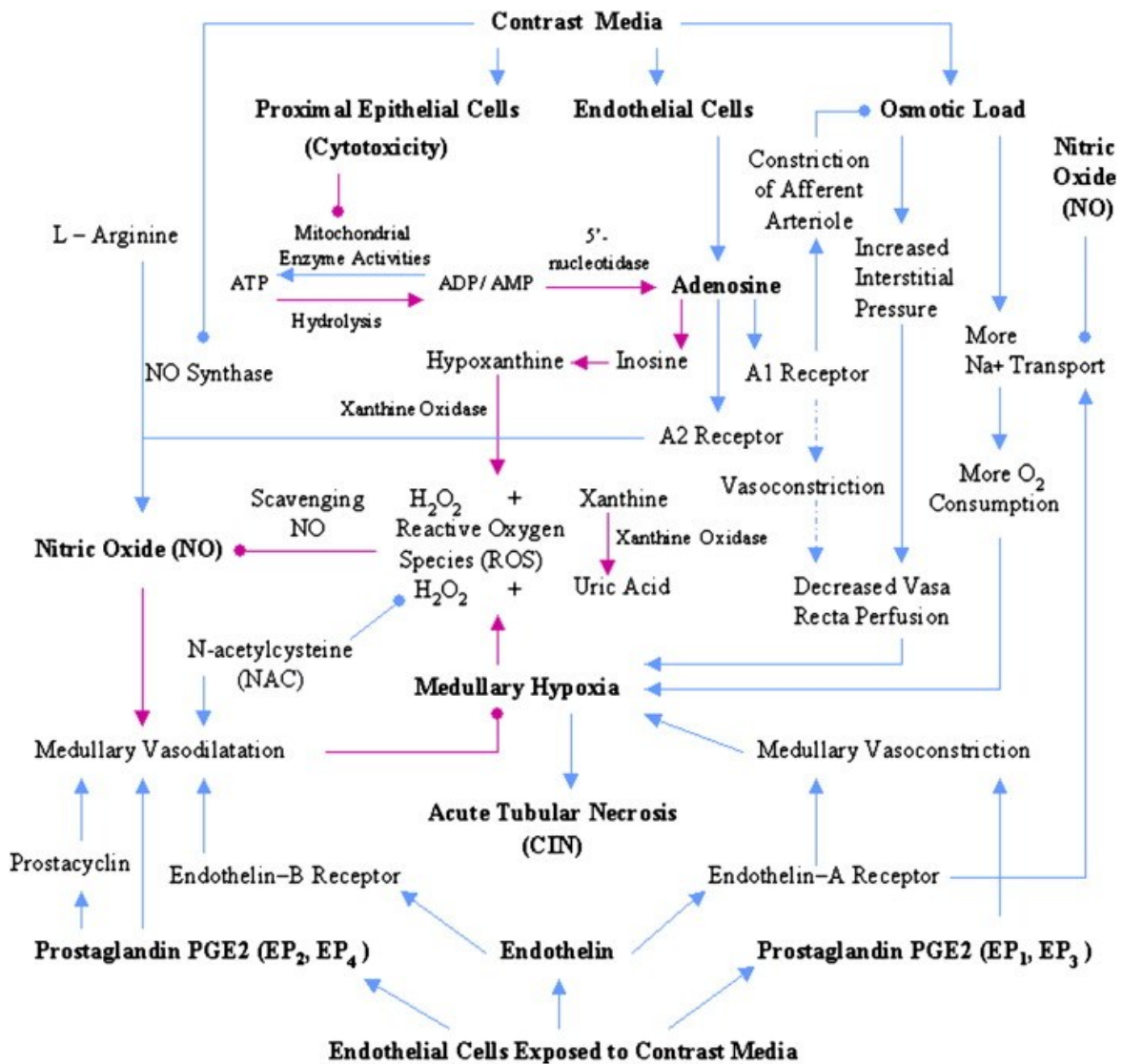


Abbildung 1, Pathophysiologie des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens (Wong et al. 2012)

2.2 Risikofaktoren

Da das kontrastmittelinduzierte Nierenversagen in der Normalbevölkerung nur sehr selten auftritt, wird im Normalfall auch keine Prophylaxe empfohlen. Bei Personen mit erhöhtem Risiko ist diese jedoch sehr wohl notwendig. Welche Faktoren als Risiko diskutiert werden, ist in der folgenden Liste der „European Society of Urogenital Radiology“ (ESUR) angeführt (Stacul et al. 2011).

Mögliche Risikofaktoren für Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen	
PatientInnen bezogene Risikofaktoren	• eGFR vor dem Eingriff kleiner als 60 ml/min/1.73 m ²
	• Diabetische Nephropathie
	• Dehydration
	• Herzinsuffizienz (NYHA Grad 3-4) und niedrige LVEF
	• Rezenter Myokardinfarkt (<24 h)
	• Intraaortale Ballonpumpe
	• Periinterventionelle Hypotension
	• Niedriger Hämatokrit
	• Alter über 70
	• Einnahme nephrotoxischer Medikamente
	• vorbestehendes akutes Nierenversagen
	Eingriffs- bezogene Risikofaktoren
• Kontrastmittel mit hoher Osmolarität	
• Große Kontrastmittelmenge	
• mehrere Kontrastmittelapplikationen innerhalb weniger Tage	

Tabelle 1, Risikofaktoren für Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen (Stacul et al. 2011)

2.3 Prävention des Kontrastmittelinduzierten Nierenversagens

Wichtig ist die Prävention besonders bei PatientInnen mit erhöhtem Risiko. Dazu gehören auch ein sorgfältiges Abwiegen der Indikationsstellung und die Suche nach alternativen Methoden. Wie bereits im Kapitel über die Pathophysiologie der Kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung zu lesen, gibt es unterschiedlichste Mechanismen, die eine Rolle spielen und an denen diverse Medikamente angreifen können. Allerdings empfiehlt die „European Society of Urogenital Radiology“ (ESUR) in ihren aktuellen „Guidelines“ nur Hydrierung zur Prophylaxe der CIN (Stacul et al. 2011). Allerdings können auch andere Maßnahmen dazu beitragen, das Risiko für eine CIN zu reduzieren.

2.3.1 Kontrastmittelwahl

Seit der Entwicklung der ersten intravaskulär anwendbaren Kontrastmittel vor mehr als 80 Jahren wurden diese beständig weiterentwickelt, so dass heute eine Fülle jodhaltiger Substanzen zur Anwendung als Kontrastmittel zur Verfügung steht (Grainger 1982). Neben der bereits erwähnten Osmolarität unterscheiden sich Kontrastmittel auch in der Molekülstruktur (monomere oder dimere Kontrastmittel) und Ionizität, sowie durch Viskosität und Jodgehalt.

Lange Zeit galt die erhöhte Osmolarität der Kontrastmittel als Hauptgrund für CIN und andere Nebenwirkungen, bedingt durch rasche Flüssigkeits- und Elektrolytverschiebungen. Daher wurde intensiv an der Entwicklung von Kontrastmitteln mit niedriger Osmolarität geforscht. Die neue Generation nieder-osmolarer Kontrastmittel (LOCM) konnte das Risiko der Entstehung einer CIN zwar reduzieren, aber nicht vollständig eliminieren. Allerdings haben LOCM immer noch eine höhere Osmolarität als Plasma, sodass die Entwicklung von Kontrastmitteln mit derselben Osmolarität wie Plasma (Isosmolar Contrast Media) als großer Schritt gefeiert wurde (Tumlin et al. 2006).

In ersten Studien wurde eine ähnliche Wahrscheinlichkeit für CIN wie bei niedrig osmolaren Kontrastmitteln festgestellt. 2003 erschien jedoch eine Arbeit, in der bei RisikopatientInnen ein niedrigeres CIN Risiko als bei der Verwendung von isoosmolaren Kontrastmitteln beschrieben wurde (Aspelin et al. 2003). Mehrere Folgestudien brachten kontroverielle Ergebnisse, so dass von Seiten der ESUR nicht-ionische nieder- oder iso-osmolare Kontrastmittel empfohlen werden (Stacul et al. 2011). Manche Studienautoren erstellten die Hypothese, dass IOCM sogar schlechter als LOCM sind, da es sich bei ersteren um dimere Moleküle mit 2 Benzol-Ringen handelt, welche visköser sind. Dies führt ihnen zufolge zu schlechterer Durchblutung und zu erhöhter Viskosität im Tubulussystem. Die längere Exposition der Tubuluszellen mit dem Kontrastmittel führt zu einem Ödem des Epithels und zur Verlegung des Tubulussystems (Persson, Hansell & Liss 2005).

Die Frage, ob die applizierte Kontrastmittelmenge in Relation zum Risiko einer CIN steht, konnte lange Zeit nicht klar beantwortet werden (Barrett 1994). Mittlerweile gilt dieser Zusammenhang jedoch als gesichert. Das CIN Consensus Working Panel (Davidson et al. 2006) geht davon aus, dass Mengen von mehr als 100ml Kontrastmittel, unabhängig vom Körpergewicht, mit einem höheren Risiko behaftet sind. Festgehalten wird aber, dass auch

kleine Dosen von 30 ml CIN auslösen können. Auch das ESUR nennt große Kontrastmitteldosen als eigenständigen Risikofaktor in der Anwendung von Kontrastmitteln (Stacul et al. 2011).

In die hier vorliegende Arbeit wurden PatientInnen mit koronarer, peripherer oder renaler intraarterieller Angiographie eingeschlossen. Je nachdem, welche Region dargestellt werden soll, muss das Kontrastmittel in unterschiedliche Gefäße appliziert werden. Bei Verwendung zur Darstellung der Herzfunktion (Ventrikulographie) sowie zur Darstellung der Nierenarterien wird das Kontrastmittel proximal des Abganges der Nierenarterien appliziert und erreicht dadurch die Niere auf direktem Weg. Bei Anwendung in peripheren/distalen Arterien, z.B. im Rahmen einer „Schrittangiographie“, wird das Kontrastmittel distal der Nierenarterien appliziert und kann - gegen den Blutstrom - die Niere nicht direkt erreichen. Auch bei der isolierten Koronar-Angiographie werden die Koronarien direkt „aufgespritzt“. Das Kontrastmittel durchströmt den Kapillar-Kreislauf, passiert dann den Lungenkreislauf und gelangt erst nach dieser Passage verdünnt in die Nieren. Daraus ergibt sich möglicherweise eine geringere Toxizität des Kontrastmittels. So gesehen wäre eine distale arterielle Applikation mit einer venösen zu vergleichen. Zwar gibt es zu dieser Fragestellung keine konklusiven, vergleichenden Studien, dennoch wird die direkt arterielle Applikation, im Gegensatz zur venösen, von den meisten Autoren als risikoreicher angesehen (Stacul et al. 2011).

2.3.2 Absetzen nephrotoxischer Medikamente

Auch wenn klinische Daten in Bezug auf nephrotoxische Medikamente und das CIN-Risiko weitgehend fehlen, legen experimentelle Erkenntnisse das Absetzen gewisser Medikamente nahe. Generell sollten Medikamente mindestens 24 Stunden vor Kontrastmittelgabe abgesetzt werden.

Auch wenn die Liste nephrotoxischer Medikamente sehr lang ist, können häufig nicht alle abgesetzt werden, da bei manchen ein Fehlen der Medikamente größere Schäden anrichten kann. Fortgesetzt werden sollen ACE-Hemmer, Schleifendiuretika und kleine Dosen an NSAR um die Plättchenaggregation zu verhindern. Nicht nephrotoxisch, aber trotzdem abgesetzt werden sollte Metformin, da dieses bei eingeschränkter Nierenfunktion kumuliert und zu Laktatazidose führen kann (Stacul et al. 2011, McCullough 2008).

Wirkstoffe	Mechanismus
NSAR	akute und chronische interstitielle Nephritis, veränderte intraglomeruläre Hämodynamik, Glomerulonephritis
Clopidogrel	thrombotische Mikroangiopathie
Amphotericin B	zytotoxischer Effekt auf Tubuluszellen
Antibiotika(Sulfonamide, Vancomycin, Betalaktam AB, Aminoglykoside, Chinolone)	zytotoxischer Effekt auf Tubuluszellen, akute Interstitielle Nephritis
Acyclovir	akute interstitielle Nephritis, Kristallnephropathie
Calcineurin inhibitoren (Cyclosporine, Tacrolimus)	chronische interstitielle Nephritis, veränderte intraglomeruläre Hämodynamik, thrombotische Mikroangiopathie
Protonenpumpenhemmer	akute interstitielle Nephritis
Schleifendiuretika	akute interstitielle Nephritis
Allopurinol	akute interstitielle Nephritis

Tabelle 2, ausgewählte nephrotoxische Medikamente und ihre Wirkung auf die Niere (Naughton 2008)

2.3.3 Medikamentöse und andere Möglichkeiten der CIN-Prophylaxe

Auch wenn es diesbezüglich keine einheitlichen Empfehlungen gibt, so sollen hier kurz die vielversprechendsten Möglichkeiten erwähnt werden.

N-Acetylcystein(NAC):

Aufgrund der Arbeit von (Tepel et al. 2000), der wenigen Nebenwirkungen und geringen Kosten erfreute sich die CIN-Prophylaxe mit NAC einiger Beliebtheit. NAC gilt als antioxidativ und vasodilatorisch, schützt NO vor ROS und soll die Apoptoseeinleitung in Nierenzellen verhindern können (Wong et al. 2012). Mittlerweile wurden zahlreiche Studien und Meta-Analysen veröffentlicht, ein einheitliches Ergebnis fehlt jedoch weiterhin. Einige Autoren empfehlen die NAC Dosis zu verdoppeln, um einen noch besseren Effekt zu erzielen (Marenzi et al. 2006), andere konnten hingegen keinen positiven Effekt feststellen. Diskutiert wird auch, ob NAC Einfluss auf den Kreatinstoffwechsel nimmt und somit nur die errechnete, auf dem Serumkreatininspiegel basierende eGFR, nicht jedoch die tatsächliche glomeruläre Filtrationsrate verändert. Die

meisten Autoren sprechen derzeit keine Empfehlungen aus, NAC zur Prophylaxe zu verwenden (Stacul et al. 2011, Barrett, Parfrey 2006, Tepel, Aspelin & Lameire 2006, Goldfarb et al. 2009).

ANP (atrial natriuretic peptide):

ANP wird hier erwähnt, da es wie BNP zur Gruppe der natriuretischen Peptide zählt und dadurch ein interessanter Bogen zum eigentlichen Teil dieser Arbeit gespannt werden kann. ANP wirkt der Sekretion von Renin und Endothelin entgegen und steigert die GFR durch Vasodilatation der zuführenden Arteriolen. Die Studien, die sich mit dieser Substanz befassen, kommen jedoch nicht zu einem einheitlichen Ergebnis. Außerdem können hohe Dosen an ANP auch zu Blutdruckabfall führen und das gilt es bei einer CIN sicherlich zu vermeiden (Wong et al. 2012).

Iloprost:

Ist ein Prostacyclin-Analogon und wirkt, wie bereits erwähnt, vasodilatatorisch. Spargias et al. fanden heraus, dass die Gabe von Iloprost vor Kontrastmittelapplikation bei eingeschränkter Nierenfunktion protektiv wirkt (Spargias et al. 2009). Allerdings liegen noch zu wenige Studien vor, um Iloprost zu empfehlen (Stacul et al. 2011).

Theophyllin:

Ist ein Adenosinrezeptorantagonist und wie bereits ausgeführt, galt Adenosin als ein wesentlicher Mediator der CIN. In manchen Arbeiten wird die Gabe von Theophyllin zur Prophylaxe, insbesondere bei Patienten mit erhöhtem Risiko, empfohlen (Stacul et al. 2006). Die ESUR Guidelines von 2011 sprechen jedoch von einer ungenügenden Datenlage, so dass Theophyllin nicht weiter empfohlen wird (Stacul et al. 2011).

Hämodialyse:

Mittels Hämodialyse-Techniken kann Kontrastmittel aus der Blutbahn entfernt werden. Dies dauert aber meist mehrere Dialysesitzungen. Die Geschwindigkeit ist abhängig vom Typ des verwendeten Kontrastmittels. Der Einsatz der Hämodialyse zur Verhinderung einer Kontrastmittel-Nephropathie kommt aus organisatorischen Gründen mit Sicherheit zu spät und schützt nicht vor CIN (Morcos et al. 2002).

2.3.4 Hydrierung

Nachdem 1978 erste CIN Inzidenzen von 12 Prozent nach Angiographie publiziert wurden, sahen sich Eisenberg et al. (Eisenberg, Bank & Hedgock 1981) dazu veranlasst, eine eigene Studie durchzuführen. Hierbei kam es bei keiner der 537 eingeschlossenen PatientInnen zu einer CIN. Definiert wurde eine CIN als Kreatininanstieg um 1mg/dl innerhalb von 24 Stunden. Dies stellt eine deutlich strengere Definition als die heute üblichen 25 Prozent Kreatininanstieg dar. Eisenberg ging davon aus, dass die geringe Inzidenz an einer fehlenden Flüssigkeitsrestriktion vor dem Eingriff und an durchschnittlich 800ml Natriumchloridlösung, die seine Patienten während des Eingriffs erhielten, lag. Seit dieser Zeit gilt prä- und periinterventionelle Hydrierung als wichtig zur Vermeidung des kontrastmittelinduzierten Nierenversagens. Folgestudien konnten jedoch nicht denselben durchschlagenden Erfolg verzeichnen und verschiedenste Hydrierungsprotokolle wurden auf ihre Wirksamkeit getestet. Zwar zeigte auch die orale Flüssigkeitsgabe in manchen Studien ihre Wirksamkeit (Dussol et al. 2006), doch gilt die intravenöse Verabreichung als Standard.

Die ESUR empfiehlt eine intravenöse Gabe von Natriumchlorid 0,9% (1,0–1,5ml/kg Körpergewicht/Stunde) mindestens 6 Stunden vor bis 6 Stunden nach der Intervention.

Als mindestens ebenso effektiv wird die Gabe von Natriumbikarbonat betrachtet. Dieses trägt zusätzlich zum Volumeneffekt zur Alkalisierung des Urins bei und reduziert dadurch die Produktion freier Radikale. Bei Verwendung von Natriumbikarbonat sollen 3ml/kg Körpergewicht/Stunde für 1 Stunde vor der Intervention und anschließend 1ml/kg Körpergewicht/Stunde für 6 Stunden verabreicht werden (Stacul et al. 2011). Allerdings schreiben die Autoren auch, dass es in der Literatur keine klaren Anhaltspunkte in Bezug auf die ideale Menge sowie Dauer der Infusion gibt.

Bei ausreichender Hydrierung scheint die Inzidenz auf jeden Fall deutlich niedriger zu sein als ursprünglich beschrieben. Als Beispiel sei hier eine Arbeit aus dem Jahr 2008 genannt (Mueller-Lenke et al. 2008). In einer Kohorte von 958 PatientInnen trat bei 13 von ihnen ein Serumkreatininanstieg von mehr als 0,5mg/dl auf. Dies entsprach der CIN Definition in dieser Arbeit. Somit lag der Anteil an CIN Patienten bei 1,4 %. Wenn Diabetes vorlag, lag das Risiko bei 2,7 Prozent und bei CKD Stadium 3 bei 6,7 Prozent. Diese Zahlen liegen in jedem Fall weit unter dem genannten 50 Prozent Risiko für manche Subgruppen. In der soeben zitierten Arbeit wurde das Kontrastmittel im Rahmen einer perkutanen Koronarangiographie (PCI) verabreicht. Durch die Manipulation in suprarenalen Gefäßen,

besteht die Möglichkeit, dass thrombotisches Material in die Niere transloziert wird und diese schädigt. Die Autoren gehen daher davon aus, dass möglicherweise manche in dieser Arbeit gemessene Nierenfunktionseinschränkung gar nicht mit dem Kontrastmittel in Zusammenhang steht.

3 NT-proBNP

3.1 Physiologie des natriuretischen Peptids

Das erste Mal wurde BNP 1988 von einem japanischen Forscherteam entdeckt. Sie isolierten es aus Schweinehirn und entdeckten eine Ähnlichkeit, sowohl in Funktion als auch in ihrer Aminosäuresequenz, zum schon länger bekannten Atrial Natriuretische Peptide. Aus diesen Entdeckungen folgte der Name Brain Natriuretische Peptide, kurz BNP (Sudoh et al. 1988).

Mittlerweile umfasst die Gruppe der natriuretischen Peptide 4 verschiedene Hormone. Dazu zählen ANP, BNP, CNP und DNP (Sudoh et al. 1988, Sudoh et al. 1988, de Bold et al. 1981, Sudoh et al. 1990, Schweitz et al. 1992). Alle besitzen eine ähnliche molekulare Struktur und haben natriuretische oder vasodilatatorische Eigenschaften. Während CNP hauptsächlich im Zentralnervensystem vorkommt (Komatsu et al. 1991), sowie von Endothelzellen produziert wird (Suga et al. 1992b) und DNP bislang bei Schlangen nachgewiesen wurde, die Rolle beim Menschen allerdings noch unklar ist, werden sowohl ANP als auch BNP vom Herzen sezerniert. ANP wird in erster Linie vom Atrium sezerniert und BNP vom Ventrikel (Hosoda et al. 1991).

3.1.1 Biosynthese und Aufbau

Die Gruppe der natriuretischen Peptide hat als gemeinsamen Nenner, wie auch in der Abbildung 1 am Beispiel von BNP gezeigt, eine 17 Aminosäuren umfassende Ringstruktur, welche von einer Disulfidbrücke zusammengehalten wird. Diese ist wichtig für ihre Funktion (Mair 2008).

Ähnlich wie ANP kann auch BNP gemeinsam mit diesem in den Kardiomyozyten in Granula gespeichert und bei Bedarf vermehrt sezerniert werden (Nakamura et al. 1991). Granula von im Atrium gelegenen Kardiomyozyten beinhalten hauptsächlich ANP und ventrikuläre Zellen bilden nur bei Belastung Granula aus (Hasegawa et al. 1993). Es scheint also der Speichervorrat von BNP deutlich kleiner zu sein als der von ANP. Dementsprechend ist auch der Anstieg von ANP bei akuter Belastung größer als der von BNP bzw. NT-proBNP, da in diesem Fall gespeichertes Peptid an den Kreislauf abgegeben wird. Trotz des höheren Anstiegs von ANP, kehrt der ANP Plasmaspiegel schneller auf seinen Ausgangswert zurück, während der Spiegel von NT-proBNP langsamer auf seinen Ausgangswert zurückfällt. Dies liegt einerseits an der längeren HWZ von NT-proBNP und andererseits konnte am Rattenmodell gezeigt werden, dass die BNP-mRNA Produktion innerhalb von einer Stunde ihr Maximum erreichen kann. Die eigentliche Sekretionssteigerung, insbesondere bei chronischer Belastung, erfolgt demnach durch verstärkte Gentranskription (Nakagawa et al. 1995, Liang et al. 1997, Pemberton et al. 2000).

3.1.2 Sekretionsmechanismen

Die Sekretion von BNP kann durch unterschiedliche Stimuli ausgelöst werden. Diese werden in Tabelle 1 aufgelistet. Je nach Stimulus erfolgt die verstärkte BNP Expression über unterschiedliche Wege.

Entsprechend den unterschiedlichsten Stimuli, die zu einer vermehrten BNP Produktion führen, ist BNP bei vielen verschiedenen Krankheitsbildern erhöht (Martinez-Rumayor et al. 2008).

Stimulus	Möglicher Auslöser	cis Elemente
β-adrenerger Agonist	cAMP, Src, Rac, GSK3β, CaMKII, PI3K	GATA (-85), MCAT (-97 und -124)
Interleukin-1β	Ras, Rac, p38 MAPK, PKC	MCAT (-97)
Endothelin-1	Rac, Src	GATA(zwischen -1818 und -408; TRE bei -1000)
Stress	Aktivatoren von MKK6 und p38 MAPK	AP-1-like site bei -111
Ischämie	Unbekannt	Region zwischen -408 und +100
Phenylephrin	Calcineurin	NF-AT bei -927
Schilddrüsenhormone (T3)	Thyroidrezeptor	TRE bei -1000
Zelldehnung	p38 MAPK	SSREs (-652 bis -633 und -162)

Tabelle 3, wichtige Regulatoren des BNP-Gens (Martinez-Rumayor et al. 2008)¹

3.1.3 Funktion und Elimination

Die natriuretischen Peptide ähneln sich nicht nur in ihrer Struktur, sondern, auch in ihrer Funktion. Derzeit sind 3 Rezeptoren für natriuretische Peptide, NPR-A, NPR-B und NPR-C bekannt.

NPR-A und NPR-B gehören zur Gruppe der an der Zelloberfläche befindlichen Guanylylcyclase Rezeptoren. Wenn sie aktiviert werden, führt dies zur Produktion von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) in der Zelle. Dieser Anstieg von cGMP vermittelt zelluläre Effekte, welche vom jeweiligen Zelltyp abhängig sind. NPR-A wird durch ANP und BNP aktiviert, NPR-B nur durch CNP (Potter, Hunter 2001).

NPR-A kann in Nebennieren, Gehirn, Gefäßmuskulatur, Lunge, Niere, Fettgewebe und Herz gefunden werden. Dementsprechend vielfältig sind die Wirkungen, welche BNP auf den Organismus ausüben kann. Die erste beschriebene Wirkung war die der verstärkten Diurese. Diese ist eng mit der Entdeckung des ersten natriuretischen Peptids (ANP) verknüpft. 1981 stellten DeBold et al. nämlich fest, dass, wenn sie Extrakte aus atrialen Herzmuskelzellen Mäusen intravenös verabreichten, dies mit einer verstärkten Diurese einhergeht (de Bold et al. 1981). Von da an war der Weg bis zur Isolierung des Peptids nicht mehr weit. Mittlerweile geht man davon aus, dass BNP über mindestens 3

¹ AP-1 = activating protein-1; cAMP = cyclic adenosine monophosphate; CaMKII = calcium/calmodulin-dependent protein kinase-II; GSK3β = glycogen synthase kinase-3β; MAPK = mitogen activated protein kinase; MCAT = muscle-CAT binding site; MKK6 = mitogen-activated protein kinase kinase 6; NF-AT = nuclear factor of activated T cells; PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase; PKC = protein kinase C; SSREs = shear stress response elements; TRE = TPA-response element.

verschiedene Mechanismen an der Niere wirkt. In den Glomerula führt es zu einer Vasodilatation der afferenten und einer Vasokonstriktion der efferenten Gefäße, so dass vermehrt Primärharn filtriert wird. In den Tubuluszellen werden durch cGMP die Natrium und Wasser Rückresorption gehemmt und im juxtaglomerulären Apparat wird die Reninfreisetzung vermindert. Neben der Wirkung auf die Niere kommt es außerdem zu Blutdrucksteigerung, vermehrter Gefäßpermeabilität, Vasodilatation und verminderter Aldosteronproduktion. Zusätzlich wirkt BNP protektiv gegen kardiale Hypertrophie und Fibrose. Effekte auf den Fettstoffwechsel und das Immunsystem werden diskutiert. Durch die Verabreichung von ANP in das Ventrikelsystem kann der Salzappetit und die Ausschüttung von Vasopressin aus dem Hypothalamus sowie die Sympathikusaktivität im Hirnstamm gehemmt werden (Potter, Abbey-Hosch & Dickey 2006).

Auch wenn für NPR-C viele Mechanismen diskutiert werden, so scheint dieser Rezeptor in erster Linie doch für die Elimination natriuretischer Peptide aus dem Blutkreislauf zuständig zu sein. Das C steht in diesem Zusammenhang für Clearance. Er kommt beinahe im ganzen Körper vor und bindet ANP, im Vergleich zu BNP, deutlich besser (Mair 2008, Potter, Hunter 2001, Suga et al. 1992a).

Neben dem soeben erwähnten NPR-C, welcher BNP bindet und abbaut, wird BNP auch enzymatisch von neutraler Endopeptidase (NEP) abgebaut. Für NT-proBNP sind keine spezifischen Abbaumechanismen bekannt. Allerdings werden sowohl BNP, als auch NT-proBNP in gleicher Weise passiv abgebaut. Dies passiert vor allem in der Niere, wo die Peptide filtriert und ausgeschieden werden (van Kimmenade et al. 2009).

Die biologische Halbwertszeit von NT-proBNP im menschlichen Körper ist nach wie vor unbekannt. Während die HWZ von BNP bei etwa 20 min liegt (Holmes et al. 1993, Richards et al. 1993), liegen für NT-proBNP nur Ergebnisse anhand von Tierversuchen vor. So konnte gezeigt werden, dass die HWZ von NT-proBNP bei Schafen rund 70 min beträgt und damit 15mal so lang wie die von BNP ist (Pemberton et al. 2000). Auch bei Ratten liegt die HWZ von NT-proBNP deutlich über der von BNP. In diesem Versuch wurde Ratten menschliches BNP und NT-proBNP verabreicht und im Anschluss der Abfall des Plasmaspiegels gemessen. Hierbei zeigte sich für NT-proBNP eine 2,5 fach verlängerte HWZ. Anhand dieser und weiterer Daten wird angenommen, dass die Halbwertszeit für NT-proBNP bei 25 min bis 2 Stunden liegt (Mair 2008, Clerico et al. 2011).

3.2 Klinische Anwendung

NT-proBNP dient in erster Linie, wie auch BNP, der Diagnostik der Herzinsuffizienz. In den Lehrbüchern der Inneren Medizin wird insbesondere die Möglichkeit hervorgehoben, mittels dieser Biomarker pulmonale von kardialer Dyspnoe zu unterscheiden (Mann DL et al. 2012). Ausgehend von dieser Anwendung wurden in den letzten Jahren viele Möglichkeiten untersucht, um NT-proBNP klinisch zu nutzen. Mittlerweile wurden auch einige Arbeiten verfasst, welche Richtlinien bezüglich Anwendung und Cut-off Values festlegen, sowie beeinflussende Faktoren zusammenfassen (Januzzi JL, Richards AM 2008, Maisel et al. 2011, Steiner, Guglin 2008).

Als wichtigstes klinisches Anwendungsgebiet von NT-proBNP hat sich die Differentialdiagnostik zwischen kardialer und pulmonaler Dyspnoe ergeben. In der Literatur werden unterschiedliche NT-proBNP-Grenzwerte angegeben, die eine kardiale Ursache wahrscheinlich machen. Ein internationales „Consensus statement“ rund um Januzzi et al. (2008) stellte fest, dass bei NT-proBNP Werten unter 300pg/ml eine kardiale Ursache der Dyspnoe weitgehend ausgeschlossen werden kann. Werte, die eine kardiale Ursache wahrscheinlich machen, sind nach Meinung dieser Autoren abhängig vom jeweiligen Alter des Patienten. Bei Patienten unter 50 Jahren spricht ein NT-proBNP Wert von über 450pg/ml für akutes Herzversagen. Für die Altersgruppen 50 bis 75, bzw. über 75 gelten Cut-off Values von 900 bzw. 1800pg/ml.

Die „ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008“ gehen nicht auf altersentsprechende Cut-off Values ein, sondern nennen generell einen Wert von mehr als 2000pg/ml NT-proBNP, der ein Herzversagen wahrscheinlich macht. Herzversagen gilt laut den dort genannten Kriterien bei Werten unter 400pg/ml als unwahrscheinlich. Bei Werten dazwischen wird von der sogenannten „Grey zone“ gesprochen. Hier gilt es besonders den physikalischen Status des Patienten und andere hinweisgebende Untersuchungen zu beachten. In diesem Bereich sollte auch auf Einflussfaktoren, welche die Werte von NT-proBNP verändern können, geachtet werden. Es wurde gezeigt, dass durch die Messung von natriuretischen Peptiden die Zeit bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie und damit auch zur Entlassung verkürzt werden konnte. Damit war eine Kostenersparnis möglich (Mueller et al. 2004).

Auch im Rahmen des akuten Koronarsyndroms(ACS) wird die Bestimmung von NT-proBNP empfohlen. Das Japanese-Western Consensus(Maisel et al. 2011) empfiehlt bei fehlenden EKG Veränderungen, sowie normalem Troponin die Bestimmung von NT-

proBNP. Bei Werten von über 250pg/ml sollte ein Herzkatheter durchgeführt werden. Die ESC(European Society of Cardiology) Guidelines zum Thema ACS aus dem Jahr 2011 empfehlen dies jedoch noch nicht.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der NT-proBNP Bestimmung ist die NT-proBNP gezielte Therapie des chronischen Herzversagens. Es ist bekannt, dass niedrigere NT-proBNP Werte mit einer besseren Prognose verbunden sind. Studien die eine Therapie unter Kontrolle natriuretischer Peptide durchführten, zeigten ebenfalls ein besseres Ergebnis. Ob dies auf die bessere Einstellung des Volumsstatus, oder andere Faktoren zurückzuführen ist, ist unklar. Es wurden wiederholt NT-proBNP Messungen durchgeführt und die Therapie angepasst, um Werte unter 1000pg/ml zu erreichen. Das Japanese-Western Consensus Meeting stellte jedoch fest, dass noch kein Konsens bezüglich eines NT-proBNP Zielwerts vorliegt. Problematisch ist, dass NT-proBNP Werte von Tag zu Tag um bis zu 30 Prozent schwanken können (Maisel et al. 2011, Troughton, Richards 2008).

Aufgrund der hohen Prävalenz von Herzversagen in der Bevölkerung, wird auch das Screening mittels NT-proBNP Messung diskutiert. NT-proBNP ist bereits erhöht, bevor die ersten Symptome auftreten. Dies ermöglicht eine frühzeitige Therapie und verhindert somit unter Umständen ein Fortschreiten der Erkrankung. Von den aktuellen Guidelines wird dies jedoch noch nicht empfohlen, sondern nur darauf verwiesen, dass die Möglichkeit besteht, mittels natriuretischer Peptide eine Herzinsuffizienz auszuschließen. Es wird weiters darauf hingewiesen, dass definitive Grenzwerte, ab denen eine weiterführende Untersuchung notwendig ist, noch nicht festgelegt wurden.

3.3 Einflussfaktoren auf NT-proBNP

Neben einer verringerten Herzfunktion führen auch andere Ursachen zu erhöhten NT-proBNP Werten. Alter, Nierenfunktion, akutes Koronarsyndrom, Lungenembolie, Sepsis, Leberzirrhose, Hyperthyreose und Vorhofflimmer können als Ursachen genannt werden. Auch bei Bluthochdruck oder Hypervolämie kann von erhöhten Werten ausgegangen werden. Niedrigere Werte als erwartet werden bei Adipositas, männlichem Geschlecht oder bei plötzlich aufgetretenem Lungenödem gefunden. Auf einige Faktoren wird in Folge etwas genauer eingegangen (Maisel et al. 2011).

Nierenfunktion

Die Nierenfunktion ist, wie bereits im Abschnitt Physiologie erwähnt, entscheidend für die Ausscheidung von NT-proBNP und damit auch für die im Plasma gemessenen Werte. Auch bei reduzierter Flüssigkeitsausscheidung kann von erhöhten NT-proBNP Werten ausgegangen werden. Bei einer eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) von unter 60 ml/min/1,73² empfehlen Maisel et al. (2001) eine Anpassung der Cut-off Values von BNP zur Diagnose der Herzinsuffizienz auf das Doppelte. Auf die Cut-off Values von NT-proBNP bei eingeschränkter Nierenfunktion wird jedoch weder in dieser Arbeit noch in den ESC Guidelines eingegangen. Eine Arbeit, die im Rahmen des International NT-proBNP Consensus Panels 2008 (Januzzi JL, Richards AM 2008) veröffentlicht wurde, gibt an, dass bei der Verwendung von altersentsprechenden Cut-off Values keine weitere Anpassung mehr vorgenommen werden muss, da erhöhte Werte bei Niereninsuffizienz meist mit einer kardialen Erkrankung einher gehen (DeFilippi, van Kimmenade & Pinto 2008).

Da die Werte von NT-proBNP mindestens so sehr von der Nierenfunktion abhängen wie die von BNP ist die Nierenfunktion in der Beurteilung von NT-proBNP aber in jedem Fall zu beachten.

Adipositas

Bei Übergewicht werden geringere Mengen an natriuretischen Peptiden im Plasma gemessen. Die Ursache dafür ist unbekannt. Ursprünglich wurde davon ausgegangen, dass BNP vom NPR-C, welcher im Fettgewebe vorkommt, vermehrt abgebaut wird. Allerdings ist mittlerweile bekannt, dass auch NT-proBNP, welches nicht an NPR-C bindet, ebenfalls erniedrigt ist. Nun wird davon ausgegangen, dass nicht das Fettgewebe sondern das restliche Gewebe dafür verantwortlich ist, dass weniger natriuretische Peptide vorhanden sind. Möglicherweise führen Androgene zu einer verminderten Synthese.

Allerdings werden für NT-proBNP keine an das Körpergewicht angepassten Cut-off Values empfohlen (Bayes-Genis, DeFilippi & Januzzi 2008).

Geschlecht

Bei Frauen liegen deutlich höhere NT-proBNP Werte vor als bei Männern. Es wird davon ausgegangen, dass Sexualhormone hierfür verantwortlich sind. Nachdem zuerst Östrogene für diesen Unterschied verantwortlich gemacht wurden, wird nun vermutet, dass Androgene in den Prozess involviert sind (de Lemos, Hildebrandt 2008).

3.4 NT-proBNP zur Abschätzung der Aktivität des RAS-Systems

Bei Herzversagen kommt es reflektorisch zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Dies wiederum führt zu einer Verstärkung der Herzinsuffizienz, da es unter anderem zu Vasokonstriktion, Zellwachstum, Aldosteronsekretion und Sympathikusaktivierung kommt. Eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems führt auch zur verstärkten Expression des BNP Gens und damit zu erhöhten NT-proBNP Plasmaspiegeln. Die Messung des NT-proBNP Plasmaspiegels ermöglicht somit festzustellen, ob das RAS vermehrt aktiviert ist bzw. ob eine Therapie, beispielsweise mit ACE-Hemmern, das RAS effektiv hemmt. (Maisel et al. 2011)

3.5 NT-proBNP und der Volumenstatus

Wenn, wie in dieser Studie Flüssigkeit intravenös verabreicht wird, so steigt zumindest kurzfristig die Menge intravasaler Flüssigkeit an. Dies führt dazu, dass der Druck im Kreislauf ansteigt, die Vorlast größer wird und damit auch die Belastung für das Herz.

Einer der bedeutendsten Sekretionsreize für NT-proBNP ist die Dehnung der Herzmuskelzellen. Diese werden gedehnt, wenn die Vorlast steigt und damit mehr Blut in das Herz gedrückt wird. Es ist nachvollziehbar, dass in Studien nach Volumsgabe in Form von Kochsalzlösung ein Anstieg von NT-proBNP bei Gesunden gezeigt werden konnte (Heringlake et al. 2004). Vielen klinisch tätigen Ärzten erscheint aus diesem Grund die Gabe von Volumen bei bekannter Herzschwäche, Ödemen oder erhöhten NT-proBNP Werten nicht unbedenklich.

Der NT-proBNP Level lässt auch Schlüsse auf den Volumenstatus generell zu. Bei PatientInnen, die an chronischem Herzversagen leiden, wurde festgestellt, dass häufig eine Hypervolämie besteht. Bei diesen hyperhydrierten Patienten liegen dann die BNP Werte tendenziell höher (Androne et al. 2004). In einer anderen Studie von PatientInnen mit Herzinsuffizienz wurde die diuretische Therapie abgesetzt und beobachtet, wie sich unter anderem der Blutdruck, Körpergewicht, der klinische Status und das BNP veränderten (Braunschweig et al. 2002). Hierbei kam es kurzfristig zu einer Zunahme des Körpergewichts, bedingt durch eine Zunahme des Wasseranteiles des Körpers. Die ebenfalls gemessenen BNP Werte korrelierten mit den Druckverhältnissen im rechten und linken Ventrikel, welche im Laufe des Versuchs anstiegen.

2008 wurde in einer Studie gezeigt, dass NT-proBNP dazu geeignet ist, Transfusionsassoziierte Volumenüberlastung(TACO) zu erkennen. Bei NT-proBNP Konzentrationen über 1000pg/ml zeigte sich eine 75-fach erhöhte Oddsratio für TACO. Es wurden NT-proBNP Konzentrationen vor und nach der Transfusionsgabe gemessen. Die Studienautoren gehen davon aus, dass sowohl ein hoher NT-proBNP Wert nach Transfusion, als auch ein Anstieg gegenüber dem vor der Transfusion gemessenen Wert für eine Volumenüberlastung sprechen (Tobian et al. 2008).

4 Hypothese

Wie bereits in der Einleitung besprochen, stellt die präinterventionelle Volumengabe eine wichtige prophylaktische Maßnahme zur Verhinderung eines akuten kontrastmittelinduzierten Nierenversagens dar. Im Rahmen der „ANTI-CIN Study“ erfolgte eine gewichtsbasierte Hydrierung bei vaskulären Hochrisikopatienten (eingeschränkte Nierenfunktion und/oder Diabetes Mellitus und/oder Hypertonus) vor interventioneller Kontrastmittelgabe (Koronarangiographie, endovaskuläre Revaskularisation). Hierbei besteht insbesondere bei diesem Patientenkollektiv die Gefahr, dass sich die kardiale Funktion verschlechtert. Allerdings konnten in der Literatur diesbezüglich keine Ergebnisse gefunden werden. Beschrieben wird, wie im Kapitel 5 ausgeführt, ein enger Zusammenhang zwischen dem Flüssigkeitsstatus sowie der myokardialen Funktion und NT-proBNP.

Es wird erwartet, dass die applizierte Menge an gewichtsbasiertem, intravenösen Volumen mit keinem erhöhten Risiko im Sinne einer Verschlechterung der myokardialen Funktion, bemessen am Surrogat-Parameter NT-pro-BNP, verbunden ist und auch keine erhöhte Rate an Nebenwirkungen beobachtet wird.

5 Studienaufbau

Die Personen aus denen sich das für diese Arbeit relevante PatientInnenkollektiv zusammensetzt, waren TeilnehmerInnen der „Anti-CIN Study“ (Schilcher et al. 2011). Aus allen TeilnehmerInnen der „Anti-CIN Study“ wurden für diese Arbeit 80 PatientInnen ausgesucht. Es wurde darauf geachtet, dass ein ausgewogenes Maß an PatientInnen beiderlei Geschlechts mit einem definierten Body Mass Index(BMI) von 23-29 und unterschiedlichen Stadien der Nierenfunktion eingeschlossen wird.

Körpergewicht in kg	Natriumchloridlösung 0,9% in ml
35-39	500
40-44	500
45-49	500
50-54	750
55-59	750
60-64	750
65-69	750
70-74	1000
75-79	1000
80-84	1000
85-89	1250
90-94	1250
95-99	1250
100-104	1500
105-109	1500
110-114	1500
115-119	1500
120-124	1750
125-129	1750
130-134	1750
135-139	2000

Tabelle 4, Hydrierungsschema in Abhängigkeit von Körpergewicht

Es wurden PatientInnen rekrutiert, die zur Durchführung einer elektiven intraarteriellen Angiographie (Perkutane CI oder PTA) stationär aufgenommen werden mussten. Voraussetzung für den Studieneinschluss war die schriftliche Einwilligung in Form eines „Informed consent“. StudienpatientInnen erhielten am Abend vor dem Eingriff eine standardisierte körperlsgewichtsadaptierte Menge an 0.9 % Natriumchloridlösung (3-5 ml / kg Körpergewicht / Stunde i.v. für 3 Stunden) In Tabelle 4 ist ersichtlich, wie viel

Natriumchloridlösung die StudienteilnehmerInnen je nach Körpergewicht erhielten. Eine andere Form der CIN-Prophylaxe (z.B. NAC oder Natrium-Bicarbonat) war laut Studienprotokoll nicht zulässig.

Als Kontrastmittel wurde Iomeron® (Iomeprol, Bracco Austria, Vienna) verwendet. Es handelt sich dabei um ein nicht-ionisches, monomeres, niederosmolares (521 mmol) Kontrastmittel. Die Blutabnahmen erfolgten am Tag vor der Intervention sowie am Tag nach der Intervention. Eine dritte Blutabnahme erfolgte am zweiten Tag nach der Intervention, um einen möglichen Serumkreatininanstieg und damit eine CIN festzustellen.

5.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Geplante intraarterielle Angiographie
- älter als 18 Jahre
- stabile chronische Niereninsuffizienz (CKD) Stadium 2 oder mehr (eGFR < 70 ml/min/1,73 m²)
- unterschriebene Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien

- Nachweis eines schon bei Studieneintritt bestehenden akuten Nierenversagens
- Nachweis einer Rhabdomyolyse
- Patienten mit Nierenersatztherapie
- Patienten mit lebensbedrohlicher Grunderkrankung
- Patienten mit Kontraindikationen für Volumengabe
- Schwangerschaft
- Kontrastmittelgabe innerhalb von 7 Tagen vor der Intervention

5.2 PatientInnenkollektiv

Das Durchschnittsalter der in die Studie eingeschlossenen PatientInnen lag bei 72 ± 10 Jahren. Das PatientInnenkollektiv bestand aus 45 Männern und 35 Frauen.

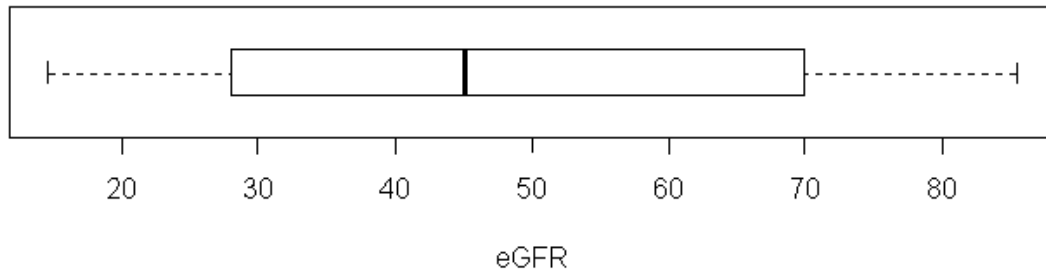
n=80	in Zahlen	in Prozent
Männer	45	56,2
Frauen	35	43,8
Diabetes mellitus	32	40
Arterieller Hypertonus	67	83,8
Herzerkrankung	60	75,0
NSAR	4	5,0
Diuretika	38	47,5
ACE-Hemmer	59	73,8

Tabelle 5, PatientInnencharakteristika 1

eGFR in ml/min/1,73m ²	unter 30	30 - 45	45 - 60	60 - 90
Anzahl der Personen	25	13	15	27

Tabelle 6, Verteilung der eGFR

Wie bereits erwähnt wurde bei der Auswahl dieser Subgruppe Augenmerk darauf gelegt, PatientInnen mit unterschiedlicher Nierenfunktion und einheitlichem BMI in die Studie einzuschließen. Es ergaben sich 25 PatientInnen mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73m², 13 mit einer eGFR zwischen 30 und 45, 15 mit einer eGFR zwischen 45 und 60 ml/min/1,73m², sowie 27 Patienten mit einer eGFR zwischen 60 und 90 ml/min/1,73m². PatientInnen mit einer eGFR über 90 ml/min/1,73m² wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Aufgeteilt auf die Stadien des chronischen Nierenversagens nach KDQOI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)(National Kidney Foundation 2002) ergeben sich daher 25 PatientInnen im Stadium 4, 28 PatientInnen im Stadium 3 und 27 PatientInnen mit Stadium 2 oder ohne bestehende Nierenerkrankung. Der Mittelwert der eGFR aller StudienteilnehmerInnen lag bei 49,07 ml/min/1,73m².



Diagr. 1, Box-Plot Darstellung der eGFR aller StudienteilnehmerInnen

Die Diagnose arterieller Hypertonus war bei 83,8 Prozent aller PatientInnen bekannt. Bei 75 Prozent zählte eine Herzerkrankung (z.B. Vorhofflimmern, koronare Herzkrankheit) und bei 40 Prozent ein Diabetes mellitus zu den Grunderkrankungen. Die von den in diese Studie eingeschlossenen PatientInnen am häufigsten eingenommene Medikamentengruppe waren ACE-Hemmer. 73,8 Prozent nahmen ein solches Präparat ein. Weitere PatientInnencharakteristika können aus den Tabellen 1 und 2 entnommen werden.

n=80	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Body Mass Index in kg/m²	19,63	28,88	25,5456	1,96233
Alter in Jahren	41	89	72,14	10,213
eGFR nach MDRD in ml/min/1,73m² am Tag -1	14,58	85,44	49,0730	21,52839
Serumkreatinin in mg/dl am Tag-1	0,72	3,13	1,5118	0,65280
HbA1c in % am Tag -1	4,8	11,5	6,327	1,2518
Gesamteiweiß in g/dl am Tag -1	5,6	8,3	7,087	0,5307
CRP in mg/l am Tag-1	0,6	174,1	11,119	28,8945

Tabelle 7, PatientInnencharakterisitika 2

5.3 Durchgeführte Untersuchungen

An allen Patienten wurde eine intraarterielle Angiographie durchgeführt. Allerdings wurde nicht bei allen die gleiche Intervention durchgeführt. 45 StudienteilnehmerInnen hatten eine Koronarangiographie, 32 eine Angiographie peripherer Gefäße und 3 Patienten eine Angiographie der Nierenarterien. 17 der 45 PatientInnen, an denen eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, erhielten während des Eingriffs einen Stent in eines der Koronargefäße oder es erfolgte eine Gefäßerweiterung mittels perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA). Alle Patienten erhielten am Abend vor der Intervention eine körperrgewichtsadaptierte Menge an Natriumchloridlösung. (s. Studienaufbau)

Angiographielokalisation	Anzahl	Anzahl der Pat. mit Intervention
Koronarangiographie	35	17
Angiographie peripherer Gefäße	32	28
Angiographie der Nierenarterie	3	3

Tabelle 8, Angiographielokalisation

6 Statistische Analyse

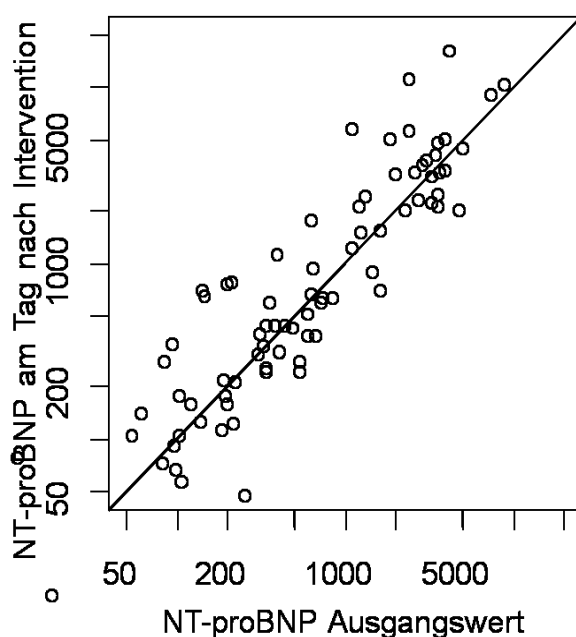
Die Daten wurden mittels Excel- 2010 für Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) gesammelt und anschließend mit SPSS 20(SPSS Inc., Chicago,IL,USA) und R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) bearbeitet. Die in dieser Arbeit vorliegenden Diagramme wurden ebenfalls mit Hilfe von R erstellt.

Zur Beurteilung von Unterschieden zwischen zwei Zeitpunkten wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test durchgeführt. Es galt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Zur Beurteilung von Zusammenhängen zwischen zwei Parametern wurde Spearmans Rangkorrelationskoeffizient verwendet.

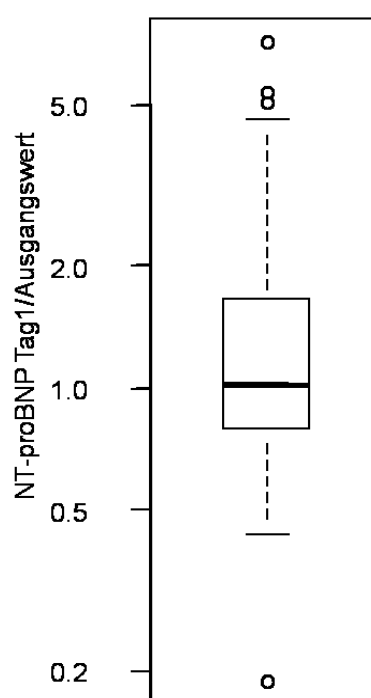
7 Resultate

7.1 Änderungen von NT-proBNP

Um die Auswirkungen der Volumengabe auf die kardiale Belastung abschätzen zu können, wurde der NT-proBNP-Spiegel am Tag vor und am Tag nach der Intervention gemessen.



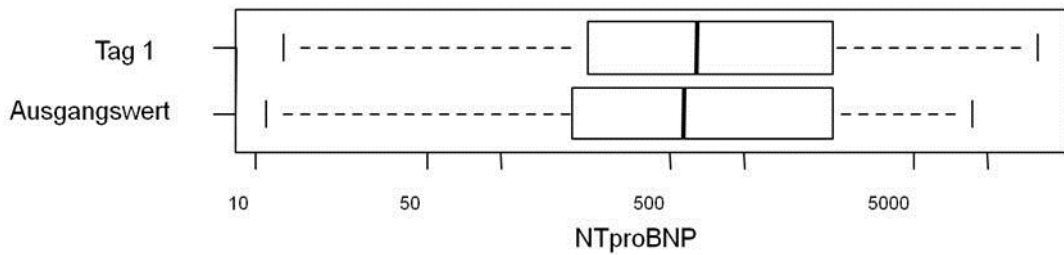
Diagr. 2, NT-proBNP vorher zu nachher im Streudiagramm



Diagr. 3, Box-Plot mit logarithmischer Darstellung der NT-proBNP-Änderung aller StudienteilnehmerInnen

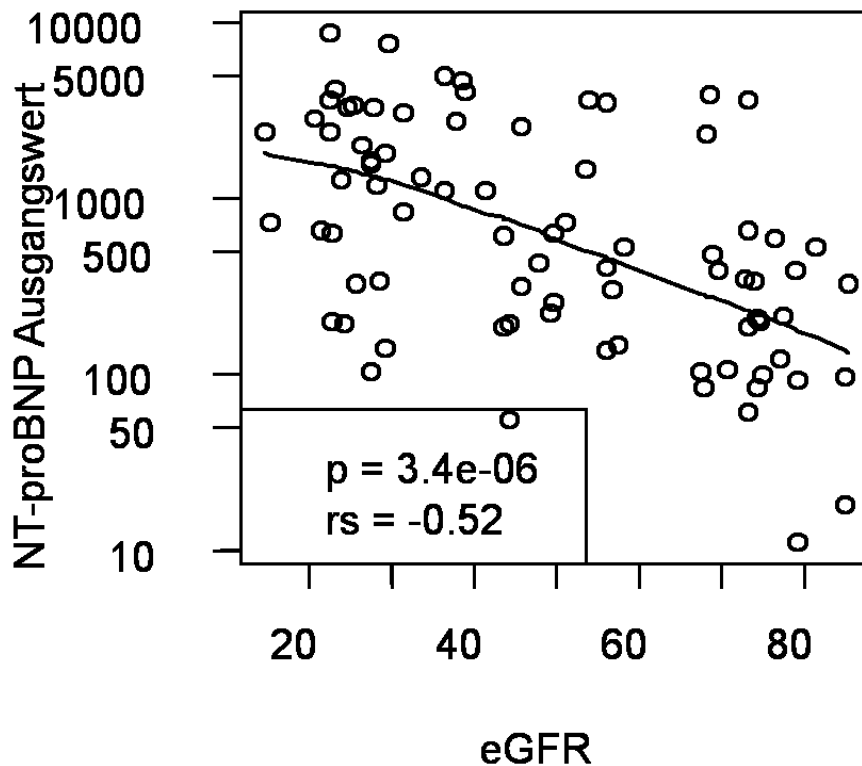
Wie aus dem Diagramm 2 ersichtlich, korrelieren die vorher mit den danach gemessenen NT-proBNP Werten. Im Diagramm 3 wird die Änderung von NT-proBNP dargestellt. Der Median liegt um 1.1, es ergab sich somit keine Änderung.

Allerdings schwanken die Ergebnisse stark. In einzelnen Fällen wurde bei der zweiten NT-proBNP Messung mehr als das Fünffache des Ausgangswerts gemessen. Aber auch ein Fall, bei dem bei der zweiten Messung nur noch ein Fünftel des Ausgangswerts vorlag, kann in der Graphik erkannt werden.

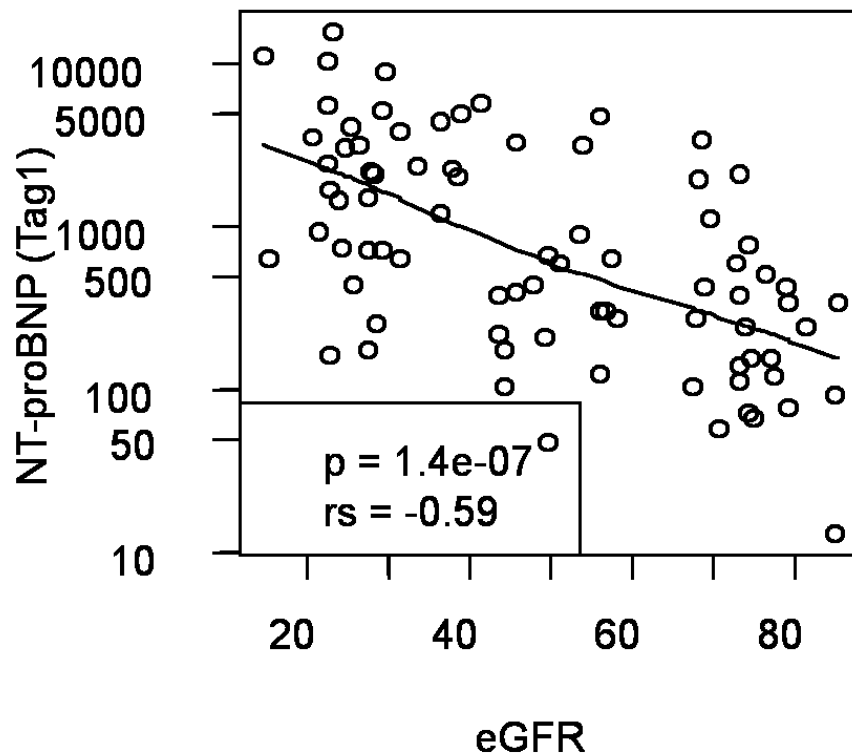


Diagr. 4, Box-plot mit logarithmischer Darstellung der NT-proBNP Ausgangswerte, sowie der Werte am Tag nach der Intervention

Am Tag vor der Intervention lag der Median der gemessenen NT-proBNP Werte bei 566,50 pg/ml. Am Tag nach der Intervention lag der Median etwas darüber bei 640pg/ml. Aufgrund der großen Streuung der NT-proBNP Werte wurde in den Diagrammen 3 und 4 auf eine logarithmische Darstellung zurückgegriffen.



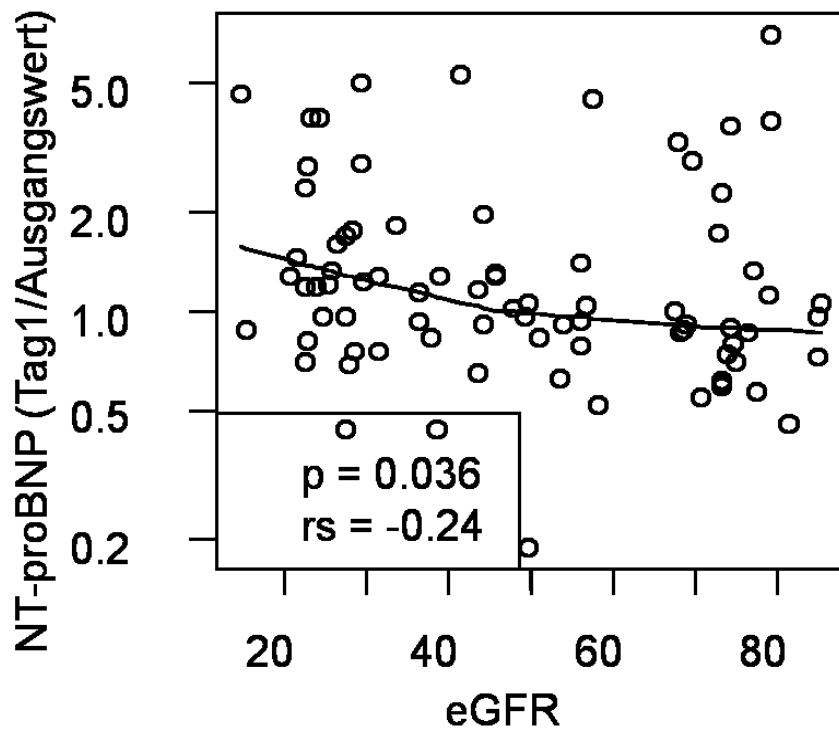
Diagr. 5, Streudiagramm des NT-proBNP Ausgangswerts in Relation zu eGFR



Diagr. 6, Streudiagramm des NT-proBNP Werts am Tag 1 in Relation zu eGFR

Die Diagramme 5 und 6 zeigen eine mittelgradige Korrelation zwischen der eGFR und NT-proBNP sowohl vor als auch nach der Volumengabe.

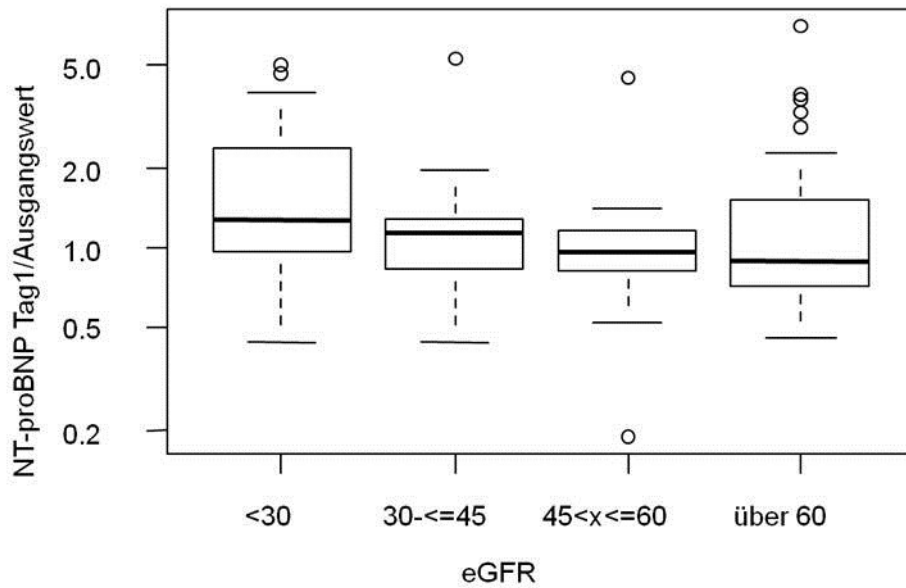
Korrelationskoeffizient nach Spearman(rs) betrug -0,52 beziehungsweise -0,59. Ein negativer Zusammenhang, je niedriger die eGFR, desto höhere NT-proBNP Werte werden gemessen, konnte in beiden Fällen festgestellt werden. Aufgrund der niedrigen p-Werte ($p=3,4 \times 10^{-6}$ und $p=1,4 \times 10^{-7}$) kann eine zufällige Anordnung nahezu ausgeschlossen werden. In welchem Zusammenhang die beiden Variablen zueinander stehen, geht aus diesen Diagrammen jedoch nicht hervor.



Diagr. 7, Streudiagramm der NT-proBNP Änderung in Relation zu eGFR

Im Diagramm 7 ist die Korrelation zwischen der eGFR und der Änderung von NT-proBNP vor und nach der Volumengabe aufgezeichnet. Die Korrelation ist in diesem Fall allerdings nur schwach gegeben ($r_s = -0,24$). Der p-Wert ($p = 0,036$) liegt unter 0,05, so dass statistisch gesehen auch in diesem Fall von einer Korrelation zwischen den beiden Variablen auszugehen ist.

Bei der Überprüfung der Korrelation zwischen der NT-proBNP Änderung und der Änderung der eGFR, sowie der NT-proBNP Änderung und dem BMI der StudienteilnehmerInnen wurden jeweils p-Werte deutlich über 0,05 errechnet ($p = 0,63$, $p = 0,77$). Eine Korrelation konnte in diesen beiden Fällen nicht nachgewiesen werden.



Diagr. 8, Box-plots der NT-proBNP Änderung in nach eGFR unterteilten Gruppen

Im Diagramm 8 ist die NT-proBNP Änderung der StudienteilnehmerInnen, aufgeteilt in 4 verschiedene Gruppen, je nach eGFR, zu sehen. Insgesamt gesehen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,12$) zwischen den vor der Volumengabe gemessenen NT-proBNP Werten und den danach gemessenen Werten festgestellt werden.

Die Box-plots zeigen allerdings, dass bei niedriger eGFR tendenziell ein größerer NT-proBNP Anstieg zu verzeichnen war. Bei genauerer Betrachtung geht Ähnliches auch aus Diagramm 7 hervor.

Wenn man die StudienteilnehmerInnen in Abhängigkeit der eGFR in 4 verschiedene Gruppen aufteilt und dann berechnet, ob es eine statistisch signifikante Änderung der NT-proBNP Werte vor und nach der Volumengabe gibt, geht hervor, dass dies bei der Gruppe mit einer eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zutrifft. Der p-Wert, dass diese Aussage richtig ist, liegt unter Anwendung des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests bei 0,0094.

eGFR	p-Wert
Gesamtkollektiv	0,1200
unter 30	<u>0,0094</u>
30 bis 45	0,6500
45 bis 60	0,7800
über 60	0,4600

Tabelle 9, Einfluss der eGFR auf NT.proBNP Änderung

7.2 Einflussfaktoren auf NT-proBNP

	Anzahl	NT-proBNP	NT-proBNP Änderung
Diuretika	38	<u>p=0.000020</u>	p=0.65
ACE-Hemmer	59	p=0.86	p=0.59
Frauen	35	p=0.33	p=0.70
Kardiale Intervention	17	p=0.13	<u>p=0.043</u>

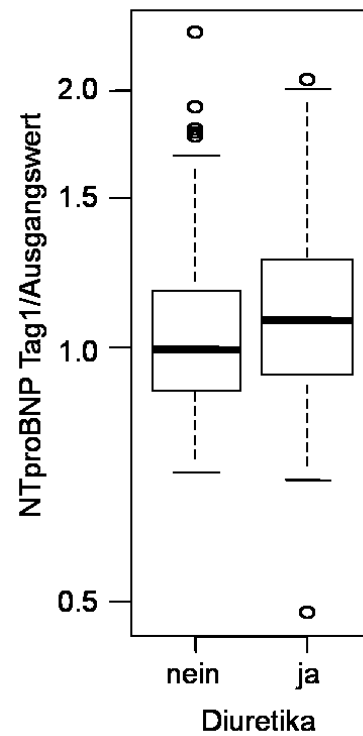
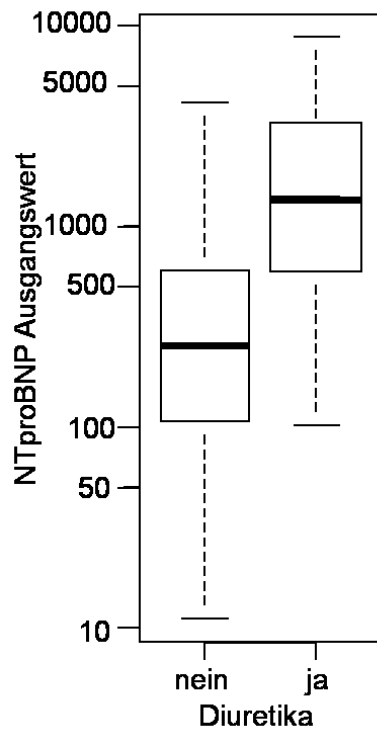
Tabelle 10, Einflussfaktoren auf NT-proBNP und NT-proBNP Änderung

In Tabelle 10 wurden jene PatientInnen, die Diuretika oder ACE-Hemmer einnahmen, Frauen waren, oder einer kardialen Intervention unterzogen wurden, mit jenen verglichen, auf die dies nicht zutraf. Verglichen wurden die ursprünglichen NT-proBNP Werte, sowie die Änderung derselben nach Volumengabe. P-Werte wurden mithilfe des Wilcoxontests berechnet. Werte kleiner als 0,05 gelten als signifikant.

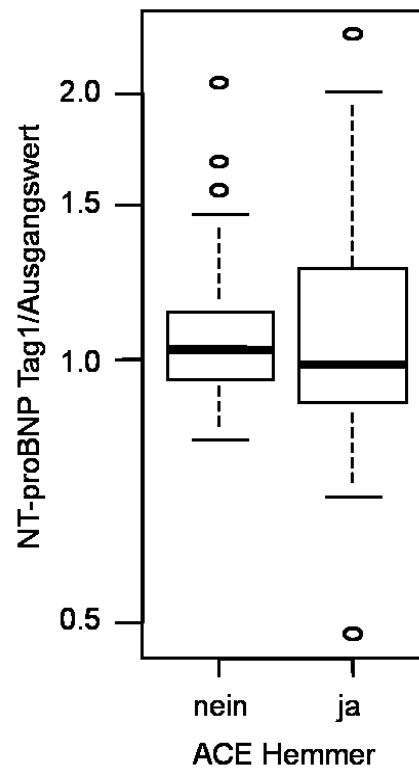
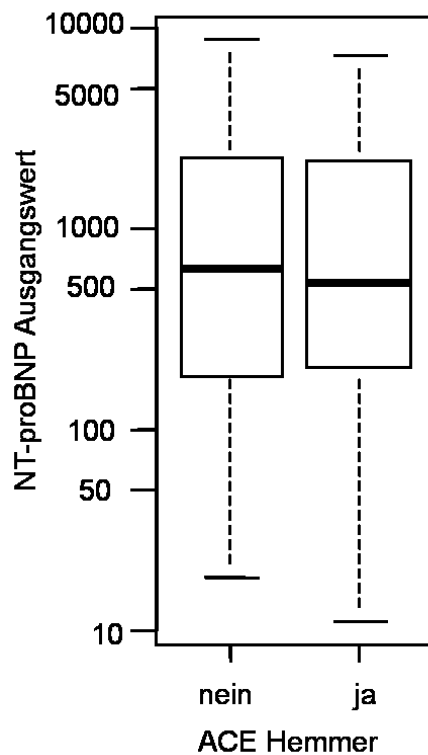
38 der 80 Studienteilnehmer nahmen Diuretika als Dauermedikation ein, 42 taten dies nicht. Es bestand ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Ausgangs-NT-proBNP-Wert zwischen den beiden Gruppen. Bei der Änderung der NT-proBNP Werte konnte zwischen diesen beiden Gruppen jedoch kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Im Diagramm 9 ist dies graphisch dargestellt.

Bei den nach ACE-Hemmer Einnahme, sowie dem Geschlecht eingeteilten Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied sowohl bei den NT-proBNP Ausgangswerten, als auch bei der NT-proBNP-Änderung festgestellt werden. Graphisch ist dies in den Diagrammen 11 und 12 beziehungsweise 13 und 14 dargestellt.

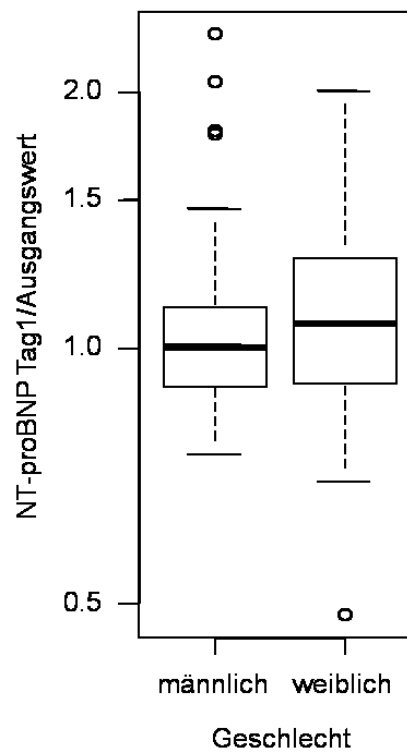
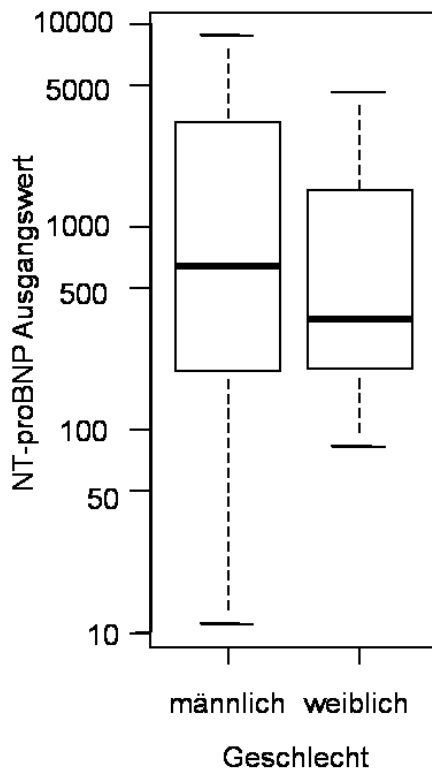
Bei Patienten, an denen eine kardiologische Intervention (PTCA oder Stent) durchgeführt wurde, wurden niedrigere NT-proBNP Werte gemessen als bei den anderen StudienteilnehmerInnen. Der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Statistisch signifikant war der Unterschied bei der Änderung der NT-proBNP Werte. Bei PatientInnen nach kardiologischer Intervention konnte ein größerer NT-proBNP Anstieg gemessen werden als beim restlichen Studienkollektiv.



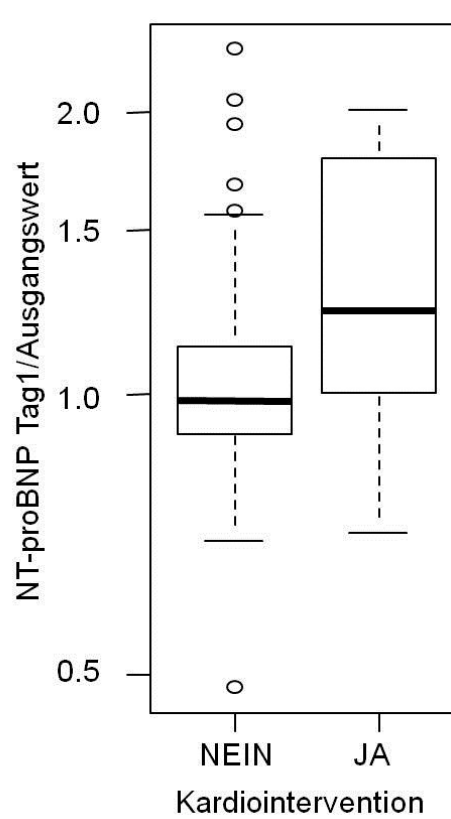
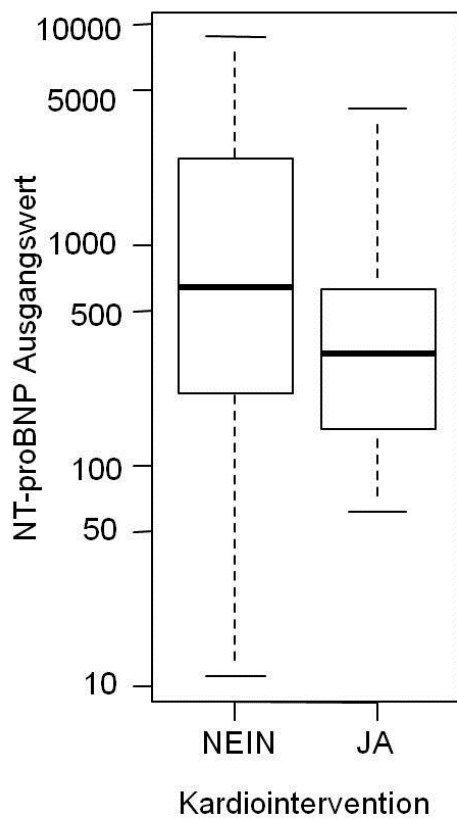
Diagr. 9 und 10, graphische Darstellung von NT-proBNP und NT-proBNP-Änderung, abhängig von Diuretika-einnahme.



Diagr. 11 und 12, graphische Darstellung der NT-proBNP Ausgangswerte, sowie der NT-proBNP-Änderung aufgeteilt in Gruppen in Abhängigkeit von ACE-Hemmer Einnahme.



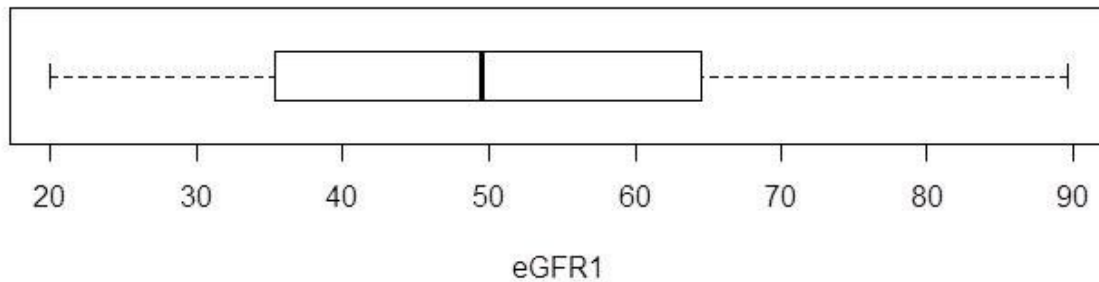
Diagr. 13 und 14, graphische Darstellung der NT-proBNP Ausgangswerte, sowie der NT-proBNP-Änderung aufgeteilt in Gruppen nach Geschlecht



Diagr. 15 und 16, Vergleich von NT-proBNP Ausgangswert und NT-proBNP Änderung bei PatientInnen mit und ohne kardiologischer Intervention

7.3 Änderung der eGFR nach Kontrastmittelgabe

Innerhalb von 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe konnte bei einem der 80 PatientInnen eine Kontrastmittelnephropathie (CIN), definiert durch einen Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 25 Prozent vom Ausgangswert, festgestellt werden.



Diagr. 17, Box-plot Darstellung der eGFR am Tag nach der Kontrastmittelgabe

Das arithmetische Mittel der glomerulären Filtrationsrate am Tag nach der Kontrastmittelgabe lag bei 50,47 ml/min/1,72m² und somit um 2,8 Prozent höher als der Ausgangswert.

7.4 AE/AR/SAE/SAR

Neben dem bisher genannten Surrogatparameter für die kardiale Funktion, NT-proBNP, wurden auch Komplikationen während des stationären Aufenthalts dokumentiert. Diese werden als adverse events(AE), adverse reaction(AR), severe adverse events(SAE) oder severe adverse reactions(SAR) bezeichnet. Diese Parameter sollen Aufschluss darüber geben, ob eine Volumengabe bei kardialen und renalen RisikopatientInnen zu Problemen führen kann.

AE: Als solche wurde in dieser Studie jede unerwartete und unerwünschte Nebenwirkung bezeichnet, die nicht in direktem Zusammenhang mit der verabreichten Flüssigkeit stand. Während des 4 Tage dauernden Beobachtungszeitraums wurden bei insgesamt 22 PatientInnen AEs dokumentiert. Aufgrund des Eingriffs und der langen Bettruhe war Schmerz (insbesondere Rückenschmerz) das am häufigsten dokumentierte Ereignis. Ebenfalls häufig wurden erhöhte Blutdruckwerte festgestellt.

AR: „Adverse reactions“ unterscheiden sich von den zuvor genannten AEs durch einen möglicherweise bestehenden Zusammenhang zur verabreichten Flüssigkeit. Eine AR (hoher Blutdruck) wurde dokumentiert. Im Unterschied zu den anderen dokumentierten und als AE klassifizierten Ereignissen mit erhöhtem Blutdruck, bestand in diesem Fall ein enger zeitlicher Zusammenhang mit der Volumengabe.

SAE: „Severe adverse events“ unterscheiden sich von AEs dadurch, dass ihr Auftreten Auswirkungen auf den weiteren Verlauf des stationären Aufenthalts hat (zum Beispiel: längerer Aufenthalt). Eine Patientin war am Tag nach der Intervention tachykard und wurde einen Tag länger stationär überwacht.

SAR: Als „severe adverse reactions“ wurden Reaktionen bezeichnet, bei denen angenommen werden kann, dass es einen Zusammenhang zur Volumengabe gibt und die im Gegensatz zu ARs Auswirkungen auf den weiteren Aufenthalt hatten. Allerdings wurden keine SARs dokumentiert.

8 Diskussion

Zur Prophylaxe des Kontrastmittel induzierten Nierenversagens wird eine ausreichende intravenöse Hydrierung als wichtigste prophylaktische Maßnahme empfohlen (Stacul et al. 2011). Allerdings ist die Volumentoleranz der PatientInnen unterschiedlich. Diese Diplomarbeit beschäftigt sich mit der Problematik der intravenösen Volumengabe bei PatientInnen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko. Für viele klinisch tätige Ärzte ist die Anamnese einer bekannten „Herzschwäche“ oder Herzerkrankung, oder das tatsächliche Vorhandensein von Ödemen bereits Grund genug von einer intravenösen Flüssigkeitsgabe als Kontrastmittel-Prophylaxe Abstand zu nehmen. Die Angst der Mediziner vor einer kardialen Dekompensation führt somit häufig zu einer unzureichenden Hydrierung und damit möglicherweise zu einem höheren Risiko, eine Kontrastmittel-Nephropathie zu erleiden. Allerdings gibt es derzeit keine klaren Daten und Richtlinien, ab wann eine Volumengabe nicht mehr zielführend ist, oder ob auch Risikopersonen in jedem Fall von Volumengabe profitieren. Um dies zu überprüfen wurde in dieser Studie der Surrogatparameter für die kardiale Funktion, NT-proBNP, gemessen und auftretende „Adverse events“ dokumentiert.

Das untersuchte Kollektiv wurde anhand des Risikofaktors „reduzierte Nierenfunktion“, aufgrund bekannter Vorwerte, ausgewählt und beinhaltet nur Patienten, die zur Durchführung einer intraarteriellen Angiographie stationär aufgenommen wurden. Dementsprechend ist auch das Durchschnittsalter mit 72 Jahren deutlich höher als das österreichische Durchschnittsalter und so überrascht es nicht, dass auch andere Erkrankungen überdurchschnittlich häufig repräsentiert sind. Dass Dreiviertel der Inkludierten eine bekannte Herzerkrankung hatten, liegt aber sicherlich auch daran, dass ein Großteil der PatientInnen in Zusammenarbeit mit der kardiologischen Abteilung rekrutiert wurde.

Frauen sind mit 44 Prozent im Kollektiv etwas unterrepräsentiert. Insbesondere wenn man bedenkt, dass jedes Jahr weit mehr Frauen als Männer an Herz-Kreislauf-Erkrankungen versterben und somit sicherlich auch mehr Frauen ein erhöhtes Risiko bei der Verabreichung von intravenösem Volumen haben (STATISTIK AUSTRIA Bundesanstalt Statistik Österreich 2012). Ansonsten scheint das Studienkollektiv die durchschnittlichen AngiographiepatientInnen gut widerzuspiegeln.

In dieser Studie wurde NT-proBNP zur Beurteilung der kardialen Funktion herangezogen. Bei der Beurteilung dieses Parameters konnte, selbst in diesem Hochrisiko-Kollektiv mit wesentlichen Co-Morbiditäten, kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,12$) zwischen den gemessenen Werten vor und nach Volumengabe festgestellt werden. Man kann also festhalten, dass, auch bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko, eine Volumengabe nicht zu einer Einschränkung der kardialen Funktion führt und generell empfohlen werden kann.

Ein differenzierteres Bild vermittelt NT-proBNP nur, wenn man das Kollektiv in Subgruppen, je nach Nierenfunktion, unterteilt. Bei PatientInnen mit einer $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ stieg NT-proBNP signifikant an ($p=0,0094$). Dies könnte bedeuten, dass in der Gruppe der schwer eingeschränkten Nierenfunktion mit kardialen Nebenwirkungen bzw. einer Verschlechterung der kardialen Leistung zu rechnen wäre. Eine definitive Aussage ist aber anhand unserer Daten diesbezüglich nicht möglich, insbesondere wenn man bedenkt, dass es sich hierbei um eine kleine Subgruppe von 25 Personen handelt, der untersuchte Parameter eine große Schwankungsbreite aufweist und darüber hinaus keine gehäuften „Adverse events“ aufgetreten sind.

NT-proBNP wird zur Differentialdiagnostik zwischen kardialer und pulmonaler Dyspnoe verwendet und gilt generell als Marker für Herzversagen. Wenn NT-proBNP demzufolge

in dieser Studie nicht angestiegen ist, so bedeutet dies, dass es bei den StudienteilnehmerInnen nicht zu einem solchen gekommen ist. Bei der Betrachtung der Arbeiten zur Physiologie von NT-proBNP fällt auf, dass NT-proBNP nicht nur im Krankheitsfall ansteigt, sondern bei intravenöser Flüssigkeitsgabe auch beim Gesunden (Heringlake et al. 2004). In diesem Fall ist dies nicht Ausdruck einer kardialen Funktionsstörung, sondern eine physiologische Reaktion auf vermehrtes Volumen. Dies könnte erklären, warum es auch bei den TeilnehmerInnen dieser Studie zu einem vorübergehendem Anstieg der NT-proBNP Werte gekommen ist. Zwischen der Volumengabe und der NT-proBNP Messung vergingen mehr als 24 Stunden und die HWZ von NT-proBNP liegt, je nach Literatur, zwischen 25 Minuten und 2 Stunden (Mair 2008, Clerico et al. 2011). Ein kurzfristig höherer Anstieg könnte daher zum Zeitpunkt der Messung nicht mehr festgestellt worden sein. Anders verhält es sich bei jenen PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion. Da NT-proBNP hauptsächlich über die Niere filtriert und ausgeschieden wird, liegt es nahe, dass bei eingeschränkter Nierenfunktion die Plasmaspiegel längere Zeit erhöht bleiben, da die Elimination verzögert ist. Der NT-proBNP Anstieg bei jener Gruppe mit einer $eGFR < 30\text{ml/min/1,73m}^2$ spiegelt daher möglicherweise nicht eine vermehrte kardiale Belastung wider, sondern ist Ausdruck der verlangsamten Ausscheidung.

Wenn dem so ist, kann auch eine Volumengabe bei einer $eGFR < 30\text{ml/min/1,73m}^2$ verordnet werden. Für diese Hypothese spricht auch, dass es in der Gruppe mit einer $eGFR < 30\text{ml/min/1,73m}^2$ in keinem und auch insgesamt nur in einem Fall zu einem unerwünschten Ereignis kam, das in Zusammenhang mit der Volumengabe gebracht werden konnte. Hierbei handelte es sich um einen Blutdruckanstieg, der zum Zeitpunkt oder kurz nach der Volumengabe festgestellt wurde. Blutdruckentgleisungen waren neben Schmerzen die häufigsten unerwünschten Ereignisse, nur war ein zeitlicher Zusammenhang zur Volumengabe meist nicht gegeben. Generell wurde die Volumengabe gut vertragen. Häufigster Kritikpunkt der PatientInnen war die eingeschränkte Bewegungsfreiheit während der Infusion. Das Personal wurde angehalten die Infusion langsam, über eine Dauer von 3 Stunden, zu verabreichen und dies stieß nicht bei allen Patienten auf Verständnis. Allerdings war die langsame Infusionsgeschwindigkeit unter Umständen einer der Gründe, warum so wenige Komplikationen auftraten, auch weil die Umverteilung kristalloider Lösungen physiologischerweise schnell erfolgt.

Der Einfluss einer Einnahme von Diuretika, ACE-Hemmern und NSARs wurde ebenfalls erhoben.

Es wurde festgestellt, dass die Diuretikaaufnahme stark mit NT-proBNP Werten korreliert, NT-proBNP Änderungen allerdings keinen Zusammenhang zur Diuretikaaufnahme zeigten. PatientInnen mit bekannter Diuretikaaufnahme hatten einen deutlich höheren NT-proBNP Spiegel. Diuretika führen zu einer vermehrten Flüssigkeitsausscheidung und sollten dadurch die kardiale Belastung und damit den NT-proBNP Spiegel senken und nicht erhöhen. Allerdings ist dies nur auf den ersten Blick verwirrend, da Diuretika meist aufgrund von Ödemen verordnet werden. Diese sind häufig Ausdruck einer eingeschränkten kardialen oder renalen Funktion. Der NT-proBNP Spiegel ist daher nicht wegen, sondern trotz Diuretikagabe erhöht.

ACE-Hemmer hemmen das Renin-Angiotensin-Aldosteron System und führen dadurch auch zu niedrigeren NT-proBNP Werten. Dies konnte an diesem Kollektiv nicht bestätigt werden. Auch für NSARs ergab sich kein signifikanter Unterschied!

Überraschend war, dass nach einer koronarangiographischen Intervention mit Dilatation und/oder Stent-Implantation größere NT-proBNP Steigerungen gemessen wurden als ohne Intervention. Erfolgreiche Interventionen sollten zu einer Verbesserung der koronaren Durchblutung und damit auch der kardialen Pumpleistung führen. Diese Verbesserung der kardialen Funktion führt zu geringerem intrakardialen Druck und geringeren NT-proBNP Spiegeln. In unserem Kollektiv wurde das Gegenteil festgestellt, Ähnliches allerdings auch in anderen Arbeiten bereits beschrieben (Kim et al. 2007, Brzezinska et al. 2006). Als Ursache für einen vorübergehenden Anstieg wird eine periinterventionelle Okklusion der Koronargefäße diskutiert, die zu einer Hypoxie führt. Am dritten postinterventionellen Tag erreichen die NT-proBNP Werte laut Literatur ihr Maximum und gehen dann wieder zurück. In unserer Studie wurden Werte zu diesem Zeitpunkt nicht untersucht. In der Folge kann BNP, das ja gleichzeitig mit NT-proBNP sezerniert wird, als Parameter für den Erfolg der Reperfusion, beispielsweise nach einem Koronarbypass, herangezogen werden (Chello et al. 2001). Dann gilt, je weiter NT-proBNP abgesunken ist, desto mehr hat sich die kardiale Funktion verbessert.

Die Volumengabe erfolgte, um eine Schädigung der Nierenfunktion zu verhindern. In der Literatur schwankt das Risiko nach einer intraarteriellen Kontrastmittelapplikation eine CIN zu erleiden zwischen 1 und 50 Prozent. Da es sich bei dem in dieser Studie untersuchten Kollektiv um Personen mit erhöhtem Risiko handelt, ist mit einem CIN-Risiko deutlich über einem Prozent zu rechnen. Obwohl eine sehr weiche CIN Definition (CIN = Serumkreatininanstieg >25%) verwendet wurde, musste nur in einem Fall eine CIN

diagnostiziert werden. Dass dem so ist, ist sicherlich zu einem wesentlichen Teil der standardisierten, konsequenten Hydrierung zu verdanken. Hydrierung hat sich auch in zahlreichen anderen Studien als protektiv erwiesen.

Die Volumengabe vor Kontrastmittelapplikation ist derzeit nicht in jedem Routinebetrieb definitiv etabliert. Allerdings wird von vielen Zentren versucht, bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz, die Niere durch vermehrte Flüssigkeitsgabe zu schützen. Die dazu verwendete Flüssigkeitsmenge ist nicht in Guidelines definiert und häufig eine individuelle Entscheidung. In dieser Studie wurde eine im Vorhinein festgesetzte Menge, unabhängig vom Hydratationsstatus, verabreicht. Der Hydratationsstatus ist nicht immer leicht zu beurteilen und durch dieses Vorgehen wurde sichergestellt, dass auch jene mit nicht sofort erkennbarem Volumenmangel hydriert werden.

Manche Autoren gehen davon aus, dass der Volumenstatus mit NT-proBNP korreliert und bei Hypervolämie in Verbindung mit chronischem Herzversagen erhöhte NT-proBNP Werte gemessen werden (Androne et al. 2004). Wenn man dies annimmt, könnte man vermuten, dass Volumengabe bei erhöhten NT-proBNP Werten ein besonderes Risiko darstellt. Die Daten dieser Studie liefern hierfür jedoch keinen Beleg. Bei Betrachtung von NT-proBNP vor und nach der Intervention geht hervor, dass die Werte zueinander korrelieren. Höhere NT-proBNP Werte scheinen nicht automatisch mit einem vermehrten Anstieg verbunden zu sein.

Diese Studie wurde an 80 Personen durchgeführt und stellt einen Querschnitt an PatientInnen mit unterschiedlicher Nierenfunktion dar. Die Effektivität der Volumengabe zu beurteilen ist bei dieser Personenanzahl nicht möglich, da eine CIN zu selten auftrat, um aus dieser Zahl aussagekräftige Daten zu gewinnen. Die Sinnhaftigkeit der Volumengabe ist jedoch durch zahlreiche Arbeiten belegt. Ziel dieser Arbeit war es zu belegen, dass intravenöse Volumengabe nicht zu einem NT-proBNP Anstieg als Ausdruck einer Verschlechterung der myokardialen Funktion oder zu gehäuftem Auftreten von „Adverse events“ führt. Auch hinsichtlich dieser Frage schränkt die Teilnehmerzahl von 80 die Aussagekraft ein. Zwar können 160 Werte miteinander verglichen werden, doch schwankt NT-proBNP stark, so dass kleinere Unterschiede, vor und nach der Volumengabe, nicht erkannt werden können. Auch die Bildung von Subgruppen ist aufgrund der relativ kleinen Fallzahl problematisch. Dass bei der Analyse der Subgruppe mit CKD4 (eGFR <

30ml/min/1,73m²) trotzdem ein signifikanter Unterschied gefunden wurde, spricht dafür, dass tatsächlich ein relevanter Unterschied besteht. Ob eine myokardiale Funktionseinschränkung - bedingt durch Volumengabe - dafür verantwortlich ist, erscheint angesichts der fehlenden klinischen Verschlechterung unwahrscheinlich.

Bei der Analyse der dokumentierten ARs sind die Probleme ähnlich gelagert wie bei der Frage, ob Volumengabe vor CIN schützt. Eine AR wurde dokumentiert, doch kann nicht behauptet werden, dass die Wahrscheinlichkeit bei einem Achtzigstel (1,25 Prozent) liegt. Um dies zu beurteilen sind größere Fallzahlen notwendig. Bei der Beurteilung der „Adverse reactions“ und „Events“ ist man darauf angewiesen, dass diese von den Dienstmannschaften verlässlich dokumentiert werden. Erfolgt dies nicht oder nur sporadisch, so geht man von falschen Häufigkeiten aus. Auch die Unterscheidung zwischen „Reaction“ und „Event“ ist nicht immer leicht möglich, da verschiedene Faktoren hineinspielen und nicht jedes Ereignis direkt auf die Volumengabe zurückzuführen ist.

In dieser Studie gab es keine Hinweise auf negative Auswirkungen einer Volumengabe. Ein körperrgewichtsadaptiertes Hydrierungsprotokoll kann daher unter Beachtung bestimmter Kontraindikationen, wie in den Ausschlusskriterien dieser Untersuchung definiert, empfohlen werden. Die Rolle von NT-proBNP in der Beurteilung von Hydrierungseffekten ist nicht restlos geklärt, doch erscheint der in dieser Arbeit verwendete Ansatz als klinisch relevant und im Kontext einer Prophylaxe von Nierenversagen durch Volumengabe sinnvoll. Das umfassende Thema, Prophylaxe der Kontrastmittel-Nephropathie“ ist derzeit, aufgrund der großen klinischen Relevanz, Thema unzähliger Studie weltweit. Die Volumengabe wird aller Voraussicht nach eine tragende Säule bleiben.

9 Literaturverzeichnis

- Agmon, Y., Peleg, H., Greenfeld, Z., Rosen, S. & Brezis, M. 1994, "Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat", *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 94, no. 3, pp. 1069-1075.
- Androne, A.S., Hryniewicz, K., Hudaihed, A., Mancini, D., Lamanca, J. & Katz, S.D. 2004, "Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes", *The American Journal of Cardiology*, vol. 93, no. 10, pp. 1254-1259.
- Aspelin, P., Aubry, P., Fransson, S.G., Strasser, R., Willenbrock, R., Berg, K.J. & Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators 2003, "Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography", *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 6, pp. 491-499.
- Barrett, B.J. 1994, "Contrast nephrotoxicity", *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, vol. 5, no. 2, pp. 125-137.
- Barrett, B.J. & Parfrey, P.S. 2006, "Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium", *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 4, pp. 379-386.
- Bayes-Genis, A., DeFilippi, C. & Januzzi, J.L., Jr 2008, "Understanding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity", *The American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 3A, pp. 89-94.
- Bellomo, R., Kellum, J.A. & Ronco, C. 2004, "Defining acute renal failure: physiological principles", *Intensive Care Medicine*, vol. 30, no. 1, pp. 33-37.
- Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L., Palevsky, P. & Acute Dialysis Quality Initiative workgroup 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)*, vol. 8, no. 4, pp. R204-12.
- Braunschweig, F., Linde, C., Eriksson, M.J., Hofman-Bang, C. & Ryden, L. 2002, "Continuous haemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure", *European Heart Journal*, vol. 23, no. 1, pp. 59-69.
- Breyer, M.D. & Breyer, R.M. 2000, "Prostaglandin E receptors and the kidney", *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, vol. 279, no. 1, pp. F12-23.
- Brezis, M. & Rosen, S. 1995, "Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease", *The New England Journal of Medicine*, vol. 332, no. 10, pp. 647-655.
- Brzezinska, U., El Mokhtari, N.E., Simon, R. & Tykarski, A. 2006, "The effect of coronary angioplasty on plasma NT-proBNP level in patients with and without arterial hypertension", *Blood Pressure*, vol. 15, no. 3, pp. 173-178.
- Chello, M., Mastroberto, P., Perticone, F., Cirillo, F., Bevacqua, E., Olivito, S. & Covino, E. 2001, "Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass", *European journal of Cardio-Thoracic Surgery : official journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, vol. 20, no. 1, pp. 140-146.
- Clerico, A., Giannoni, A., Vittorini, S. & Passino, C. 2011, "Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones", *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, vol. 301, no. 1, pp. H12-20.

- Cowley, A.W., Jr, Mori, T., Mattson, D. & Zou, A.P. 2003, "Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow", *American journal of Physiology.Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 284, no. 6, pp. R1355-69.
- Davidson, C., Stacul, F., McCullough, P.A., Tumlin, J., Adam, A., Lameire, N., Becker, C.R. & CIN Consensus Working Panel 2006, "Contrast medium use", *The American Journal of Cardiology*, vol. 98, no. 6A, pp. 42K-58K.
- de Bold, A.J., Borenstein, H.B., Veress, A.T. & Sonnenberg, H. 1981, "A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats", *Life Sciences*, vol. 28, no. 1, pp. 89-94.
- de Lemos, J.A. & Hildebrandt, P. 2008, "Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides: testing in general populations", *The American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 3A, pp. 16-20.
- DeFilippi, C., van Kimmenade, R.R. & Pinto, Y.M. 2008, "Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease", *The American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 3A, pp. 82-88.
- Dussol, B., Morange, S., Loundoun, A., Auquier, P. & Berland, Y. 2006, "A randomized trial of saline hydration to prevent contrast nephropathy in chronic renal failure patients", *Nephrology, dialysis, Transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, vol. 21, no. 8, pp. 2120-2126.
- Eisenberg, R.L., Bank, W.O. & Hedgcock, M.W. 1981, "Renal failure after major angiography can be avoided with hydration", *AJR.American Journal of Roentgenology*, vol. 136, no. 5, pp. 859-861.
- Fujisaki, K., Kubo, M., Masuda, K., Tokumoto, M., Hirakawa, M., Ikeda, H., Matsui, R., Matsuo, D., Fukuda, K., Kanai, H., Hirakata, H. & Iida, M. 2003, "Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function", *Clinical and Experimental Nephrology*, vol. 7, no. 4, pp. 279-283.
- Goldfarb, S., McCullough, P.A., McDermott, J. & Gay, S.B. 2009, "Contrast-induced acute kidney injury: specialty-specific protocols for interventional radiology, diagnostic computed tomography radiology, and interventional cardiology", *Mayo Clinic Proceedings.Mayo Clinic*, vol. 84, no. 2, pp. 170-179.
- Grainger, R.G. 1982, "Intravascular contrast media--the past, the present and the future. Mackenzie Davidson Memorial Lecture, April 1981", *The British Journal of Radiology*, vol. 55, no. 649, pp. 1-18.
- Gruberg, L., Mintz, G.S., Mehran, R., Gangas, G., Lansky, A.J., Kent, K.M., Pichard, A.D., Satler, L.F. & Leon, M.B. 2000, "The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 36, no. 5, pp. 1542-1548.
- Hansen, P.B., Hashimoto, S., Oppermann, M., Huang, Y., Briggs, J.P. & Schnermann, J. 2005, "Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the mouse kidney due to preferential activation of A1 or A2 adenosine receptors", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 315, no. 3, pp. 1150-1157.
- Hardiek, K., Katholi, R.E., Ramkumar, V. & Deitrick, C. 2001, "Proximal tubule cell response to radiographic contrast media", *American Journal of Physiology.Renal Physiology*, vol. 280, no. 1, pp. F61-70.
- Hasegawa, K., Fujiwara, H., Doyama, K., Mukoyama, M., Nakao, K., Fujiwara, T., Imura, H. & Kawai, C. 1993, "Ventricular expression of atrial and brain natriuretic peptides in dilated cardiomyopathy. An immunohistochemical study of the endomyocardial biopsy specimens using specific monoclonal antibodies", *The American Journal of Pathology*, vol. 142, no. 1, pp. 107-116.

- Heringlake, M., Heide, C., Bahlmann, L., Eichler, W., Pagel, H., Schmucker, P., Wergeland, R., Armbruster, F.P. & Klaus, S. 2004, "Effects of tilting and volume loading on plasma levels and urinary excretion of relaxin, NT-pro-ANP, and NT-pro-BNP in male volunteers", *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, vol. 97, no. 1, pp. 173-179.
- Holmes, S.J., Espiner, E.A., Richards, A.M., Yandle, T.G. & Frampton, C. 1993, "Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 76, no. 1, pp. 91-96.
- Hosoda, K., Nakao, K., Mukoyama, M., Saito, Y., Jougasaki, M., Shirakami, G., Suga, S., Ogawa, Y., Yasue, H. & Imura, H. 1991, "Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle", *Hypertension*, vol. 17, no. 6 Pt 2, pp. 1152-1155.
- Januzzi JL & Richards AM 2008, "An International Consensus Statement Regarding Amino Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing: The International NT-proBNP Consensus Panel.", *American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 3A.
- Katholi, R.E., Woods, W.T., Jr, Taylor, G.J., Deitrick, C.L., Womack, K.A., Katholi, C.R. & McCann, W.P. 1998, "Oxygen free radicals and contrast nephropathy", *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, vol. 32, no. 1, pp. 64-71.
- Kim, H.K., Kim, H.J., Kim, J.W., Sohn, Y.S. & Choi, Y.H. 2007, "Changes in N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentration: comparative study of percutaneous transluminal coronary angioplasty and off-pump coronary artery bypass graft", *Journal of Korean Medical Science*, vol. 22, no. 1, pp. 16-19.
- Klause, N., Arendt, T., Lins, M. & Gronow, G. 1998, "Hypoxic renal tissue damage by endothelin-mediated arterial vasoconstriction during radioangiography in man", *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 454, pp. 225-234.
- Komatsu, Y., Nakao, K., Suga, S., Ogawa, Y., Mukoyama, M., Arai, H., Shirakami, G., Hosoda, K., Nakagawa, O. & Hama, N. 1991, "C-type natriuretic peptide (CNP) in rats and humans", *Endocrinology*, vol. 129, no. 2, pp. 1104-1106.
- Lang, F. 2011, "Niere" in *Physiologie des Menschen*, ed. R.F. Schmidt, 31.th edn, Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 630-663.
- Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N. & Roth, D. 1999, "A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group", *Annals of Internal Medicine*, vol. 130, no. 6, pp. 461-470.
- Levy, E.M., Viscoli, C.M. & Horwitz, R.I. 1996, "The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis", *JAMA : the Journal of the American Medical Association*, vol. 275, no. 19, pp. 1489-1494.
- Liang, F., O'Rear, J., Schellenberger, U., Tai, L., Lasecki, M., Schreiner, G.F., Apple, F.S., Maisel, A.S., Pollitt, N.S. & Protter, A.A. 2007, "Evidence for functional heterogeneity of circulating B-type natriuretic peptide", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 49, no. 10, pp. 1071-1078.
- Liang, F., Wu, J., Garami, M. & Gardner, D.G. 1997, "Mechanical strain increases expression of the brain natriuretic peptide gene in rat cardiac myocytes", *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 272, no. 44, pp. 28050-28056.
- Liss, P., Carlsson, P.O., Nygren, A., Palm, F. & Hansell, P. 2003, "Et-A receptor antagonist BQ123 prevents radiocontrast media-induced renal medullary hypoxia", *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, vol. 44, no. 1, pp. 111-117.
- Liss, P., Carlsson, P.O., Palm, F. & Hansell, P. 2004, "Adenosine A1 receptors in contrast media-induced renal dysfunction in the normal rat", *European Radiology*, vol. 14, no. 7, pp. 1297-1302.

- Luckenbill, K.N., Christenson, R.H., Jaffe, A.S., Mair, J., Ordonez-Llanos, J., Pagani, F., Tate, J., Wu, A.H., Ler, R. & Apple, F.S. 2008, "Cross-reactivity of BNP, NT-proBNP, and proBNP in commercial BNP and NT-proBNP assays: preliminary observations from the IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage", *Clinical Chemistry*, vol. 54, no. 3, pp. 619-621.
- Mair, J. 2008, "Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now?", *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : CCLM / FESCC*, vol. 46, no. 11, pp. 1507-1514.
- Maisel, A.S., Nakao, K., Ponikowski, P., Peacock, W.F., Yoshimura, M., Suzuki, T., Tsutamoto, T., Filippatos, G.S., Saito, Y., Seino, Y., Minamino, N., Hirata, Y., Mukoyama, M., Nishikimi, T. & Nagai, R. 2011, "Japanese-Western consensus meeting on biomarkers", *International Heart Journal*, vol. 52, no. 5, pp. 253-265.
- Mann, D.L., Chakinala, M. 2012 "Heart Failure and Cor Pulmonale" in *Harrison's principles of internal medicine* ed. D.L. Longo, A.S. Fauci, D.L. Kasper, S.L. Hauser, J.L. Jameson & J. Loscalzo, 18th edn, McGraw-Hill Medical Publishing Division., New York, pp. 1906-1907.
- Marenzi, G., Assanelli, E., Marana, I., Lauri, G., Campodonico, J., Grazi, M., De Metrio, M., Galli, S., Fabbicchi, F., Montorsi, P., Veglia, F. & Bartorelli, A.L. 2006, "N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty", *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 26, pp. 2773-2782.
- Martinez-Rumayor, A., Richards, A.M., Burnett, J.C. & Januzzi, J.L., Jr 2008, "Biology of the natriuretic peptides", *The American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 3A, pp. 3-8.
- McCullough, P.A. 2008, "Contrast-induced acute kidney injury", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51, no. 15, pp. 1419-1428.
- McCullough, P.A. & Sandberg, K.R. 2003, "Epidemiology of contrast-induced nephropathy", *Reviews in Cardiovascular Medicine*, vol. 4 Suppl 5, pp. S3-9.
- McCullough, P.A., Wolyn, R., Rocher, L.L., Levin, R.N. & O'Neill, W.W. 1997, "Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality", *The American Journal of Medicine*, vol. 103, no. 5, pp. 368-375.
- Mehta, R.L., Kellum, J.A., Shah, S.V., Molitoris, B.A., Ronco, C., Warnock, D.G., Levin, A. & Acute Kidney Injury Network 2007, "Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury", *Critical Care (London, England)*, vol. 11, no. 2, pp. R31.
- Morcos, S.K., Thomsen, H.S., Webb, J.A. & Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) 2002, "Dialysis and contrast media", *European Radiology*, vol. 12, no. 12, pp. 3026-3030.
- Mueller, C., Scholer, A., Laule-Kilian, K., Martina, B., Schindler, C., Buser, P., Pfisterer, M. & Perruchoud, A.P. 2004, "Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea", *The New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 7, pp. 647-654.
- Mueller-Lenke, N., Buerkle, G., Klima, T., Breidhardt, T., Buettner, H.J. & Mueller, C. 2008, "Incidence of contrast-induced nephropathy with volume supplementation--insights from a large cohort", *Medical Principles and Practice : international Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, vol. 17, no. 5, pp. 409-414.
- Mukoyama, M., Nakao, K., Saito, Y., Ogawa, Y., Hosoda, K., Suga, S., Shirakami, G., Jougasaki, M. & Imura, H. 1990, "Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone", *Lancet*, vol. 335, no. 8692, pp. 801-802.

- Myers, S.I., Wang, L., Liu, F. & Bartula, L.L. 2006, "Iodinated contrast induced renal vasoconstriction is due in part to the downregulation of renal cortical and medullary nitric oxide synthesis", *Journal of Vascular Surgery : official publication, of the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter*, vol. 44, no. 2, pp. 383-391.
- Nakagawa, O., Ogawa, Y., Itoh, H., Suga, S., Komatsu, Y., Kishimoto, I., Nishino, K., Yoshimasa, T. & Nakao, K. 1995, "Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an "emergency" cardiac hormone against ventricular overload", *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 96, no. 3, pp. 1280-1287.
- Nakamura, S., Naruse, M., Naruse, K., Kawana, M., Nishikawa, T., Hosoda, S., Tanaka, I., Yoshimi, T., Yoshihara, I. & Inagami, T. 1991, "Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide coexist in the secretory granules of human cardiac myocytes", *American Journal of Hypertension*, vol. 4, no. 11, pp. 909-912.
- Nakao, K., Ogawa, Y., Suga, S. & Imura, H. 1992, "Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides", *Journal of Hypertension*, vol. 10, no. 9, pp. 907-912.
- National Kidney Foundation 2002, "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification", *American Journal of Kidney Diseases : The Official Journal of the National Kidney Foundation*, vol. 39, no. 2 Suppl 1, pp. S1-266.
- Naughton, C.A. 2008, "Drug-induced nephrotoxicity", *American Family Physician*, vol. 78, no. 6, pp. 743-750.
- Nygren, A. 1992, "Contrast media and regional renal blood flow. A study of the effects of ionic and non-ionic monomeric and dimeric contrast media in the rat", *Acta Radiologica.Supplementum*, vol. 378 (Pt 3), no. Pt 3, pp. 123-135.
- Oldroyd, S.D., Fang, L., Haylor, J.L., Yates, M.S., El Nahas, A.M. & Morcos, S.K. 2000, "Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney", *Clinical Science (London, England : 1979)*, vol. 98, no. 3, pp. 303-311.
- Parfrey, P. 2005, "The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy", *Cardiovascular and Interventional Radiology*, vol. 28 Suppl 2, pp. S3-11.
- Pemberton, C.J., Johnson, M.L., Yandle, T.G. & Espiner, E.A. 2000, "Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload", *Hypertension*, vol. 36, no. 3, pp. 355-359.
- Persson, P.B., Hansell, P. & Liss, P. 2005, "Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy", *Kidney International*, vol. 68, no. 1, pp. 14-22.
- Pflueger, A., Larson, T.S., Nath, K.A., King, B.F., Gross, J.M. & Knox, F.G. 2000, "Role of adenosine in contrast media-induced acute renal failure in diabetes mellitus", *Mayo Clinic Proceedings.Mayo Clinic*, vol. 75, no. 12, pp. 1275-1283.
- Pohl, U. 2011, "Der Sauerstoff im Gewebe, Substrat, Signal und Noxe" in *Physiologie des Menschen*, ed. R.F. Schmidt, 31.th edn, Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 764-777.
- Potter, L.R., Abbey-Hosch, S. & Dickey, D.M. 2006, "Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions", *Endocrine Reviews*, vol. 27, no. 1, pp. 47-72.
- Potter, L.R. & Hunter, T. 2001, "Guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors: structure and regulation", *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 9, pp. 6057-6060.

- Richards, A.M., Crozier, I.G., Holmes, S.J., Espiner, E.A., Yandle, T.G. & Frampton, C. 1993, "Brain natriuretic peptide: natriuretic and endocrine effects in essential hypertension", *Journal of Hypertension*, vol. 11, no. 2, pp. 163-170.
- Rihal, C.S., Textor, S.C., Grill, D.E., Berger, P.B., Ting, H.H., Best, P.J., Singh, M., Bell, M.R., Barsness, G.W., Mathew, V., Garratt, K.N. & Holmes, D.R., Jr 2002, "Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention", *Circulation*, vol. 105, no. 19, pp. 2259-2264.
- Schilcher, G., Ribitsch, W., Otto, R., Portugaller, R.H., Quehenberger, F., Truschnig-Wilders, M., Zweiker, R., Stiegler, P., Brodmann, M., Weinhandl, K. & Horina, J.H. 2011, "Early detection and intervention using neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) may improve renal outcome of acute contrast media induced nephropathy: a randomized controlled trial in patients undergoing intra-arterial angiography (ANTI-CIN Study)", *BMC Nephrology*, vol. 12, pp. 39.
- Schweitz, H., Vigne, P., Moinier, D., Frelin, C. & Lazdunski, M. 1992, "A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*)", *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 267, no. 20, pp. 13928-13932.
- Solomon, R., Werner, C., Mann, D., D'Elia, J. & Silva, P. 1994, "Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents", *The New England Journal of Medicine*, vol. 331, no. 21, pp. 1416-1420.
- Spargias, K., Adreanides, E., Demerouti, E., Gkouziouta, A., Manginas, A., Pavlides, G., Voudris, V. & Cokkinos, D.V. 2009, "Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention", *Circulation*, vol. 120, no. 18, pp. 1793-1799.
- Stacul, F., Adam, A., Becker, C.R., Davidson, C., Lameire, N., McCullough, P.A., Tumlin, J. & CIN Consensus Working Panel 2006, "Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy", *The American Journal of Cardiology*, vol. 98, no. 6A, pp. 59K-77K.
- Stacul, F., van der Molen, A.J., Reimer, P., Webb, J.A., Thomsen, H.S., Morcos, S.K., Almen, T., Aspelin, P., Bellin, M.F., Clement, O., Heinz-Peer, G. & Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) 2011, "Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines", *European Radiology*, vol. 21, no. 12, pp. 2527-2541.
- STATISTIK AUSTRIA Bundesanstalt Statistik Österreich 2012, *An Herz-Kreislaufkrankungen (ICD-Codes: I00-I99) Gestorbene nach verschiedenen Merkmalen seit 1997*, Wien. unter http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/todesursachen/todesursachen_ausgewaehlte/index.html abgerufen am 09-07-2012
- Steiner, J. & Guglin, M. 2008, "BNP or NTproBNP? A clinician's perspective", *International Journal of Cardiology*, vol. 129, no. 1, pp. 5-14.
- Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N. & Matsuo, H. 1988, "A new natriuretic peptide in porcine brain", *Nature*, vol. 332, no. 6159, pp. 78-81.
- Sudoh, T., Maekawa, K., Kojima, M., Minamino, N., Kangawa, K. & Matsuo, H. 1989, "Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 159, no. 3, pp. 1427-1434.
- Sudoh, T., Minamino, N., Kangawa, K. & Matsuo, H. 1990, "C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 168, no. 2, pp. 863-870.

- Suga, S., Nakao, K., Hosoda, K., Mukoyama, M., Ogawa, Y., Shirakami, G., Arai, H., Saito, Y., Kambayashi, Y. & Inouye, K. 1992a, "Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide", *Endocrinology*, vol. 130, no. 1, pp. 229-239.
- Suga, S., Nakao, K., Itoh, H., Komatsu, Y., Ogawa, Y., Hama, N. & Imura, H. 1992b, "Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor-beta. Possible existence of "vascular natriuretic peptide system"", *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 90, no. 3, pp. 1145-1149.
- Tamura, N., Ogawa, Y., Yasoda, A., Itoh, H., Saito, Y. & Nakao, K. 1996, "Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes", *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, vol. 28, no. 8, pp. 1811-1815.
- Tepel, M., Aspelin, P. & Lameire, N. 2006, "Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach", *Circulation*, vol. 113, no. 14, pp. 1799-1806.
- 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", *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 3, pp. 180-184.
- Tobian, A.A., Sokoll, L.J., Tisch, D.J., Ness, P.M. & Shan, H. 2008, "N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a useful diagnostic marker for transfusion-associated circulatory overload", *Transfusion*, vol. 48, no. 6, pp. 1143-1150.
- Troughton, R.W. & Richards, A.M. 2008, "Outpatient monitoring and treatment of chronic heart failure guided by amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement", *The American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 3A, pp. 72-75.
- Tumlin, J., Stacul, F., Adam, A., Becker, C.R., Davidson, C., Lameire, N., McCullough, P.A. & CIN Consensus Working Panel 2006, "Pathophysiology of contrast-induced nephropathy", *The American Journal of Cardiology*, vol. 98, no. 6A, pp. 14K-20K.
- van Kimmenade, R.R., Januzzi, J.L., Jr, Bakker, J.A., Houben, A.J., Rennenberg, R., Kroon, A.A., Crijs, H.J., van Diejen-Visser, M.P., de Leeuw, P.W. & Pinto, Y.M. 2009, "Renal clearance of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide a mechanistic study in hypertensive subjects", *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 53, no. 10, pp. 884-890.
- Waybill, M.M. & Waybill, P.N. 2001, "Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention", *Journal of Vascular and Interventional Radiology : JVIR*, vol. 12, no. 1, pp. 3-9.
- Wong, P.C., Li, Z., Guo, J. & Zhang, A. 2012, "Pathophysiology of contrast-induced nephropathy", *International Journal of Cardiology*, vol. 158, no. 2, pp. 186-192.
- Yasue, H., Yoshimura, M., Sumida, H., Kikuta, K., Kugiyama, K., Jougasaki, M., Ogawa, H., Okumura, K., Mukoyama, M. & Nakao, K. 1994, "Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure", *Circulation*, vol. 90, no. 1, pp. 195-203.