

Aus dem Bereich Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg

**Effekte der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei jodhaltiger  
Röntgenkontrastmittelexposition und präexistenter Nephropathie**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin***  
**der Medizinischen Fakultät**  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2020

vorgelegt von Christopher Zielke  
geboren am 10.01.1986 in Göttingen

Tag der Promotion: 23.11.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Arno Bücken

Prof. Dr. Danilo Fliser



## Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung/Abstract.....	1
1.1	Zusammenfassung .....	1
1.2	Abstract.....	4
2	Einleitung .....	7
2.1	Verwendung von Kontrastmittel .....	7
2.1.1	Kontrastmitteltypen .....	8
2.1.2	Pharmakodynamik und Pharmakokinetik .....	8
2.2	Das akute Nierenversagen.....	8
2.2.1	Klassifikationen des akuten Nierenversagens .....	8
2.2.2	Einteilung des akuten Nierenversagens .....	9
2.3	Chronische Niereninsuffizienz.....	11
2.4	Kontrastmittelassoziertes akutes Nierenversagen .....	12
2.4.1	Pathogenese des kontrastmittelassozierten Nierenversagens.....	12
2.4.2	Risikofaktoren .....	13
2.4.3	Therapie.....	14
2.5	Fragestellung .....	18
3	Material und Methodik .....	19
3.1	Studiendesign .....	19
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien .....	19
3.3	Primärer und sekundärer Endpunkt.....	20
3.4	Probandenrekrutierung .....	20
3.5	Untersuchungsgruppen.....	20
3.6	Statistische Methodik .....	22
4	Ergebnisse .....	23
4.1	Patientenkollektiv .....	23
4.1.1	Nebendiagnosen und nephrotoxische Begleitmedikation .....	23
4.1.2	Kontrastmittelmenge .....	24
4.2	Laborchemische Analyse .....	24



4.2.1	Kreatinindynamik.....	25
4.2.2	Cystatin-C-Dynamik .....	27
4.3	Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen .....	29
4.4	Inzidenz des kontrastmittelassozierten Nierenversagens .....	29
4.5	Effektstärke und geeignete Stichprobengröße .....	30
5	Diskussion.....	31
5.1	Vermeintlicher Mythos Nephrotoxizität von Jod-haltigen Röntgenkontrastmitteln ..	31
5.2	Die natürliche Fluktuation des Serum-Kreatininspiegels.....	34
5.3	Risikofaktorkombinationen .....	36
5.4	Kann eine kontrastassoziierte akute Nierenschädigung verhindert werden? .....	36
5.5	Die ischämische Fern-Präkonditionierung.....	38
5.6	Einflussfaktoren und Limitierungen .....	41
6	Schlussfolgerung und Ausblick.....	44
7	Literaturverzeichnis .....	45
8	Danksagung.....	56
9	Lebenslauf.....	57
10	Anhang.....	58

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der chronischen Nierenkrankheit, in Anlehnung an Improving Global Outcomes (KDIGO) BIENHOLZ, KRIBBEN, 2013 .....	11
Abbildung 2: Mehran-Score in Anlehnung an MEHRAN et al., 2004.....	13
Abbildung 3: Prophylaxe des kontrastmittelassozierten Nierenversagens, in Anlehnung an M. MÖCKEL, 2002 .....	14
Abbildung 4: Schema des biphasischen Verlaufes der Protektion während einer ischämischen Präkonditionierung in Anlehnung an YELLON, DOWNEY, 2003 .....	16
Abbildung 5: Vascassist, Isymed ; Bedienkonsole mit Blutdruckmanschetten .....	21
Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf und Entnahmezeitpunkte der Konditionierungsgruppe.....	21
Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf und Entnahmezeitpunkte der Kontrollgruppe .....	22
Abbildung 8: Strukturformel Iomeprol nach (PETER PFUNDSTEIN, 2015) .....	22
Abbildung 9: Kreatinindynamik aller Studienteilnehmer im Verlauf .....	26
Abbildung 10: Kreatinindynamik der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf .....	27
Abbildung 11: Cystatin C-Dynamik aller Studienteilnehmer im Verlauf .....	28
Abbildung 12: Cystatin C-Dynamik der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf .....	29

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren der CIN im Gruppenvergleich .....	24
Tabelle 2: Baseline Tabelle .....	25
Tabelle 3: Kreatinindynamik T1 - T5 (in mg/dl) .....	26
Tabelle 4: Cystatin-C Verlauf T1 - T5 (in mg/l).....	28

## Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ANV	akutes Nierenversagen
ATP	Adenosintriphosphat
CHF	Congestive heart failure
CI-AKI	Contrast induced acute kidney injury
CIN	Contrast-induced nephropathy
CMSC	Contrast Media Safety Committee
CT	Computertomographie
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	estimated glomerular filtration rate
ESKD	End Stage Kidney Disease
ESUR	europäische Gesellschaft für Urogenitalradiologie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
IABP	Intra-aortic balloon pump
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
KIN	kontrastmittelinduzierte Nierenschädigung
MAPK	Mitogen aktivierte Proteinkinase
NaCl	Natriumchlorid
PC-AKI	Post-contrast acute kidney injury
RIFLE	Risk, Injury, Failure, Loss of renal function, End stage kidney disease
RKM	Röntgenkontrastmittel
RIPC	Remote ischemic preconditioning
SWOP	Second window of protection

# 1 Zusammenfassung/Abstract

## 1.1 Zusammenfassung

Die Applikation von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln wird bei vorbestehender Niereninsuffizienz als Risikofaktor für ein konsekutives akutes Nierenversagen angesehen (Kontrastmittel-assoziierte Nephropathie). Eine adäquate Hydratisierung gilt derzeit mit höchster Evidenz als Mittel der Wahl zur Protektion einer kontrastmittelassoziierten Nierenschädigung. In experimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine kurzzeitige künstlich erzeugte Ischämie zu protektiven Auswirkungen führen kann. Üblicherweise erfolgt diese ischämische Fernkonditionierung am Oberarm (RIPC / remote ischemic preconditioning) durch suprasystolische Kompression mit Hilfe einer Blutdruckmanschette. Die erstmalige klinische Anwendung des Verfahrens wurde 2006 beschrieben, bei der 37 Kindern einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen wurden. Die ischämische Fern-Präkonditionierung reduzierte postoperativ den Myokardschaden und verbesserte die Lungenfunktion.

**Studienziel:** In einer randomisierten prospektiven Studie sollte untersucht werden, ob die ischämische Fern-Präkonditionierung vor einer jodhaltigen Röntgenkontrastmittelexposition bei Patienten mit präexistenter kompensierter Nephropathie einen nephroprotektiven Effekt bedingen kann.

**Patienten und Methodik:** Am Universitätsklinikum des Saarlandes wurden zwischen April 2015 und November 2015 insgesamt 22 Patienten, die eine Kontrastmittel-verstärkte Computertomographie mit intravenöser oder eine Angiographie mit intraarterieller Applikation von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (Iomeprol 300 mg Jod/dl, Imeron 300, Bracco-ALTANA Pharma GmbH, Konstanz) erhielten, in die Studie eingeschlossen. Das Einschlusskriterium einer präexistenten kompensierten Nephropathie war durch eine Serumkreatinin-Konzentration von  $\geq 1,4$  mg/dl am Vortag der Kontrastmittelexposition definiert. Zur Überprüfung der Hypothese sollten insgesamt 200 Probanden rekrutiert werden. Für die Berechnung der geeigneten Stichprobengröße, wurde die Software „G\*Power“ Version 3.1.9.2, HHU Düsseldorf genutzt. Es erfolgte eine Randomisierung der Patienten in Interventions- und Kontrollgruppe. Die RIPC in der Interventionsgruppe erfolgte eine Stunde vor der Kontrastmittelexposition mit Hilfe eines im Rahmen des Zentralen Innovationsfond Mittelstand (ZIM) geförderten Kooperationsprojektes entwickelten Prototypen. Halb-automatisch gesteuert (VASCASSIST, ISYMED, Butzbach) wurde ein automatisierter Zyklus von jeweils 3 repetitiven Ischämie- und Reperusionsphasen durch einen suprasystolischen Manschettendruck von 50 mmHg á fünf Minuten durchlaufen. Zur

Evaluation der Nierenfunktion wurden in beiden Gruppen unmittelbar vor und nach, sowie 24 h, 48 h und 72 h nach der Kontrastmittelexposition Blut- und Urinproben asserviert. Es folgte eine laborchemische Auswertung des Kreatinin im Serum und Cystatin C. Zum Vergleich der auf Normalverteilung geprüften Variablen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Für den Vergleich der nicht normalverteilten kontinuierlichen Daten kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Die Analyse wurde auf der Basis des Intention-to-Treat-Prinzips durchgeführt. Die statistische Analyse erfolgte mittels „IBM SPSS Statistics“ Version 23 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **Ergebnisse:**

Im Untersuchungszeitraum wurde bei 1488 Patienten eine Röntgenkontrastmittel-gestützte Computertomographie oder Angiographie durchgeführt, dabei erfüllten 50 Patienten (3,36%) die Einschlusskriterien der Studie. 28 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen. Von diesen war bei 12 Patienten im Anschluss nur eine unvollständige Datenerhebung möglich, fünf Patienten erhielten Behandlungen, die zu einem potentiellen Bias führen könnten (z.B. repetitive Kontrastmittelexposition), drei Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht einwilligungsfähig, acht Patienten zogen im Studienverlauf ihre Einwilligung zurück.

In beiden Gruppen konnte direkt nach Kontrastmittelexposition (T2) eine Aggravierung der Nephropathie anhand des Serumkreatinins beobachtet werden (Kreatinin T1 (Baseline) 1,75 mg/dl +/- 0,51 mg/dl; T2 (post Kontrastmittelexposition) 1,78 mg/dl +/- 0,52 mg/dl). Die Cystatin-C-Clearance sinkt direkt nach Kontrastmittel-Exposition (T2) ab und hat sein Maximum zum Zeitpunkt T3 (24 h nach Kontrastmittel-Exposition), wobei der Ausgangswert nicht überschritten wird (Cystatin-C Clearance T1 (Baseline) 2,09 mg/l +/- 0,51 mg/l ; T3 2,11 mg/l +/- 0,40 mg/l). Ab Zeitpunkt T3 stellt sich eine Kompensierung auf das Ausgangsniveau ein. Es ist ein, statistisch nicht signifikanter, Trend zu Ungunsten der ischämischen Fern-Präkonditionierung feststellbar ( $p = 0,523$ ). Zu allen Messzeitpunkten ist weder beim Kreatinin- noch Cystatin C-Verlauf ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe festzustellen. Insgesamt entwickelten drei der 22 eingeschlossenen Patienten eine kontrastmittelassoziierte Nephropathie, definiert als Anstieg des Serum-Kreatinin-Wertes um 0,5 mg/dl oder 25% des Kreatinin-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert (T1). Zwei von diesen drei Patienten (9,1%) stammen aus der Interventionsgruppe und ein Patient (4,6%) aus der Kontrollgruppe.

Für eine valide Fallzahlabeschätzung erfolgte eine statistische Zwischenanalyse. Hierbei zeigte sich eine erhebliche Diskrepanz zu den bislang publizierten Literaturdaten. Für eine statistische Power von 0,95 und einer geringen Effektstärke ( $d \leq 0,2$ ) wäre eine Probandenzahl von 1302 notwendig. Bei der teilweise gemessenen Effektstärke von 0,007 müssten 530.398 Patienten pro Studienarm, also insgesamt 1.060.796 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Da dies hinsichtlich des nicht absehbaren zeitlichen und finanziellen Aufwandes nicht sinnvoll umsetzbar ist, wurde das Projekt vorzeitig beendet.

**Schlussfolgerung:** Die ischämische Fernpräkonditionierung wurde in ersten Publikationen als Methode zur Verringerung von Morbidität und Mortalität bei kardiochirurgischen Eingriffen beschrieben. Aufgrund dessen sollte die Hypothese einer potentiellen nephroprotektiven Wirkung der Konditionierung bei Exposition von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln überprüft werden. In der vorliegenden Studie konnte zu dieser Annahme zwischen Verum- und Kontrollgruppe, bedingt durch den limitierten Stichprobenumfang, kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden. Als Erklärung sind während des laufenden Projektes publizierte epidemiologische Studien zu berücksichtigen, die den Effekt der kontrastmittelassoziierten Nephropathie als erheblich geringer beschreiben als bisher angenommen. Hier wird bei kompensierter Nephropathie erst ab einem Serumkreatinin von 1,6 - 1,8 mg/dl von einer klinisch relevanten Auswirkung der Applikation von Röntgenkontrastmittel ausgegangen, die zudem in ihrer Wirkung deutlich schwächer ausgebildet ist. Es sind weitere großangelegte multizentrische Studien notwendig, um die geringen Effekte statistisch nachweisen zu können.

## 1.2 Abstract

**Title:** Effect of remote ischemic preconditioning on exposure to iodine-containing contrast agent in preexisting nephropathy

**Background:** The application of iodine-containing X-ray contrast agents is considered to be one of the main risk factors for acute renal failure, especially in the case of pre-existing renal insufficiency (contrast agent-induced nephropathy, CIN). The only high-evidence protection method against CIN is available through adequate hydration. Numerous animal and clinical studies have shown that artificially induced short-term ischemia can protect against reperfusion damage. In particular, the use of this procedure on the upper limb for remote ischemic remote preconditioning (RIPC) was further investigated. For this purpose, alternating ischemia and reperfusion phases are generated by means of a blood pressure cuff and supra-systolic compression applied to the upper arm. The first clinical application of this procedure was in 2006 in a study of 37 children undergoing cardiac surgery. Post-operative remote ischemic preconditioning reduced myocardial damage, drug use and improved lung function. In subsequent studies, it was recommended to examine the procedure for further ischemia-related syndromes for possible benefit to the patient.

**Aim of study:** In a randomized, prospective study, it was investigated whether remote ischemic preconditioning prior to exposure to X-ray contrast in patients with pre-existing nephropathy could produce a nephroprotective effect.

**Patients:** : Between April 2015 and November 2015, a total of 22 patients who received computed tomography with intravenous or angiography with intra-arterial application of iodine-containing X-ray contrast agents (Iomeprol 300 mg iodine/dl, Imeron 300, Bracco-ALTANA Pharma GmbH, Konstanz) were included in the study at Saarland University Hospital. The main inclusion criterion was preexisting compensated nephropathy. This was defined by a serum creatinine concentration of  $\geq 1.4$  mg/dl before the contrast agent exposure. Throughout the study period, 50 patients met the inclusion criteria of the study. 28 cases were not included in the evaluation for the following reasons. Twelve patients were discharged early and were not present at all five withdrawal times. Five patients received treatments that would have influenced the values measured in the study (e.g., another exposure to contrast media). Three patients were delirious and incapable at the time of the study. Eight patients withdrew their consent during the course of the study.

**Methods:** The patients were randomized into intervention and control groups. The RIPC in the intervention group was performed one hour before exposure to contrast medium using a prototype developed in a collaborative project with a medium-sized company and a specially programmed semi-automatic sphygmomanometer (VASCASSIST, ISYMED, Butzbach). A 50mmHg supra-systolic cuff pressure was used to run an automatically controlled cycle of three consecutive periods of ischemia and reperfusion for five minutes each. For the evaluation of renal function blood and urine samples were administered in both groups immediately before and after, as well as 24 h, 48 h and 72 h after the contrast agent exposure. This was followed by a laboratory evaluation of creatinine and cystatin C.

**Results:** In both groups, aggravation of nephropathy using serum creatinine was observed immediately after exposure to contrast medium (T2) (creatinine T1 (baseline) 1.75 mg/dl +/- 0.51 mg/dl; T2 (post contrast agent exposure) 1,78 mg/dl +/- 0.52 mg/dl). Cystatin C clearance decreases directly after contrast agent exposure (T2) and has its highest increase at time T3 (24 h after contrast agent exposure), but does not exceed the baseline level (Cystatin-C clearance T1 (baseline) 2.09 mg/l +/- 0.51 mg/l; T3 2.11 mg/l +/- 0.40 mg/l). From time T3, a compensation is set to the initial level. There is a slight, insignificant trend to the detriment of preconditioning ( $P = 0.523$ ). There was no statistically significant difference between the control group and the intervention group at any time point in either creatinine or cystatin C course. In total, three of the 22 enrolled patients (13.6%) developed contrast agent-induced nephropathy, defined as an increase in serum creatinine of 0.5 mg/dl or 25% of creatinine compared to baseline (T1). Two patients (9.1%) were assigned to the intervention group and one patient (4.55%) to the control group. There was no statistically significant difference in CIN incidence between intervention and control groups ( $P = 0.523$ ). For a valid case number estimation, a statistical interim analysis was performed. There was a significant discrepancy to the previously published correlatable literature. For a statistical power of 0.95 and a very low effect size ( $d \leq 0.2$ ) a sample number of 1302 would be necessary. For the partially measured effect size of  $d = 0.007$ , 530'398 patients per study arm would be needed. Since this is not feasible in terms of the unforeseeable time and financial expense, the project was terminated prematurely.

**Conclusion:** Ischemic remote preconditioning was described in early publications as an advantageous method for reducing morbidity and mortality. Therefore, the hypothesis of a potential nephroprotective effect of conditioning upon exposure to iodine-containing X-ray contrast media should be reviewed. In the present study, no statistically significant difference could be determined between the verum and control groups due to a limited sample size. As an essential influencing factor, large-scale epidemiological studies published at the same



time as the current project are to be considered, which present the effect of contrast-induced nephropathy as significantly lower than previously assumed. From a serum creatinine value of 1.6 – 1.8 mg/dl, a harmful effect of the contrast agent is assumed. This effect is also much less pronounced than previously acknowledged. More large-scale multi-center studies are needed to detect the small changes.

## **2 Einleitung**

Wilhelm Conrad Röntgen veröffentlichte am 28. Dezember 1895 die Entdeckung der Röntgenstrahlen in der „Wiener Klinischen Wochenschrift“ (RÖNTGEN, 1895). Zur Verbesserung des Kontrastes zwischen verschiedenen Kompartimenten und Darstellung von anatomischen Strukturen in Röntgenaufnahmen wurden bereits früh Kontrastmittel entwickelt. Intravaskuläre Röntgenkontrastmittel zur intraarteriellen oder intravenösen Injektion werden seit über 90 Jahren verwendet. Für die Angiographie kam anfänglich in den 30er Jahren des vorigen Jahrhunderts Thoriumdioxid zum Einsatz, welches aufgrund der Inkorporation und der emittierten karzinogenen Alpha-Strahlung wieder aufgegeben wurde. Seit den 20er und 30er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde Jod als grundsätzlicher Bestandteil von Röntgenkontrastmittel verwendet. (JANTSCH, 1984). Intravenöse jodierte Kontrastmittel sind abhängig von der abzuklärenden Fragestellung, beispielsweise in der Computertomographie (CT), unverzichtbar (HOU et al., 1983; MCCULLOUGH et al., 2006; MITCHELL et al., 2015; SCHRADER, 2005; SUBRAMANIAN et al., 2007). Trotz Verbesserung der Anwendungsverträglichkeit bestehen immer noch geringe Risiken für unerwünschte Nebenwirkungen. Hinsichtlich des kontrastmittelassoziierten Nierenversagens stellen sich die Prä- und Posthydrierungsprotokolle, sowie die Verwendung von niedrigosmolaren gegenüber hochosmolaren Kontrastmitteltypen als effektive Präventionsmaßnahme dar (HAUSENLOY et al., 2015; MEYBOHM et al., 2015).

### **2.1 Verwendung von Kontrastmittel**

Endovaskuläre Katheterverfahren, wie die Koronarangiographie, sind ohne Röntgenkontrastmittel nicht durchführbar. Die immer weiter steigende Verfügbarkeit von radiologischen Bildgebungsverfahren, wie der Computertomographie (CT) und interventionellen Kathetereingriffen, führen zu vermehrter Kontrastmittelexposition und steigender Zahl an Beobachtungen eines kontrastmittelassoziierten Nierenversagens (MARENZI et al., 2004). Nach Angaben des Bundesamtes für Statistik wurden in Deutschland im Jahr 2015 circa 5,5 Millionen Computertomographien durchgeführt, wobei der größte Anteil auf ein Patientenkollektiv mit dem Alter zwischen 75 und 80 Jahren fällt. 2.593.059 (47,2%) Computertomographien waren dabei kontrastmittel-verstärkt (STATISTISCHESBUNDESAMT, 2016).

### **2.1.1 Kontrastmitteltypen**

Die aktuell am häufigsten verwendeten Kontrastmittel sind jodhaltig und wasserlöslich. Der Jodgehalt bestimmt die Röntgenabsorption und konsekutiv den Kontrast. Jodatome haben eine hohe Massenzahl und bedingen auf diese Weise für Röntgenstrahlung einen Dichteunterschied von Kontrastmittel gegenüber Wasser. Es wird über die Niere und in geringem Ausmaß über die Galle ausgeschieden. Wasserlösliche Kontrastmittel können oral, intraarteriell oder intravenös appliziert werden. Je nach chemischer Verbindung können jodhaltige, wasserlösliche Kontrastmittel in ionische und nichtionische Kontrastmittel unterteilt werden. Aufgrund ihrer hohen Osmolarität sind sie im Allgemeinen weniger verträglich, aber wesentlich preiswerter. Es wurde beobachtet, dass die hohe Osmolarität mit einer hohen Toxizität korreliert. Aus dieser Erkenntnis folgte die Entwicklung der niederosmolaren und isoosmolaren Kontrastmittel (AKTORIES, 2017).

### **2.1.2 Pharmakodynamik und Pharmakokinetik**

Die nicht-ionischen, wasserlöslichen und jodhaltigen Kontrastmittel werden vorwiegend renal eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt ca. 1,8 Stunden und ist von der Nierenfunktion abhängig. Es erfolgt eine glomeruläre Filtration über die Bowmansche-Membran. Eine Rückresorption im Tubulussystem findet nicht statt. Der geringere Teil der Ausscheidung erfolgt biliär. Im Tiermodell und in in-vitro-Studien an humanen Zellkulturen wurde ein möglicher Mechanismus für das Auftreten der Nephrotoxizität festgestellt. Es konnte gezeigt werden, dass durch Kontrastmittel erzeugte freie Sauerstoffradikale sowohl Endothel als auch Tubulusepithel schädigen und dadurch zu einem akuten Nierenversagen führen können (KATZBERG et al., 1983; NORDBY et al., 1990).

## **2.2 Das akute Nierenversagen**

### **2.2.1 Klassifikationen des akuten Nierenversagens**

Nach der gemeinnützigen Organisation „Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ (KDIGO) liegt ein akutes Nierenversagen vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h
- Anstieg des Serumkreatinins auf  $\geq 1,5$ -fache des Ausgangswertes innerhalb von 7 d
- Abfall der Urinausscheidung auf  $\leq 0,5$  ml/kg/Körpergewicht/h für mindestens 6 h

Das ANV tritt innerhalb von Stunden bis Tagen ein und ist ein prinzipiell reversibles Krankheitsbild. Dabei kann es nach vorherig normaler oder chronisch eingeschränkter Nierenfunktion auftreten und ist häufig von großer klinischer Bedeutung (BIENHOLZ, KRIBBEN, 2013).

## **2.2.1.1 Biomarker zur Identifizierung des akuten Nierenversagens**

### **2.2.1.1.1 Kreatinin**

Kreatinin ist ein metabolisches Endprodukt im Kreatinmetabolismus der Skelettmuskulatur. Es entsteht durch die nicht-enzymatische Dehydrierung von muskulärem Kreatin. Der größte Anteil liegt als Kreatinphosphat vor und dient dem Muskel als Energiespeicher. Die Kreatinin-Plasmakonzentration allein ist nicht aussagekräftig, da sie von der Muskelmasse und der Ernährung des Patienten stark abhängig ist. Nachteil der Kreatininbestimmung im Serum ist, dass ein Anstieg erst bei einer 50%igen Nierenfunktionseinschränkung vorliegt. Eine geringe Nierenschädigung kann dadurch nicht detektiert werden (BELLOMO et al., 2004; HEROLD, 2018; KNAPP, MAYNE, 1987; PERRONE et al., 1992).

### **2.2.1.1.2 Cystatin C**

Das zur Familie der Cystein-Protease-Inhibitoren gehörende Cystatin C ist ein niedermolekulares, nicht-glykosyliertes basisches Protein. Es wird von allen kernhaltigen Zellen mit konstanter Rate synthetisiert, kommt in allen Körperflüssigkeiten vor und ist von Alter, Muskelmasse oder Malignität unabhängig. Laut Herget-Rosenthal et al. weist Cystatin C durchschnittlich 1,5 Tage früher als herkömmliche Methoden ein akutes Nierenversagen nach. Dadurch hat dieser Biomarker einen Vorteil gegenüber etablierten Messmethoden (HERGET-ROSENTHAL et al., 2004; LATERZA et al., 2002).

## **2.2.2 Einteilung des akuten Nierenversagens**

Die Ursachen werden abhängig von der Lokalisation der Schädigung in ein prärenales, intrarenales und ein postrenales akutes Nierenversagen eingeteilt. Des Weiteren ist eine Phaseneinteilung in vier Phasen möglich (BURCHARDI, 2007).

Induktion: In dieser Phase treten noch keine Symptome auf. Das schädigende Ereignis führt zu einer Abnahme der Nierenperfusion, sowie einer verringerten glomerulären Filtrationsrate und Schäden am Tubulussystem.

Erhaltung: Die Dauer beträgt Tage bis Wochen. Die Oligurie prägt diese Phase.

Erholung: Sie dauert in der Regel nur Tage und ist durch eine Polyurie gekennzeichnet.

Restitution: Bei bis zu 90% der Patienten kommt es im Verlauf von Monaten zu einer kompletten Erholung der Nierenfunktion. Bei den verbleibenden Patienten kommt es zur chronischen Niereninsuffizienz.

### **2.2.2.1 Prärenales akutes Nierenversagen**

Das prärenale akute Nierenversagen ist eine Nierenfunktionsstörung, die durch eine Minderperfusion unterschiedlicher Genese zur funktionellen Niereneinschränkung führt. Die Ursache ist der Niere vorgelagert, wobei die häufigste Ursache für diese Form ein Volumenmangelzustand durch Blut- oder Flüssigkeitsverlust ist (z.B. Erbrechen, Diarrhoe). Nach Wiederherstellung eines physiologischen Perfusionszustandes ist das prärenale akute Nierenversagen komplett reversibel, jedoch kann es ohne Beseitigung der Ursache zu einem strukturellen Nierenschaden bis hin zu einem intrarenalen akuten Nierenversagen kommen. Das prärenale akute Nierenversagen tritt mit einer Häufigkeit von 55 - 60% aller akuten Nierenversagen auf (HIMMELFARB et al., 2008).

### **2.2.2.2 Intrarenales akutes Nierenversagen**

Intrarenale Formen des akuten Nierenversagens sind durch eine primäre Schädigung der Nephrone gekennzeichnet. Bei dieser Form kommt es zu ausgedehnten Tubulusnekrosen mit Ablagerung von Zelltrümmern im Tubuluslumen. Eine Beseitigung der Ursache führt nicht zu einer sofortigen Wiederherstellung der Nierenfunktion. Am häufigsten tritt das ischämische akute Nierenversagen auf. Ein Volumenmangel ist neben einer Sepsis mit Multiorganversagen oder renovaskulären Erkrankungen, wie einer Nierenarterienstenose oder einem Niereninfarkt, am häufigsten ursächlich. Des Weiteren kann es nach Gabe von nephrotoxischen Substanzen zum toxisch bedingten akuten Nierenversagen kommen. Als intrinsische Ursachen sind verschiedene Nierenerkrankungen, wie die rapid progressive Glomerulonephritis, das hämolytisch urämisches Syndrom oder eine Vaskulitis typisch. (GRABENSEE, 2002; HEROLD, 2018).

### 2.2.2.3 Postrenales akutes Nierenversagen

Postrenal verursachte Formen des Nierenversagens entstehen durch Obstruktion der ableitenden Harnwege. Hierdurch kommt es zur Anurie und Druckerhöhung proximal des Abflusshindernisses mit konsekutiver Verminderung der Nierendurchblutung. Dies ist die seltenste Ursache des akuten Nierenversagens, da die Funktion der nicht betroffenen Niere ausreicht und eine bilaterale Abflussstörung sehr selten vorliegt. Die häufigste Ursache ist die benigne Prostatahyperplasie, das Prostatakarzinom und medikamentös verursachte Blasenentleerungsstörungen. Nach der Beseitigung der Abflussbehinderung ist das postrenale akute Nierenversagen rasch reversibel (ECKART, 2004; HEROLD, 2018).

### 2.3 Chronische Niereninsuffizienz

Eine chronische Niereninsuffizienz liegt nach KDIGO-Definition vor, wenn Abweichungen von der normalen Struktur oder Funktion der Nieren mit gesundheitlichen Auswirkungen auftreten, die länger als drei Monate anhalten. In die Klassifikation fließen die Parameter GFR, Albuminausscheidung und die Grunderkrankung ein. Basierend auf Datenauswertungen von mehr als 1,5 Millionen Patienten mit Nierenerkrankungen wurde für jedes von 18 klassifizierbaren Stadien ein Risikoprofil entwickelt (BIENHOLZ, KRIBBEN, 2013).

			Albuminurie-Kategorie			
			A1	A2	A3	
			Normal bis leicht erhöht	Moderat erhöht	Stark erhöht	
			<3mg/mmol <30mg/g	3-30mg/mmol 30-300mg/g	>30mg/mmol >300mg/g	
GFR-Kategorie (ml/min / 1,73m <sup>2</sup> )	G1	normal oder hoch	≥ 90			
	G2	leicht eingeschränkt	60-89			
	G3a	mässig eingeschränkt	45-59			
	G3b	stark eingeschränkt	30-44			
	G4	schwer eingeschränkt	15-29			
	G5	Nierenversagen	<15			

	niedriges Risiko
	mäßiges Risiko
	hohes Risiko
	Sehr hohes Risiko

Abbildung 1: Klassifikation der chronischen Nierenkrankheit, in Anlehnung an Improving Global Outcomes (KDIGO) BIENHOLZ, KRIBBEN, 2013

## **2.4 Kontrastmittelassoziertes akutes Nierenversagen**

Das kontrastmittelassozierte Nierenversagen ist ein ANV, das im Zusammenhang mit der Applikation von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel beobachtet wird. Es stellt eine relevante Komplikation dar. Dieses trägt auch langfristig gesehen zu einer erhöhten Mortalität und Morbidität bei. Die Inzidenz des kontrastmittelassozierten Nierenversagens ist in erheblichem Maße von der gewählten Definition des akuten Nierenversagens abhängig (HEYMAN et al., 2008). Eine CIN wird nach KDIGO als Kreatininanstieg um mehr als 25% oder 0,5 mg/dl absolut innerhalb von 48 – 72 h nach Kontrastmittelexposition definiert (BIENHOLZ, KRIBBEN, 2013; NEWHOUSE et al., 2008).

### **2.4.1 Pathogenese des kontrastmittelassozierten Nierenversagens**

An der Entstehung eines kontrastmittelassozierten Nierenversagens sind multiple Faktoren beteiligt. Grundlegend können systemische und lokale hämodynamische Effekte des Kontrastmittels unterschieden werden. Durch Störungen in der Versorgung oder gesteigerten Sauerstoff-Verbrauch des Nierengewebes kann eine Hypoxie entstehen. Das Versagen der Autoregulation scheint einen wesentlichen Beitrag zur Schädigung der Niere zu spielen (MURPHY et al., 2000). Nach einer intravasalen Kontrastmittelapplikation kommt es zu einem biphasischen Effekt, der durch eine initiale Vasodilatation mit anschließender Vasokonstriktion gekennzeichnet ist. Dies führt zu Mikrozirkulationsstörungen. Es folgt eine deutlichen Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes in der Niere, wobei die Medulla deutlich stärker betroffen ist als der Cortexbereich. Für diesen Effekt werden endo- und parakrine Prozesse, sowie eine Mehrbelastung der Niere mit konsekutiv erhöhtem Sauerstoffverbrauch verantwortlich gemacht. Die Mediatoren sind bis heute unbekannt. Es werden Veränderungen im Metabolismus von Prostaglandinen, Adenosin und Endothelin vermutet (MURPHY et al., 2000; YOSHIOKA et al., 1992). Die Hypoxie initiiert die vermehrte Sauerstoffradikalbildung, welche die Niere direkt und indirekt schädigt und somit zur Entwicklung einer CIN beiträgt. (HAEUSSLER et al., 2004; HEYMAN et al., 1991; HEYMAN et al., 2008; HOFMANN et al., 2006; KATHOLI et al., 1998; LISS et al., 1998). Experimentell konnte dieser Effekt des Röntgenkontrastmittels in der Niere nachgewiesen werden (HALLER, KUBLER, 1999). In Zellstudien konnte eine direkte Schädigung der Zellen nach Kontrastmittelexposition in Form von DNS-Schäden (HIZOH et al., 1998), Verlust der Mikrovilli (ANDERSEN et al., 1994) und der Barrierefunktion durch die Zerstörung der Tight-junctions gezeigt werden (HALLER, KUBLER, 1999). Diese führen zur Apoptose und Nekrose des Nierengewebes. Des Weiteren wird eine Endothelin und Angiotensin II vermittelte Reaktion vermutet, welche durch Stickoxid (NO), Prostaglandin E1 und E2 sowie Adenosin

moduliert wird. Durch die renale Ausscheidung des intravasal verabreichten Röntgenkontrastmittels entsteht eine prolongierte Wirkung in der Niere. Einerseits entsteht dadurch eine variable Vasokonstriktion, die zu einer Reduktion der renalen Perfusion führt und eine medulläre Hypoxie zur Folge hat. Andererseits führt das Kontrastmittel zu einer Erhöhung der Blutviskosität und vermehrter Aggregation der Erythrozyten (HALLER, KUBLER, 1999).

## 2.4.2 Risikofaktoren

In den Studien zur kontrastmittelassoziierten Nierenschädigung haben sich verschiedene Risikofaktoren herauskristallisiert. Im Jahr 2004 untersuchten Mehran et al. die Risikofaktoren an einem Gesamtkollektiv von achttausend Patienten. Der aus den Ergebnissen entwickelte Mehran-Score dient der Wahrscheinlichkeitsberechnung für die Entwicklung einer kontrastmittelassoziierten Nierenschädigung und der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Er umfasst klinische und prozedurale Variablen, wie Hypotonie, intraaortale Ballonpumpe (IABP), kongestive Herzinsuffizienz (CHF), chronische Nierenerkrankung, Diabetes, Alter >75 Jahre, Anämie und Volumen von Kontrastmittel (Abbildung 2) (MEHRAN et al., 2004).

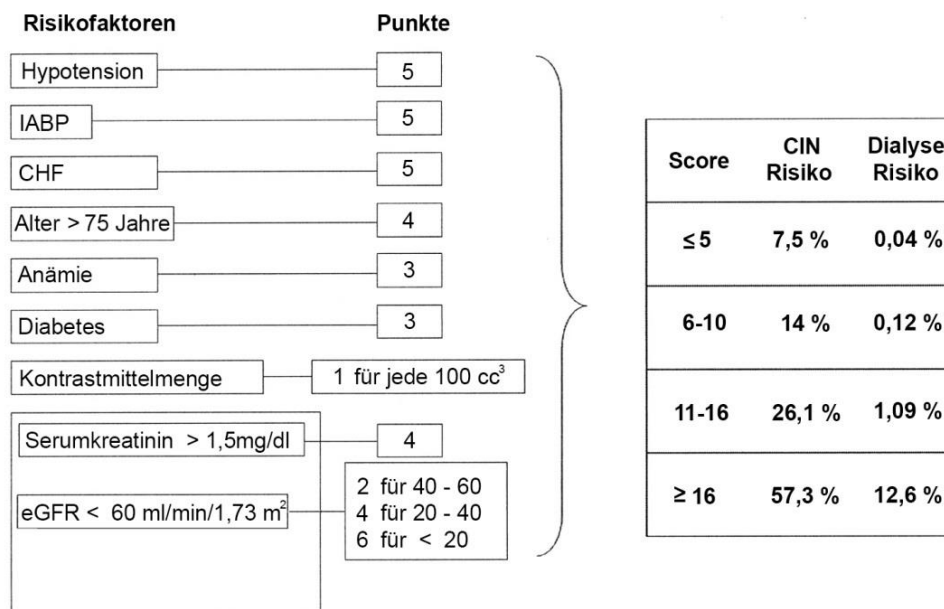


Abbildung 2: Mehran-Score in Anlehnung an MEHRAN et al., 2004



## 2.4.3 Therapie

### 2.4.3.1 Prophylaxe

Nach wie vor existiert keine ursachen-orientierte Therapie des ANV. Neben der frühzeitigen Identifizierung von Risikopatienten wird in der KDIGO-Leitlinie ein stadienbasiertes Management einer akuten Nierenschädigung empfohlen. Die heutige Therapie der CIN besteht aus der Hydratation und Optimierung der Hämodynamik des Patienten sowie in der Vermeidung potentiell nierenschädigender Noxen. Hochrisikopatienten sollte am Vortag der Untersuchung ein Ausgangswert des Kreatinins bestimmt werden. Bei ambulanten Patienten ohne Risikofaktoren ist ein bis zu zwei Wochen alter Wert ausreichend (BIENHOLZ, KRIBBEN, 2013). Nach der Exposition mit dem Kontrastmittel sollte bei Hochrisikopatienten eine tägliche Kreatininkontrolle bis zum dritten Tag erfolgen. Ist ein signifikanter Kreatininanstieg messbar, sollte der Kreatininwert nachkontrolliert werden bis die Ausgangswerte erreicht oder ein neues „steady state“ eingetreten ist (BIENHOLZ, KRIBBEN, 2013). Abbildung 3 illustriert das Vorgehen bei der CIN-Prophylaxe (M. MÖCKEL, 2002).

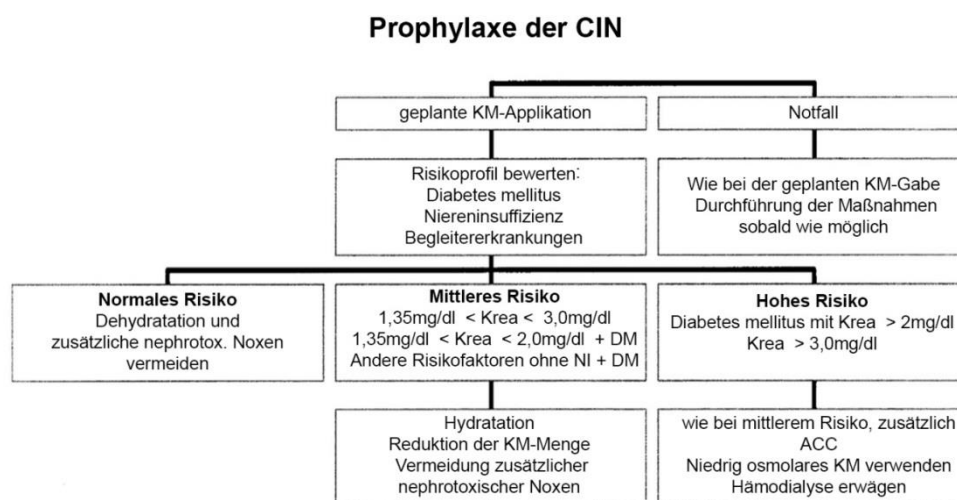


Abbildung 3: Prophylaxe des kontrastmittelassoziierten Nierenversagens, in Anlehnung an M. MÖCKEL, 2002

Im Gegenteil zu den anderen Formen des ANV ist die CIN vorbeugenden Maßnahmen zugänglich. Es werden verschiedene Präventionskonzepte vorgeschlagen. Die Hydratation reduziert die afferente Renovasokonstriktion, das tubuloglomeruläre Feedback, die Sauerstoffradikalbildung und die tubulotoxische Wirkung des Kontrastmittels selbst. Diese Effekte kommen unter anderem durch Verdünnungseffekte zum Tragen. Von den meisten Protokollen wird eine Hydrierung mit 0,45% NaCl-Lösung bei einer Flussgeschwindigkeit von 100 – 150 ml pro Stunde und einem Urinfluss von 75 – 125 ml pro Stunde vorgeschlagen.

Für den primären Volumenersatz soll isotone Kristalloidlösung genutzt werden. Die Hydratation ist die einzig bekannte prophylaktische Maßnahme einer CIN (DAVIDSON et al., 1989; SOLOMON et al., 1994; WEISBERG et al., 1994). Zur Prophylaxe oder um eine Aggravierung einer bestehenden Nierenschädigung zu vermeiden, sollte eine nephrotoxische Medikation vermieden werden.

#### **2.4.3.2 Die ischämische Präkonditionierung**

Im Jahre 1986 beschrieb Murry et al. erstmals die ischämische Präkonditionierung. Bei seinen Untersuchungen konnte am Hundemodell durch eine Vorschaltung von vier Koronarokklusionszyklen von jeweils fünf Minuten, 40 Minuten vor einer künstlich herbeigeführten koronaren Okklusion, die Infarktgröße um 75% reduziert werden. Mit dieser Entdeckung wurde das wirkungsvollste kardioprotektive Verfahren beschrieben, das an allen untersuchten Spezies bisher beobachtet wurde (KLONER, JENNINGS, 2001; MURRY et al., 1986). Dieses paradoxe Phänomen, dass eine Ischämie einen protektiven Effekt besitzen kann, wird durch eine Toleranzentwicklung gegen anschließende Ischämien erklärt. Die unmittelbare Übertragung dieser Methode in die klinische Medizin ist problematisch, da die notwendige Herbeiführung einer Ischämie zu direktem Schaden am Zielorgan führen kann. Eine alternative nicht-invasive Methode einen Reperfusionsschaden zu reduzieren ist die ischämische Fernpräkonditionierung (remote ischemic preconditioning / RIPC). Hierbei wird eine Konditionierung durch ischämische Vorbehandlung einer „peripheren Körperregion“, wie zum Beispiel der Extremitäten, ausgelöst. Gho et al. stellten 1996 fest, dass eine Fernkonditionierung ebenso effektiv wie die Vorkonditionierung direkt am Zielgewebe ist (GHO et al., 1996). Die erstmalige klinische Anwendung des Verfahrens fand 2006 statt. Durch die RIPC wurde eine signifikante Verringerung des postoperativen Myokardschadens, geringerer Einsatz positiv inotroper Medikamente und eine verbesserte Lungenfunktion beschrieben (CHEUNG et al., 2006).

67 Patienten, bei denen eine elektive Bypass-Operation geplant war, erhielten eine dreimalige Ischämie für fünf Minuten als Präkonditionierungsreiz, welcher mit Hilfe einer Blutdruckmanschette am Oberarm erzeugt wurde. Postoperativ zeigten sich signifikant verringerte Troponinausschüttungen zu mehreren Zeitpunkten im Vergleich zur Kontrollgruppe, kombiniert mit einem geringeren myokardialen Schaden (HAUSENLOY, YELLON, 2008). Diese Beobachtungen wurden in weiteren Studien auf dem Gebiet der Herzchirurgie bestätigt (CHEUNG et al., 2006; VENUGOPAL et al., 2009). Hausenloy und Yellon sprechen von einer effizienten, kostengünstigen und nicht-invasiven Strategie zur Reduzierung ischämiebedingter Zellschäden, egal ob kardialer, cerebraler, gastrointestinaler oder nephrogener Genese (HAUSENLOY, YELLON, 2008).

### 2.4.3.3 Mechanismus der Präkonditionierung

Die Präkonditionierung ist ein endogener Schutzmechanismus, der durch kurze Ischämien, Medikamente oder Temperaturwechsel die Toleranz von Zellen gegenüber Ischämie-Auswirkungen erhöht. Dieser Mechanismus konnte in Organen mit hohem Energieverbrauch, wie zum Beispiel dem Gehirn, Herz, Leber, Lunge oder Nieren nachgewiesen werden. In der Ischämiephase führt die verminderte Oxygenierung des betroffenen Gewebes zu einer anaeroben Stoffwechsellage. Es wird vermehrt Adenosintriphosphat (ATP) hydrolysiert. Durch die anaerobe Glykolyse entsteht zunehmend Lactat, welches zu einer intrazellulären Azidose führt. Der ATP-Mangel hat eine verminderte Aktivität der Na/K-ATPase zur Folge, was konsekutiv zu einer Depolarisation der Zellmembran führt. Die spannungsabhängigen Calcium-Kanäle öffnen sich, das intrazelluläre Calcium steigt an und das Cytoskelett nimmt Schaden. Es kommt zum Anstieg der Membranpermeabilität mit zytoplasmatischer Anschwellung durch Osmose mit weiterer Zellschädigung (ARII et al., 2003; TEOH et al., 2002). Die Präkonditionierung kann in zwei Phasen eingeteilt werden (Abbildung 4). Eine frühe Phase (Classic Phase), welche auch als „first window“ beschrieben wird, hält je nach Spezies bis zu drei Stunden an. Dieser protektive Effekt wird durch die Aktivierung von mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) bewirkt. Die zweite Phase, oder auch „second window of protection“ (SWOP), beginnt nach circa 24 Stunden und hält 48 - 72 Stunden an. Ein protektiver Effekt findet nur innerhalb dieser zwei Fenster statt (BAXTER et al., 1997; KUZUYA et al., 1993; MARBER et al., 1993; YELLON, DOWNEY, 2003).

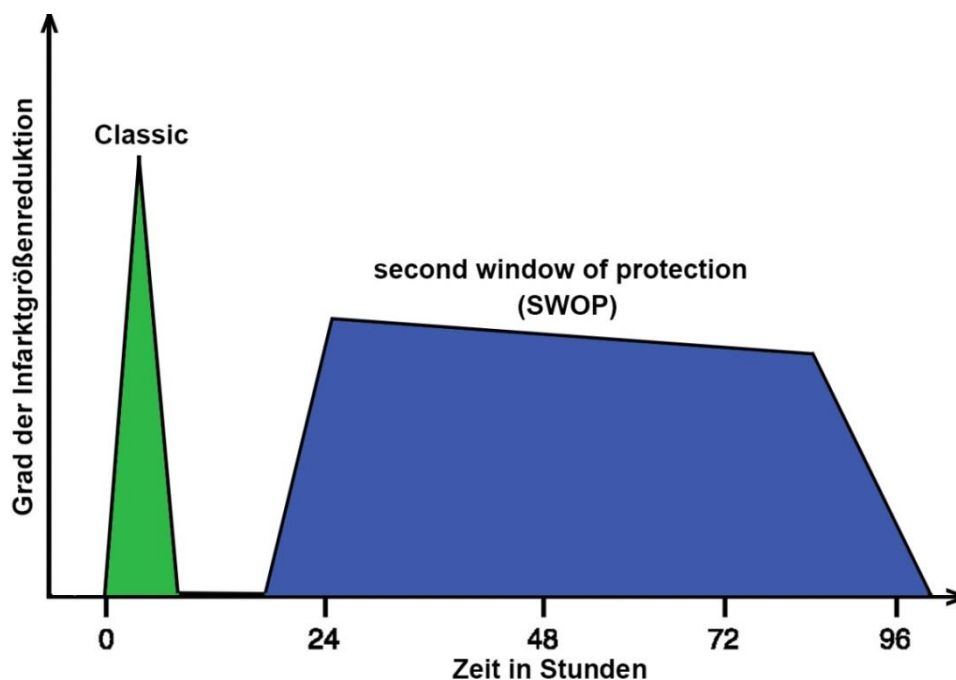


Abbildung 4: Schema des biphasischen Verlaufes der Protektion während einer ischämischen Präkonditionierung in Anlehnung an YELLON, DOWNEY, 2003

Der zugrunde liegende zelluläre Mechanismus wurde in vielen wissenschaftlichen Studien untersucht. Es wird eine Signaltransduktion durch die Stimulation von Adenosin- (KITAKAZE et al., 1994), Bradykinin- (HARTMAN et al., 1993), Opiat- (FRASSDORF et al., 2005), Muskarin- (CRITZ et al., 2005) und  $\alpha$ -adrenerger Rezeptoren (TSUCHIDA et al., 1994) mit daraus resultierender Aktivierung inhibitorischer G-Proteine (Gi) angenommen.

Etwas mehr als ein Jahrzehnt nach der Erstbeschreibung des IPC fanden Przyklenk et al. den ersten Beweis, dass die Konditionierungszyklen auch Gewebe schützen können, die weiter entfernt sind als das Gewebe, an dem die Zyklen durchgeführt wurden. Dies führte zu der Frage, ob ein bestimmter übertragbarer Faktor für die protektive Wirkung der RIPC verantwortlich ist (PRZYKLENK et al., 1993). Dieses Konzept des Schutzes eines anderen, weiter entfernten Gewebes durch induzieren kurzer Ischämieperioden und Reperfusion wurde zu dem nun bekannten RIPC weiterentwickelt. Die komplexe Pathophysiologie, die dem RIPC zugrunde liegt, konnte noch nicht vollständig entschlüsselt werden, es wurden aber viele wesentliche Komponenten erforscht. Das Konzept des RIPC besteht aus den folgenden drei Schritten.

1. Entwicklung des protektiven Faktors durch mehrere kurze Phasen von Ischämie und Reperfusion.
2. Übertragung dieses Faktors auf das Gewebe, dessen Schutz stattfindet.
3. Einfluss des Faktors auf das Endorgan.

Es wird vermutet, dass intakte Nervenbahnen im Gewebe, in denen die Zyklen erfolgen, für die Entstehung des Schutzsignals von entscheidender Bedeutung sind. Dies zeigt sich insbesondere in Experimenten, bei denen die Nervenbahnen durchtrennt wurden, oder durch eine neurodegenerative Erkrankung wie z.B. dem Diabetes mellitus geschädigt wurden. Versuche unter solchen Umständen konnten keine Verringerung des Zellschadens nachweisen. Dass nicht der Diabetes selbst für die fehlende protektive Wirkung verantwortlich ist, sondern die daraus resultierenden Nervenschäden, zeigt sich im direkten Vergleich. Der selbe protektive Effekt der RIPC kann bei Diabetikern erzielt werden, jedoch nicht bei Patienten, die bereits eine diabetische Neuropathie aufweisen (JENSEN et al., 2012; LIM et al., 2010; REDINGTON et al., 2012). In Anbetracht der bisher veröffentlichten Daten gibt es viele Hinweise auf das Vorhandensein eines zirkulierenden und übertragbaren

protektiven Faktors im Blut, der jedoch bisher nicht eindeutig bestimmt werden konnte. Obwohl neuronale Bahnen eine Schlüsselrolle bei der Erzeugung des Schutzsignals zu spielen scheinen, haben sie bei der Transduktion keine Rolle. Dies wurde durch Experimente mit transplantierten Herzen belegt, die per se keine neuronale Verbindung zum Spender hatten. Eine Schädigung des ischämischen Gewebes konnte bei diesen transplantierten Herzen ebenfalls durch RIPC verringert werden (KONSTANTINOV et al., 2005). Wenn man die oben beschriebenen Ergebnisse zur Auslösung und Übertragung des Schutzsignals zusammenfasst, kann man die Entwicklung eines humoralen Faktors als Funktion des Nervensystems annehmen (REDINGTON et al., 2012).

Viele der Moleküle, von denen ursprünglich angenommen wurde, dass sie für den Effekt des RIPC verantwortlich sind, standen im Laufe der Jahre im Zentrum der Forschung. Hierzu zählen beispielsweise Opioide und Adenosin (LEUNG et al., 2014; WEINBRENNER et al., 2004) Experimente, bei denen nach einer RIPC Serum gewonnen wurde und mit kleinporigen Membranen gefiltert wurden, legten schließlich nahe, dass der mutmaßliche Faktor wahrscheinlich ein hydrophobes Molekül mit einer Größe von weniger als 15 bis 30 kDa ist (SHIMIZU et al., 2009). In den letzten fünf Jahrzehnten wurden viele verschiedene Faktoren des Ischämie-Reperfusionsschadens (IRS) entschlüsselt. Dazu gehören reaktive Sauerstoffspezies (ROS), verschiedene Ionenkanäle, Endotheldysfunktionen und ein starker inflammatorischer Reiz. Diese Faktoren bilden unser gegenwärtiges Verständnis der komplexen RIPC-Pathophysiologie.

## **2.5 Fragestellung**

In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob die ischämische Fern-Präkonditionierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen nephroprotektiven Effekt bewirken kann.

### **3 Material und Methodik**

#### **3.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Die Studie wurde durch die Ethikkommission an der Ärztekammer des Saarlandes, Saarbrücken (Aktenzeichen 115/13) mit dem Titel „Effekte einer Prä- oder Postkonditionierung bei Kontrastmittelgabe und eingeschränkter Nierenfunktion“ genehmigt. Das Projekt zur Entwicklung eines halb-automatischen Blutdruckmessgerätes mit der Funktionalität einer automatisierten Ischämie und Erholungsphase wurde vom Zentralen Innovationsfond Mittelstand (ZIM) des Bundesministeriums für Wirtschaft und Technologie (Kennzeichen DLEP11449) gefördert.

Am Universitätsklinikum des Saarlandes wurden Patienten, die eine kontrastmittelverstärkte Computertomographie mit intravenöser oder eine Angiographie mit intraarterieller Applikation von jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (Iomeprol 300 mg Jod/dl, Imeron 300, Bracco-ALTANA Pharma GmbH, Konstanz) erhielten, in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 in eine Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert.

#### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Einschlusskriterien umfassen:

- Schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung
- geplante Computertomographie oder Angiographie mit Kontrastmittel
- bestehende chronische Niereninsuffizienz, definiert durch eine Serumkreatinin-Konzentration am Vortag der Untersuchung von  $\geq 1,4$  mg/dl

Folgende Kriterien sind Ausschlusskriterien für die Studie:

- bestehende Dialysepflicht
- kognitive oder sprachliche Barrieren, die eine erfolgreiche Teilnahme in Frage stellen könnten
- Minderjährigkeit oder beeinträchtigte Geschäftsfähigkeit des Patienten
- geplante Anlage oder angelegte arteriovenöse Fistel (Dialyseshunt)
- Lymphödem

- Verletzung/Schwellung/Missbildung am Arm
- Gerinnungsstörung
- Stenosen oder Gefäßverschlüsse der oberen Extremität
- systolischer Blutdruck über 180 mmHg zum Zeitpunkt der Konditionierung

### **3.3 Primärer und sekundärer Endpunkt**

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten einer kontrastmittelassoziierten Nephropathie. Diese ist definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins um  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h oder ein Anstieg um  $\geq 25\%$ . Der sekundäre Endpunkt war ein signifikant ( $p \leq 0,05$ ) unterschiedlicher Verlauf der Retentionsparameter Kreatinin und Cystatin C im Vergleich zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

### **3.4 Probandenrekrutierung**

Zur Überprüfung der Hypothesen sollten 200 Probanden untersucht werden. Die Rekrutierung erfolgte aus dem Patientenklintel des Universitätsklinikums des Saarlandes (UKS) über die internistische Notaufnahme des UKS, sowie über die Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKS in Homburg. Alle Patienten befanden sich in stationärer Behandlung und wiesen gleichzeitig eine Indikation zur Durchführung einer Computertomographie oder Angiographie mit Röntgenkontrastmittelexposition auf. Die Patienten die in der Notaufnahme rekrutiert wurden, waren durch die fehlende Möglichkeit einer nephroprotektiven Hydrierung gekennzeichnet. Die Identifizierung von potentiellen Studienkandidaten erfolgte über die Kontrolle der Laborwerte der Patienten zur elektiven Computertomographie- und Angiographie. Bestand eine Serumkreatinin-Konzentration von  $\geq 1,4$  mg/dl erfolgte die Einholung des Einverständnisses zur Studienteilnahme.

### **3.5 Untersuchungsgruppen**

Am Tag der Kontrastmitteluntersuchung wurden die rekrutierten Patienten in eine Interventions- und in eine Kontrollgruppe randomisiert. Den Patienten der Interventionsgruppe wurde unmittelbar vor der Computertomographie- oder Angiographieuntersuchung ein modifiziertes halb-automatisches Blutdruckmessgerät (Vascassist, isy med, BRD, Abbildung 5) an den linken Oberarm angelegt.



Abbildung 5: Vascassist, IsyMed ; Bedienkonsole mit Blutdruckmanschetten

Abbildung 5 zeigt die kompakte Bedienkonsole mit den am oberen Rand befindlichen Anschlüssen zu den separat anwählbaren Blutdruckmanschetten. Zu Beginn wurde der Blutdruck durch das Gerät festgestellt. Nach 60 Sekunden Pause erfolgte eine automatisierte Ischämiephase mit 50 mmHg suprasystolischen Druckwerten über eine Armmanschette. Nach jedem Okklusionszyklus folgte eine fünf-Minütige Pause mit Reperfusion des Armes. Bei allen Patienten wurde das Kreatinin und Cystatin C unmittelbar vor (T1), direkt nach der Untersuchung (T2), sowie 24h (T3), 48 h (T4) und 72 h (T5) nach der Untersuchung bestimmt (Abbildung 6).

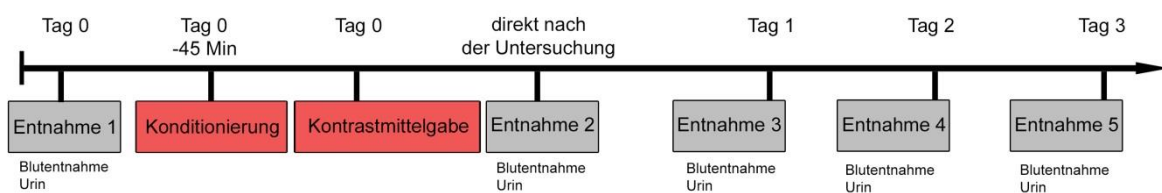


Abbildung 6: Zeitlicher Ablauf und Entnahmezeitpunkte der Konditionierungsgruppe

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten keine Konditionierung. Entnahmezeitpunkte und zeitlicher Ablauf sind identisch zur Interventionsgruppe (Abbildung 7).



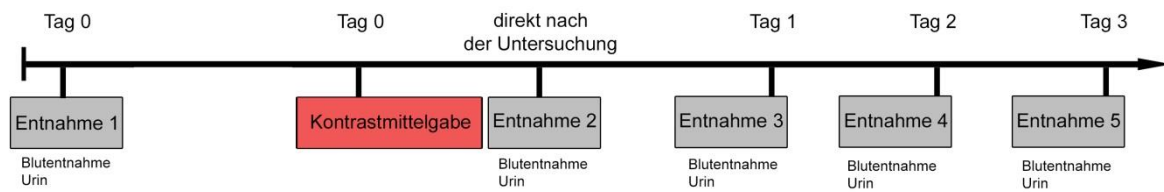


Abbildung 7: Zeitlicher Ablauf und Entnahmezeitpunkte der Kontrollgruppe

Bei allen Patienten wurde das nicht-ionische, niederosmolare Kontrastmittel Iomeprol verwendet (Imeron, Bracco Imaging Deutschland GmbH) (Abbildung 8).

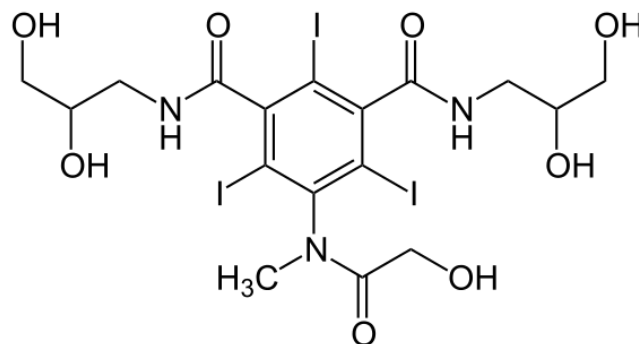


Abbildung 8: Strukturformel Iomeprol nach (PETER PFUNDSTEIN, 2015)

### 3.6 Statistische Methodik

Zum Vergleich der normalverteilten Variablen wird der t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Für den Vergleich der nicht normalverteilten kontinuierlichen Daten kommt der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Ein Unterschied wurde als signifikant angenommen, wenn die Nullhypothese mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ( $p < 0,05$ ) verworfen werden konnte. Auf der Grundlage vorhandener Tier- und Humanstudien, die den Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf die Nierenfunktion untersucht haben, wurde davon ausgegangen, dass das Verfahren die Nierenfunktion nicht negativ beeinflusst. Daher ist ein einseitiger Test (One-sided t-Test) für die Studie geeignet. Die statistische Analyse erfolgte mittels IBM SPSS Statistics, Version 23 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Für die Berechnung der geeigneten Stichprobengröße, wurde die Software „G\*Power“ in der Version 3.1.9.2, HHU Düsseldorf genutzt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Patientenkollektiv**

Im gesamten Untersuchungszeitraum wurde bei 1488 Patienten eine kontrastmittelgestützte Computertomographie oder Angiographie durchgeführt. Davon erfüllten 50 Patienten die Einschlusskriterien der Studie. 28 Patienten wurden wegen der folgenden Gründe nicht in der Auswertung berücksichtigt. Zwölf Patienten wurden frühzeitig entlassen und waren nicht zu allen fünf Entnahmezeitpunkten anwesend. Fünf Patienten erhielten im stationären Verlauf intravenöse Flüssigkeit über die Hydrierungsprotokolle hinaus, welche die in der Studie gemessenen Werte beeinflusst hätten (z.B. Blutkonserven, intensivierete intravasale Flüssigkeitssubstitution bei Exsikkose oder eine erneute Kontrastmittelexposition). Drei Patienten waren vor der Untersuchung delirant und nicht einwilligungsfähig. Sieben Patienten zogen im Studienverlauf ihre Einwilligung zurück. Ein Patient verstarb im Untersuchungszeitraum an den Folgen einer langjährigen malignen Lebererkrankung (hepatozelluläres Karzinom). Nach Berücksichtigung dieser ausgeschlossenen Fälle wurden insgesamt 22 Patienten (63,6% männlich (n = 14) und 36,4% weiblich (n = 8)) in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Lebensalter am Untersuchungstag lag bei 73,9 Jahren mit einer Standardabweichung von 8,2 Jahren. Der älteste Patient war 85 Jahre und der jüngste 57 Jahre alt. Den größten Anteil der Untersuchungen nahmen mit 90,9% (n = 20) Computertomographien ein. Zwei Patienten erhielten eine Angiographie (9,1%).

Die Interventionsgruppe umfasste sieben Männer und drei Frauen, während in der Kontrollgruppe sieben Männer und fünf Frauen untersucht wurden. Das Alter ist normalverteilt (P = 0,21), wohingegen die Kreatinin- (P = 0,002) und Cystatin-C-Werte (P = 0,007) zum Zeitpunkt T1 (vor der Kontrastmittel-Exposition) nicht normalverteilt waren.

#### **4.1.1 Nebendiagnosen und nephrotoxische Begleitmedikation**

Die für die Entwicklung einer kontrastmittelassoziierten Nephropathie angesehenen Risikofaktoren sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die im Studienkollektiv am häufigsten vorkommenden und als nephrotoxisch anerkannten Substanzklassen waren Antibiotika, Thyreostatika und Analgetika. (SHUSTERMAN et al., 1987; SOARES et al., 2018).

Tabelle 1: Risikofaktoren der CIN im Gruppenvergleich

	Insgesamt	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
<b>Antibiotika</b>	1 (4,5%)	0 (0%)	1 (4,5%)
<b>Analgetika</b>	14 (63,6%)	7 (31,8%)	7 (31,8%)
<b>Diabetes mellitus</b>	8 (36,4%)	4 (18,2%)	4 (18,2%)
<b>Herzinsuffizienz</b>	14 (63,6%)	9 (40,9%)	5 (22,7%)
<b>Tyreostatika</b>	6 (27,3%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)

Die häufigsten Risikofaktoren des untersuchten Patientenkollektives waren zu gleichen Teilen die Analgetikaeinnahme und die Herzinsuffizienz. Bei 16 der 22 Studienteilnehmern war eine potentiell nephrotoxische Medikation eruiert (72,7%). Die Verteilung der Risikofaktoren zwischen Interventions- und Kontrollgruppe war nicht signifikant unterschiedlich. (Antibiotika (P = 0,771), Analgetika (P = 0,674), Diabetes mellitus (P = 0,821), Herzinsuffizienz (P = 0,059), Thyreostatika (P = 0,256))

#### 4.1.2 Kontrastmittelmenge

Das durchschnittliche Volumen der Kontrastmittelexposition betrug 74,5 ml ± 17,65 ml. Die maximal applizierte Kontrastmittelmenge umfasste 100 ml Imeron. Die niedrigste Dosis war mit 10 ml in einer Angiographie angegeben. Gemäß der Fachinformation des Arzneimittels IMERON, ist für eine Computertomographie des Schädels eine Dosierung zwischen 50-200 ml angegeben. Für eine Ganzkörper CT ist eine Dosierung von 100 bis 200 ml üblich. Bei einer Digitalen Subtraktionsangiographie des Aortenbogens, des Abdomens oder der Becken-Beingefäße soll eine KM-Menge von 250 ml nicht überschritten werden. Zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe bestand bezüglich der applizierten KM-Menge kein signifikanter Unterschied (P = 0,974).

#### 4.2 Laborchemische Analyse

Es wurden die Parameter Kreatinin und Cystatin-C zu allen Zeitpunkten (T1 - T5) im Serum untersucht. Zusätzlich zu diesen Werten wurden einmalig zum Zeitpunkt T1 Natrium, Kalium, Calcium, Hämoglobin, Harnstoff und Glukose im Serum bestimmt. Tabelle 2 illustriert diese Werte.

Tabelle 2: Baseline Tabelle

	Mittel	Standardabweichung	Minimum	Maximum
<b>Alter [Jahre]</b>	73,9	8,2	57	85
<b>Natrium [mmol/l]</b>	142	4,6	130	150
<b>Kalium [mmol/l]</b>	4,5	0,4	3,7	5,8
<b>Calcium [mmol/l]</b>	3,4	1,3	2,1	5,2
<b>Glukose [mg/dl]</b>	135	33,8	90	216
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>	11,1	1,7	8,2	14,3
<b>Harnstoff [mg/dl]</b>	83,2	26,8	35	132

Die in Tabelle 2 illustrierten Werte unterscheiden sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe bis auf Natrium nicht signifikant voneinander (Alter  $P = 0,283$  ; Natrium  $P = 0,014$  ; Kalium  $P = 0,771$  ; Calcium  $P = 0,674$  ; Glukose  $P = 0,159$  ; Hämoglobin  $P = 0,314$  ; Harnstoff  $P = 0,093$ ). Nach dem Ergebnis des Shapiro-Wilk-Tests sind alle Variablen normalverteilt.

#### 4.2.1 Kreatinindynamik

Zum Zeitpunkt (T1), unmittelbar vor der Computertomographie-Untersuchung, zeigten sechs Patienten einen Kreatininwert unterhalb der zum Studieneinschluss geforderten 1,4 mg/dl. Dies ist damit zu erklären, dass der Laborwert vom Vortag der Untersuchung bestimmend war. Der minimale gemessene Kreatininwert zum Zeitpunkt (T1) ist mit 1,2 mg/dl unterhalb der Einschlusskriterien angegeben. Der maximale Kreatininwert vor der Untersuchung war 3,01 mg/dl. Der Kreatininwert zum Zeitpunkt T1 ist nicht normalverteilt (Shapiro-Wilk-Test  $P = 0,002$ ).

Direkt nach der Kontrastmittelverabreichung wurde als minimaler Kreatininwert 1,25 mg/dl gemessen. Der maximale Wert zum Zeitpunkt (T2) ist 3,1 mg/dl. Vergleicht man die zeitlich nah beieinander liegenden Kreatininwerte (T1) und (T2) so ergibt sich, dass bei 13 Patienten (59,1%) das Kreatinin direkt nach Kontrastmittelgabe ansteigt. (Mittelwert, T1 = 1,75 mg/dl auf T2 = 1,78). In neun Fällen (40,9%) sinkt der Kreatininwert ab. 24 Stunden nach Kontrastmittelgabe (T3), fällt der Kreatininwert von einem Mittelwert von T2 = 1,78 mg/dl auf T3 = 1,74 mg/dl ab. Zwei Tage nach der Kontrastmittelgabe (T4) fällt der mittlere Kreatininwert von T3 = 1,74 mg/dl auf T4 = 1,70 mg/dl ab. Der letzte gemessene

Kreatininwert T5, 72 Stunden nach Kontrastmittelgabe, ergibt eine erneute mittlere Verringerung von T4 = 1,70 mg/dl auf T5 = 1,63 mg/dl (Tabelle 3).

Tabelle 3: Kreatinindynamik T1 - T5 (in mg/dl)

Zeitpunkt	Mittel	Std. Abweichung	Minimum	Maximum
T1	1,75	0,51	1,20	3,01
T2	1,78	0,52	1,25	3,10
T3	1,74	0,47	1,17	3,00
T4	1,70	0,48	1,19	2,93
T5	1,63	0,52	1,00	3,08

In der Gesamtheit aller Untersuchten ergibt sich ein Kreatinin-Maximum zum Zeitpunkt direkt nach der Kontrastmittelgabe (T2). Vergleicht man Kontroll- und Interventionsgruppe, so ist der Kreatininwert direkt nach der Kontrastmittelgabe (T2) ebenfalls gestiegen, allerdings erreicht er in der Interventionsgruppe sein Maximum zum Zeitpunkt (T3), also 24 Stunden nach Gabe des Kontrastmittels (Abbildung 9 und 10).

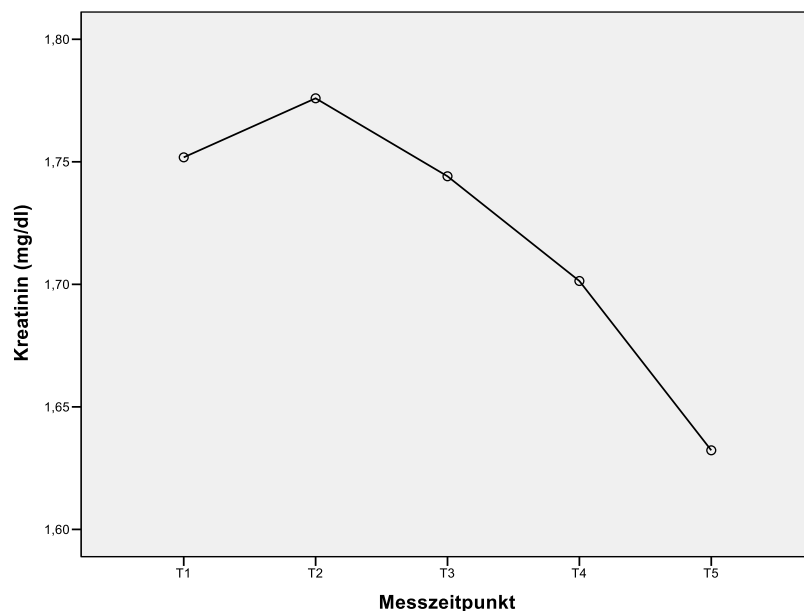


Abbildung 9: Kreatinindynamik aller Studienteilnehmer im Verlauf

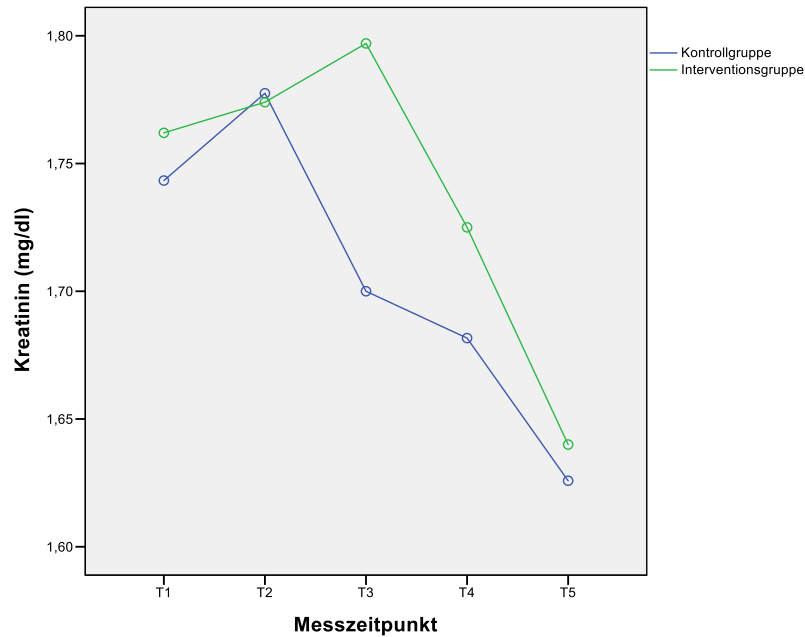


Abbildung 10: Kreatinindynamik der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf

#### 4.2.2 Cystatin-C-Dynamik

Betrachtet man die Ergebnisse des Verlaufes des Cystatin C vor der Kontrastmittelgabe (T1), ergibt sich ein maximaler Wert von 3,59 mg/l und ein minimaler Wert von 1,5 mg/l. Bei der Auswertung der Cystatin-C-Werte direkt nach der Kontrastmittelgabe (T2) ergibt sich ein maximaler Wert von 3,47 mg/l und ein minimaler Wert von 1,0 mg/l. Statistisch gesehen fällt der Cystatin-C-Wert nach der Kontrastmittelgabe ab. Vergleicht man Kontroll- und Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T2 so fällt auf, dass das Cystatin-C in der Kontrollgruppe fällt und in der Interventionsgruppe steigt. Ein Cystatin-C-Maximum finden sich sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt T3, 24 Stunden nach der Kontrastmittelexposition (Tabelle 4).

Tabelle 4: Cystatin-C Verlauf T1 - T5 (in mg/l)

Zeitpunkt	Mittel	Std. Abweichung	Minimum	Maximum
<b>T1</b>	2,09	0,51	1,50	3,59
<b>T2</b>	2,07	0,51	1,00	3,47
<b>T3</b>	2,11	0,40	1,51	3,19
<b>T4</b>	2,02	0,46	1,28	3,28
<b>T5</b>	2,04	0,53	1,07	3,34

Der maximale Abfall des Cystatin-C-Wertes wurde zum Zeitpunkt T4, 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe, gemessen. Hierbei wurden keine gruppenspezifischen Unterschiede festgestellt. ( $P = 0,69$ ) Zum Zeitpunkt T5, 72 Stunden nach Kontrastmittelgabe, ist ein erneuter Anstieg in beiden Gruppen zu verzeichnen. Hierbei steigt der Cystatin-C-Wert in der Interventionsgruppe stärker als in der Kontrollgruppe an (Abbildung 11 und 12).

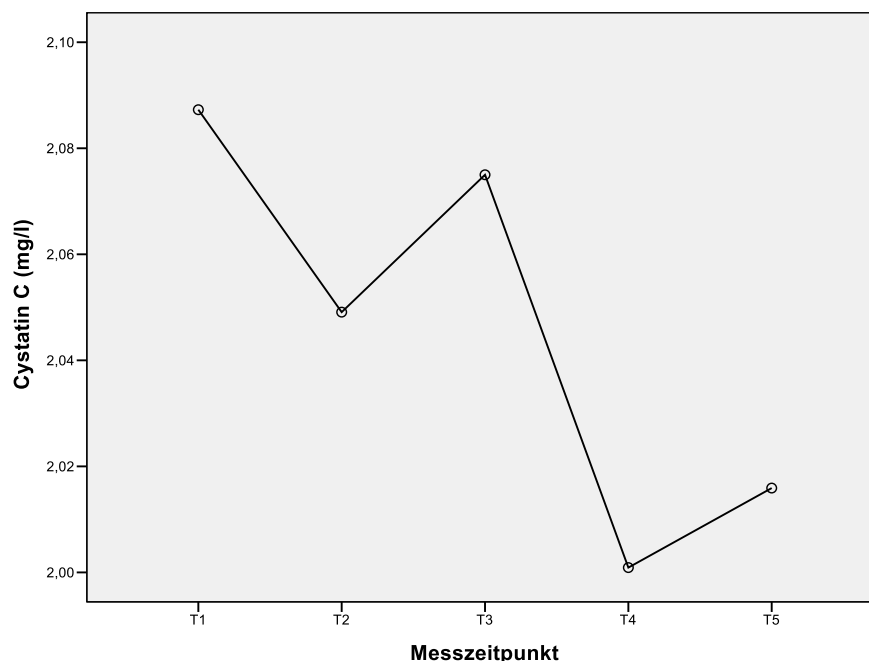


Abbildung 11: Cystatin C-Dynamik aller Studienteilnehmer im Verlauf

Die maximale Abweichung der Cystatin-C-Werte zwischen den Gruppen ist zu den Zeitpunkten T2 und T5. Am ähnlichsten sind sie sich zum Zeitpunkt T4 (Abbildung 12 und Tabelle 4).

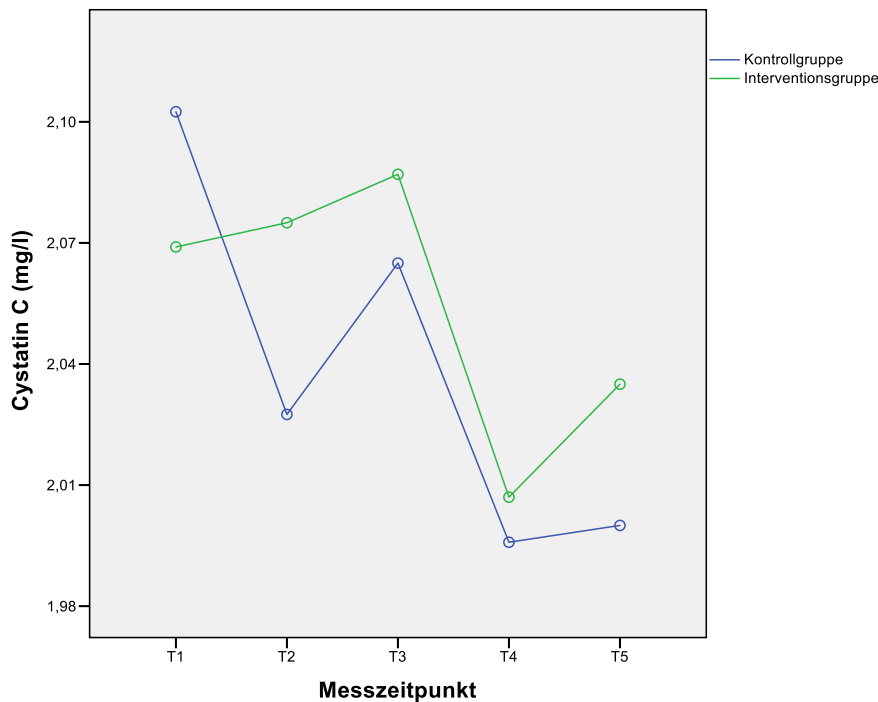


Abbildung 12: Cystatin C-Dynamik der Kontroll- und Interventionsgruppe im Verlauf

Zu allen Messzeitpunkten ist weder im Kreatinin- noch im Cystatin C-Verlauf ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe nachweisbar. (Kreatinin: T1: P = 0,67; T2: P = 0,72; T3: P = 0,87; T4: P = 0,97; T5: P = 0,97 ; Cystatin C: T1: P = 0,97; T2: P = 0,87; T3: P = 0,54; T4: P = 0,87; T5: P = 0,97)

#### 4.3 Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Im Rahmen der Untersuchung traten unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf. Zwei Patienten klagten nach der Computertomographie über Kopfschmerzen und Hitzegefühl, welche als wahrscheinliche Nebenwirkung des Kontrastmittels gewertet wurden. Nach einer ausführlichen klinischen Untersuchung normalisierte sich der Zustand des Patienten.

#### 4.4 Inzidenz des kontrastmittelassoziierten Nierenversagens

Insgesamt entwickelten drei der 22 eingeschlossenen Patienten (13,6%) eine kontrastmittelassoziierte Nephropathie. Zwei Patienten (9,1%) waren dabei der Interventionsgruppe und ein Patient (4,55%) der Kontrollgruppe zugeteilt. Es konnte kein statistisch signifikanter



Unterschied bezüglich der Inzidenz zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt werden ( $P = 0,523$ ).

#### **4.5 Effektstärke und geeignete Stichprobengröße**

Um bei der vorliegenden Inzidenz des kontrastmittelassoziierten Nierenversagens einen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen erkennen zu können, wären bei einer statistischen Power von 95%, einem zwei-seitigen Test und einer sehr geringen Effektstärke ( $d = 0,2$ ), mindestens 1.302 Patienten zu untersuchen. Bei der in der Studie teilweise gemessenen Effektstärke von 0,007 müssten 530.398 Patienten pro Studienarm, also insgesamt 1.060.796 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

## 5 Diskussion

Jodierte Röntgenkontrastmittel werden sowohl für diagnostische Röntgenuntersuchungen als auch für therapeutische Eingriffe eingesetzt. Mit dem zunehmenden Einsatz nicht-invasiver endovaskulärer Eingriffe nimmt der Einsatz von Röntgenkontrastmitteln und die Exposition gegenüber diesen stetig zu. Über Jahrzehnte waren Ärzte über die schädlichen Auswirkungen von Kontrastmitteln auf die Nierenfunktion besorgt. In jüngster Zeit wurden Zweifel laut, ob eine kontrastassoziierte akute Nierenschädigung (CA-AKI) überhaupt existiert, und wenn ja, welche klinischen Auswirkungen diese hat, und ob wirksame Präventionsmaßnahmen existieren. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die ischämische Fern-Präkonditionierung (RIPC) vor einer jodhaltigen Röntgenkontrastmittelexposition bei Patienten mit präexistenter kompensierter Nephropathie einen nephroprotektiven Effekt bewirken kann.

### 5.1 Vermeintlicher Mythos Nephrotoxizität von Jod-haltigen Röntgenkontrastmitteln

Die Mehrzahl an bisherigen Forschungen über die Wirkungen von intravasulärem Kontrastmittel kommen zu der Schlussfolgerung, dass jodiertes Kontrastmittel nephrotoxisch ist. Die berichtete Inzidenz der kontrastmittelassoziierten Nierenschädigung ist sehr variabel und wird zwischen 1-30% angegeben. Diese Variabilität deutet darauf hin, dass es eine schwächere Assoziation zwischen Kontrastmittelexposition und akuter Nierenfunktionseinschränkung per se geben muss. Dies drückt sich insbesondere durch die Verwendung multipler Definitionen aus. Die Inzidenz der CIN ist signifikant von der verwendeten Definition abhängig. Chalikias et al. stellten fest, dass in der neueren Literatur sechs verschiedene Definitionen verwendet werden (CHALIKIAS et al., 2016). Kontrastmittelinduziertes akutes Nierenversagen (CI-AKI) wird gemäß den allgemeinen ANV-Kriterien der KDIGO-Richtlinien definiert und klassifiziert (BIENHOLZ, KRIBBEN, 2013). Definitionskriterium ist ein Anstieg des Serumkreatinins um 0,5 mg / dl oder 25% des Ausgangswertes innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach der Kontrastmittelgabe, wenn das akute Nierenversagen nicht auf andere Ursachen zurückzuführen war. Es handelt sich also um eine Ausschlussdiagnose (STACUL et al., 2011). Da die diagnostischen Parameter Serumkreatinin und Urinausscheidung keine eindeutige ätiologische Einstufung zulassen, wird Röntgenkontrastmittel als potentiell toxischer Auslöser eines multifaktoriellen akuten Nierenversagens angenommen (DAVENPORT et al., 2015). Es ist schwierig zu differenzieren, ob ein Kreatininanstieg bei akut erkrankten Patienten auf eine Kontrastmittel-Nebenwirkung zurückzuführen ist und dabei andere Ursachen auszuschließen. In dieser Hinsicht wurde dieser Zusatz größtenteils vernachlässigt, und praktisch jede Erhöhung des

Kreatinins nach einer Applikation von Kontrastmittel als Kontrastmittel-induzierte Nephropathie gedeutet. Ein relativer Anstieg des Serumkreatinins um mehr als 25% des Ausgangswertes war hierbei der empfindlichste Indikator, im Gegensatz zu einem absoluten Anstieg der Nierenwerte (PYXARAS et al., 2015; SLOCUM et al., 2012; WEISBORD et al., 2008). In anderen Studien wurde jedoch festgestellt, dass relative Steigerungen des Serumkreatinins die CA-AKI überschätzen und absolute Werte zu empfehlen sind (BUDANO et al., 2011). Relative Werte scheinen für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 3B (eGFR 30-44 ml / min / 1,73m<sup>2</sup>) und Stadium 2 (eGFR 60-89 ml/Min/1,73 m<sup>2</sup>) empfindlicher zu sein, und die absoluten Werte bei Stadium 3A (eGFR 45-59 ml/Min/1,73m<sup>2</sup>) (AZZOUZ et al., 2014). In der vorliegenden Studie wurde sowohl ein relativer Kreatinin-Anstieg von  $\geq 25\%$ , als auch ein absoluter Anstieg um  $\geq 0,3$  mg/dl innerhalb von 48 h, für die CA-AKI-Diagnostik gewählt.

In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass intravaskuläre Verabreichung von jodhaltigem Kontrastmittel zu einem verminderten renalen Blutfluss und zu einer Verringerung des Sauerstoffpartialdrucks des äußeren Nierenmarks führte, einem Segment der Niere, welches besonders anfällig für Störungen der Sauerstoffversorgung ist. Dieser hämodynamisch nachteilige Effekt des Kontrasts wurde auch in Studien an gesunden menschlichen Probanden beobachtet. Es wurde gezeigt, dass die Kontrastmittelgabe bei Tieren die Erzeugung von Sauerstoffradikalen erhöht, ein Effekt, der mit einer Abnahme der glomerulären Filtration einhergeht. In-vitro-Studien zeigen, dass der jodierte Kontrast negative Auswirkungen auf die Aktivität von mitochondrialen Enzymen und die Membranfunktion hat und zur Apoptose renaler tubulärer Epithelzellen beiträgt. Obwohl Befunde in Tiermodellen nicht notwendigerweise auf Menschen übertragen werden können, liefern diese und andere Studien eine pathophysiologische Grundlage für die Nephrotoxizität von jodhaltigem Kontrastmittel (BAKRIS et al., 1990; HARDIEK et al., 2001; LISS et al., 1997; ZAGER et al., 2003). Eine Metaanalyse von McDonald und Kollegen, die 13 Studien mit insgesamt 25950 Patienten untersuchte, zeigte, dass das Risiko für eine akute Nierenschädigung unabhängig von einer Röntgenkontrastmittelapplikation ist (MCDONALD et al., 2013).

Auf diese großangelegte Studie folgten zwei Studien, die mit dem Propensity Score-Matching durchgeführt wurden. Hierbei handelt es sich um eine statistische Technik, die Fall-Kontroll-Paare in Bezug auf mehreren Faktoren (einschließlich Risikofaktoren wie Diabetes, Herzinsuffizienz oder vorbestehender chronischer Nierenerkrankung) in einer retrospektiven Datenanalyse vergleicht. Davenport et al führten unter Anwendung dieser statistischen Methode einen Abgleich von 22 prädisponierenden Faktoren an 8826 Fall-Kontroll-Paaren

durch. Alle Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es konnte gezeigt werden, dass im Falle eines bereits bestehenden akuten Nierenversagens ab einem Serumkreatininwert von 1,6 mg/dl ein signifikant höheres kontrastmittelinduziertes ANV-Risiko besteht. Unter der Annahme eines Worst-Case-Szenarios mit einer eGFR von weniger als 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> würde jeder 6. Patient eine KM-induzierte ANV entwickeln. Eine eGFR von weniger als 45 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> war immer noch mit einem statistisch nicht signifikanten, aber grenzwertigen Risiko verbunden (DAVENPORT et al., 2013). Allerdings zeigten einige wenige Patienten (<5%) mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate von unter 30 ml/Min/1,73 m<sup>2</sup> ein erhöhtes Risiko für eine akute Nierenschädigung nach Kontrastmittel-Verabreichung. Über 95% der untersuchten Patienten waren unauffällig (DAVENPORT et al., 2013; HINSON et al., 2017; MCDONALD et al., 2014). In der vorliegenden Studie galt ein Serum-Kreatininspiegel von  $\geq 1,4$  mg/dl als Einschlusskriterium. Die glomeruläre Filtrationsrate blieb hierbei unberücksichtigt. Weiterführende Studien sollten Hochrisiko-Patienten (Serumkreatinin  $\geq 1,6$  mg/dl) gegen eine Kontrollgruppe mit normwertigem Serumkreatinin vergleichen. Eine Berücksichtigung der eGFR als zusätzliches Einschlusskriterium (eGFR  $\leq 30$  ml/Min/1,73 m<sup>2</sup>) wird als sinnvoll erachtet.

Während diese und mehrere andere Studien die Grundlage für die derzeitige Hypothese bilden, dass Röntgenkontrastmittel einen deutlich geringeren nephrotoxischen Effekt aufweist als zuvor angenommen, zeigt eine sorgfältige Prüfung gewisse methodische Limitierungen der Studien auf. Erstens waren alle diese Studien retrospektive Beobachtungsanalysen, die sich auf Daten stützen, die im Rahmen der klinischen Routineversorgung erhoben wurden. Daher basieren die Ergebnisse ausschließlich auf Patienten, bei denen die Nierenfunktion vor und nach einer radiologischen Bildgebung mit Kontrastmittel beurteilt wurde. Dabei wurden unterschiedliche Klassifikationen und Beurteilungen der Nierenfunktion herangezogen. Abschließend konnte festgestellt werden, dass Patienten, bei denen ein höheres Grundrisiko für eine akute Nierenschädigung bestand, signifikant seltener intravasale Kontrastmittelapplikationen erhielten als Patienten mit niedrigem Risiko. Wenn Kontrastmittel zur Anwendung kam wurden signifikant geringere Mengen genutzt (WILHELM-LEEN et al., 2017). Weiterführende Studien sollten randomisiert, prospektiv, multizentrisch und mit einheitlicher Definition der CA-AKI durchgeführt werden.

Es kann davon ausgegangen werden, dass das Risiko einer CA-AKI bisher überschätzt wurde. Diese Einschätzung basiert jedoch lediglich auf retrospektiven Daten, bei denen der Selektions-Bias nicht vollständig ausgeschlossen ist und die Wichtigkeit der durchgeführten prophylaktischen Maßnahmen nicht exakt eingeschätzt werden kann. Diagnostische oder

interventionelle Maßnahmen, die lebensrettend oder lebensverbessernd sein könnten, sollten auf Grund der klinisch kaum nachvollziehbaren Nephrotoxizität von jodhaltigen Kontrastmitteln nicht vorenthalten werden. Dieser Umstand wurde zuletzt in der DGIM-Initiative "Klug entscheiden" berücksichtigt. In dieser heißt es : „Bei Patienten mit höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion soll der diagnostische Nutzen einer Röntgen-/MRT-Kontrastmittelgabe mit potenzieller Reduktion der Morbidität und Mortalität gegenüber potenziellen Risiken stärker berücksichtigt werden“ (GALLE, FLOEGE, 2017).

## **5.2 Die natürliche Fluktuation des Serum-Kreatininspiegels**

Serum-Kreatinin ist der am häufigsten verwendete Serummarker der Nierenfunktion. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass die Kreatininkonzentration nach RKM-Exposition bei einem signifikanten Anteil der Patienten auch bei einer stark eingeschränkten GFR im Referenzbereich bleibt. Bevor eine Erhöhung des Serumkreatinins festgestellt werden kann, muss eine Nierenfunktionseinschränkung von über 50% vorliegen. Daher führt die Verwendung von Kreatinin als Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion bei Patienten mit Glomerulopathie zu einer Überschätzung der GFR. Diese Beobachtung stellt den Wert von Serumkreatinin vor allem in der frühen Diagnose einer Nierenfunktionsstörung in Frage. (BREZIS, EPSTEIN, 1989; DENT et al., 2007; DHARNIDHARKA et al., 2002; FLISER et al., 2012; HERGET-ROSENTHAL et al., 2004; HIRSCH et al., 2007). Chronisch Kranke, unterernährte und ältere Patienten weisen vor einer Intervention häufig normwertige Serumkreatininwerte auf, obwohl bereits ein akuter Nierenschaden vorliegt. Die abnehmenden Muskelmasse im zunehmendem Alter hat signifikanten Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität des Kreatinins als diagnostischer Marker. Eine Studie belegte, dass Kreatinin in 14% der Fälle versagte eine reduzierte Nierenfunktion (GFR < 50ml/min) zu diagnostizieren (DUNCAN et al., 2001). Obwohl gezeigt wurde, dass Kreatinin insbesondere bei älteren Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion nicht sensitiv genug reagiert, spielt es bei der präinterventionellen Risikobewertung für eine CIN eine Rolle (TOMLINSON et al., 1969). Es konnte gezeigt werden, dass Kreatininwerte im Serum ohne vorherige Kontrastmittelexposition ähnliche Schwankungen aufweisen wie nach einer Kontrastmittelexposition. Im Jahr 2008 wurde eine mehr als 30.000 Patienten umfassende Studie veröffentlicht, in der die Veränderung der Serumkreatininwerte unabhängig von einer Kontrastmittelapplikation bewertet wurde. Sie zeigte in mehr als der Hälfte der Fälle Abweichungen von 25% sowie absolute Veränderungen von 0,4 mg/dl bei 40% der Patienten. Darüber hinaus haben Metaanalysen gezeigt, dass nur ein Bruchteil der Studien Kontrollgruppen ohne Kontrastmittelexposition aufweisen (MCDONALD et al., 2013). Laut Rao und Newhouse ist in vielen Studien ein Fehlschluss im Sinne von „post hoc, ergo

propter hoc“ geschehen. Nur weil nach einer Kontrastmittel-Exposition ein Nierenschaden aufgetreten ist kann daraus nicht schlussgefolgert werden, dass ein kausaler Zusammenhang besteht. Die Inzidenz des Kontrastmittelassoziierten Nierenversagens sei insgesamt zu hoch eingeschätzt (NEWHOUSE et al., 2008).

Unter den neueren Biomarkern etabliert sich zunehmend NGAL (Neutrophil Gelatinase-assoziiertes Lipocalin) in der klinischen Anwendung. Dieses Protease-resistentes Polypeptid wird in der Niere, insbesondere in den Tubuluszellen der Niere, exprimiert. Bereits wenige Stunden nach einer Nephronschädigung, zum Beispiel durch Ischämie oder toxische Substanzen, kann eine deutlich gesteigerte NGAL-Konzentration im Urin festgestellt werden. Durch diese Eigenschaft ist es als früher Biomarker für das akute Nierenversagen geeignet. Des Weiteren besteht die Möglichkeit einer Unterscheidung zwischen prärenalem und intrinsischem Nierenschaden, sowie eine Schweregradeinteilung der chronischen Nierenschädigung. Für weiterführende Studien ist die Verwendung des Biomarkers NGAL zu empfehlen (BACHORZEWSKA-GAJEWSKA et al., 2009; MALYSZKO et al., 2009; MISHRA et al., 2005; MITSNEFES et al., 2007; SINGER et al., 2011; WAGENER et al., 2006).

Insbesondere bei chronischer Nierenerkrankung besteht ein ambivalentes Verhältnis zur Verwendung von Röntgenkontrastmitteln. Es ist nicht vorhersehbar, bei welchen Patienten und in welchem Fall eine chronische Nierenerkrankung fortschreitet (progrediente tubulointerstitielle Fibrose). Zewinger et al. konnten zeigen, dass das Dickkopf 3-Protein (DKK3) ein zuverlässiger Prognosemarker für eine fortschreitende Nierenerkrankung ist. DKK3 wird zur Familie der Glykoproteine gezählt, welche unter anderem den Wnt-Signalweg modulieren. In einer Reihe von experimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass der Wnt-Signalweg auch am Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung beteiligt ist. DKK3 im Urin ist somit ein Biomarker für Hochrisiko-Nierenpatienten. Mit Hilfe des neu entwickelten DKK3-ELISA wird der Nachweis einer chronisch progredienten Nierenfibrose mit einer Bestimmung von DKK3 im Urin ermöglicht. Der Biomarker eignet sich ideal als Zusatzinformation, um den individuellen Verlauf chronischer Nierenschäden besser einschätzen zu können. Für weiterführende Studien ist die Verwendung dieses neuen Biomarkers obligatorisch (GRONE et al., 2017; NIEHRS, 2006; SCHUNK et al., 2019; ZEWINGER et al., 2018; ZHOU et al., 2016).

### **5.3 Risikofaktorkombinationen**

Der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung einer kontrastmittelassoziierten Nierenschädigung ist eine vorbestehende eingeschränkte Nierenfunktion. Bei einem Serumkreatinin größer als 1,2 mg/dl besteht eine deutliche Zunahme des Risikos. Bei einem Wert von größer 1,5 mg/dl zeigt sich ein über 20-fach erhöhtes Risiko für eine kontrastmittelassoziierte Nierenschädigung (DAVIDSON et al., 1989). Parfrey et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Kombination der Risikofaktoren die Inzidenz einer kontrastmittelassoziierten Nierenschädigung entscheidend beeinflussen. Patienten mit einer normalen Nierenfunktion und vorbestehendem Diabetes mellitus entwickelten in 0,6% der Fälle eine CIN, wohingegen eine alleinige Nierenfunktionseinschränkung die Inzidenz von 0,6% auf 6% verzehnfacht. Tritt die Risikofaktorenkombination Diabetes mellitus mit Niereninsuffizienz gemeinsam auf, so konnte eine Inzidenz von beinahe 20% gezeigt werden (PARFREY et al., 1989). Das Patientengeschlecht, Alter, vorbestehende Arteriosklerose, eine eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF) oder eine kürzliche Exposition mit Kontrastmittel werden als weitere Risikofaktoren diskutiert. Eine bestehende Dehydrierung zum Zeitpunkt der Kontrastmittelexposition ist als Risikofaktor anzusehen. Durch die standardisierte Hydrierung und Kreatininkontrolle vor Kontrastmittelexposition, existiert keine Studie, die die Auswirkungen von Kontrastmittel auf Patienten mit schwerer Exsikkose untersucht (DAVIDSON et al., 1989; LAUTIN et al., 1991; MCCARTHY, BECKER, 1992). In der vorliegenden Studie blieben Begleiterkrankungen und Nebendiagnosen unberücksichtigt. Für weiterführende Studien ist eine Gruppierung der eingeschlossenen Patienten in verschiedene Risikogruppen zu empfehlen.

### **5.4 Kann eine kontrastassoziierte akute Nierenschädigung verhindert werden?**

Es besteht eine erhebliche Heterogenität zwischen den Patientengruppen, die Kontrastmitteln ausgesetzt sind. Einige Gruppen sind einem höheren Risiko ausgesetzt als andere. Das Risiko für eine CA-AKI ist bei ambulanten Patienten anders als bei Intensivpatienten, die sich einer kontrastmittelverstärkten CT unterziehen. Bei Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterziehen, ist die Exposition gegenüber Kontrastmitteln in den meisten Fällen die einzige Ursache für AKI. Bei kritisch kranken Patienten, die eine kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung erhalten, ist die AKI eher das Ergebnis mehrerer Einflussfaktoren. Mehrfach konnte in Studien gezeigt werden, dass eine kontrastmittelverstärkte CT signifikant häufiger bei Patienten durchgeführt wird, welche ein wesentlich höheres Risiko für die Entwicklung einer AKI besitzen (BIENHOLZ, KRIBBEN, 2013; MEERSCH et al., 2017). Insbesondere bei ambulanten Patienten mit normaler

Nierenfunktion, die sich elektiven kontrastmittelverstärkten Eingriffen unterziehen, ist das Risiko für eine CA-AKI mit Spätfolgen gering (VAN DER MOLEN et al., 2018a).

Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr vor und nach der Kontrastmittelexposition gilt als wichtigste Präventionsstrategie der CA-AKI. Das Argument ist, dass die Hydratation zu einer geringeren Konzentration des Kontrastmittels in den Nierentubuli führt, was die Wechselwirkung des Kontrastmittels mit den Nieren verringert. Trotz des weit verbreiteten Einsatzes von Hydratation als vorbeugende Maßnahme für CA-AKI werden in den Leitlinien für kontrastinduzierte Nephropathie von 2011 und 2018 der "European Society of Urogenital Radiology" (ESUR) nur Leitlinien mit dem Empfehlungsgrad B aufgeführt (STACUL et al., 2011; VAN DER MOLEN et al., 2018a, b).

Kürzlich konnte die AMACING-Studie keine Vorteile für die Hydratation als vorbeugende Maßnahme für CA-AKI nachweisen. In dieser prospektiven Studie wurden mehr als 25.000 Patienten mit einem kontrastmittelverstärkten elektiven Verfahren und einem eGFR von weniger als 60 ml/min pro 1,75 m<sup>2</sup>, jedoch mehr als 30 ml/min pro 1,75 m<sup>2</sup>, eingeschlossen und einer Gruppe mit oder ohne Prä- und Post-Hydratation zugeordnet. Dabei wurden ausschließlich Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eingeschlossen, für die eine präventive Hydratation empfohlen wurde. Die Inzidenz einer CA-AKI lag sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe bei unter 3%. Kritisch kranke Patienten, die ein höheres Risiko für die Entwicklung einer CA-AKI aufwiesen, wurden ausgeschlossen (NIJSSEN et al., 2017).

Eine Hydratation ist nicht ohne Nebenwirkungen. Besonders bei Patienten mit eingeschränkter Herz- und Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko ein Lungenödem zu entwickeln. In dieser Population wird das Hydratationsvolumen häufig reduziert, um eine Flüssigkeitsüberladung zu verhindern. Dadurch wird das Risiko eines unzureichenden Nierenschutzes erhöht (NIJSSEN et al., 2017). Das Risiko für CA-AKI scheint geringer zu sein, wenn Kontrastmittel intravenös und nicht intraarteriell verabreicht werden (STACUL et al., 2011). Dafür gibt es mehrere Erklärungsansätze. Während einer intraarteriellen KM-Exposition wird normalerweise eine höhere Dosis verwendet. Die Transitzeit des KM zu den Nieren ist bei der arteriellen Verabreichung kürzer. Die Kombination dieser beiden Faktoren kann zu höheren Konzentrationen von Kontrastmitteln in den Nieren führen. Eine transfemorale Katheterangiographie erhöht das Risiko, dass Thromboembolien in die Nierenarterien gelangen. Das Risiko einer CA-AKI ist bei der Koronarangiographie über die Arteria radialis im Vergleich zum femoralen Zugang geringer (PANCHOLY et al., 2017). Diese Überlegung ist nur theoretisch und konnte in keiner bisher durchgeführten Studie



belegt werden. Sowohl Kooiman et al. als auch McDonald et al. gingen auf diese potenzielle Verzerrung ein, indem sie Patientenpaare untersuchten, die sowohl einen intraarteriellen als auch einen intravenösen Kontrast erhielten. Die Autoren konnten keinen Unterschied in der Häufigkeit von CA-AKI zwischen intraarterieller und intravenöser Kontrastmittelgabe nachweisen (KOOIMAN et al., 2013; MCDONALD et al., 2016). Auch in der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer arteriellen oder venösen KM-Applikation in Bezug auf eine CA-AKI festgestellt werden.

## **5.5 Die ischämische Fern-Präkonditionierung**

Etwas mehr als ein Jahrzehnt nach der Erstbeschreibung der ischämischen Präkonditionierung fanden Przyklenk et al. den ersten Beweis, dass die Konditionierungszyklen auch Gewebe schützen können, die weiter entfernt sind als das Gewebe, an dem die Zyklen durchgeführt wurden. Dies führte zu der Frage, ob ein bestimmter übertragbarer Faktor für die protektive Wirkung der ischämischen Präkonditionierung verantwortlich ist (PRZYKLENK et al., 1993). Dieses Konzept des Schutzes eines anderen, weiter entfernten Gewebes durch Induzieren kurzer Ischämieperioden und Reperfusion wurde zu dem nun bekannten RIPC weiterentwickelt. Die komplexe Pathophysiologie, das dem RIPC zugrunde liegt, konnte noch nicht vollständig entschlüsselt werden, es wurden aber viele wesentliche Komponenten erforscht. Das Konzept des RIPC besteht aus den folgenden drei Schritten.

1. Entwicklung des protektiven Faktors durch mehrere kurze Phasen von Ischämie und Reperfusion.
2. Übertragung dieses Faktors auf das Gewebe, dessen Schutz stattfindet.
3. Einfluss des Faktors auf das Endorgan.

Es wird vermutet, dass neurogen assoziierte Reaktionen für die Entstehung des Schutzsignals von entscheidender Bedeutung sind. Dies zeigt sich insbesondere in Experimenten, bei denen die Nervenbahnen durchtrennt wurden, oder durch eine neurodegenerative Erkrankung wie z.B. den Diabetes mellitus geschädigt wurden. Versuche unter solchen Umständen konnten keine Verringerung des Zellschadens nachweisen. Ein direkter Vergleich zeigt, dass nicht der Diabetes selbst für die fehlende protektive Wirkung verantwortlich ist, sondern die daraus resultierenden Nervenschäden. Der selbe protektive Effekt der RIPC kann bei Diabetikern erzielt werden, jedoch nicht bei Patienten, die bereits

eine diabetische Neuropathie aufweisen (JENSEN et al., 2012; LIM et al., 2010; REDINGTON et al., 2012). In Anbetracht der bisher veröffentlichten Daten gibt es viele Hinweise auf das Vorhandensein eines zirkulierenden und übertragbaren protektiven Faktors im Blut, der jedoch bisher nicht eindeutig bestimmt werden konnte. Obwohl neuronale Bahnen eine Schlüsselrolle bei der Erzeugung des Schutzsignals zu spielen scheinen, haben sie bei der Transduktion keine Rolle. Dies wurde durch Experimente mit transplantierten Herzen belegt, die per se keine neuronale Verbindung zum Spender hatten. Eine Schädigung des ischämischen Gewebes konnte bei diesen transplantierten Herzen ebenfalls durch RIPC verringert werden (KONSTANTINOV et al., 2005). Wenn man die oben beschriebenen Ergebnisse zur Auslösung und Übertragung des Schutzsignals zusammenfasst, kann man die Entwicklung eines humoralen Faktors als Funktion des Nervensystems annehmen (REDINGTON et al., 2012). Viele der Moleküle, von denen ursprünglich angenommen wurde, dass sie für den Effekt des RIPC verantwortlich sind, standen im Laufe der Jahre im Zentrum der Forschung. Hierzu zählen beispielsweise Opioide und Adenosin (LEUNG et al., 2014; WEINBRENNER et al., 2004). Experimente, bei denen nach einer RIPC Serum gewonnen wurde und mit kleinporigen Membranen gefiltert wurden, legten schließlich nahe, dass der mutmaßliche Faktor wahrscheinlich ein hydrophobes Molekül mit einer Größe von weniger als 15 bis 30 kDa ist (SHIMIZU et al., 2009). In den letzten fünf Jahrzehnten wurden viele verschiedene Faktoren des Ischämie-Reperfusionsschadens (IRS) entschlüsselt. Dazu gehören reaktive Sauerstoffspezies (ROS), verschiedene Ionenkanäle, Endotheldysfunktionen und ein starker inflammatorischer Reiz. Diese Faktoren zusammen bilden unser gegenwärtiges Verständnis der komplexen RIPC-Pathophysiologie.

Die ischämische Fern-Präkonditionierung stellt eine weitgehend sichere und mit wenigen Nebenwirkungen assoziierte Methode zur Protektion verschiedener Organsysteme dar. Der Effekt der ischämischen Präkonditionierung konnte bereits in einer Vielzahl von Studien nachgewiesen werden. In der Renal Protection-Studie zeigten die Autoren, dass RIPC die kontrastinduzierte AKI bei Hochrisikopatienten reduzieren kann. In dieser Studie wurden 100 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion rekrutiert, die sich einer elektiven Koronarangiographie unterzogen hatten. Die Patienten wurden vor der Herzintervention zufällig entweder der Kontroll- oder der RIPC-Gruppe zugeordnet. Der primäre Endpunkt, die durch Herzchirurgie hervorgerufene AKI (CI-AKI), definiert als Serumkreatininanstieg >44 mmol/l oder ein relativer Anstieg von 25% gegenüber dem Ausgangswert innerhalb von 48 Stunden nach Exposition gegenüber Kontrastmitteln, trat in der Kontrollgruppe bei deutlich mehr Patienten auf als in der RIPC-Gruppe. Insgesamt gab es in der RIPC-Gruppe eine reduzierte Anzahl von CI-AKIs. Dies deutet darauf hin, dass die ischämische Fern-

Präkonditionierung insbesondere bei Hochrisikopatienten eine Renoprotektivität aufwies (ER et al., 2012). Clavien et al. schreiben in ihrer Studie, dass die Wirksamkeit der RIPC vom Alter des Patienten abhängig sein könnte. In dieser Studie wurden insgesamt 100 Patienten untersucht, die sich einer Leberresektion unter Zuflussverschluss für mindestens 30 Minuten unterzogen. Es konnte gezeigt werden, dass vor allem junge Patienten vom protektiven Effekt der RIPC profitieren, wohingegen bei älteren Patienten ein weniger wirksamer Effekt nachweisbar war. Interventions- und Kontrollgruppe waren in Bezug auf Alter, Geschlecht, Dauer der Zuflussokklusion und reseziertes Lebervolumen vergleichbar. Die Auswertung zeigte, dass der postoperative Serumtransaminasenspiegel bei den vorkonditionierten Patienten signifikant niedriger ausgeprägt war. Patienten mit einer Steatose wurden durch die RIPC besonders geschützt. Eine ischämische Präkonditionierung war nur bei Patienten mit einem Lebensalter unter 60 Jahren nachweisbar funktional (CLAVIEN et al., 2003). Der protektive Effekt einer RIPC auf die Nieren konnte ebenfalls gezeigt werden. Ali et al. und Zimmerman et al. untersuchten Patienten mit einer elektiven Bauchaortenaneurysmaoperation. Die Präkonditionierung wurde hierbei durch das Abklemmen der A. iliaca communis durchgeführt. Es folgte eine Auswertung des Kreatininkonzentrationsverlaufes zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Hierbei war ein signifikant geringerer Kreatininspiegel bei Patienten der Interventionsgruppe nachweisbar (ALI et al., 2007; ZIMMERMAN et al., 2011). Dieser nephroprotektive Effekt konnte in aktuellen Studien bestätigt werden, wobei die exakten Mechanismen und die Rolle der beteiligten Mediatoren weiterhin unklar bleiben (ZARBOCK, KELLUM, 2016). Die aktuelle Studienlage suggeriert, dass die RIPC funktional ist und unterschiedlichste Effekte auf verschiedene Organsysteme zu haben scheint. Der relativ geringe Aufwand, die einfache Durchführbarkeit sowie die niedrigen Kosten sprechen für das Verfahren. Trotz zahlreicher positiver tierexperimenteller und klinischer Studien ist es bislang nicht gelungen die ischämische Fern-Präkonditionierung als Standardverfahren in den klinischen Alltag zu etablieren.

Die beiden größten klinischen Studien (ERICCA und RIPHeart) konnten zeigen, dass sich durch die künstlich herbeigeführte Oberarmischämie kein klinisch relevanter Vorteil für die behandelten Patienten ergab (HEUSCH, GERSH, 2016). An der RIPHeart-Studie hatten 1385 Patienten, bei denen eine elektive Bypass-Operation geplant war, aus 14 deutschen universitären Herzzentren teilgenommen. Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob eine absichtlich induzierte Ischämie am Oberarm zu einer Verbesserung des klinischen Ergebnisses nach einer Herzoperation führt. Um dies beurteilen zu können, wurden die Patienten in eine Kontroll- und Interventionsgruppe randomisiert. Patienten in der Interventionsgruppe (n = 703) erhielten fünf Minuten lang eine vierfache Inflation einer

Manschette am Oberarm, gefolgt von einer fünfminütigen Dekompression. In der Kontrollgruppe (n = 701) wurde die Blutdruckmanschette an einem Dummy-Arm aufgepumpt. Somit war sichergestellt, dass nur in der Interventionsgruppe eine Ischämie im Sinne einer Fernkonditionierung erfolgte. Zu den primären Endpunkten gehörten der Tod, unabhängig von der Ursache, Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie die Inzidenz eines akuten Nierenversagens. In der RIP-Heart-Studie konnte kein Einfluss der ischämischen Fernkonditionierung auf die untersuchten Endpunkte gezeigt werden. Beim Vergleich der Interventions- und Kontrollgruppe zeigten sich 90 Tage nach der Herzoperation keine signifikanten Unterschiede. Troponin-Veränderungen, Dauer der mechanischen Beatmung, Dauer der Intensiv- oder Krankenhausaufenthalte, Inzidenz von Vorhofflimmern und Inzidenz von postoperativem Delir unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Untersuchungsgruppen (HAUSENLOY et al., 2015). Die ERICCA-Studie untersuchte 1.612 Patienten mit elektiv geplanter Bypass-Operation aus Großbritannien. Auch in dieser Studie bestand die RIP-Heart aus vier Ischämiezyklen von jeweils fünf Minuten mit anschließender fünfminütiger Reperfusionphase, und einem primären Endpunkt aus Tod, Schlaganfall, Nierenversagen oder Herzinfarkt. Es erreichten 99 von 692 Patienten (14,3%) in der Interventionsgruppe und 101 von 693 Patienten (14,6%) den primären Endpunkt. In der RIP-Heart- und der ERICCA-Studie kam man zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe vorliegt. In der ERICCA-Studie kam es in der Interventionsgruppe sogar zu mehr kardiovaskulären Todesfällen als in der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe erreichten 212 von 801 Patienten (26,5%), und in der Interventionsgruppe 225 von 811 Patienten (27,7%) den primären Endpunkt (HAUSENLOY et al., 2015; HEUSCH, 2015; MEYBOHM et al., 2015; PRZYKLENK, 2015). Diese bestehende Diskrepanz suggeriert, dass weitere Studien klären müssen, ob durch eine Modifizierung der verwendeten Konditionierungsprotokolle (Ort, Beginn, Anzahl und Dauer der künstlichen Ischämie) und Selektion der Patienten (Alter, Komorbiditäten, Medikation etc.) die Anwendbarkeit der ischämischen Fern-Präkonditionierung zur Organprotektion unter bestimmten klinischen Gegebenheiten möglich ist .

## **5.6 Einflussfaktoren und Limitierungen**

Die vorliegende Studie weist eine relativ geringe Anzahl von Probanden auf. Dies erlaubt keine statistisch sauberen Ergebnisse. Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Krankheitskonstellationen eingeschlossen. Dabei blieben die Einflussfaktoren Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Nebendiagnosen und nephrotoxische Medikation unberücksichtigt. Da Patienten, die eine stationäre Aufnahme benötigen, höhere Morbidität aufweisen und somit ein höheres Risiko für die Entwicklung einer akuten Nierenschädigung

haben als Patienten, die ambulante Untersuchungen durchführen lassen, können unsere Ergebnisse die Häufigkeit einer akuten Nierenschädigung bei der allgemeinen Population überschätzen. Im allgemeinen beträgt das mittlere Volumen an isotonischer Kochsalzlösung, dass vor und nach der Kontrastmitteluntersuchung verabreicht wird, 0,5 Liter bis 1,0 Liter. Die individuell verschiedene orale Flüssigkeitsaufnahme und intravenöse Therapie der Studienpatienten verzerrt die Studienergebnisse zusätzlich. Idealerweise wäre in zukünftigen Studien ein Einfuhr-Ausfuhr-Plan für jeden Patienten zu berücksichtigen, um die individuelle orale Flüssigkeitssubstitution bei der Studienauswertung mit einzubeziehen. Bei 17 der 28 untersuchten Patienten wurden 12 Stunden vor der KM-Exposition mehr als 1,5 Liter intravenös appliziert. Angesichts der Tatsache, dass die Hydratation derzeit die wichtigste und effektivste Strategie zur Prävention der CIN ist, könnte eine ausreichende Hydratation in unserer Studienpopulation die schützende Rolle der ischämischen Fern-Präkonditionierung gegen die Entwicklung einer CIN minimiert haben. Außerdem konnte in beinahe allen bisher durchgeführten Studien zur CIN beobachtet werden, dass Patienten mit einem höheren Ausgangsrisiko für eine akute Nierenschädigung signifikant weniger Kontrastmittel verabreicht bekamen als vergleichbare Patienten ohne Risikofaktoren (MCDONALD et al., 2017; WILHELM-LEEN et al., 2017). Der tatsächliche Nachweis der wohl geringen Effektstärke der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei per se geringer Auswirkung einer assoziierten RKM-Applikation bei Nephropathie bedingt eine hohe Patientenstichprobe. Aktuell ist nicht abschließend geklärt, welche Faktoren auf den protektiven Effekt der Fern-Präkonditionierung Einfluss nehmen. Bekannt ist, dass ältere Patienten weniger von einer Fern-Präkonditionierung profitieren. Körperliche Aktivität und ein niedriger Body-Mass-Index (BMI) können jedoch den protektiven Effekt erhalten (ABETE et al., 2011). Bei 13 der 22 eingeschlossenen Patienten (59,1%) ergab die durchgeführte Computertomographie die Erstdiagnose einer malignen Entität. In Studien konnte gezeigt werden, dass eine maligne Grunderkrankung als Risikofaktor für die CIN gilt (BARRETT et al., 1992; MURPHY et al., 2000; SOARES et al., 2018). Diese Tatsache könnte die Ergebnisse der vorliegenden Studie entscheidend beeinflusst haben. Für weiterführende Studien ist eine Exklusion von Patienten mit einer malignen Grunderkrankung zu eruieren.

Ein weiteres Problem sind die Früh- und Spätwirkungen der ischämischen Präkonditionierung. Die letzte Blutprobe wurde in dieser Studie am dritten Tag (72 Stunden) nach RKM-Exposition entnommen. In nachfolgenden Studien sollten daher bis zu einer Woche nach der Präkonditionierung weitere Blutentnahmen erfolgen. Dies würde Rückschlüsse auf die möglichen Späteffekte und eine Bewertung der Dynamik der ischämischen Präkonditionierung zulassen. Andere Studien legen nahe, dass insbesondere jüngere Patienten von der Wirkung der ischämischen Präkonditionierung profitieren können

(CLAVIEN et al., 2003). Das Geschlecht unserer Probanden könnte ein weiterer unabhängiger Faktor sein, der die Präkonditionierung beeinflusst. Mehrere Studien haben gezeigt, dass Frauen, die sich kardiopulmonalen Operationen unterzogen, ein höheres Risiko für perioperative Komplikationen hatten (Abramov et al., 2000, Fisher et al. 1982, Edwards et al. 1998). Das erhöhte perioperative Risiko für Frauen ist mit einer erhöhten postoperativen Letalität verbunden. Natürlich muss dies nicht unbedingt mit dem Geschlecht in Verbindung gebracht werden, sondern kann auch auf die kleinere Körperoberfläche und erhöhte Begleiterkrankungen im Alter zurückzuführen sein (Rahimtoola et al., 1993, Christakis et al., 1995). Eine weitere Limitierung war der hohe Patienten-Dropout. Mehr als die Hälfte der Patienten (28 von 50), die die Einschlusskriterien der Studie erfüllten, konnten nicht in der Auswertung berücksichtigt werden. Hierbei war die frühzeitige Entlassung aus dem stationären Aufenthalt die Hauptursache des Studien-Dropouts. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass ein stationärer Aufenthalt am Klinikum nur gerechtfertigt ist, wenn eine Therapie oder Diagnostik einer Erkrankung erfolgt, welche in den meisten Fällen zu einem Ausschluss aus der vorliegenden Studie geführt hätte. Eine intravenöse antibiotische Therapie, Verabreichung von Blutkonserven oder gar eine erneute Kontrastmittelexposition, zum Beispiel im Rahmen einer zweiten Sitzung, führen zu einer nicht vergleichbaren Datenlage. Diesem Bias kann in zukünftigen Studien nur mit größeren Patientenzahlen entgegengewirkt werden. Für zukünftigen Studien sollte die über Jahrzehnte etablierte Vorstellung, dass eine CIN existiert, grundlegend hinterfragt werden. Des Weiteren sollte immer eine Kontrollgruppe mituntersucht werden, welche keine RKM-Exposition aufweist.

## **6 Schlussfolgerung und Ausblick**

Die vorliegende Studie zeigt, dass die ischämische Fern-Präkonditionierung die kontrastmittelassoziierte Nierenschädigung bei Patienten nicht reduziert. Die aktuelle Datenlage zur ischämischen Fern-Präkonditionierung zeigt jedoch, dass eine Untergruppe von Patienten, die ein hohes Risiko haben eine kontrastmittelassoziierte Nierenschädigung zu entwickeln, von der RIPC profitieren können. Das CI-AKI-Konzept wurde aus Beobachtungen und vermuteter Kausalität geboren und treibt trotz fehlender Hypothesentestung die klinische Praxis seit mehr als fünf Jahrzehnten an. Bisher wurde keine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt, die den Zusammenhang einer Nierenschädigung und Kontrastmittelapplikation beweist. Ein Großteil der Studien, die das Vorhandensein einer kontrastmittelassoziierten Nierenschädigung untersuchten, weisen methodische Limitierungen auf, die die Ergebnisse und die Interpretation wesentlich beeinträchtigen. Aktuelle Studiendaten suggerieren, dass Kontrastmittel, wenn überhaupt, minimal zur Entwicklung einer AKI beiträgt. Insgesamt ist zu sagen, dass das Risiko für eine akute Nierenschädigung nach intravenöser Kontrastmittel-Applikation deutlich niedriger ist als bisher angenommen. Bei nierengesunden Patienten kann eine liberale Haltung zur kontrastmittelverstärkten Diagnostik und Intervention eingenommen werden. Bei Patienten mit höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion sollte der diagnostische Nutzen einer Röntgen-/MRT-Kontrastmittelgabe mit potenzieller Reduktion der Morbidität und Mortalität gegenüber potenziellen Risiken stärker berücksichtigt werden. Es sind weitere großangelegte multizentrische Studien notwendig, um die Signifikanz der Effekte einer ischämischen Fern-Präkonditionierung eingehender zu untersuchen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Abete P, Testa G, Cacciatore F, Della-Morte D, Galizia G, Langellotto A, Rengo F (2011) Ischemic preconditioning in the younger and aged heart. *Aging Dis* 2:138-148
2. Aktories (2017) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH 12. Auflage
3. Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Akthar AM, Boyle JR, Varty K, Kharbanda RK, Dutka DP, Gaunt ME (2007) Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation* 116:198-105
4. Andersen KJ, Christensen EI, Vik H (1994) Effects of iodinated x-ray contrast media on renal epithelial cells in culture. *Invest Radiol* 29:955-962
5. Ariei S, Teramoto K, Kawamura T (2003) Current progress in the understanding of and therapeutic strategies for ischemia and reperfusion injury of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10:189-194
6. Azzouz M, Romsing J, Thomsen HS (2014) Fluctuations in eGFR in relation to unenhanced and enhanced MRI and CT outpatients. *Eur J Radiol* 83:886-892
7. Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S (2009) NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Adv Med Sci* 54:221-224
8. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC, Jr. (1990) Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 258:F115-120
9. Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, McDonald J, Kent G, Hefferton D, O'Dea F, Stone E, Reddy R, McManamon PJ (1992) Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 41:1274-1279
10. Baxter GF, Goma FM, Yellon DM (1997) Characterisation of the infarct-limiting effect of delayed preconditioning: timecourse and dose-dependency studies in rabbit myocardium. *Basic Res Cardiol* 92:159-167
11. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 8:R204-212
12. Bienholz A, Kribben A (2013) KDIGO-Leitlinien zum akuten Nierenversagen. *Der Nephrologe* 8:247-251



13. Brezis M, Epstein FH (1989) A closer look at radiocontrast-induced nephropathy. *N Engl J Med* 320:179-181
14. Budano C, Levis M, D'Amico M, Usmiani T, Fava A, Sbarra P, Burdese M, Segoloni GP, Colombo A, Marra S (2011) Impact of contrast-induced acute kidney injury definition on clinical outcomes. *Am Heart J* 161:963-971
15. Burchardi H, R. Larsen, R. Kuhlen, K. W. Jauch and J. Schölmerich (2007) Akutes Nierenversagen, extrakorporale Eliminationsverfahren und Plasmaseparation. *Die Intensivmedizin*:612-627
16. Chalikias G, Drosos I, Tziakas DN (2016) Contrast-Induced Acute Kidney Injury: An Update. *Cardiovasc Drugs Ther* 30:215-228
17. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, Holtby HM, Cox PN, Smallhorn JF, Van Arsdell GS, Redington AN (2006) Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol* 47:2277-2282
18. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, Jochum W (2003) A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg* 238:843-850; discussion 851-842
19. Critz SD, Cohen MV, Downey JM (2005) Mechanisms of acetylcholine- and bradykinin-induced preconditioning. *Vascul Pharmacol* 42:201-209
20. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH (2013) Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material: risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 268:719-728
21. Davenport MS, Cohan RH, Ellis JH (2015) Contrast media controversies in 2015: imaging patients with renal impairment or risk of contrast reaction. *AJR Am J Roentgenol* 204:1174-1181
22. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM (1989) Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann Intern Med* 110:119-124
23. Dent CL, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes MM, Barasch J, Devarajan P (2007) Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury, morbidity and mortality after pediatric cardiac surgery: a prospective uncontrolled cohort study. *Crit Care* 11:R127

24. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 40:221-226
25. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A (2001) Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant* 16:1042-1046
26. Eckart (2004) *Intensivmedizin - Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung*. 9. Auflage
27. Er F, Nia AM, Dopp H, Hellmich M, Dahlem KM, Caglayan E, Kubacki T, Benzing T, Erdmann E, Burst V, Gassanov N (2012) Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation* 126:296-303
28. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L, Van Biesen W (2012) A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 27:4263-4272
29. Frassdorf J, Weber NC, Obal D, Toma O, Mullenheim J, Kojda G, Preckel B, Schlack W (2005) Morphine induces late cardioprotection in rat hearts in vivo: the involvement of opioid receptors and nuclear transcription factor kappaB. *Anesth Analg* 101:934-941, table of contents
30. Galle J, Floege J (2017) [Choosing wisely recommendations in nephrology]. *Internist (Berl)* 58:568-574
31. Gho BC, Schoemaker RG, van den Doel MA, Duncker DJ, Verdouw PD (1996) Myocardial protection by brief ischemia in noncardiac tissue. *Circulation* 94:2193-2200
32. Grabensee (2002) *Nephrologie*. Thieme
33. Grone EF, Federico G, Nelson PJ, Arnold B, Grone HJ (2017) The hormetic functions of Wnt pathways in tubular injury. *Pflugers Arch* 469:899-906
34. Haeussler U, Riedel M, Keller F (2004) Free reactive oxygen species and nephrotoxicity of contrast agents. *Kidney Blood Press Res* 27:167-171
35. Haller C, Kubler W (1999) [Contrast medium induced nephropathy: pathogenesis, clinical aspects, prevention]. *Dtsch Med Wochenschr* 124:332-336
36. Hardiek K, Katholi RE, Ramkumar V, Deitrick C (2001) Proximal tubule cell response to radiographic contrast media. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F61-70
37. Hartman JC, Wall TM, Hullinger TG, Shebuski RJ (1993) Reduction of myocardial infarct size in rabbits by ramiprilat: reversal by the bradykinin antagonist HOE 140. *J Cardiovasc Pharmacol* 21:996-1003

38. Hausenloy DJ, Yellon DM (2008) Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res* 79:377-386
39. Hausenloy DJ, Candilio L, Evans R, Ariti C, Jenkins DP, Kolvekar S, Knight R, Kunst G, Laing C, Nicholas J, Pepper J, Robertson S, Xenou M, Clayton T, Yellon DM (2015) Remote Ischemic Preconditioning and Outcomes of Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 373:1408-1417
40. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A (2004) Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 66:1115-1122
41. Herold G (2018) *Innere Medizin* 2018).
42. Heusch G (2015) Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res* 116:674-699
43. Heusch G, Gersh BJ (2016) ERICCA and RIPHeart: two nails in the coffin for cardioprotection by remote ischemic conditioning? Probably not! *Eur Heart J* 37:200-202
44. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S (1991) Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 40:632-642
45. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C (2008) Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:288-296
46. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, Schietz M, Okusa MD, Warnock D, Laghi F, Goldstein SL, Priellip R, Parikh CR, Pannu N, Lobo SM, Shah S, D'Intini V, Kellum JA (2008) Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:962-967
47. Hinson JS, Ehmann MR, Fine DM, Fishman EK, Toerper MF, Rothman RE, Klein EY (2017) Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Ann Emerg Med* 69:577-586.e574
48. Hirsch R, Dent C, Pfriem H, Allen J, Beekman RH, 3rd, Ma Q, Dastrala S, Bennett M, Mitsnefes M, Devarajan P (2007) NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 22:2089-2095
49. Hizoh I, Strater J, Schick CS, Kubler W, Haller C (1998) Radiocontrast-induced DNA fragmentation of renal tubular cells in vitro: role of hypertonicity. *Nephrol Dial Transplant* 13:911-918
50. Hofmann L, Simon-Zoula S, Nowak A, Giger A, Vock P, Boesch C, Frey FJ, Vogt B (2006) BOLD-MRI for the assessment of renal oxygenation in humans: acute effect of nephrotoxic xenobiotics. *Kidney Int* 70:144-150

51. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT (1983) Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 74:243-248
52. Jantsch M (1984) [The history of roentgen diagnosis in urology]. *Wien Klin Wochenschr* 96:637-642
53. Jensen RV, Stottrup NB, Kristiansen SB, Botker HE (2012) Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol* 107:285
54. Katholi RE, Woods WT, Jr., Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, McCann WP (1998) Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 32:64-71
55. Katzberg RW, Morris TW, Schulman G, Faillace RT, Boylan LM, Foley MJ, Spataro RF, Fischer HW (1983) Reactions to intravenous contrast media. Part I: Severe and fatal cardiovascular reactions in a canine dehydration model. *Radiology* 147:327-330
56. Kitakaze M, Hori M, Morioka T, Minamino T, Takashima S, Sato H, Shinozaki Y, Chujo M, Mori H, Inoue M, et al. (1994) Infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning is blunted by inhibition of 5'-nucleotidase activity and attenuation of adenosine release. *Circulation* 89:1237-1246
57. Kloner RA, Jennings RB (2001) Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation* 104:2981-2989
58. Knapp ML, Mayne PD (1987) Development of an automated kinetic Jaffe method designed to minimize bilirubin interference in plasma creatinine assays. *Clin Chim Acta* 168:239-246
59. Konstantinov IE, Li J, Cheung MM, Shimizu M, Stokoe J, Kharbanda RK, Redington AN (2005) Remote ischemic preconditioning of the recipient reduces myocardial ischemia-reperfusion injury of the denervated donor heart via a Katp channel-dependent mechanism. *Transplantation* 79:1691-1695
60. Kooiman J, Le Haen PA, Gezgin G, de Vries JP, Boersma D, Brulez HF, Sijpkens YW, van der Molen AJ, Cannegieter SC, Hamming JF, Huisman MV (2013) Contrast-induced acute kidney injury and clinical outcomes after intra-arterial and intravenous contrast administration: risk comparison adjusted for patient characteristics by design. *Am Heart J* 165:793-799, 799.e791
61. Kuzuya T, Hoshida S, Yamashita N, Fuji H, Oe H, Hori M, Kamada T, Tada M (1993) Delayed effects of sublethal ischemia on the acquisition of tolerance to ischemia. *Circ Res* 72:1293-1299
62. Laterza OF, Price CP, Scott MG (2002) Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 48:699-707

63. Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, Bakal CW, Haramati N, Friedman AC, Lautin JL, Braha S, Kadish EG, Sprayregen S, et al. (1991) Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *AJR Am J Roentgenol* 157:49-58
64. Leung CH, Wang L, Nielsen JM, Tropak MB, Fu YY, Kato H, Callahan J, Redington AN, Caldarone CA (2014) Remote cardioprotection by transfer of coronary effluent from ischemic preconditioned rabbit heart preserves mitochondrial integrity and function via adenosine receptor activation. *Cardiovasc Drugs Ther* 28:7-17
65. Lim SY, Yellon DM, Hausenloy DJ (2010) The neural and humoral pathways in remote limb ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol* 105:651-655
66. Liss P, Nygren A, Revsbech NP, Ulfendahl HR (1997) Measurements of oxygen tension in the rat kidney after contrast media using an oxygen microelectrode with a guard cathode. *Adv Exp Med Biol* 411:569-576
67. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR (1998) Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 53:698-702
68. M. Möckel FB, Ch. Leugner, H. Kuhn, R. Dietz (2002) Empfehlungen zur Prophylaxe der durch Röntgen-Kontrastmittel (RKM) induzierten Nephropathie. *Zeitschrift für Kardiologie Band 91*
69. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M (2009) Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin correlates with kidney function in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 23:681-686
70. Marber MS, Latchman DS, Walker JM, Yellon DM (1993) Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction. *Circulation* 88:1264-1272
71. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL (2004) Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 44:1780-1785
72. McCarthy CS, Becker JA (1992) Multiple myeloma and contrast media. *Radiology* 183:519-521
73. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J (2006) Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 98:5k-13k
74. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, Williamson EE, Katzberg RW, Murad MH, Kallmes DF (2013) Frequency of acute kidney injury following intravenous contrast medium administration: a systematic review and meta-analysis. *Radiology* 267:119-128

75. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE (2014) Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology* 271:65-73
76. McDonald JS, Leake CB, McDonald RJ, Gulati R, Katzberg RW, Williamson EE, Kallmes DF (2016) Acute Kidney Injury After Intravenous Versus Intra-Arterial Contrast Material Administration in a Paired Cohort. *Invest Radiol* 51:804-809
77. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF (2017) Is Intravenous Administration of Iodixanol Associated with Increased Risk of Acute Kidney Injury, Dialysis, or Mortality? A Propensity Score-adjusted Study. *Radiology* 285:414-424
78. Meersch M, Schmidt C, Hoffmeier A, Van Aken H, Wempe C, Gerss J, Zarbock A (2017) Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *43:1551-1561*
79. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G (2004) A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 44:1393-1399
80. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O, Cremer J, Gruenewald M, Stoppe C, Coburn M, Schaelte G, Boning A, Niemann B, Roesner J, Kletzin F, Strouhal U, Reyher C, Laufenberg-Feldmann R, Ferner M, Brandes IF, Bauer M, Stehr SN, Kortgen A, Wittmann M, Baumgarten G, Meyer-Treschan T, Kienbaum P, Heringlake M, Schon J, Sander M, Treskatsch S, Smul T, Wolwender E, Schilling T, Fuernau G, Hasenclever D, Zacharowski K (2015) A Multicenter Trial of Remote Ischemic Preconditioning for Heart Surgery. *N Engl J Med* 373:1397-1407
81. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P (2005) Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 365:1231-1238
82. Mitchell AM, Kline JA, Jones AE, Tumlin JA (2015) Major Adverse Events One Year After Acute Kidney Injury After Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Ann Emerg Med* 66:267-274.e264
83. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P (2007) Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 22:101-108
84. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS (2000) Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 11:177-182

85. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 74:1124-1136
86. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J (2008) Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 191:376-382
87. Niehrs C (2006) Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene* 25:7469-7481
88. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, Essers BA, Janssen MM, Vermeeren MA, Ommen VV, Wildberger JE (2017) Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 389:1312-1322
89. Nordby A, Tvedt KE, Halgunset J, Haugen OA (1990) Intracellular penetration and accumulation of radiographic contrast media in the rat kidney. *Scanning Microsc* 4:651-664; discussion 664-656
90. Pancholy MS, Skelding K, Scott T, Blankenship J, Pancholy SB (2017) Effect of Access Site Choice on Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 120:2141-2145
91. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ (1989) Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 320:143-149
92. Perrone RD, Madias NE, Levey AS (1992) Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38:1933-1953
93. Peter Pfundstein CM, Wolfgang Schukz, Wolfram Seitz, Katinka Meike Ruth, Andrea Wille, Alfred Steinbach, Dirk Flottmann (2015) IC-ICP/MS-Analytik. *GIT Labor-Fachzeitschrift*:S. 29-31
94. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P (1993) Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 87:893-899
95. Przyklenk K (2015) Ischaemic conditioning: pitfalls on the path to clinical translation. *Br J Pharmacol* 172:1961-1973
96. Pyxaras SA, Zhang Y, Wolf A, Schmitz T, Naber CK (2015) Effect of Varying Definitions of Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Left Ventricular Ejection Fraction on One-Year Mortality in Patients Having Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 116:426-430

97. Redington KL, Disenhouse T, Strantzas SC, Gladstone R, Wei C, Tropak MB, Dai X, Manlihot C, Li J, Redington AN (2012) Remote cardioprotection by direct peripheral nerve stimulation and topical capsaicin is mediated by circulating humoral factors. *Basic Res Cardiol* 107:241
98. Röntgen WK (1895) Eine neue Art von Strahlen. *Wien Klin Wochenschr*
99. Schrader R (2005) Contrast material-induced renal failure: an overview. *J Interv Cardiol* 18:417-423
100. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, Kullmar M, Kellum JA, Schmit D, Wagner M, Triem S, Wagenpfeil S, Grone HJ, Schafers HJ, Fliser D, Speer T, Zewinger S (2019) Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *Lancet* 394:488-496
101. Shimizu M, Tropak M, Diaz RJ, Suto F, Surendra H, Kuzmin E, Li J, Gross G, Wilson GJ, Callahan J, Redington AN (2009) Transient limb ischaemia remotely preconditions through a humoral mechanism acting directly on the myocardium: evidence suggesting cross-species protection. *Clin Sci (Lond)* 117:191-200
102. Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G (1987) Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 83:65-71
103. Singer E, Elger A, Elitok S, Kettritz R, Nickolas TL, Barasch J, Luft FC, Schmidt-Ott KM (2011) Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int* 80:405-414
104. Slocum NK, Grossman PM, Moscucci M, Smith DE, Aronow HD, Dixon SR, Share D, Gurm HS (2012) The changing definition of contrast-induced nephropathy and its clinical implications: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J* 163:829-834
105. Soares DB, Mambrini JVM, Botelho GR, Girundi FF, Botoni FA, Martins MAP (2018) Drug therapy and other factors associated with the development of acute kidney injury in critically ill patients: a cross-sectional study. *PeerJ* 6:e5405
106. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P (1994) Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 331:1416-1420
107. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, Aspelin P, Bellin MF, Clement O, Heinz-Peer G (2011) Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 21:2527-2541



108. Statistisches Bundesamt (2016) Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Ausführliche Darstellung - Statistisches Bundesamt
109. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, Zyczynski T (2007) Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ* 10:119-134
110. Teoh N, Dela Pena A, Farrell G (2002) Hepatic ischemic preconditioning in mice is associated with activation of NF-kappaB, p38 kinase, and cell cycle entry. *Hepatology* 36:94-102
111. Tomlinson BE, Walton JN, Rebeiz JJ (1969) The effects of ageing and of cachexia upon skeletal muscle. A histopathological study. *J Neurol Sci* 9:321-346
112. Tsuchida A, Liu Y, Liu GS, Cohen MV, Downey JM (1994) alpha 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. *Circ Res* 75:576-585
113. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS (2018a) Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 28:2845-2855
114. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, Clement O, Heinz-Peer G, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS (2018b) Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 28:2856-2869
115. Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Di Salvo C, Kolvekar S, Yap J, Lawrence D, Bognolo J, Yellon DM (2009) Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart* 95:1567-1571
116. Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN, Lee HT (2006) Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 105:485-491
117. Weinbrenner C, Schulze F, Sarvary L, Strasser RH (2004) Remote preconditioning by infrarenal aortic occlusion is operative via delta1-opioid receptors and free radicals in vivo in the rat heart. *Cardiovasc Res* 61:591-599
118. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR (1994) Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 45:259-265

119. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, Hartwig KC, Palevsky PM, Fine MJ (2008) Incidence and outcomes of contrast-induced AKI following computed tomography. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:1274-1281
120. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G (2017) Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 28:653-659
121. Yellon DM, Downey JM (2003) Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 83:1113-1151
122. Yoshioka T, Fogo A, Beckman JK (1992) Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 41:1008-1015
123. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY (2003) Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int* 64:128-139
124. Zarbock A, Kellum JA (2016) Remote Ischemic Preconditioning and Protection of the Kidney--A Novel Therapeutic Option. *Crit Care Med* 44:607-616
125. Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M, Federico G, Wagner M, Triem S, Schunk SJ, Petrakis I, Schmit D, Wagenpfeil S (2018) Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss. *29:2722-2733*
126. Zhou D, Tan RJ, Fu H, Liu Y (2016) Wnt/beta-catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword. *Lab Invest* 96:156-167
127. Zimmerman RF, Ezeanuna PU, Kane JC, Cleland CD, Kempananjappa TJ, Lucas FL, Kramer RS (2011) Ischemic preconditioning at a remote site prevents acute kidney injury in patients following cardiac surgery. *Kidney Int* 80:861-867

## **8 Danksagung**

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücker M.Sc., Chefarzt der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am UKS, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Größter Dank geht an Herrn PD Dr. Alexander Maßmann, Oberarzt der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und ärztlicher Leiter des interdisziplinären Gefäßzentrums am UKS, der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Herrn Dr. med. Stephen Zewinger, Oberarzt der Inneren Medizin IV am UKS, und seinem Team danke ich für die uneingeschränkte Unterstützung und Bereitstellung der Laborräumlichkeiten mit Gerätschaft.

Herrn Dr. Helmut Schürholz, Facharzt für Radiologie, für die Identifizierung von Patienten passend für die Studie und Hilfe bei anfänglichen Startschwierigkeiten.

Frau Claudia Noll, Technische Mitarbeiterin im wissenschaftlichen Team der Klinik für Innere Medizin IV am UKS, danke ich für die Unterstützung bei der Laborarbeit.

Meiner Freundin Katja danke ich für die Zeit, die sie sich für Korrekturen, Vorschläge und Ideen genommen hat.

Meiner Familie, besonders meinen Eltern, möchte ich ganz herzlich für die uneingeschränkte und liebevolle Unterstützung während meines Studiums danken, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

## 10 Anhang

### 1 Formales

#### 1.1 Bezeichnung des Vorhabens

Effekte einer Prä- oder Postkonditionierung bei Kontrastmittelgabe und eingeschränkter Nierenfunktion

#### 1.2 Namen des verantwortlichen Leiters und seiner mitbetreuenden Ärzte

Dr. Stephen Zewinger (verantwortlicher Leiter), Arzt, Klinik für Innere Medizin IV

Dr. Thimoteus Speer (stellvertretender verantwortlicher Leiter), Arzt, Klinik für Innere Medizin IV

Univ.-Prof. Dr. Danilo Fliser, Direktor der Klinik für Innere Medizin IV

Univ.-Prof. Dr. Arno Bücker, Direktor der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie

Dr. Hellmut Schürholz, Arzt, Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie

#### 1.2.1 Wissenschaftlicher Werdegang des Projektleiters

siehe Lebenslauf im Anhang

#### 1.3 Art und Zahl der Prüfstellen und Namen der beteiligten Ärzte bei Multizenterstudien

— entfällt —

#### 1.4 Namen und Anschrift des Sponsors

— entfällt —

#### 1.5 Wurde schon bei einer anderen Ethik-Kommission ein diesbezüglicher Antrag gestellt?

Nein

#### 1.5.1 Bei welcher?

— entfällt —

**1.6 Vorlage des Votums einschließlich der von dieser Ethik-Kommission gemachten Auflagen einschließlich des eventuell geführten Schriftwechsels**

— entfällt —

**2 Beschreibung und wissenschaftliche Begründung des Projektes**

**2.1 Erläuterung des Studienziels**

Es soll untersucht werden, ob durch Prä- oder Postkonditionierung vor bzw. nach Kontrastmittelgabe bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Nierenschädigung durch das Kontrastmittel abgeschwächt werden kann. Ebenso soll untersucht werden, ob eine Postkonditionierung nach einer akut notwendig gewordenen Kontrastmittelbelastung ohne die Möglichkeit der Durchführung üblicher Schutzmaßnahmen im Sinne einer nephroprotektorisches Hydrierung, einen positiven Effekt auf die Nierenfunktion der Patienten ausübt.

Die Mechanismen, die zu der bereits bekannten Abschwächung der Nephrotoxizität des Kontrastmittels durch Präkonditionierung führen, sind weitgehend unbekannt<sup>1</sup>. Daher sollen verschiedene Untersuchungen zu pathophysiologischen Grundlagen dieses Phänomens durchgeführt werden.

**2.2 Darstellung des bisherigen Wissensstandes (Literatur)**

Das kontrastmittelinduzierte akute Nierenversagen ist eine im klinischen Alltag häufig beobachtete Komplikation nach Kontrastmittelexposition im Rahmen verschiedenster radiologischer Untersuchungen wie Angiographie, Computertomographie und Koronarangiographie. Sie stellt mit etwa 12% eine Hauptursache für ein nosokomiales akutes Nierenversagen dar und ist mit einer gesteigerten Mortalität assoziiert<sup>2</sup>. Aufgrund der zunehmenden Notwendigkeit des Einsatzes von Kontrastmittel und der Zunahme an Untersuchungen erwartet man in naher Zukunft eine deutliche Zunahme der Inzidenz eines kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens, gerade bei Patienten mit vorbekannter chronischer Nierenschädigung. So stellt eine chronische Niereninsuffizienz ab einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min ein bedeutender Prädiktor für das Auftreten eines kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens dar, wobei eine weitere Risikosteigerung durch höhere Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz beobachtet werden kann<sup>3,4</sup>.

Gegenwärtig wird eine nephroprotektorische Hydrierung vor und nach Kontrastmittelgabe zur Verhinderung dieser Schädigung bei Patienten angewandt<sup>5</sup>. Die Gabe einer isotonisch-kristalloiden Lösung von 1,0-1,5 ml/kg Körpergewicht pro Stunde etwa 3-12h vor, sowie für 6-24h nach Kontrastmittelexposition soll durch intravenöse Volumenexpansion das Risiko für ein kontrastmittelinduziertes Nierenversagen reduzieren. Eine zusätzliche pharmakologische Therapie konnte bisher keinen abschließenden Effekt auf die Risikoreduktion zeigen<sup>5</sup>.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie von Er et al.<sup>1</sup> beschreibt eine Konditionierung vor Kontrastmittelgabe durch wechselnde Ischämie am Oberarm mittels Blutdruckmanschette bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor Kontrastmittelgabe mit einem positiven Effekt auf die Nierenfunktion und eine Milderung der Nephrotoxizität durch das Kontrastmittel.

Diese Konditionierung erfolgt durch wiederholte Oberarmischämie, hervorgerufen durch eine Blutdruckmanschette zu jeweils 4 Zyklen mit je 5 minütiger Inflation mit 50mmHg zusätzlich zu dem herrschenden systolischen Blutdruck und 5 minütiger Deflation unmittelbar (<45 Minuten) vor der Kontrastmittelexposition im Rahmen einer Koronarangiographie durch. Im weiteren Verlauf und der Nachbeobachtungszeit der Patienten zeigte sich in der Patientengruppe mit Konditionierung im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich geringer ausgeprägter Anstieg des Kreatinins sowie des Cystatin C als Marker der Nierenfunktion. Ebenso konnte ein nur leichter Anstieg des NGAL (neutrophil gelatinase-associated Lipocalin), als Marker einer akuten Nierenschädigung, im Urin im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet werden<sup>1</sup>.

Diese Studie zeigt einen vielversprechenden neuen Ansatz, allerdings leider in einem noch recht kleinen Kollektiv bei Patienten vor Koronarangiographie. Diese durchaus überzeugende Wirkung einer Konditionierung als nicht-pharmakologischen Präventivansatz eines kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens soll nun in dieser Studie näher untersucht werden.

Die Mechanismen und Pathophysiologie für diese Assoziation der ischämischen Konditionierung mit der daraus resultierenden Nephroprotektion im Rahmen einer Kontrastmittelgabe sind dabei allerdings weitgehend unbekannt.

Im Rahmen des vorliegenden Forschungsprojektes soll nun geprüft werden, ob...

- 1) Patienten im Rahmen einer Kontrastmittelgabe bei einem bildgebenden Verfahren (z.B. Computertomographie oder Angiographie der Gefäße) von einer Konditionierung bzgl. ihrer Nierenfunktion profitieren.

- 2) die Prä- oder die Postkonditionierung vorteilhafte Effekte auf die Prävention einer akuten kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung haben.
- 3) eine singuläre Postkonditionierung nach kurzfristig notwendiger Gabe von Kontrastmittel im Akutfall (z.B. Computertomographie mit Indikation zur unverzüglichen Durchführung) ohne die zeitlichen Möglichkeiten einer vorausgehenden nephroprotektorisches Hydrierung zu einer Reduktion des Auftretens eines kontrastmittelinduzierten akuten Nierenversagens führt.

### **2.3 Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen Vorprüfungen (Labor- und Tierversuche)**

— entfällt —

### **2.4 Vorlage des gesamten Prüfplans in deutscher Sprache**

#### **Probandenrekrutierung**

Zur Überprüfung der Hypothesen sollen insgesamt 200 Probanden rekrutiert werden.

Dazu sollen 50 Patienten mit einer Konditionierung (IPC) vor Kontrastmittelgabe (Präkonditionierung), 50 Patienten mit einer Konditionierung nach Kontrastmittelgabe (Postkonditionierung), sowie 50 Patienten mit einer Konditionierung nach kurzfristiger Gabe von Kontrastmittel in einer Akutsituation rekrutiert werden. Als Vergleichsgruppe sollen 50 Probanden ohne Konditionierung im Rahmen Kontrastmittelexposition dienen. Die üblichen Standards der nephroprotektorisches Hydrierung bzw. Prävention bleiben hiervon unberührt.

Die Rekrutierung erfolgt aus Patienten unserer nephrologischen Stationen, die sich in stationärer Behandlung und/oder Überwachung befinden und eine Indikation zur Durchführung eines bildgebenden Verfahrens mit Kontrastmittelexposition haben.

Ebenso findet eine Rekrutierung über die Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg statt. Die Verlaufskontrollen und weiteren Beobachtungsuntersuchungen erfolgen auf den jeweiligen Stationen des Universitätsklinikums des Saarlandes.

Eine weitere Rekrutierung entsprechender Patienten mit kurzfristiger Gabe von Kontrastmittel in einem Akutereignis ohne die Möglichkeit einer Nephroprotektion im Vorfeld erfolgt über die internistische Notaufnahme des UKS in Zusammenarbeit mit



der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums des Saarlandes.

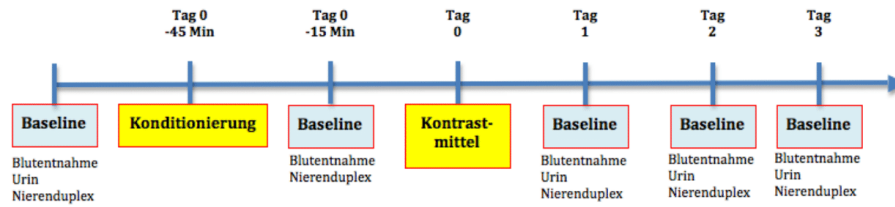
Nach Aufklärung der Probanden erfolgt eine standardisierte Kurzanamnese, um das Vorliegen von Ausschlusskriterien zu eruieren und um weitere Risiko- und Cofaktoren zu erfassen (siehe Fragebogen in Anlage).

Nach Zustimmung zur Studienteilnahme und fehlenden Ausschlusskriterien erfolgt die Entnahme von Blut und Asservierung von Urin für die folgenden Untersuchungen zu denen im Studienprotokoll vorgesehenen Zeitpunkten (siehe Timeline). Unmittelbar nach der Blutentnahme wird durch Zentrifugation das Plasma von den korpuskulären Blutbestandteilen abgetrennt und dieses für die weiteren Untersuchungen entsprechend vorbereitet bzw. asserviert.

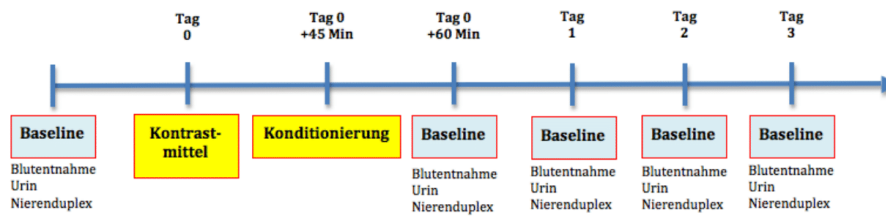
<b>Untersuchung</b>	<b>Bedarf</b>
Serum zur Inkubation mit Endothelzellen	10 ml Vollblut entspricht ca. 5 ml Serum
Serum zur Isolation der microRNA	10 ml Vollblut entspricht ca. 5 ml Serum
Serum zur High-density Lipoprotein (HDL)-Isolation Vollblut zur Isolation mononukleärer Zellen	10 ml Vollblut entspricht ca. 5 ml Serum
Bestimmung von Laborparametern zur Verlaufskontrolle und Verlaufskontrolle der Retentionsparametern	10 ml Vollblut entspricht ca. 5ml Serum
Urin zur Bestimmung von NGAL	maximal 50ml Urin

## Graphischer Ablauf der Untersuchung / Timeline

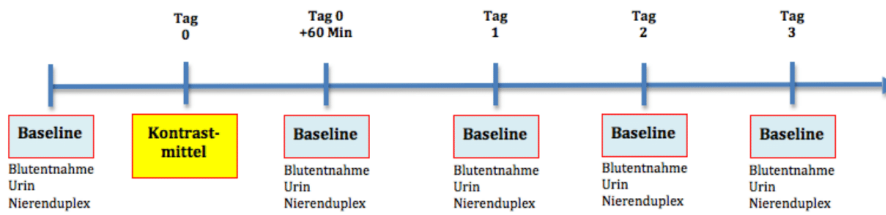
### Präkonditionierung



### Postkonditionierung



### Kontrollgruppe



### **Körperliche Untersuchung der Probanden**

Bei Aufnahme in die Studie erfolgt eine eingehende körperliche Untersuchung des Probanden durch die vorgenannten Studienärzte. Der Allgemeinzustand wird durch Untersuchung von Herz, Lunge, Extremitäten, Lymphknoten, Thorax, Abdomen, Nervensystem, Haut, sowie Erfassung renaler, muskulo-skelettaler und vaskulärer Auffälligkeiten ermittelt.

Ferner werden Blutdruck und Herzfrequenz nach 10 Minuten in sitzender Position an beiden Armen gemessen.

### **Urin- und Blutproben zur Bestimmung der Laborparameter und Retentionsparameter zur Baseline und zur Verlaufskontrolle**

Zu den in der Timeline vorgesehenen Zeitpunkten erfolgen Blutentnahmen und Urinsammlungen (jeweils identisch zur Baseline-Untersuchung) zur Bestimmung folgender Ausgangswerte und Verlaufskontrollen als Maß der Nierenschädigung durch das Kontrastmittel:

#### Im Serum:

Kreatinin, Cystatin C, Harnstoff, Kalium, Natrium, Chlorid, Kalzium, Albumin, Phosphat

#### Im Urin:

NGAL

### **Duplexsonographie der Eigennieren**

Die Farbduplexsonographie der Eigennieren zu den festgelegten Zeiten im Studienprotokoll dient der Bestimmung der Widerstandsindices als Marker der Gefäßsteifigkeit und der Beobachtung der Perfusion der Nieren zu unterschiedlichen Zeiten im Zusammenhang mit der IPC als möglichen pathophysiologischen Erklärungsansatz der Wirkung einer IPC.

Diese findet nach einem standardisierten Protokoll (siehe unten) statt und entspricht der üblichen Durchführung einer Farbduplexsonographie im Rahmen einer nephrologischen Basisuntersuchung.

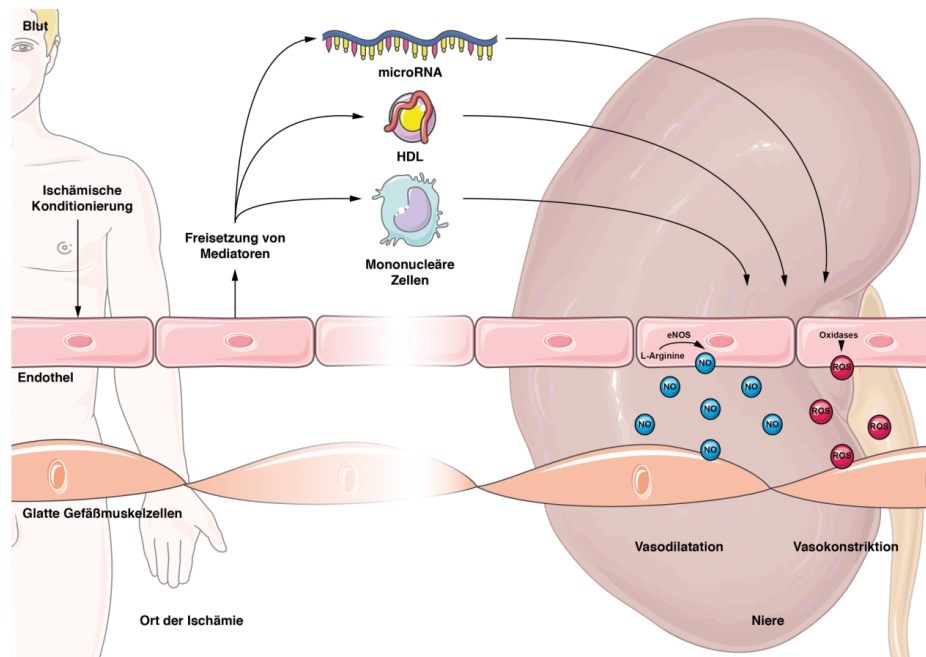
Zudem erfolgen die inspiratorische und expiratorische Diameterbestimmung der Vena cava als Marker des Volumenhaushaltes statt.

### Laborexperimentelle Untersuchungen

Die Tatsache, dass eine ischämische Konditionierung im Arm zu einer Verbesserung der Nierenfunktion führt, legt nahe, dass im Bereich der Stelle, an der die Ischämie erzeugt wird (hier im Arm), vasoaktive Substanzen oder Mediatoren freigesetzt werden, welche im Blut zirkulieren und schließlich in der Niere einer Vasokonstriktion als dem pathophysiologischen Korrelat des Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens vorbeugen.

Im Rahmen des Projektes des vorliegenden Ethikantrages soll deshalb untersucht werden, wie genau dieser Crosstalk zwischen dem Ort der Ischämie und der Niere auf molekularer Ebene funktioniert.

Ein mögliches Schema dazu ist in folgender Abbildung dargestellt:



Insbesondere möchten wir auf die folgenden Mediatoren/Zellen fokussieren:

- Serum
- Zirkulierende microRNA
- High-density lipoprotein (HDL)
- Mononucleäre Zellen

## **Serum**

Zunächst möchten wir untersuchen, ob im Serum der Probanden tatsächlich Substanzen enthalten sind, die die Endothelfunktion regulieren. Dazu werden humane aortale, glomeruläre und tubuläre Endothelzellen *ex vivo* mit dem Serum der Probanden inkubiert und die folgenden Assays durchgeführt:

### Messung der endothelialen NO Produktion

Die Messung der endothelialen NO Produktion in den oben angegebenen Endothelzell-Typen erfolgt mit Elektronen-Spin-Resonanz (ESR) Spektroskopie. Mit dieser Technik, welche in unserem Labor bestens etabliert ist, ist eine direkte Quantifizierung der Freisetzung des NO Radikals aus Endothelzellen möglich. Nach Inkubation der Endothelzellen mit 10 % des Serums der Probanden in Zellkulturmedium erfolgt die Zugabe von Eisen-DETC als Spintrap. Dieser Spintrap bindet die NO-Radikale und ermöglicht daher deren Quantifizierung mittels ESR Spektroskop.

### Messung der endothelialen Superoxid Produktion

Superoxid Radikale stellen eine wichtige reaktive Sauerstoffspezies dar. In einer Vielzahl an Studien konnte gezeigt werden, dass Superoxidradikale zu einer Vasokonstriktion führen. Dieser Effekt ist zum einen direkt durch die Radikale vermittelt und zum anderen durch deren Eigenschaft, mit dem vasodilatatorischen NO zu reagieren und dessen Bioverfügbarkeit zu vermindern. Analog zur NO Messung werden auch in diesem Experiment Endothelzellen mit 10 % des Patientenserums inkubiert und nach 60 min die Produktion von Superoxid-Radikalen mittels ESR Spektroskopie quantifiziert. Hierzu wird im Fall der Superoxid-Radikale der Spintrap CMH verwendet. Dabei reagiert ein Molekül CMH mit einem Superoxid-Radikal, was zur Bildung eines CM• Radikals führt, welches dann mittels ESR Spektroskop quantifiziert werden kann.

### Monocyten-Endotheladhäsion und VCAM-1 Expression

Abnormal aktivierte Endothelzellen z.B. im Rahmen inflammatorischer Erkrankungen, aber auch bei Schädigung wie beispielsweise bei einem akuten Nierenversagen exprimieren auf ihrer Oberfläche Zelladhäsionsmoleküle wie VCAM-1 oder ICAM, welche dann die Adhäsion mononukleärer Zellen an das Endothel und schließlich deren Transmigration in den subendothelialen Raum fördern, was zur Entstehung einer vaskulären Inflammation führt. In diesem Experiment möchten wir deshalb untersuchen, ob im Serum der Probanden zirkulierende Faktoren einen Effekt auf eine proinflammatorische Aktivierung

aufweisen. Hierzu werden Endothelzellen zunächst mit 10 % des Serums der Probanden inkubiert und dann mit TNF $\alpha$  stimuliert. Danach erfolgt zum einen die Messung der Expression des Zelladhäsionsmoleküls VCAM-1 mittels Western Blot sowie nach Zugabe Fluoreszenz-markierter Monocyten die direkte Quantifizierung der Monocyten-Endotheladhäsion mittels Fluoreszenzmikroskopie.

#### Endothel-Permeabilitätsassay

Neben der Regulation des Vasotonus stellt das Endothel eine wichtige Barriere zwischen dem Blutstrom und dem subendothelialen Raum da. Unter physiologischen Bedingungen ist das Endothel für im Blut zirkulierende Zellen und viele Substanzen undurchlässig. Ein Kontrastmittel-induziertes akutes Nierenversagen ist unter anderem durch eine pathologische Permeabilitätssteigerung des Endothels charakterisiert. Nach Inkubation eines Monolayers von Endothelzellen mit 10 % des Probandenserums werden diese mit Fluoreszenz-markierten Kohlenhydratmolekülen (Dextran-FITC) inkubiert. In Folge wird dann mit einem Fluoreszenz-Reader die Menge des durch die Endothelschicht geflossenen Dextran-FITC als Surrogat für dessen Permeabilität quantifiziert.

#### **Zirkulierende microRNA**

Bei der microRNA handelt es sich um kleine nicht-codierende RNA Moleküle, die eine Vielzahl von Genen in ihrer Expression regulieren können. Aktuelle Studien konnten zeigen, dass microRNAs nicht intrazellulär vorkommen, sondern auch im Blut zirkulieren und damit einen wichtigen Messenger in der Zell-Zell-Kommunikation darstellen.

Wir möchten deshalb zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten aus dem Serum der Probanden microRNAs isolieren und deren Expressionslevel untersuchen. Hierzu wird zunächst aus dem Serum der Probanden die microRNA mittels Qiazol (Qiagen) und dem miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen) isoliert. Nach Messung der RNA-Konzentration erfolgt die Messung des Expressionslevels bestimmter microRNAs, welche mit einer Regulation des Vasotonus assoziiert sind, mittels RT-PCR unter Verwendung des miScript SYBR Green PCR Kits (Qiagen). Außerdem ist die Durchführung eines microRNA Arrays (Exiqon) geplant, um die Regulation von n=256 verschiedenen microRNAs zu untersuchen.

### **High-density lipoprotein (HDL)**

Neben seiner Funktion im reversen Cholesterintransport weist HDL von Gesunden einige ausgeprägte vasoprotektive Eigenschaften auf. So fördert HDL von Gesunden die endotheliale NO Produktion, hemmt die Superoxid-Produktion und wirkt einer proinflammatorischen endothelialen Aktivierung entgegen. Außerdem haben aktuelle Studien gezeigt, dass HDL auch als Carrier von microRNAs fungiert und damit eine wichtige Rolle in der Zell-Zell-Kommunikation spielt. Diese vaskulären Eigenschaften von HDL unterliegen einem ständigen Remodeling und verschiedene Substanzen können die funktionellen Eigenschaften von HDL modulieren. Wir möchten deshalb im Rahmen des vorliegenden Projektantrages HDL aus dem Serum der Probanden isolieren und dessen funktionelle Eigenschaften charakterisieren.

#### Isolation von HDL aus dem Serum der Probanden

Die Isolation von HDL erfolgt mittels Dichtegradienten-Ultrazentrifugation. Hierbei macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass HDL eine Dichte zwischen 1,063 und 1,210 g/cm<sup>3</sup> aufweist. Während mehrerer Zentrifugationsschritte und Anpassung der Dichte mittels Kaliumbromid, ist es deshalb möglich, HDL aus dem Serum der Probanden zu isolieren. Die Quantifizierung des isolierten HDLs erfolgt durch Messung seiner Proteinkonzentration mittels Bradford Assay (BioRad).

#### Charakterisierung der funktionellen Eigenschaften des HDLs

Hierzu werden Endothelzellen anstatt Probandenserum mit HDL (50 µg/ml Zellkulturmedium) inkubiert und danach die folgenden Funktionsassays – wie oben angegeben – durchgeführt.

- Messung der endothelialen NO Produktion mittels ESR-Spektroskopie
- Messung der endothelialen Superoxid Produktion mittels ESR-Spektroskopie
- Quantifizierung der endothelialen VCAM-1 Expression und Monocyten-Endotheladhäsion mittels Western Blot bzw. Fluoreszenzmikroskopie
- Bestimmung der endothelialen Permeabilität mittels Dextran-FITC und eines Fluoreszenz-Readers

#### Charakterisierung der HDL-assoziierten microRNAs

Hierzu werden aus dem isolierten HDL der Probanden mittels Qiazol und miRNeasy Serum/Plasma Kit die assoziierten microRNAs extrahiert. Danach erfolgt die Quantifizierung mittels RT-PCR sowie microRNA Array wie oben beschrieben.

### **Zirkulierende mononucleäre Zellen**

Mononucleäre Zellen spielen eine entscheidende Rolle in der Regulation der Endothelfunktion. Aus diesem Grund möchten wir in diesem Teil des Projektes, mononucleäre Zellen aus dem Vollblut der Probanden isolieren und diese für weitere Funktionsassays verwenden.

#### Zellisolation

Die isolierten mononucleärer Zellen aus dem Vollblut erfolgt mittels Ficoll-Gradientenzentrifugation. Hierbei wird Lymphocytenseparationslösung (LSM1077, PAA) mit dem Vollblut der Probanden überschichtet und zentrifugiert. Nach Zentrifugation lässt sich eine Schicht, welche die mononucleären Zellen enthält, aspirieren und nach mehreren Waschschritten für folgenden Assay verwenden:

#### Superoxid-Produktion

Die Messung der Superoxid-Produktion der mononucleären Zellen erfolgt mittels ESR-Spektroskopie wie oben beschrieben.

## **2.5 Vorgesehene Gesamtdauer der Untersuchungen**

Zur Rekrutierung der erforderlichen Anzahl an Probanden und Patienten ist zunächst ein Zeitraum von 24 Monaten vorgesehen. Für den einzelnen Probanden respektive den einzelnen Patienten überschreitet die Untersuchungsdauer nicht 30 Minuten; die IPC in ihrer Durchführung zusätzlich nicht 45 Minuten. Es erfolgen Wiederholungen der Untersuchungen zu den vorgegebenen Zeiten. Die Durchführung der IPC ist pro Patient nur einmalig notwendig.

## **2.6 Begründung der Notwendigkeit von Studien an Menschen**

Die reproduzierbare Induktion einer standardisierten IPC ist bei Versuchstieren schwierig bzw. nur mit sehr großem Aufwand realisierbar. Ferner erscheint es fraglich, inwieweit in diesem Fall die Daten aus Tiermodellen auf den Menschen übertragbar sind.

Da außer Blutentnahmen, die auch aus zumeist bereits liegenden venösen Zugängen erfolgen, keine weiteren invasiven Untersuchungen an den Probanden notwendig sind, werden Belastung und Risiken für die Studienteilnehmer auf ein Minimum reduziert.

Risiken oder Komplikationen einer Blutdruckmessung sind nicht bekannt. Die Untersuchung ist schnell, einfach und schmerzlos durchführbar. Nur wenn die Blutdruck-Manschette zu hoch aufgepumpt wird, kann es unter Umständen zu einer leichten Quetschung am Oberarm mit Bluterguss kommen. Über diese Risiken,



sowie den Ablauf der IPC und damit zusammenhängenden Steigerung des Manschettendruckes von systolischem Blutdruck + 50mmHg, wird der Patient vor Durchführung ausführlich aufgeklärt (siehe Aufklärungsbogen im Anhang).

#### **2.6.1 Studie an gesunden Probanden?**

— entfällt —

#### **2.6.2 Studie an Patienten?**

Die Untersuchung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Kontrastmittelexposition ist erforderlich, da in dieser Studie die Auswirkung der IPC auf dieses Patientenkollektiv untersucht werden soll. Dies soll dazu beitragen die physiologischen Ursachen und Auswirkungen dieser Präventivmaßnahme besser zu verstehen und ggf. Optimierungen im Ablauf und der Durchführung zu ermöglichen.

#### **2.6.3 Einschlusskriterien**

- Schriftliche Einwilligung nach Aufklärung
- Chronische Niereninsuffizienz, definiert durch eine Serum-Kreatininkonzentration von > 1,4 mg/dl
- Geplante Kontrastmittelgabe und Indikation zur Nephroprotektion

#### **2.6.4 Ausschlusskriterien**

- Minderjährige und in ihrer Geschäftsfähigkeit beeinträchtigte Patienten
- geplante Anlage oder angelegte arteriovenöse Fistel (Dialyseshunt)
- erforderliche Hämodialyse nach Kontrastmittelgabe bei deutlich eingeschränkter Nierenfunktion
- ausgeprägte Hämatomneigung
- bekannte Thrombophilie
- bekannte Stenosen oder Gefäßverschlüsse der oberen Extremität
- systolischer Blutdruck über 180 mmHg systolisch zum Zeitpunkt der Konditionierung

#### **2.6.5 Zwischenausschlusskriterien**

— entfällt —

#### **2.6.6 Begleitmedikation**

— entfällt —

#### **2.6.7 Eingehen auf etwaige Kontraindikationen**

— entfällt —

#### **2.6.8 Stellungnahme zu möglichen, auch bisher noch nicht beschriebenen Risiken und Nebenwirkungen**

Risiken oder Komplikationen einer Blutdruckmessung sind nicht bekannt. Die Untersuchung ist schnell, einfach und schmerzlos durchführbar. Sie kann jederzeit unterbrochen werden. Aufgrund des zusätzlich zum systolischen Blutdruck ausgeübten Druckes von 50 mmHg im Rahmen der IPC können im Vergleich zu einer herkömmlichen Blutdruckmessung gehäufte Quetschungen oder Blutergüsse entstehen.

Eine Blutdruckmessung oder IPC erfolgt aufgrund der Verschlussgefahr niemals an einem Arm mit angelegter arteriovenöser Fistel (Shunt) zur Dialysevorbereitung, oder an einem Arm, der zur Anlage einer solchen Fistel vorgesehen ist.

Bei Vorliegen eines Lymphödems, Verletzungen oder Schwellungen, sowie Missbildungen eines Armes wird eine IPC an dieser Extremität nicht durchgeführt. Alternativ wird auf den anderen Arm ausgewichen.

#### **2.6.9 Abbruchkriterien**

Im Falle von verstärkten Reaktionen während der IPC, wie zum Beispiel Schmerzen oder Hämatombildung, wird die Prozedur abgebrochen.

#### **2.7 Nennung der Begleit- und Kontrollkommission**

— entfällt —

### 3 Literaturangaben

1. Er F, Nia AM, Dopp H, Hellmich M, Dahlem KM, Caglayan E, Kubacki T, Benzing T, Erdmann E, Burst V, Gassanov N. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation*. 126(3):296-303.
2. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med*. 1990;150(6):1237-1242.
3. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98(6A):27K-36K.
4. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR, Jr. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-2264.
5. Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, Tumlin J. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol*. 2006;98(6A):59K-77K.

#### **4 Darlegung der voraussichtlichen Vorteile und der Bedeutung der Studie für den Menschen**

Von der näheren Untersuchung der molekularen Mechanismen dieser vielversprechenden nephroprotektorisches Eigenschaften einer IPC, wie gezeigt durch Er et al <sup>1</sup>, erhoffen wir uns neue Therapie- und Präventionsansätze für die Nephroprotektion im Rahmen von Kontrastmittelexpositionen. Auch sind Therapieansätze bei akutem oder toxischem Nierenversagen denkbar und potentiell ableitbar.

##### **4.1 Bei minderjährigen gesunden Studienteilnehmern (vgl. § 40 IV Nr. 1-3 AMG)**

— entfällt —

##### **4.2 Bei Patienten als Studienteilnehmer (vgl. § 41 Nr. 1 AMG), individuelle Indikation?**

— entfällt —

#### **5 Güterabwägung zwischen den Nachteilen und Risiken einerseits und dem voraussichtlichen Nutzen andererseits**

Während die Nachteile und Risiken durch die erforderliche Blutentnahme bei bereits liegendem venösen Zugang für die Kontrastmittelgabe und durch die IPC selbst für die Studienteilnehmer minimal sind, ist ein tieferes Verständnis der Effekte dieser vielversprechenden Prävention einer Nierenschädigung durch Kontrastmittel von potentiell großer Bedeutung für zukünftige Interventionsmaßnahmen.

##### **5.1 Berücksichtigung des Grundsatzes, dass stets die Belange der Studienteilnehmer den Vorrang haben müssen**

(vgl. dazu Ziff. I 5, 6, II 6, III 4 der revidierten Deklaration von Helsinki, ferner § 40 I Nr. 1 AMG)

Die entsprechenden Ziffern / Paragraphen sind bei der Erstellung des Studiendesigns berücksichtigt worden.

**5.2 Beschränkung der Zahl der Studienteilnehmer auf das unbedingt notwendige Maß**

Die vorgesehene Probanden-/Patientenzahl ist geringer als die Studienteilnehmerzahlen früherer Untersuchungen und ist aufgrund der Streuung der Messwerte zwingend erforderlich, um bei Probanden / Patienten Unterschiede in den zu messenden laborchemischen und experimentellen Parametern erkennen zu können.

**5.3 Bei Studien an gesunden Probanden, denen keine therapeutischen Vorteile aus der Studie erwachsen, gelten strengere Anforderungen an die Vertretbarkeit des Forschungsvorhabens als bei neuartigen Studien an Patienten**

(vgl. z.B. die unterschiedlichen Anforderungen in § 40 AMG gegenüber § 41 AMG)

Die Sicherheit der Probanden wurde durch die Wahl des Studiendesigns mit Reduzierung von interventionellen Maßnahmen auf Blutentnahme (vorwiegend aus bereits vorhandenen venösen Zugängen) und einmaliger IPC respektiert.

**5.4 Besondere Überlegungen sind bei Blind- und Doppelblindstudien an Patienten angesichts der ungleichen Behandlung der beiden Probandengruppen nötig (u.a. ist die Vorenthaltung einer aussichtsreichen neuartigen Behandlung gegenüber der Kontrollgruppe nötig?)**

— entfällt —

**6 Angaben über den Inhalt der Aufklärungsgespräche mit den Studienteilnehmern**

Die Inhalte des Aufklärungsgesprächs sind im Einwilligungsformular wiedergegeben.

**6.1 Bei Patienten**

a) Diagnoseaufklärung

— entfällt —

b) Alternative Verlaufsaufklärung (Prognoseaufklärung?)

— entfällt, da die Untersuchung den Verlauf der Erkrankung nicht beeinflusst —

- c) Risikoaufklärung, bezogen auf die Studienauswirkungen?  
Die Probanden werden über die Risiken (Bluterguss, Nervenverletzung, Infektion etc.) der notwendigen venösen Blutentnahme, falls eine Punktion notwendig sein sollte, aufgeklärt. Risiken oder Komplikationen einer Blutdruckmessung sind nicht bekannt. Wenn die Blutdruckmanschette zu hoch aufgepumpt wird, kann es unter Umständen zu einer leichten Quetschung am Oberarm mit Bluterguss kommen. Über diese Risiken und den Ablauf der IPC (systolischer Blutdruck + 50mmHg in der Inflationsphase) wird der Patient vor Durchführung ausführlich aufgeklärt.
- d) Aufklärung über ein angebrachtes Verhalten des Patienten während und nach der Studie  
— entfällt, da bei der Untersuchung keine Verhaltensmaßnahmen erforderlich sind —

**6.2 Aufklärung über die Widerruflichkeit einer Einwilligung?**

Erfolgt im Rahmen des Aufklärungsgespräches

**6.3 Aufklärung über das Bestehen und den Umfang der gesetzlichen Probandenversicherung (vgl. Ziff. 8) und die danach von dem Studienteilnehmer zu beachtenden Obliegenheiten, ggf. durch Aushändigung der Versicherungsbedingungen?**

Erfolgt im Rahmen des Aufklärungsgespräches

**6.4 Aufklärung über die Speicherung der Daten in anonymisierter Form und evtl. Weitergabe an Berechtigte unter Beachtung des Datenschutzes**

Erfolgt im Rahmen des Aufklärungsgespräches

**6.5 Besondere Aufklärung über die Situation**

- a) bei randomisierten Studien  
— entfällt —
- b) bei Blind- und Doppelblindstudien  
— entfällt —

**6.6 Beachtung der Sonderregeln bei Minderjährigen und bei in ihrer Geschäftsfähigkeit beeinträchtigten Patienten**

(so in den §§ 40 IV Nr. 4, 41 Nr. 2-7 AMG)

— entfällt —

**6.7 Aufklärung, wenn Schwangere von der Studienteilnahme ausgeschlossen sind**

— entfällt —

**7 Beifügung eines Musters des verwendeten Einwilligungssformulars**

Siehe Anhang

**8 Nachweis einer ausreichenden Probandenversicherung**

(vgl. § 40 I Nr. 8, III AMG)

Kann in Kombination mit einer Wege-Unfallversicherung für die Probanden bei positivem Bescheid über die Durchführung der Studie durch die Ethikkommission über den bestehenden Rahmenvertrag des Universitätsklinikums des Saarlandes bei der Allianz-Versicherungs AG abgeschlossen.

**9 Darlegung der Erfüllung etwaiger sonstiger Voraussetzungen für die Durchführung der Studie, z.B.**

a) § 40 I Nr. 3, 6, 7 AMG

— entfällt —

b) Einhaltung der Gebote in §§ 41-43 StrlSchV

— entfällt —

**10 Information des Hausarztes**

Die Hausärzte der Patienten werden, soweit vom Patienten gewünscht, mittels eines Informationsschreibens über die Teilnahme des Patienten an der Studie informiert.

**11 Veränderung der Risikolage**

— entfällt —

## **12 Publikation**

Nach Abschluss des Projektes kurze Darstellung des Ergebnisses durch den verantwortlichen Versuchsleiter bzw. Übersendung eines Sonderdruckes bei Publikation.

## **13 Bearbeitungsgebühr**

Da die Studie im Sinne einer „investigators-driven study“ durch unsere Klinik initiiert wird, wird ein Antrag auf Erlass der Bearbeitungsgebühren gestellt.



## **Muster der verwendeten Einwilligungensformulare**

# **Effekte einer Konditionierung vor / nach Kontrastmittelgabe**

### **Wissenschaftliche Untersuchung der Effekte einer ischämischen Konditionierung (IPC) vor bzw. nach Kontrastmittelgabe bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.**

Die Gabe von Kontrastmittel im Rahmen notwendiger Untersuchungen, wie zum Beispiel einer Computertomographie, dient der besseren Darstellung von Gewebe und Blutgefäßen. Diese Maßnahme ist im Rahmen bildgebender, diagnostischer Verfahren notwendig. Die Gabe von Kontrastmittel birgt allerdings auch einige Risiken, wie zum Beispiel die Schädigung der Niere, die vor allem bei bereits bekannter chronischer Nierenerkrankung auftritt. Somit führt es zu weiteren, unter Umständen bleibenden Schädigungen der Niere. Um dieses Risiko zu minimieren wird derzeit eine Flüssigkeitsgabe vor und nach einer Kontrastmittelapplikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Solche Maßnahmen werden bereits ab einem Kreatininwert über 1,4 mg/dl empfohlen.

Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass eine ischämische Konditionierung (IPC) diesen durch das Kontrastmittel verursachten Schaden an den Nieren zusätzlich abmildert. Im weiteren Verlauf und der Nachbeobachtungszeit der Patienten nach IPC zeigte sich in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich geringer ausgeprägter Anstieg des Kreatinin sowie des Cystatin C als Marker der Nierenfunktion. Der genaue Mechanismus und die Effekte dieses Verfahrens ist allerdings weitgehend unbekannt und Gegenstand dieses Forschungsvorhabens.

Im weiteren wird der Ablauf der ischämischen Konditionierung (IPC) dargestellt: Die IPC erfolgt mittels wiederholter Oberarmischämie (Minderdurchblutung am Oberarm, hervorgerufen durch eine Blutdruckmanschette zu jeweils 4 Zyklen mit 5 minütigem Aufpumpen mit 50mmHg zusätzlich zu dem herrschenden systolischen Blutdruck und Ablassen unmittelbar (<45 Minuten) vor oder direkt nach der Kontrastmittelgabe (<45 Minuten).

Um unterscheiden zu können, ob eine bessere Wirksamkeit vor oder nach einer Kontrastmittelgabe resultiert, werden zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe erhält eine IPC vor der Kontrastmittelgabe. Die andere Gruppe erhält die IPC nach der Kontrastmittelgabe.

Risiken oder Komplikationen einer Blutdruckmessung oder der IPC sind nicht bekannt. Die Untersuchung ist schnell, einfach und schmerzlos durchführbar und kann jederzeit, auch auf Wunsch des Patienten unterbrochen werden. Nur wenn die Blutdruck-Manschette zu hoch aufgepumpt wird, kann es unter Umständen zu einer Quetschung am Oberarm mit Bluterguss oder in der Regel reversiblen Nervenschädigungen kommen. Eine Blutdruckmessung oder IPC erfolgt aufgrund

der Verschlussgefahr niemals an einem Arm mit angelegter arteriovenöser Fistel (Shunt) zur Dialysevorbereitung, oder an einem Arm, der zur Anlage einer solchen Fistel vorgesehen ist. Bei Vorliegen eines Lymphödems, Verletzungen oder Schwellungen, sowie Missbildungen eines Armes wird eine IPC an dieser Extremität nicht durchgeführt. Alternativ wird auf den anderen Arm ausgewichen.

Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es deshalb zu untersuchen, wie eine IPC zu dieser schützenden Funktion führt und welche Mechanismen daran beteiligt sind. Wir erhoffen uns damit, neue Ansatzpunkte für eine gezielte therapeutische Beeinflussung dieser Prozesse zu erhalten, um somit frühzeitig durch eine geeignete Behandlung das Risiko der Nierenschädigung nach Kontrastmittelexposition senken zu können.

Wir bitten Sie daher um Ihr Einverständnis zu:

- der Entnahme von 40 ml Blut aus der Ellenbeugevene an maximal 5 Zeitpunkten (vor und nach IPC und im Verlauf)
- Abgabe von maximal 50ml Urin an maximal 5 Zeitpunkten
- der Durchführung einer körperlichen Untersuchung zur Erhebung eines Gesundheitsstatus
- der Durchführung einer Duplexsonographie der Nieren
- der Aufzeichnung und verschlüsselten statistischen Auswertung von Informationen über Laborwerte und Ihren Vorerkrankungen bzw. vorliegende Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose anhand eines Fragebogens
- einem Telefoninterview 3 bzw. 5 Jahre nach Einschluss in diese Studie

Die Blutentnahme erfolgt in der Regel durch den bereits liegenden Gefäßzugang für die Kontrastmittelgabe durch entsprechend geschultes Fachpersonal. Die benötigte Menge von 40 ml ist auch bei nierenkranken Menschen gesundheitlich unbedenklich (im Vergleich dazu beträgt die entnommene Blutmenge bei einer Blutspende rund 500 ml). Mögliche Risiken der Blutentnahme im Falle einer notwendigen Punktion sind:

- Ausbildung eines Blutergusses an der Punktionsstelle
- Vorübergehende Schmerzen an der Punktionsstelle
- Veneninfektionen
- Kreislaufkollaps

Auf Ihren Wunsch informieren wir Ihren Hausarzt schriftlich über die Teilnahme an dieser Studie. Bitte teilen Sie uns diesen explizit mit.

## Datenschutzhinweis

Die im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung, ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes werden hierbei in vollem Umfang berücksichtigt. Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden eine Einsichtnahme in Ihre Krankenakte gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern Ihnen jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

## Einverständniserklärung

für \_\_\_\_\_

<b>Name</b>	<b>Vorname</b>	<b>Geburtsdatum</b>
(Eigenhändig vom Studienteilnehmer auszufüllen!)		

Ich bin über den wissenschaftlichen Charakter dieser Studie aufgeklärt worden und stimme ihr zu. Mir ist bekannt, dass ich mein Einverständnis zur Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann und dass die Verweigerung der Blutentnahme selbstverständlich keinen Einfluss auf die Fortsetzung der vertrauensvollen medizinischen Betreuung hat.

## Unterschriften

### Studienteilnehmer

_____ Vorname, Name (Eigenhändig vom Studienteilnehmer auszufüllen!)	_____ Unterschrift	_____ Ort	_____ Datum
--	-----------------------	--------------	----------------

### Studienarzt

_____ Vorname, Name	_____ Unterschrift	_____ Ort	_____ Datum
------------------------	-----------------------	--------------	----------------

Bei Rückfragen können Sie jederzeit über die folgende Telefonnummer Kontakt mit uns aufnehmen: 06841-16-21503; Fax: 06841-16-21515

# Zusätzliche Patienteninformation und Einwilligungserklärung

## Biobanking der nicht verwendeten und überschüssigen Blut- und Urinproben

Sehr geehrte Probandin,  
Sehr geehrter Proband,

Sie wurden gefragt, ob Sie im Rahmen einer Studie der Klinik für Innere Medizin IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, des Universitätsklinikums des Saarlandes an einer Studie teilnehmen. Zunächst möchten wir Ihnen für Ihre Bereitschaft danken.

Bevor Sie sich nun auch zur Bereitstellung Ihrer Blut- und Urinproben im Rahmen des Biobanking (dauerhafte Lagerung der Blut- und Urinproben über die Studie) der Klinik für Innere Medizin IV einverstanden erklären, bitten wir Sie diese vorliegende Probandeninformation sorgfältig durchzulesen. Ihre Entscheidung für oder gegen das Biobanking Ihrer Blut- und Urinproben hat keinen Einfluss auf die Teilnahme an der Studie:

**„Effekte einer ischämische Konditionierung vor / nach einer Kontrastmittelgabe bei eingeschränkter Nierenfunktion“,**

für die Sie sich bereits einverstanden erklärt haben und auch keinen Einfluss auf Ihre sonstige Behandlung durch Ihren Arzt. Wir bitten Sie Fragen, die für Ihr Verständnis notwendig sind sofort an den Studienarzt zu richten, der Ihnen gerne den Inhalt dieser Probandeninformation auch persönlich erläutert.

Ihre uns zur Verfügung gestellten Blut- und Urinproben im Rahmen der oben genannten Studie werden von uns bedarfsgerecht entnommen und bis zur Bearbeitung entsprechend pseudonymisiert aufbewahrt. Diese Proben werden nach Beendigung der Studie für maximal 30 Jahre gelagert und ausschließlich zu Forschungszwecken aufbewahrt. Danach werden noch eventuell vorhandene Proben vernichtet.

Nicht verwendetes Probenmaterial aus der oben genannten Studie würde im Rahmen des Biobankings für zukünftige Forschungsprojekte der Klinik für Innere Medizin IV im Rahmen von Nieren- und Bluthochdruckerkrankungen, sowie kardiovaskulären Erkrankungen und damit in Verbindung stehenden Risikofaktoren und Biomarkern (Substanzen im Blut und Körperflüssigkeiten, die einen Hinweis auf eine künftige Veränderung in Ihrem Gesundheitszustand geben) zur Verfügung stehen. Auch in diesem Zusammenhang wird die Lagerungsdauer von 30 Jahren nicht überschritten.

**Warum wird das Biobanking Ihrer Blut- und Urinproben durchgeführt?**

Die im Rahmen der oben genannten Studie gesammelten Blut- und Urinproben werden verwendet um eine spezielle wissenschaftliche Fragestellung zu untersuchen und Erkenntnisse im Bereich von Nierenerkrankungen, Bluthochdruck oder kardiovaskulären Erkrankungen zu sammeln.

Das nicht verwendete Probenmaterial und Informationen aus dieser Studie kann ebenfalls für weitere Fragestellungen aus dem Bereich chronischer Nierenerkrankungen, kardiovaskulärer Erkrankungen und damit in Verbindung stehenden Risikofaktoren und Biomarkern von Interesse sein.

Sollten Sie sich für das Biobanking bereit erklären, würden Ihre Proben auch für künftige Fragestellungen zur Verfügung stehen und in diesem Zusammenhang Untersuchungen zugeführt werden.

**Was bringt eine Bereitstellung Ihrer Proben zum Biobanking mit sich?**

Sollten Sie sich zum Biobanking bereit erklären entstehen für Sie keine weiteren zusätzlichen Untersuchungen. Sie stellen lediglich die gesammelten Proben für künftige Fragestellungen zur Verfügung. Es ist jedoch noch nicht eindeutig festgelegt welche Untersuchungen mit Ihren Blut- und Urinproben durchgeführt werden. Sollten Sie sich ebenfalls zu genetischen Untersuchungen Ihres Probenmaterials einverstanden erklären, so muss dies auf einem gesonderten Aufklärungsbogen zusätzlich erklärt werden.

**Birgt die Teilnahme am Biobanking zusätzliche Risiken?**

Da eine erneute Probensammlung nicht mehr notwendig ist und auf bereits im Rahmen der oben genannten Studie gesammelte Proben zurückgegriffen wird, entstehen Ihnen durch die Bereitstellung Ihrer Blut- und Urinproben keine Risiken im Sinne einer erneuten Blutentnahme.

**Vorteile durch die Teilnahme am Biobanking?**

Für Sie resultieren aus der Bereitstellung Ihres Probenmaterials keine unmittelbaren Vorteile durch die Teilnahme am Biobanking. Ihre Blut- oder Urinproben können allerdings zukünftig dazu beitragen, dass Patienten mit einer Nierenerkrankung, Bluthochdruck oder einer kardiovaskulären Erkrankung besser geholfen werden kann.

Die Entscheidung über die Bereitstellung Ihrer Proben für künftige Untersuchungen im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellung aus den Bereichen der Nierenerkrankungen, dem Bluthochdruck oder kardiovaskulären Erkrankung liegt ganz bei Ihnen allein. Sie können jederzeit die Teilnahme am Biobanking widerrufen und die sofortige Vernichtung Ihres Probenmaterials ohne Angabe von Gründen fordern. Die bereits im Rahmen der oben genannten Studie erhobenen Werte und Untersuchungsergebnisse oder Ergebnisse andere Fragestellung können bis zum Studienabbruch verwendet werden, jedoch werden danach keine weiteren Untersuchungen mehr an Ihrem Probenmaterial durchgeführt und Ihre Blut- und Urinproben unverzüglich vernichtet.

Wir bitten Sie daher um Ihr Einverständnis zu:

- Dauerhaften Lagerung (max. 30 Jahre) Ihres Probenmaterials im Rahmen der oben genannten Studie.
- Bereitstellung Ihrer Proben für künftige Untersuchungen im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellung aus den Bereichen der Nierenerkrankungen, dem Bluthochdruck oder kardiovaskulären Erkrankung.

### Datenschutzhinweis

Die im Rahmen der Untersuchungen erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung, ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes werden hierbei in vollem Umfang berücksichtigt. Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden eine Einsichtnahme in Ihre Krankenakte gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern Ihnen jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

### Einverständniserklärung

für \_\_\_\_\_

Name	Vorname	Geburtsdatum
(Eigenhändig vom Studienteilnehmer auszufüllen!)		

Ich bin über den wissenschaftlichen Charakter des Biobanking aufgeklärt worden und stimme ihm zu. Mir ist bekannt, dass ich mein Einverständnis zur Teilnahme am Biobanking jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann und dass die Verweigerung an der Teilnahme am Biobanking selbstverständlich keinen Einfluss auf die Fortsetzung der vertrauensvollen medizinischen Betreuung hat. Auf Verlangen kann ich die Vernichtung meiner gesammelten Blutproben zu jederzeit und ohne Angabe von Gründen verlangen.

### Unterschriften

#### Proband

Vorname, Name	Unterschrift	Ort	Datum
(Eigenhändig vom Studienteilnehmer auszufüllen!)			

#### Studienarzt

Vorname, Name	Unterschrift	Ort	Datum
---------------	--------------	-----	-------

Bei Rückfragen können Sie jederzeit über die folgende Telefonnummer Kontakt mit uns aufnehmen: 06841-16-21503 oder schriftlich an die Klinik für Innere Medizin IV des UKS

## Informationen und Einwilligungserklärung zur Genotypisierung

---

Name \_\_\_\_\_ Vorname \_\_\_\_\_ Geburtsdatum \_\_\_\_\_

---

### Probanden-Nr.

Ich bin durch den Prüfarzt / Prüferärztin \_\_\_\_\_ am  
\_\_\_\_\_ in einem persönlichen Gespräch über Folgendes unterrichtet worden:

Im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchungen und des Biobankings der Klinik für Innere Medizin IV des UKS werden mir Blut und Urin entnommen. Aus der Blutprobe („Probe“) werden einige Gene (Erbanlagen) bestimmt („Genotypisierung“).

Die Genotypisierung kann dazu beitragen, die weiteren Ergebnisse und Fragestellungen besser zu verstehen und zu untersuchen. Ziel dieser Untersuchung ist nicht der Nachweis krankheitswertiger Erbanlagen. Es können aber jetzt oder später gesundheitsrelevante Befunde entdeckt werden.

Bitte kreuzen Sie an, ob wir die Befunde Ihnen oder Ihrem Hausarzt / Ihrer Hausärztin mitteilen sollen.

- Bitte teilen Sie diese Befunde weder mir noch meinem Hausarzt mit.
- Bitte teilen Sie diese Befunde mir mit.
- Bitte teilen Sie diese Befunde folgendem Arzt (Name, Adresse) mit:

- 
- Ich lehne Genotypisierungen aus meinem Probenmaterial ab**

Es werden außer der oben genannten Genotypisierung keine weiteren Untersuchungen mit der Probe durchgeführt. Die Blutproben werden codiert (ohne Nennung des Namens) an Labore geschickt. Die Proben können bis zu 30 Jahre lang aufbewahrt werden. Wenn ich es wünsche, wird die Probe vernichtet. Ich bin berechtigt, vom Prüfarzt / Prüferärztin zu erfahren, an welche Labore meine Probe geschickt wurde. Die Ergebnisse der Genotypisierung werden codiert so gespeichert, dass nur der Prüfarzt / Prüferärztin und seine / ihre Vertreter diese meiner Person zuordnen können.

**Da meine Teilnahme an dieser Untersuchung freiwillig ist, kann ich jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, meine Teilnahme widerrufen, ohne dass mir dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.**



Bei der Genotypisierung werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen, insbesondere des Datenschutzes und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Papier und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.

**Ich erkläre ausdrücklich, dass ich den Inhalt der vorliegenden Einverständniserklärung gelesen und verstanden habe. Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung habe ich erhalten.**

**Ich wünsche, dass nach Durchführung der beschriebenen Untersuchung meine Probe vernichtet wird:**

ja       nein

**Ich erkläre mich mit der Blutentnahme, der entsprechenden Genotypisierung und der beschriebenen Vorgehensweise zu meinen studienbezogenen Daten (siehe Kasten) einverstanden.**

---

Datum

Unterschrift des Probanden

---

Datum

Unterschrift des aufklärenden Arztes

## Muster des verwendeten Fragebogens zur Datenerhebung

Universitätsklinikum  
des Saarlandes



Konditionierung im Rahmen von Kontrastmittelgabe bei  
chronischer Niereninsuffizienz  
Klinik für Innere Medizin IV

EDV-  
Erfassung  
erfolgt

### Stammdaten

		M	W		
Name		Vorname		Geschlecht	Geburtsdatum
				2	0
ID-Nummer für Datenbank		Erhebungsdatum			
Gewicht [kg]		Größe [cm]			

### Arterielle Hypertonie (AH)

Ja	Nein		Ja	Nein		
AH bekannt?	Antihypertensive Tx. seit [Monate]	Hypertensive Krise / Entgleisung?	Grad Fundus hypertonicus?			

### Cardiovasculäre Anamnese

Ja	Nein			Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	
Herzinsuffizienz?	NYHA-Klasse	FS [%]	KHK	Stent / PTCA?	Myocardinfarkt					
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein		Ja	Nein	
CCS-Score	Rhythmusstörung	Klappenvitium	Pulmonale Hypertonie?	RVSP [mmHg]	LV-Hypertrophie?					
Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	
SM implantiert?	AICD implantiert?	pAVK?	pAVK-Stadium	Intervention?	Amputation?					
Ja	Nein		Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Ex-/Raucher?	Packyears	Stroke?	Residuen?	Dyslipidämie?	Hypercholesterinämie?					

### Diabetes mellitus

Ja	Nein	I	II	Sonst.		
Diabetes bekannt?	Typ	Bezeichnung bei Sonst.	ED [Monate]	Therapie [Monate]		

Studiennummer laut Datenbank					

Version: 06.05.2013  
Seite 1 von 1

■ ■ ■ ■ ■ Renale Anamnese

	Vascul.	Diabet.	GN	FKPDS	Andere		Ja	Nein
K/DOQI	Renale Grunderkrankung				Detailbezeichnung	Biopsisch gesichert?		

■ ■ ■ ■ ■ Körperliche Untersuchung

Ja	Nein	Ja	Nein			Ja	Nein	Ja	Nein
VAG		NG		HF [min]	RR [mmHg]	Rhythmisch?		VTG?	
Pulmo		Cor							
Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein		
Abdomen o.B.		Nierenlager o.B.		Ödeme?	Cyanose?	Extremitäten			

■ ■ ■ ■ ■ Labor

Hb [g/dl]	Hkt [U/l]	Thrombocyten [ $\cdot 10^9/l$ ]	Leukocyten [ $\cdot 10^9/l$ ]	Reticulocyten [%]	HbA1c [%]	CRP [mg/l]	Glucose [mg/dl]
Kreatinin [mg/dl]	Cystatin C	eGFR nach Kreatinin	eGFR nach Cystatin C	Harnstoff [mg/dl]	Kalium [mmol/l]	Calcium [mmol/l]	Natrium [mmol/l]
Cholesterin [mg/dl]	Triglyceride [mg/dl]	HDL [mg/dl]	LDL [mg/dl]	GOT [U/l]	GPT [U/l]	$\gamma$ GT [U/l]	Bilirubin [mg/dl]
AP [U/l]	LDH [U/l]	Quick [%]	pH	pCO <sub>2</sub> [mmHg]	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> [mmol/l]	BE [mmol/l]	Kt/V
Harnsäure [mg/dl]	Fibrinogen [mg/dl]	Albumin [g/l]	Eiweiß [g/l]	Phosphat [mg/dl]	CK [U/l]	CK-MB [U/l]	Troponin T [ng/ml]

■ ■ ■ ■ ■ EKG

Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
SR?	HF [min]	AV-Block	Linksagetyp?	Ventriculäre Leitungsstörung?	Repolarisationsstörung?	Linkshypertrophie?	Korrigierte QT-Zeit [ms]				
Ja	Nein										
Ischämiezeichen?	Vorhofflimmern?	Vorhofflattern?									

■ ■ ■ ■ ■ Medikamente

	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	
Anzahl Antihypertens.	b-Blocker?		ACE-Hemmer?		AT1-Blocker?		Diuretika?		Ca-Antagonisten?		Vasodilatatoren?		Lonolox?		
Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
ASS?	Clopidogrel?		Marcumar?		Heparin?		Nitropräparate		Statine?		Fibrate?		Nikotinsäure?		
Ja	Nein			Ja	Nein										
Ezetimibe?	Torasemid [mg/die]		Xipamid [mg/die]		Phosphat-senker		Fosrenol [mg/die]		Renagel [mg/die]		Ca-Acetat [mg/die]		Osvaren [mg/die]		
Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Antiphos?	Immunsuppression?		Steroide?		MMF?		Ciclosporin A?		Tacrolimus?		Everolimus?		Sirolimus?		
Ja	Nein	Ja	Nein	SH	Bigua-nide	Acar-bose	Gli-nide	Glita-zone							
Azathioprin?	Insulintherapie?		Orale Antidiabetika												

Besonderheiten

Kürzel der erhebenden Person

## Erläuterung zu den im Fragebogen erfassten Parametern

### Persönliche Daten der Probanden

- **Name, Vorname**
- **Geschlecht**
- **Geburtsdatum**
- **Patienten-ID**

### Morphometrische Daten

- **Gewicht, Größe** zur Berechnung des Body-Mass-Index
- **Antikoagulation / Thrombocytenaggregationshemmung:** Einnahme von Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Marcumar, Heparin

### Körperliche Untersuchung

- **Pulmo:** vesikuläres Atemgeräusch, Nebengeräusche
- **Cor:** Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR), rhythmische oder arrhythmische Herzaktion, vitiientypische Herzgeräusche
- **Abdomen:** ohne oder mit pathologischem Befund
- **Nierenlagerklopfeschmerz**
- Vorliegen von **Ödemen** oder einer **Zyanose**
- **Extremitäten:** Inspektion, Palpation der Pulse, Kontraindikation für IPC

### Routinelaborprofil

- **Blutbild:** Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombocyten, Leukocyten, Reticulocyten, HbA1c
- **Klinische Chemie:** CRP, Glucose, Kreatinin (daraus Errechnung der eGFR nach der MDRD-Formel), Cystatin C (daraus Errechnung der eGFR), Harnstoff, Kalium, Calcium, Natrium, Cholesterin, Triglyceride, LDL, HDL, GOT, GPT,  $\gamma$ GT, Bilirubin, alkalische Phosphatase, LDH, Harnsäure, Phosphat, Albumin, Gesamteiweiß, CK, CK-MB, Troponin T, NT-proBNP, proBNP
- **Venöse Blutgasanalyse:** pH,  $p\text{CO}_2$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , Base-Excess (BE)
- **Gerinnung:** Quick, Fibrinogen

**Muster des verwendeten Untersuchungsbogens für die  
Farbduplexsonographie**

**Farbduplexsonographie**  
-Konditionierung-

Patienten-ID	Geschlecht		Geburtsdatum	Untersuchungsnummer
	♂	♀		

Untersuchungsdatum	Uhrzeit

Rechte Niere				
	Oberpol	Mittelpol	Mittelpol peripher	Unterpole
RI				
PI				
Nierenarterie				
Besonderheiten				

Linke Niere				
	Oberpol	Mittelpol	Mittelpol peripher	Unterpole
RI				
PI				
Nierenarterie				
Besonderheiten				

<b>Untersucher</b>	<b>Unterschrift</b>	<b>Dateiname der Bilder</b>

EDV erfasst	Datum	Kürzel

Muster des verwendeten Dokumentationsbogens für die IPC

## Dokumentationsbogen

-Konditionierung-

Patienten-ID	Geschlecht		Geburtsdatum	Untersuchungsnummer
	♂	♀		

Datum	Uhrzeit

Voruntersuchung	
Inspektion	
Venöser Zugang	
Kontraindikationen	
Blutdruck rechts	
Blutdruck links	

Konditionierung	
Verwendeter Arm	
Manschettendruck	
Verlauf	
Auffälligkeiten	

Untersucher	Unterschrift

EDV erfasst	Datum	Kürzel

**Addendum zum Ethikantrag 115/13 mit dem Titel  
„Effekte einer Prä- oder Postkonditionierung bei Kontrastmittelgabe und  
eingeschränkter Nierenfunktion“**

Mit dem hier vorliegenden Addendum zum Ethikvotum mit der Nummer 115/13 möchten wir die Ethikkommission um Prüfung folgender Ergänzungen zum bereits vorliegenden Votum bitten:

- 1) Zu den bereits in der Rekrutierung befindlichen Patientengruppen im Rahmen einer venösen Kontrastmittelgabe möchten wir nun auch die Auswirkungen einer Konditionierung bei Patienten mit einer arteriellen Gabe von iodierten Röntgen-Kontrastmittel untersuchen. Aufgrund der bisher vielversprechenden Ergebnisse erscheint es uns sinnvoll eine breitere Einsatzmöglichkeit der Konditionierung frühzeitig mit einzuschließen und zu untersuchen. Hierzu sollen Patienten im Rahmen einer Angiographie, die durch die Kollegen der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des UKS Homburg durchgeführt wird, eingeschlossen werden. Zunächst sind 100 Patienten mit einer Präkonditionierung und 100 Patienten als Kontrollgruppe ohne Konditionierung vorgesehen. Die Einteilung der Patienten erfolgt nach dem Zufallsprinzip entsprechend der im Anhang befindlichen Randomisierungstabelle. Die Durchführung der Konditionierung, sowie die Asservierung von Blut- und Urinproben erfolgt entsprechend unverändert zu dem Vorgehen aus dem Votum 115/13. Die Durchführung einer Duplexsonographie der Nieren zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten ist aufgrund organisatorischer Gegebenheiten nicht vorgesehen und auch nicht primärer Endpunkt der Studie. Es wurden aufgrund der neuen Patientengruppe angepasste Aufklärungsbögen erstellt, die sich ebenfalls im Anhang befinden.
- 2) Aufgrund der Durchführung der Angiographie und der Präkonditionierung, sowie der Aufklärung der Patienten zur Studie, möchte ich um Prüfung der Aufnahme folgender Kollegen in das Studienteam bitten:
  - *Dr. med. Alexander Maßmann*, Oberarzt;  
Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie  
UKS Homburg
  - *Dr. med. Peter Minko*, Oberarzt;  
Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie  
UKS Homburg



## Randomisierungstabelle „Präkonditionierung Angiographie“

Nummer	Konditionierung	Kontrollgruppe
0001	X	
0002	X	
0003		X
0004	X	
0005		X
0006		X
0007	X	
0008	X	
0009	X	
0010		X
0011	X	
0012	X	
0013	X	
0014		X
0015		X
0016	X	
0017		X
0018	X	
0019	X	
0020		X
0021	X	
0022		X
0023	X	
0024	X	
0025		X
0026		X
0027	X	
0028		X
0029	X	
0030		X
0031		X
0032	X	
0033	X	
0034	X	
0035		X
0036	X	
0037	X	
0038		X
0039	X	
0040		X
0041		X
0042		X

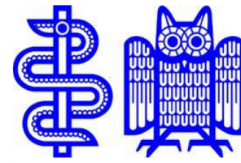
<b>Nummer</b>	<b>Konditionierung</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
0043	X	
0044	X	
0045	X	
0046		X
0047	X	
0048		X
0049		X
0050	X	
0051		X
0052	X	
0053		X
0054	X	
0055	X	
0056	X	
0057		X
0058		X
0059	X	
0060	X	
0061	X	
0062		X
0063	X	
0064		X
0065		X
0066	X	
0067		X
0068		X
0069	X	
0070		X
0071	X	
0072		X
0073		X
0074	X	
0075	X	
0076	X	
0077		X
0078	X	
0079	X	
0080		X
0081	X	
0082		X
0083		X
0084		X
0085	X	
0086	X	
0087		X
0088		X
0089	X	
0090		X

<b>Nummer</b>	<b>Konditionierung</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
0091		X
0092		X
0093	X	
0094		X
0095	X	
0096		X
0097		X
0098	X	
0099	X	
0100	X	
0101		X
0102	X	
0103	X	
0104	X	
0105		X
0106		X
0107	X	
0108		X
0109	X	
0110		X
0111	X	
0112	X	
0113		X
0114	X	
0115		X
0116		X
0117	X	
0118	X	
0119	X	
0120	X	
0121		X
0122		X
0123	X	
0124	X	
0125	X	
0126		X
0127	X	
0128	X	
0129		X
0130	X	
0131		X
0132	X	
0133		X
0134	X	
0135	X	
0136		X
0137		X
0138	X	

<b>Nummer</b>	<b>Konditionierung</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
0139		X
0140	X	
0141	X	
0142		X
0143		X
0144	X	
0145		X
0146		X
0147	X	
0148		X
0149	X	
0150		X
0151		X
0152		X
0153	X	
0154		X
0155		X
0156	X	
0157		X
0158	X	
0159		X
0160		X
0161	X	
0162		X
0163	X	
0164		X
0165		X
0166		X
0167	X	
0168	X	
0169		X
0170		X
0171	X	
0172		X
0173	X	
0174		X
0175	X	
0176		X
0177		X
0178	X	
0179		X
0180	X	
0181		X
0182	X	
0183		X
0184		X
0185		X
0186	X	

<b>Nummer</b>	<b>Konditionierung</b>	<b>Kontrollgruppe</b>
0187		X
0188	X	
0189		X
0190	X	
0191		X
0192	X	
0193		X
0194		X
0195	X	
0196	X	
0197		X
0198		X
0199	X	
0200		X

Die Einteilung der Patienten in die einzelnen Gruppen soll entsprechend einer Randomisierung erfolgen. Hierzu haben wir die folgende Randomisierungstabelle vorgesehen. Diese Randomisierungstabelle wurde mit der Software „Research Randomizer“ ([www.randomizer.org](http://www.randomizer.org)) erstellt.



## **Effekte einer Konditionierung vor Kontrastmittelgabe bei eingeschränkter Nierenfunktion**

### **Wissenschaftliche Untersuchung der Effekte einer ischämischen Konditionierung (IPC) vor arterieller Kontrastmittelgabe bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.**

Die Gabe von Kontrastmittel im Rahmen notwendiger Untersuchungen, wie zum Beispiel einer Angiographie, dient der besseren Darstellung von Gewebe und Blutgefäßen. Diese Maßnahme ist im Rahmen bildgebender, diagnostischer Verfahren notwendig. Die Gabe von Kontrastmittel birgt allerdings auch einige Risiken, wie zum Beispiel die Schädigung der Niere, die vor allem bei bereits bekannter chronischer Nierenerkrankung auftritt. Somit führt dies zu weiteren, unter Umständen bleibenden Schädigungen der Niere. Um dieses Risiko zu minimieren wird derzeit eine Flüssigkeitsgabe vor und nach einer Kontrastmittelapplikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Solche Maßnahmen werden bereits ab einem Kreatininwert über 1,4 mg/dl empfohlen.

Aktuelle Studien weisen darauf hin, dass eine ischämische Konditionierung (IPC) diesen durch das Kontrastmittel verursachten Schaden an den Nieren zusätzlich abmildert. Im weiteren Verlauf und der Nachbeobachtungszeit der Patienten nach IPC zeigte sich in der Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich geringer ausgeprägter Anstieg des Kreatinin, sowie des Cystatin C, als Marker der Nierenfunktion. Der genaue Mechanismus und die Effekte dieses Verfahrens ist allerdings weitgehend unklar und Gegenstand dieses Forschungsvorhabens.

Im Weiteren wird der Ablauf der ischämischen Konditionierung (IPC) dargestellt:

Die ischämische Konditionierung ist ein Verfahren, bei dem kurze Reize (im aktuellen Fall durch eine aufgepumpte Blutdruckmanschette) körpereigene Prozesse anstoßen, die vor den Auswirkungen eines späteren Schadens schützen. Die IPC erfolgt mittels wiederholter Oberarmischämie, hervorgerufen durch eine Blutdruckmanschette zu jeweils 4 Zyklen mit 5 minütigem Aufpumpen und Ablassen mit 50 mmHg zusätzlich zu dem herrschenden systolischen Blutdruck unmittelbar (<45 Minuten) vor der Kontrastmittelgabe.

Um unterscheiden zu können, ob eine Wirksamkeit resultiert, werden zwei Gruppen gebildet. Eine Gruppe erhält eine IPC vor der Kontrastmittelgabe, die andere Gruppe erhält keine IPC. Die Einteilung in die jeweiligen Gruppen erfolgt in einer durch ein Zufallsprinzip festgelegten Reihenfolge. Sie werden mündlich durch den Studienarzt über Ihre Gruppenzugehörigkeit informiert.

Risiken oder Komplikationen einer Blutdruckmessung oder IPC sind nicht bekannt. Die Untersuchung ist schnell, einfach und schmerzlos durchführbar. Nur wenn die Blutdruck-Manschette zu hoch aufgepumpt wird, kann es unter Umständen zu einer

leichten Quetschung am Oberarm mit Bluterguss kommen. Eine Blutdruckmessung oder IPC erfolgt aufgrund der Verschlussgefahr niemals an einem Arm mit angelegter arteriovenöser Fistel (Shunt) zur Dialysevorbereitung, oder an einem Arm, der zur Anlage einer solchen Fistel vorgesehen ist. Bei Vorliegen eines Lymphödems (sicht- und tastbare Flüssigkeitsansammlung im Zwischenzellraum/Gewebe), Verletzungen oder Schwellungen, sowie Missbildungen eines Armes wird eine IPC an dieser Extremität nicht durchgeführt. Alternativ wird auf den anderen Arm ausgewichen.

Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es deshalb zu untersuchen, wie eine IPC zu dieser schützende Funktion führt und welche Mechanismen daran beteiligt sind. Wir erhoffen uns damit, neue Ansatzpunkte für eine gezielte therapeutische Beeinflussung dieser Prozesse zu erhalten, um somit frühzeitig durch eine geeignete Behandlung das hohe Risiko der Nierenschädigung nach Kontrastmittelexposition senken zu können.

Wir bitten Sie daher um Ihr Einverständnis zu:

- der Entnahme von jeweils 40 ml Blut aus der Ellenbeugevene an 5 Zeitpunkten (vor und nach IPC, sowie ein Tag, zwei Tage und drei Tage nach Kontrastmittelgabe)
- Abgabe von maximal jeweils 50ml Urin an 5 Zeitpunkten (vor und nach IPC, sowie ein Tag, zwei Tage und drei Tage nach Kontrastmittelgabe)
- der Durchführung einer körperlichen Untersuchung zur Erhebung eines Gesundheitsstatus
- der Aufzeichnung und verschlüsselten statistischen Auswertung von Informationen über Laborwerte und ihre Vorerkrankungen bzw. vorliegende Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose (*Arterienverkalkung*; Ablagerungen von Blutfetten, Blutgerinnseln, Bindegewebe und Kalk in den Gefäßwänden) anhand eines Fragebogens
- einem Telefoninterview 3 bzw. 5 Jahre nach Einschluss in diese Studie

Die Blutentnahme erfolgt in der Regel durch den bereits liegenden Gefäßzugang für die Kontrastmittelgabe durch entsprechend geschultes Fachpersonal. Die jeweils benötigte Menge von 40 ml ist auch bei nierenkranken Menschen gesundheitlich unbedenklich (im Vergleich dazu beträgt die entnommene Blutmenge bei einer Blutspende rund 500 ml). Mögliche Risiken der Blutentnahme im Falle einer notwendigen Punktion sind:

- Ausbildung eines Blutergusses an der Punktionsstelle
- Vorübergehende Schmerzen an der Punktionsstelle
- Veneninfektionen
- Kreislaufkollaps
- Nervenschädigung

Auf Ihren Wunsch informieren wir Ihren Hausarzt schriftlich über die Teilnahme an dieser Studie. Bitte teilen Sie uns diesen explizit mit.

Bei Rückfragen können Sie jederzeit über die folgende Telefonnummer Kontakt mit uns aufnehmen: 06841-16-21503; Fax: 06841-16-21515

## Einverständniserklärung

zur Studie

### **„Effekte einer Konditionierung vor Kontrastmittelgabe bei eingeschränkter Nierenfunktion“**

für

\_\_\_\_\_  
**Name**                                      **Vorname**                                      **Geburtsdatum**  
(Eigenhändig vom Studienteilnehmer auszufüllen!)

Ich bin über den wissenschaftlichen Charakter dieser Studie schriftlich aufgeklärt worden und stimme ihr zu. Eine Patienteninformation mit Risiken und Abläufen wurde mir ausgehändigt. Mir ist bekannt, dass ich mein Einverständnis zur Studienteilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann und dass die Verweigerung der Blutentnahme selbstverständlich keinen Einfluss auf die Fortsetzung der vertrauensvollen medizinischen Betreuung hat.

#### **Unterschrift „Studienteilnehmer“**

\_\_\_\_\_  
Vorname, Name                                      Unterschrift                                      Ort                                      Datum  
(Eigenhändig vom Studienteilnehmer auszufüllen!)

#### **Unterschrift „Studienarzt“**

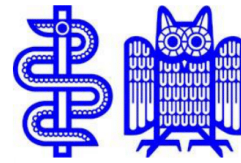
\_\_\_\_\_  
Vorname, Name                                      Unterschrift                                      Ort                                      Datum

#### **Datenschutzhinweis**

***Die im Rahmen dieser Untersuchung erhobenen Daten werden in pseudonymisierter Form, also ohne Namensnennung, ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes werden hierbei in vollem Umfang berücksichtigt. Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden eine Einsichtnahme in Ihre Krankenakte gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern Ihnen jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.***

Bei Rückfragen können Sie jederzeit über die folgende Telefonnummer Kontakt mit uns aufnehmen: 06841-16-21503; Fax: 06841-16-21515





## **Zusätzliche Patienteninformation und Einwilligungserklärung**

### **Biobanking der nicht verwendeten und überschüssigen Blut- und Urinproben**

Sehr geehrte Probandin,  
Sehr geehrter Proband,

Sie wurden gefragt, ob Sie im Rahmen einer Studie der Klinik für Innere Medizin IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, des Universitätsklinikums des Saarlandes an einer Studie teilnehmen. Zunächst möchten wir Ihnen für Ihre Bereitschaft danken.

Bevor Sie sich nun auch zur Bereitstellung Ihrer Blut- und Urinproben im Rahmen des Biobanking (dauerhafte Lagerung der Blut- und Urinproben über die Studie) der Klinik für Innere Medizin IV einverstanden erklären, bitten wir Sie diese vorliegende Probandeninformation sorgfältig durchzulesen. Ihre Entscheidung für oder gegen das Biobanking Ihrer Blut- und Urinproben hat keinen Einfluss auf die Teilnahme an der Studie:

**„Effekte einer ischämische Konditionierung vor / nach einer Kontrastmittelgabe bei eingeschränkter Nierenfunktion“,**

für die Sie sich bereits einverstanden erklärt haben und auch keinen Einfluss auf Ihre sonstige Behandlung durch Ihren Arzt. Wir bitten Sie Fragen, die für Ihr Verständnis notwendig sind sofort an den Studienarzt zu richten, der Ihnen gerne den Inhalt dieser Probandeninformation auch persönlich erläutert.

Ihre uns zur Verfügung gestellten Blut- und Urinproben im Rahmen der oben genannten Studie werden von uns bedarfsgerecht entnommen und bis zur

Bearbeitung entsprechend anonymisiert aufbewahrt. Diese Proben werden nach Beendigung der Studie für maximal 30 Jahre gelagert und ausschließlich zu Forschungszwecken aufbewahrt. Danach werden noch eventuell vorhandene Proben vernichtet.

Nicht verwendetes Probenmaterial aus der oben genannten Studie würde im Rahmen des Biobankings für zukünftige Forschungsprojekte der Klinik für Innere Medizin IV im Rahmen von Nieren- und Bluthochdruckerkrankungen, sowie kardiovaskulären Erkrankungen und damit in Verbindung stehenden Risikofaktoren und Biomarkern (Substanzen im Blut und Körperflüssigkeiten, die einen Hinweis auf eine künftige Veränderung in Ihrem Gesundheitszustand geben) zur Verfügung stehen. Auch in diesem Zusammenhang wird die Lagerungsdauer von 30 Jahren nicht überschritten.

#### **Warum wird das Biobanking Ihrer Blut- und Urinproben durchgeführt?**

Die im Rahmen der oben genannten Studie gesammelten Blut- und Urinproben werden verwendet um eine spezielle wissenschaftliche Fragestellung zu untersuchen und Erkenntnisse im Bereich von Nierenerkrankungen, Bluthochdruck oder kardiovaskulären Erkrankungen zu sammeln.

Das nicht verwendete Probenmaterial und Informationen aus dieser Studie kann ebenfalls für weitere Fragestellungen aus dem Bereich chronischer Nierenerkrankungen, kardiovaskulärer Erkrankungen und damit in Verbindung stehenden Risikofaktoren und Biomarkern von Interesse sein.

Sollten Sie sich für das Biobanking bereit erklären, würden Ihre Proben auch für künftige Fragestellungen zur Verfügung stehen und in diesem Zusammenhang Untersuchungen zugeführt werden.

#### **Was bringt eine Bereitstellung Ihrer Proben zum Biobanking mit sich?**

Sollten Sie sich zum Biobanking bereit erklären entstehen für Sie keine weiteren zusätzlichen Untersuchungen. Sie stellen lediglich die gesammelten Proben für künftige Fragestellungen zur Verfügung. Es ist jedoch noch nicht eindeutig festgelegt welche Untersuchungen mit Ihren Blut- und Urinproben durchgeführt werden. Sollten Sie sich ebenfalls zu genetischen Untersuchungen Ihres Probenmaterials

einverstanden erklären, so muss dies auf einem gesonderten Aufklärungsbogen zusätzlich erklärt werden.

#### **Birgt die Teilnahme am Biobanking zusätzliche Risiken?**

Da eine erneute Probensammlung nicht mehr notwendig ist und auf bereits im Rahmen der oben genannten Studie gesammelte Proben zurückgegriffen wird, entstehen Ihnen durch die Bereitstellung Ihrer Blut- und Urinproben keine Risiken im Sinne einer erneuten Blutentnahme.

#### **Vorteile durch die Teilnahme am Biobanking?**

Für Sie resultieren aus der Bereitstellung Ihres Probenmaterials keine unmittelbaren Vorteile durch die Teilnahme am Biobanking. Ihre Blut- oder Urinproben können allerdings zukünftig dazu beitragen, dass Patienten mit einer Nierenerkrankung, Bluthochdruck oder einer kardiovaskulären Erkrankung besser geholfen werden kann.

Die Entscheidung über die Bereitstellung Ihrer Proben für künftige Untersuchungen im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellung aus den Bereichen der Nierenerkrankungen, dem Bluthochdruck oder kardiovaskulären Erkrankung liegt ganz bei Ihnen allein. Sie können jederzeit die Teilnahme am Biobanking widerrufen und die sofortige Vernichtung Ihres Probenmaterials ohne Angabe von Gründen fordern. Die bereits im Rahmen der oben genannten Studie erhobenen Werte und Untersuchungsergebnisse oder Ergebnisse andere Fragestellung können bis zum Studienabbruch verwendet werden, jedoch werden danach keine weiteren Untersuchungen mehr an Ihrem Probenmaterial durchgeführt und Ihre Blut- und Urinproben unverzüglich vernichtet.

Wir bitten Sie daher um Ihr Einverständnis zu:

- Dauerhaften Lagerung (max. 30 Jahre) Ihres Probenmaterials im Rahmen der oben genannten Studie.
- Bereitstellung Ihrer Proben für künftige Untersuchungen im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellung aus den Bereichen der Nierenerkrankungen, dem Bluthochdruck oder kardiovaskulären Erkrankung.

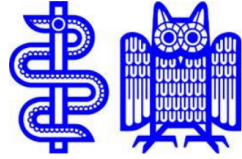


---

## UNIVERSITÄTSKLINIKUM DES SAARLANDES

Klinik für Innere Medizin IV - Nieren- und Hochdruckkrankheiten  
Direktor: Prof. Dr. Danilo Fliser

---



### **Information und -Einwilligung zur Durchführung genetischer Analysen von Proben volljähriger einwilligungsfähiger Personen**

**Studienstelle: Innere Medizin IV (AG 3)**  
Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen  
des Universitätsklinikums des Saarlandes  
Kirrbergerstrasse  
66424 Homburg Saar  
Telefon: 06841 / 16-21503  
Fax: 06841 / 16-21505

**Studienarzt:** \_\_\_\_\_

#### **Effekt einer Prä- oder Postkonditionierung bei Kontrastmittelgabe und eingeschränkter Nierenfunktion**

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Herr Proband,

in den vergangenen Jahren ist das Verständnis für die Bedeutung von Genen enorm gewachsen. Wir wissen heute, dass Gene auch eine Rolle spielen können bei der Entstehung und Behandlung von Krankheiten.

Wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, eine Blutprobe / Gewebeprobe für genetische Analysen zur Verfügung zu stellen. Im Folgenden möchten wir Ihnen nähere Informationen dazu geben, damit Sie Ihre Entscheidung über die Teilnahme treffen können. Bitte lesen Sie diese Informationsschrift sorgfältig und besprechen Sie evtl. verbleibende Fragen mit Ihrem zuständigen Studienarzt, der Ihnen selbstverständlich für weitere Informationen zur Verfügung steht.

Die Untersuchungen werden nur dann durchgeführt, wenn Sie dazu freiwillig und schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie die Untersuchungen nicht erlauben oder Ihre Einwilligung später widerrufen möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

## **1. Wofür sollen meine Proben verwendet werden?**

Mithilfe Ihrer Probe soll der Einfluss von Erbeigenschaften untersucht werden auf:

- die Entstehung und den Verlauf von Nieren- und Bluthochdruckerkrankungen, sowie Erkrankungen des Herz- und Kreislaufsystems und damit in Verbindung stehender Risikofaktoren
- die Mechanismen und genetischen Grundlagen der Effekte einer Prä- oder Postkonditionierung

Wir möchten Ihre Probe somit für Zwecke wissenschaftlich-medizinischer Forschung verwenden. Eine genauere Eingrenzung kann derzeit noch nicht erfolgen. Sie sollten sich bewusst sein, dass Sie der Forschung mit Ihrer Einwilligung eine sehr weitgehende Befugnis einräumen. Deshalb bitten wir Sie, diese weit reichende Einwilligung ausdrücklich durch Ankreuzen in der Einwilligungserklärung zum Ausdruck zu bringen.

Das Ziel der Analyse ist nicht, bei Ihnen oder anderen einzelnen Personen eine Diagnose zu erstellen, etwa krankheitsauslösende Erbanlagen nachzuweisen. Vielmehr sollen bei der vergleichenden Untersuchung von größeren Personengruppen genetische Zusammenhänge ermittelt werden.

## **2. Wie werden die Proben gewonnen und verwendet?**

Für die genetische Analyse benötigen wir Blut und / oder Urin (etwa 10 ml Blut; dies entspricht ca. zwei Teelöffeln voll). Dafür ist eine Blutentnahme erforderlich, die im Rahmen der Studie erfolgt.

Die entnommene Probe wird sofort mit einer Identifizierungsnummer versehen (verschlüsselt / kodiert), sodass Ihr Name und weitere personenbezogene Daten nicht mehr erkennbar sind. Die Zuordnung Ihrer Probe zu Ihrer Person ist ausschließlich dem Studienarzt möglich. Außerdem könnten autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist und diese Personen, gemäß dem Datenschutzrecht, befugt sind.

Da verschiedene Szenarien denkbar sind, sei im Folgenden eines beispielhaft erläutert:

Das Erbmaterial, die sog. DNA, wird aus der bereits kodierten Probe isoliert und nochmals mit einer neuen Nummer versehen. Somit ist Ihr Erbmaterial doppelt verschlüsselt. Die Ergebnisse der genetischen Analysen werden getrennt von Ihren personenbezogenen Daten

gespeichert und können nicht ohne Mitwirkung des Studienarztes Ihrer Person zugeordnet werden. Die genetische Analyse umfasst die unter

1. genannten Zielsetzungen. Hierfür wird die Probe gegebenenfalls mehrmals untersucht.

In Zukunft gibt es jedoch möglicherweise neue wissenschaftliche Fragestellungen im Rahmen der unter 1. genannten Zielsetzungen, die mithilfe Ihrer Probe beantwortet werden können. Deshalb kann heute noch nicht festgelegt werden, wie lange Ihre Probe aufbewahrt wird, maximal jedoch 30 Jahre.

Falls in Zukunft eine wesentlich veränderte wissenschaftliche Fragestellung mithilfe Ihrer Probe untersucht werden soll, wird zuvor eine Stellungnahme der zuständigen Ethikkommission eingeholt.

Die Probe wird Eigentum der Arbeitsgruppe 3 (Drs. Fliser / Speer / Zewinger) der Inneren Medizin IV des Universitätsklinikums des Saarlandes. Sie wird dort aufbewahrt, aber unter Umständen auch an andere Stellen (z.B. Labore), gegebenenfalls auch ins Ausland, verschickt. Gleichwohl haben Sie jederzeit das Recht, die Vernichtung Ihrer Probe zu verlangen. Bereits erhobene Daten verbleiben auch nach Vernichtung der Probe in der Studie, soweit der Personenbezug nicht mehr besteht.

### **3. Was sind die Risiken dieser Forschungsmaßnahme?**

Es bestehen nur die Risiken, die mit einer normalen Blutentnahme verbunden sind. Die Entnahme einer Blutprobe ist in der Regel nur mit einem sehr geringen Risiko verbunden. An der Einstichstelle kann es zu leichten Schmerzen kommen oder es kann ein Bluterguss (blauer Fleck) entstehen, der evtl. einige Tage sichtbar ist. In äußerst seltenen Fällen kann auch die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombose), eine örtlich begrenzte Entzündung oder eine Infektion an der Einstichstelle auftreten oder es kann zu dauerhaften Schädigungen von Blutgefäßen oder Nerven kommen.

### **4. Was sind die Vorteile der Teilnahme an diesem Forschungsvorhaben?**

Persönlich können Sie für Ihre Gesundheit keinen unmittelbaren Vorteil oder Nutzen aus dieser genetischen Analyse erwarten. Die Ergebnisse sind ausschließlich zu Forschungszwecken bestimmt und werden keine Konsequenzen für Ihre Person haben.

### **5. Ist die Vertraulichkeit meiner Daten gewährleistet?**

Wie bereits beschrieben, werden Ihre Blutprobe und die benötigten Daten jeweils separat mit einer unterschiedlichen Code-Nummer gekennzeichnet. Namentlich werden Sie nicht genannt. Die im Rahmen dieses Projekts aufgezeichneten Daten und Analyseergebnisse werden

ohne Ihren Namen ermittelt, wissenschaftlich ausgewertet und den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend archiviert.

**Einzelheiten zur Einwilligung in die Datenerhebung und –verwendung, auch zur Möglichkeit eines Widerrufs, entnehmen Sie bitte der Einwilligungserklärung, die im Anschluss an diese Information abgedruckt ist.**

#### **6. Erhalte ich Informationen über die Ergebnisse des Forschungsprojekts?**

Die Ergebnisse der genetischen Analyse dienen nur zu Forschungszwecken. Deshalb werden Ergebnisse der Forschung insgesamt und individuelle Befunde weder Ihnen noch Ihrem Arzt zugänglich gemacht.

Werden aus den Ihnen entnommenen Körpermaterialien wider Erwarten medizinische Erkenntnisse gewonnen, die für die Erhaltung oder Wiederherstellung Ihrer eigenen Gesundheit von erheblicher Bedeutung sind, so wird Ihr Studienarzt darüber informiert, damit er mit Ihnen das weitere Vorgehen besprechen kann. Unter Umständen müssen Sie die erhaltenen Informationen anderen Stellen (z.B. vor Abschluss eines Lebensversicherungsvertrages) offenbaren.

Wenn Sie eine Information des Studienarztes nicht wünschen, können Sie dies in der Einwilligungserklärung zum Ausdruck bringen

#### **7. Kann ich meine Teilnahme an dem Forschungsprojekt vorzeitig beenden?**

Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile entstehen.

Im Falle des Widerrufs können Sie entscheiden, ob Ihre **Blut-/Gewebe**proben vernichtet werden sollen oder in anonymisierter Form (also ohne die Möglichkeit für den Studienarzt, weiterhin einen Bezug zwischen der Probe und Ihrer Person herzustellen) für weitere wissenschaftliche Zwecke verwendet werden dürfen.

Die Bedeutung eines Widerrufs für die Verwendung der **Daten** ist in der Einwilligungserklärung erläutert, die im Anschluss an diese Information abgedruckt ist.

#### **8. Kann ich bestimmte Verwendungszwecke ausschließen?**

Sie haben das Recht, bestimmte Verwendungen Ihrer Blut-/Gewebeprobe auszuschließen.

#### **9. Wissenschaftliche und kommerzielle Nutzung der Forschungsergebnisse**



Gegebenenfalls werden die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts in wissenschaftlichen Zeitschriften und auf Konferenzen veröffentlicht. Diese Veröffentlichungen werden keinerlei persönliche Daten enthalten, die Rückschlüsse auf Ihre Person ermöglichen. Zudem ist es möglich, dass die Forschungsergebnisse kommerziell genutzt, z.B. patentiert werden. An einem möglichen kommerziellen Nutzen werden Sie nicht beteiligt.

#### **10. Weitere Informationen**

Sollten Sie noch weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Studienarzt. Stellen Sie alle Fragen, die Ihnen wichtig erscheinen und lassen Sie sich ausreichend Zeit für Ihre Entscheidung zur Teilnahme an dieser zusätzlichen wissenschaftlichen Untersuchung.



personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung des Forschungsvorhabens notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Studienarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an dem Forschungsvorhaben teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch des Forschungsvorhabens 30 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Eine Kopie dieser Information und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt in der Studienstelle.

\_\_\_\_\_  
Name des Forschungsteilnehmers in Druckbuchstaben

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum (vom Teilnehmer einzutragen)

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Teilnehmer

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Forschungsteilnehmers eingeholt.

\_\_\_\_\_  
Name des Studienarztes in Druckbuchstaben

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Studienarztes