

AUS DER ABTEILUNG FÜR PLASTISCHE HAND- UND
WIEDERHERSTELLUNGSSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. LUKAS PRANTL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Akute Auswirkungen von zwei verschiedenen Röntgenkontrastmitteln
(Iodixanol im Vergleich zu Iopromid) nach wiederholter intraarterieller
Applikation auf die renale Hämodynamik und den renalen
Gewebesauerstoffpartialdruck: Randomisierte, explorative Vergleichsstudie in
einem Großtiermodell (Deutsches Landschwein)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Falter

2020

AUS DER ABTEILUNG FÜR PLASTISCHE HAND- UND
WIEDERHERSTELLUNGSSCHIRURGIE
PROF. DR. DR. LUKAS PRANTL
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Akute Auswirkungen von zwei verschiedenen Röntgenkontrastmitteln
(Iodixanol im Vergleich zu Iopromid) nach wiederholter intraarterieller
Applikation auf die renale Hämodynamik und den renalen
Gewebesauerstoffpartialdruck: Randomisierte, explorative Vergleichsstudie in
einem Großtiermodell (Deutsches Landschwein)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Falter

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Lukas Prantl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Christian Stroszczyński

Tag der mündlichen Prüfung: 05.05.2020

Inhalt

INHALT	1
1. EINFÜHRUNG	4
1.1 NIERE – MAKROSKOPIE, HISTOLOGIE UND GEFÄßARCHITEKTUR	4
1.1.1 Makroanatomie	4
1.1.2 Mikroanatomie/Histologie	5
1.1.3 Renale Gefäßarchitektur – Intrarenale Perfusion.....	7
1.1.3.1 Versorgung des Nierenkortex.....	7
1.1.3.2 Versorgung des Nierenmarks.....	9
1.1.3.3 Unterschiede der O ₂ -Partialdrücke.....	10
1.1.3.4 Medullärer und kortikaler venöser Abfluss	11
1.1.3.5 Zusammenfassung – Besonderheiten der renalen Perfusion	12
1.1.4 Vergleich humaner und porciner Nierenarchitektur.....	13
1.2 KONTRASTMITTEL-INDUZIERTES AKUTES NIERENVERSAGEN.....	14
1.2.1 Definition des akuten Nierenversagens.....	14
1.2.2 Definition des Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens (KM-ANV).....	18
1.2.3 Epidemiologie des Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens (KM-ANV)	19
1.2.3.1 KM-ANV als unterschätztes Problem?	20
1.2.3.2 KM-ANV ein überschätztes Problem?.....	21
1.2.3.2.1 Inzidenz von ANV nach intraarterieller (i.a.) RKM-Gabe.....	22
1.2.3.2.2 Inzidenz von ANV nach intravenöser (i.v.) Applikation von iodbasierten Kontrastmitteln	23
1.2.3.3 KM-ANV: Relevanz aktuell nicht abschließend zu klären	25
1.2.4 Pathophysiologische Mechanismen	25
1.2.5 Risikofaktoren und Präventive Maßnahmen zur Vermeidung einer KM-ANV.....	30
1.2.5.1 Risikofaktoren	30
1.2.5.2 Präventive Maßnahmen	30
1.2.6 Definition jodbasierte Röntgenkontrastmittel und Risikofaktor: Art des Röntgen-Kontrastmittels	33
1.3 ZIEL DER ARBEIT	35
2. MATERIAL UND METHODEN	35
2.1 MATERIALIEN	35
2.1.1 OP-Materialien.....	35
2.1.2 Anästhesie-Verbrauchsmaterialien	37
2.1.3 Röntgenkontrastmittel.....	38
2.1.4 Versuchstiere.....	39
2.1.5 Darstellungstechnik (Ultraschallkontrastmittel und Geräte)	40
2.1.6 O ₂ -Sensor (oberflächlich)	40

2.1.7 Licox-Sonde.....	40
2.1.8 Software.....	40
2.2 METHODEN.....	41
2.2.1 Statistische Analyse	41
2.2.2 Haltung und Vorbereitung der Tiere	41
2.2.3 OP-Setup und Anästhesie	42
2.2.4 Operativer Zugangsweg	44
2.2.5 Allgemeines Versuchsprotokoll	45
2.2.6 Protokoll und Methodik der Messungen	47
2.2.6.1 RI-Messungen	47
2.2.6.2 Kontrastmittel-Ultraschall.....	52
2.2.6.3 O ₂ -Fluoreszenz-Technik.....	59
2.2.6.4 Licox-Sonde.....	63
2.2.6.5 Exitus letalis und Nierenexplantation	64
3. ERGEBNISSE	65
3.1 SYSTEMISCHE HÄMODYNAMIK (HERZFREQUENZ UND BLUTDRUCK).....	65
3.2 VISUELLE, MAKROSKOPISCHE BEURTEILUNG DER NIERE	67
3.3 DOPPLER-ULTRASCHALL	69
3.3.1 Maximale systolische Flussgeschwindigkeit – PSV	69
3.3.2 Enddiastolische Geschwindigkeit – EDV.....	73
3.3.3 Resistive Index	76
3.4 TIME-INTENSITY-CURVE-ANALYSE (TIC-ANALYSE)	79
3.4.1 ROI-Schema I.....	79
3.4.3 ROI-Schema II.....	82
3.4.2 ROI-Schema III (Lamby et al., 2017).....	87
3.4.5 Lumenanalyse	93
3.5 O ₂ -FLUORESZENZ-IMAGING	94
3.6 LICOX-SONDE	100
3.7 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	104
4. DISKUSSION	107
4.1 DISKUSSION DER METHODEN.....	108
4.1.1 Gestamaufbau des Versuchs und Protokoll – Vorteile / Stärken	108
4.1.1.1 Vergleichbarkeit Schwein-Mensch	108
4.1.1.2 Direkte in vivo-Beobachtungen und Messungen durch den Zugang	108
4.1.1.3 Gute Vergleichbarkeit der Gruppen.....	109
4.1.1.4 hochstandardisiertes Protokoll	109
4.1.2 Gestamaufbau des Versuchs und Protokoll – Nachteile / Schwächen	109
4.1.2.1 Hoher Aufwand.....	109
4.1.2.2 Ethischer Aspekt: Großtier und Exitus letalis	110

4.1.2.3 Viele Messungen / straffes Protokoll	110
4.1.2.4 Störfaktoren: Chirurgische und anästhesiologische Manipulation	110
4.1.2.5 Unterschied zur Herzkatheteruntersuchung.....	111
4.1.3 Messmethode – makroskopische Beobachtung (Quantifizierbarkeit).....	111
4.1.4 Messmethoden – Resistive Index	112
4.1.5 Messmethoden – TIC-Analyse, ROI.....	113
4.1.6 Messmethode – O ₂ -Fluoreszenzdarstellung	115
4.1.7 Messmethode – Licox Sonde	116
4.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	117
4.2.1 Hämodynamik.....	117
4.2.2 Makroskopische Beobachtungen	117
4.2.3 Renaler Resistive Index (RRI).....	119
4.2.4 TIC-Analyse (TTP).....	121
4.2.5 Fluoreszenz-Technik	125
4.2.6 pO ₂ -Messsonde (Licox-Sonde)	126
5. ZUSAMMENFASSUNG	127
6. ANHANG	131
6.1 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	131
6.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	135
7. LITERATURVERZEICHNIS	137
8. DANKSAGUNG.....	156
9. CURRICULUM VITAE.....	157

1. Einführung

1.1 Niere – Makroskopie, Histologie und Gefäßarchitektur

1.1.1 Makroanatomie

Die Nieren sind paarig angelegt und liegen retroperitoneal etwa auf Höhe des 12. Brustwirbels bis 3. Lendenwirbels. Sie werden von einer Bindegewebskapsel, der Capsula fibrosa eingehüllt die wiederum von einer Fettkapsel sowie der Fascia renalis (Gerota-Faszie) umgeben ist. Im medial gelegenen Hilusbereich finden sich die A. renalis, die direkt aus der Aorta abdominalis abgeht, sowie die abführende V. renalis und der Ureter, der den Harn aus dem Nierenbecken in die Harnblase ableitet.¹

Das Nierenparenchym kann makroskopisch in verschiedene strukturelle Einheiten gegliedert werden. Insgesamt existieren in der menschlichen Niere 14 Nierenlappen (Lobi renales), die aus einem medullären Anteil (Pyramis renalis) und einem diesen umgebenden kortikalen Anteil (Columna renalis, Cortex renalis) bestehen.²

Die Nierenrinde besteht wiederum aus Rindenlabyrinth und Markstrahlen. Das Nierenmark wird untergliedert in Außenzone, welche wiederum in einen Außenstreifen und einen Innenstreifen aufgeteilt ist, und in eine Innenzone, welche bis zur Papillenspitze reicht.¹

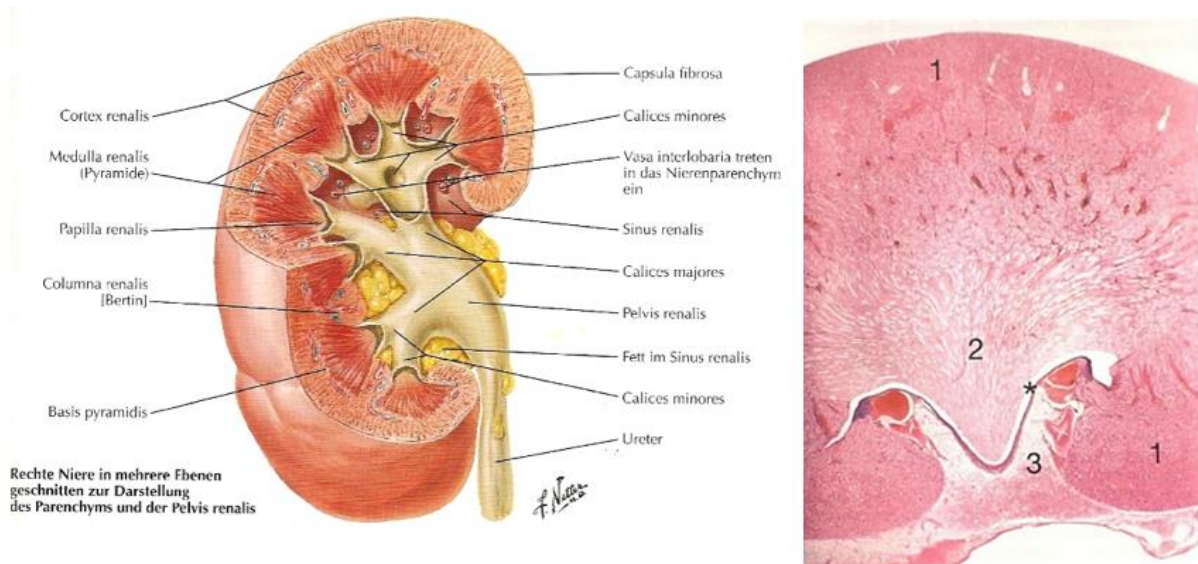


Abbildung 1: links: In verschiedenen Ebenen gefensterter Abbildung des Nierenparenchyms und des Nierenbeckens. Nierenrinde mit den Rindenpyramiden, medulläre Anteile, Nierenbecken mit ableitenden Harnwegen. Aus Netter, F.H. Atlas der Anatomie. 6th ed. (Elsevier Urban & Fischer, München, 2015).³ Rechts: Schnitt durch die Rattenniere, Übersicht. 1 Rindenregion; 2 Markpyramide; *Klebe des Nierenbeckens; 3 Sinus renalis; Die Rattenniere ist monopapillär und besitzt somit nur eine Pyramide. Färbung: H.E.; Vergr. 12-fach. Aus Welsch, U. & Deller, T. Sobotta Lehrbuch Histologie. 3rd ed. (Urban Fischer Verlag – Lehrbücher s.l., 2011).⁴

Die makroskopisch sichtbaren Unterschiede des Nierenparenchyms und dadurch gegebene Zonierungen sind durch den mikroskopischen/histologischen Aufbau des Gewebes bzw. durch die funktionellen Unterschiede der einzelnen Parenchymanteile bedingt.^{1,4,5}

1.1.2 Mikroanatomie/Histologie

Das Parenchym der Niere besteht insgesamt aus den funktionellen und histologischen Einheiten der Nephrone, Sammelrohre und Blutgefäße, dazwischenliegend finden sich Lymphgefäße und Nerven. Der Terminus Nephron bezieht sich auf die funktionelle Einheit aus Glomerulus (Nierenkörperchen), der den Primärharn bildet, und Tubulus, welcher dann das Filtrat aufkonzentriert und in das Sammelrohr drainiert. Pro Niere finden sich circa eine Million dieser funktionellen Einheiten.^{4,6}

Die Glomeruli befinden sich allesamt in der Nierenrinde und stellen ein kugeliges, im Durchmesser ca. 200µm messendes Konvolut aus kapillären Gefäßen dar, die am Gefäßpol vom zuführenden Vas afferens mit Blut gespeist und durch das abführende Vas efferens drainiert werden. Tubulusseitig umstülpt ein blinder Sack, der Beginn des Tubulus, das Gefäßkonvolut. Das viszerale Blatt dieser Ausstülpung umgibt das Kapillarknäuel, wobei sich hier eine Filtrationsmembran ausbildet. Das parietale Blatt fängt aus dem Blut Primärharn auf und leitet dieses in den Tubulus weiter.^{5,6}

Die Tubuli bestehen aus einem proximalen Konvolut, welches direkt an den Glomerulus anschließt, um darauffolgend in die haarnadelförmige Henle-Schleife überzugehen, die ins Nierenmark zunächst ab- und dann wieder aufsteigt. Das distale Konvolut befindet sich wiederum in der Nähe des korrespondierenden Nierenkörperchens und drainiert über einen Verbindungstubulus in die Sammelrohre, wobei elf Nephrone zusammen in ein Sammelrohr münden und dieses als Ableitung in die Nierenkelche nutzen. In den Tubuli findet im Gegenstromprinzip die Aufkonzentrierung des im Glomerulus gewonnen Ultrafiltrats zum Endharn statt. Dort wird außerdem der Elektrolythaushalt, der Säure-Basen-Haushalt, die Ausscheidung wasserlöslicher Toxine, die Rückgewinnung von Glucose und Aminosäuren sowie kleinerer Proteine durch verschiedene passive und energieabhängige, aktive Transporter reguliert.⁶

Der zuvor beschriebene makroskopische Aspekt ergibt sich folgendermaßen: Das Rindenlabyrinth enthält proximale und distale Konvolute und die Nierenkörperchen. Die senkrechten verlaufenden Tubuli lagern sich zu einem Markstrahl in der

Nierenrinde zusammen, wobei sich immer 40-60 Nephrone mit den zugehörigen 4-6 Sammelrohren zu einem Markstrahl vereinen.⁵

Das Nierenmark enthält im Außenstreifen der Außenzone senkrecht ab- und aufsteigende Tubuli sowie Sammelrohre. Im Innenstreifen der Außenzone befinden sich die dünnen absteigenden bzw. dicken aufsteigenden Anteile der Henle-Schleife. In der gesamten Innenzone befinden sich lediglich der dünne Anteil und die haarnadeligen Wendepunkte der Tubuli.⁴

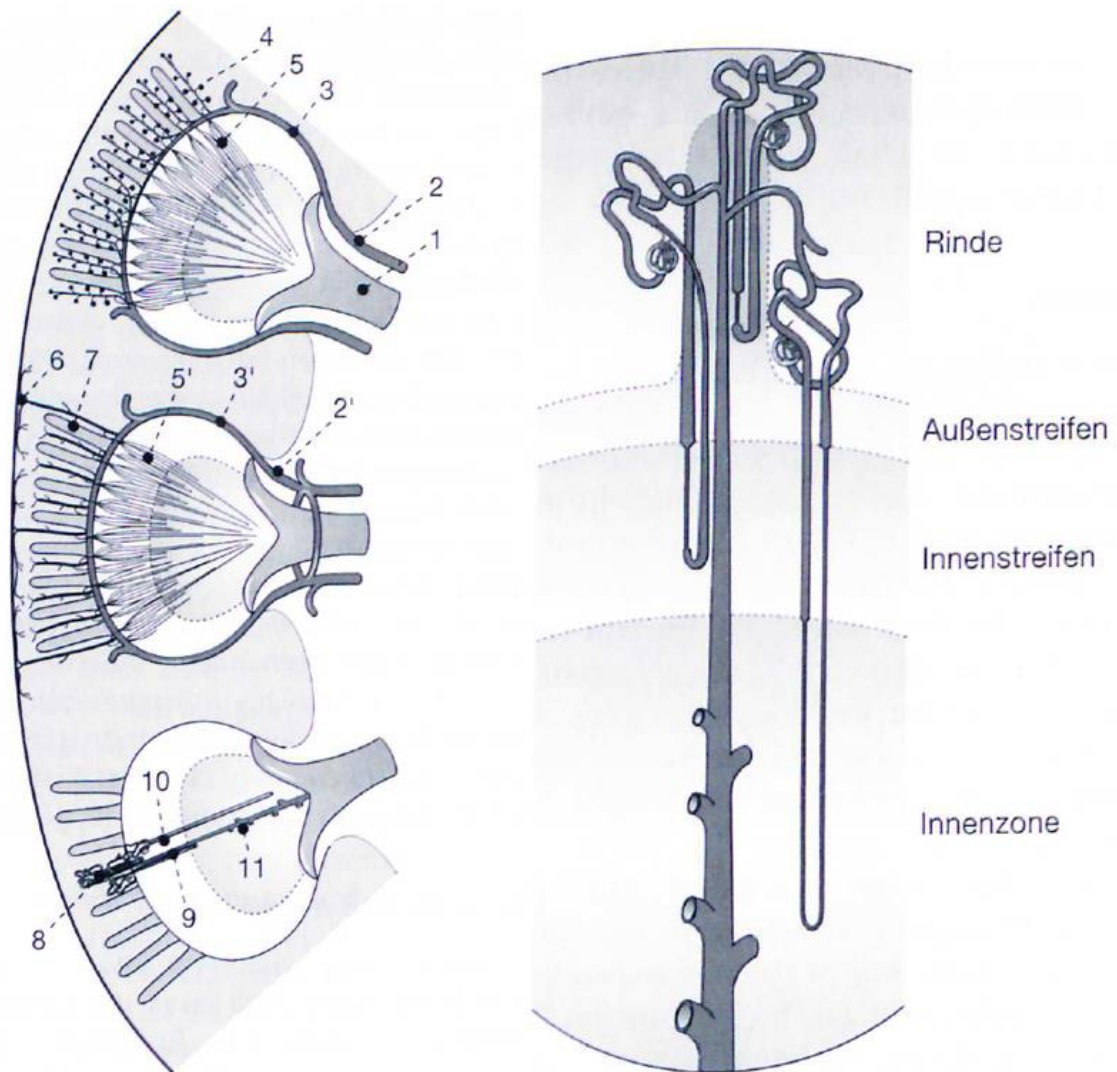


Abbildung 2: links: Verlauf der Arterien (oben), der Venen (Mittel) und der Nephrone (unten) in der humanen Niere, schematisch dargestellt, koronarer Ausschnitt. Die Rinde ist grau, durch bogenförmige Linien abgesteckt sind die Markstrahlen der Rinde; das Mark ist weiß, unterteilt in Außenzone und Innenzone mit Papille. 1= Nierenkelch; 2 und 2' = A. und V. interlobularis; 3 und 3' = A. und V. arcuata; 4 = A. corticalis radiata (A. interlobularis); 5 und 5' = arterielle und venöse Vasa recta; 6 = V. stellata; 7 = Vv. corticales radiatae; 8 = Nephron mit kortikaler, 9 = Nephron mit kurzer, 10 = Nephron mit langer Schleife; 11 = Sammelrohr, das auf der Papillenspitze ins Nierenbecken ausmündet. Rechts: Schema kortikaler, kurzer und langer Schleifen und eines Sammelrohres. Am Nierenkörperchen beginnt jeweils der proximale Tubulus mit der Pars convoluta, und es folgt die Pars recta. Im Anschluss folgt der intermediäre Tubulus mit der Pars descendens und, bei langen Schleifen, der Pars ascendens. Der

distale Tubulus besteht aus einer Pars recta, die zum Nierenkörperchen zurückführt und dort die Macula densa ausbildet, danach die pars convoluta. Es folgen der Verbindungstubulus schließlich das Sammelrohr. Außenstreifen und Innenstreifen sind Teil der Außenzone der Medulla. Aus Mikroanatomie der Niere, Grundlagen und aktuelle Aspekte, W. Kriz, S. 14-32, Abb. S. 15 und 17.⁷

Je nach Lage des Nephrons unterscheidet man kortikale (medikortikal oder subkapsulär bzw. kurze) Schleifen und juxtamedulläre, lange Schleifen. Die eher außen, an der Oberfläche der Niere lokalisierten Nephrone bilden mit dem Tubulus nur eine kurze Schleife aus, das heißt die Henle-Schleife biegt bereits in der Außenzone in den aufsteigenden Teil um. Im Gegensatz dazu gehen die langen Schleifen bis zur Papillenspitze und gehen ausschließlich von den juxtamedullären Nephronen aus. Pro lange Schleife existieren in der menschlichen Niere sieben kurze Schleifen. Diese Tatsache spielt bei der Blutversorgung der Medulla eine besondere Rolle, da diese ausschließlich von den wegführenden Gefäßen der juxtamedullären Nephrone (d.h. nur von einem Bruchteil der gesamten Blutversorgung) erfolgt.^{2,4,7}

1.1.3 Renale Gefäßarchitektur – Intrarenale Perfusion

1.1.3.1 Versorgung des Nierenkortex

Direkt von der Aorta abdominalis kommend versorgen die linke und rechte A. renalis die jeweilige Niere. Aus ihr gehen die Rami principales hervor, die wiederum als Aa. interlobares/Aa. arcuatae in die Niere eindringen, wo sie zunächst zwischen der Wand der Kelche und den Rindensäulen (Columnae renales) in das Parenchym selbst gelangen, um dort zwischen der Grenze von Medulla und Kortex bogenförmig weiter zu ziehen. Von diesen gehen ausschließlich Gefäße in Richtung Nierenrinde hin zu den Gefäßkonvoluten der Nephrone, als sogenannte Aa. corticales radiatae oder Aa. interlobulares ab. Diese sind, abgesehen von minimalen Anastomosen mit der Nierenkapsel (Aa. perforantes), Endarterien. Aus den Aa. arcuatae und den Aa. corticales radiatae gehen also die zu den Nierenkörperchen führenden afferenten Arteriolen ab, von welchen teilweise bereits ein feines Gefäß zur Versorgung der Tubuli der Nierenrinde abzweigt. Die vom Nierenkörperchen abgehenden Vasa efferentes stellen immer noch Arteriolen dar, die je nach Lage im Kortex unterschiedliche Abschnitte versorgen. Vasa efferentes, die von oberflächlich/subkapsulär oder mediokortikal liegenden Nierenkörperchen abgehen, speisen über peritubuläre Kapillaren den Kortex. Von den Aa. arcuatae gehen keinerlei direkt in das Nierenmark ziehenden Gefäße ab.⁴

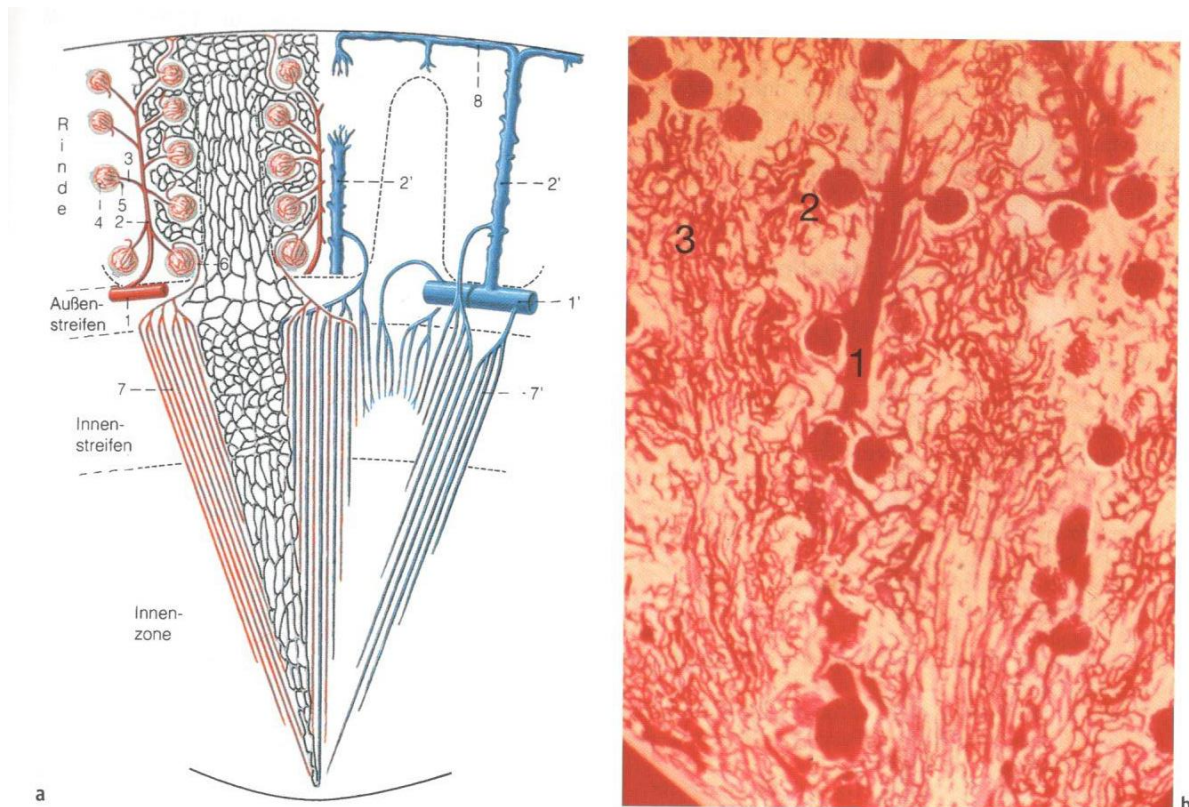


Abbildung 3: a: Schematische Darstellung der Gefäßsituation in der Niere. Rot = arteriell, blau = venös. 1/1' A. und V. arcuata; 2/2' A. und V. interlobularis; 3 Arteriola afferens; 4 Glomerulus; 5 Arteriola efferens; 6 Arteriola efferens eines juxtamedullären Nierenkörperchens; 7/7' arterielle und venöse Vasa recta; 8 V. stellata; b: tuscheinjizierte Gefäße im Präparat der Nierenrinde eines Kaninchens. 1 A. interlobularis, 2 Glomerulus, 3 peritubuläre Kapillaren. Vergr. 45-fach. Aus Welsch, U. & Deller, T. Sobotta Lehrbuch Histologie. 3rd ed. (Urban Fischer Verlag – Lehrbücher s.l., 2011).⁴

Im Gegensatz zu den Vasa efferentes des äußeren und mittleren Kortex, die das Nierenmark mit reichlich Blut versorgen, ziehen nur die efferenten Arteriolen der juxtamedullären Nierenkörperchen ins Nierenmark zur Versorgung desselben, so dass nur ein Bruchteil der efferenten Arteriolen das energiehungrige Nierenmark mit Blut und Sauerstoff versorgt.⁷

Für die Regulierung des zum Abpressen des Filtrats durch die glomeruläre Basalmembran in den Tubulus benötigten Drucks sind sowohl das zuführende Vas afferens und das abführende Vas efferens zuständig. Die Weitstellung, also Widerstandssenkung des zuführenden Gefäßes (Vas afferens) und die gleichzeitige Engstellung (Erhöhung des Widerstands) des wegführenden Gefäßes (Vas efferens) führt beispielsweise zu einem vermehrten Abpressen von Primärharn im Gefäßknäuel des Glomerulus. Der Widerstand in den beiden genannten Gefäßen ist von verschiedenen Mediatoren abhängig, so dass dadurch die glomeruläre Filtrationsrate gesteuert werden kann. Gleichzeitig ist davon aber auch die Durchblutung der

Nierenrinde und noch mehr des Nierenmarks abhängig. Das Hintereinanderschalten zweier Kapillarbetten – an erster Stelle das glomeruläre Kapillarknäuel und darauffolgend das parenchymversorgende Kapillarbett – stellt eine Besonderheit der renalen Perfusion dar.⁶

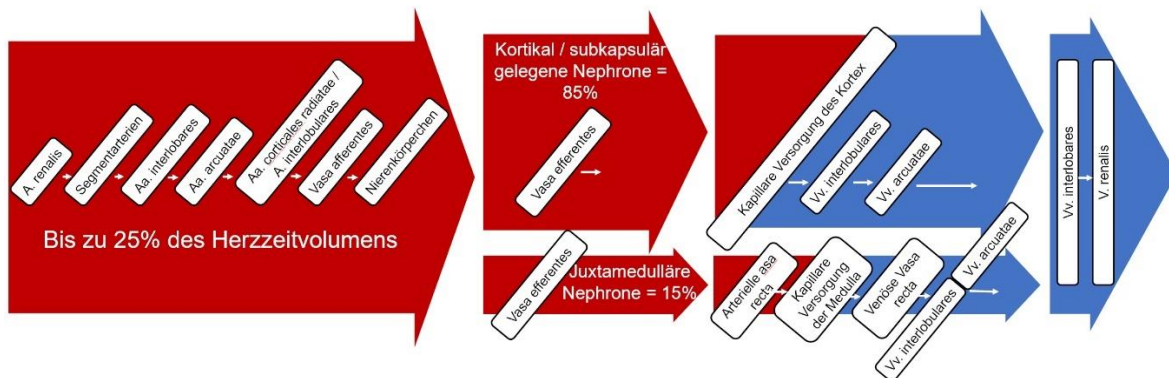


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Weges des Blutes durch die Niere. Ein kleiner Teil fließt nach Durchlaufen der juxtamedullären, glomerulären Gefäßknäuel über die Vasa efferentia in die arteriellen, absteigenden Vasa recta und über die venösen, aufsteigenden Vasa recta zurück. Eine Spezialfunktion der Vasa recta zur Aufrechterhaltung des Gegenstromprinzips zur Aufkonzentrierung des Harns verlangsamt den Blutstrom in diesem Bereich deutlich und hat somit enormen Einfluss auf die Perfusionssituation.

1.1.3.2 Versorgung des Nierenmarks

Die von den juxtamedullären Nepronon kommenden Vasa efferentia teilen sich im Außenstreifen der Außenzone in kräftig entwickelte, lange und ohne Verzweigung ins Mark bis zur Papillenspitze ziehenden Vasa recta auf, wobei es immer wieder auf verschiedenen Höhen zu Speisung von Kapillarplexus durch Vasa recta kommt und somit schließlich nur wenige Vasa recta komplett bis zur Papillenspitze hinabreichen. Aufsteigende Vasa recta drainieren das Mark, wobei zwischen den absteigenden und aufsteigenden Vasa recta immer ein Kapillarplexus liegt.⁷

Die Vasa recta des Nierenmarkes spielen eine zentrale Rolle in der Fähigkeit der Niere zur Aufkonzentrierung des Harns, denn die absteigenden und aufsteigenden Vasa recta bilden die anatomischen Voraussetzungen und letztlich die Grundlage für die Gegenstromdiffusion der Niere aus, die einen hohen Osmolalitätsunterschied zwischen äußeren Bereichen und inneren medullären Anteilen ermöglicht. Eben dieser Osmolaritätsunterschied ist die Basis für eine effiziente Aufkonzentrierung des Primärharns. Um die Gegenstromdiffusion zu ermöglichen, besitzen die Vasa recta histologisch einen speziellen Aufbau: während die absteigenden Schenkel sich aus Arteriolen entwickeln und schließlich mit deren histologischem Aufbau präkapillären Arteriolen ähneln, gleicht die histologische Bauweise der aufsteigenden Schenkel eher

durchlässigeren Kapillaren, mit einem dünnen Endothel, das einer Basalmembran aufliegt und durch Fenestrationsen gekennzeichnet ist was wiederum einen ausgeprägten Stoffaustausch ermöglicht und eine Voraussetzung für die Gegenstromdiffusion darstellt. Zwischen ab- und aufsteigenden Vasa recta befindet sich ein Kapillarnetz, in erster Linie aus peritubulären Kapillaren bestehend, die das jeweilige Tubulusepithel versorgen, welches wiederum für die aktiven Transporter einen hohen Energiebedarf hat.^{6,7}

1.1.3.3 Unterschiede der O₂-Partialdrücke

Obwohl ein sehr hoher Anteil des Herzzeitvolumens (25%) beide Nieren perfundiert, ist, wie bereits erwähnt, die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen in verschiedenen Arealen der Niere deutlich unterschiedlich. Während die gut perfundierte Nierenrinde mit einem Sauerstoffpartialdruck von 50 mmHg eine gute O₂-Versorgung genießt, befindet sich die Medulla physiologischerweise an der Grenze zur Hypoxie mit Partialdrücken zwischen 10-20 mmHg. Dies ist durch den deutlich reduzierten Blutfluss (nur Vasa efferentes der juxtaglomerulären Nephrone drainieren in / versorgen die Medulla) sowie die hohen osmotischen Gradienten zur Aufkonzentrierung (aktive Natriumresorption) des Harns und den daraus resultierenden erhöhten Sauerstoffbedarf des dicken Teils der aufsteigenden Henle-Schleife bedingt. Daraus ergibt sich ein vielfach erhöhtes Risiko zur Schädigung der Tubuluszellen durch hypoxische Episoden oder vermehrte Toxizität, zumal an dieser Stelle zusätzlich toxische Substanzen reabsorbiert werden.⁶

Auch innerhalb der Medulla finden sich beträchtliche Unterschiede in der lokalen Blut- bzw. Sauerstoffversorgung:

Eine Besonderheit in der Versorgung des Außenstreifens mit O₂ und Nährstoffen ist durch eine spärliche Ausprägung des Kapillarplexus bedingt. Der Außenstreifen wird deshalb supplementär durch die aufsteigenden Vasa recta versorgt, die auch in ihrem Aufbau (wie oben beschrieben) stark kapillären Gefäßen ähneln. Interessant ist hierbei, dass das hier ankommende Blut weiter medullär bereits einen Kapillarplexus durchlaufen hat, und somit der O₂- und Nährstoffgehalt generell grenzwertig niedrig ist. Im Innenstreifen hingegen findet sich ein dicht vernetzter gut kommunizierender Kapillarplexus zur Versorgung der Tubuli.⁷

Mehrere Faktoren tragen dazu bei, dass der O₂-Partialdruck in der Innenzone der Medulla extrem niedrig ist: Die Gegenstromdiffusion beinhaltet nicht nur osmotisch

wirksame Teilchen (z.B. Na⁺, Harnstoff), auch Sauerstoff beteiligt sich an der Diffusion entlang des Partialdruckgradienten zwischen ab- und aufsteigenden Gefäßen. So gelangt ein gewisser Teil des mit den absteigenden Vasa recta transportierten Sauerstoffs nicht in einen markversorgenden Kapillarplexus, da er unter dessen Umgehung bereits in den aufsteigenden Teil der Vasa recta diffundiert ist. Hinzu kommt, dass, wie bereits erwähnt, nur ein geringer Teil der Vasa recta bis an die Papillenspitze reicht. Zugleich besteht jedoch in der Innenzone der Medulla (Intermediärtubulus) ein sehr hoher Energiebedarf, da dort aktive Transporter an der Aufkonzentrierung des Harns arbeiten. Ein physiologisch langsamer Blutfluss verhindert ein Auswaschen des hohen Konzentrationsgefälles.⁵⁻⁷

1.1.3.4 Medullärer und kortikaler venöser Abfluss

Der venöse Abfluss aus dem Nierenmark ist dadurch gekennzeichnet, dass sich die Venen nicht nach und nach unter Zusammenschluss vergrößern, sondern im Außenstreifen der Nierenrinde immer noch kapillarähnlich, geschlängelt und einzeln direkt in die abführenden größeren Vv. arcuata einmünden. Dies stellt funktionell einen letzten Schutz gegen den Abfluss von hyperosmolarer Flüssigkeit dar. Der durch diesen hohen Widerstand bedingte relativ langsame Blutfluss macht es möglich, die überschüssigen und höher als die Blutosmolalität konzentrierten Stoffe wieder über den Gegenstrom der absteigenden Vasa recta in die Medulla zu befördern. Somit ergibt sich aus dieser funktionell notwendigen Sondersituation die Gefahr einer Stauung des venösen Abflusses bei rheologisch schwierigen Mikro- und Makrozirkulationslagen. Ein venöser Rückstau kann in der Folge auch die arterielle Versorgung des Gewebes beeinträchtigen.^{4,6,7}

Die kortikale venöse Drainage ist je nach Schicht unterschiedlich: oberflächlich, direkt unter der Nierenkapsel drainieren sternförmige Äste einen polygonalen Bezirk der äußeren Rindensubstanz (makroskopisch ergibt sich hier ein marmorartiges Muster bei Minderperfusion oder Stau). Diese vereinigen sich zu Vv. corticales radiatae und münden dann in die Vv. arcuatae. Viel häufiger läuft die Drainage innerhalb der Rinde über echte Anastomosenbögen, die sich zu Vv. interlobulares und dann zu den Vv. arcuatae vereinigen. An der Papillenspitze ergeben sich aus den größeren Gefäßen Anastomosen. In der Nierenrinde sind die Vv. corticales radiatae kapillär angelegt und es gibt einen O₂-Diffusionsshunt zwischen ihnen und den arteriellen Gefäßen. Das

venöse Blut im Rindenbereich hat einen hohen Sauerstoffgehalt, da ein großes Sauerstoffangebot vorhanden ist und eine nur geringe Ausschöpfung nötig ist.⁷

1.1.3.5 Zusammenfassung – Besonderheiten der renalen Perfusion

Das Hintereinanderschalten zweier Kapillarbetten – einmal als glomeruläres Kapillarknäuel und einmal als parenchymversorgendes Kapillarbett – stellt eine Besonderheit der renalen Perfusion dar. Außerdem ist es bemerkenswert, dass die Nieren immerhin bis zu 25% des Herzzeitvolumens in Anspruch nehmen. Die Sauerstoffpartialdruckdifferenz zwischen Nierenmark und Nierenkortex ist jedoch enorm: während im Kortex 50 mmHg gemessen werden, zeigt der pO₂ in der Medulla grenzwertig hypoxische Wert von 10-20 mmHg. Diese Differenz ist (zusammenfassend) bedingt durch verschiedene Besonderheiten:

- Gegenstromdiffusion: auch bezogen auf Sauerstoff, sodass aus den absteigenden Vasa recta Sauerstoff in die sauerstoffarmen aufsteigenden Vasa recta diffundiert (dem Gradienten folgend), was dazu führt, dass weniger Sauerstoff in die Tiefe der Medulla transportiert wird.
- Hoher Sauerstoffverbrauch wegen Überwindung des osmotischen Gradienten der aktiven Transporter zur Harnaufkonzentrierung
- Langsame Flussgeschwindigkeit in den Vasa recta (Verhinderung des Abflusses hyperosmolarer Flüssigkeit)
- Geringer Blutversorgung, da nur Vasa efferentes der juxtamedullären Nephrone ins Nierenmark ziehen

Der unter physiologischen Bedingungen ohnehin erschwerte venöse Abfluss stellt also eine Schwachstelle dar und ist besonders vulnerabel bei rheologischen Entgleisungen. Einerseits fließt Blut mit den bis zur Papillenspitze verlaufenden Vasa recta in die Innenzone und wird durch aufsteigende Vasa recta dann wiederum drainiert. Andererseits wird der am stärksten durchblutete Teil des Nierenmarks, nämlich der Innenstreifen der Außenzone, über unabhängige venöse Vasa recta drainiert. Bei einem akuten Nierenversagen ist dieser venöse Abfluss durch erhöhten Widerstand stark behindert, aufgrund tubulärer Schädigung und Zellschwellung. Der zuerst beschriebene Abfluss bleibt aber intakt. Insgesamt kommt es so zu einer Blutanschoppung zur Mark-Rindengrenze hin.^{7,8}

1.1.4 Vergleich humaner und porciner Nierenarchitektur

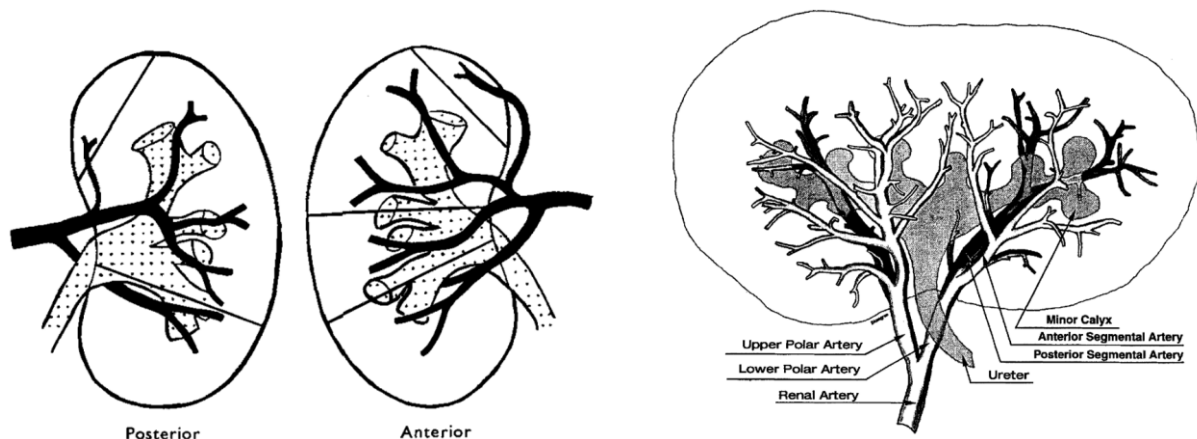


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Aufzweigungsmuster der A. renalis beim Schwein.⁹ Bei der menschlichen Niere findet sich ein anterior/posterior- beim Schwein hingegen ein superior/inferior-Aufzweigungsmuster direkt nach der A. renalis.¹⁰ Aus Pereira-Sampaio, M.A., Favorito, L.A. & Sampaio, F.J.B. Pig kidney. Anatomical relationships between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. Applied study for urological research and surgical training. The Journal of urology 172, 2077–2081 (2004).

Es wurden bereits eine Vielzahl an Säugetiernieren untersucht (z.B. Ratten, Mäuse, Hunde, Schafe, Katzen, Hamster, Schweine), um die menschliche Niere und deren Erkrankungen besser verstehen zu lernen. Bereits vom morphologischen Standpunkt ist das Schwein - neben dem Zwergwasserbüffel – das einzige Säugetier, das mit dem Menschen vergleichbare Nieren besitzt.¹¹ Auch vom funktionellen Standpunkt aus ist die Schweineniere der menschlichen sehr ähnlich, so sind beide zum Beispiel multipapillär (oder multilobar) mit identischer Papillen- und Kelchorganisation und die Organe Ausgewachsener haben ein ähnliches Gewicht, ähnliche Größe sowie eine vergleichbare Anzahl an Nephronen.^{9,12} Darüber hinaus sind die systemischen Voraussetzungen (z.B. die kardiale Ausstattung) zwischen Mensch und Schwein sehr gut vergleichbar.^{9,13}

Vergleicht man menschliche und porcine Nieren bezüglich der arteriellen Versorgung, so unterscheiden sich die Spezies zwar in einigen Punkten bezüglich der genauen Aufteilung der Arterien. So findet sich im direkten Vergleich beim Menschen eine zusätzliche Segmentarterie und bei der humanen Niere findet sich ein anterior/posterior- beim Schwein hingegen ein superior/inferior-Aufzweigungsmuster direkt nach der A. renalis.¹⁴ In der Nierentransplantationsforschung hat sich die Untersuchung an Schweinen aufgrund der guten Vergleichbarkeit zum Goldstandard entwickelt.¹⁵

Entscheidend ist jedoch, dass es sich auch bei der porzinen Niere um ein System aus Endarterien handelt, was wiederum vergleichbare Besonderheiten bezüglich der Sauerstoffversorgung der verschiedenen Areale aufweist.⁹

Viele Untersuchungen zur Nierenphysiologie und bezüglich Nebenwirkungen von nephrotoxischen Substanzen wurden bisher v.a. an Nagern untersucht. Die renale Physiologie der Laborratte unterscheidet sich jedoch in mehreren entscheidenden Aspekten von der menschlichen:¹⁶ Der Rattenurin ist viel höher konzentriert als der humane. In Ratten, auch unter adäquater Wassereinfuhr, liegt die Urinosmolalität zwischen 1000 bis 1500 mosom/kg H₂O. Das osmotische Verhältnis von Urin zu Plasma ist in Ratten mehr also doppelt so groß als beim Menschen: Ueda et al. beschreiben 2000 bis 3000 mosm/kg H₂O (Baseline) trotz Wasser ad libitum,¹⁷ Liss et al. beschreiben 1747 bis 2403 mosm/kg H₂O.¹⁸ Da Kontrastmittel wie Inulin ausgeschieden werden und somit die Kontrastmittel-Clearance (annähernd) der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) entspricht, konzentrieren Ratten normalerweise Kontrastmittel im Urin vier bis fünfmal höher als es die menschliche Niere vermag, so dass auch die Eliminationshalbwertszeit viel kürzer ist als beim Menschen. Für Iodixanol ist beim Gesunden eine Halbwertszeit von 130 Minuten beschrieben, bei der Ratte hingegen beträgt sie nur 25 Minuten.^{13,19} Die vielen Ergebnisse und Erkenntnisse basieren auf Nager-Tiermodelle, so dass die Validität dieser Ergebnisse in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den Menschen kritisch zu hinterfragen ist.

1.2 Kontrastmittel-induziertes Akutes Nierenversagen

1.2.1 Definition des akuten Nierenversagens

Im letzten Jahrhundert hat sich die Definition des Akuten Nierenversagens (ANV oder AKI, engl. *acute kidney injury*) stark entwickelt und verändert, von einer ätiologisch-klinischen Diagnose über laborchemische bis hin zu molekularen Definitionsparametern.²⁰

Der Terminus Akutes Nierenversagen (ANV), im Deutschen teilweise auch als AKI (engl. *acute kidney injury*) abgekürzt, bezeichnet eine plötzlich beginnende und akute Verschlechterung der Nierenfunktion, sodass es beim Patienten zu oligo- bis anurischen Episoden, einer Azotämie, Elektrolytstörung und Entgleisung der Säure-Basen Homöostase kommen kann.^{7,21} Der Begriff ANV deckt insgesamt ein sehr breites Spektrum an Graden der Nierenfunktionsverschlechterung ab und reicht von

geringen Serumkreatininveränderungen bis hin zur Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie.²¹

Vereinfacht kann das ANV ätiologisch nach dem Ort der Genese in prärenal, intrarenal oder postrenal eingeteilt werden. Über verschiedene Mechanismen, die sowohl isoliert, aber auch aufeinanderfolgend oder gleichzeitig auftreten können, kann die Niere geschädigt werden: Passagere renale Minderperfusion, ischämische oder toxische Schädigung der Tubuli, Obstruktion des Harnabflusses, Verlegung großer Nierengefäße oder eine renoparenchymatöse Entzündung.^{7,21} Als prärenal werden Störungen der Perfusion der Niere bezeichnet, bedingt durch systemisch und renale Druckverhältnisse oder Volumenmangelsituationen. Als intrarenal werden direkte Schädigungen des Nierenparenchyms bezeichnet, toxischer (z.B. Röntgenkontrastmittel, RKM), zirkulatorischer, septischer oder entzündlicher Genese. Der Übergang von prä- zu intrarenalem ANV ist fließend, da zum Beispiel eine Vasokonstriktion der Nierenarterie zu einer Ischämiesituation führen und so eine toxische Schädigungskaskade verstärken kann. Das postrenale ANV bezieht sich meist auf Harnabflussstörungen.^{7,21,22} Da sich diese Einteilung als klinisch wenig relevant und stark vereinfacht erwies, wurden im letzten Jahrhundert verschiedene biologische Marker und unterschiedliche Cut-off Werte für die klinische Diagnose eines ANV angewendet. Folglich kommt es in der älteren Literatur bezüglich Risikofaktoren, epidemiologischen Daten, Definition und Auftreten des ANV zu sehr unterschiedlichen, ja sogar widersprüchlichen Aussagen.²³

Im Jahr 2004 einigte sich die ADQI-Gruppe (*Acute Dialysis Quality Initiative*) auf die sogenannten **RIFLE-Kriterien**, die somit erste international standardisierte Definition für das ANV. Das Akronym RIFLE steht für die drei klinischen Stadien Risiko (engl. *risk*), Nierenschaden (engl. *injury*) und Nierenversagen (engl. *failure*) innerhalb eines Zeitraums von 1-7 Tagen, sowie zwei separat definierte klinische Outcomes: Verlust (engl. *loss*) und ESKD (engl. *end stage kidney disease*). Die Abstufung der klinischen Stadien verwendet die sehr sensitiven Kriterien glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mit dem Surrogatparameter Serumkreatinin (SCr) oder die Diurese, wohingegen die eher spezifischen Kriterien Nierenverlust und ESKD dadurch definiert sind, wie lange ein Nierenersatzverfahren nötig ist.²⁴ In Studien wurde gezeigt, dass die Mortalität linear mit den Stadien der RIFLE-Kriterien korreliert.²⁵

Tabelle 1: RIFLE-Kriterien

	Kreatinin	Urinausscheidung	
Risk	1,5-fach erhöht	<0,5 ml/kg/h x 6 h	Hohe Sensitivität
Injury	2-fach erhöht	<0,5 ml/kg/h x 12 h	
Failure	3-fach erhöht oder >4 mg/dl (akuter Anstieg um 0,5mg/dl)	<0,3 ml/kg/h x 24 h oder Anurie x 12 h	
Loss	Persistierendes akutes Nierenversagen = Kompletter Funktionsverlust >4 Wochen		Hohe Spezifität
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (Dialyse dauerhaft)		

Drei Jahre später wurde die **AKIN-Klassifikation** (akronym für engl. *Acute Kidney Injury Network*) vorgestellt, welche eine weiterentwickelte Version der RIFLE-Kriterien darstellt, wobei nur die drei klinischen Stadien der Dysfunktion enthalten sind und die Obergrenzwerte strenger definiert wurde. Für ein ANV wird ein Anstieg des Serumkreatinins (SCr) von mindestens 0,3 mg/dl oder prozentual um mindestens 50% gefordert, wobei sich zeigte, dass bereits kleine Serumkreatininanstiege mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert waren.²⁶ Auch die Urinausscheidung (UO, engl. *urine output*) von weniger als 0,5 ml/kg/h für mehr als 6 Stunden definiert laut AKIN ein akutes Nierenversagen.

Im Gegensatz zur RIFLE-Klassifikation spielt bei der AKIN-Klassifikation lediglich die SCr-Veränderung und nicht die Veränderungen der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (engl. *estimated GFR*, *eGFR*) eine Rolle und es wird insgesamt keine SCr-Baseline gefordert. Außerdem benötigt es lediglich zwei SCr-Werte, die innerhalb von 48 h abgenommen werden und verglichen werden können.

Tabelle 2: AKIN-Stadien des Akuten Nierenversagens

AKIN-Stadium	Serumkreatinin	Urinausscheidung
I	Anstieg um > 0,3 mg/dl bzw. > 1,5-facher Anstieg	< 0,5 ml/kg/h für > 6 h
II	> 2-facher Anstieg	< 0,5 ml/kg/h für > 12 h
III	Anstieg um > 4,0 mg/dl oder > 3fach	< 0,3 ml/kg/h für > 24 h oder Anurie > 12 h

Beim Vergleich der beiden Klassifikationen wurde festgestellt, dass jeweils unterschiedliche Patientengruppen diagnostisch abgedeckt und erfasst werden.

Anhand der RIFLE-Kriterien wurden 9% der AKIN Patienten nicht als ANV detektiert, wohingegen 27% der Patienten, bei denen ein ANV anhand der AKIN-Klassifikation festgestellt wird, mit den RIFLE-Kriterien nicht erfasst werden.²⁷

Dies führte 2012 zu einer neuen und der in den Leitlinien aktuell gültigen ANV-Klassifikation, der sogenannten **KDIGO**-Konsensus-Klassifikation (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*). Die KDIGO vereinigt die AKIN-Klassifikation mit den RIFLE-Kriterien (siehe Tab. 3): Für die Diagnosestellung werden signifikante, relative Veränderungen der renalen Baseline Werte innerhalb von sieben Tagen oder bedeutsame absolute Veränderungen innerhalb von 48 Stunden verlangt (0,3mg/dl SCr). Außerdem wurde die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens als mögliches Kriterium in Grad 3 der ANV aus den RIFLE-Kriterien in die KDIGO-Klassifikation mit aufgenommen. Weitere Vorteile der neuen KDIGO-Klassifikation sind der Einschluss pädiatrisch gültiger Kriterien und der Versuch das chronische Nierenversagen (CNV) konzeptuell mit der KDIGO-Klassifikation des ANV vereinbar zu machen, was aus klinischer Sicht vernünftig erscheint, da das Vorhandensein einer CNV als großer Risikofaktor für die Entwicklung des ANV gilt. Zudem beschäftigt sich die KDIGO-Klassifikation explizit mit dem Problem einer Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenverschlechterung.²³

Tabelle 3: KDIGO-Klassifikation des ANV.²³ Fettgedruckt dargestellt die Unterschied zur AKIN-Klassifikation (zeitlicher Aspekt und ESRD-Kriterium aus RIFLE)

Stadium	Kreatininanstieg	Urinausscheidung
1	Anstieg um > 0,3 mg/dl (innerhalb 48 h) oder 1,5 bis 1,9-facher Anstieg (innerhalb von 7 d)	<0,5 ml/kg/h für > 6 bis 12 h
2	> 2-facher Anstieg (innerhalb von 7 d)	<0,5 ml/kg/h für > 12 h
3	Anstieg um >4,0 mg/dl oder > 3-fach (innerhalb von 7 d) oder Beginn Nierenersatztherapie <18 Jahre: Abfall eGFR auf <35 ml/min/1,73 m²	<0,3 ml/kg/h für > 24 h oder Anurie > 12 h

Wie anhand der dynamischen Veränderungen der Definition des akuten Nierenversagens der letzten Jahre klar wird, ist die Diagnose mit entsprechenden Definitionsparametern noch nicht abgeschlossen und findet sich weiterhin im Wandel mit der stetigen Frage nach der klinischen Relevanz der jeweiligen Parameter, der Abbildung einhergehender Risikofaktoren und der therapeutischen Konsequenz für die einzelnen Patientengruppen in verschiedenen Stadien des ANV.^{21,25}

Klinisch sind bereits leichte Veränderungen des Kreatininwerts als verwendeter Surrogatparameter des ANV mit einem deutlich schlechteren Outcome korreliert: So wurde bei Intensivpatienten mit septischem Schock - die Inzidenz bei diesem Kollektiv betrug 41,4% - das ANV als von der Sepsis unabhängiger Mortalitätsfaktor identifiziert.²⁸ Auch bei Patienten nach thoraxchirurgischen Eingriffen wurde zum Beispiel eine Korrelation zwischen leicht erhöhten SCr-Werten und erhöhter Mortalität festgestellt.²⁹

1.2.2 Definition des Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens (KM-ANV)

Das Kontrastmittel-induzierte akute Nierenversagen (KM-ANV) als Nebenwirkung einer Röntgenkontrastmittelapplikation stellt eine Untergruppe des ANV dar und ist entsprechend der ICD-10 Kodierung unter "*Nephropathy induced by unspecified drug, medicament or biological substance*" (N14.2) einzuordnen.³⁰

Eine weit verbreitete und eher weit gefasste Definition des KM-ANV ist die renale Schädigung, die innerhalb von drei Tagen nach einer intravaskulären (intravenöse oder intraarterielle) Gabe eines Kontrastmittels auftritt und für die keine alternative Ätiologie bekannt ist.^{31,32}

Es gab lange Zeit keine spezielle, einheitliche Definition von Surrogatparametern zur Diagnose einer Kontrastmittel-Nephropathie oder auch kontrastmittel-induziertem akutem Nierenversagen (KM-ANV).^{25,33,34} In der Literatur werden fast ausschließlich relative oder absolute Erhöhungen des Serumkreatinins für die Diagnose einer KM-ANV verwendet, unter der Annahme, dass ein erhöhtes Serumkreatinin einem renalen Schaden gleichkommt. Die Grenzwerte für den SCr-Wert variieren in der Literatur stark und bewegen sich zwischen einem relativen Anstieg um 25-100% oder absoluten Anstiegen zwischen 0,25-1,0mg/dl.^{34,35} Auch divergieren die geforderten Zeiträume stark, in denen die Veränderung nach der Kontrastmittelapplikation auftritt, nämlich zwischen 24, 48 und 72 Stunden, teilweise werden auch mehrere Messungen für eine Diagnosestellung gefordert.^{35,36} Ein Versuch, eine standardisierte Definition für die KM-ANV festzulegen, wurde bereits 1999 vom Contrast Media Safety Committee der ESUR (*European Society of Urogenital Radiology*) unternommen, und somit fünf Jahre vor dem Versuch überhaupt die ANV selbst standardisiert zu definieren:³⁷ "*Contrast-medium nephrotoxicity is a condition in which impairment in renal function (an increase in serum creatinine by more than 25% or 44µmol/l) occurs within 3 days following*

intravascular administration of a contrast medium in the absence of an alternative etiology."³⁸ In der Veröffentlichung der KDIGO-Klassifikation im Jahr 2012 wurde dem KM-ANV ein ganzes Kapitel gewidmet. Die Cut-off Werte für ein KM-ANV wurden hier analog zur allgemeinen ANV-Definition verwendet.^{23,39,40} Im neuesten Update der ESUR Contrast Media Safety Committee Leitlinien 2018 behalten die Autoren die ursprüngliche Definition aufgrund fehlender eindeutiger Daten bezüglich der RIFLE und AKIN-Kriterien bei.⁴¹ Eine zusätzliche Messung der eGFR wurde für Patienten mit CNV implementiert.⁴² Neu vorgeschlagen aufgrund neuerer Erkenntnisse bezüglich KM-ANV speziell nach intravenöser KM-Applikation wird nun der Begriff post-contrast ANV, wobei hier erneut die Frage der klinischen Relevanz des KM-ANV polarisierte (s. unten) (im Folgenden werden wir den Begriff KM-ANV beibehalten). Nicht-oligurische, asymptomatische und transiente Nierenfunktionsverschlechterungen treten üblicherweise mit einem Kreatininwertgipfel 3-5 Tage nach Applikation auf, wobei die Baseline innerhalb von 2 Wochen erreicht wird. Hierbei schlägt KDIGO die gleichen Diagnosekriterien wie für ein ANV vor. Dies wird vom American College of Radiology (ACR) und vom Contrast Media Safety Committee (CMSC) der European Society of Urogenital Radiologie (ESUR) unterstützt, wobei das Letztere einen zeitlichen Zusammenhang von 48-72h nach RKM-Gabe fordert.^{23,41,43}

1.2.3 Epidemiologie des Kontrastmittel-induzierten akuten Nierenversagens (KM-ANV)

Epidemiologisch ist KM-ANV eine häufige und wichtige Komplikation nach Exposition eines Patienten gegenüber einem jodbasierten Kontrastmittel (RKM), was üblicherweise und in großen Maßen in diagnostischen und interventionellen Untersuchungen eingesetzt wird und letztlich zu einer bedeutsamen Anzahl von iatrogenen Nierendysfunktion mit wiederum schlechterem klinischen Outcome führt.⁴⁴ Das KM-ANV wurde 1954 das erste Mal beschrieben.⁴⁵ Seit den Siebziger Jahren gab es einen kontinuierlichen Anstieg der KM-ANV Inzidenz und zudem stellt sie die häufigste lebensbedrohliche Nebenwirkung einer Kontrastmittelgabe dar.^{32,46} Über 80 Millionen Dosen von jodhaltigem Röntgenkontrastmittel wurden im Jahr 2003 in den USA angewendet, was insgesamt 8 Millionen Litern entspricht, womit es sich um das Medikament mit der volumemäßig höchsten applizierten Menge weltweit handelt.⁴⁷ Röntgenkontrastmittel (RKM) werden in immer größerem Umfang auch bei diagnostischen und therapeutischen intraarteriellen Anwendungen eingesetzt. In den

USA wurden im Jahr 2010 954.000 perkutane Koronarinterventionen (PCI, engl. *percutaneous coronary intervention*) und 1.029.000 diagnostische Kathetereingriffe durchgeführt.⁴⁸ In Deutschland wurden im Jahr 2012 764.233 Koronarangiographien vorgenommen, sei es wegen akuten Koronarsyndroms, Ausschluss einer KHK, im Rahmen eines invasiven koronaren Eingriffs (z.B. Stentimplantation) oder einer anderen Herzerkrankung. Die Tendenz ist in beiden Ländern steigend.⁴⁹ Außerdem wird berichtet, dass das KM-ANV für 12% aller Krankenhaus-assoziiertes Nierenversagen verantwortlich ist und das Risiko mit der Dauer des Aufenthalts ansteigt.⁵⁰

Betrachtet man die zuvor beschriebenen stark divergierenden Definitionen in der Literatur der letzten Jahre scheint es fast unmöglich eine vernünftige Zahl zur Inzidenz des KM-ANV nach Gabe von iodinierten Röntgen-Kontrastmitteln zu nennen, da die Zahlen teils schon in einer einzelnen Studie, je nach Endpunkt, variieren.²⁵ Die Inzidenz von KM-ANV wird in älteren Studien stark unterschiedlich dargestellt und variiert zwischen 2-15%, je nach Definitionskriterien und Patientenpopulation.⁵¹ In neueren Studien deuten die Zahlen auf eine Inzidenz der Allgemeinbevölkerung von >2% hin, wobei Patienten mit nur einem Risikofaktor schon ein Auftreten von 30% zeigen.⁵² Falls die Patienten unter CNV und einem begleitenden Risikofaktor leiden summiert sich das Risiko bereits auf 50%, wobei ein Risiko von 10% besteht, dass diese Patienten dann ein Nierenersatzverfahren benötigen werden.^{33,53,54}

KM-ANV machen etwa 11% der *hospital-acquired* ANV aus und sind damit die dritthäufigste Ursache eines ANV (nach verminderter renaler Perfusion und nephrotoxischen Medikamenten).⁵⁵ Außerdem ist es mit einer erhöhten Krankenhausverweildauer, komplizierteren klinischen Verläufen und einem erhöhten Sterberisiko assoziiert.⁴⁴

In letzter Zeit wird jedoch in neueren epidemiologischen Untersuchungen immer wieder an der klinischen Relevanz des KM-ANV (speziell bei intravenösen Eingriffen) gezweifelt. Im Folgenden sollen die zur Verfügung stehenden Daten aus der Literatur differenziert dargelegt werden.

1.2.3.1 KM-ANV als unterschätztes Problem?

Einige Autoren gehen davon aus, dass die Zahlen zum KM-ANV sogar deutlich unterschätzt werden, bedenkt man die aktuell verwendeten diagnostischen Marker. Da

in den meisten Fällen für die KM-ANV-Diagnose der Serumkreatininwert verwendet wird, könnte es eine große Zahl Patienten geben, die einen subklinischen Verlauf erleiden und somit unentdeckt bleiben, da sie die SCr-Kriterien verschiedener laborchemischer Diagnosekriterien nicht erreichen.³³ Die Mortalität korreliert jedoch schon mit sehr geringen Anstiegen des SCr.²⁹ Weiterhin konnte eine Studie zeigen, dass, auch wenn die Diagnosekriterien für ein KM-ANV bei Patienten mit präzedenter Nierenschädigung nicht erreicht werden, dennoch eine erhöhte Anzahl von Nierenversagen mit darauffolgender Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens mit der Gabe von Röntgen-Kontrastmittel korrelierte. Somit kommt es zu renalen Nebenwirkungen nach Kontrastmittelapplikation, ohne dass die Definition eines KM-ANV erfüllt wird.⁵⁶

Eine im Jahr 2020 erschienene Untersuchung eines US-amerikanischen Krankenversicherers zeigte auf, dass die zusätzlichen Kosten bei auftretendem KM-ANV zusätzlich 10.000 USD betragen. Hierbei wurden die Daten von 1,4 Millionen Patienten, die in den letzten 10 Jahren in den USA eine PCI in insgesamt 518 Krankenhäusern erhalten hatten, betrachtet. Hierbei zeigten 5,7% der Patienten ein akutes Nierenversagen nach PCI, wobei extrapoliert insgesamt 411,3 Millionen USD Mehrkosten durch KM-ANV in den USA jährlich verursacht werden.⁵⁷

1.2.3.2 KM-ANV ein überschätztes Problem?

Autoren neuerer Studien konstatieren allerdings eine tendenzielle Überbewertung des Problems, in erster Linie bei intravenöser RKM-Gabe.

Das Auftreten von KM-ANV muss vor dem Hintergrund einer vorhandenen Fluktuation der Nierenfunktion und von ANV ohne RKM-Exposition betrachtet werden. So besteht entsprechend neuerer epidemiologischer Erkenntnisse eine höhere hintergründige Fluktuation der Nierenfunktion in der Gesamtpopulation als bisher angenommen. Derartige Fluktuationen sind häufiger bei Patienten mit chronischen Nierenversagen oder hospitalisierten Patienten zu finden, aufgrund einer erhöhten Rate an Komorbiditäten.^{58,59} So wurde gezeigt, dass es bei 6,5-12,4% der Patienten auch ohne RKM zu einem ANV kommt. Somit muss angenommen werden, dass in älteren, weniger kontrollierten Studien (z.B. ohne Propensity Score Matching) ein erhöhtes SCr möglicherweise fälschlicherweise auf eine RKM-Exposition, insbesondere bei intravenöser Applikation, zurückgeführt wurde.⁵⁸⁻⁶¹ Da die Applikationsart von großer

Bedeutung für das Auftreten eines KM-ANV ist, folgt eine Übersicht aktueller Ergebnisse bezogen auf die Applikationsform.

1.2.3.2.1 Inzidenz von ANV nach intraarterieller (i.a.) RKM-Gabe

Aus mehreren Gründen muss von einem erhöhten ANV-Risiko nach Koronarangiographien (intraarterielle Gabe) im Vergleich zu intravenösen Kontrastmittelgaben im Rahmen einer CT-Untersuchung ausgegangen werden, da diese Patientenpopulation typischerweise fortgeschrittene vaskuläre Erkrankungen und höhere Raten hämodynamischer Einschränkungen aufweist als Patienten die im Rahmen einer CT-Untersuchung intravenös Kontrastmittel erhalten.⁶² Weiterhin wird ein höheres Volumen an RKM bei kardial angiographischen Eingriffen, v.a. im Rahmen einer Intervention, angewendet. Zudem gelangt bei einer intraarteriellen RKM-Gabe eine größere Konzentration des Kontrastmittels in die Nierenarterien. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass bei Aortographie das ANV-Risiko größer ist, wenn das KM direkt proximal der renalen Arterien appliziert wird.⁶³ Andere Autoren wiederum stellen das erhöhte Risiko bei intraarterieller Applikation in Frage.⁶⁴ Andere sehen eine deutliche Abhängigkeit von der Art des verwendeten Röntgenkontrastmittels, so soll z.B. Iodixanol sicherer sein.⁶⁵

Weiterhin könnte eine Reihe iatrogener Faktoren unabhängig vom RKM das Risiko eines Post-KM-ANV erhöhen: Cholesterolemboli und Mikroembolien während invasiver angiographischer Eingriffe⁶⁶ und andere potentielle Komplikationen einer Koronarangiographie wie Arrhythmien, Blutung, Myokardinfarkt oder Aortendissektion können über Hypotension oder reduzierten kardialen Output zu postprozeduralem ANV führen.⁵⁹ All diese Faktoren müssen mitberücksichtigt werden, wenn die ANV-Rate nach intraarterieller RKM-Applikation betrachtet wird.

Insgesamt wird das Post-KM-ANV (neuere Bezeichnung für ein KM-ANV, die weniger Kausalität impliziert) im Allgemeinen zwischen 5-15% bei Patienten nach PCI angegeben, wobei eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion einen starken Prädiktor für das Post-KM-ANV-Risiko darstellt.³⁶ Insgesamt wurden eine Dosisabhängigkeit,^{36,67,68} die Art des RKM (hochosmolal, niedrig-osmolal, iso-osmolal)⁶⁹ und bestimmte Komorbiditäten (Diabetes, Proteinurie, Hypertension, Dehydrierung) und nephrotoxische Komedikation als weiterer Risikofaktor für Post-KM-ANV befunden.^{70,71}

Auf das Outcome (Morbidität/Mortalität) bezogen nach intraarterieller Applikation von Kontrastmitteln zeigen sich signifikante Unterschiede bei Patienten mit oder ohne Post-KM-ANV, wobei eine deutlich erhöhte Krankenhausmortalität bei Patienten mit Post-KM-ANV, und zwar 15-22% vs. 1-5% (bei Patienten nach koronarangiographischen Eingriffen bzw. PCI), auffällt.⁷²⁻⁷⁴

Die Inzidenz der Dialysepflichtigkeit nach PCI zeigt sich mit <1% deutlich niedriger, jedoch steigt dann die Krankenhausmortalität enorm.^{68,72}

Mit vorbestehender Nierenerkrankung war die Mortalität bei KM-ANV ebenfalls deutlich erhöht, wobei bei Patienten, die eine ANV entwickelten und Dialyse nach PCI benötigten, die Mortalität sogar bis zu 55% betrug.^{72,74,75}

Erhöhte Mortalität, Morbidität und Kosten im Gesundheitswesen sowie ein verschlechtertes Langzeit-Outcome wurden in Beobachtungsstudien nach koronarangiographischen Eingriffen festgestellt.^{76,77}

Dieses deutliche Ergebnis bezüglich der Krankenhausmortalität muss nichtsdestotrotz mit Vorsicht genossen werden, da es sich durchweg um Beobachtungsstudien handelt, eine Kausalität ist hier nicht gegeben. Umso wichtiger erscheint es bei derart komplexen Patienten mit vielen Morbiditätsfaktoren und Komorbiditäten, den Faktor der RKM-Gabe besser verstehen zu lernen und die dahinterliegenden Pathomechanismen bei i.a.-RKM-Gabe in einer *in vivo* Studie zu ergründen.

Eine Untersuchung der tatsächlichen Vorgänge direkt nach RKM-Gabe in Echtzeit an Modellen ohne Störfaktoren wie Komorbiditäten und Vorschädigungen der Niere und das Verständnis der dahinterstehenden Pathomechanismen/direkten Auswirkungen auf die Niere erscheint bei einem als derartig multifaktoriell angenommenen Geschehen grundlegend. Mit dem Vergleich zweier gängiger Röntgenkontrastmittel kann ein Beitrag zur Erhöhung der Sicherheit unersetzlicher Untersuchungen geschaffen werden.

1.2.3.2.2 Inzidenz von ANV nach intravenöser (i.v.) Applikation von iodbasierten Kontrastmitteln

Um das gesamte Spektrum an Erkenntnissen zum KM-ANV darzustellen, muss insbesondere auch das Auftreten und zusammenhängende Erkenntnisse zur intravenösen Applikation aufgezeigt werden. Aufgrund der Erkenntnis aus epidemiologischen Studien, dass es eine höhere hintergründige Fluktuation der

Nierenfunktion gibt als bisher angenommen, so dass es bei 6,5-12,4% der Patienten auch ohne RKM zu einem ANV kommt, muss angenommen werden, dass in vorherigen Studien ein erhöhtes SCr möglicherweise fälschlicherweise auf eine RKM-Exposition, insbesondere bei intravenöser Applikation, zurückgeführt wurde.⁵⁸⁻⁶¹ In größeren Studien zum KM-ANV nach intravenöser Applikation fand sich kein Unterschied bezüglich ANV-Risiko, Dialyserate, 30-Tage Mortalitätsrate, und das sogar bei zuvor eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei einem längeren, wenn auch retrospektiven Beobachtungszeitraum von fünf Jahren.⁷⁸⁻⁸¹ Aufgrund dieser Daten, die einen kausalen Zusammenhang zwischen intravenöser KM-Gabe und akutem Nierenversagen in Frage stellen, wird aktuell vom ACR (*American College of Radiology*) der Terminus „post-contrast AKI“ favorisiert.⁸² Dieser Terminus taucht auch in der kürzlich aktualisierten Guidelines der ESUR auf.^{41,43,82}

Zum KM-ANV nach intravenöser RKM-Gabe gibt es eine aktuelle Metaanalyse mit insgesamt 13 kontrollierten Studien, wobei hier kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten, die ein Kontrastmittel-CT oder ein natives CT erhalten haben, auftrat. Dies ließ sich sogar in der Subgruppenanalyse (Diabetes, Niereninsuffizienz) bestätigen.⁶⁰ Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass es sich bei allen kontrollierten Studien um nicht-randomisierte Designs handelte, d.h. ein Selektionsbias ist nicht auszuschließen, da Patienten mit vorbestehendem ANV-Risiko mit höherer Wahrscheinlichkeit kein Kontrastmittel-CT erhalten hatten.⁸³ In zwei weiteren Arbeiten wurde über Propensity Score Adjustierung versucht, diesen Bias zu neutralisieren, jedoch mit teils widersprüchlichen Ergebnissen, wobei McDonald et al. unabhängig vom Baseline-Kreatininwert keinen Inzidenzunterschied von ANV bei Patienten mit oder ohne Kontrastmittel-CT fanden.⁶⁰ Davenport et al. konnten nur Unterschiede feststellen, wenn der Baseline-Kreatinin-Wert > 1,5 mg/dL betrug bzw. bei eGFR <30 ml/min/1,73m².^{61,84}

Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse könnten in den Unterschieden zwischen den Patientenpopulationen, Kontrastmitteltypen, Prophylaxe-Strategien und Unterschieden in der Patientenüberweisung liegen.^{83,85}

Im Gegensatz zum Outcome bei intraarterieller RKM-Applikation zeigt sich eine extrem niedrige Morbiditätsrate bei Post-KM-ANV nach intravenöser KM-Gabe. So zeigte sich bei größeren Datenanalysen kein Fall von Dialyse oder Tod durch Post-KM-ANV bei i.v.-Applikation.³²

1.2.3.3 KM-ANV: Relevanz aktuell nicht abschließend zu klären

Aufgrund der Tatsache, dass es unethisch wäre, eine randomisierte Studie am Patienten mit dieser Fragestellung durchzuführen, wird ein klarer Zusammenhang zwischen intravenöser KM-Gabe und ANV beim Menschen nie präzise herausgefunden werden. Umso interessanter ist es, die pathophysiologischen Zusammenhänge und Auswirkungen bei KM-Gabe auf die Niere in Versuchstieren genauer zu untersuchen.

Obwohl in den meisten Fällen ein Post-KM-ANV selbstlimitierend verläuft, gibt es doch ein Risiko von permanenter Niereninsuffizienz, Dialyse und Tod.⁸⁶ Patienten, die ein Post-KM-ANV entwickelten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit der Krankenhausmortalität (34% vs. 7%),⁸⁷ wobei andere Autoren die zusätzliche Komorbidität und andere iatrogene Risikofaktoren als Erklärung anführen.⁸⁸

Umso wichtiger ist vor dem Hintergrund der unklaren Relevanz des akuten Nierenversagens bedingt durch Röntgen-Kontrastmittel die Untersuchung der akuten Auswirkungen von zwei verschiedenen Röntgenkontrastmitteln (Iodixanol im Vergleich zu Iopromid) nach wiederholter intra-arterieller Applikation auf die renale Hämodynamik und den renalen Gewebesauerstoffpartialdruck in einer randomisierten, explorativen Vergleichsstudie in einem Großtiermodell (Deutsches Landschwein), da aus meist retrospektiven oder klinischen Untersuchungen ein heterogenes Bild bezüglich Risiko und Auftreten von KM-ANV auftritt.

1.2.4 Pathophysiologische Mechanismen

Die genauen Ursachen und Entstehungsmechanismen für ein KM-ANV sind nicht abschließend und eindeutig geklärt, es werden jedoch verschiedenen Theorien, die vermutlich ineinandergreifen, diskutiert. Die Pathogenese des KM-ANV ist komplex und abhängig von vielen verschiedenen Faktoren.

Vor allem zwei Hauptmechanismen, die Hand in Hand gehen, werden für die Entstehung eines KM-ANV verantwortlich gemacht: einerseits verursacht die KM-Gabe über hämodynamische Veränderungen eine renale Hypoperfusion und eine Hypoxie, zeigt aber auch direkte zytotoxische Schädigung auf die tubulären Epithelzellen.^{62,89,90} Als gemeinsame Endstrecke verstärkt die durch hämodynamische Effekte (Reduktion der renalen Perfusion bzw. Mikrozirkulationsstörungen bei ohnehin

niedrigem pO₂ und erhöhtem O₂-Bedarf) entstandene medulläre Ischämie die direkten toxischen Effekte des Kontrastmittels auf die Nierenzellen.⁹¹

Kaskade mit Endpunkt medulläre Ischämie

Als Ursache für die medulläre Ischämie (= Perfusionsreduktion + Hypoxie) gilt die Summe verschiedener Faktoren.

Die RKM-Gabe führt über folgende Mechanismen zu einer Verschlechterung der renalen Hämodynamik: Erstens führt die durch das KM erhöhte Viskosität des Blutes zu veränderten rheologischen Eigenschaften des Blutes, was wiederum die Mikrozirkulation negativ beeinflussen kann. Auch durch erhöhte Osmolarität oder direkte Gefäßreaktion kommt es zu veränderter und gestörter renaler Hämodynamik.⁴⁷ Außerdem wird der Stoffwechsel von auto- und parakrin wirksamen Botenstoffen wie Adenosin, Endothelin, NO (engl. *nitric oxide*) und ROS (engl. *reactive oxygen species*) gestört, die Auswirkungen auf den Vasotonus haben. Modelle zeigen, dass das Absinken des kortikalen und medullären mikrovaskulären Blutflusses teils durch eine Downregulation der endogenen kortikalen und medullären NO-Synthese bedingt ist. Ein verminderter NO-Gehalt in den Vasa recta steht im Zusammenhang mit erhöhter ROS-Produktion (Peroxynitrit).^{92,93} Sowohl in den Vasa recta von Menschen (*in vitro* Studien), aber auch bei Ratten (jedoch nur bedingte Übertragbarkeit auf die humanen Verhältnisse) wurde von Sendeski et al. ein endothelialer Schaden durch Zytotoxizität festgestellt, welcher eine Vasokonstriktion der Vasa recta bedingte.⁹⁴

Auch jede mögliche Veränderung von Prostaglandinen, NO, Endothelin und Adenosin Stoffwechsel könnte zur Verschlechterung der medullären Ischämie beitragen. Jodinierte RKM triggern die Adenosin- und Endothelin-Ausschüttung und andere renale Vasokonstriktoren.⁹⁵ In einer *in vivo* Studie an Ratten, die mit Prostaglandininhibitoren und NO-Syntheseblockern vorbehandelt waren, zeigte sich eine deutliche Vasokonstriktion nach RKM-Applikation.⁹⁶

Auch eine chronische Niereninsuffizienz geht mit einer veränderten Endothelinproduktion einher, was wiederum im klinischen Setting eindeutig für RKM-Schaden prädisponierend zu sein scheint.⁹⁷

Mikrozirkulatorische Faktoren spielen bei der Betrachtung der Hämodynamik ebenso eine wichtige Rolle, insbesondere aufgrund der zuvor beschriebenen Sondersituation in der Niere mit Hintereinanderschalten zweiter Kapillarbetten: So kommt es nach Gabe von RKM sehr schnell zu morphologischen Veränderungen von Erythrozyten

und Endothelzellen. Bei mit Kontrastmittel angereichertem Plasma zeigte sich zudem eine Echinozytenbildung *in vitro*.⁹⁸ Die Verformbarkeit der Erythrozyten ist durch diese Veränderung der Form stark beeinträchtigt.⁹⁹ Weiterhin tritt eine Verdickung des Endothels auf, sodass es in Kombination beider Phänomene zu einer beträchtlichen Mikrozirkulations- und Kapillarperfusionsstörung kommt.^{100,101}

Darüberhinaus wird ein anhaltendes Missverhältnis von gefäßverengenden (Angiotensin II, Endothelin, Adenosin, Leukotriene, Thromboxan) und gefäßdilatierenden Faktoren (PGE₂, ANP, NO, Bradykinin, PAF, PGI₂) vermutet, sodass es zu einer anhaltenden Einschränkung der GFR kommt durch persistierende Aktivierung der tubulo-glomerulären Rückkoppelung. Zusätzlich wird ein sogenannter „back leak“ (Rückdiffusion von RKM) durch den direkten Tubulusschaden und die Aufhebung der Tight-Junction als verstärkender Faktor vermutet, da die Kontaktzeit mit den Zellen der Niere verlängert und die Konzentration von RKM gesteigert wird.⁴⁴ Nicht alle Mediatoren, die zu medullärer Ischämie führen, sind vollkommen bekannt und verstanden. Die gemeinsame Endstrecke ist jedoch ein Blutfluss-Shunting zum Nierenkortex, induziert durch eine Imbalance von vasodilatativen und vasokonstriktiven Effekten, die im Kortex und der Medulla wirken.⁴⁴

Zudem begünstigt die RKM-Gabe die Hypoxie der Medulla, wie auch der bereits oben beschriebene spezielle vaskuläre Aufbau der Niere.⁵¹

Erhöhter Sauerstoffverbrauch durch erhöhten Bedarf an aktivem Natriumtransport, höherer Druck im Tubulus aufgrund RKM-induzierter osmotischer Diurese und erhöhte Blutviskosität mit konsekutiv erhöhtem mikrovaskulärem Widerstand sowie tubuläre Obstruktion und die direkte Vasokonstriktion der absteigenden Vasa recta (unabhängig von RKM-Osmolarität) wurden als weitere Faktoren in diesem multifaktoriellen pathologischen Geschehen identifiziert.^{93,102}

Direkte Zytotoxische Effekte

In der Literatur werden außerdem eine Vielzahl direkter zytotoxischer Effekte und Veränderungen auf zellulärer Ebene nach RKM-Gabe beschrieben:^{89,93}

So reagieren endotheliale Zellen auf iso-osmolares Röntgenkontrastmittel (IOCM, engl. *iso-osmolar contrast media*) mit einem Anschwellen und ins Lumen Hervorwölben der Endothelzellen (*Shrinking* und *Bulging*), erhöhter intrazellulärer Oxidation und Translokation von Hitzeschockprotein 60 in die Zellmembran.¹⁰³

Weiterhin könnte Röntgenkontrastmittel einen direkten toxischen Effekt auf die proximalen Tubuluszellen ausüben.¹⁰⁴ Auch veränderte mitochondriale Enzymaktivität und gestörte mitochondriale Membranpotentiale könnten zur Zellschädigung beitragen. Induzierte Apoptose durch direkte oder Hypoxie-induzierte Toxizität könnte ebenfalls einen Beitrag leisten.⁸⁹

Die Gabe von Röntgenkontrastmittel kann auch zur Auflösung von interzellulären Verbindungen (engl. *intercellular junctions*) führen, was wiederum die Polarität der epithelialen Zelloberfläche beeinflusst.¹⁰⁵

Ein neueres beschriebenes Phänomen der Mitophagie – die selektive Elimination von Mitochondrien durch Autophagie – scheint eine wichtige Rolle in der mitochondrialen Qualitätskontrolle und tubulärem Zellüberleben während KM-ANV zu spielen und könnte gleichzeitig ein neuartiges therapeutisches Target darstellen.¹⁰⁶

Eine Verstopfung der Tubuli durch Zelldebris und Proteinpräzipitate und weiterhin ein Reperfusionsschaden (Zellhydrops durch Calciumeinstrom, ROS durch Neutrophile) prolongieren die Nierenschädigung (ANV allgemein).⁷

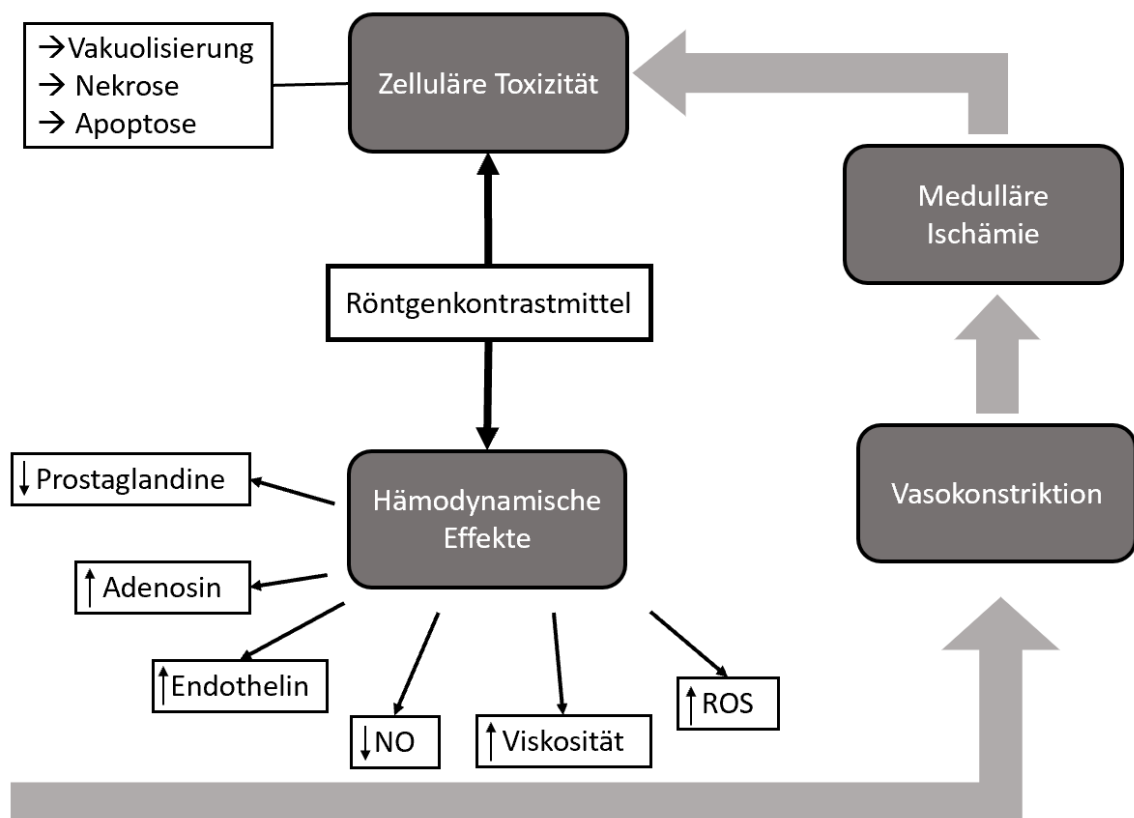


Abbildung 6: Schema beteiligter Pathomechanismen an der Entstehung eines KM-ANV. Die Prozesse laufen nebeneinander, teils unabhängig voneinander ab bzw. bedingen sie teilweise gegenseitig. Die Röntgenkontrastmittellgabe hat Auswirkungen auf verschiedenste Akteure des Pathomechanismus.

Zeitlicher Ablauf der beschriebenen Pathomechanismen

Diese beiden Mechanismen (Hämodynamik-Effekte mit medullärer Ischämie und zytotoxische Effekte) könnten sich im klinischen Verlauf eines KM-ANV widerspiegeln, wo es ja zu einer Nierenfunktionseinschränkung über mehrere Tage kommt und eine Verbesserung derselben durch ein Ausscheiden des angereicherten Kontrastmittels und eine Erholung der Tubulusepithelzellen stattfinden könnte.¹⁰⁷

Der globale Rückgang des renalen Blutflusses bleibt für mehrere Stunden bestehen und fördert die Extravasation des Kontrastmittels vom Urin-Kompartiment der Henle-Schleife in den peritubulären Arteriolen und Venolenplexus, wo es für lokale Vasokonstriktion sorgt und somit weitere tubuläre Ischämie begünstigt. Der proximale Tubulus besitzt eine hohe Aufnahmefähigkeit für Soluta und Flüssigkeit, die das Kontrastmittel und die Filtratlösung in das Zytosol der Zelle pumpen (Zellhydrops).^{7,21,108} Es zeigen sich Hinweise für protrahierte negative Effekte aufgrund eines Reperfusionsschadens speziell im Bereich der absteigenden Vasa recta.¹⁰⁹

Prädilektionsstelle der renalen Schädigung

Die Prädilektionsstelle der Niere für hypoxische Schäden und damit auch der vulnerable Anteil der Niere gegenüber Röntgenkontrastmittel befindet sich in erster Linie im Außenstreifen der Außenzone der Medulla.⁶² Wie bereits ausführlich beschrieben, befindet sich die Prädilektionsstelle für Hypoxie im Außenstreifen der Außenzone. Das Erhöhen des vaskulären Widerstandes, verschlimmert die hypoxische Lage insbesondere bei RKM-Gabe.¹¹⁰

Die in der Literatur angedeuteten und von Persson et al. (2006)³¹ zusammengefassten, möglichen Mechanismen für die Entstehung hämodynamischer Veränderungen sowie toxischer Konzentrationen des RKM reichen von veränderten rheologischen Eigenschaften, Störung der renalen Hämodynamik und Perfusion, regionale renale Hypoxiezustände, direkte Zytotoxizität, bis hin zu autokrinen Faktoren, die einerseits die Mikrozirkulation (Enothelin, Adenosin) und andererseits Immunzellen und folglich die Entstehung von ROS beeinflussen.³¹ Auch eine veränderte Viskosität in den Tubuli und Gefäßen durch die Ankonzentrierung des Kontrastmittels wird diskutiert. Hinzu kommt die durch die verringerte Strömungsgeschwindigkeit verlängerte Kontaktzeit von toxischem Kontrastmittel mit den Zellen der Tubuli. Als Resultat all dieser Mechanismen kommt es zur verringerten GFR.^{46,89}

1.2.5 Risikofaktoren und Präventive Maßnahmen zur Vermeidung einer KM-ANV

1.2.5.1 Risikofaktoren

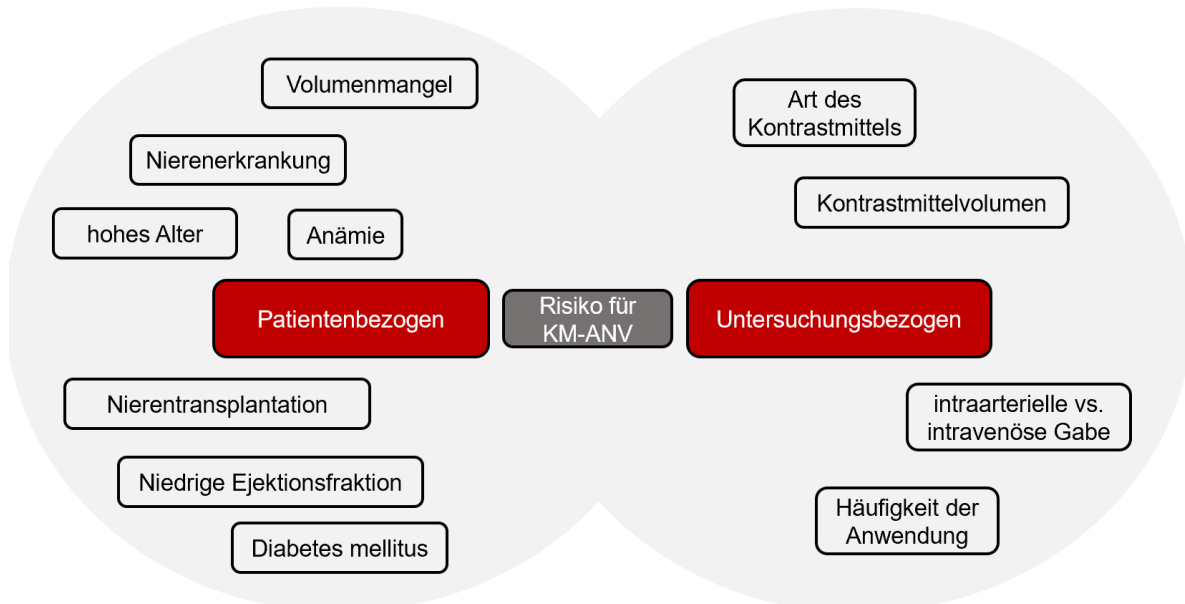


Abbildung 7: Patienten- und Untersuchungs-bezogene Risikofaktoren für ein klinisch manifestes KM-ANV⁴⁴

Da eine vorgeschädigte Niere der wichtigste Risikofaktor für ein KM-ANV nach Kontrastmittelgabe zu sein scheint, wird ein Screening sowohl von KDIGO als auch vom CIN Consensus Working Panel empfohlen.¹¹¹

Als weitere eindeutige Risikofaktoren werden Volumenmangel, hämodynamische Instabilität, gleichzeitige Gabe nephrotoxischer Medikamente und die Applikation hochosmolarer Röntgenkontrastmittel genannt. Diabetes an sich ist kein eigenständiger Risikofaktor, sondern potenziert lediglich das Risiko anderer Faktoren.^{34,36} Auch die arterielle Applikationsroute stellt einen Risikofaktor dar (zum Beispiel im Herzkatheterlabor, PCI), wohingegen bei i.v.-Administration kaum bis keine Unterschiede zwischen Kontroll- und Patientengruppe im renalen Nebenwirkungsprofil festgestellt werden kann.^{32,112}

In der Literatur umstrittene Risikofaktoren sind die Gabe von ACE-/ATII-Hemmern, weibliches Geschlecht, Leberzirrhose, Z.n. Nierentransplantation und die Gabe von niederosmolaren Kontrastmitteln.¹¹³

1.2.5.2 Präventive Maßnahmen

Risikostratifizierung und Risk Scores:

Ein wichtiger Teil zur Prävention von KM-ANV ist die individuelle Risikostratifizierung und der Einsatz entsprechender Prophylaxe-Maßnahmen (siehe unten). Es existieren hierfür Risk-Scores, die im klinischen Alltag rein theoretisch angewendet werden können.¹¹⁴

Hydrierung und Natriumbikarbonat:

Als bisher effektivste präventive Maßnahme zur Vermeidung von KM-ANV wurde die periinterventionelle/-prozedurale Flüssigkeitsgabe (Hydrierung und Volumenexpansion) identifiziert.¹¹⁵ Die genaueren Mechanismen sind unklar, jedoch wird vermutet, dass dadurch das intravaskuläre Volumen erhöht, die Diurese angeregt, das Kontrastmittel verdünnt, Vasodilatation induziert und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) supprimiert sowie die Ausschüttung von ADH (antidiuretisches Hormon) inhibiert wird, wobei a.e. bei der moderaten Menge, die gegeben wird, die reduzierte medulläre RKM-Konzentration und nicht die Volumen-Expansion ausschlaggebend zu sein scheint.¹¹⁶ In einer neueren, großangelegten prospektiv, randomisierten Phase 3 Studie (AMACING) konnte zuletzt jedoch kein Unterschied in Bezug auf das KM-ANV zwischen den Patienten mit i.v-Hydrierung mit isotoner NaCl Lösung und den Patienten, die keine Prophylaxe erhalten hatten, detektiert werden.¹¹⁷

Aufgrund der Überlegung, dass die Alkalisierung der tubulären Flüssigkeit mittels Gabe von Natriumbikarbonat protektiv gegen ROS wirken könnte, wurde Natriumbicarbonat zur Hydrierung eingesetzt und in verschiedenen Studien auf Vor- oder Nachteile untersucht: Zusammenfassend gab es keine eindeutigen Ergebnisse. Die großangelegte PRESERVE Studie mit 5177 Patienten zeigte jedoch keinen Vorteil der Natriumbikarbonatgabe.¹¹⁸

In den neuesten Empfehlungen wird die Volumenexpansion mit NaCl oder Natriumbikarbonat empfohlen, v.a. bei Patienten mit erhöhtem KM-ANV-Risiko.²³

Antioxidantien:

N-Acetylcystein (NAC) - als direkter Fänger von freien Sauerstoff-Radikalen (ROS) -, was wiederum die NO-vermittelte Vasodilatation und die Gluthationsynthese verstärkt, wurde längere Zeit als vielversprechendes Antioxidans gehandelt, um KM-ANV zu verhindern. Die Untersuchungsergebnisse zeigen jedoch unterschiedliche und teils widersprüchliche Ergebnisse: Auch hier zeigte sich kein Vorteil in der kürzlich durchgeführten PRESERVE Studie an fast 5000 Patienten mit chronischem Nierenversagen (CNV), die eine Angiographie erhalten sollten.¹¹⁸

Forcierte Diurese:

Die forcierte Diurese mit Furosemid oder Mannitol periprozedural zeigte eine eher erhöhte Inzidenz von KM-ANV.¹¹⁹ Andererseits konnte durch das sogenannte RenalGuard System, eine der Ausscheidung angepasste Einfuhr während der forcierten Diurese mit Furosemid (sogenannte „matched hydration“), vielversprechende Ergebnisse bezüglich des KM-ANV auch in größeren Trials (REMEDIAL II und MYTHOS) zeigen. Weitere Untersuchungen sind hier noch notwendig, um eine klare Aussage zu treffen.^{120–122}

Statine:

Statine haben pleiotrope Effekte wie die Verbesserung der NO-Produktion durch des Endothel und eine Reduktion der Endothelinproduktion sowie antiinflammatorische und antioxidative Effekte.¹²³ In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse von 14 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Koronarangiographie oder PCI zeigte sich eine signifikante Reduktion von KM-ANV in der Statingruppe.¹²⁴

RRT (renal replacement therapy):

Eine prophylaktische Nierenersatztherapie wird in den aktuellen Guidelines nicht empfohlen.²³ Zwei Metaanalysen zeigten sogar eine erhöhte KM-ANV-Inzidenz bei prophylaktischer bzw. periprozeduraler Hämodialyse.¹²⁵ Dies könnte dadurch begründet sein, dass der Beginn der renalen Schädigung sehr schnell nach Gabe von RKM einsetzt und deshalb die RRT (renal replacement therapy) wirkungslos ist, denn tatsächlich tritt die Ischämie innerhalb der ersten Minuten nach RKM-Gabe auf.⁴⁴

RIPC (remote ischemic preconditioning):

Remote ischemic preconditioning (RIPC) wird als induzierte transiente Episode der Ischämie und Reperfusion an einer Extremität durch zyklisches Aufpumpen einer Blutdruckmanschette über den systolischen Druck mit anschließendem Ablassen des Druckes bezeichnet. Dies könnte durch bisher noch unbekannt Mechanismen und Transmitterstoffe (systemische antiinflammatorische, neuronale, humorale Signalwege) weitergetragene protektive Effekte auf andere Organe wie z.B. Herz und Niere ausüben.^{126,127} Im großangelegten und hochwertigen Studien wie RenPro Trial und in der EURO-CRIPS Studie konnte dieser Effekt in Bezug auf KM-ANV bestätigt werden.^{128,129}

Neuere Techniken zur Prävention:

Neuere Techniken zur Vermeidung von KM-ANV stellen der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) mit dem Ziel die KM-Gabe während PCI zu minimieren oder gar zu

vermeiden,^{130,131} oder die neuere Methode der CO₂-Angiographie dar, wobei sich hierbei statt renaler andere nicht-renale Nebenwirkungen zeigen.¹³²

Art des Kontrastmittels:

Auch ein entscheidender Faktor ist die Art des verwendeten Kontrastmittels. Hier zeigen sich große Unterschiede bezüglich dem Auftreten von KM-ANV, so dass die hoch-osmolare Röntgenkontrastmittel (engl. *high osmolar contrast media*, HOCM) in den aktuellen Guidelines nicht mehr empfohlen werden.²³ Ob niedrig-osmolare Röntgenkontrastmittel (engl. *low osmolar contrast media*, LOCM) oder iso-osmolare Röntgenkontrastmittel (engl. *iso osmolar contrast media*, IOCM) präferiert eingesetzt werden sollen, wird in den Guidelines nicht festgelegt und ist Gegenstand aktueller Diskussionen.²³ Ein Vergleich zweier Röntgenkontrastmittel (Iopromid bzw. Iodixanol) jeweils aus der Gruppe der LOCM bzw. IOCM ist unter anderem Gegenstand dieser Arbeit.

1.2.6 Definition jodbasierte Röntgenkontrastmittel und Risikofaktor: Art des Röntgen-Kontrastmittels

Die unterschiedlichen Arten von jodbasierten Röntgenkontrastmitteln folgen einer ähnlichen chemischen Grundstruktur. Diese besteht aus einem Derivat der Benzoesäure mit unterschiedlichen Substituenten, drei davon ein Jodatom. Um die jodbasierten Kontrastmittel zu kategorisieren, werden drei verschiedene chemische Eigenschaften normalerweise einbezogen: die Osmolalität (hoch-, niedrig- und iso-osmolar), ionisiert oder nicht-ionisiert (geladen oder neutrale Substituenten) und monomerisch oder dimerisch (ein oder zwei Benzol-Ringe innerhalb eines Moleküls). Gemäß dieser Klassifikation nach chemischen Charaktereigenschaften können die verschiedenen Effekte und Nebeneffekte geschlussfolgert werden.¹³³

Das erste Röntgenkontrastmittel, das in den 1950er Jahren benutzt wurde, war ionisiert, monomerisch und wies Osmolalitäten auf, die vier bis sieben Mal höher waren, als die Osmolalität des Serums, sodass zwei Moleküle des Solvens benötigt wurden, um drei Jodatome in Lösung zu bringen. Diese Medien wurden als hoch-osmolar kategorisiert (engl. *high-osmolar contrast media*, HOCM) mit Osmolalitäten zwischen 1400-2100 mosmol/kg.^{25,133}

Aufgrund von Erkenntnissen bezüglich der schädigenden Wirkung, die der hohen Osmolalität geschuldet wurde, wurden in den 1960er Jahren die niedrig-osmolaren Kontrastmittel (engl. *low-osmolar contrast media*, LOCM) eingeführt. Diese bestehen

immer noch aus drei Jodatomen, die den Benzolring substituieren, jedoch ohne weiteren ionischen Substituenten. Anstattdessen wird die Löslichkeit durch eine hohe Anzahl hydrophiler Substituenten am Benzol-Derivat erreicht. Dies führt zu einem nicht-ionisierten, monomeren Molekül, das nur noch ein Solvens-Molekül pro jodiniertem Benzol-Derivat benötigt, um in Lösung zu gehen. Um die Osmolalität noch weiter zu senken, wurden dimerische Kontrastmittel synthetisiert, das heißt zwei Benzolderivate sind hierbei gekoppelt, jedoch mit ionisierten Eigenschaften. Folglich wurden für sechs Jodatome zwei weitere Moleküle benötigt, um das Kontrastmittel in Lösung zu bringen. Sowohl die nicht-ionisierten Monomere als auch die ionischen Dimere mit Osmolalitäten zwischen 600-800 mosmol/kg stellen die Gruppe der sogenannten niedrig-osmolaren Kontrastmitteln (LOCM) dar. Kürzlich wurden die nicht-ionisierten dimerischen Kontrastmittel entwickelt, die pro Molekül Kontrastmittel sechs Jodatome enthalten und nur ein zusätzliches Solvensmolekül, um in Lösung zu gehen. Die Osmolalität konnte so auf 280-300mosmol/kg gesenkt werden. Diese Gruppe wird als iso-osmolar bezeichnet (engl. *iso-osmolar contrast media*, IOCM), da sie der Osmolalität des Blutes annähernd gleich sind (z.B. Iodixanol).^{25,37,133}

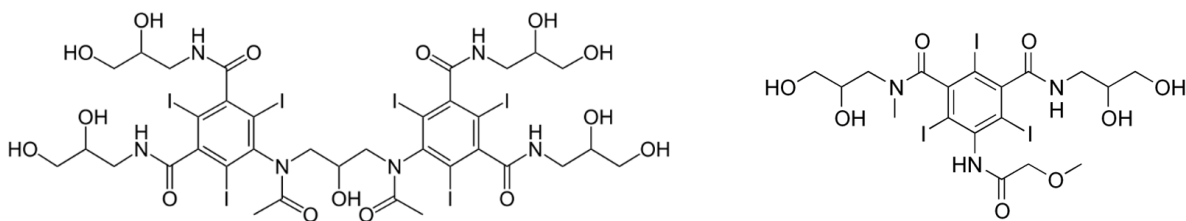


Abbildung 8: Links: Struktur von Iodixanol, zwei Benzolringe je dreifach mit Jod-Atomen substituiert, sodass pro Molekül sechs Jod-Atome vorhanden sind. Weiterhin viele hydrophile Seitenketten, sodass weniger Solvens nötig ist.¹³⁴ Rechts: Chemische Struktur von Iopromid, nur ein Benzolring á drei Jod-Atome.¹³⁵

Hoch-osmolare (HOCM) Röntgenkontrastmittel werden in den neuesten Leitlinien eindeutig abgelehnt, wohingegen keine Präferenz für iso- oder niedrig-osmolare Kontrastmittel ausgesprochen wird.²³ Es ist eine Frage laufender Diskussionen, ob der Vorteil der niedrigeren Osmolalität durch den Nachteil einer erhöhten Viskosität bei den IOCM nivelliert wird bzw. die Problematik der Viskosität sich sogar negativer auf die Niere auswirken könnte.

In der aktuelleren Literatur ist die Datenlage, welches der beiden RKM-Typen verträglicher und nebenwirkungsärmer ist, nicht ganz klar: Mit dem Endpunkt klinisches Outcome wurden Vorteile vom IOCM Iodixanol gegenüber Iohexol gefunden.¹³⁶ Auch war Iodixanol dem LOCM Iopromid in einer randomisierten

prospektiven Doppelblind-Studie von Nie et al. (2008) überlegen.¹³⁷ Andere Studien befanden allerdings keine Unterschiede zwischen Iodixanol und verschiedenen LOCM (Iopamidol, Iopromid, Ioversal).²³ Eindeutige Unterschiede gab es im Vergleich von Iohexol und Iodixanol, mit vorteilhaften Daten für Iodixanol, in einem gepoolten Datensatz von verschiedenen LOCM-Applikationen im Vergleich zu Iodixanol nivellierten sich jedoch die Unterschiede.⁶⁹ Im Vergleich von Iodixanol und Ioxaglate wurde einmal ein Vorteil von Iodixanol festgemacht,¹³⁸ in einer anderen Studie gab es keine Unterschiede.⁵⁴ Eine endgültige Aussage ist zum jetzigen Zeitpunkt leider nicht möglich.

1.3 Ziel der Arbeit

Vor dem Hintergrund des noch nicht vollständigen verstandenen Pathomechanismus der KM-ANV, v.a. in Bezug auf *in vivo* auftretenden hämodynamischen Veränderungen, ist unsere Untersuchung der akuten Auswirkungen von zwei verschiedenen Röntgenkontrastmitteln (Iodixanol im Vergleich zu Iopromid) nach wiederholter intraarterieller Applikation auf die renale Hämodynamik und den renalen Gewebesauerstoffpartialdruck in einer randomisierten, explorative Vergleichsstudie in einem Großtiermodell von großer Bedeutung für das tiefere Verständnis des KM-ANV und der Eindordnung der bis dato vorliegenden *in vitro* Ergebnisse, aber auch der klinischen Vergleichs- und Beobachtungsstudienenergebnisse.

2. Material und Methoden

2.1 Materialien

2.1.1 OP-Materialien

Bezeichnung		Hersteller
Abdecktücher/ Abdeckmaterialien	Foliodrape® Protect Abdecktücher selbstklebend, 75x90 cm, Art. Nr.: 2775083	PAUL HARTMANN AG 89522 Heidenheim Deutschland
	Foliodrape® Abdecktücher, 75x90 cm, Art. Nr.: 2775023	

	Foliodrape® Abdecktücher, 90x150 cm, Art. Nr.: 2775061	
Bauchtücher	Telasorb® steril, 45 x 45 cm, Art. Nr.: 4542437	
ES-Kompressen	steril, 7,5x7,5 cm, Art. Nr.: 4755039	PAUL HARTMANN AG, Heidenheim
Hautantiseptikum	PVP-Iod-haltiges Haut-, Schleimhaut- und Wundantiseptikum, Braunol®, Art. Nr.: 3864065	B. Braun Deutschland GmbH & Co. KG, Melsungen
Skalpell	Disposable Scalpel- Standard/Deep	FEATHER Safety Razor Co., Ltd., Japan
Sterile Handschuhe	OR Standard PF Latex OP- Handschuhe	Medline industries, Inc., Mundelein, Illinois, USA
Tupfer	Pagasling®, steril, Gr. 3, pflaumengroß, Art. Nr.: 4812742	PAUL HARTMANN AG, Heidenheim
Venenverweilkanülen	Vasofix® Braunüle® 1,10 x 33 mm G 20 rosa, FEP, Art. Nr.: 4268113B	B. Braun Deutschland GmbH & Co. KG, Melsungen
Spritzen (steril) (1ml, 5ml, 10ml, 20ml)		BD Biosciences, Heidelberg
Chirurgische Instrumente		
Bipolarpinzette, Bipojet Bipolare Pinzette	Art. Nr.: GK881R, vollisolierte Spitze, Aesculap Flachstecker	Aesculap AG, Am Aesculap-Platz, Tuttlingen
Präparierschere, Standardmodell, gebogen	165 mm, 6 ½, Art. Nr.: BC592R	
Präparierschere, gerade	145 mm, 5 ¾, Art. Nr.: BC601R	

Chirurgische Pinzette, 1 x 2 Zähne, Standard-Modell	145 mm, 5 ¾, Art. Nr.: BD557R	
Anatomische Pinzette, Standard-Modell	145 mm, 5 ¾, Art. Nr.: BD047R	
Bauchdeckenhalter	Art. Nr.: BV542R	
Monopolar-Bipolar- Gerät	DIATERMO MB 160, mono- bipolar, 160 Watt	Gima S.p.A., Gessate, Italien

2.1.2 Anästhesie-Verbrauchsmaterialien

Bezeichnung		Hersteller
Periphere Arterienkatheter, Leader- Cath® Arterienkatheter	18 G	Vygon Schweiz GmbH, 3172 Niederwangen, Schweiz
Endotrachealtuben Magill, mit Cuff, Führungsstab	6 - 6,5 mm	P. J. Dahlhausen & Co. GmbH, Köln
EKG Elektrode	57x34 mm, Modell: H92SG (Kendall™)	Covidien Deutschland GmbH, A Medtronic company, Halberstadt
Klebmaterial	3M™ Transpore™ Fixierpflaster	3M Deutschland GmbH, Neuss
Rettungsdecke, SIRIUS®, Erwachsene		W.Söhngen GmbH, Taunusstein-Wehen
Arteriell Schleusensystem, Radifocus® Introducer II Standard Kit B	4 French	Terumo Deutschland GmbH, Eschborn
Anästhesie-Medikation		
<i>Wirkstoff/Handlsname</i>	<i>Dosierung</i>	<i>Hersteller</i>
Ketamin, Ursotamin®	100 mg/ml	Serumwerk Bernburg AG, Bernburg

Azaperon, Stresnil® ad us. vet.	40 mg/ml	Janssen-Cilag, Neuss
Rocuronium, Esmeron®	10 mg/ml	Grünenthal GmbH, Stolberg
Fentanyl, Fentanyl Hexal®	0,1 mg, 0,5 mg	Hexal AG, Holzkirchen
Propofol 1%, MCT Fresenius, Emulsion zur Injektion oder Infusion	10mg/1ml	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg
Atropinsulfat, Braun	0,5 mg/ml	B. Braun Deutschland GmbH & Co. KG, Melsungen
B.Braun Sterofundin® ISO, balancierte Vollelektrolytlösung	500 ml	
NaCl-Lösung (NaCl 0,9%, B. Braun)	10 ml Ampullen	
Perfusorspritze (50 ml)	Einmalspritze Original BD Perfusorspritze	BD Biosciences, Heidelberg
Perfusor	Perfusor - Secura FT	B. Braun Deutschland GmbH & Co. KG, Melsungen
Atemwegsmonitor	DRÄGER PM 8050	Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck
Beatmungsgerät	DRÄGER Sullia 808 V	
EKG-Monitor	Siemens – Sirecust 732	Siemens Healthcare GmbH, Erlangen

2.1.3 Röntgenkontrastmittel

	Iodkonzentration [mg/ml]	Osmolalität [m/Osmol/kg H ₂ O]	
Iodixanol (Visipaque™)	320	290	GE Healthcare, München
Iopromide (Ultravist™)	370	770	Bayer/Schering, Berlin

2.1.4 Versuchstiere

Die Regierung von Oberbayern (Sachgebiet 54 - Verbraucherschutz, Veterinärwesen, 80534 München) genehmigte das Protokoll, das in dieser Studie angewendet wurde (Nummer: 54-2532.1-31/13) und alle Vorgänge wurde in Übereinstimmung mit der EU Direktive 2010/63/EU für Tierversuche durchgeführt. Das Einverständnis und die Zulassung durch die lokale Ethikkommission wurde vor Beginn der Versuche eingeholt und gestattet. Unser randomisiertes, prospektives Experiment führten wir an einem nicht-genotypisierten Wildtyp der Unterart des Hausschweines (*Sus scrofa domesticus*) mit der Bezeichnung „Deutsche Landrasse“ durch. Die Tiere stammten von einem lokalen Bauernhof und von unterschiedlichen Muttertieren und waren ansonsten nicht genauer spezifiziert. Die 16 Ferkel wogen im Mittel zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung 33,51 kg (M = 33.51; SD = 1.39) und ihr mittleres Alter betrug 117 Tage (M = 116.94; SD = 8.13). Der mikrobiologische Status war nicht genauer spezifiziert.

Bezeichnung	Dauer [min]	Gewicht [kg]	Alter [Tage]	Versuchstag	Herkunft
Iodixanol 1	262	40	180	07.05.2015	DEHS0120303
Iodixanol 2	293	47,5	180	12.05.2015	DEHS0120303
Iodixanol 3	229	30,6	145	23.06.2015	RDE1610029
Iopromid 1	275	27,6	145	23.06.2015	NMDE1600213
Iopromid 2	243	32,35	148	24.06.2015	RDE1610029
Iopromid 3	200	34,45	148	24.06.2015	RDE1610029
Iodixanol 4	205	32,4	100	14.07.2015	RDE1990064
Iopromid 4	254	31,5	100	14.07.2015	RDE1990064
Iopromid 5	240	25,4	100	14.07.2015	RDE1990064
Iodixanol 5	197	27,7	107	21.07.2015	RDE1990064
Iopromid 6	167	32,6	107	21.07.2015	RDE1990064
Iopromid 7	170	30,7	107	21.07.2015	RDE1990064
Iodixanol 6	279	37,9	81	11.08.2015	RDE2080160
Iodixanol 7	182	30,3	81	11.08.2015	RDE2080160
Iodixanol 8	170	36,5	81	11.08.2015	RDE2080160

Iopromid 8	207	38,7	81	11.08.2015	RDE2080160
------------	-----	------	----	------------	------------

Bezeichnung		Hersteller
Schweinefutter	ssniff® MPig-H	ssniff Spezialdiäten GmbH, 59494 Soest

2.1.5 Darstellungstechnik (Ultraschallkontrastmittel und Geräte)

Bezeichnung	Hersteller
Ultraschall-Gel SONOSID®	ASID BONZ GmbH, Herrenberg
Ultraschallkontrastmittel SonoVue™, Bracco	Bracco, Konstanz
Ultraschallkopf, 15 MHz, 6-9 MHz,	LOGIQ E9, GE, Milwaukee, USA
Ultraschallgerät	
Canon Powershot SX210 IS, 14 Megapixel	Makroskopische Ablichtung

2.1.6 O₂-Sensor (oberflächlich)

VisiSens™ AnalytiCal 1 Software	PreSens - Precision Sensing GmbH, Regensburg
Sauerstoff Sensorfolie SF-RPSu4	
Visisens™ Detektoreinheit DU01 (pO ₂)	

2.1.7 Licox-Sonde

Integra LicoxCMP® Tissue Oxygen Pressure Monitor	Integra Neurosciences GmbH, Ratingen
Licox® Ref CC1.2 Oxygen Catheter-Micro-Probe	

2.1.8 Software

Programm	Anwendung
Citavi 5	Verwaltung der Literaturnachweise
Microsoft, Windows Excel, 2019, Version 17.0	Graphische Darstellung (Statistik)
IBM SPSS Statistics 25	Statistische Berechnungen

Microsoft Word	Schriftliche Dokumentation, Verfassung der Promotionsarbeit
Microsoft, Windows Powerpoint	Graphische Darstellung (Erklärgraphiken)

2.2 Methoden

2.2.1 Statistische Analyse

Alle Werte wurden als arithmetische Mittel mit Standardabweichung beschrieben. Die Teststatistik wurde ausgeführt, indem ein- oder mehrfaktorielle ANOVAs gerechnet wurden oder ein- bzw. zweiseitig, teils gepaarte t-Tests. Die Fehlerwahrscheinlichkeiten wurden mit $p < 0,05$ als signifikant erachtet. Außerdem wurde ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt zum Vergleich ordinalskalierten Werte. Letztlich wurde die gesamte Auswertung in IBM SPSS Statistics 25 berechnet und die entsprechenden deskriptiven Darstellungen und Balkendiagramme mit Windows Excel 2019 Version 17.0 angefertigt.

2.2.2 Haltung und Vorbereitung der Tiere

Alle Tiere wurden unter die vorgeschriebene Quarantäne- und Eingewöhnungszeit von mindestens einer Woche in die Bestellungen des Tierlabors am Uniklinikum Regensburg gestellt, nachdem sie per Tiertransport angeliefert worden waren. Die erwähnten Ställe hatten die Maße von ca. 4 m² und waren mit Streu, einer fixierten Kratzbürste und Spielzeugen (z.B. Bälle, fixiertes Seil) ausgestattet. Es wurden maximal fünf Schweine gleichzeitig und gut unter kontrollierten Bedingungen (Temperatur 15-24°C; relative Luftfeuchtigkeit 55 ± 10%) entsprechend der Guidelines Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) gehalten.¹³⁹ Künstliches Licht erzeugte eine zwölfstündige zirkadiane Rhythmik mit beleuchteten Zeiten zwischen 7 Uhr morgens bis 7 Uhr abends. Jeder Käfig enthielt Zugang zu frischem Wasser ad libitum und jedes Tier erhielt 1,4 kg Futter (ssniff® MPig-H) pro Tag. Am Abend vor dem Experiment wurde die Fütterung eingestellt, wobei Wasser zu jedem Zeitpunkt für die Tiere frei zugänglich war. Bis auf die Einstellung der Fütterung einen Tag vor der Untersuchung wurden keine weiteren Vorbehandlungen an den 16 Ferkeln durchgeführt. Nach einem vorher festgelegten und randomisierten Plan wurden die Tiere den zwei verschiedenen Behandlungsgruppen zugeordnet, um prospektiv die Effekte der zwei Kontrastmittel

Iodixanol und Iopromid zu untersuchen: Gruppe I (Iodixanol) n=8 und Gruppe II (Iopromid) n=8 Tiere.

2.2.3 OP-Setup und Anästhesie

Die Experimente an den 16 Schweinen wurden an sieben verschiedenen Testtagen mit bis zu vier Ferkeln pro Tag durchgeführt. Alle Versuche wurden in einem Operationssaal, der speziell für Großtierexperimente dieser Art zugelassen ist, durchgeführt.



Abbildung 9: Operationssaal für Tierversuche. OP-Tisch (Mitte), Perfusoren, Beatmungsgerät, Monitor. Außerdem wurde das Prozedere unter chirurgischen Standards, mit einem erfahrenen und immer dem gleichen Chirurgen (P.L.), unter sterilen Bedingungen (sterile Gele, sterile Hülle für den Linearschallkopf und sterile Instrumente) durchgeführt. Zudem wurden die Untersuchungen am anästhesierten Schwein vorgenommen, wobei die Narkose durch eine erfahrene und für Tierexperimente zertifizierte Anästhesistin (C.S.) eingeleitet und geführt wurde.

Die Prämedikation wurde durch die Anästhesistin durchgeführt. Das Tier wurde zunächst im Stall selbst mit einer intramuskulären Dosis Ketamin sediert, mit einer mittleren Dosis von 633 mg ($M = 633,33$; $SD=41,44$), wobei die Dosis vom individuellen Ansprechen und vom Gewicht abhing. Weiterhin wurde durchschnittlich eine Dosis von

80 mg (M=80,00; SD=9,85) Azaperon (Stresnil® ad us. vet.) injiziert (i.m.) plus eine Dosis von 0,5mg Atropin via intravenösem Verweilkatheter (Vasofix® Braunüle®, 20G, B. Braun), der in der V. auricularis dextra sive sinistra direkt nach der Sedierung durch Ketamin platziert worden war. Der Wirkeintritt der Sedierung mit Ketamin und Azaperon dauerte in der Regel zwischen 15 bis 30 Minuten, je nach individuellem Ansprechen des jeweiligen Tieres. Das Ferkel wurde dann auf einem Transportwagen den ca. 20 m langen Gang auf einem Rollwagen in den OP-Bereich transferiert, wo dann in Bauchlage die endotracheale Intubation mit einem 6,0-6,5 Magill-Tubus durchgeführt wurde. Kurz vor Intubation erhielt jedes Tier das Muskelrelaxans Rocuronium (Esmeron®) in einer mittleren Dosierung, je nach interindividuellem Ansprechen, von 108 mg i.v. (M=108,33; SD=14,86), Fentanyl (Fentanyl HEXAL®) 0,93 mg i.v. (M=0,93; SD=0,038) und Propofol bei einer mittleren Einlaufzeit von 8,32 mg/kg KG/h (M=8,319; SD=0,64). Die vollkommen intravenöse Anästhesie (TIVA, engl. *total intravenous anaesthesia*) mit mechanischer Ventilation wurde bis zum Exitus letalis - herbeigeführt mit einer Überdosis Kaliumchlorid (7,45%) - weitergeführt, angepasst an die individuellen Ferkel, mit dem Ziel, einen gleichmäßigen Blutdruck zu erhalten. Die Parameter der künstlichen Beatmung waren wie folgt: Tidalvolumen 4-4,5 l/min, Atemfrequenz 16-19/min, Sauerstofffraktion 50%, so dass der arterielle pO₂ von 130-150 mmHg und ein arterieller pCO₂ von 40-45 mmHg mit einem arteriellen pH von 7,4 resultierte.

Für die chirurgische Vorbereitung und die Untersuchung wurde das Tier in Rückenlage gebracht und dort fixiert. In dieser Position wurden für die EKG-Registrierung Elektroden geklebt, des Weiteren wurde ein intra-arterieller Katheter für die Blutdruckaufzeichnung (IBP, engl. *invasive blood pressure*) in der A. femoralis dextra sive sinistra eingeführt. Ein suprapubischer Blasenkateter wurde nach Laparotomie direkt in die Blase des Tieres platziert zur Aufzeichnung der Urinmengen. Vor und nach dem Experiment wurde Blut zur Kreatininbestimmung abgenommen.

Jedes Tier erhielt im Lauf des gesamten Experiments insgesamt 500 ml balancierte Vollelektrolytlösung (B.Braun Sterofundin®). Der gesamte Ablauf für ein Tier, das heißt von der Prämedikation bis zur Euthanasie, dauerte durchschnittlich 224 Minuten (M=223,93; SD=10,23), die mittlere Dauer vom Hautschnitt bis zum Exitus letalis benötigte 141 Minuten (M=141,38; SD=7,41). Das Experiment selbst lief immer gleich mit einem vorher festgelegten Zeitplan ab und dauerte somit knapp eine Stunde (s. Versuchsprotokoll).

2.2.4 Operativer Zugangsweg

Nach Einleitung der Anästhesie (siehe oben) wurde das Schwein zunächst in Rückenlage in leichter Hyperextension der lumbalen Wirbelsäule gelagert und auf dem Operationstisch mit Lagerungsmaterial und Klebematerial fixiert.

Anschließend wurde nach sterilem Abwaschen und Abdecken in typischer Weise unter sterilen Bedingungen eine mediane Laparotomie vom sternalen Unterrand bis zur Blase des Tieres durchgeführt unter intermittierende Blutstillung mit der Bipolarpinzette.

Nach Präparation und Blutstillung der Bauchdecke wurde die Peritonealhöhle mit dem Bauchdeckenspreizer zugänglich gemacht, sodass die inneren Organe der Bauchhöhle frei zugänglich waren. Vorsichtig wurden nun die intestinalen, intraperitonealen Organe leicht luxiert, um einen guten, transperitonealen Zugang zur rechten, retroperitoneal gelegenen Niere, zur V. cava, Aorta und den renalen Blutgefäßen sowie dem Ureter zu erhalten. Die Aorta und die Nierengefäße zur rechten Niere wurden stumpf mit sterilen OP-Instrumenten freipräpariert, um später den Katheter für die aortale und subrenale Applikation des Röntgenkontrastmittels zu ermöglichen. Nach Identifizierung des Ureters wurde dieser nach kranial verfolgt, um den renalen Hilus zu identifizieren. Außerdem wurde die Niere vom Peritoneum, Fettgewebe und der Gerota-Kapsel befreit, um an der lateralen, konvexen Nierenseite einen Zugang für die pO₂-Mikrokatheter (Licox) und den Ultraschallkopf zu erhalten. Die Niere selbst verblieb allzeit in situ.

Zum Schluss des Präparationsprozederes wurde noch das arterielle Schleusensystem (Radifocus®) in die abdominelle Aorta platziert. Dieser wurde bis kurz vor den linken Vorhof vorgeschoben für die jeweiligen Gaben des Röntgenkontrastmittels, sodass bezüglich der Röntgenkontrastmittelgabe eine in der klinischen Routine durchgeführte Herzkatheteruntersuchung simuliert werden konnte.



Abbildung 10: Intraoperatives Setting.

2.2.5 Allgemeines Versuchsprotokoll

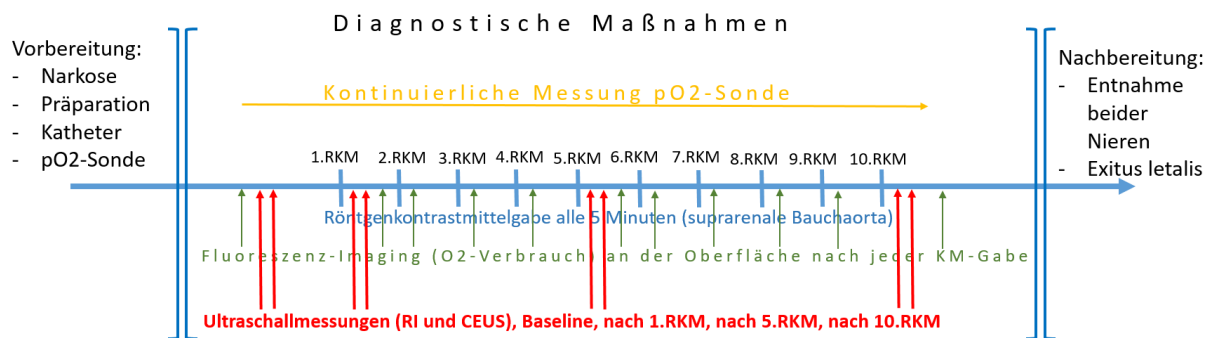


Abbildung 11: Zeitliche Darstellung der Kontrastmittelgaben und Messungen (Versuchsprotokoll)..

Unsere Studie war als prospektive, randomisierte und explorative Untersuchung angelegt, um die frühen (direkt nach Gabe) intravitalen und intraarteriellen Effekte zweier Röntgenkontrastmittel (Iodixanol vs. Iopromid) an insgesamt n=16 Schweinen zu testen. Die Randomisierung fand statt, indem die Tiere am Versuchstag selbst in zufälliger Reihenfolge das jeweilige Röntgenkontrastmittel erhielten. Die Gruppen zu je n=8 Schweinen erhielten entweder Iodixanol oder Iopromid.

Das Behandlungs- und Messprotokoll selbst dauerte jeweils 50 Minuten und war hochstandardisiert in Bezug auf die Gabe des Röntgenkontrastmittels und den Messzeitpunkten nach der Gabe, um eine ideale Vergleichbarkeit zwischen den Tieren und den Gruppen zu ermöglichen.

Das Protokoll umfasste insgesamt zehn Boli RKM (Röntgenkontrastmittel), jeweils alle fünf Minuten. Je nach Gruppe wurde entweder der Wirkstoff Iopromid (Ultravist-370™, Bayer), ein nicht-ionisches, niedrig-osmolares Kontrastmittel (LOCM) oder Iodixanol (Visipaque 320™, GE Healthcare), ein nicht-ionisches, iso-osmolares Kontrastmittel (IOCM) via Katheter in die suprarenale Bauchorta appliziert. Da die Nierenschädigung nicht mit dem Volumen des RKM sondern eher mit der Menge an gegebenem Jod korreliert,^{140,141} mussten Jod-äquivalente Dosen gegeben werden,¹⁴² sodass das Volumen der Boli zwischen den Gruppen unterschiedlich war: Ein Bolus des iso-osmolare Iodixanol mit ca. 290 mOsm/kg H₂O setzte sich aus 5 ml Iodixanol zusammen, wohingegen das niedrig-osmolare Iopromid – mit einer höheren Osmolalität als Blut – in einer Dosierung von 4,32 ml Iopromid pro Bolus appliziert wurde. Diese Boli wurden mit einer ungefähren Rate von 10 ml/sec gegeben.

Direkt im Anschluss an jeden einzelnen Bolus wurde der Katheter mit wenigen Millilitern isotonischer NaCl-Lösung (NaCl 0,9%, B. Braun) durchgespült, um sicher zu gehen, dass der gesamte Bolus den Kreislauf des Tieres erreichen würde.

Das Messprotokoll, das zwischen den einzelnen Röntgenkontrastmittelgaben lag, enthielt eine kontinuierliche Messung des O₂-Partialdruckes im Übergang Nierenrinde/Nierenmark über eine Clark-Sonde, eine viermalige Ultraschall-Untersuchung (vor dem ersten, nach dem ersten, nach dem fünften und nach dem zehnten Bolus) mit Aufnahme von Fluss-Spektren und einer Gabe von Ultraschall-Kontrastmittel mit Aufzeichnung der Bolusgabe als DICOM-Rohdatei zur postinterventionellen Auswertung sowie nach jeder Messung die Abbildung des Sauerstoffverbrauchs an der Oberfläche der Niere mithilfe einer sauerstoffsensiblen Folie (Presens GmbH, Regensburg). Außerdem wurden bei makroskopisch sichtbaren Veränderungen an der Oberfläche der Niere Fotografien angefertigt und die Veränderung im Protokoll vermerkt. Zuletzt wurden beide Nieren entnommen (unter Markierung der Seiten), in Formaldehyd 4% fixiert und zur histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchung in ein spezialisiertes Labor eingeschickt, bevor die Euthanasie des Tieres mit einer Überdosis Kaliumchlorid (7,45%) durchgeführt wurde.

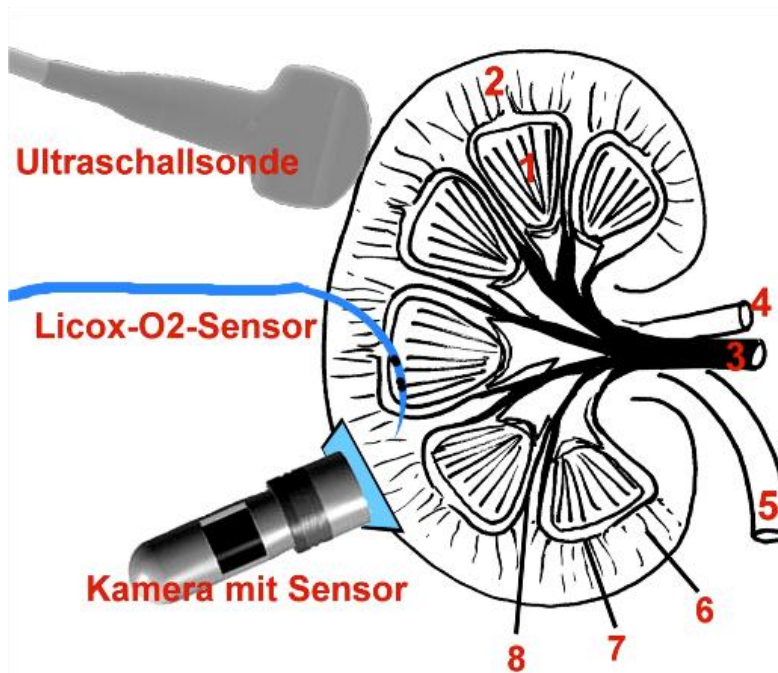


Abbildung 12: Angewendete Messtechnik an der Niere; 1 Nierenmark, 2 Nierenrinde, 3 Arteria renalis, 4 Vena renalis, 5 Ureter, 6 Interlobulärarterie, 7 Bogenarterie, 8 Interlobärarterie.



Abbildung 13: Niere nach der Explantation direkt vor Fixierung in Formaldehyd 4%

2.2.6 Protokoll und Methodik der Messungen

2.2.6.1 RI-Messungen

Dank der bekannten Vorteile von Ultraschalluntersuchungen (nicht-invasiv, günstig, reliabel, hochsensitiv, nebenwirkungsarm) wird schon lange der B-Mode Ultraschall zur Untersuchung der Nierenmorphologie mit Beurteilung der parenchymalen Echogenität und um Raumforderungen zu erkennen im klinischen Alltag eingesetzt.

Jedoch ist die diagnostische Validität von Größenveränderungen der Niere und parenchymaler Echogenitätsveränderungen für viele Nierenerkrankungen umstritten, so z.B. auch für das akute Nierenversagen. Der Color und Power Doppler Ultraschall hingegen ermöglichen die qualitative und quantitative hämodynamische Untersuchung der renalen Gefäße durch die Analyse der intrarenalen arteriellen Doppler-Wellenform. Zur Differenzialdiagnostik verschiedener Nierenerkrankungen wurde somit der Parameter Resistive Index (RI), der über den Interlobararterien bestimmt wird, vorgeschlagen. Der Resistive Index, oder auch Pourcelot-Index genannt, gehört zu den sensitiveren Parametern, wenn es um die Untersuchung von pathologischen Veränderungen des renalen Blutflusses geht.^{143,144}

Initial wurde der Index eingeführt, um nicht-invasiv festzustellen, ob ein Nierentransplantat abgestoßen wurde. Er wird mit folgender Formel berechnet:¹⁴⁵

$$\frac{\text{peak systolic velocity} - \text{end diastolic velocity}}{\text{peak systolic velocity}}$$

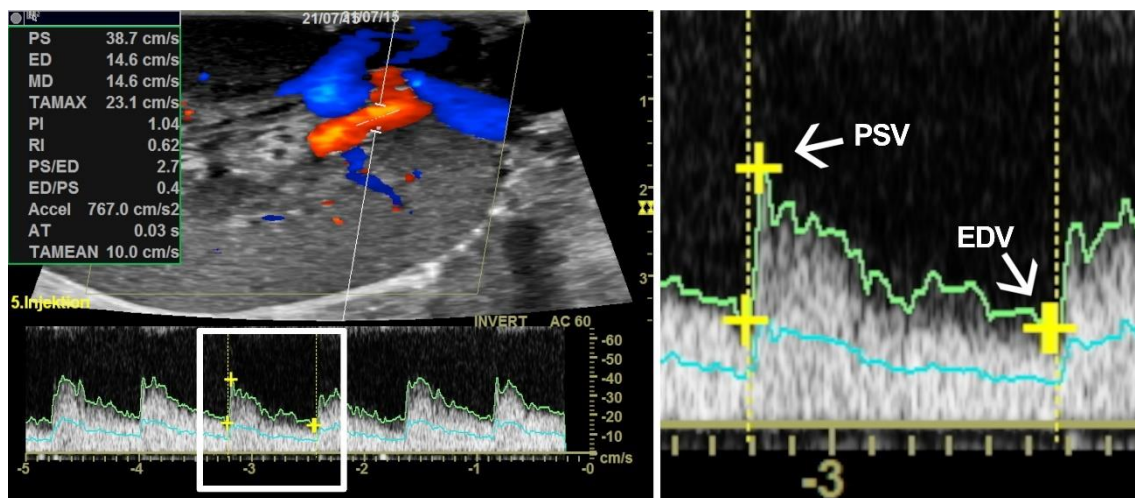


Abbildung 14: Darstellung des Flusspektrums und entsprechende Berechnung des RI beispielhaft am Tier Iopromid 6 nach dem zehnten Bolus Röntgenkontrastmittel.

Allerdings ist zu beachten, dass der renal Resistive Index (RRI) neben pathologischen intrarenalen vaskulären Prozessen auch systemische vaskuläre Faktoren und hämodynamische Faktoren (wie zum Beispiel den zentralen Pulsdruck sowie die systolische und diastolische Doppler Fluss-Indices¹⁴⁶) abbildet (s. Abb. 14). Gleichzeitig kann der RRI die Pulsatilität in renalen Arterien abbilden und somit für die frühe Detektion von renalen mikrovaskulären Schäden nützlich sein. Insgesamt ist das Zusammenspiel der systemischen Hämodynamik und der Zirkulation in den Nieren ein

komplexes physiologisches Phänomen, das immer als Ganzes und in der Interaktion betrachtet werden muss.¹⁴⁷

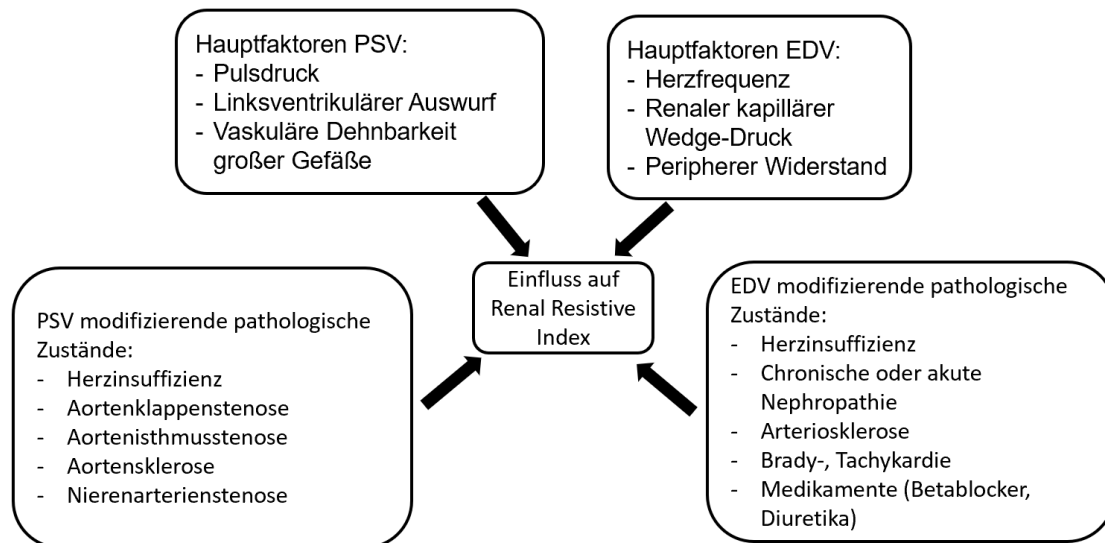


Abbildung 15: Einflussfaktoren auf den Renal Resistive Index (RRI).¹⁴⁸

Im klinischen Alltag kann mit dem RRI bei Intensivpatienten eine persistierende akute Niereninsuffizienz von einer transienten unterschieden werden. Der RRI stellt hier im klinischen Setting einen Prognosefaktor für die ANV-Reversibilität dar und kann sehr früh vorhersagen, inwieweit der Schaden langfristige oder kurzfristige Auswirkungen hat.^{148–150}

Außerdem liefert der RRI reliable Aussagen zu einer Vielzahl von Nierenerkrankungen unterschiedlichster Genese: Parenchymale Nephropathien, ANV, CNV, obstruktive Urolithiasis, Transplantniere, diabetische Nephropathie, Zirrhose und hepatorenales Syndrom.^{143,151,152}

Der renale RI spielt eine entscheidende Rolle in der Differentialdiagnose zwischen den zwei häufigsten Typen des akuten Nierenversagens: prärenales und intrarenales ANV. Wie bereits erwähnt ist erstere durch eine allgemein reduzierte Nierenperfusion gekennzeichnet, wobei diese Art des ANV meist leicht zu beheben ist, zweiteres hingegen durch einen direkten Schaden des renalen Parenchyms mit Tendenz zur Persistenz der Schäden. Ein erhöhter intraparenchymaler $RI > 0,75$ tritt bei 91% der Patienten mit intrarenalem ANV auf, wohingegen bei prärenalem ANV nur 20% erhöhte RI-Werte zeigen.¹⁵³

Die Messung des RI erfordert einen sorgfältigen Einsatz des Ultraschallkopfes, v.a. bezogen auf die Platzierung des Ultraschallkopfes, so dass das Gefäß in einem Winkel von 30-60° angeschallt wird. Empfehlenswert ist die Benutzung eines Hochfrequenzultraschallkopfes. Ein Power Doppler sollte angewendet werden um das entsprechende Gefäß korrekt anzuschallen. Vor kurzem gab es Bemühungen die Winkelabhängigkeit zu vermeiden, indem moderne digitale Fluss-Modalitäten wie der B-Flow verwendet wurden, die die Darstellung kleinster Gefäße ohne Flussartefakte erlaubt. Viele Studien haben verifiziert, dass die Mittelung von drei bis fünf wiederholte RI Messungen verlässliche und reproduzierbare Ergebnisse erbringt.¹⁵⁴

Heutzutage wird die Messung des RI in allen Ultraschallgeräten automatisch integriert und führt somit zum idealen Fluss-Spektrum.

Ein standardisiertes Untersuchungsprotokoll, zur korrekten Durchführung einer RI-Messung war für unsere Studie vorgesehen: Der erste Schritt bestand darin, ein passendes und korrektes B-Mode Fenster mit der genauen Einstellung des Fokus and Gains zu detektieren. Im Anschluss daran wurde der Color Mode geöffnet, sodass die Doppler Analyse vereinfacht werden konnte und um die Sensitivität und die Frame Rate zu verbessern. Mit dem Hinzunehmen des PW-Dopplers (*pulsed wave Doppler*) wurde das Probenvolumen über dem Lumen des Interlobargefäßes platziert und die Geschwindigkeits/Zeit-Kurve aufgenommen. Es sollte eine Probe der Größe 1-2 mm verwendet werden, passend für Interlobararterien, damit Artefakte vermieden werden. Wie schon für den Farbdoppler so sollte auch für den PW-Doppler eine sorgfältige Einstellung gewählt werden: Pulse-Repetition-Frequency (PRF) 1,5-3 kHz, gain, depth, filter wall und Dopplerfrequenz. Dies ist entscheidend, um eine korrekte speed-time Kurve zu erhalten. Gemessen wurde die Peak Systolic Velocity (PSV) und die end diastolic velocity (EDV), diese wurden dann gemäß der Formel für den renalen RI verrechnet. Es sollten an mehreren Stellen die Parameter für die Berechnung des RI aufgenommen und dann das arithmetische Mittel gebildet werden, sodass reproduzierbare und untersucherunabhängige Werte erhalten werden. Die Messorte waren entweder die Aa. arcuatae an der corticomedulären Parenchymgrenze oder die Aa. interlobares in den Markpyramiden.

Der Normwert für den RI beträgt bei Menschen 0,5–0,7.¹⁵⁵ Bei Erwachsenen wird ein RI-Wert <0,70 als normal betrachtet, während bei Neugeborenen und Kindern bis zu 6 Monaten ein RI>0,7 nicht unbedingt als pathologisch gilt.¹⁵⁶

Unser Messprotokoll beinhaltete, wie oben bereits beschrieben, vier Ultraschalluntersuchungen zur Bestimmung des Resistive Index.

Die Ultraschalluntersuchungen fanden nach oben beschriebenem Vorgehen einmal vor der Gabe von Röntgenkontrastmitteln statt zur Ermittlung des Baseline-Wertes. Die anderen Messungen fanden direkt im Anschluss an den ersten Bolus, den fünften und den letzten (zehnten) Bolus statt. Ziel war es, bei jeder Messung fünf optimale Fluss-Spektren zu erhalten, wobei jedes Spektrum für eine Zeitspanne von 10-20 Sekunden aufgezeichnet wurde.

Alle Ultraschalluntersuchungen wurden mit einem high-end Ultraschallgerät (LOGIQ E9, GE) und einem hochauflösendem Schallkopf (6-15 MHz, 6-9 MHz, LOGIQ E9, GE, Milwaukee, USA) durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden von einem sehr erfahrenen Ultraschalluntersucher (20 Jahre, >3000 Ultraschalluntersuchungen pro Jahr) beaufsichtigt. Die akquirierten Ultraschallaufnahmen wurden digital als anonymisierte DICOM-Rohdatei für die verblindete Auswertung aufgezeichnet.



Abbildung 16: Platzierung des Ultraschallkopfes intraoperativ

Zur Aufzeichnung der Daten wurde der Ultraschallkopf auf den Übergang des renalen Parenchyms, Medulla und Kortex platziert, so dass die Aa. arcuatae oder interlobares geschallt werden können, die sich am Übergang von Kortex und Medulla sowie seitlich der Pyramiden befinden. Zuvor wurden die Nieren auf vorher bestehende Areale untersucht, wo sich eine verminderte Perfusion, relevante verengte Arterien oder venöse Stauungen befanden, die eine Kontraindikation für die Messung des RI in diesem Bereich bedeutet hätten. Um die Lokalisation eines infrage kommenden Gefäßes zu ermitteln, konnte das Dopplersignal als ein farbkodiertes Bild in Echtzeit

dargestellt werden. Um mögliche Gefäßveränderungen in der Niere zu detektieren wurden die Puls-Repetition-Frequency, Colorgain und Wallfilter entsprechend angepasst. Die Messungen des RI wurden simultan zur Gabe des Röntgenkontrastmittels aufgezeichnet (Baseline, nach der ersten, fünften und zehnten Gabe) und wurden direkt nach Bolusgabe fortgesetzt dokumentiert, bis die fünf Fluss-Spektren erhalten werden konnten.

Die Fluss-Spektren wurden als DICOM Daten digital aufgezeichnet, was wiederum die winkelkorrigierte Analyse der hämodynamischen Parameter, der Hauptnierengefäße, Segmentarterien und sogar der kortikalen Gefäße erlaubte. Da *in vitro* Studien nicht den gesamten Kontext der funktionellen Interrelationen der renalen Prozesse reproduzieren können und weil es extreme funktionelle morphologische Unterschiede der Nager- und humanen Nieren gibt, wurde das Experiment wie bereits in der Einleitung dargelegt, *in vivo* an Hausschweinen (Deutsche Landrasse, *Sus scrofa domesticus*) durchgeführt.

Für die Untersuchung wendeten ein hochauflösendes Ultraschallgerät und die Gabe von Röntgenkontrastmittel in einer hochstandardisierten Weise in die suprarenale Aorta an. Mit dem offen chirurgischen, transperitonealen Zugang war es uns möglich, die Ultraschalluntersuchungen fast artefaktfrei direkt auf dem Nierenhilus mit dem Ziel die hämodynamischen Flussparameter darzustellen und den Effekt von RKM auf die renale Makro- und Mikrozirkulation in einem *in vivo*-Setup zu untersuchen.

2.2.6.2 Kontrastmittel-Ultraschall

Methodik und Anwendung

Mit der Möglichkeit die Gewebepfusion, das entspricht dem Blutvolumen pro durchblutetes Gewebe (ml/min/g), abzuschätzen, ergibt sich ein unersetzlicher Schätzfaktor der Funktionalität und Integrität eines Gewebes. Es gibt verschiedene Parameter, die mit der Gewebepfusion in Zusammenhang gebracht werden: Blutgeschwindigkeit (cm/s), Blutfluss (cm^3/s), fraktionelles vaskuläres Volumen (Blut pro Gewebevolumen). Es gibt sehr teure, zeitaufwändige, nebenwirkungsbelastete und/oder komplexe Techniken um die Gewebepfusion zu bestimmen, so zum Beispiel Laser Doppler¹⁵⁷, CT, MR¹⁵⁸, SPECT, PET¹⁵⁹ (radioaktive Strahlung und

Tracer). Farb- und Power-Doppler werden im mikrovaskulären Bereich durch den geringen Durchmesser (<2 mm) limitiert.

Ein neueres Verfahren ist der sogenannte kontrastmittel-gestützte Ultraschall (CEUS, engl. *contrast-enhanced ultrasound*), der eine Reihe von Vorteilen gegenüber älteren, oben genannten Verfahren bietet.^{160,161} Ultraschall-Kontrastmittel-Untersuchungen sind sowohl für die Makro- als auch Mikrozirkulation aufschlussreicher: einerseits kann die TIC (*time-intensity curve*) in einer ROI (*region of interest*), wie z.B. Tumor, Myokard, Gehirn nach einer Bolus-Injektion beurteilt werden, andererseits ist auch die Zeit, die die Mikrobläschen benötigen, um ein bestimmtes Gefäßbett zu durchqueren, aufschlussreich.¹⁶²

Nach der Einführung der ersten Ultraschall-Kontrastmittel aus mit Luft gefüllten Mikrobläschen, revolutionierte sich der Gebrauch des Doppler-Ultraschalls, da die Mikro- und Makrovaskularisation in verschiedenen Geweben unter anderem zur Identifizierung bzw. Quantifizierung verschiedener Leber-¹⁶³, Milz-¹⁶⁴ und Nierenveränderungen durch die Analyse der Echo-Signal Intensität verwendet werden konnte. Weiterhin ist die strahlenfreie Diagnostik von vesiko-urethralem Reflux bei Kindern und die Darstellung biologischer Prozesse mit Tumor-spezifischen Mikrobläschen möglich.¹⁶⁵

Die Ultraschall-Kontrastmittel bestehen aus gasgefüllten Mikrobläschen, die im Durchmesser zwischen 2 bis 6 µm variieren, sie sind also sogar ein wenig kleiner als Erythrozyten. Chemisch ist die Hülle aus biologisch kompatiblen Materialien wie Proteinen, Lipiden und anderen Biopolymeren zusammengesetzt. Die das Gas umgebende Hülle wiederum besteht aus entweder steifen (z.B. denaturiertes Albumin) oder flexibleren (Phospholipide) Materialien und ist 10-200 nm dick. Gase mit hohem molekularem Gewicht und von niedriger Löslichkeit (Perfluorocarbon oder Sulfurhexafluoride) erhöhen die Stabilität der Mikrobläschen im peripheren Kreislauf. In der Praxis wird das KM entweder als Bolus oder als gleichmäßige Infusion gegeben, sodass eine Plateau-Konzentration entsteht. Je nach Gewebe zeigen die Bläschen ein unterschiedliches Verteilungsmuster, sind nur auf das Blut-Kompartiment beschränkt, und werden nach 10-15 Minuten abgebaut und biliär oder renal ausgeschieden. Das Gas wird über die Lungen abgegeben.¹⁶⁵

Anwendung an der Niere

Eine der ersten klinischen Anwendungen fand die CEUS-Technik in der Beurteilung der renalen größeren Gefäße. Weiterhin werden die verschiedenen CEUS-Parameter validiert, sodass Raumforderungen der Niere auf nicht-invasive Arte und Weise differenziert werden können und sogar zwischen den verschiedenen Nierenzellkarzinomen unterschieden werden kann. Außerdem stellt CEUS eine gute Alternative zum CT in der Tumordiagnostik für Patienten mit Nierenversagen und erhöhten Kreatininwerten dar.¹⁶⁵

Nierenzellkarzinomdiagnostik: In einer neueren Studie von 2016 gelang es den Autoren, anhand der TIC-Analyse verschiedene CEUS Parameter (z.B. PI und time-to-80% washout) das Nierenzellkarzinom zu subtypisieren.¹⁶⁶ Bei der Diagnostik und Prognose von Invasivität und Staging von Nierenzellkarzinomen werden momentan CEUS-basierte Parameter, so zum Beispiel peak signal intensity, time to peak (TTP), rise time (RT), and mean transit time (MTT)) evaluiert.^{167,168} Auch bei der präoperativen Diagnostik von Nierenzellkarzinomen könnte CEUS in Zukunft eingesetzt werden, da die TIC je nach Art des Karzinoms ein unterschiedliches Verhalten und unterschiedliche Parameterwerte zeigt.¹⁶⁹

Time-Intensity-Curve (TIC) – Analyse

In unserem Protokoll wurde die Untersuchung mittels Ultraschallkontrastmittel nach der ersten, fünften und zehnten RKM-Gabe durchgeführt. Zunächst wurde der Schallkopf auf der Oberfläche der Niere so platziert, dass ein Schnitt durch die Niere bis zum Hilus dargestellt wurde. Dann wurde ein Bolus von 2,4 ml Sulfohexafluorid-Mikrobläschen (SonoVue®, Bracco, Italien) über die aortale Schleuse gegeben und mit 10 ml NaCl 0,9% nachgespült, um ein vollständiges Einschwemmen des Ultraschallkontrastmittels zu gewährleisten. Es wurden digitale DICOM bzw. die Rohdaten in Loops von mindestens einer Minute nach der Kontrastmittelgabe aufgenommen und an dem integrierten Computerarbeitsplatz der LOGIQ E9 (GE) nachträglich ausgewertet. Diesbezüglich wurden drei unterschiedliche Protokolle zur Auswertung des Time-to-Peak (TTP) angewendet und ausgewertet (s. Protokolle unten).

Die Kontrastmittel-Intensität innerhalb von ROI wurde anhand der über die Pixel der ROI gemittelten Graustufenwerte vom Ultraschallsystem automatisiert berechnet und als Zeit-Intensitäts-Kurve (engl. *Time-Intensity-Curve*, TIC) dargestellt. Der Ultraschallkontrastmittelbolus wurde unmittelbar nach dem ersten, fünften bzw.

zehnten Röntgenkontrastmittelbolus, nachdem die RI-Bestimmung abgeschlossen war, appliziert; daher geben die ausgewerteten Time-To-Peak (TTP)-Werte einen Hinweis auf die Beeinflussung der lokalen Nierendurchblutung.

Damit ist es möglich das Einstromverhalten des Ultraschallkontrastmittels in die verschiedenen Gefäßstrukturen der Niere bis zu den absteigenden Vasa recta zu analysieren. Aa. arcuatae konnten in der Regel identifiziert werden als jene Gefäße, aus denen die senkrecht zur Nierenoberfläche emporstrebenden Aa. corticalis radiatae hervorgingen bzw. wo das Ultraschallkontrastmittel nach der Bolusgabe zuerst auftauchte.

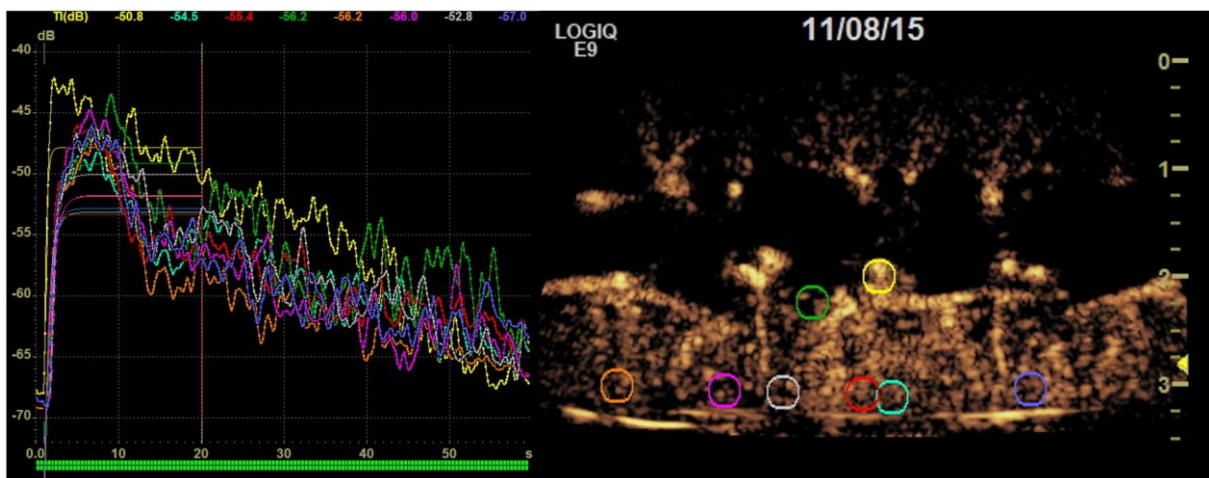


Abbildung 17: Links: Time-Intensity-Curves der entsprechende ROI. Rechts: Platzierung der runden ROI (ROI-Protokoll III). Beispielhaft Tier Iodixanol 8, nach der zehnten RKM-Gabe.

Orientiert an dynamischen und anatomischen Markern wurden insgesamt drei verschiedene Protokolle zur Platzierung der Regions of Interest (ROI) angewendet:

TIC-Analyse I – 0,5 cm große, runde ROI, rein anatomisches Vorgehen

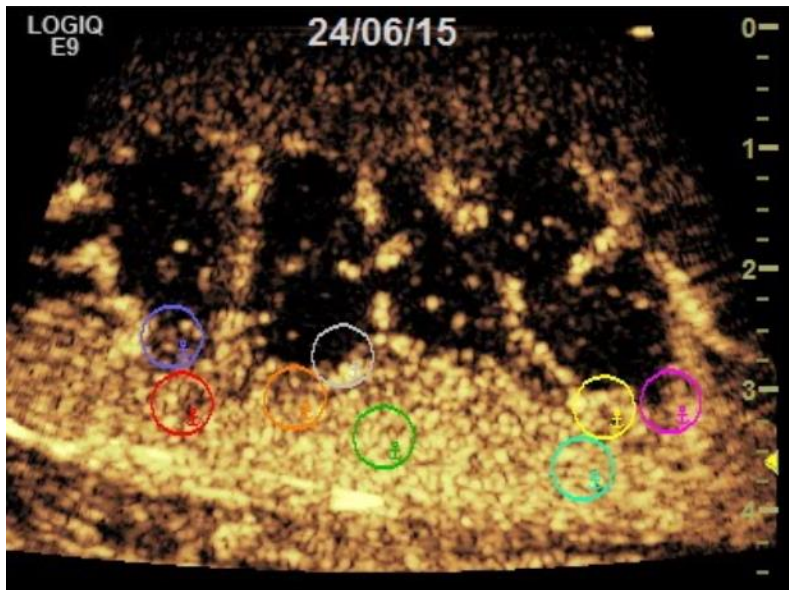


Abbildung 18: TIC-Analyse I, rein anatomisch, größere ROI-Kreise

In der ersten Analyse (TIC-Analyse I) haben die runden ROI einen relativ großen Durchmesser (0,5 cm), diese sind einerseits zwar weniger anfällig gegen nicht ausgeglichene Bewegungen der Niere bzw. des Schallkopfs, dafür vermitteln sie ein wenig detailliertes Bild einzelner mikrovaskulärer Strukturen. Die Setzung der ROI erfolgte gemäß folgendem Protokoll: deutlichste A. arcuata/Segmentarterie (gelb), drei ROIs kortikale, zufällig und parallel zur Nierenoberfläche (hellblau, rot, grün), äußerer medullärer Anteil (orange, pink), medulläre Papillenspitze (grau, blau).

TIC-Analyse II – freie, flächige ROI, adaptiert anatomisches Vorgehen

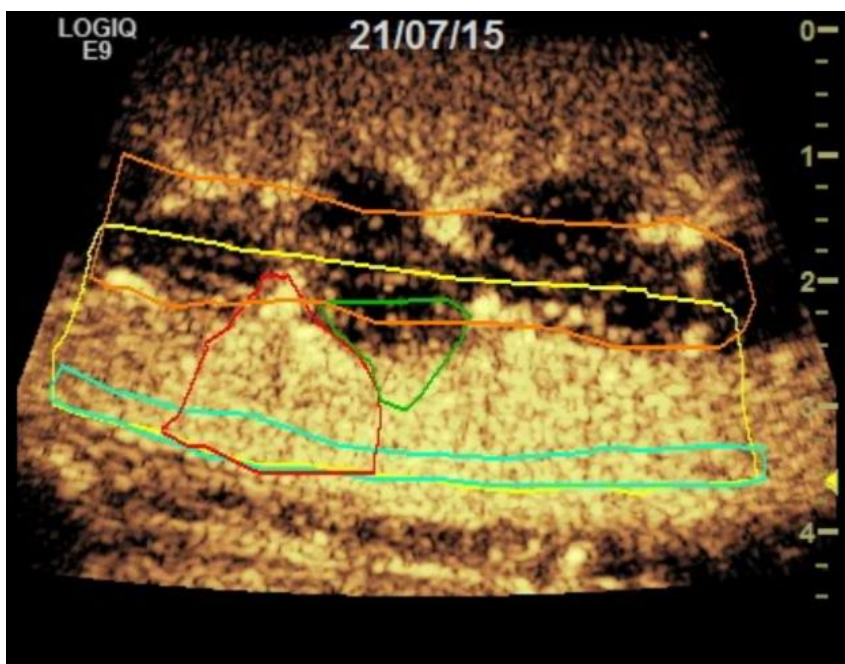


Abbildung 19: TIC-Analyse II - manuell geformte ROI.

In der TIC-Analyse II kommen manuell geformte ROI zum Einsatz, die sich der Nierenstruktur genauer anpassen und ein gesamtes Gefäßbett zeigen sollen. Der erste ROI mittelt die Intensität des Ultraschallkontrastmittels (US-KM) über eine gesamte Hälfte der Niere, die Aa. arcuatae derselben Hälfte gerade noch eingeschlossen (gelb). Ein weiterer ROI (hellblau) bildet die komplette aufgezeichnete Nierenrinde ab, sodass ein über den kompletten oberflächennahen Kortex eine gemittelte Dichte erhalten wird. Der rote ROI umfasst das gesamte Einstromgebiet der Aa. arcuatae mit den daraus abgehenden Aa. corticales radiatae (rot). Dazu kompatibel wird in direkter Nachbarschaft ein medulläres Segment zu einem ROI zusammengenommen (grün). Abschließend wird noch ein ROI im mittleren, die größeren Gefäße (Arterien und Venen) enthaltenden Bereich gesetzt, sodass an dieser Stelle einerseits das arterielle Anfluten des US-KM beobachtet werden kann, andererseits das venöse Abfluten nach Passage des gesamten renalen Gefäßbettes.

TIC-Analyse III – kleinere, runde ROI, dynamisch/anatomisches Vorgehen

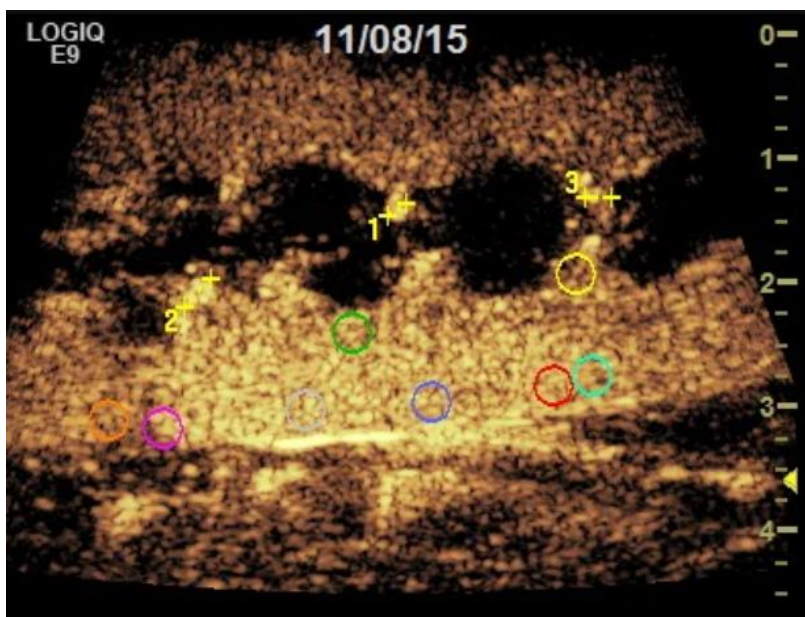


Abbildung 20: TIC-Analyse II, kleinere ROI, nach Dynamik und Anatomie + Durchmesser der Segmentarterien

In der nächsten TIC-Analyse wurden kleinere Kreise gewählt, sodass das Gebiet genauer eingegrenzt werden konnte, die Aufnahmen aber anfälliger für Nieren- und Schallkopfbewegungen waren, welche eventuell von der Bildstabilisierung nicht ausgeglichen werden können. In dieser Analyse wurde weiterhin der Durchmesser von drei verschiedenen ankommenden Segmentarterien ausgemessen. Die Setzung der

ROI folgte einem strikten Schema dynamischen und anatomischen Parametern folgend, der Ausbreitung des Ultraschallkontrastmittels bzw. den Gefäßen folgend. So wurde die in der Sequenz als erstes aufleuchtende A. arcuata/Segmentarterie ausgewählt (gelber ROI). Als nächstes sollte die zu dieser A. arcuata zugehörige A. corticalis radiata aufleuchten – auch auf diese wurde ein ROI gesetzt (hellblauer ROI), direkt unter der Nierenoberfläche. In das peritubuläre Kapillarbett der zuerst markierten A. arcuata und der A. corticalis radiata, direkt neben dem hellblauen ROI wurde der dritte ROI platziert (rot). Etwa gleichzeitig leuchtet das Ultraschallkontrastmittel in den arteriolären, absteigenden Vasa recta auf, hier wurde ebenfalls ein ROI platziert (grün). Diese ROI befinden sich somit alle in ein und demselben sequenziell auftauchendem Gefäßbett der zuerst markierten A. arcuata.

Weitere vier ROI wurden dann über dem Nierenkortex nahe der Nierenoberfläche platziert, um so mögliche sektorielle Perfusionsveränderungen aufzeigen zu können.

Lumenanalyse der Blutgefäße

Nach dem ersten, fünften und zehnten Bolus wurden die Gefäßdurchmesser von drei verschiedenen Aa. arcuatae zufällig ausgewählt und mit der Messskala der Software der Gefäßdurchmesser vermessen.

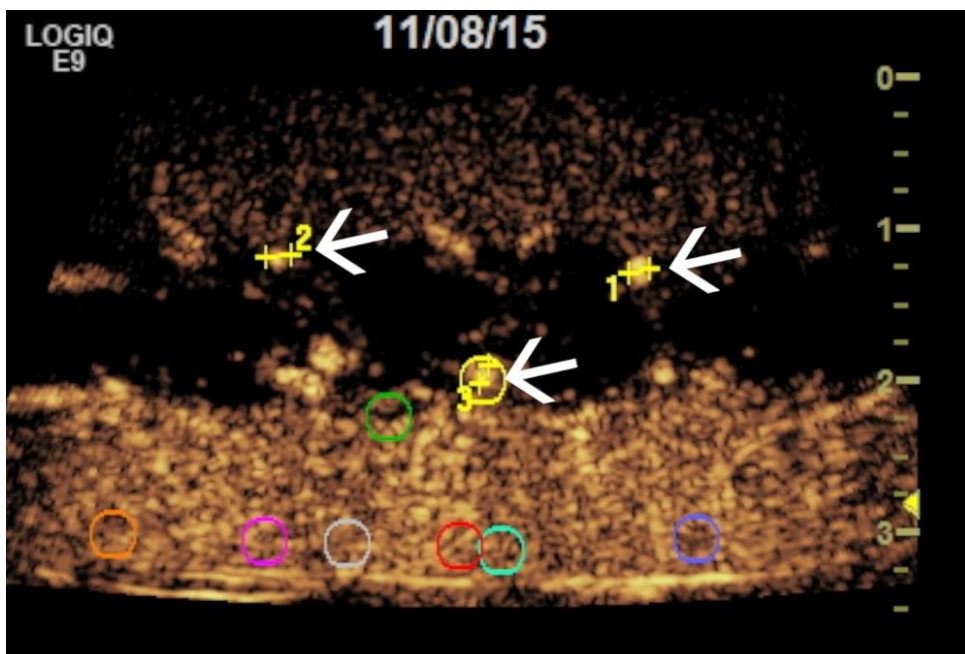


Abbildung 21: Mit → (1, 2, 3) markiert die drei zufällig ausgewählten und mit der Messskala der Software vermessen. Vermessen wurde unter anderem auch die zuerst auftauchende A. arcuata (entsprechend dem ROI II Protokoll).

2.2.6.3 O₂-Fluoreszenz-Technik

Vor der ersten und nach jeder weiteren Gabe des jeweiligen Röntgenkontrastmittels erfolgte für 20 Sekunden alle 2 Sekunden die indirekte Messung der Perfusion des subkapsulären Kortex über eine sauerstoffsensible Sensorfolie.

Ein von der Firma Presens GmbH, Regensburg entwickelter VisiSens Prototyp zur Fluoreszenzmikroskopie mit USB-Anschluss wurde zur Bildgebung der fluoreszierenden, sauerstoffsensiblen Folie angewendet. Das Mikroskop besteht aus einer Farbkamera, einer LED-basierten Lichtquelle zur Exzitation der Fluoreszenzfolie, einem optischen Filter und einer Linse, die dem Sensor eine Abbildungsfläche von ca. 15 x 12 mm erlaubt.¹⁷⁰

Das Mikroskop kann so einfach mit der Hand gehalten werden, da es ähnliche Ausmaße wie ein Ultraschallkopf aufweist (ca. 10 x 3,8 cm). Die Bilder wurden mit einem 1,3 Megapixel (1280 x 1024) Farbchip aufgenommen. Die Reaktion des Sensors besteht aus einem Indikatorsignal und einem Referenzsignal. Eine Messung der Wellenlängenverhältnisse wurde ausgeführt, indem das Indikatorfarbsignal im roten Kanal des RGB-Chips und das Signal der Referenzfarbe im grünen Kanal detektiert werden. Folglich wurde ein einziges Bild erhalten, welches das geeichte Signal $R = \text{rot/grün}$ des Sauerstoffsensors enthält. Dieses Verhältnis R konnte mithilfe eines bekannten Sauerstoffpartialdrucks in einer Kalibrierungskammer in einen linearen Zusammenhang gebracht werden. Die nicht-toxische Sauerstoffsensorfolie (Sensor Prototyp, PreSens GmbH, Regensburg) wurde passenderweise eingesetzt.^{170,171}

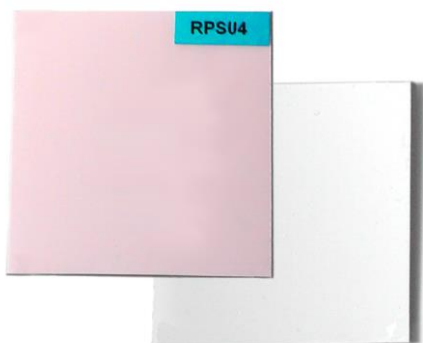


Abbildung 22: Sensorfolie SF-RPSu4 (PreSens - Precision Sensing GmbH, Regensburg)

Der Sensor funktioniert nach dem photophysikalischen Effekt, der "Quenching der Fluoreszenz" genannt wird, wo Sauerstoff reversibel die Fluoreszenzintensität einer entsprechenden Indikatorfarbe (Polymerschicht) reduziert. Diese Schicht stellt den

sensitiven Teil der Sensorfolie dar und ist auf einer durchsichtigen Polyestergrundlage fixiert. Diese Grundlage fungiert außerdem als eine Barriere gegen Umgebungssauerstoff. Gleichzeitig kann die Sensorschicht durch die durchsichtige Trägerschicht hindurch angeregt und dabei sichtbar für das Kameramikroskop gemacht werden. Die Sensorschicht selbst besitzt eine poröse Polymerstruktur, in der sich die Indikatorfarbe immobilisiert befindet, wobei das Polymer selbst für Sauerstoff durchlässig ist. Folglich bildet sich ein Gleichgewicht der Sauerstoffpartialdrücke im zu untersuchenden Objekt (d.h. Gewebe), da es sich in direktem Kontakt befindet.

Für die Messung wird der Sensor mit Sauerstoff aus der umgebenden Atmosphäre aufgeladen und die Abgaberate wird direkt nach Applikation des Sensors auf das Gewebe gemessen. Der geladene Sauerstoffsensoren gibt dann das Sauerstoffreservoir abhängig vom Verbrauch des Gewebes ab. Aufgrund der Sauerstoffundurchlässigkeit des Polyester-Träger wird der Sensor während der Messung durch den Umgebungssauerstoff nicht beeinflusst. Auf diese Weise kann die Sauerstoffabgabe im zeitlichen Verlauf gemessen werden. In der Auswertsoftware wird dann die sauerstoffabhängige Sensorreaktion gegen den zeitlichen Verlauf aufgetragen (s. Abb. 23).

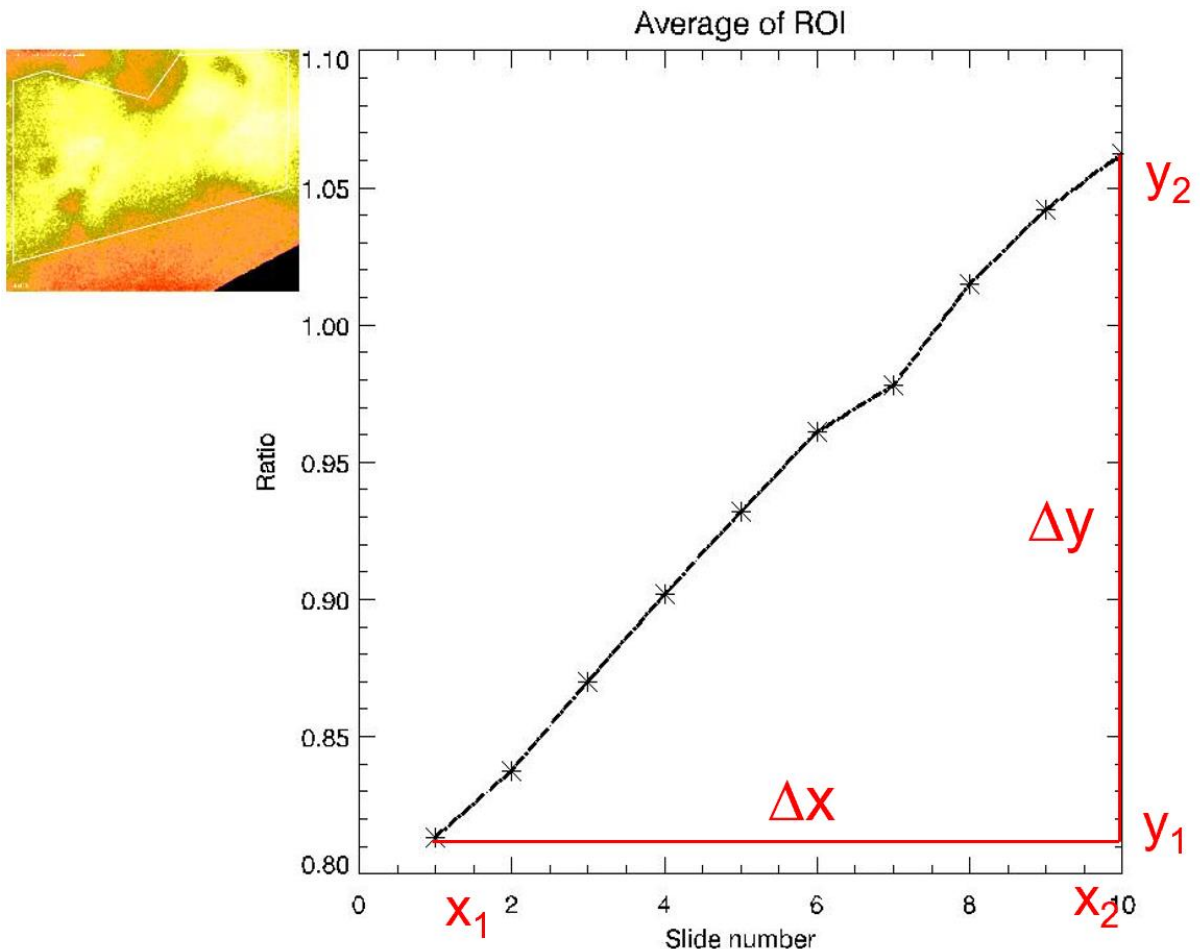


Abbildung 23: Beispielhaft Iodixanol 7 nach 8 RKM-Gaben. Analyse der Sauerstoffdarstellung in farblicher Darstellung und in Plotform. Dies ist eine zeitabhängige Sauerstoffänderung innerhalb der in der Farbdarstellung definierten Region (ROI). Auf der X-Achse sind insgesamt 10 Bilder aufgetragen, die im Abstand von jeweils zwei Sekunden (Beobachtungszeitraum insgesamt 20 Sekunden) mithilfe der Mikroskopkamera von der Sensorfolie aufgenommen wurden. Die gesetzte ROI sollte nicht verschiedene Farbzonen enthalten, da diese eine unterschiedliche Sauerstoffsättigung indizieren. Nicht die absolute Sättigung innerhalb der Sensorfolie, sondern die Sauerstoffverbrauchsrate des darunterliegenden Gewebes ist abgebildet. Entscheidend ist die Steigung: verminderte Perfusion → niedrige Sauerstoffsättigung im Gewebe → steil ansteigender Graph; Hohe Perfusion → hohe Sauerstoffsättigung im Gewebe → flach ansteigender Graph; Entscheidend ist nicht der Startpunkt, sondern vielmehr der Gradient/die Steigung des Graphen.

Die Steigung entspricht letztlich dem Flux, also der Geschwindigkeit der Entsättigung/Sauerstoffabgabe an das darunterliegende Gewebe. Die Steigung wird wie folgt berechnet:

$$m = \frac{\Delta y}{\Delta x} = \frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1}$$

Der von der Perfusion abhängige Parameter, der durch den Sauerstoffpartialdruck des Gewebes beeinflusst ist, welcher wiederum von der Perfusionsrate und dem Sauerstoffverbrauch des Gewebes abhängig ist, kann über die Steigung des Graphen berechnet werden. Vor Erhalt des Graphen muss eine ROI festgelegt werden, wobei

eine Zone mit der gleichen Farbdarstellung gewählt wird. Es wird für die Steigung weder ein definierter Startpunkt der Messung noch eine Kalibrierung bezüglich des Sauerstoffwertes benötigt aufgrund linearer Verhältnisse. Da die Gerotafaszie der Niere entfernt und bei jedem Tier die Niere annähernd identisch dargestellt wurde, muss auch hier in Bezug auf die zu überwindende Barriere für den Sauerstofffluss auf interindividuell gleiche Verhältnisse geschlossen werden. Aus diesem Grund sollte die Steigung einen validen und reliablen Parameter darstellen, um den Perfusionsstatus des subkapsulären Kortex einzuschätzen und die zwei Gruppen diesbezüglich zu vergleichen. Bei unserer Anwendung konnte mit der Messung direkt nach Aufbringen der Sensorfolie begonnen werden, da die Äquilibration nicht abgewartet werden sollte, da ja der Weg (Geschwindigkeit = Steigung) zum Sauerstoffgleichgewicht die interessierende Größe darstellt.

Die auf der Y-Achse dargestellte Ratio kann über die sogenannte Stern-Volmer-Gleichung in absolute O₂-Werte umgerechnet werden.

Mithilfe der Stern-Volmer-Gleichung wird in der physikalischen Chemie die Fluoreszenzintensität eines Fluoreszenzfarbstoffes vom Quencher (also vom Stoff, der die Fluoreszenz auslöscht) beschrieben, in unserem Fall O₂.

Ursprünglich wurde die Gleichung von Otto Stern und Max Volmer im Jahr 1919 beschrieben worden:¹⁷²

$$\frac{F_0}{F} = 1 + K_{SV} \cdot [Q]$$

F_0 stellt die Intensität des Fluorophors dar (in Abwesenheit des Quenchers), F die Intensität, wenn der Quencher vorhanden ist, $[Q]$ die Konzentration des Quenchers und K_{SV} die Stern-Volmer-Konstante.

$$F_0 = 0,85$$

$$F = (\text{Ratio}/1,71) - 0,15 \text{ (Ratio = Wert im Verhältnis zu einer festgelegten Größe)}$$

$$K_{SV} = 0,02693774$$

$[Q]$ ist in unserem Fall die gesuchte Größe = Konzentration vom Quencher/von O₂

Schlussendlich ergibt sich für unsere Untersuchung folgende Formel zur Berechnung der absoluten O₂-Konzentrationen im O₂-Sensor:

$$\left(\frac{0,85}{\frac{Ratio}{1,71} - 0,15} - 1 \right) \div 0,02693774 = [Q]$$

Letztlich sind diese möglichen Absolutwerte für unsere Art der Untersuchung nicht entscheidend, sondern vielmehr die Steigung (linear), da eine Äquilibration unseres Sensors mit dem Nierengewebe aufgrund der anderen durchgeführten Messungen an der Niere nicht abgewartet werden konnte, sondern nur der Flux (die Geschwindigkeit des Übergangs von Sauerstoff aus dem Sensor ins oberflächliche Nierengewebe) von Interesse war, um so indirekt auf den Sauerstoffbedarf, und somit wiederum indirekt auf die Perfusionslage rückzuschließen.

Ein höherer Flux, sprich eine steilere Steigung, entspricht schlussendlich einer schlechten Perfusion und/oder einem hohen Sauerstoffbedarf im darunter liegenden Gewebe.¹⁷³

2.2.6.4 Licox-Sonde

Die elektrochemische Reduktion von Sauerstoff war erstmals 1897 beschrieben worden. Die Messung von Gewebssauerstoffgehalt war schon 1940 möglich. 1954 wurde von Leland Clark die erste Membran Sauerstoff-Elektrode erfunden, womit er gleichzeitig auch Wegbereiter der modernen Blutgasanalysegeräte war.^{174,175}

Baumgärtel et al. zeigte bereits in Hunden mittels Sauerstoffelektroden, dass fast 50% aller gemessenen pO₂-Werte im Kortex zwischen 24-50 mmHg betrug.¹⁷⁶ Sandin et al. konnten bereits im Jahr 1991 zeigen, dass ein porzines Modell zur Untersuchung bezüglich Oxygenierung und kortikalem Blutfluss geeignet scheint.¹⁷⁷

Der flexible pO₂-Clark-Mikrokatheter wurde für die kontinuierliche Messung des Sauerstoffpartialdruckes in der kortikomedullären Region der Niere verwendet (Integra Neurosciences GmbH, Ratingen).^{178,179}

Das Monitoring des Nierengeweb-pO₂ speziell im kortikomedullären Übergang erfolgte Echtzeitaufnahme von pO₂-Werten, die über ein Licox-Gewebssauerstoff Monitoring System (Integra Neurosciences, Ratingen) gewonnen wurden. Die Lage des Mikrokatheters wurde ultraschallgestützt kontrolliert. Der Mikrokatheter wurde in der Niere durch einen Spezialisten - erfahren in der Platzierung von Mikrokathetern in Nierengewebe – mittels Kanüle (20-G-Katheter, Braunüle, G. Braun) eingebracht. Dies geschah nach der Methode von Lübbers:^{180,181} Der pO₂-sensitive Teil des Mikrokatheters (7,85 mm²) wurde dann ultraschallkontrolliert in der kortikomedullären

Region platziert. Der Mikrokatheter wurde mitsamt der Braunüle mit einer Annaht an der Nierenoberfläche vorsichtig fixiert, so dass der sensitive vordere Teil der Licox-Sonde korrekt zu liegen kam. Die Temperatur konnte bei unserem System voreingestellt werden und wurde entsprechend der über die von Seiten der Anästhesie eingebrachte Temperatursonde gemessenen Werte angepasst. Alle zehn Sekunden wurde vom Gerät ein pO_2 -Wert aufgezeichnet.

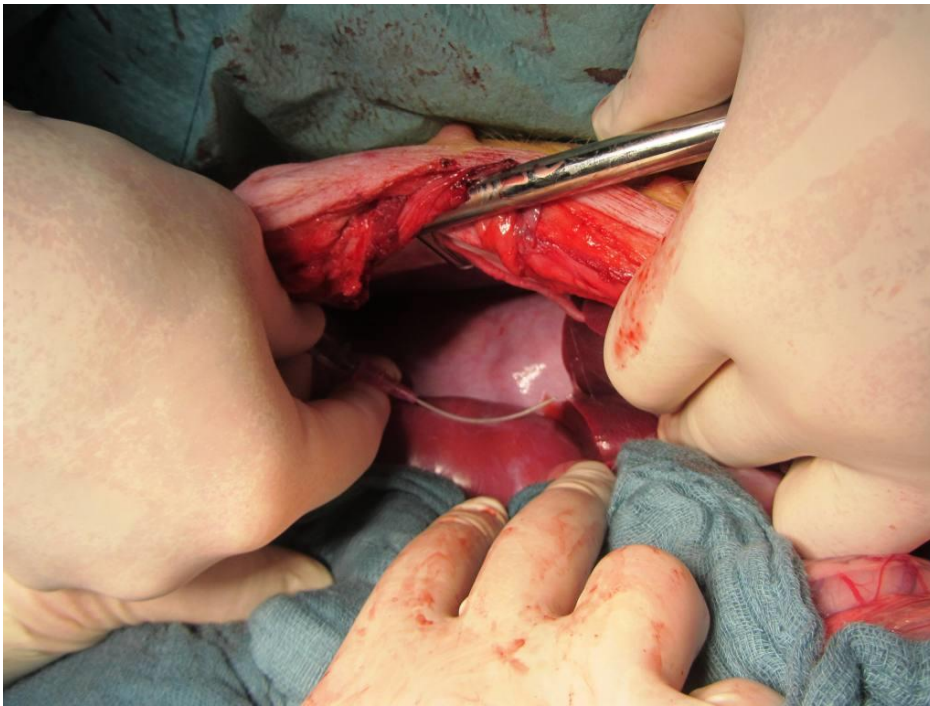


Abbildung 24: Darstellung der pO_2 -Sensors beispielhaft vor Einbringen in den Bereich des kortikomedullären Übergangs.

2.2.6.5 Exitus letalis und Nierenexplantation

Nach der zehnten Kontrastmittelinjektion und der letzten Serie von *in vivo* Messungen wurden beide Nieren explantiert und mit einem blauen Faden markiert (wie vorher festgelegt), so dass die *in vivo* Lage in der nachfolgenden histologischen Analyse festgestellt werden konnte. Von 15 Nieren wurden die versorgenden Gefäße nicht ligiert, so dass der Blutfluss frei aus den Organen heraus erfolgen konnte. Nach der Nierenexplantation wurden die Tiere mittels Kaliumchlorid-Injektion euthanasiert. Nach der Explantation wurden sofort Röntgenaufnahmen in einem Mammographiegerät und einem CT angefertigt.

3. Ergebnisse

Dies war nach bestem Wissen und Gewissen unsererseits die erste Studie, die die renale Makro- und Mikrovaskularisierung und Perfusion anhand eines bildgebenden Verfahrens am Großtiermodell (Hausschwein, Deutsche Landrasse) und in Echt-Zeit auswertet und Veränderungen im kortikalen und medullären Bereich der Niere untersucht und zwar multimodal mittels mehrerer Techniken zeitgleich bzw. nacheinander: Doppler-Ultraschall (RI), CEUS (*contrast-enhanced ultrasound*), pO₂-Katheter-Messtechnik, O₂-Fluoreszenz.

3.1 Systemische Hämodynamik (Herzfrequenz und Blutdruck)

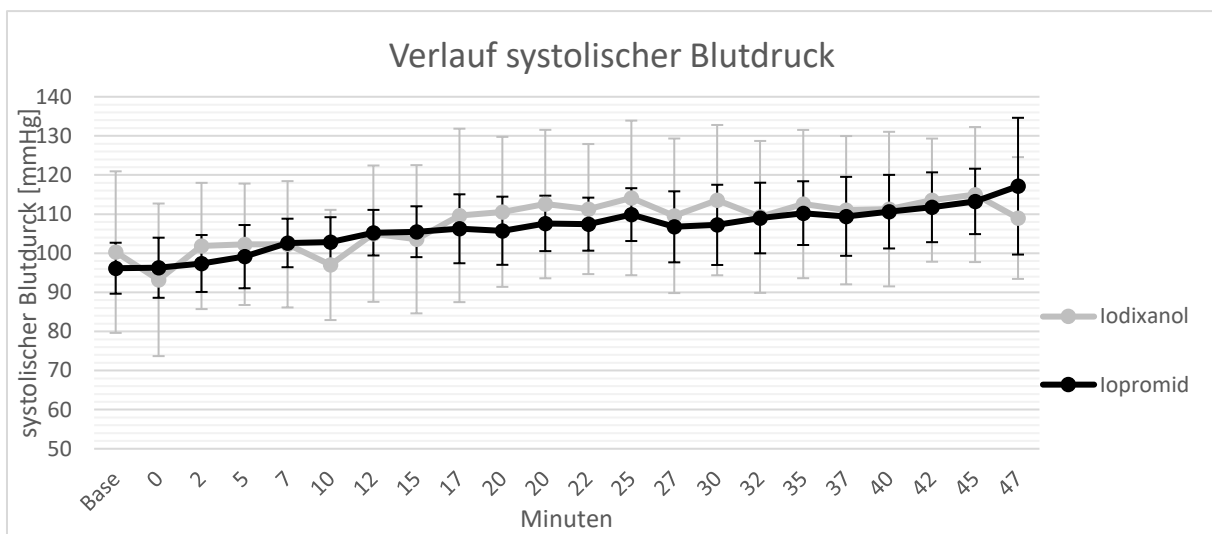


Abbildung 25: Der mittlere Verlauf der systolischen Blutdruckwerte beider Gruppen über die Anzahl der Injektionen.

Den systolischen Blutdruck über die Zeit für die einzelnen Tiere (bzw. über die Anzahl der Injektionen) zeigt Abbildung 26.

Bei der Betrachtung des Verlaufs des systolischen Blutdrucks zu den vier sonografischen Messzeitpunkten (ZB, Z5, Z25, Z47) zeigt sich ein signifikanter Effekt auf den Faktor „Messzeitpunkt/RKM-Gabe“ ($p < 0,001$), jedoch kein Effekt auf den Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ ($p = 0,628$). Beim Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen ergibt sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Mittelwertunterschied.

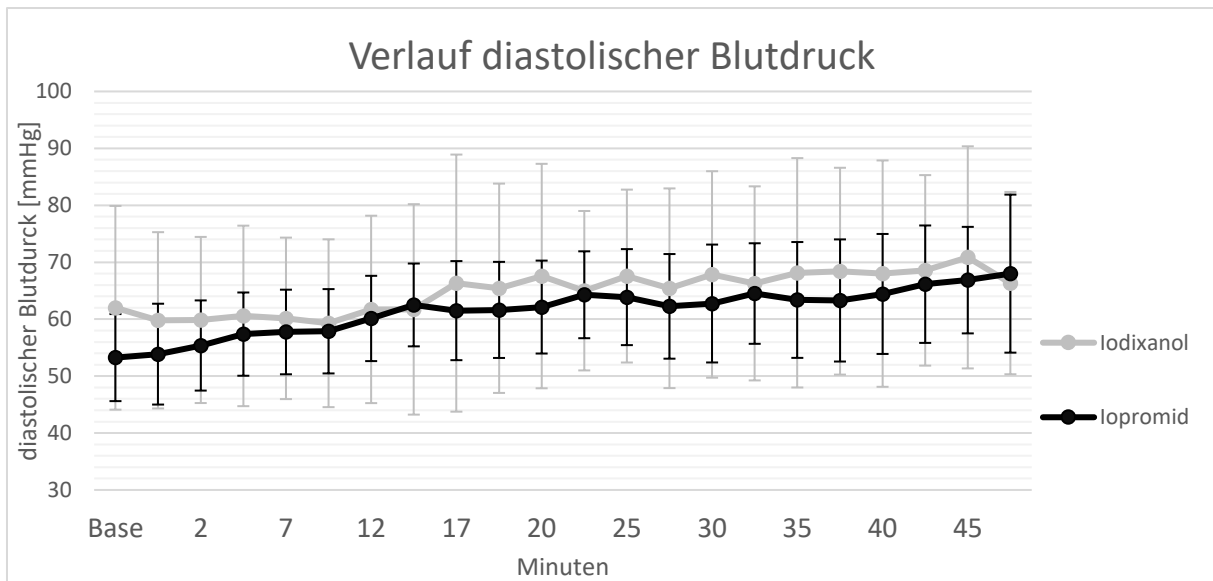


Abbildung 26: Verlauf der diastolischen Blutdruckwerte über die Zeit des Versuchsprotokoll.

Auch für den Verlauf des diastolischen Blutdrucks zu den vier sonografischen Messzeitpunkten ergibt sich ein signifikanter Effekt auf den Faktor „Messzeitpunkt/KM-Gabe“ (Greenhouse-Geisser $p=0,002$; Mauchly $p=0,005$), auch hier ergibt sich jedoch keine Signifikanz auf den Zwischensubjektfaktor ($p=0,556$), sodass eine hämodynamische, systemische Vergleichbarkeit für die zwei Gruppen gegeben ist. Es ergeben sich weiterhin zu keinem Messzeitpunkt signifikante Mittelwertunterschiede zwischen den Gruppen.

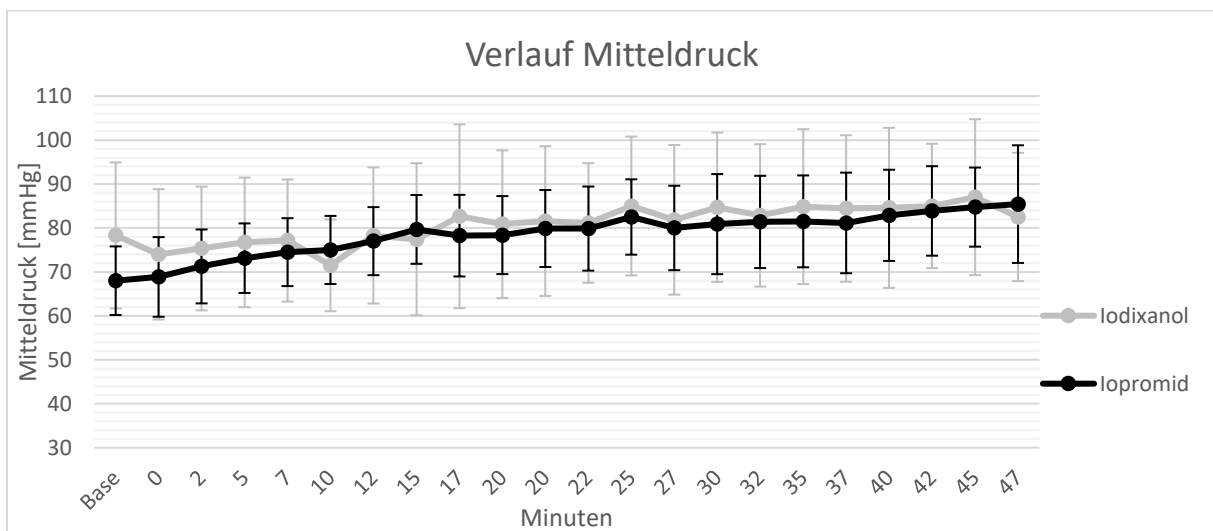


Abbildung 27: Verlauf der Mitteldrücke, die über den Zeitraum des Messprotokolls aufgezeichnet wurden.

Folglich ergeben sich auch für den Mitteldruck vom Messzeitpunkt abhängige Werte: Betrachtet man die vier sonografischen Messzeitpunkte, so ergibt sich ein signifikanter Effekt auf den Innersubjektfaktor Messzeitpunkt ($p<0,001$), wohingegen kein Gruppenunterschied (Zwischensubjektfaktor „Gruppe“ $p=0,628$) besteht und auch hier,

trotz über den Verlauf des Experiments steigender Mitteldrücke, eine Vergleichbarkeit der Gruppen gegeben ist.

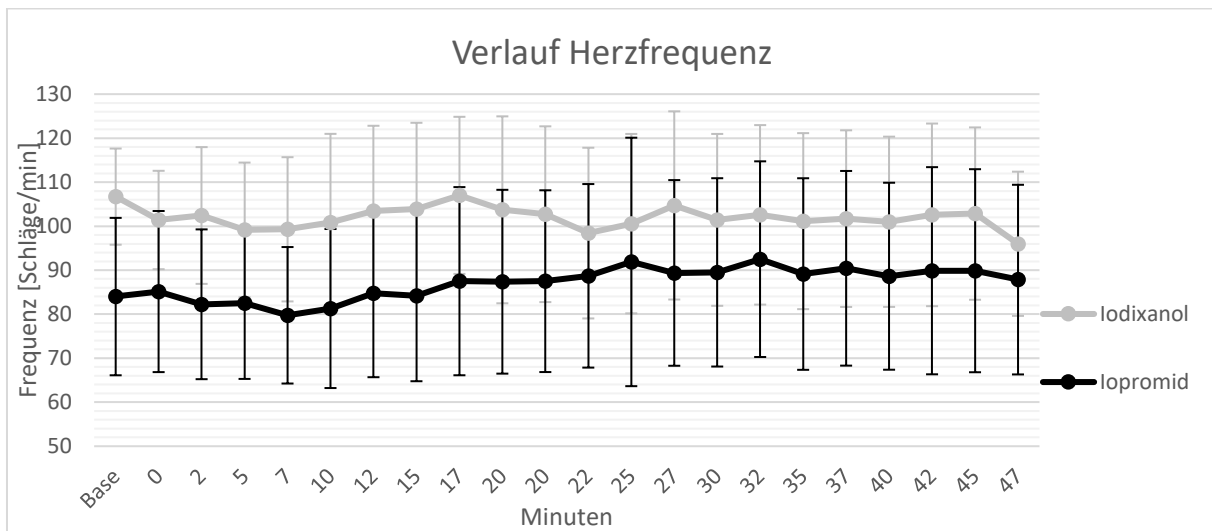


Abbildung 28: Verlauf der aufgezeichneten Herzfrequenzen über die Zeit des Versuchs. Es ergeben sich zwar Gruppenunterschiede, über den zeitlichen Verlauf hinweg bleiben die Gruppenmittelwerte jedoch gleich.

Betrachtet man die Herzfrequenz zu den vier Zeitpunkten (in einer Messwiederholungs-ANOVA) an denen auch die Ultraschalluntersuchungen durchgeführt wurden (Baseline, nach der ersten, fünften, zehnten RKM-Gabe), so zeigt sich zwar ein signifikanter Unterschied bezüglich des Zwischensubjektfaktors „Gruppe“ ($p=0,014$). Für den Faktor „Zeitpunkt“ ergeben sich keine signifikanten Effekte (Greenhouse-Geisser, $p=0,309$) und die Interaktion aus „RKM-Gabe“ x „Gruppe“ (Greenhouse-Geisser, $p=0,485$).

3.2 Visuelle, makroskopische Beurteilung der Niere

Durch den transperitonealen Zugang konnte die Oberfläche der rechten Niere direkt makroskopisch in Echtzeit beobachtet werden. Bei Auffälligkeiten wurden diese photodokumentiert.

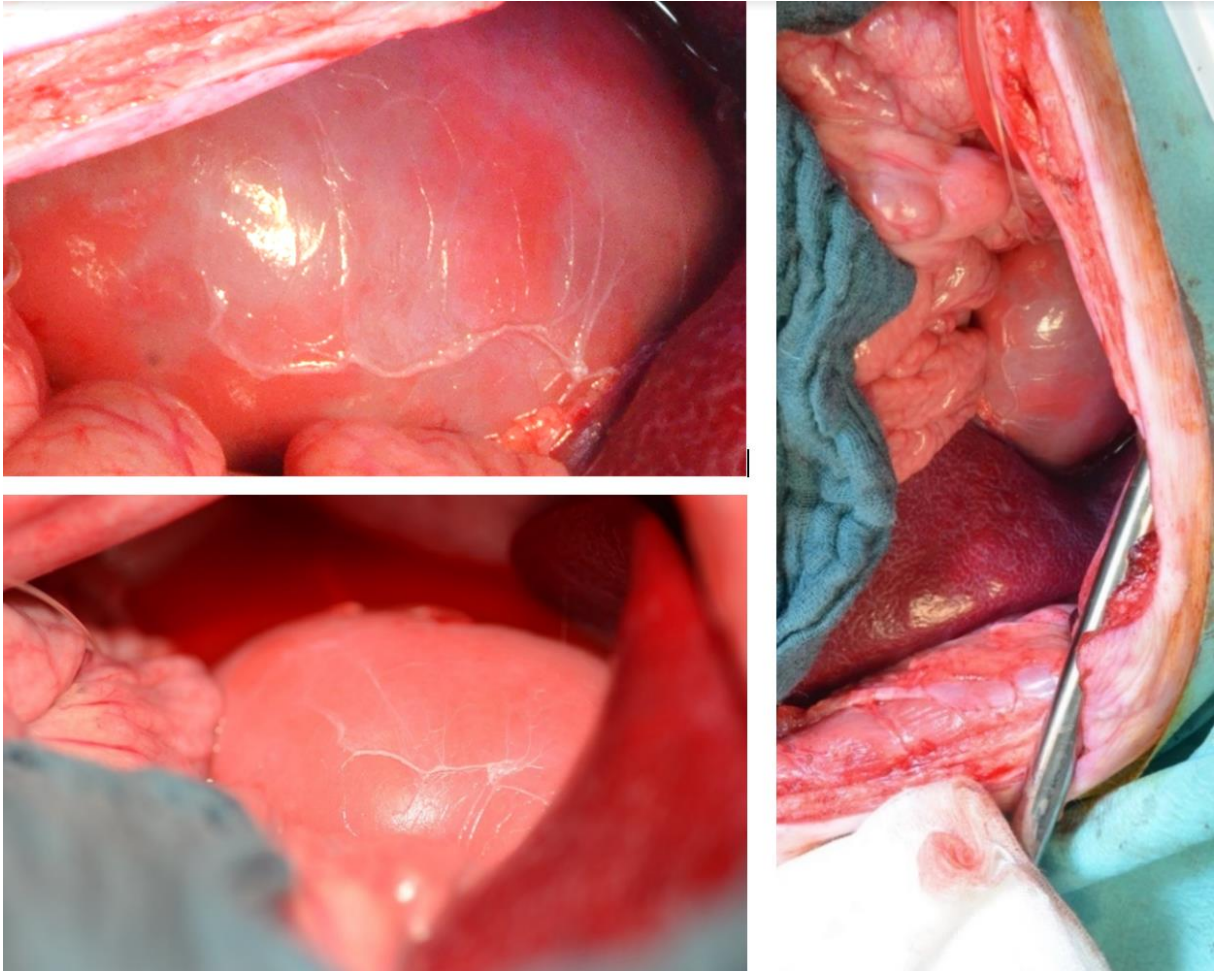


Abbildung 29: Bild links oben und rechts: Marmorierung der Nierenoberfläche als Zeichen einer verminderten Perfusion des subkapsulären Parenchyms. Deutlich grünlich-bläuliche Areale können abgegrenzt werden. Bild links unten: Reversibilität der aufgetretenen Marmorierung; nach maximal drei Minuten anhaltender Marmorierung erscheint die Oberfläche wieder rosig.

Intravitale Marmorierung des renalen Kortex nach Röntgenkontrastmittelgabe: Eine nicht erwartete, aber augenfällige Beobachtung war die reversible Marmorierung von Teilen der Nierenoberfläche (vor allem, aber nicht nur) nach Gabe von Iopromid. Die beobachteten Marmorierungen variierten in der Verteilung und Intensität. Makroskopisch waren sie in allen Fällen reversibel. Auch wenn ausgeprägte Fälle von Marmorierungen bis zu drei Minuten anhielten, waren sie später makroskopisch nicht mehr feststellbar.

Während der insgesamt 80 Injektionen von Iodixanol kam es insgesamt nach vier Gaben zur Marmorierung. Dies war in insgesamt zwei von acht Tieren zu beobachten. Während der 80 Injektionen von Iopromid kam es nach 31 Gaben zur konsekutiven Marmorierung, was wiederum in sieben von den acht untersuchten Tieren festgestellt werden konnte. Marmorierungen zeigten sich signifikant öfter nach Iopromidgabe (Mann-Whitney U-test: $p=0,007$).

Tabelle 4: Häufigkeit der Marmorierung nach Gabe des entsprechenden Röntgenkontrastmittels

Tier	Iodixanol-Gruppe	N =	Iopromid-Gruppe	N =
1	keine	0	bereits nach der 1. Injektion, nach 2, 3, 9, 10	5
2	keine	0	nach Injektion 6, 8, 9.	3
3	keine	0	nach Injektion 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9.	9
4	keine	0	nach Injektion 2, 3, 5, 6, 8.	5
5	leichte nach Injektion 6	1	stark marmoriert nach der 8. Injektion.	1
6	keine	0	nach Injektion 2, 3, 5, 6, (Thromben erkennbar).	4
7	nach Injektion 4, 6, 7	3	Keine	0
8	keine	0	nach Injektion 2, 5, 7, 8.	4
	Gesamt	4	Gesamt	31

3.3 Doppler-Ultraschall

Wir konnten die dopplersonografischen Untersuchungen bei jedem Tier gemäß dem vorher festgelegten Protokoll durchführen. Wir konnten vor und während der wiederholten RKM-Injektionen die Fluss-Spektren festhalten und so die maximale systolische Flussgeschwindigkeit (PSV, engl. *peak systolic velocity*) und enddiastolische Flussgeschwindigkeit (EDV, engl. *end diastolic velocity*) und damit auch den RI (engl. *Resistive Index*) bestimmen. Durch die exakte zeitliche Dokumentation der RKM-Gabe und die genaue Synchronisation mit den aufgezeichneten Fluss-Spektren konnten wir im Anschluss an das Experiment die Veränderung der dopplersonografischen Werte im zeitlichen Verlauf nach RKM-Gabe untersuchen.

3.3.1 Maximale systolische Flussgeschwindigkeit – PSV

Auswertung der Fluss-Spektren innerhalb von 30 Sekunden nach Kontrastmittelgabe:

Die mittlere PSV in der Baseline-Messung für Iodixanol betrug 51,63 cm/s ($SD=9,00$) und für die Iopromid-Gruppe 48,71 cm/s ($SD=18,02$). Nach zehn Kontrastmittelgaben zeigte sich in der Iodixanolgruppe eine PSV von 61,85 cm/s ($SD=25,21$) und in der Iopromidgruppe eine PSV von 44,03 cm/s ($SD=18,21$).

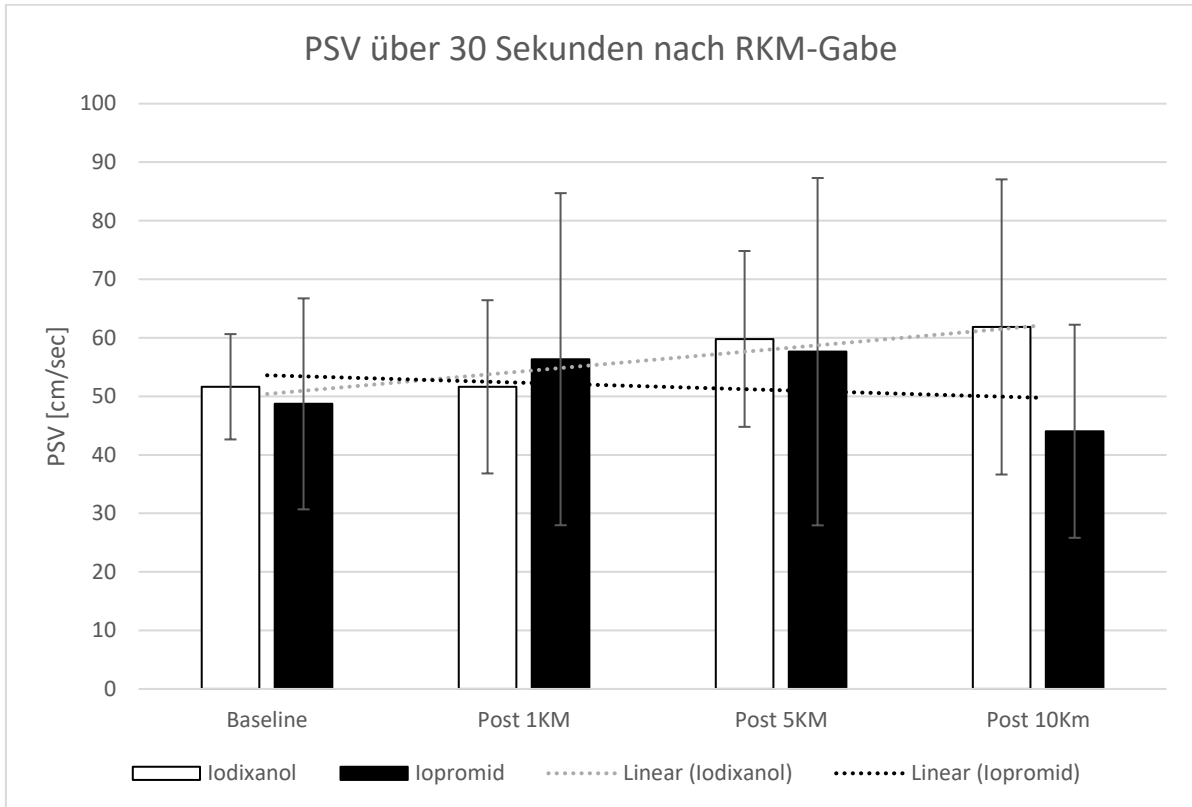


Abbildung 30: Dargestellt ist die PSV [cm/sec] gemittelt über 30 Sekunden nach Kontrastmittelgabe in der jeweiligen Gruppe (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen.

Es wurde eine univariate ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, abhängige Variabel war hierbei die maximale systolische Geschwindigkeit (PSV), als Zwischensubjektfaktor wurde die Gruppe (Iodixanol/Iopromid) und als Innersubjektvariable wurden die vier verschiedenen Kontrastmittelgaben (Baseline, Post 1KM, Post 5KM, Post 10 KM) angenommen. In den Multivariaten Tests ergaben sich keine Effekte für die KM-Gabe ($p=0,339$) und keine Effekt für die Interaktion von RKM-Gabe x Gruppe ($p=0,268$). Im Mauchly-Test wurde Sphärizität angenommen ($p=0,800$). Es zeigen sich für die KM-Gabe keinerlei Innersubjekteffekte ($p=0,404$) und keine Innersubjekteffekte bezogen auf die Interaktion Gruppe x RKM-Gabe ($p=0,178$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,632$).

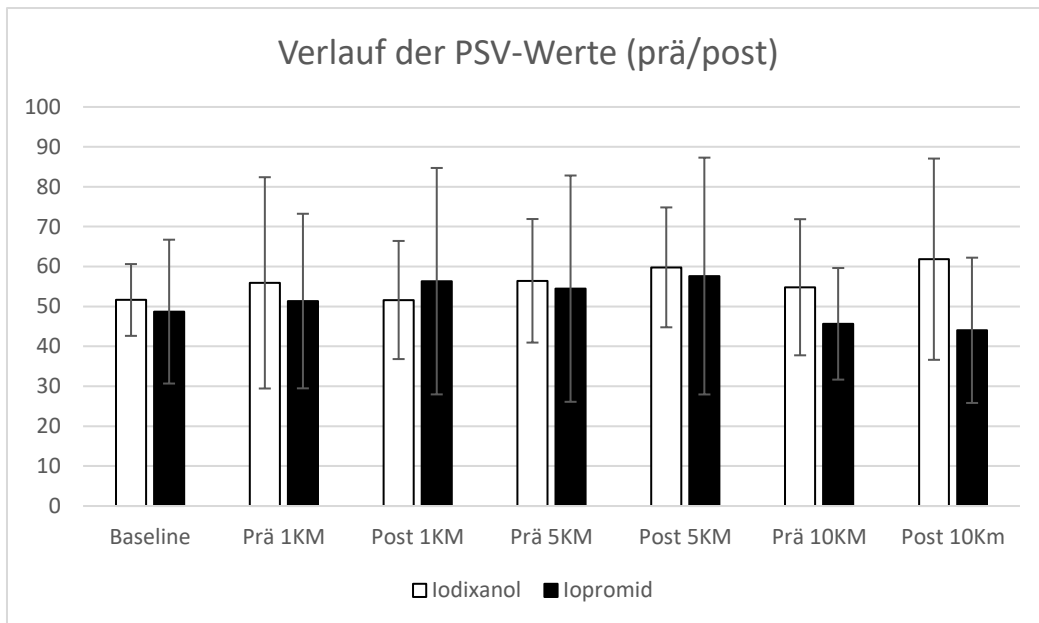


Abbildung 31: Dargestellt ist die PSV kurz vor der Kontrastmittelgabe (Baseline und Prä 1KM, Prä 5KM, Prä 10KM) und die gemittelten Werte über 30 Sekunden nach Kontrastmittelgabe in der jeweiligen Gruppe (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen.

Betrachtet man den direkten Effekt der Kontrastmittelgabe (Messung der PSV direkt vor und direkt nach Gabe des jeweiligen Röntgenkontrastmittels), so zeigt sich im t-Test mit gepaarten Stichproben kein Unterschied zwischen prä- und post-1KM ($p=0,764$), jedoch ein signifikanter Mittelwertunterschied bei verbundenen Variablen für die fünfte ($p=0,022$; 2-seitiger t-Test) und zehnte Kontrastmittelgabe ($p=0,008$). Deskriptiv ist ein Anstieg in der Iodixanolgruppe, jedoch ein Abfallen oder Gleichbleiben der PSV zwischen Prä 10KM und Post 10KM zu sehen.

Betrachtet man die Gruppen einzeln so ergibt sich für Iopromid Prä 1KM und Post 1KM ($p=0,614$), zwischen Prä 5KM und Post 5KM ($p=0,087$) und zwischen Prä 10KM und Post 10KM ($p=0,060$) kein signifikanter Unterschied.

Für Iodixanol ergibt sich vor und nach der ersten KM Gabe ($p=0,295$), der fünften KM-Gabe ($p=0,173$) und der zehnten Gabe ($p=0,105$) kein signifikanter Unterschied.

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten kurz vor und im Verlauf kurz nach der Kontrastmittelgabe (erste und fünfte RKM-Gabe). Tendenziell scheint es im Prä-Post-Vergleich zwischen den Gruppen ein gegenläufiges Verhalten zu geben: So zeigt sich bei der zehnten Kontrastmittelgabe ein tendenzieller Anstieg der PSV in der Iodixanolgruppe, vergleicht man den Wert direkt vor und direkt nach

der RKM-Gabe. In der Iopromidgruppe fällt dieser Wert in der Tendenz etwas bzw. bleibt gleich.

Auswertung unter Mittelung der Werte bis eine Minute nach RKM-Gabe

Die folgende Darstellung unter Einbeziehung der Werte innerhalb einer Minute direkt nach Gabe wurden in unserer Arbeitsgruppe ausgewertet und 2016 von Lamby et al. veröffentlicht.¹⁸² In beiden Gruppen sind arithmetische Mittel der PSV vergleichbar ($p=0,8121$). Die mittleren Werte des PSV-Wertes für die Baseline-Messung der Iodixanol Gruppe betragen $49,9\pm 12,9$ cm/s und für die Iodixanol-Gruppe $51,9\pm 20,6$ cm/s.¹⁸²

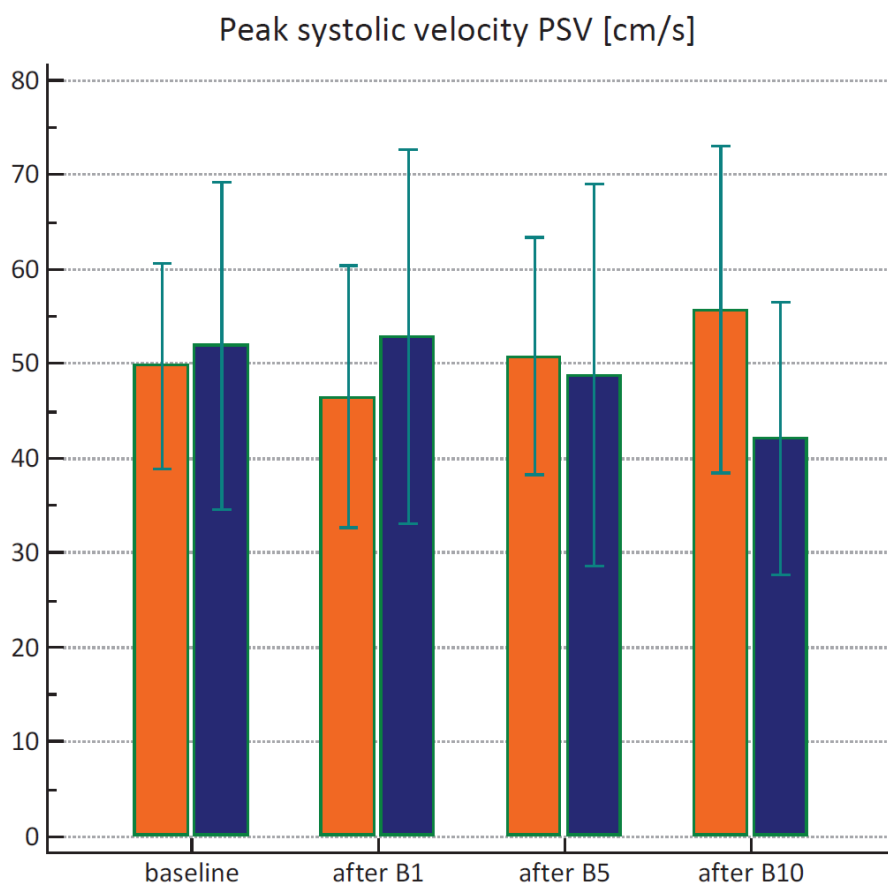


Abbildung 32: Abb. mit freundlicher Genehmigung aus Lamby et al. (2016): Dargestellt die arithmetischen Mittel der PSV [cm/sec] vor (baseline) nach erster (after B1), nach fünfter (after B5) und nach zehnter Gabe (after B10). Iodixanol = orange, Iopromid = blau; die Werte sind über eine Minute gemittelt; für jede Gruppe $n=8$ Tiere.¹⁸²

Der Verlauf der mittleren PSV-Werte über die Zeit nach Injektion von Iodixanol unterschieden sich signifikant vom Verlauf nach Iopromidgabe (Faktor Gruppe x RKM-Gabe: $p=0,042$). Während nach Iodixanol ein leichter Anstieg zu verzeichnen ist, kam es in der Iopromidgruppe zu einem Abfall der PSV über die Anzahl der Gaben.¹⁸²

3.3.2 Enddiastolische Geschwindigkeit – EDV

Auswertung der Fluss-Spektren innerhalb von 30 Sekunden nach Kontrastmittelgabe

Die mittlere EDV in der Baseline-Messung für Iodixanol betrug 14,71 cm/s ($SD=4,25$) und für die Iopromid-Gruppe 13,51 cm/s ($SD=3,94$). Nach zehn Kontrastmittelgaben zeigte sich in der Iodixanolgruppe eine EDV von 27,00 cm/s ($SD=17,76$) und in der Iopromidgruppe eine EDV von 16,36 cm/s ($SD=4,85$).

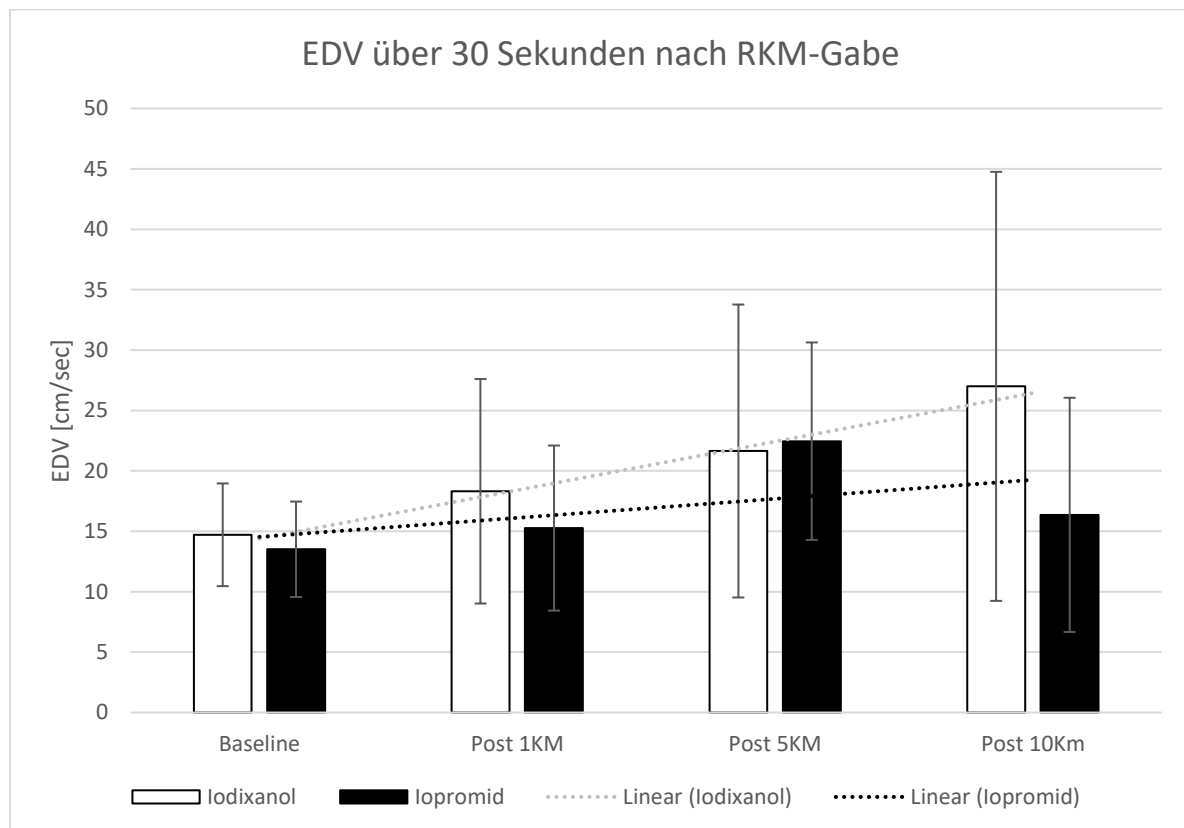


Abbildung 33: Dargestellt ist die EDV [cm/sec] gemittelt über 30 Sekunden nach Kontrastmittelgabe in der jeweiligen Gruppe (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen.

Für diese Werte wurde ebenfalls eine univariate ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, abhängige Variabel war hierbei die enddiastolische Geschwindigkeit (EDV), als Zwischensubjektfaktor wurde die Gruppe (Iodixanol/Iopromid) und als Innersubjektvariable wurden wieder die vier verschiedenen Kontrastmittelgaben (Baseline, Post 1KM, Post 5KM, Post 10 KM) angenommen. In den Multivariaten Tests ergaben sich keine Effekte für die RKM-Gabe ($p=0,051$) und kein Effekt für die Interaktion von RKM-Gabe x Gruppe ($p=0,232$). Im Mauchly-Test wurde Sphärizität angenommen ($p=0,459$), so dass sich für die RKM-Gabe Innersubjekteffekte zeigten ($p<0,007$), jedoch keine Innersubjekteffekte bezogen auf die Interaktion Gruppe x RKM-Gabe ($p=0,136$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,434$).

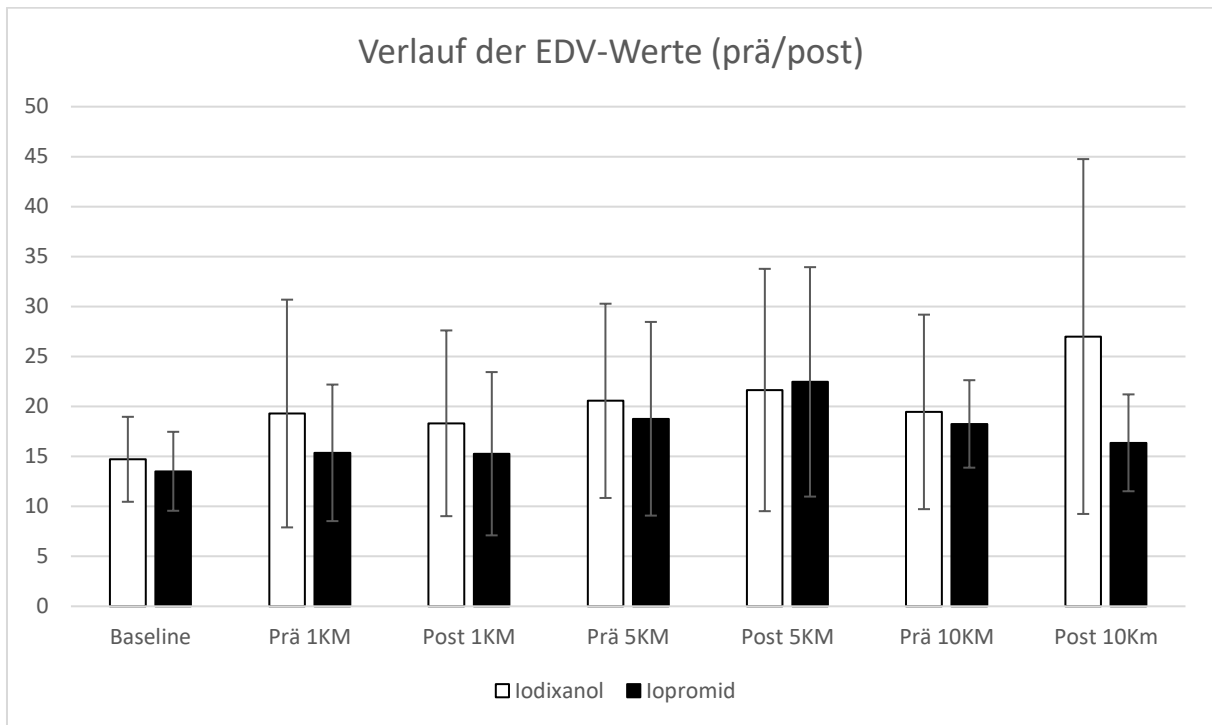


Abbildung 34: Dargestellt ist die EDV kurz vor der Kontrastmittelgabe (Baseline und Prä 1KM, Prä 5KM, Prä 10KM) und die gemittelten Werte über 30 Sekunden nach Kontrastmittelgabe in der jeweiligen Gruppe (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen.

Betrachtet man den direkten Effekt der Kontrastmittelgabe, so zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten kurz vor und über 30 Sekunden nach den Kontrastmittelgaben (t-Test für gepaarte Stichproben: erste Gabe $p=0,961$; fünfte Gabe $p=0,387$; zehnte Gabe $p=0,421$).

Deskriptiv ist ein Anstieg der EDV in der Iodixanolgruppe, jedoch ein Abfallen oder Gleichbleiben in der Iopromidgruppe zwischen Prä 10KM und Post 10KM augenscheinlich.

Betrachtet man die Gruppen einzeln so ergibt sich für Iopromid zwischen Prä 1KM und Post 1KM kein Unterschied ($p=0,851$), zwischen Prä 5KM und Post 5KM ($p=0,078$) zwischen Prä 10KM und Post 10KM ($p=0,201$) kein signifikanter Unterschied.

Für die Iodixanolgruppe ergibt sich vor und nach der ersten RKM-Gabe ($p=0,481$), fünften RKM-Gabe ($p=0,585$) und der zehnten Gabe ($p=0,367$) kein signifikanter Unterschied.

Tendenziell zeigt sich bei der zehnten Kontrastmittelgabe ein Anstieg der EDV in der Iodixanolgruppe, vergleicht man den Wert direkt vor und direkt nach der

Kontrastmittelgabe. In der Iopromidgruppe fällt dieser Wert tendenziell etwas bzw. bleibt gleich.

Auswertung unter Mittelung der Werte bis eine Minute nach RKM-Gabe

Analog zu den PSV-Werten unterscheiden sich die mittleren EDV-Werte zur Baseline-Messung nicht ($p=0,876$): so betrug der mittlere EDV Baseline-Wert in der Iodixanol Gruppe $14.6 \pm 1,6$ cm/s und für die Iopromid Gruppe $13.5 \pm 1,5$ cm/s, so dass auch hier die Gruppen vergleichbar waren.¹⁸²

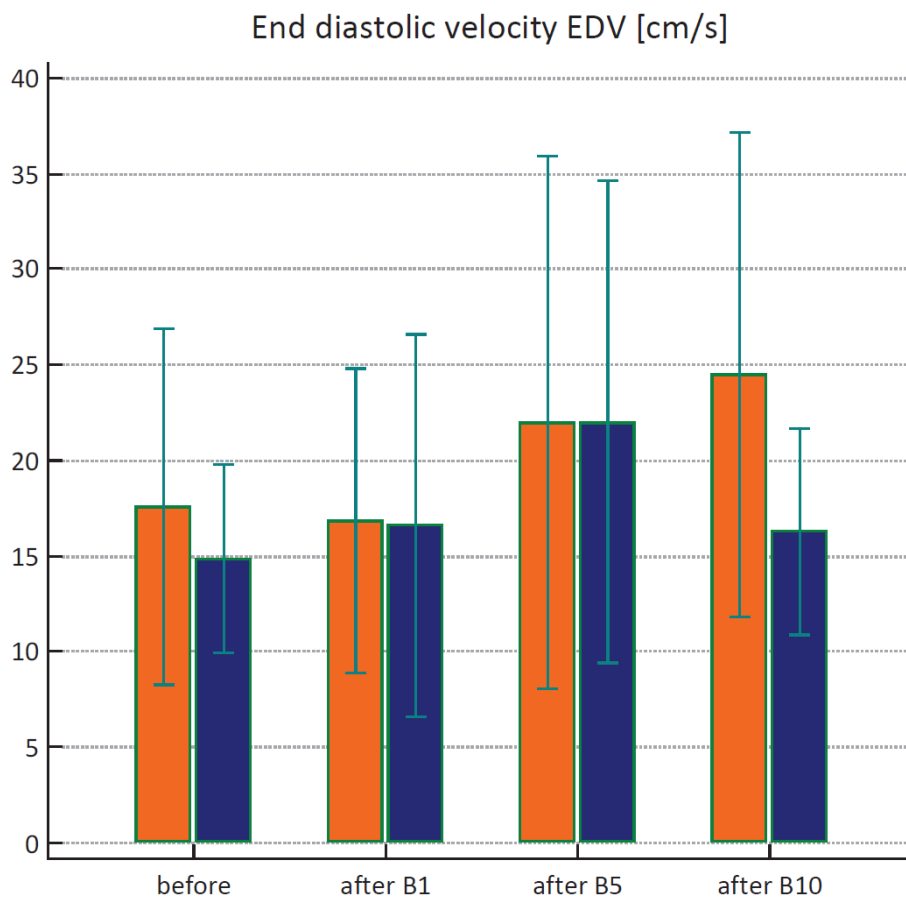


Abbildung 35: Abb. mit freundlicher Genehmigung aus Lamby et al. (2016): Dargestellt die arithmetischen Mittel der EDV [cm/sec] vor (baseline) nach erster (after B1), nach fünfter (after B5) und nach zehnter Gabe (after B10). Iodixanol = orange, Iopromid = blau; die Werte sind über eine Minute gemittelt; für jede Gruppe $n=8$ Tiere.¹⁸²

Der Verlauf der mittleren EDV-Werte über die Zeit bzw. nach den Injektionen von Iodixanol unterschieden sich signifikant vom Verlauf nach Iopromid-Injektionen (Faktor Gruppe x RKM-Gabe $p = 0,033$). Während nach Iodixanol ein leichter Anstieg der EDV auftrat (nach dem zehnten Bolus vs. Baseline $p=0,020$), blieb die EDV nach Iopromid-Gabe mehr oder weniger unverändert.¹⁸²

3.3.3 Resistive Index

Auswertung der Fluss-Spektren innerhalb von 30 Sekunden nach Kontrastmittelgabe

Der mittlere RI in der Baseline-Messung für Iodixanol betrug 0,70 (SD=0,10) und für die Iopromid-Gruppe 0,70 (SD=0,07). Nach zehn Kontrastmittelgaben zeigte sich in der Iodixanolgruppe ein RI von 0,55 (SD=0,20) und in der Iopromidgruppe ein RI von 0,61 (SD=0,09).

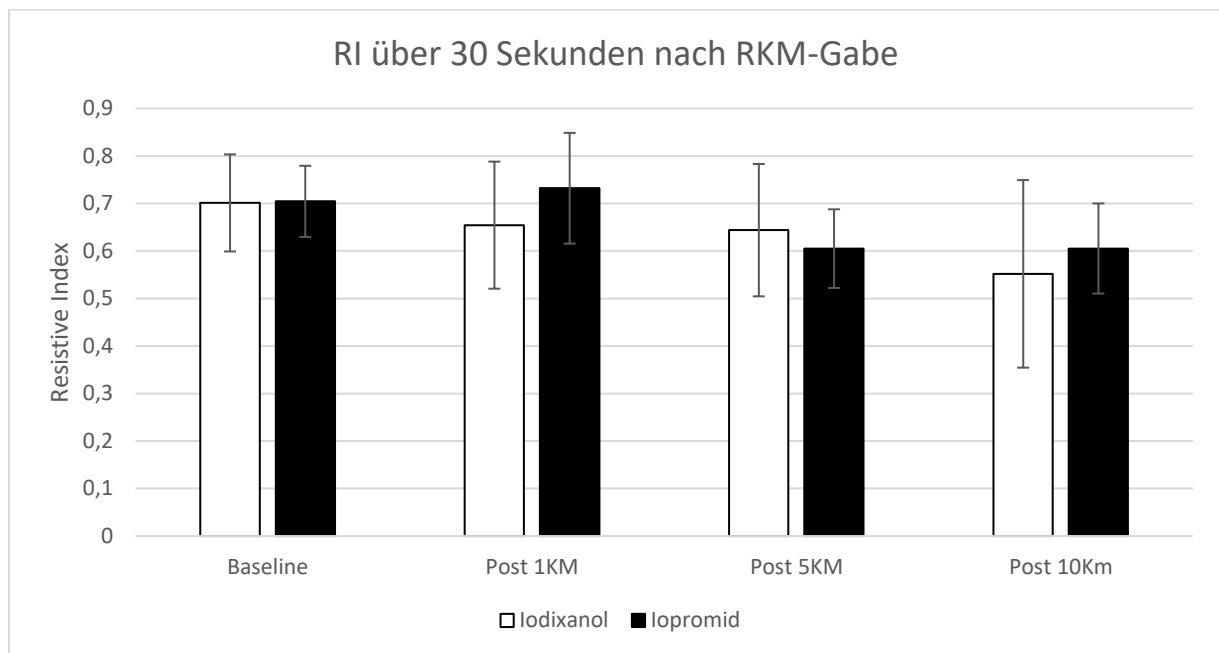


Abbildung 36: Dargestellt ist der RI [-] gemittelt über 30 Sekunden nach Kontrastmittelgabe in der jeweiligen Gruppe (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen.

Analog wurde für die Auswertung der RI-Werte eine univariate ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, abhängige Variabel war hierbei der Resistive Index, als Zwischensubjektfaktor wurde die Gruppe (Iodixanol/Iopromid) und als Innersubjektvariable wurden die vier verschiedenen Kontrastmittelgaben (Baseline, Post 1KM, Post 5KM, Post 10 KM) angenommen. In den Multivariaten Tests ergaben sich Effekte für die RKM-Gabe ($p=0,001$) und ein Effekt für die Interaktion von RKM-Gabe x Gruppe ($p=0,046$). Im Mauchly-Test wurde Sphärizität angenommen ($p=0,487$), so dass sich für die RKM-Gabe Innersubjekteffekte zeigten ($p<0,001$), jedoch keine Innersubjekteffekte bezogen auf die Interaktion Gruppe x RKM-Gabe ($p=0,107$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,691$).

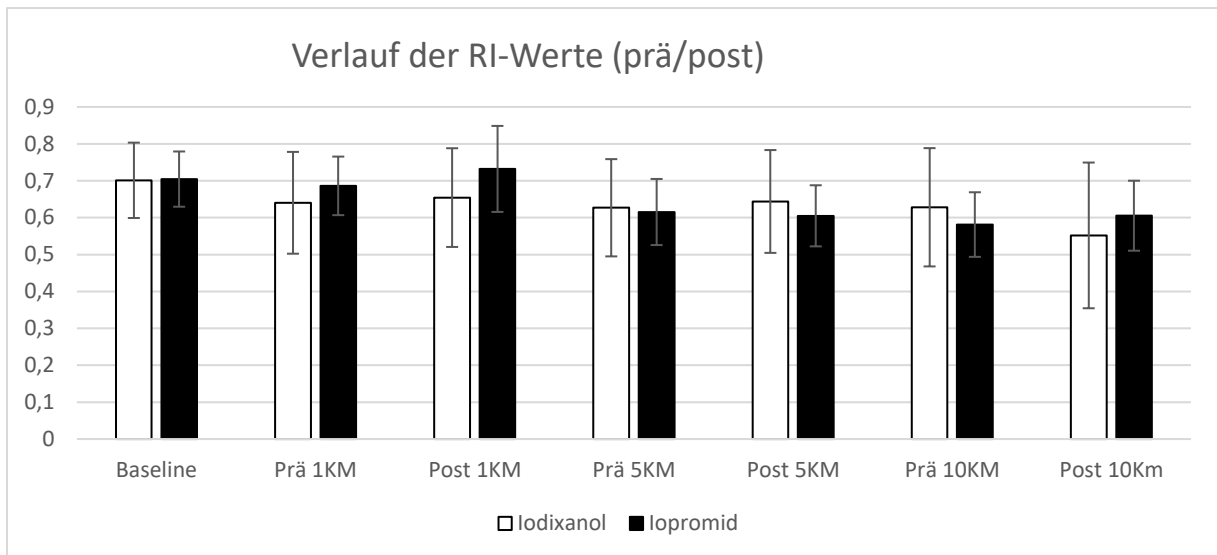


Abbildung 37: Dargestellt ist die EDV kurz vor der Kontrastmittelgabe (Baseline und Prä 1KM, Prä 5KM, Prä 10KM) und die gemittelten Werte über 30 Sekunden nach Kontrastmittelgabe in der jeweiligen Gruppe (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen.

Betrachtet man den direkten Effekt der Kontrastmittelgabe (Messung des RI direkt vor und direkt nach Gabe des jeweiligen Röntgenkontrastmittels), so zeigen sich im t-Test mit gepaarten Stichproben keine Unterschiede zwischen prä- und post-1KM ($p=0,655$), für die fünfte ($p=0,421$, 2-seitig) und zehnte Kontrastmittelgabe ($p=0,404$). Deskriptiv ist ein Anstieg in der Iodixanolgruppe, jedoch ein Abfallen oder Gleichbleiben des PSV zwischen Prä 10 KM und Post 10KM auffallend jedoch nicht signifikant.

Betrachtet man die Gruppen einzeln so ergibt sich für Iopromid zwischen Prä 1KM und Post 1KM ($p=0,600$) sowie zwischen Prä 5KM und Post 5KM ($p=0,421$) und zwischen Prä 10KM und Post 10 KM ($p=0,629$) kein signifikanter Unterschied.

Für Iodixanol ergibt sich vor und nach der ersten RKM-Gabe ($p=0,700$) sowie kurz vor und direkt nach der fünften RKM-Gabe ($p=0,870$) kein signifikanter Unterschied. Signifikant zeigt sich der Abfall des RI in der Iodixanolgruppe vor und nach der zehnten Gabe im t-Test für gepaarte Stichproben ($p=0,042$).

Auswertung unter Mittelung der Werte bis eine Minute nach RKM-Gabe

Analog zu den Geschwindigkeiten waren auch die mittleren Baseline-RI-Werte (gemittelt über eine Minute nach RKM-Gabe) vergleichbar für beide Gruppen ($p=0,434$). Der Verlauf der mittleren RI-Werte über die Zeit nach den Injektionen von Iodixanol unterschied sich signifikant vom Verlauf nach den Iopromid-Injektionen (Faktor Gruppe x RKM-Gabe: $p=0,001$). Während nach Iodixanol ein kontinuierlicher

Abfall des RI auftrat, zeigte Iopromid einen biphasischen Verlauf: einem ersten Anstieg des RI folgte ein deutlicher Abfall nach der fünften RKM-Gabe. Im Anschluss zeigten sich erneut unveränderte RI-Werte bis zum letzten Bolus.¹⁸²

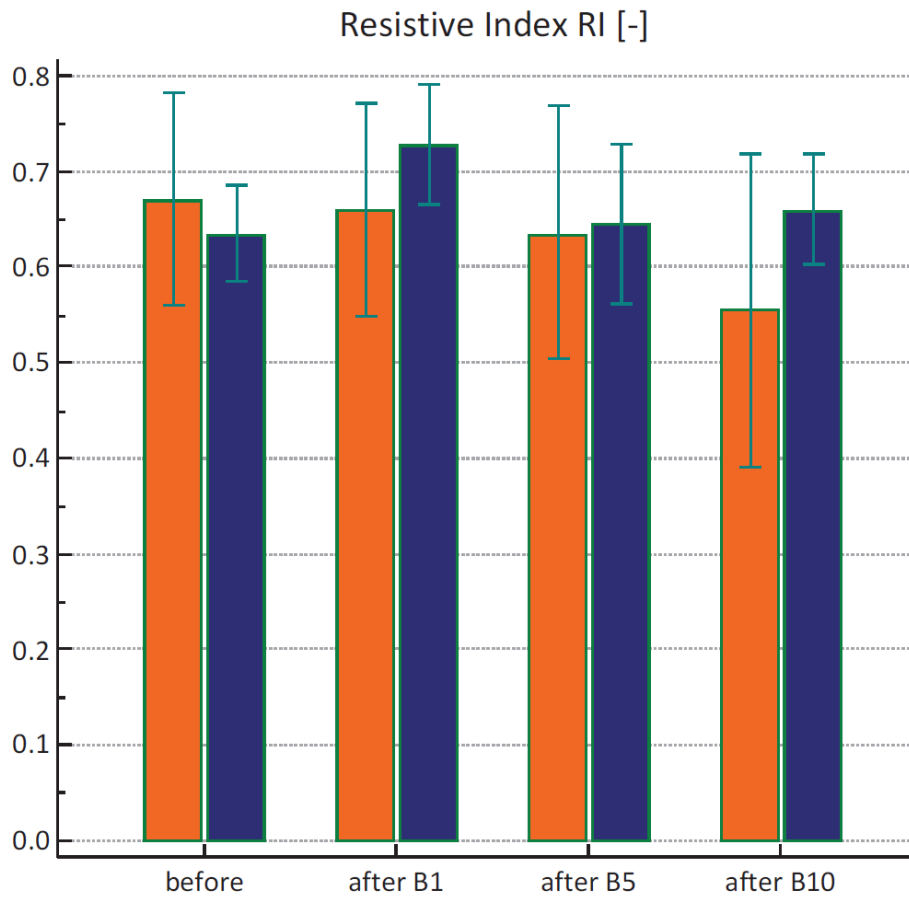


Abbildung 38: Abb. mit freundlicher Genehmigung aus Lamby et al. (2016): Dargestellt die arithmetischen Mittel des RI [-] vor (baseline) nach erster (after B1), nach fünfter (after B5) und nach zehnter Gabe (after B10). Iodixanol = orange, Iopromid = blau; die Werte sind über eine Minute gemittelt; für jede Gruppe n=8 Tiere.¹⁸²

3.4 Time-Intensity-Curve-Analyse (TIC-Analyse)

3.4.1 ROI-Schema I

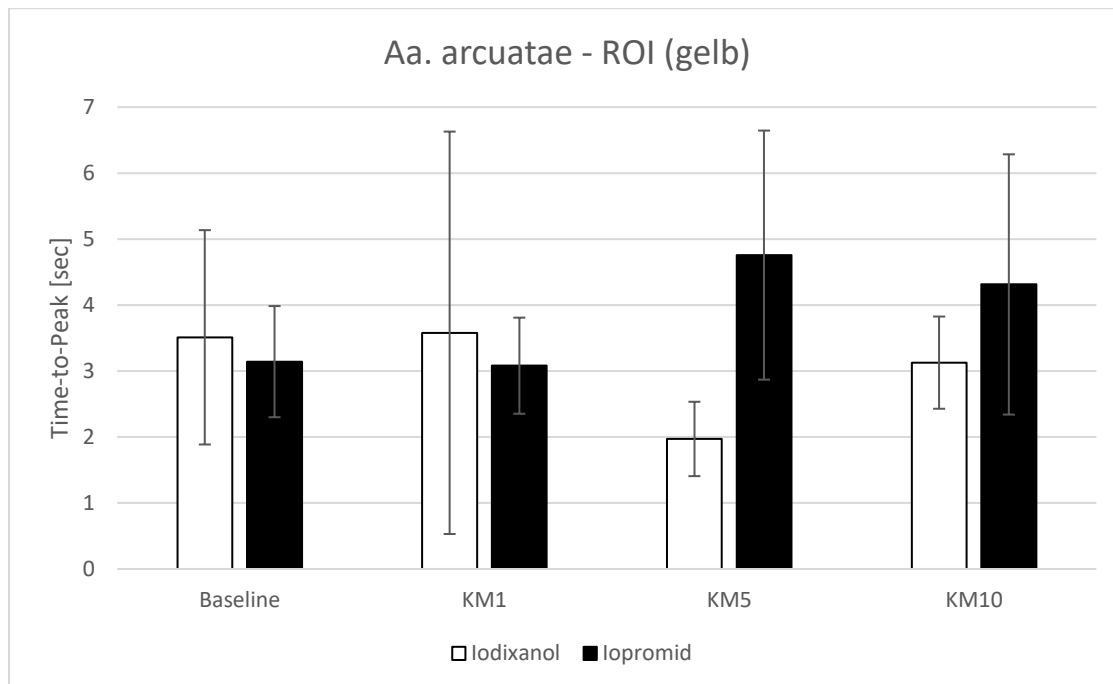


Abbildung 39: Dargestellt ist die TTP (Time to Peak [sec]) nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe (Baseline, KM1, KM5 und KM10) in den Gruppen (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Hier dargestellt die TTP entsprechend dem ROI-Protokoll I in den *Aa. arcuatae*. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).

Es wurde eine univariate ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, abhängige Variabel war hierbei die Time-to-Peak (TTP), als Zwischensubjektfaktor wurde die Gruppe (Iodixanol/Iopromid) und als Innersubjektvariable wurden die vier verschiedenen Kontrastmittelgaben (Baseline, Post 1KM, Post 5KM, Post 10KM) angenommen. Im Mauchly-Test wurde Sphärizität abgelehnt ($p=0,002$), so dass sich signifikante Effekte für die Interaktion von Gruppe x Kontrastmittelgabe als Innersubjekteffekte zeigen ($p=0,045$, Greenhouse Geisser), jedoch keine Innersubjekteffekte bezogen auf die die RKM-Gabe allein ($p=0,266$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,266$). Direkte Mittelwertunterschiede zwischen beiden Gruppen liegen nach der fünften Kontrastmittelgabe vor (t-test, $p=0,006$).

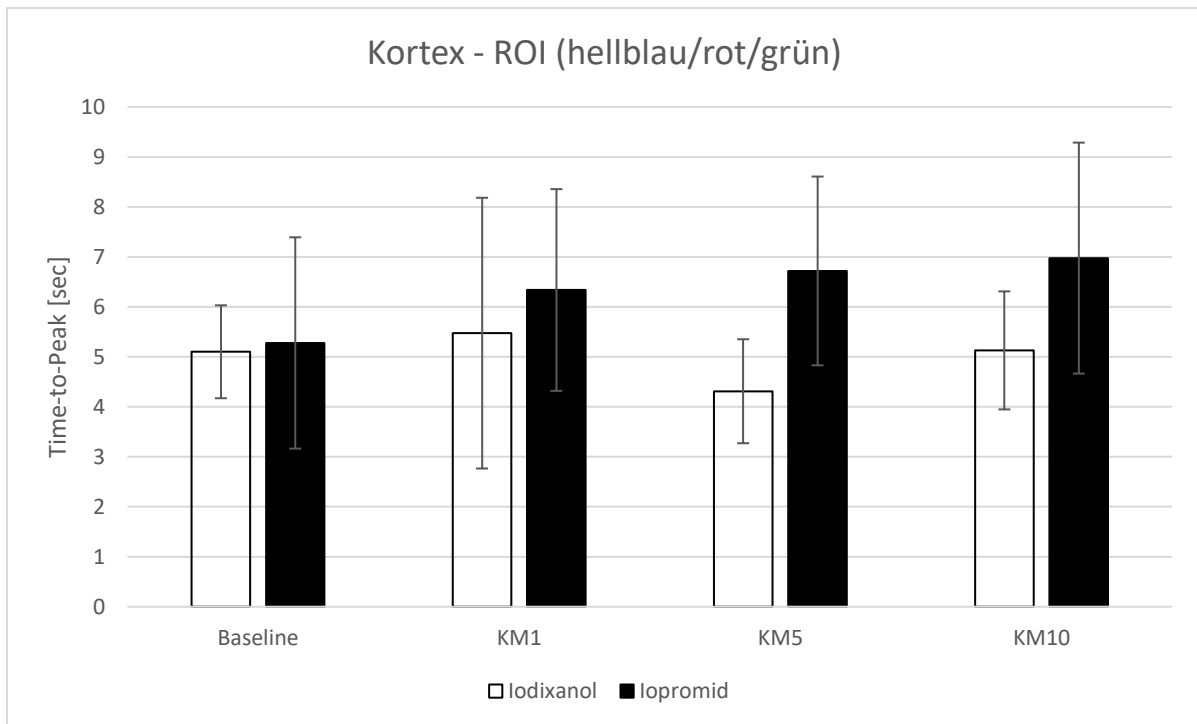


Abbildung 40: Dargestellt ist die TTP (Time to Peak [sec]) nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe (Baseline, KM1, KM5 und KM10) in den Gruppen (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Hier dargestellt die TTP entsprechend dem ROI-Protokoll I im Kortex. Pro Tier wurden insgesamt drei ROI gemittelt. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).

Analog zur statistischen Auswertung der gelben ROI wurden die ROI des Kortex ausgewertet. Allerdings wurden für die drei im Kortex gesetzten ROI zunächst ein Mittelwert für die einzelnen Versuchstiere gebildet und diese dann auf statistische Signifikanz getestet: Im Mauchly-Test wird auch hier Sphärizität abgelehnt ($p < 0,001$). Es ergeben sich keine signifikanten Effekte für die Interaktion von Gruppe x Kontrastmittelgabe ($p = 0,290$, Greenhouse Geisser) und auch keine Signifikanz der Innersubjekteffekte bezogen auf die die RKM-Gabe allein ($p = 0,462$, Greenhouse-Geisser). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p = 0,170$). Direkte Mittelwertunterschiede zwischen beiden Gruppen liegen auch hier nach der fünften Kontrastmittelgabe vor (t-Test für gepaarte Stichproben, $p = 0,038$).

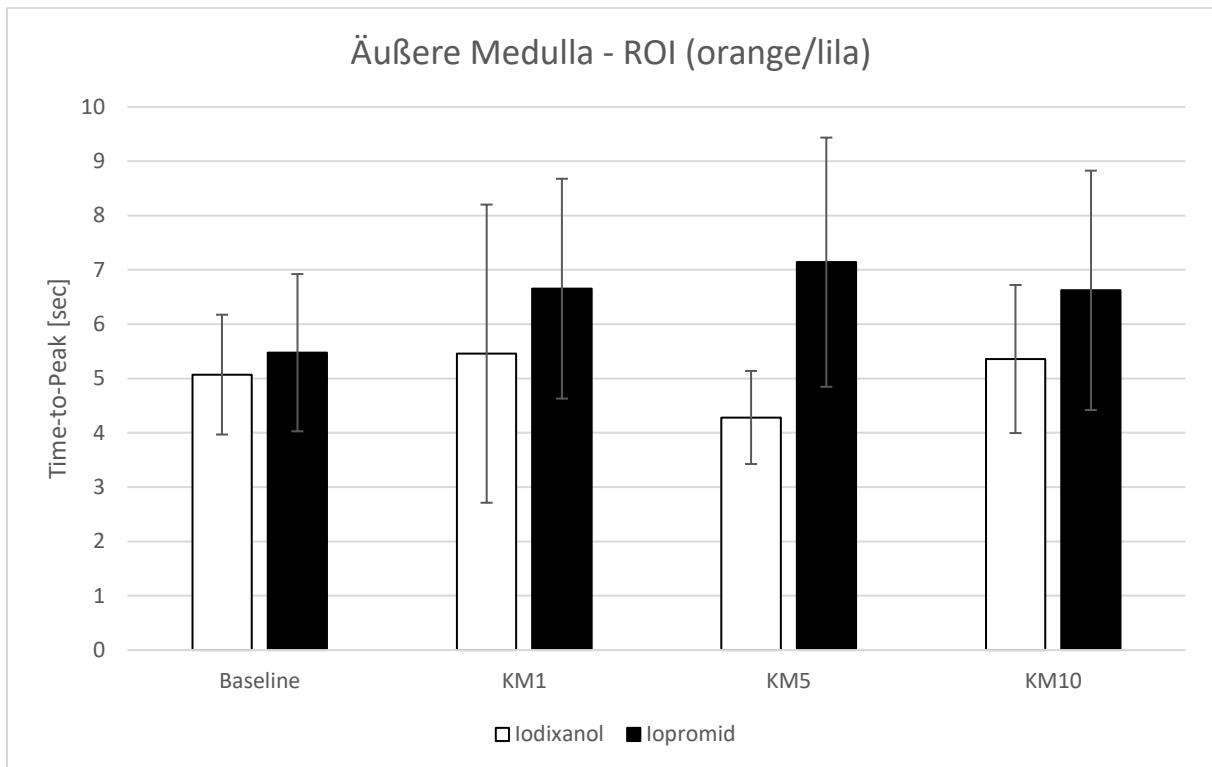


Abbildung 41: Dargestellt ist die TTP (Time to Peak [sec]) nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe (Baseline, KM1, KM5 und KM10) in den Gruppen (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Hier dargestellt die TTP entsprechend dem ROI-Protokoll I in der äußeren Medulla. Pro Tier wurden insgesamt zwei ROI gemittelt. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).

Bei der ANOVA-Untersuchung analog zu oben, zeigt sich zunächst im Mauchly-Test Sphärizität ($p=0,128$). Es ergaben sich keine signifikanten Effekte für die Interaktion von Gruppe x Kontrastmittelgabe ($p=0,496$) und auch keine Signifikanz der Innersubjekteffekte bezogen auf die die RKM-Gabe allein ($p=0,340$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,143$). Direkte Mittelwerteunterschied zwischen beiden Gruppen liegen nach der fünften Kontrastmittelgabe vor (t-Test für gepaarte Stichproben, $p=0,035$).

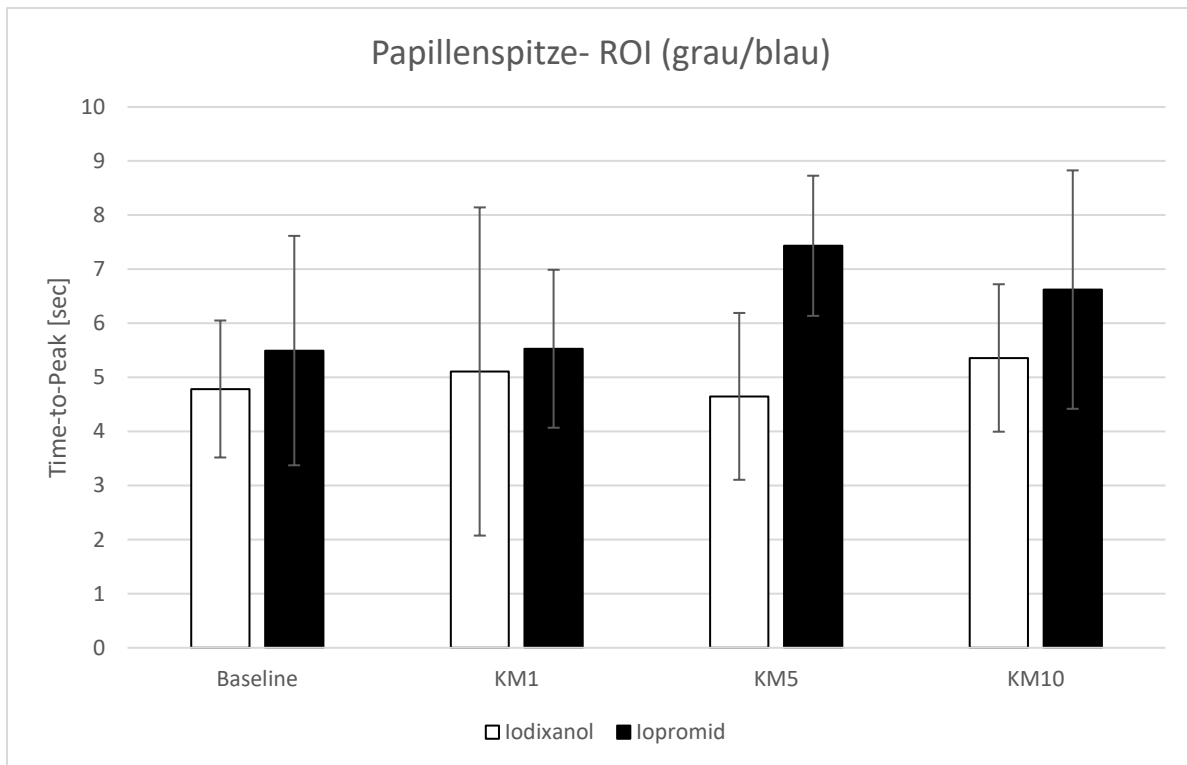


Abbildung 42: Dargestellt ist die TTP (Time to Peak [sec]) nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe (Baseline, KM1, KM5 und KM10) in den Gruppen (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Hier dargestellt die TTP entsprechend dem ROI-Protokoll I in der Papillenspitze. Pro Tier wurden insgesamt zwei ROI gemittelt. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).

Bei der ANOVA-Untersuchung der Papillenspitzen-ROI zeigt sich zunächst im Mauchly-Test Sphärizität ($p=0,156$). Es ergaben sich keine signifikanten Effekte für die Interaktion von Gruppe x RKM-Gabe ($p=0,263$) und auch keine Signifikanz der Innersubjekteffekte bezogen auf die die RKM-Gabe allein ($p=0,728$). Signifikanzen zwischen den Gruppen wurden in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) verpasst ($p=0,055$). Direkte Mittelwertunterschiede zwischen beiden Gruppen liegen ebenso wie bei allen o.g. ROI nach der fünften Kontrastmittelgabe vor (t-test für gepaarte Stichproben, $p=0,037$). Nach der zehnten RKM-Gabe werden Mittelwertunterschiede zwischen beiden Gruppen verpasst.

3.4.3 ROI-Schema II

Für die jeweilige ROI wurde eine univariate ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, abhängige Variabel war hierbei die Time-to-Peak (TTP), als Zwischensubjektfaktor wurde die Gruppe (Iodixanol/Iopromid) und als Innersubjektvariable wurden die vier verschiedenen Kontrastmittelgaben (Baseline, Post 1KM, Post 5KM, Post 10KM) angenommen.

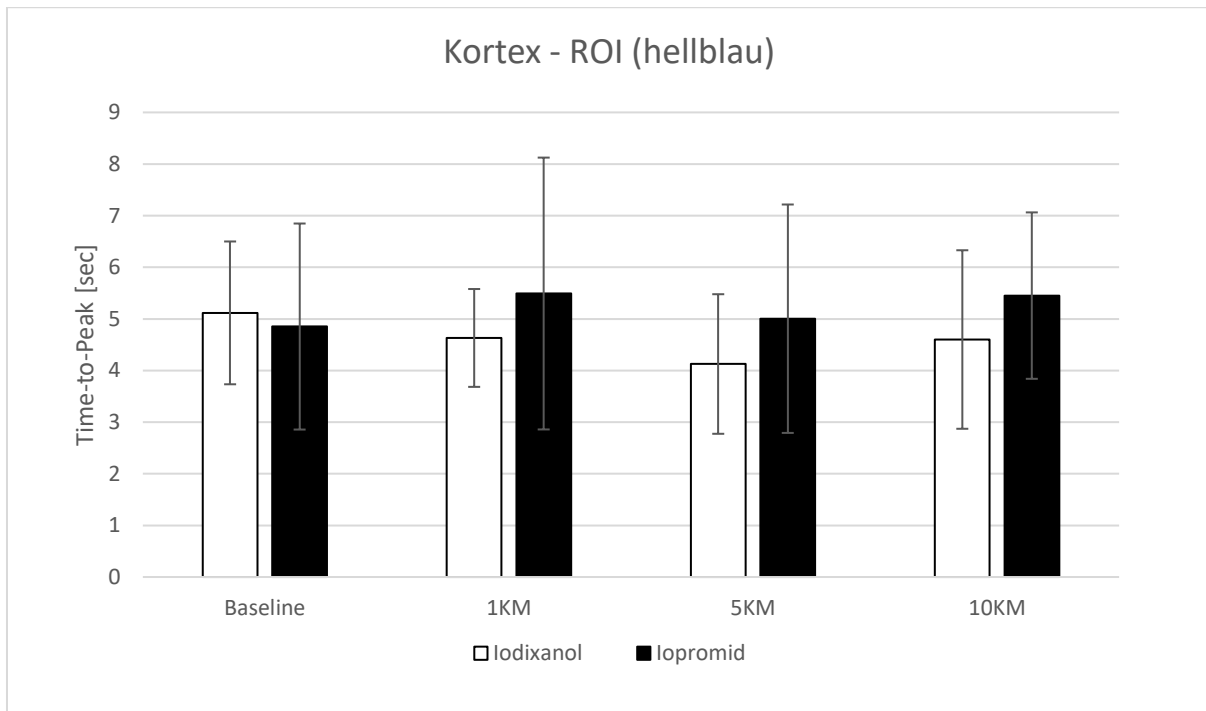


Abbildung 43: Dargestellt ist die TTP (Time to Peak [sec]) nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe (Baseline, KM1, KM5 und KM10) in den Gruppen (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Hier dargestellt die TTP entsprechend dem ROI-Protokoll II (manuell geformte ROI) im Kortex. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).

In den ROI des Kortex wurde Sphärizität nicht angenommen ($p=0,013$, Mauchly-Test). Es boten sich keine Innersubjekteffekte bezogen auf die RKM-Gabe allein ($p=0,482$, Greenhouse-Geisser) oder die Interaktion RKM-Gabe x Gruppe ($p=0,814$, Greenhouse-Geisser). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,360$, Greenhouse-Geisser).

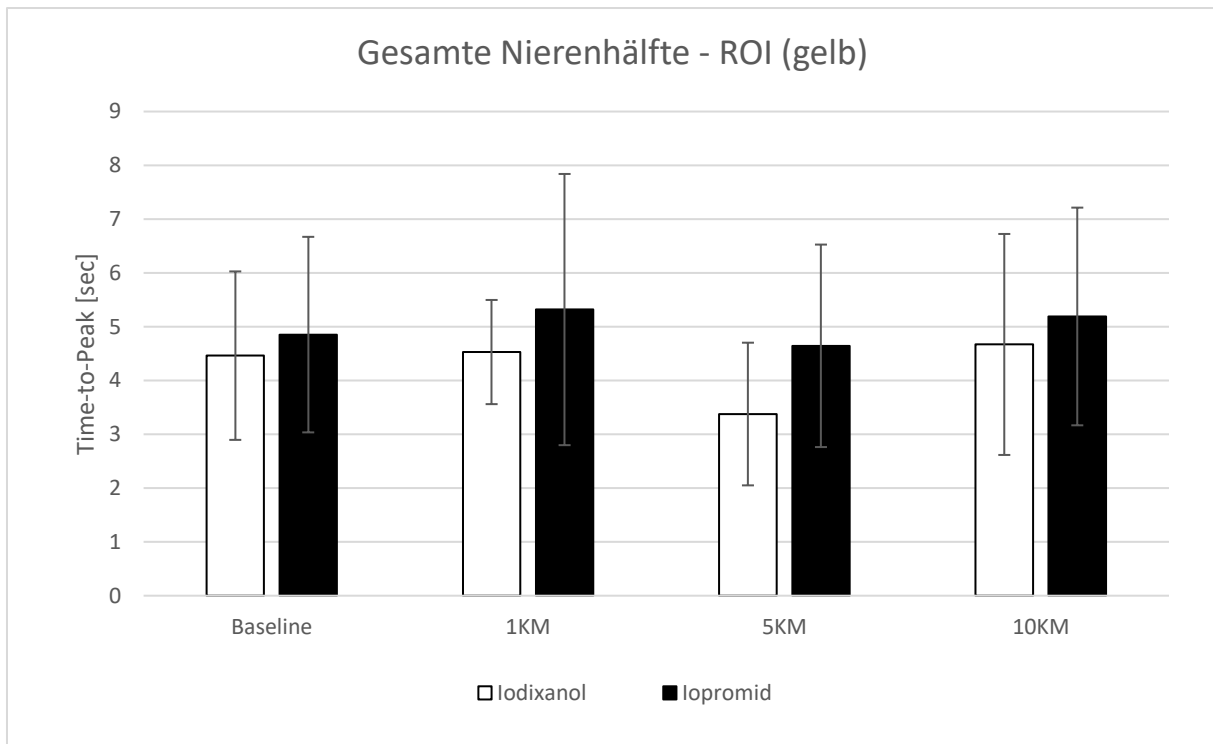


Abbildung 44: Dargestellt ist die TTP (Time to Peak [sec]) nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe (Baseline, KM1, KM5 und KM10) in den Gruppen (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Hier dargestellt die TTP entsprechend dem ROI-Protokoll II (manuell geformte ROI) über die gesamte Nierenhälfte. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).

Für den ROI über die gesamte Nierenhälfte wurde Sphärizität angenommen ($p=0,084$, Mauchly-Test). Es zeigen sich keine Innersubjekteffekte bezogen auf die RKM-Gabe allein ($p=0,294$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektffaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,419$).

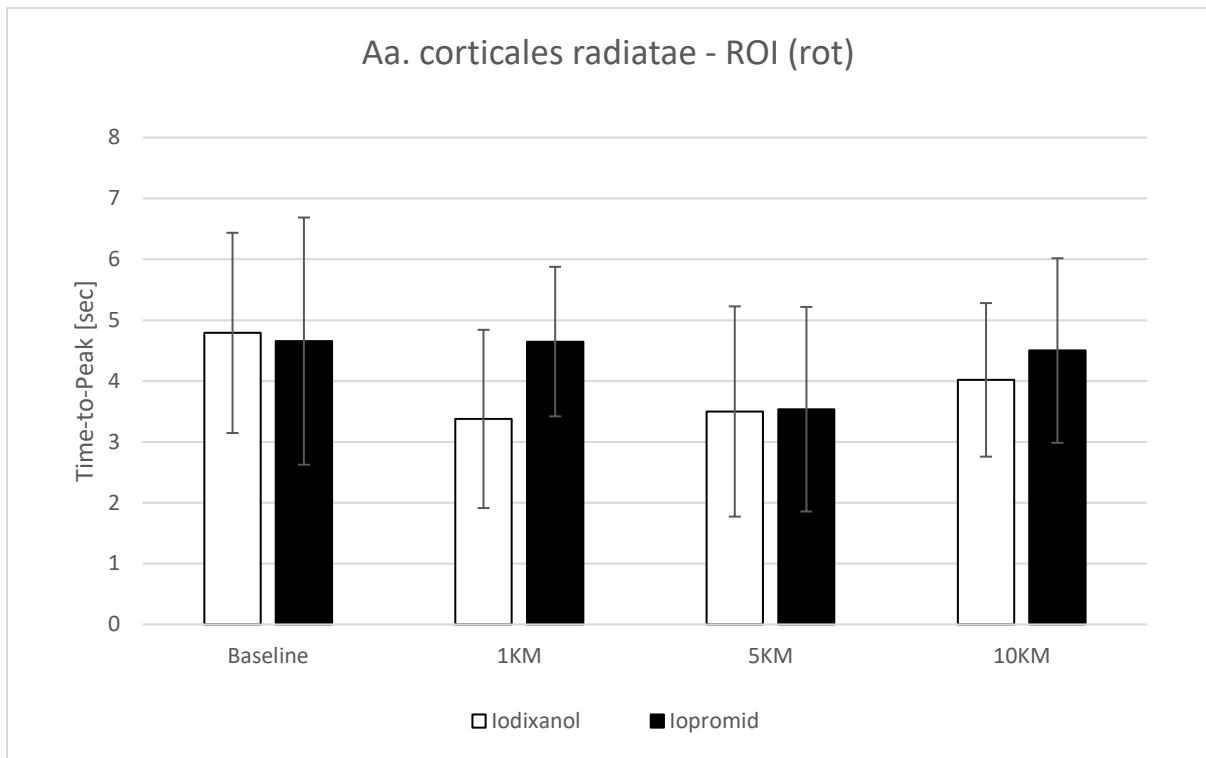


Abbildung 45: Dargestellt ist die TTP (Time to Peak [sec]) nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe (Baseline, KM1, KM5 und KM10) in den Gruppen (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Hier dargestellt die TTP entsprechend dem ROI-Protokoll II (manuell geformte ROI) über den Aa. corticales radiatae. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$)

Für den ROI über den Aa. corticales radiatae wurde Sphärizität angenommen ($p=0,288$, Mauchly-Test). Es zeigten sich keine Innersubjekteffekte bezogen auf die RKM-Gabe allein ($p=0,356$) oder in der Interaktion von RKM-Gabe x Gruppe ($p=0,546$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,418$).

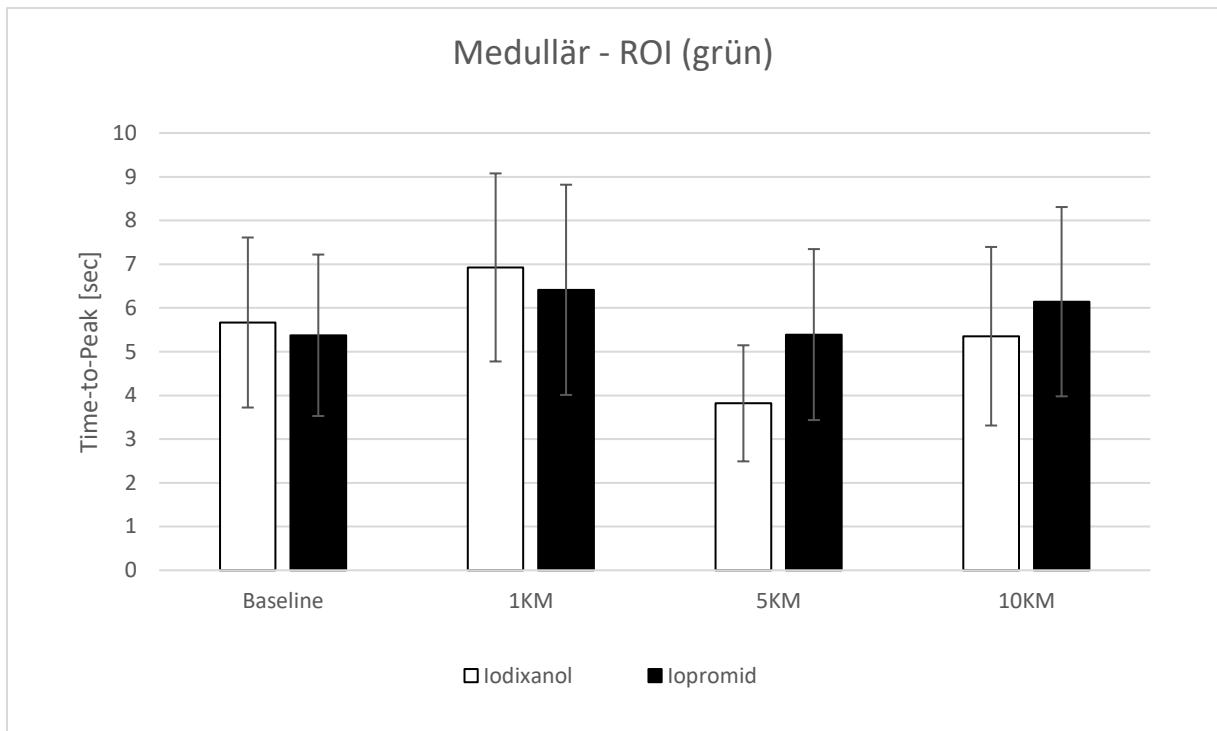


Abbildung 46: Dargestellt ist die TTP (Time to Peak [sec]) nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe (Baseline, KM1, KM5 und KM10) in den Gruppen (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Hier dargestellt die TTP entsprechend dem ROI-Protokoll II (manuell geformte ROI) über der medullären Region. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$)

Bezogen auf die medullären ROI (entsprechend ROI-Protokoll II) zeigten sich Unterschiede zwischen den RKM-Gaben ($p=0,014$, Sphärizität angenommen, Mauchly-Test $p=0,676$). Die Interaktion von RKM-Gabe x Gruppe zeigte keine Signifikanz ($p=0,401$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,583$).

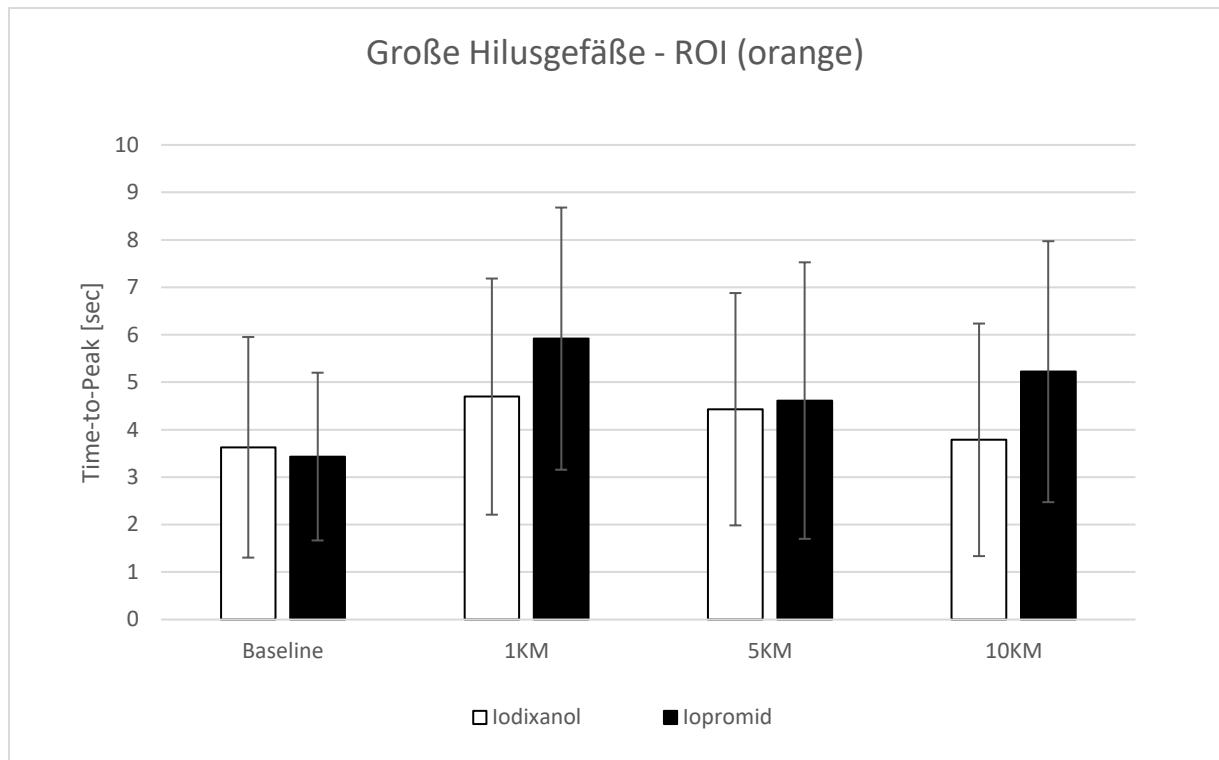


Abbildung 47: Dargestellt ist die TTP (Time to Peak [sec]) nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe (Baseline, KM1, KM5 und KM10) in den Gruppen (Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken) mit den jeweiligen Standardabweichungen. Hier dargestellt die TTP entsprechend dem ROI-Protokoll II (manuell geformte ROI) über den großen Hilusgefäßen. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$)

In der Untersuchung der ROI, die über die hilusnahe bzw. Hilusgefäße gelegt wurde, zeigten sich keine Unterschiede zwischen den RKM-Gaben. Die Interaktion von RKM-Gabe x Gruppe zeigt keine Signifikanz ($p=0,273$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich auch in der Untersuchung der orangenen ROI bezogen auf die Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,583$).

Mittelwertunterschiede zu einzelnen Zeitpunkten zwischen den Gruppen ergeben sich insgesamt in der isolierten Gegenüberstellung in der Analyse mittels anatomisch anmodellierter ROI nicht. Vermutlich ergibt sich aus der Größe der ROI eine starke Mittelung der Werte und einzelne Strukturen können nicht genau genug definiert werden.

3.4.2 ROI-Schema III (Lamby et al., 2017)

Im dritten ROI-Protokoll, welches von Lamby et al. (2017) veröffentlicht wurde, zeigen sich deutliche Unterschiede in der Time-to-Peak des Ultraschallkontrastmittels in der A. arcuata nach dem zehnten RKM-Bolus, das einen etwas verzögerten Einstrom nach der Iopromid-Injektion aufweist. Diese Zeitverzögerung steigert sich in den Aa. corticales radiatae und der Unterschied werden letztlich im peritubulären Kapillarnetz

signifikant. Die Time-to-Peak nach der Iopromid-Injektion ist 27,3% länger als nach der Iodixanolgabe. Der größte Unterschied zeigte sich in den absteigenden Vasa recta. Hier ist die TTP nach Iopromid 38% länger als nach Iodixanol.¹⁸³

Die Time-to-Peak in der Iopromidgruppe ist höher als in der Iodixanol-Gruppe. Es findet sich ein leichter Unterschied in dem peritubulärem Kapillarnetz und ein sehr ausgeprägter Unterschied in den absteigenden Vasa recta.¹⁸³

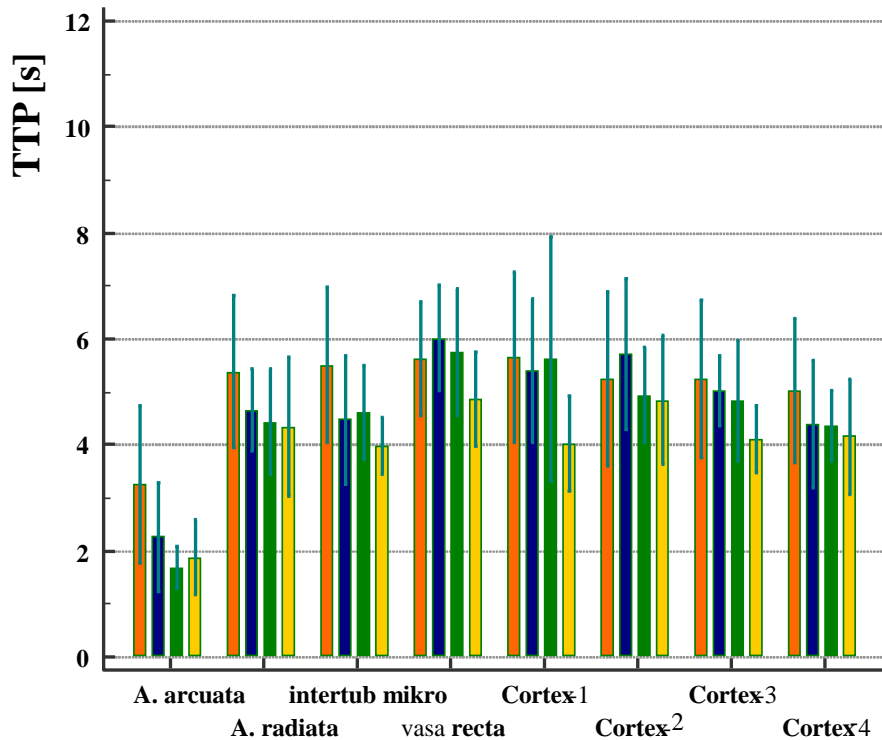


Abbildung 48: Mit freundlicher Genehmigung aus Lamby et al. (2017). Vergleich der TTP in den unterschiedlichen Regionen der Niere, gemessen in der Iodixanolgruppe; bei Baselinegabe (orange), nach dem ersten (blau), fünften (grün) und nach dem zehnten KM-Bolus (gelb). (Mittelwerte \pm Standardfehler, n=8).¹⁸³

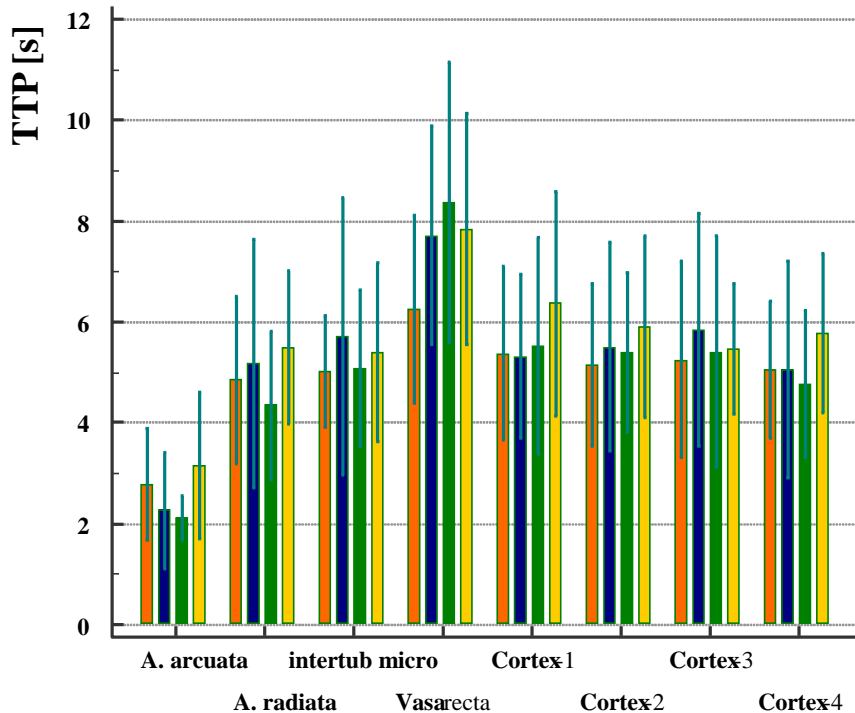


Abbildung 49: Mit freundlicher Genehmigung aus Lamby et al. (2017). Vergleich der TTP in den unterschiedlichen Regionen der Niere, gemessen in der Iopromidgruppe; bei Baselinegabe (orange), nach dem ersten (blau), fünften (grün) und nach dem zehnten KM-Bolus (gelb). (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).¹⁸³

Es gibt eine Tendenz zur Verlängerung der TTP nach Gabe von Iopromid, am ausgeprägtesten nach dem zehnten KM-Bolus. Der zeitliche Verlauf der Perfusion in den Nierenregionen, die in den beiden Gruppen beobachtet werden, ist zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich (Greenhouse-Geisser-Test, Gruppe x RKM-Gabe: $p=0,232$). Die Post-hoc-Analyse zeigt jedoch, dass die regionale Perfusion nach dem zehnten KM-Bolus in der Iopromidgruppe tendenziell niedriger als in der Iodixanolgruppe ist (Scheffé test: $p=0,058$). Diese Tendenz ist auch deutlich, wenn die TTP-Werte der Aa. Corticales radiatae vergleicht. Die Situation ist anders, wenn man das peritubuläre Kapillarnetz betrachtet. Die TTP-Werte der Iopromidgruppe sind nach dem zehnten RKM-Bolus signifikant verlängert. Die post-hoc-Analyse zeigt, dass die mittleren TTPs signifikant größer sind und folglich in der Iopromidgruppe der regionale Blutfluss nach dem zehnten Bolus niedriger ist als in der Iodixanolgruppe (Scheffé-Test $p<0,001$).¹⁸³

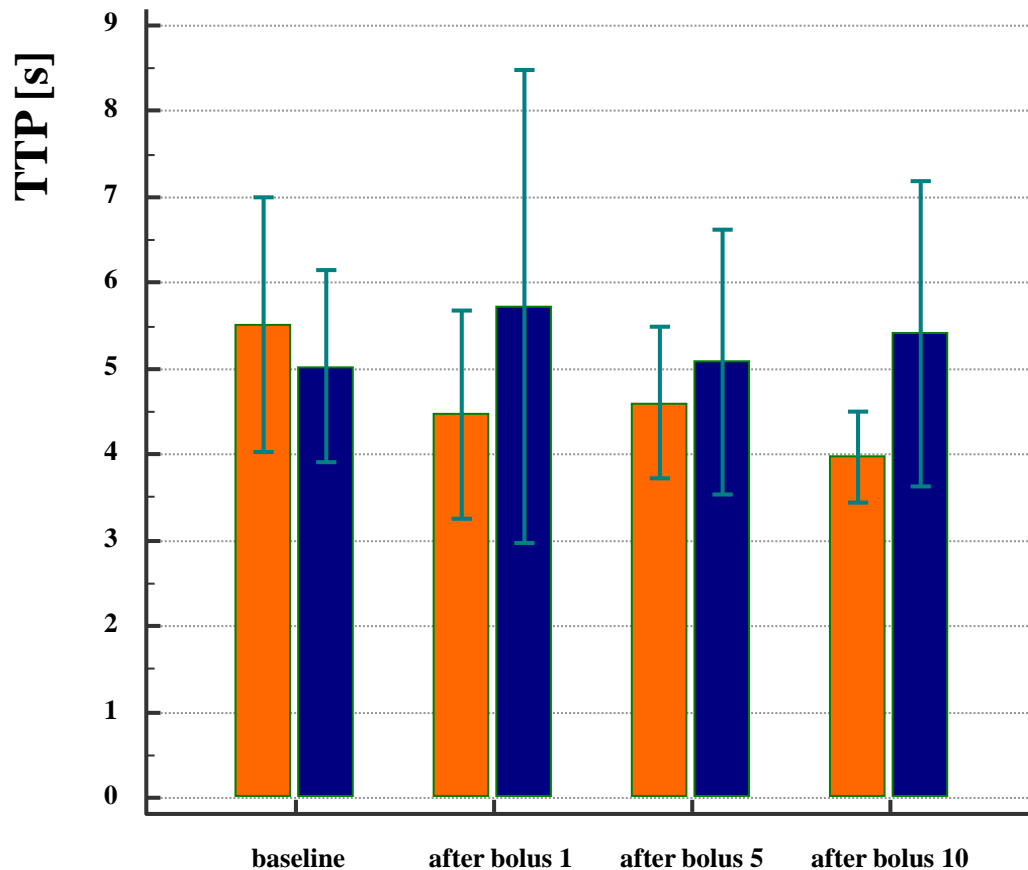


Abbildung 50: Mit freundlicher Genehmigung Abb. aus Lamby et al. (2017). Dargestellt ist der TTP des Ultraschallkontrastmittels im peritubulären Netzwerk (des Kortex) in der Iodixanolgruppe (orange) und in der Iopromidgruppe (blau) nach RKM-Gabe (baseline, nach der ersten, fünften und zehnten RKM-Gabe). (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).¹⁸³

Die TTP-Werte, die in den Vasa recta untersucht wurden, unterscheiden sich sogar noch stärker zwischen den beiden Gruppen und sind überhaupt am deutlichsten in dieser Untersuchung zu beobachten (Abb. 50, $p=0,027$). Die post-hoc-Analyse zeigt, dass nach der zehnten RKM-Gabe die Nierenperfusion signifikant niedriger in der Iopromidgruppe als in der Iodixanolgruppe ist (Scheffé test: $p=0,012$).¹⁸³

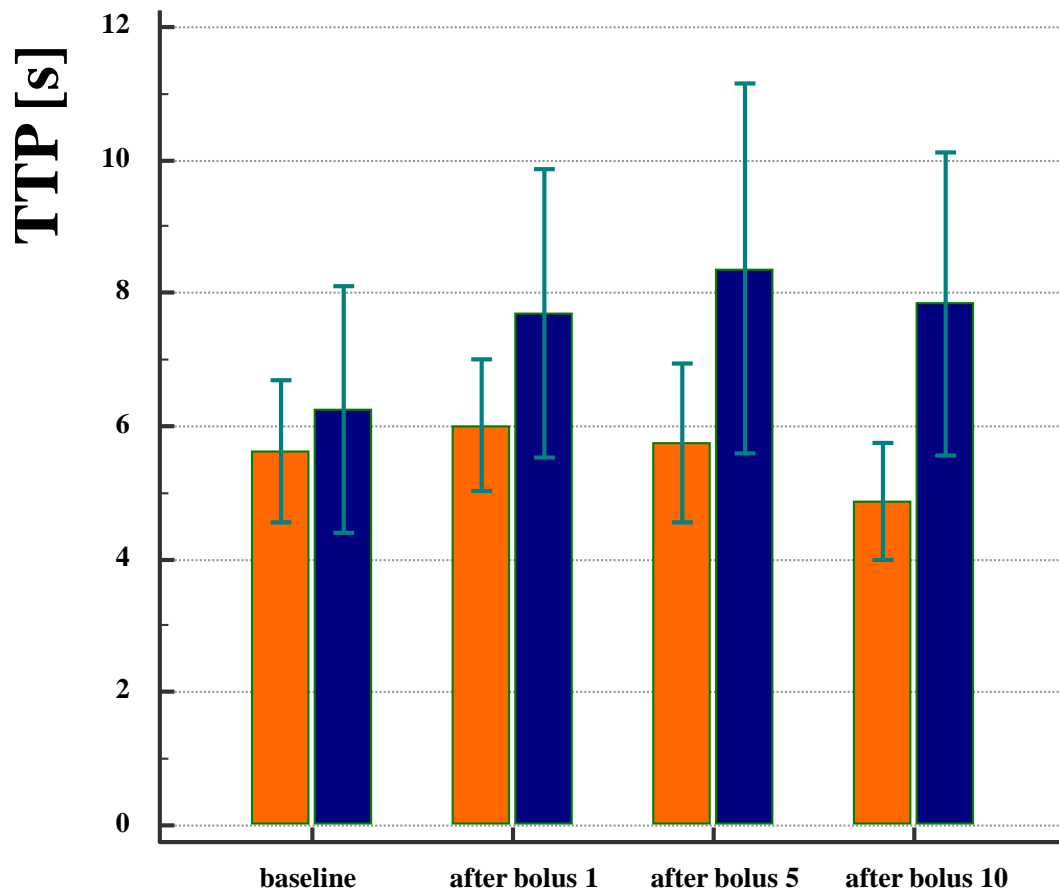


Abbildung 51: Mit freundlicher Genehmigung Abb. aus Lamby et al. (2017). Dargestellt ist der TTP des Ultraschallkontrastmittels in den Vasa recta in der Iodixanolgruppe (orange) und in der Iopromidgruppe (blau) nach RKM-Gabe (baseline, nach der ersten, fünften und zehnten RKM-Gabe). (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).¹⁸³

Die Verlängerung der TTP-Werte in der Iopromidgruppe war auch in der oberflächennahen kortikalen Mikrozirkulation offensichtlich. Abb. 52 zeigt ein Beispiel.¹⁸³

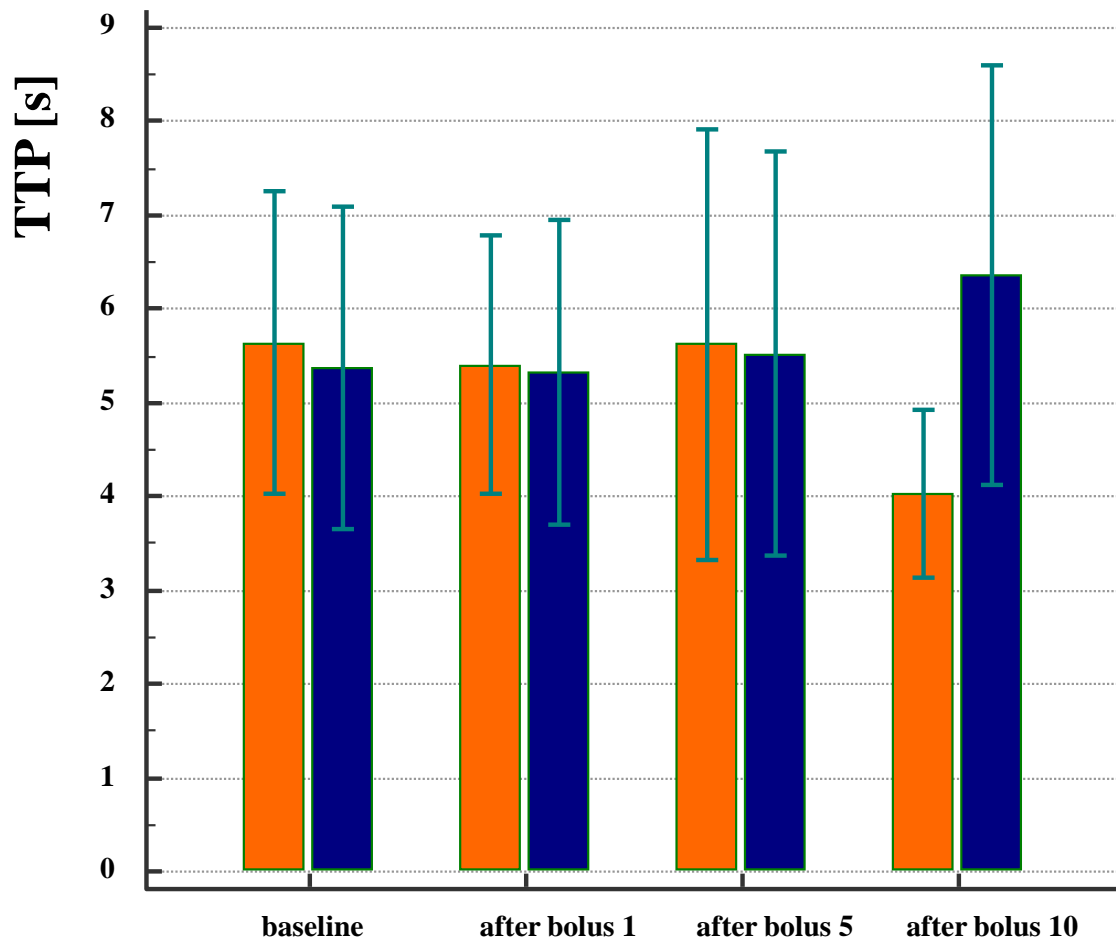


Abbildung 52: Mit freundlicher Genehmigung Abb. aus Lamby et al. (2017). Dargestellt ist der TTP des Ultraschallkontrastmittels im oberflächennahen Kortex in der Iodixanolgruppe (orange) und in der Iopromidgruppe (blau) nach RKM-Gabe (baseline, nach der ersten, fünften und zehnten RKM-Gabe). (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).¹⁸³

Die post-hoc Analyse zeigte auch hier, dass die regionale Perfusion nach dem zehnten RKM-Bolus von Iopromid signifikant niedriger ist als nach dem zehnten Iodixanolbolus (Scheffé-Test: $p=0,042$).

3.4.5 Lumenanalyse

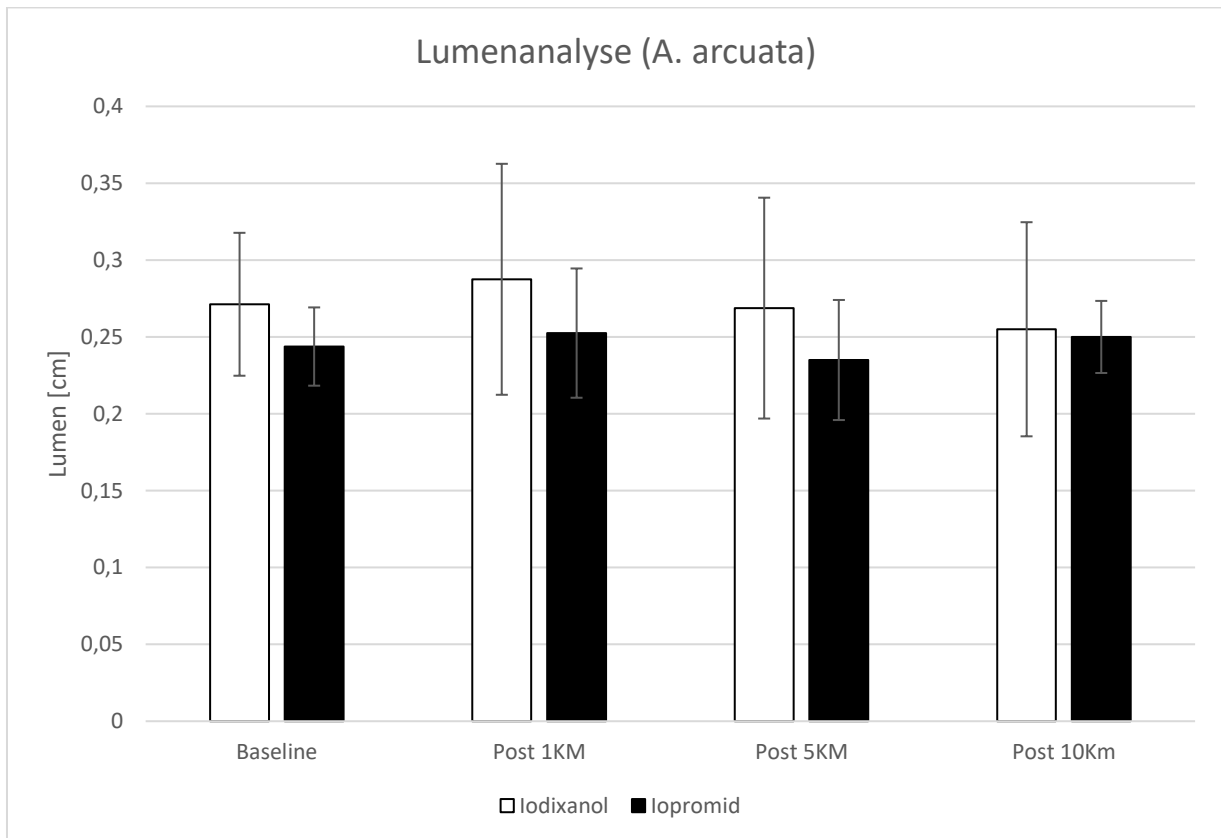


Abbildung 53: Dargestellt ist das mittlere Lumen jeder Gruppe. Für jeden Messzeitpunkt wurden anhand der CEUS-Daten nachträglich bei drei *Aa. arcuatae* (inklusive der *A. arcuata*, auf der der entsprechende ROI der TTP-Analyse platziert worden war) die Lumendurchmesser vermessen. (Mittelwerte \pm Standardfehler, $n=8$).

Es wurde eine univariate ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, abhängige Variable ist hierbei das gemessene Lumen, als Zwischensubjektfaktor wird die Gruppe (Iodixanol/Iopromid) und als Innersubjektvariable werden die vier verschiedenen Kontrastmittelgaben (Baseline, Post 1KM, Post 5KM, Post 10 KM) angenommen. In den Multivariaten Tests ergeben sich keine Effekte für die RKM-Gabe ($p=0,732$) und keine Effekt für die Interaktion von RKM-Gabe x Gruppe ($p=0,440$). Im Mauchly-Test wurde Sphärizität angenommen ($p=0,082$). Es zeigten sich für die RKM-Gabe keinerlei Innersubjekteffekte ($p=0,598$) und keine Innersubjekteffekte bezogen auf die Interaktion Gruppe x RKM-Gabe ($p=0,599$). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,264$).

3.5 O₂-Fluoreszenz-Imaging

Tabelle 5: Darstellung die Mittelwerte aller Flux-Werte [-] für die jeweilige Gruppe bzw. die jeweilige Messung. Die Flux-Werte sind dimensionslose Größen und entsprechen der Steigung des Quenchings über 20 Sekunden bei jeder Messung. Leere Kästen entsprechen nicht auswertbaren Messungen. Leere graue Kästen: Koinzidenz von Marmorierung und nicht auswertbarer Messung. Wert in rot und fettmarkiert stellt einen Wert bei gleichzeitiger Beobachtung einer Marmorierung dar.

	Base	1KM	2KM	3KM	4KM	5KM	6KM	7KM	8KM	9KM	Nach 10KM
Iopromid 1											
Iopromid 2	0,81		0,80			0,32				0,22	
Iopromid 3											
Iopromid 4	1,62	0,83		2,12	3,5	2,16	1,78	3,15		3,1	2,56
Iopromid 5	1,80	2,30	2,60	1,82	3,017	1,60	1,62	2,23	2,43	2,47	3,50
Iopromid 6	2,2	4,13	2,02	3,28	3,44	2,77	1,83	3,76	3,75	3,43	3,14
Iopromid 7	2,96	2,61	3,22	2,85	3,03	4,34	2,63	3,17	3,05	2,66	2,59
Iopromid 8	2,15	1,27	5,3	3,08	3,37	1,84	2,48	2,79	4,94	3,36	1,67
Mittelwert	1,92	2,23	2,79	2,63	3,27	2,17	2,07	3,02	3,54	2,54	2,70
SD	0,65	1,15	1,49	0,56	0,21	1,22	0,41	0,50	0,93	1,10	0,62
Iodixanol 1	0,68	0,15	0,14	0,19	0,08	0,27	0,21		0,53	0,64	0,26
Iodixanol 2											
Iodixanol 3	0,41	0,44		0,42	0,38					0,18	
Iodixanol 4		0,60	2,84								
Iodixanol 5	1,32	2,82	1,98	2,29	2,49	2,17	1,21	1,78	2,24	3,08	2,56
Iodixanol 6	1,91	2,63	1,26	2,90	3,16	2,94	3,62	3,05	1,40	1,78	1,25
Iodixanol 7	1,84	3,62	2,23	2,16	2,06	1,38	2,81	4,48	2,99	3,44	2,63
Iodixanol 8	1,417	1,87	2,99	1,25	0,63	1,31	2,06	2,91		1,76	1,41
Mittelwert	1,26	1,73	1,91	1,54	1,47	1,61	1,98	2,46	1,43	1,81	1,62
SD	0,55	1,26	0,97	0,10	1,16	0,90	1,19	1,47	0,92	1,17	0,89

In unserer Messung mit der Sensorfolie mussten insgesamt 31 Messungen in der Iopromid-Gruppe und 28 Messungen in Iodixanol-Gruppe ausgeschlossen werden, da diese nicht auswertbar waren. Grund hierfür lag in der fehlerhaften Referenzierung vor der Messung, so dass letztlich das Ergebnis vollständig überstrahlt war. Außerdem wurden Messungen ausgeschlossen, in denen die Steigung nicht linear war, da hier von einem unbeabsichtigten Anwendungsfehler (zu viel / unterschiedlich viel Druck auf das darunterliegende Gewebe) ausgegangen werden muss und die oberflächennahe Perfusion nicht korrekt dargestellt wird. In Tabelle 5 bzw. 6 sind die Einzelwerte dargestellt (Absolutwerte bzw. Fluxwerte). Fett- und rot markiert sind die Messungen, bei denen makroskopisch eine Marmorierung (s. Ergebnis weiter oben) festgestellt wurde. Hierzu weiter unten eine beispielhafte deskriptive Darstellung.

Interessanterweise traten häufig nicht verwertbare Fluxergebnisse auf, wenn sich makroskopisch eine Marmorierung der Nierenoberfläche zeigte.

Tabelle 6: Darstellung die Mittelwerte aller pro Messung gemittelten absoluten von der Sensorfolie dargestellten Sauerstoffpartialdrücke [mmHg] zum Zeitpunkt der Messung für die jeweilige Gruppe bzw. die jeweilige Messung (nachträglich über die Stern-Volmer-Gleichung berechnet). Bei nicht erfolgter Äquilibration der Sensorfolie können anhand der absoluten O₂-Werte keine Aussagen getroffen werden. Leere graue Kästen: Koinzidenz von Marmorierung und nicht auswertbarer Messung. Wert in rot und fettmarkiert stellt einen Wert bei gleichzeitiger Beobachtung einer Marmorierung dar.

	Base	1KM	2KM	3KM	4KM	5KM	6KM	7KM	8KM	9KM	10KM
Iopromid 1											
Iopromid 2	42,50		32,11			20,87				23,95	
Iopromid 3											
Iopromid 4	27,91	35,76		36,20	44,04	48,69	52,16	60,11		65,18	69,42
Iopromid 5	32,33	29,64	37,77	33,42	50,16	20,97	25,11	28,07	33,73	39,87	52,24
Iopromid 6	47,54	70,26	45,57	51,55	50,22	50,13	24,25	36,74	50,77	51,82	52,08
Iopromid 7	49,74	45,91	52,33	63,64	45,23	61,04	43,83	45,44	54,53	39,99	46,93
Iopromid 8	39,14	20,73	76,19	36,70	52,75	54,18	35,83	46,89	70,32	33,11	36,00
Mittelwert	39,05	37,13	46,36	42,80	48,35	39,10	34,69	42,02	63,38	40,21	50,05
SD	7,78	17,01	15,32	11,56	3,30	15,85	10,76	10,72	17,43	13,21	10,80
Iodixanol 1	37,56	30,37	31,19	32,76	24,60	27,05	26,19		51,78	39,73	49,70
Iodixanol 2											
Iodixanol 3	37,45	40,34		47,47	45,59					52,31	
Iodixanol 4		27,30	54,02								
Iodixanol 5	81,52	52,05	83,89	59,33	73,42	43,58	21,80	90,55	41,62	58,30	53,44
Iodixanol 6	35,26	54,08	32,31	56,82	50,69	50,93	63,71	62,16	15,95	24,66	52,59
Iodixanol 7	27,09	45,60	34,98	39,98	30,54	28,77	39,12	56,86	41,67	67,15	43,09
Iodixanol 8	35,66	42,43	45,35	73,64	41,23	31,19	45,38	45,51		43,59	37,76
Mittelwert	39,45	40,58	43,66	49,65	41,55	35,19	36,49	61,29	34,97	45,25	46,87
SD	17,84	9,36	18,36	13,42	15,69	9,33	14,91	16,59	13,25	13,68	6,00

Es ergeben sich – wie erwartet – keine signifikanten Unterschiede der gemittelten absoluten O₂-Werte zwischen den beiden Gruppen (berechnet mithilfe der umgestellten Stern-Volmer-Gleichung, aufgelöst nach der Konzentration des Quenchers/Sauerstoff [Q], s. *Methoden*). Gemittelt wurde über die insgesamt 10 Aufnahmen bei jeder Messung sowie über die jeweilige Gruppe.

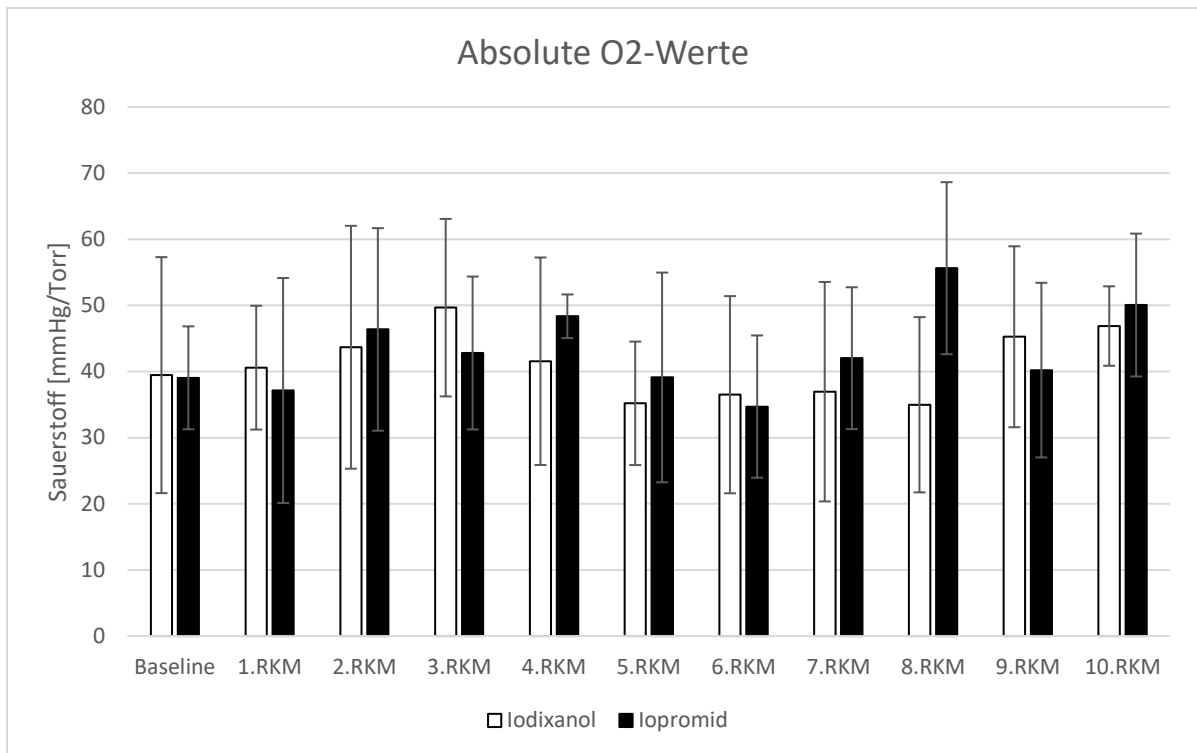


Abbildung 54: Gemittelte Darstellung der über 20 Messsekunden aufgenommenen 10 Werte der absoluten O₂-Werte im Sensor wiederum gemittelt über beide Gruppen für den jeweiligen Messzeitpunkt. Hier zeigen sich erwartungsgemäß keine signifikanten Unterschiede, da der Startzeitpunkt der Messung nicht festgelegt ist. Bei unserer ist der entscheidende Wert letztlich die lineare Steigung (O₂-Flux).

Der Grund hierfür liegt in der Messmethode: der Startpunkt der Aufzeichnung ist nicht definiert. Ziel der Messung ist, das Ausmaß der linearen Steigung zu ermitteln (d.h. die Geschwindigkeit des Entsättigens des mit Sauerstoff aufgeladenen Sensors). Absolutwerte wären nur sinnvoll, wenn das Äquilibrium zwischen Gewebe und Sensor abgewartet wird, dann wäre eine Beobachtung der Absolutwerte über die Zeit möglich. In unserem Versuchsaufbau war dies jedoch nicht vorgesehen, da weitere wichtige Messungen (Doppler/CEUS) entsprechend dem Protokoll durchgeführt wurden. Während der Flux (die Geschwindigkeit der Abgabe von Sauerstoff/Quencher von der Sensorfolie) als Steigung dargestellt wird (s. Abb. 23), so wird jedoch in absoluten Werten gerechnet die Entsättigung des Sensors als abfallende Kurve der absoluten O₂-Werte dargestellt (s. Abb. 55).

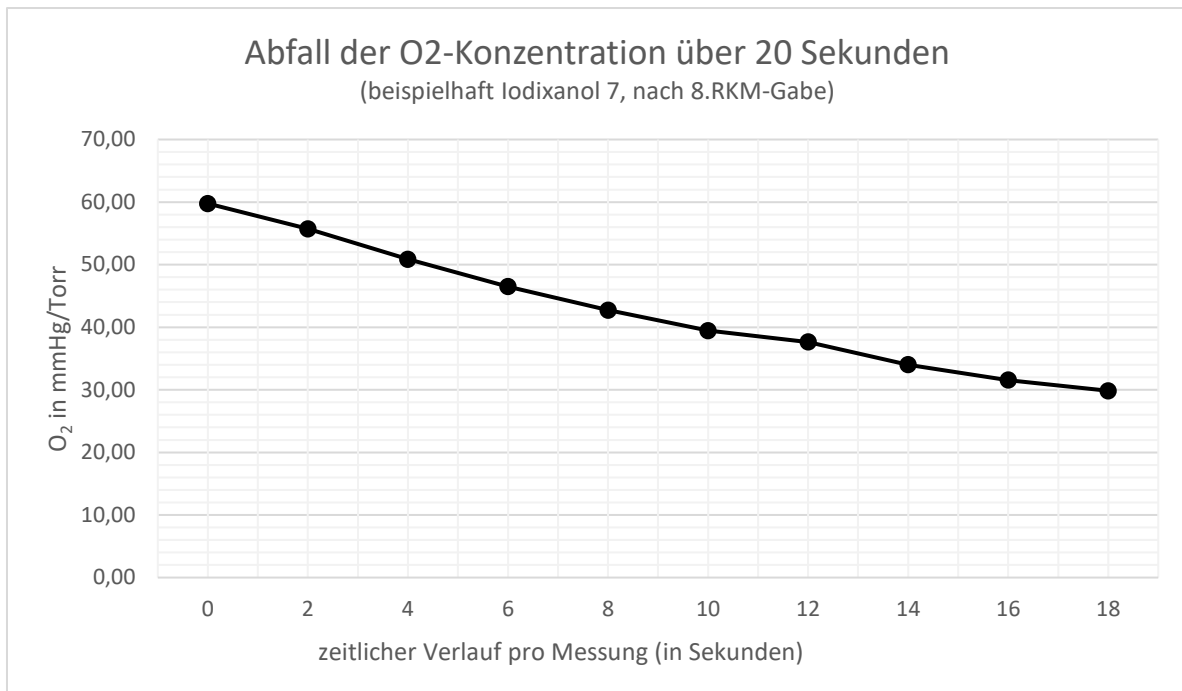


Abbildung 55: Beispielhaft Iodixanol 7 nach der 8. RKM-Gabe: Abfall der absoluten O₂-Werte über die Zeit der Messung (20 Sekunden).

Bei der Auswertung mittels univariater ANOVA (zweifaktorielle Varianzanalyse) bezüglich der abhängigen Variablen „Flux“ mit den Faktoren Gruppe (Iodixanol/Iopromid) und Röntgenkontrastmittelgabe zeigt sich im Levene-Test eine Gleichheit der Fehlervarianzen. Keinen Einfluss scheinen die Faktoren Kontrastmittelgaben ($p=0,237$) sowie die Interaktion Gruppe x RKM-Gabe ($p=0,697$) auf die abhängige Variable zu haben.

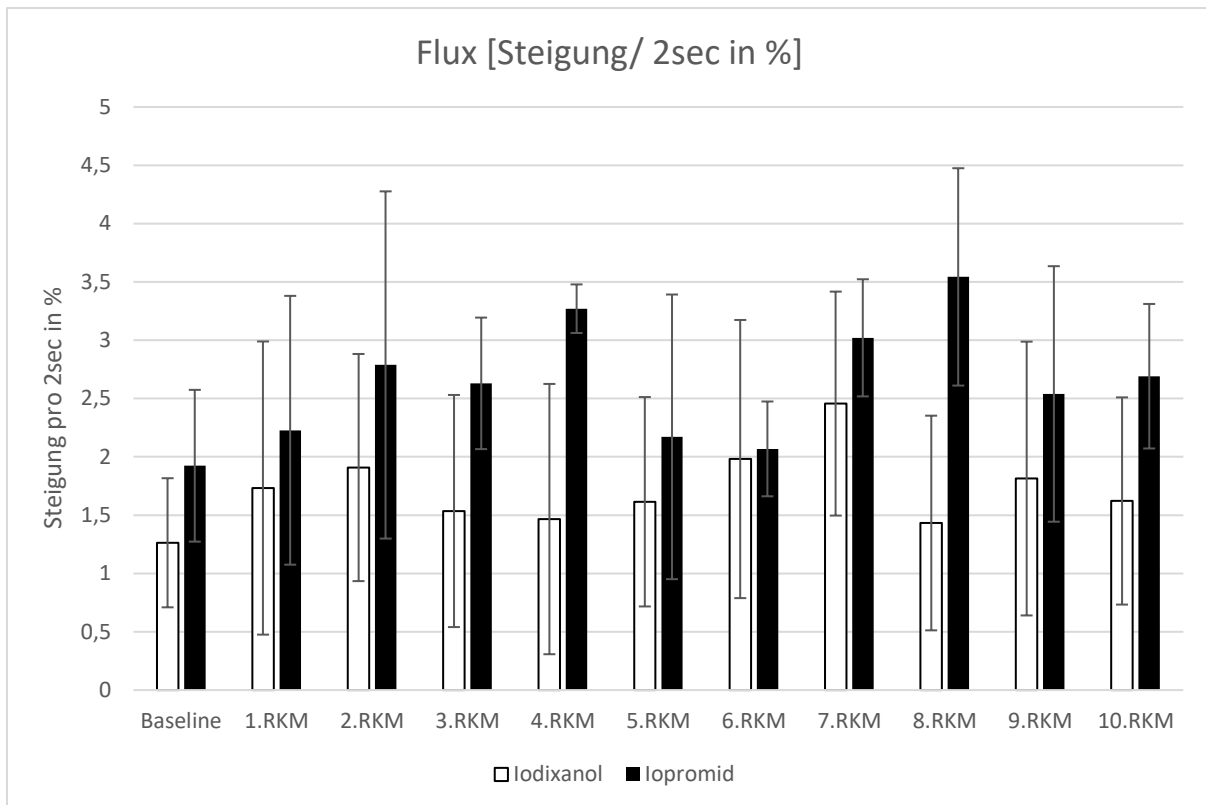


Abbildung 56: Gemittelte Darstellung der Flux-Werte (Kurvesteigungen) gemittelt über beide Gruppen für den jeweiligen Messzeitpunkt. Iodixanol = weiße Balken, Iopromid = schwarze Balken.

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hier zwischen den beiden Gruppen (Test der Zwischensubjekteffekte mit der abhängigen Variablen „Flux“, $p < 0,001$). Bei der Iopromid-Gruppe zeigt sich durchweg ein höherer Sauerstoffflux, so dass hier indirekt auf eine schlechtere subkortikale Perfusion oder einen höheren subkortikalen Sauerstoffbedarf geschlossen werden kann.

Sehr interessant an dieser Messtechnik ist die Darstellung der oberflächlichen Perfusion. Wie weiter oben beschrieben kann man als Maß der oberflächlichen Perfusion ebenfalls die makroskopische Beurteilung (Auftreten von Marmorierung) hinzuziehen. An dieser Stelle ist also eine Korrelation von Marmorierung und O_2 -Fluoreszenzdarstellung mittels Flux sehr interessant. In Abb. 57 ist beispielhaft (für eine Messreihe am Tier Iopromid 8) und rein deskriptiv dieser Zusammenhang dargestellt.

Ergänzend wurde eine univariate ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt, abhängige Variabel war hierbei der Sauerstoffflux, als Zwischensubjektfaktor wurde die Gruppe (Iodixanol/Iopromid) und als Innersubjektvariable wurden die Baseline bzw. zehn verschiedenen Kontrastmittelgaben (RKM-Gabe) angenommen. Es zeigen sich

für die Messzeitpunkte keinerlei Innersubjekteffekte ($p=0,421$, Greenhouse-Geisser) und keine Innersubjekteffekte bezogen auf die Interaktion Gruppe x RKM-Gabe ($p=0,438$, Greenhouse-Geisser). Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich in der vorliegenden Untersuchung der Zwischensubjektfaktoren (Gruppe) nicht ($p=0,146$).

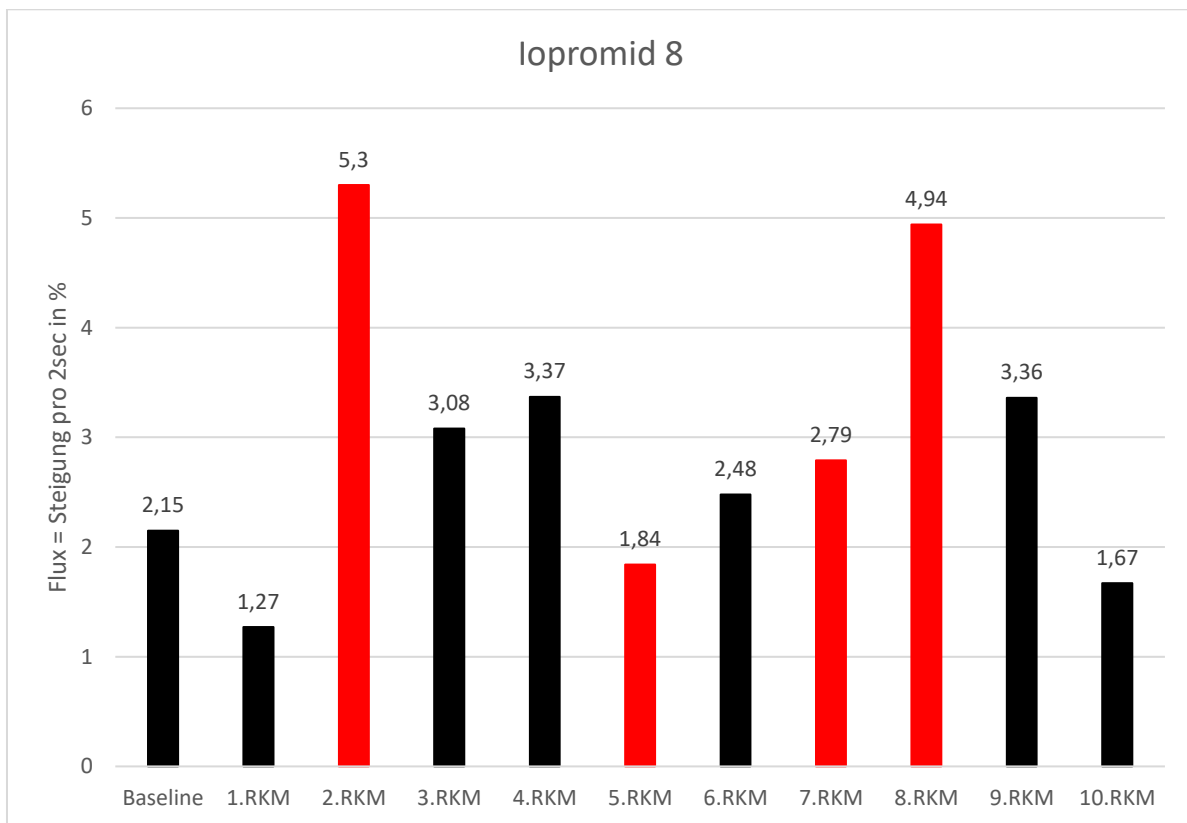


Abbildung 57: Darstellung der Flux-Werte für das Tier Iopromid 8. Rein deskriptiv zeigt sich für diesen Einzelfall eine insgesamt starke Variabilität der Flux-Werte. Gleichzeitig koinzidieren die auffallend hohen Werte nach der zweiten RKM-Gabe und der 8. RKM-Gabe mit Marmorierungen. Erwähnenswert ist, dass die Flux-Messung nach der 5. RKM-Gabe erst nach >3 Minuten durchgeführt wird (da RI- und CEUS-Messung davor durchgeführt wurden) und auch die Marmorierung immer nach >3 Minuten abgeklungen ist.

Koinzident zu den Marmorierungen fallen in diesem Einzelfall sehr hohe Fluxwerte auf, was auf eine verminderte Perfusion schließen lässt (nach der zweiten und achten RKM-Gabe).

Wichtig zu erwähnen ist, dass nach der fünften Röntgenkontrastmittelgabe trotz Marmorierung ein niedriger Flux (also eine gute oberflächennahe Perfusion) aufgezeichnet wurde. Dies ist dadurch zu erklären, dass nach der fünften Kontrastmittelgabe erst RI- und CEUS-Messungen durchgeführt wurden und dann nach >3 Minute die Flux-Messung stattfand. Wie oben bereits erwähnt, zeigte sich die Marmorierung immer für weniger als drei Minuten. Auch zeigen sich rein deskriptiv

niedrigere Fluxwerte (also eine gute Perfusionslage) nach der ersten und zehnten RKM-Gabe: auch hier fanden die Flux-Messungen aufgrund der vorher stattfindenden RI- und CEUS-Messungen verspätet statt. Dies ergibt einen Hinweis auf die schnelle Normalisierung der Perfusion nach einer initial schwer gestörter oberflächennaher Perfusion.

Dies verdeutlicht hier beispielhaft sehr schön die Reversibilität der Marmorierung bzw. der gestörten Perfusionslage nach Kontrastmittelgabe, die sich in den Fluxwerten widerspiegelt.

3.6 Licox-Sonde

Folgender Ergebnisteil wurde von uns bereits in Lamby et al. (2019) veröffentlicht: Der intrarenale Sauerstoffpartialdruck unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen ($p=0,619$), so dass Homogenität der Baseline Parameter gegeben war. Der zeitliche Verlauf über 200 Sekunden der mittleren pO_2 -Werte in der äußeren Medulla beider Gruppen nach dem ersten Kontrastmittelbolus ist in Abbildung 58 dargestellt.¹⁸⁴

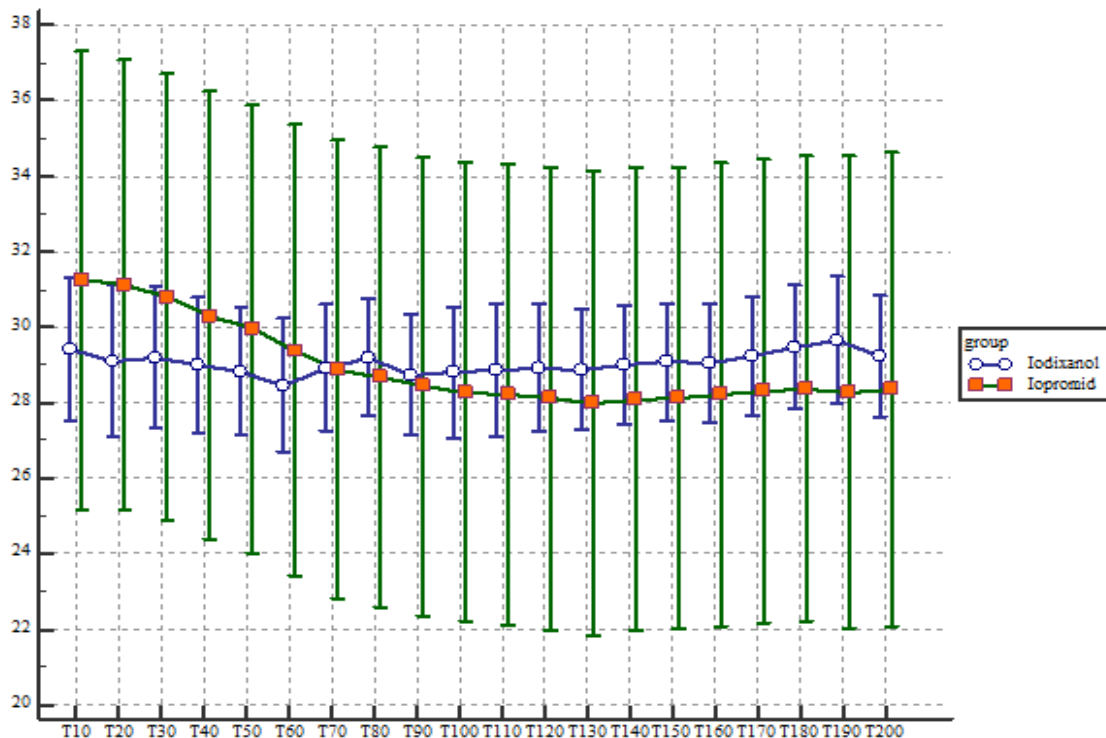


Abbildung 58: Der zeitliche Verlauf der mittleren pO_2 -Werte in der äußeren Medulla über 200 Sekunden nach dem ersten Kontrastmittelbolus in beiden Gruppen. Mit freundlicher Genehmigung Abb. aus Lamby et al. (2019).¹⁸⁴

Die Injektion von Iopromid induzierte tendenziell ein Absinken des mittleren renalen Sauerstoffpartialdrucks (Abb. 58). 110 Sekunden nach der Injektion von Iopromid in die suprarenale Aorta sinkt der mittlere pO_2 in der äußeren Medulla um 15% ab verglichen mit den Baseline-Werten ($p=0,075$). Nach der Injektion von Iodixanol bleibt der mittlere pO_2 der äußeren Medulla unverändert.

Betrachtet man alle Ergebnisse der mittleren Sauerstoffpartialdrücke in der äußeren Medulla beider Gruppen, so zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kontrastmitteln (ANOVA, Greenhouse-Geisser Test: $p=0,035$).

Nach dem fünften Bolus wird weder in der Iodixanol, noch in der Iopromid-Gruppe eine Veränderung des pO_2 -Wertes im kortikomedullären Übergang beobachtet (Abb. 59). Vergleicht man die pO_2 -Verläufe beider Gruppen, so zeigt sich kein Unterschied ($p=0,713$).

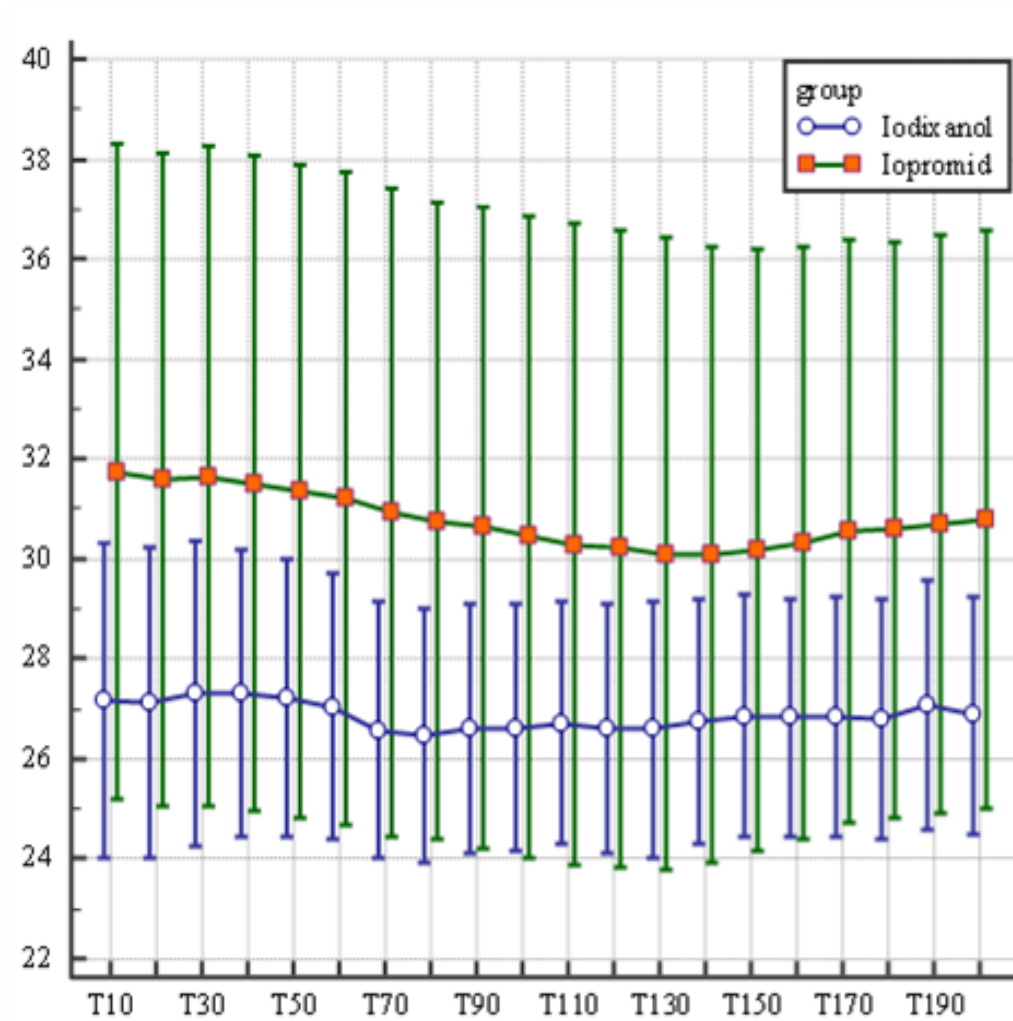


Abbildung 59: Der zeitliche Verlauf der mittleren pO₂-Werte über 200 Sekunden in der äußeren Medulla nach dem fünften Kontrastmittelbolus (Iodixanol bzw. Iopromid). Mit freundlicher Genehmigung Abb. aus Lamby et al. (2019).¹⁸⁴

Der zeitliche Verlauf der mittleren pO₂-Werte über 200 Sekunden in der äußeren Medulla beider Gruppen nach dem zehnten Kontrastmittelbolus ist in Abbildung 60 zu sehen.

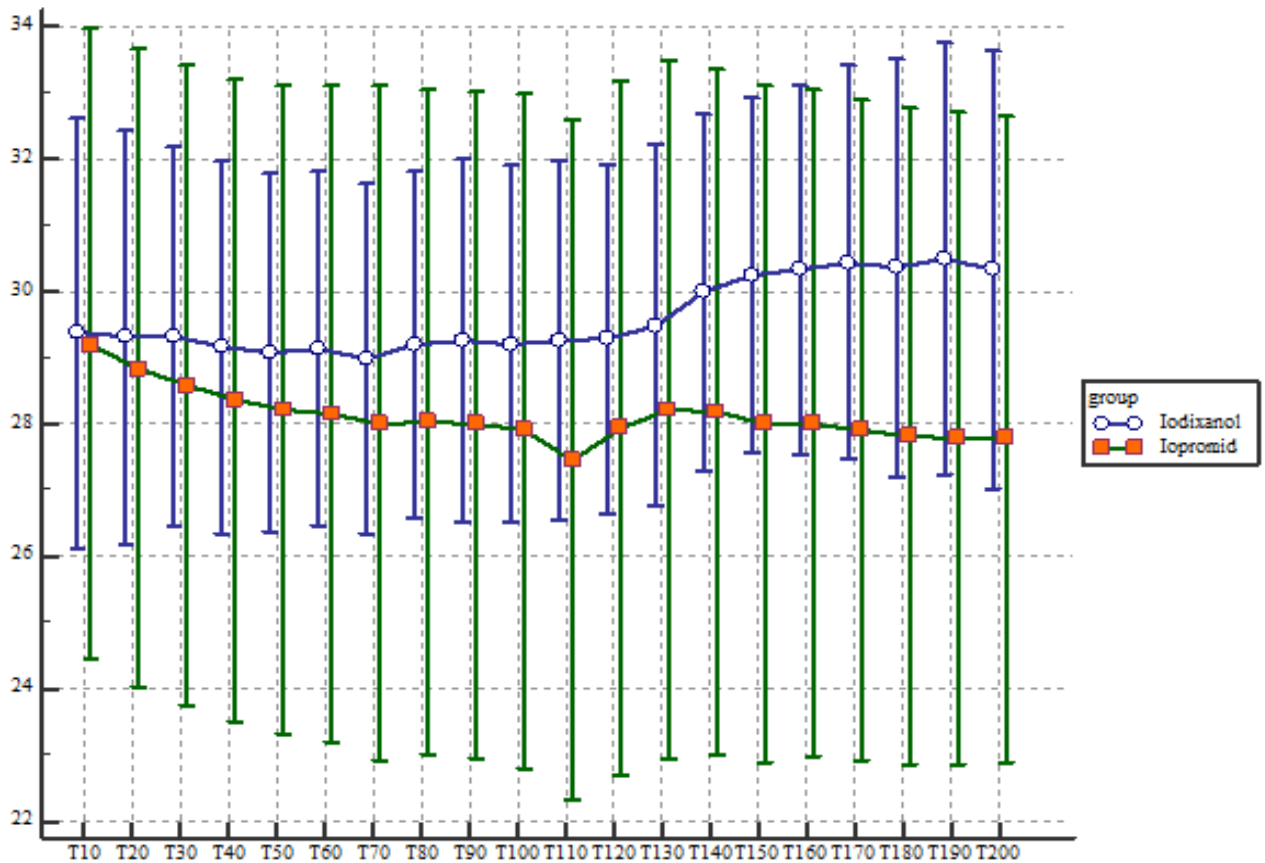


Abbildung 60: Zeitlicher Verlauf der pO₂-Werte über 200 Sekunden in der äußeren Medulla nach dem zehnten Kontrastmittelbolus. Mit freundlicher Genehmigung Abb. aus Lamby et al. (2019).¹⁸⁴

Während der intrarenale Sauerstoffpartialdruck nach Iodixanolgabe die Tendenz aufweist, anzusteigen (kein negativer Einfluss von Iodixanol auf pO₂, Startwert vs. Endwert: p=0,0163), zeigt der pO₂ nach der zehnten Iopromidgabe über 110 Sekunden eine Abfalltendenz und bleibt dann bis 200 Sekunden auf dem niedrigen Niveau ohne einen erneuten Wiederanstieg der pO₂-Werte zu zeigen.¹⁸⁴

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der Sauerstoffpartialdruckwerte beider Gruppen gibt es jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied (p=0,135). Der zeitliche Verlauf der mittleren pO₂-Werte in der äußeren Medulla beider Gruppen vor und nach der ersten, fünften und zehnten RKM-Gabe ist in Abbildung 61 zu sehen.¹⁸⁴

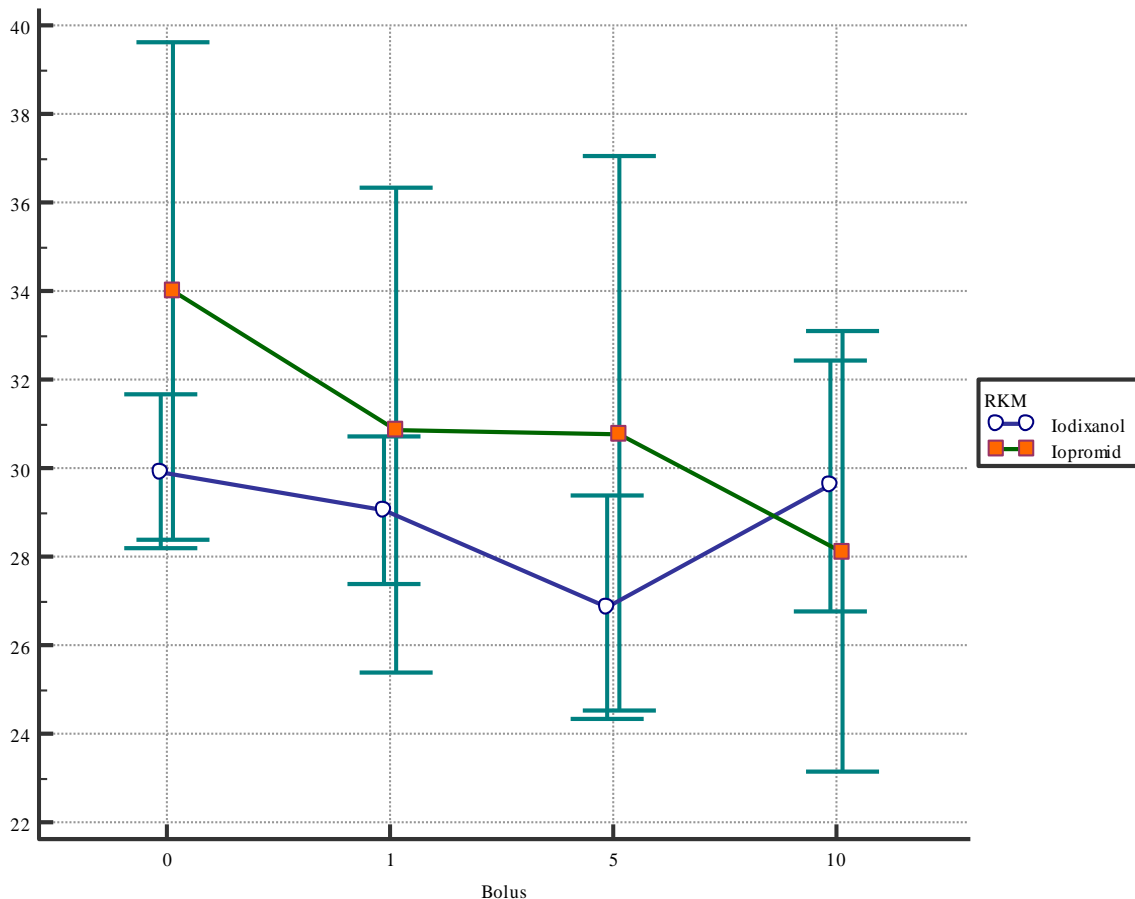


Abbildung 61: Der zeitliche Verlauf der mittleren pO_2 -Werte im kortikomedullären Übergang beider Gruppen gemittelt über 200 Sekunden vor und nach der ersten Bolusgabe, sowie nach der fünften und der zehnten Kontrastmittelgabe (Iopromid bzw. Iodixanol). Mit freundlicher Genehmigung Abb. aus Lamby et al. (2019).¹⁸⁴

Während die mittleren pO_2 -Werte nur um 0,3 mmHg von 29.9 ± 4.3 mmHg auf 29.6 ± 4.3 mmHg ($p=0.8799$) nach der zehnten Iodixanolgabe abfallen, kommt es nach der zehnten Iopromidgabe zu einem Absinken um 5.9 mmHg von 34.0 ± 4.3 mmHg auf 28.1 ± 4.3 mmHg ($p=0.044$).¹⁸⁴

Dies verdeutlicht den bedeutenden Unterschied des Einflusses der Art des Röntgenkontrastmittels auf den Sauerstoffpartialdruck in der Niere.

3.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zunächst wurden die systemischen hämodynamischen Faktoren untersucht, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen feststellen zu können. Für die gemessenen Blutdrücke zeigte sich zwischen den Gruppen kein Unterschied (systolischer, diastolischer und Mitteldruck). Allerdings fanden sich im Verlauf des Untersuchungsprotokolls ansteigende Blutdruckwerte. Die Anstiege waren zwischen

den Gruppen vergleichbar und am ehesten der anästhesiologischen Behandlung geschuldet.

Die Herzfrequenz zeigte sich wiederum in beiden Gruppen stabil über die Zeit und die Kontrastmittelgaben. Hier bot sich aber ein Unterschied zwischen beiden Gruppen bei insgesamt hoher Streubreite. Der Unterschied zwischen den Gruppen bestand bereits in der Baseline-Messung. Weil sich in beiden Gruppen über die Zeit keine Veränderung bot, wie gesagt, ist hier dennoch eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen gegeben.

Ein aufschlussreicher Effekt des transperitonealen Zugangs war die Möglichkeit der direkten makroskopischen Beobachtung der Niere während der Untersuchung. Hier zeigten sich Marmorierungen der Nierenoberfläche als Hinweis einer subkortikalen Perfusionsstörung direkt im Anschluss an die Kontrastmittelgabe, die maximal drei Minuten anhielt. In der Iopromidgruppe bot sich die Marmorierung signifikant häufiger.

Mit dem Doppler wurde der RI über die aufgezeichneten Fluss-Spektren nachträglich berechnet. Es wurden die maximale systolische (PSV) und die enddiastolische Geschwindigkeit (EDV) sowie der renale Resistive Index (RI) statistisch untersucht. Zunächst wurden die aufgezeichneten Werte (PSV, EDV und RI) gemittelt über 30 Sekunden nach der Kontrastmittel betrachtet.

Für die PSV ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied, tendenziell stieg die PSV in der Iodixanolgruppe über die Zeit an, während sie in der Iopromidgruppe eher sank. Die EDV zeigte einen tendenziellen Anstieg in der Iodixanolgruppe während die Iopromidgruppe mehr oder weniger gleich blieb. Da der RI ein Ergebnis aus PSV und EDV darstellt, zeigten sich hier entsprechend tendenzielle Unterschiede. Insgesamt fand sich über die Zeit eine signifikante Veränderung mit gegenläufigen Tendenzen für die beiden Gruppen (Iopromid mit eher gleichbleibendem bzw. biphasischem RI und Iodixanol mit eher abfallendem RI).

Zudem wurden – bereits veröffentlicht durch Lamby et al. (2016)¹⁸² – die Dopplerwerte, die direkt nach der Kontrastmittelgabe aufgezeichnet wurden, über eine Minute gemittelt und auf Mittelwertunterschiede untersucht. Hier ergaben sich vergleichbare Ergebnisse in Übereinstimmung zu den über 30 Sekunden gemittelten Werten.

Darüber hinaus wurde ein direkter Vergleich der Werte (PSV-, EDV- und RI-Werte) direkt vor und direkt nach der jeweiligen Kontrastmittelgabe durchgeführt, um

hyperakute Effekte der Röntgenkontrastmittel darzustellen. Hier zeigte sich bei den PSV-Werten ein direkter Mittelwertunterschied zwischen Prä- und Post-5KM und -10KM. Der Tendenz nach boten sich für beide Gruppen auch hier gegenläufige Tendenzen, speziell im Prä-Post-10KM-Vergleich. Diese akuten Effekte zeigen sich weniger in den EDV-Werten, so dass sich hier auch keine Signifikanzen ergaben.

In der Untersuchung der TTP (*time to peak*) nach Ultraschallkontrastmittelgabe (CEUS-Messung) wurden insgesamt drei Protokolle zur Platzierung der ROI in der nachträglichen Auswertung angewendet.

Im ROI-I-Protokoll fanden sich signifikante Unterschiede für die Interaktion aus Gruppe und Kontrastmittelgabe, wobei die TTP-Werte über den Aa. arcuatae in der Iodixanolgruppe über die 4 Messungen quasi konstant blieben. In der Iopromidgruppe hingegen zeigte sich ein deutlicher Anstieg bereits nach der fünften RKM-Gabe und ein vergleichbarer Wert für die zehnte RKM-Gabe. Die Unterschiede zwischen den Gruppen setzen sich tendenziell in den weiteren – dem Blutstrom sequentiell folgenden – ROI (Kortex, äußere Medulla, Papillenspitze) fort mit augenscheinlich höheren TTP in der Iopromidgruppe, v.a. nach der fünften und zehnten RKM-Gabe. In den Baseline-Messungen boten beide Gruppen vergleichbare TTP-Werte, so dass vor Behandlung eine Vergleichbarkeit gegeben war.

Im ROI-II-Protokoll zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (flächige, manuell geformte ROI). Der Tendenz nach waren aber die Werte für die Iodixanolgruppe niedriger als in der Iopromidgruppe. Interessanterweise fanden sich augenscheinliche Unterschiede bei Mittelung über die gesamte Nierenhälfte, was wiederum konsistent wäre mit den Beobachtungen in allen untersuchten Gefäßgebieten des ROI-I-Protokolls.

Vergleichbar hierzu waren die Ergebnisse im ROI-III-Protokoll, welches in unserer Arbeitsgruppe ausgewertet und von Lamby et al. (2017) veröffentlicht wurde.¹⁸³

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Vermessung der Gefäßdurchmesser (Aa. arcuatae). Speziell im Verlauf nivellierten sich sogar tendenzielle Unterschiede. Letztlich wird hier sichtbar, dass die Effekte des RI- und der CEUS-Messungen vor allem im mikrozirkulatorischen Bereich entstehen müssen.

Bei Auswertung der oberflächlichen O₂-Flux-Messung mittels Sensorfolie war zwar eine Reihe von Messungen nicht auswertbar. Die Anzahl der nicht auswertbaren Messungen war jedoch zwischen den Gruppen annähernd gleich. Die interessierende Größe (Sauerstoff-Flux) zeigte eine hohe Variabilität innerhalb der einzelnen Tiere. Nichtsdestotrotz gab es augenscheinliche Gruppenunterschiede mit allzeit niedrigeren Fluxwerten in der Iodixanolgruppe und teils signifikanten Mittelwertunterschieden zwischen den Gruppen. Im beispielhaften Einzelfall konnte eine Koinzidenz der Marmorierung mit einem hohen Flux beobachtet werden.

Der Vollständigkeit halber wurden die Ergebnisse der Messung des Sauerstoffpartialdrucks im kortikomedullären Übergang mittels Licox-Sonde dargestellt, welche bereits von Lamby et al. (2019) veröffentlicht wurden.¹⁸⁴ Statistisch signifikante Gruppenunterschiede konnten hier nicht beobachtet werden. Tendenziell zeigte sich in der Iopromid-Gruppe jedoch im 200-Sekunden-Beobachtungszeitraum ein irreversibler Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im kortikomedullären Übergangsbereich.

4. Diskussion

Ziel dieser Arbeit war die explorative Untersuchung akuter Effekte von Röntgenkontrastmittel auf die Niere bei intraarterieller Gabe. Unser Versuchsaufbau gewährleistet eine umfassende Untersuchung der intravital ablaufenden Pathomechanismen im Großtiermodell bei Gabe zweier verschiedener Röntgenkontrastmittel bezogen auf verschiedene Perfusions- und Oxygenierungsparameter. Die Untersuchung war mit Anwendung unterschiedlicher Techniken in verschiedenen Regionen der Nieren darauf ausgelegt, ein möglichst umfassendes und valides Ergebnis mit höchstmöglicher Übertragbarkeit auf den Menschen und möglichst hoher Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen zu generieren.

Explorativ sollte ein tieferes Verständnis für die Mechanismen und Auswirkungen von Röntgenkontrastmittel in verschiedenen Zonen der Niere resultieren. Einerseits sollte im nierengesunden *in vivo*-Modell, das dem Menschen vom nephrologischen Standpunkt am ähnlichsten ist (Schwein) auch systemischen und hämodynamischen Effekten Rechnung getragen werden. Andererseits sollten durch den

transperitonealen Zugang verschiedene Messungen überhaupt ermöglicht werden und durch Entnahme der Nieren postinterventionell histologische Untersuchungen erfolgen.

4.1 Diskussion der Methoden

Aus unserer Versuchsanordnung ergaben sich eine Reihe von Vorteilen und die Möglichkeit bestimmter Messungen und Beobachtungen, gleichzeitig ergaben sich jedoch auch gewisse Nachteile, auf die ich jeweils im Folgenden eingehen möchte.

4.1.1 Gestamaufbau des Versuchs und Protokoll – Vorteile / Stärken

4.1.1.1 Vergleichbarkeit Schwein-Mensch

In der Literatur gibt es bereits unzählige Untersuchungen zum KM-ANV, die in den meisten Fällen entweder *in vitro*^{100,101} oder am NagermodeLL durchgeführt wurden, mit dem Nachteil, dass zum einen auf systemische Effekte und die Hämodynamik nur indirekt geschlossen werden konnte und zum anderen die Nieren von Nagern mit der menschlichen Niere bei dieser Fragestellung nur schwer vergleichbar erscheinen.^{18,94,96,185} Eine intravitale Untersuchung am SchweinemodeLL als äußerst geeignetes nephrologisches Vergleichsmodell zum Menschen erbringt zum jetzigen Stand die validesten Ergebnisse.^{9,10,13,14} Die porcine Niere stellt momentan das beste Modell dar wenn es um die Vergleichbarkeit mit dem Menschen geht. Schon 1944 hat Sperber et al. bei der Untersuchung von insgesamt 150 Säugetiernieren die deutlichste morphologische Ähnlichkeit zwischen menschlichen und porcinen Nieren (aber auch bei der Zwergwasserbüffelniere) festgestellt.¹¹ Sowohl die Gefäßarchitektur als auch die Mikrovaskularisierung zeigt wie in der Einleitung ausführlich beschrieben eine deutliche Vergleichbarkeit zwischen beiden Spezies. Die Untersuchung an Schweinenieren stellt den Goldstandard für die Untersuchung von Nieren speziell in der Nierentransplantationsforschung dar und bietet ein passendes Modell für nephrologische Erkrankungsbilder beim Menschen.^{12,15}

4.1.1.2 Direkte *in vivo*-Beobachtungen und Messungen durch den Zugang

Durch den transperitonealen Zugang konnten direkte makroskopische Beobachtungen mit Messungen direkt auf der Nierenoberfläche (O₂-Fluoreszenztechnik) und Einbringen der Licoxsonde in ein vorher definiertes Areal der Niere erfolgen und ein

artefaktfreies und immer gleiches Setting für die Doppler- und CEUS-Untersuchungen generiert werden. Auch die Gabe der Röntgenkontrastmittel in die suprarenale Aorta war von Vorteil.

4.1.1.3 Gute Vergleichbarkeit der Gruppen

Es konnte bei jungen und nicht vorerkrankten Tieren von einer immer ähnlichen (gesunden) Nierenleistung ausgegangen werden, so dass hier Unterschiede bzgl. Vorerkrankungen und Morbiditäten keine störenden Einflüsse zwischen den Gruppen darstellen konnten. Auch die hämodynamischen, systemischen Faktoren zeigten sich zwischen den Gruppen entweder gleich, oder sie änderten sich über die Zeit nicht. Auch die entsprechenden Baseline-Werte vor RKM-Gabe waren in den Untersuchungen zwischen den Gruppen gleich.

4.1.1.4 Hochstandardisiertes Protokoll

Unser zeitlich sehr präzise getaktetes und in realitas auch umgesetztes Protokoll führte zu einer sehr guten Vergleichbarkeit der beiden Gruppen. Es wurden in fünfminütigem Abstand Röntgenkontrastmittel gegeben und entsprechend im Anschluss die jeweiligen Messungen durchgeführt. Auch die Randomisierung mit meist vergleichbaren Ausgangswerten trägt zur Vergleichbarkeit positiv bei.

4.1.2 Gestamaufbau des Versuchs und Protokoll – Nachteile / Schwächen

4.1.2.1 Hoher Aufwand

Der verbundene Mehraufwand durch den Großtierversuch, die komplexere Versorgung der Tiere im Vergleich zu Nagern und die schwierigere Genehmigung durch die Ethikkommission stellen eine Schwäche des Versuchsaufbaus dar.

Wie hämodynamischen Auswirkungen und Reaktionen des Körpers des Schweines die systemischen Effekte des Kontrastmittels beeinflussen, bleibt in unserer Studie nicht kontrolliert bzw. wurde durch die Anästhesie und entsprechende Narkotika sicherlich beeinflusst.

Weiterhin steht den Vorteilen des transperitonealen Zugangs der ausgesprochen hohe Aufwand unter sterilen Bedingungen gegenüber. Sehr viel technische Geräte und ein straffes Protokoll machen den Versuch komplex und anfällig für äußere Einflüsse. Auch die Vor- und Nachbereitung (Prämedikation) verlängerten den Zeitaufwand

deutlich. Zudem war Fachpersonal für die Anästhesie, den chirurgischen Zugang und die fachgerechte Bedienung der Ultraschalltechnik notwendig. Außerdem wurde Betreuungspersonal zur Haltung der Tiere benötigt.

4.1.2.2 Ethischer Aspekt: Großtier und Exitus letalis

Die begrenzte Anzahl der Tiere und in unserem Fall die fehlende Genehmigung einer Kontrollgruppe (ohne Anwendung von Röntgenkontrastmittel), bringen statistische Nachteile mit sich, wobei ein vorher zuvor berechnetes Statistikmodell die Anzahl von n=8 Tiere pro Gruppe dennoch rechtfertigen konnte. Durch den Exitus letalis wiederum waren Langzeitbeobachtungen nicht möglich.

4.1.2.3 Viele Messungen / straffes Protokoll

In der praktischen Umsetzung leicht limitiert war in unserem Protokoll die Messung nach der ersten, fünften und zehnten Kontrastmittelgabe, da hier Dopplersonographie, CEUS- und Fluoreszenztechnik innerhalb von fünf Minuten durchgeführt werden mussten. Außerdem war bei diesen Messungen die Fluoreszenztechnik erst verzögert am Ende der fünf Minuten möglich, so dass hier eine Vergleichbarkeit mit den restlichen Fluoreszenz-Messungen nicht mehr direkt gegeben war.

4.1.2.4 Störfaktoren: Chirurgische und anästhesiologische Manipulation

Es konnte gezeigt werden, dass chirurgischer Stress eher zu renaler Vasokonstriktion mit Salz- und Wasserretention führen kann, was für mehrere Tage nach dem Eingriff weiter bestehen kann. Der Einfluss von Anästhetika bezieht sich meist auf ein Absinken des GFR und der Urinausscheidung, wobei die Effekte nur mild und reversibel sind. Positiver Atemwegsdruck und allgemeine Einflüsse durch die Beatmung wirken sich ebenfalls auf die renale Funktion aus, wobei diese wiederum durch Flüssigkeitsgabe und Gabe inotropisch wirkender Stoffe reversiert werden können. Effekte auf den renalen Blutfluss wiederum sind variabel und stellen vor allem eine allgemeine zirkulatorische Antwort dar.¹⁸⁶ Meist sind die Effekte aber nur minimal und klinisch nicht signifikant.¹⁸⁷ Iguchi et al. (2019) zeigten einen Einfluss v.a. bedingt durch Gas- und i.v.-Narkosen auf den renalen Blutfluss und die regionale Nierendurchblutung im Schafmodell aufgrund meist neurogener modulatorischer Effekte der Anästhetika auf die renale Perfusion und Oxygenierung.¹⁸⁸ Auch eine Verbesserung der renalen Mikrozirkulation durch die perioperative Gabe von isotoner

Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) wäre ein möglicher, unerwünschter Einfluss.¹⁸⁹ Letztlich wurde für jedes Schwein jedoch eine begrenzte Menge intravenöser, isotoner Kochsalzlösung (500 ml) während des Versuchs verabreicht.

Da beide Gruppen diesbezüglich idem behandelt wurden, zeigt sich im Gruppenvergleich dadurch keine Beeinflussung.

4.1.2.5 Unterschied zur Herzkatheteruntersuchung

Der Versuchsaufbau sollte eine HKU (Herzkatheteruntersuchung) nachempfinden, bei der intraarteriell und in großen Mengen Kontrastmittel gegeben wird. Letztlich wird bei einer idealen Herzkatheteruntersuchung das Kontrastmittel direkt in die entsprechenden Herzkranzgefäße appliziert, so dass zunächst das Kapillarnetz des Herzens durchlaufen wird. Es muss aber davon ausgegangen werden, dass auch über den linken Ventrikel systemisch und damit direkt die Niere affektierend RKM in den arteriellen Körperkreislauf gelangt mit einer ähnlichen Boluskinetik wie bei unserem Versuch. Auch beim häufig angefertigten Laevokardiogramm entspricht die Kinetik einer Gabe in die suprarenale Aorta.

Zusammenfassend konnte in unserem Versuchsaufbau sehr gut und in Echtzeit die Reaktion der Niere auf RKM direkt nach dessen Gabe beobachtet werden.

4.1.3 Messmethode – makroskopische Beobachtung (Quantifizierbarkeit)

Überraschend war die Auswirkung der RKM-Gabe auf die oberflächliche Perfusion, was makroskopisch sogar zu beobachten war und so in der Literatur nicht vorbeschrieben ist. Konsequenterweise nahmen wir die zwar nicht direkt quantifizierbaren Beobachtungen dennoch in unsere Auswertung mit auf. Die in Abb. 29 abgebildeten Marmorierungen an der Nierenoberfläche sind als subkapsuläre Perfusionsstörungen des Kortex zu werten. Als anatomisches Korrelat ist vermutlich die oberflächliche, kortikale Arterie verantwortlich, die direkt unter der Nierenkapsel mit sternförmigen Ästen einen polygonalen Bezirk der äußeren Rindensubstanz drainiert (makroskopisch ergibt sich hier ein marmorartiges Muster bei Minderperfusion oder Stau).⁷ Diese Perfusionsstörungen waren nach maximal drei Minuten reversibel. Diesbezüglich gab es eine deutliche interindividuell unterschiedliche Anfälligkeit für das Phänomen der Marmorierung. Welche Faktoren entscheidend waren und zur

Marmorierung führten und ob es sich um unkontrollierte Störfaktoren handelt, konnte in unserer explorativen Studie nicht geklärt werden.

4.1.4 Messmethoden – Resistive Index

Erstmalig erlaubt dieses Setting eine Echtzeitmessung des Resistive Index mittels artefaktfreiem Doppler-Ultraschall via transperitonealem Zugang zu den porzinen Nieren in einem *in vivo* Großtierversuch. Mit dem verwendeten 6-9 MHz Linearschallkopf konnten die Gefäße vom Hilus bis zum Kortex dargestellt werden, so dass es sehr gut möglich war, bei der Messung des RI Artefakte durch darüberliegendes Gewebe oder Störfaktoren durch Atmung und Bewegung zu minimieren und das akustische Fenster entsprechend einzugrenzen.

Die Methode des Resistive Index ist ein in der klinischen Praxis sehr gängiger Surrogatparameter für die Perfusion bzw. den Widerstand des darauffolgenden Gefäßgebietes bzw. des gedopplerten Gefäßes selbst und wird nicht nur an der Niere angewendet. Insgesamt ist an jedem neueren und gängigen Doppler-Ultraschallgerät diese Funktion automatisch integriert. Wie bereits in der Einleitung beschrieben gibt es für verschiedene klinische Pathologien an der Niere entsprechende Referenzwerte für den Menschen.^{190–193} In unserem Setting gibt es sehr wenige Daten für normwertige RI bei Schweinen.^{194–196} Ein Vorteil unseres transperitonealen Zugangs stellt ein artefaktfreies Anschallen des gewünschten Gefäßes dar, jedoch besteht die Möglichkeit, dass durch die Manipulation an der Oberfläche der Niere auch die Perfusion verändert wurde.

Durch die Aufzeichnung der Fluss-Spektren kurz vor und im Verlauf nach der RKM-Gabe und die Dokumentation der exakten Verabreichungszeit des RKM-Bolus konnte die Veränderung der Fluss-Spektren durch die RKM-Gabe im Vergleich zu den Vorwerten genau aufgezeichnet und entsprechend ausgewertet werden.

Vor allem im kurzfristigen Verlauf nach der Gabe (30 sec) wurden die RI-Werte ausgewertet und gemittelt und dann zwischen den Gruppen verglichen. Mehr Werte waren für einen längeren Zeitraum nach RKM-Gabe vorhanden, diese wurden ebenfalls gemittelt und ausgewertet. Außerdem konnte durch gepaarten Mittelwertvergleich ein direkter Effekt (Mittelwert vor und nach RKM-Gabe) durch das RKM statistisch dargestellt werden.

Die Nachteile der Untersucherabhängigkeit (immer der gleiche Untersucher in unserer Studie) und die Nachteile des transabdominellen Schallens (mit Artefaktüberlagerung) waren in unserem Setting nicht gegeben.

4.1.5 Messmethoden – TIC-Analyse, ROI

Mit der CEUS-Technik kann in Echtzeit die Perfusion an verschiedenen Stellen der Niere dargestellt werden. So gibt es diverse Parameter, wobei in dieser Auswertung der indirekte Parameter „Time-to-Peak“, also die Zeit bis zur maximalen Anflutung des Bolus, herangezogen wurde. So konnte anhand des sequentiellen Auftretens die Dauer bis zur maximalen Anflutung in verschiedene Mikrozirkulationsareale dargestellt und zwischen den Gruppen verglichen werden.

Einen möglichen Störfaktor stellt bei dieser Untersuchung das Ultraschallkontrastmittel an sich dar, welches wiederum die Perfusion und/oder die Mikrozirkulation verändern könnte. Lamby et al. konnten 2019 anhand unserer hier erhobenen Daten durch Korrelation von Ultraschallkontrastmittelgabe und Auswertung der pO₂-Sonden-Daten zeigen, dass sich durch das Ultraschallkontrastmittel keine signifikante Veränderung des Sauerstoffpartialdrucks im kortikomedullären Übergang durch die Bolusgabe des Ultraschallkontrastmittels zeigte.¹⁹⁷

Weiterhin sind die gemessenen Werte von der durch den Auswerter definierten Region of Interest (ROI) beeinflusst. Hierfür war ein striktes Protokoll für die Setzung der ROI bei gleichzeitig verblindetem Auswerter notwendig. In unserem Fall wurden insgesamt drei Auswertungen mit drei verschiedenen Protokollen angewendet. Es muss bedacht werden, dass zwar kleinere ROI sehr gut ein definiertes Areal darstellen können, also eine sehr gute Auflösung haben, aber atemabhängiges Wackeln und nicht ausreichender Ausgleich durch das Programm potentiell die Werte verfälschen können. Ein spitzer Peak bringt aber sehr schön definierte und abgrenzbare Ergebnisse. Bei großen, flächigen ROI (ROI-Schema II) kann man zwar stabile Ergebnisse erhalten, der Peak gestaltet sich jedoch sehr flach, so dass es zwischen den ROI und den Gruppen eine Tendenz zur Mitte gibt, da über eine große Fläche gemittelt wird.

Die Möglichkeiten, die sich durch die Technik ergeben, rechtfertigen die Kosten sicherlich, da nicht nur die Anflutungszeit bestimmt wurde, sondern – nachträglich und nicht im Rahmen dieser Arbeit – mit der Qontrast-Software die arteriovenöse

Passagezeit und das regionale Blutvolumen (in Absolutwerten) verglichen werden konnte.¹⁸³

In einigen anderen Tierstudien wurde CEUS ebenfalls zur Evaluierung der renalen Perfusion verwendet. Unterschiede der renalen mikrovaskulären Perfusion in Echtzeit und hämodynamischem CEUS-Imaging mit SonoVue wurden bei diabetischen Goto-Kakizaki Ratten (*Slope rates: ascending/descending, TTP, half time of peak descending* HDT, PI, AUC) evaluiert. Eine negative Korrelation zwischen glomerulärer mikrovaskulärer Dichte und Verteilung wurde festgestellt,¹⁹⁸ ebenso wie frühe Veränderungen der renalen Perfusion.¹⁹⁹ Außerdem konnten renale Perfusionsveränderungen mittels CEUS auch an Hundemodellen festgestellt werden, wie zum Beispiel bei der Diagnostik von chronisch ischämischen Nierenerkrankungen. Eine veränderte renale Perfusion zeigte sich auch bei iatrogenem Hypercortisolismus bei Beagles als Zeichen diffuser Nierenläsionen.^{200,201}

Sui et al. untersuchten die renale Mikrozirkulation der Niere von Schweinen mit der Echtzeitdynamik und nichtinvasiven Technik (PI, AUC, descending slope) CEUS bei intraabdomineller Hypertension.²⁰² Bei einer Studie an Schweinen, die experimentell einer globalen Hypoxie ausgesetzt wurden, wurde ein starker Anstieg der TTP beobachtet, was auf eine Reduktion der Geschwindigkeit des medullären Blutflusses hindeutet. Im Kortex wurde ein unterschiedliches Verhalten des PI festgestellt je nach Art der Aufhebung der Hypoxie (Hyperoxie oder normale Luft).²⁰³

Zusammenfassend/insgesamt zeigt sich also, dass die mittels CEUS erfassten Perfusionsveränderungen mit pathologischen Veränderungen der Nierenfunktion bzw. -versorgung korrelieren

Auch zur Untersuchung der mikrovaskulären Situation am Menschen wurde CEUS in Studien eingesetzt: Es konnte gezeigt werden, dass die mit CEUS und TIC-Analyse ermittelten Perfusionsunterschiede – z.B. pharmakologisch induziert mit AngII und Captopril – mit bereits bekannten Parametern (Paraaminohippursäure-Clearance) zum renalen Plasmafluss korrelieren und so die Organperfusion der Niere abbilden können.²⁰⁴ CEUS stellt außerdem eine exakte Methode dar, um die renale mikrovaskuläre Perfusion und folglich auch den Schaden beim Vergleich von diabetischen Patienten im frühen und späten Stadium abzubilden und so die Schwere des Schadens der renalen Mikrovaskularisierung zu quantifizieren (PI, TTP, AUC).

Außerdem bestätigte sich eine Korrelation von AUC (*area under the curve*) und der GFR.^{205–207}

Mittels CEUS wurde in einer Studie die unterschiedliche Wirkung zweier NSAR auf den renalen Blutfluss untersucht, wobei die Time-Intensity-Curve (anhand PI und Intensität) über einer ROI im Kortex der Niere aufgezeichnet wurde. Es konnten unterschiedliche Effekte der NSAR auf die renale Hämodynamik anhand der CEUS-Daten festgestellt werden konnte und somit auf die Nephrotoxizität rückgeschlossen werden.²⁰⁸ Ein akutes Nierenversagen und subklinische Veränderungen konnten mit der Beurteilung der Perfusion über die CEUS-Technik und TIC-Analyse quantifiziert und erfasst und beim Vergleich mit bereits bekannten biologischen Serummarkern und immunhistologische Methoden validiert werden, sodass CEUS ein klinisch nützliches Instrument für das Monitoring und die Diagnose eines ANV sein könnte.²⁰⁹ Auch in der Beurteilung von CNV könnte die CEUS-Technik ein gutes Instrument in der Evaluation darstellen; in erster Linie scheinen die quantitativen Indizes AUC (*area under the curve*), A (*slope rate of elevation curve*) und DPI (*derived peak intensity*) vielversprechend.²¹⁰

4.1.6 Messmethode – O₂-Fluoreszenzdarstellung

Die O₂-Fluoreszenzdarstellung wurde für die Untersuchung des subkapsulären bzw. oberflächlichen Sauerstoffverbrauchs nach Gabe der RKM eingesetzt. Diese Messung fand indirekt statt über den Sauerstoffflux, also die Abgabe von O₂ von der Sauerstoffgesättigten Sensorfolie auf das darunterliegende Gewebe, wobei über die Geschwindigkeit auf den Verbrauch bzw. die Perfusion des Gewebes geschlossen werden konnte. Durch das Auflegen der Sensorfolie für nur 20 Sekunden konnten problemlos die weiteren Untersuchungen an der Nierenoberfläche durchgeführt werden. Weiterhin musste nicht über mehrere Minuten die Äquilibration abgewartet werden. Andererseits wäre bei Äquilibration der Werte eine Darstellung der tatsächlichen Absolutwerte des pO₂ im subkapsulären Kortex in Echtzeit möglich gewesen. Letztlich wurde die Technik aufgrund der o.g. Gründe nicht mit allen möglichen Facetten eingesetzt. Weiterhin zeigten sich bei den Tieren auch anwenderbedingte Probleme, so dass mehrere Messungen bei einzelnen Tieren bzw. bei manchen Tieren alle Ergebnisse nicht auswertbar waren. Dies lag an einer Überstrahlung bei nicht ausreichender Referenzierung des Mikroskopkamerakopfes. Auch bewirkt ein erhöhter Druck auf das Gerät und damit auf die Niere eine

Kompression mit konsekutiver verminderter Perfusion genau in der Messzone. Dieses Problem zeigt sich teils im nichtlinearen Verlauf der Graphen.

Andererseits ist festzustellen, dass die Menge an fehlenden/nicht auswertbaren Messungen in beiden Gruppen annähernd gleicht.

4.1.7 Messmethode – Licox Sonde

Mithilfe der O₂-Messsonde konnte im kortikomedullären Übergangsbereich nicht die Perfusion, sondern der tatsächliche Sauerstoffgehalt in Echtzeit und alle zehn Sekunden aufgezeichnet werden. Speziell der Verlauf und die Veränderung nach RKM-Gabe waren von Interesse. Zwar kann dadurch nicht festgestellt werden, ob eine Änderung der Perfusion oder des Sauerstoffverbrauchs für den O₂-Gehalt im Messbereich zuständig ist, jedoch muss in unserem Fall davon ausgegangen werden, dass bei Veränderungen am ehesten die Perfusionsänderung verantwortlich ist.

Mit einer gezielten Messung der kortikomedullären Oxygenierung mittels O₂-Partialdruck-Sonde (Clark-Sonde) sollte in unserem Versuchsaufbau im Speziellen die vulnerable Zone in Bezug auf die Perfusion (anfällig für Perfusionsschwankungen und hoher Sauerstoffbedarf) und Oxygenierung genauer abgebildet werden. Bereits 1997 wurde von Liss et al. die Änderung der Sauerstoffsättigung mittels modifizierter Clark-Elektroden am kortikomedullären Übergang an Rattennieren nach Gabe des HOCM Diatrizoat (370mg Iod/ml) gemessen, wobei im renalen Kortex ein Abfall des pO₂ von 42 +/- 4 auf 38 +/-4 mmHg zu verzeichnen war, während in der Medulla der pO₂ signifikant abfiel und zwar von 34 +/- 6 auf 20 +/-4 mmHg.¹⁸⁵ Auch Raman et al. verwendeten im Großtiermodell zur kontinuierlichen pO₂-Messung im Nierengewebe eine Clark-Elektrode.²¹¹

Durch die randomisierte Zuordnung unserer Versuchstiere zu einer der zwei Kontrastmittelgruppen gab es zwei Tiere in der Iopromidgruppe, die pO₂-Werte deutlich oberhalb der mittleren pO₂-Werte aufwiesen und ein Tier, das deutlich niedrigere pO₂-Werte zeigte. Nichtsdestotrotz lagen alle Baseline-Werte innerhalb des Referenzbereichs für renale pO₂-Werte. Dies erklärt jedoch die leichten wenn auch nicht signifikanten Unterschiede im pO₂-Level der beiden Gruppen vor Gabe der Kontrastmittel und insbesondere wieso die Standardabweichungen zwischen den beiden Gruppen deutlich auseinander gingen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Hämodynamik

Zunächst wurden die systemischen hämodynamischen Faktoren untersucht, um eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen feststellen zu können. Für die gemessenen Blutdrücke zeigte sich zwischen den Gruppen kein Unterschied (systolischer, diastolischer und Mitteldruck). Allerdings fanden sich im Verlauf des Untersuchungsprotokolls insgesamt ansteigende Blutdruckwerte. Da der Blutdruckanstieg beide Gruppen in gleichem Maße betraf und am ehesten der anästhesiologischen Behandlung in gleichem Maße geschuldet ist,¹⁸⁶ ist der variierende hämodynamische Einfluss auf die ermittelten Werte weitestgehend irrelevant zumindest bezogen auf die Vergleichbarkeit der Gruppen.

Die Herzfrequenz zeigte sich wiederum in beiden Gruppen stabil über die Zeit und die Kontrastmittelgaben. Es fand sich aber hier ein nicht signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bei insgesamt hoher Streubreite. Der Unterschied zwischen den Gruppen bestand bereits in der Baseline-Messung. Nachdem jedoch die Herzfrequenz in beiden Gruppen über die Zeit stabil war, ist hier dennoch eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen gegeben.

4.2.2 Makroskopische Beobachtungen

Mit dem Phänomen und dem Auftreten der makroskopischen Marmorierung konnte bereits während des Versuchs ein deutlicher und akuter Effekt der Röntgenkontrastmittel beobachtet werden. Auffälligerweise waren Veränderungen signifikant häufiger in der Iopromidgruppe zu sehen, so dass es hier einen deutlichen Gruppenunterschied gab.

Erklärbar wäre dies durch eine stärkere Wirkung von Iopromid auf die Vasokonstriktion in der Niere und bereits in *in vitro* Studien beobachtete Phänomene wie die Echinozytenbildung,²¹² welche wiederum eine Abhängigkeit von der Art des Röntgenkontrastmittels (speziell LOCM) zeigen konnten.⁹⁸ Diese Phänomene waren zwar interindividuell sehr unterschiedlich, die Marmorierung koninzierte jedoch beispielhaft im Tier Iopromid 8 mit einer schlechteren oberflächlichen Sauerstoffwerten (O₂-Fluoreszenzmessung).

Die bei uns aufgetretenen Marmorierungen zeigten sich in einem ähnlichen zeitlichen Fenster wie die in der *in vitro* Studie beschriebene Echinozytenbildung. Die Reversibilität der Echinozyten war ebenfalls abhängig vom RKM-Typ und von dessen

Plasmakonzentration.⁹⁸ Ein Effekt nicht nur auf die Erythrozytenmorphologie, sondern auch auf die vaskuläre Endothelzellen durch des RKM wurde in *in vitro* Studien gezeigt. Es fanden sich Veränderungen der Mikrofilamente, interendotheliale Fenestrationsen, Verlust von Zellverbindungen sowie ein Abbau der endothelialen Barriere mit erhöhter Permeabilität und Auslaufen von korpuskulären Elementen sowie RKM aus dem Gefäßsystem, so dass RKM verlängert in der Niere zu finden war.²¹³

Die beobachteten Marmorierungen, speziell nach Iopromidgabe, weisen ein weiteres Mal auf eine lokale Störung der oberflächennahen Mikrogefäße hin, die wiederum oberflächliche Nephrone versorgen. Diese lokale Mikrozirkulationsstörung scheint ein kritisches Ereignis zu sein, das bei unserem Versuch sogar bei Nieren ohne Vorerkrankung auftrat, wobei es im Fall unserer verwendeten, gesunden Schweinenieren ein reversibles Phänomen war, da die Marmorierungserscheinungen sich in jedem Fall zurückbildeten. Die Marmorierung könnte sowohl durch Sauerstoffdepletion mit konsekutiver Verfärbung des Hämoglobins bedingt sein und/oder durch reinen Plasmafluss in den Kapillaren, ausgelöst durch ein edurch Vasokonstriktion bewirkte Fehlverteilung des Blutes, verursacht werden.

Das CEUS Assessment der verschiedenen Nierenregionen zeigte nicht nur eine Störung, sondern auch eine Umverteilung der Durchblutung vom oberflächlichen Kortex in tiefere Regionen. Da der proximale Tubulus im Kortex viele aktive Transporter beherbergt ist dieser natürlich von Sauerstoff sehr abhängig, so dass es auch hier zu eine Minderversorgung kommen könnte.

Auch die RI-Messungen zeigen in der Iopromidgruppe Hinweise auf deutliche vasokonstriktive Reaktionen und können somit die Marmorierung ebenfalls mit erklären und unsere Hypothese der Vasokonstriktion als mitbedingenden Faktor stärken.

In der Qontrast-Analyse, die nachträglich (nicht im Rahmen dieser Arbeit) an den erhaltenen CEUS-Daten durchgeführt wurde, konnte keine Blut-Umverteilung nach Iodixanolgabe festgestellt werden. Der Marmorierungseffekt war nur bei 2 von 8 Nieren in der Iodixanolgruppe feststellbar, wohingegen bei 7 von 8 mit Iopromid behandelten Nieren das Marmorierungsmuster auftrat und mit einer deutlichen Umverteilung des Blutes in der Qontrastanalyse zudammenfiel. Die Qontrastauswertung war nicht Teil dieser Dissertation und wurde von Lamby et al. (2017) veröffentlicht.¹⁸³

Der für unsere Arbeitsgruppe nicht erwartete Marmorierungseffekt der Nierenoberfläche war jedes Mal innerhalb von maximal drei Minuten reversibel. Die Reversibilität des Phänomens zeigt die Kompetenz junger und gesunder Nieren, auf eine Belastung durch RKM zu reagieren und sich wieder zu normalisieren.

Im klinischen Alltag mit vorerkrankten und chronisch vorgeschädigten menschlichen Nieren könnte die Kompensation und Reversibilität gestört sein und langfristige Schäden verursachen.²¹⁴

4.2.3 Renaler Resistive Index (RRI)

In den zwei Auswertungen (einmal gemittelt 30 Sekunden direkt nach RKM-Gabe und einmal gemittelt über eine Minute) zeigten sich letztlich vergleichbare Ergebnisse mit minimalen Unterschieden.

Zur Auswertung der RI-Werte in den ersten 30 Sekunden nach RKM-Gabe lässt sich zusammenfassen: Die PSV wurde von den Kontrastmittelgaben und von der Art des Kontrastmittels nicht signifikant beeinflusst. Tendenziell kam es jedoch bei Iopromidgabe über die Zeit eher zu einem Absinken und in der Iodixanolgruppe eher zu einem Anstieg der PSV, das heißt in der Iodixanolgruppe zeigte sich tendenziell eine Vasodilatation, in der Iopromidgruppe eher eine mikrovaskuläre Konstriktion und konsekutiv eine verlängerte Anflutungszeit des Blutes vor Eintritt in die Mikrozirkulation. Signifikant zeigte sich in beiden Gruppen bei gepaarten Stichproben ein Unterschied zwischen direkt vor und direkt nach der fünften und zehnten Gabe des Kontrastmittels. Augenscheinlich ist der Anstieg der PSV durch Iodixanol und ein akuter Abfall in der Iopromidgabe nach der zehnten RKM-Gabe zu beobachten. Deutliche Gruppenunterschiede zeigen sich in dieser Untersuchung (akute Effekte direkt vor und direkt nach RKM-Gabe) erst nach vielfacher Behandlung mit dem RKM, wobei es bei Abfall der PSV nach Iopromidgabe hier zu einer vasokonstriktiven Reaktion der intrarenalen Mikrozirkulation kommen muss, während sich in der Iodixanolgruppe sogar eine gewisse Beschleunigung des maximalen Blutflusses zeigte.

Eher wurden Veränderungen des RI jedoch über die EDV beeinflusst. Zwar zeigten sich auch hier keine signifikanten Gruppenunterschiede, allerdings fanden sich für die RKM-Gabe Veränderungen über die Zeit. In beiden Gruppen kam es tendenziell zu einem Anstieg der EDV, was bei steigendem Blutdruck über die Zeit zu erwarten war.

In der deskriptiven Auswertung fällt jedoch auf, dass dieser Anstieg in der Iopromidgruppe weniger stark ausgeprägt ist, trotz ansteigender Blutdruckwerte. Im gepaarten Vergleich direkt vor und direkt nach RKM-Gabe (Akuteffekte) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, auch wenn hier bei der zehnten RKM-Gabe die EDV in der Iodixanolgruppe eher steigt und in der Iopromidgruppe eher fällt.

Für den Resistive Index zeigten sich letztlich Effekte durch die RKM-Gabe, wobei sich keine signifikanten Gruppenunterschiede ergaben. Auch zeigten sich Akuteffekte durch die zehnte RKM-Gabe (Messung direkt vor und direkt nach Gabe) in der Iodixanolgruppe mit einem signifikanten Abfall des RI nach Iodixanolgabe. Gegenläufig dazu stieg in der Iopromidgruppe der RI wieder.

Bei der Betrachtung über eine Minute nach RKM-Gabe zeigen sich ähnliche Ergebnisse: Die Auswertung der RI-Werte über eine Minute nach Gabe gemittelt wurden von unserer Arbeitsgruppe (von Lamby et al.) 2016 veröffentlicht.¹⁸² Der Vergleich beider Gruppen (Iopromid vs. Iodixanol) zeigt eine auffallende vorübergehende Veränderung in der segmentalen Perfusion. Die Veränderungen der PSV der Nierenarterie nach Injektion von Iodixanol unterschied sich im Vergleich zu den Gaben von Iopromid. Während Iodixanol eine 1,5%ige Zunahme der PSV zeigte, zeigte die Iopromid-Gruppe einen 8,8%igen Abfall bei der Messung nach dem zehnten Bolus verglichen mit den Baseline-Werten. Zeitgleich zeigte die Iodixanol Gruppe mit dem Anstieg des systemischen Blutdrucks (systolisch und diastolisch) einen leichten Anstieg der maximalen Flussgeschwindigkeit, wohingegen die Iopromid-Gabe die Geschwindigkeit in der Nierenarterie nicht steigerte, sondern sogar absinken ließ. In der Nierenarterie hätten wir tatsächlich die gleichen Blutdruckcharakteristika und -veränderungen erwartet wie in der Aorta. Trotz des angestiegenen Blutdrucks kam es jedoch zu einem signifikanten Abfall der PSV in der Iopromidgruppe. Aufgrund der konstanten Herzfrequenz während des gesamten Messzeitraums nehmen wir an, dass der Abfall entweder durch Veränderungen des kardialen Outputs, Veränderungen des renalen Gefäßwiderstandes oder durch beides bedingt war.¹⁸² Diese Ergebnisse sind in Übereinstimmung mit den Messungen von EDV bzw. RI. Vor allem sind die Ergebnisse des RI in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus klinischen Studien, die verifizieren konnten, dass Iodixanol keinen negativen Effekt auf den RI hat.¹⁴² Shakourirad et al. (2009) untersuchten den Einfluss von zwei unterschiedlichen RKM

(Iodixanol und Iohexol) auf den RI fünf Minuten nach deren i.v.-Gabe. Der Widerstand wurde durch beide RKM erhöht, signifikant höher war der Anstieg allerdings beim LOCM Iohexol.²¹⁵

Insgesamt zeigt unsere Studie auch die Möglichkeit auf, dass mit einem Doppler-Ultraschall sehr gut Unterschiede in kortikalen und medullären Bereichen der Niere sichtbar werden können. Dieses Vorgehen könnte man, mit abgeändertem Protokoll und mit einem perkutanen Ultraschall, während einer wiederholten RKM-Gabe entweder während Angiographien oder im Hybrid-OP ebenfalls am Menschen untersuchen.

Bisher ist der Einfluss von Röntgenkontrastmittel auf den Widerstand der renalen Gefäße/A. renalis relativ unklar. Dieser Widerstand kann mit dem RI quantifiziert werden, wobei systemische Kreislaufveränderungen diesen Wert natürlich auch beeinflussen. Gleichzeitig besteht auch ein systemischer Effekt des vaskulären und renalen Einflusses von Röntgenkontrastmitteln, der durch den RI ebenso abgebildet werden kann.

4.2.4 TIC-Analyse (TTP)

Insgesamt wurden nach drei verschiedenen Protokollen die Regions of Interest auf den aufgezeichneten CEUS-Sequenzen gesetzt.

Im ersten ROI-Protokoll haben die runden ROI einen relativ großen Durchmesser (0,5 cm), diese sind einerseits zwar weniger anfällig gegen nicht ausgeglichene Bewegungen der Niere bzw des Schallkopfs, dafür vermitteln sie ein wenig detailliertes Bild einzelner mikrovaskuläre Strukturen. Die Setzung der ROI erfolgte gemäß folgendem Protokoll: deutlichste A. arcuata/Segmentarterie (gelb), drei ROIs kortikale, zufällig und parallel zur Nierenoberfläche (hellblau, rot, grün), äußerer medullärer Anteil (orange, pink), medulläre Papillenspitze (grau, blau). Es wurde also der Hierarchie der Gefäße entsprechend angeordnet.

Für die Anflutung in den Segmentarterien zeigte sich eine signifikante Interaktion von Gruppe und RKM-Gabe. Gruppenmittelwertunterschiede waren am deutlichsten nach der fünften RKM-Gabe: während in der Iopromidgruppe die Anflutung in die Segmentarterien im Mittel 4,75 s (SD=1,89) dauerte, so zeigte sich in der Iodixanolgruppe eine TTP von 1,97 s (SD=0,56). Schlussendlich zeigt dies einen deutlicheren nachgeschalteten Widerstand im Kapillarbett der entsprechenden Aa. arcuatae, also im Bereich der renalen Mikrozirkulation. In den ROI des Kortex setzt

sich dieser Unterschied fort. Hier zeigt sich ein signifikanter Mittelwertunterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei die TTP in der Iopromidgruppe 6,71 sec (SD = 1,89) und in der Iodixanolgruppe lediglich 4,31 sec (SD = 1,04) betrug. Die Gruppenmittelwertunterschiede zeigen sich auch signifikant für die fünfte Kontrastmittelgabe im Bereich der äußeren und inneren Medulla. Für die Papillenspitze wird in der ANOVA mit Messwiederholung ein Gruppeneffekt verpasst ($p=0,055$). Insgesamt zeigt sich die mikrozirkulatorische Störung bei der Iopromidgabe vor allem nach der fünften Kontrastmittelgabe, und das entlang der gesamten Strombahn von A. arcuata bis zur Papillenspitze. Deskriptiv steigen die TTP-Werte in der Iopromidgruppe an, während die Iodixanolwerte über die Kontrastmittelgaben tendenziell sogar abfallen. Dies korreliert sehr schön mit den entsprechenden RI-Werten, die ja in der Iodixanolgruppe auch tendenziell abfallen.

Im ROI-II-Protokoll kamen manuell geformte ROI zum Einsatz, die sich der Nierenstruktur genauer anpassen und ein gesamtes Gefäßbett zeigen sollen. Der erste ROI mittelt die Intensität des Ultraschall-KM über eine gesamte Hälfte der Niere, die Aa. arcuatae derselben Hälfte gerade noch eingeschlossen (gelb). Ein weiterer ROI (hellblau) bildet die komplette aufgezeichnete Nierenrinde ab, sodass ein über den kompletten oberflächennahen Kortex eine gemittelte Dichte erhalten wird. Der rote ROI umfasst das gesamte Einstromgebiet der Aa. arcuatae mit den daraus abgehenden Aa. corticales radiatae (rot). Dazu kompatibel wird in direkter Nachbarschaft ein medulläres Segment zu einem ROI zusammengenommen (grün). Abschließend wird noch ein ROI im mittleren Anteil, dem die größeren Gefäße (Arterien und Venen) enthaltenden Bereich gesetzt, sodass an dieser Stelle einerseits das arterielle Anfluten des US-KM beobachtet werden kann, andererseits das venöse Abfluten nach Passage des gesamten renalen Gefäßbettes.

In dieser Auswertung bestätigen sich zwar die deskriptiven Tendenzen, es zeigen sich jedoch keinerlei signifikante Unterschiede. Dies liegt eindeutig an der Art der flächigen ROI, die einen Mittelwert einer größeren, wahrscheinlich nicht ausreichend definierten Fläche umfasst, sodass es zu einer Tendenz zur Mitte kommt und Gruppenunterschiede nicht manifest werden. Diesbezüglich erscheint das ROI-II-Protokoll ungeeignet, um feine Unterschiede in der Mikrozirkulation dezidiert bestimmen zu können.

Im dritten ROI-Protokoll werden noch halb so große Kreise eingesetzt wie im ROI-I-Protokoll. Auch sind die Vorgaben der Gefäßauswahl strikter. So wurde die in der Sequenz als erstes aufleuchtende A. arcuata/Segmentarterie ausgewählt (gelber ROI). Als nächstes sollte die zu dieser A. arcuata zugehörige A. corticalis radiata aufleuchten – auch auf diese wurde ein ROI gesetzt (hellblauer ROI), direkt unter der Nierenoberfläche. In das peritubuläre Kapillarbett der zuerst markierten A. arcuata und der A. corticalis radiata, direkt neben dem hellblauen ROI, wurde der dritte ROI platziert (rot). Etwa gleichzeitig leuchtete das Ultraschallkontrastmittel in den arteriolären, absteigenden Vasa recta auf, hier wurde ebenfalls ein ROI platziert (grün). Diese ROI befinden sich somit alle im entsprechend von der zuerst markierten A. arcuata versorgten Gefäßbett.

Weitere vier ROI wurden dann über dem Nierenkortex nahe der Nierenoberfläche platziert, um so mögliche sektorielle Perfusionsveränderungen aufzeigen zu können. Letztlich bestätigten sich in dieser von der Arbeitsgruppe Lamby et al. (2017) veröffentlichten Ergebnisse einmal mehr die Beobachtungen der Auswertung nach ROI-I-Protokoll.¹⁸³

Letztlich stellt sich an dieser Stelle die Frage, ob die mittels TTP-Messung festgestellte Verlangsamung des Blutflusses tatsächlich von der Mikrozirkulation der Niere abhängt. Treitl und Kollegen zeigten nach wiederholter Iodixanolgabe, dass hierdurch keine Erhöhung des renalen Resistive Index induziert wurde.¹⁴²

Alle Perfusionspfade der Niere (oberflächlich, kortikal oder juxtamedullär) litten an einer Verlangsamung der Perfusion nach Iopromidgabe, was wiederum nach der zehnten Gabe in der ROI-III-Auswertung signifikant wurde bzw. einen Mittelwertunterschied nach der fünften RKM-Gabe im ROI-I-Protokoll zeigte. In der oberflächennahen kortikalen Mikrozirkulation war die TTP nach Iopromid deutlich verspätet vergleicht man es mit der Iodixanolgruppe. In zwei ROIs zeigte sich ein Trend zur Verlangsamung in einem zeigte sich kein Unterschied.

Die Lumenanalyse (Bestimmung der Gefäßdurchmesser) bot eine leichte Vasokonstriktion nach Iopromidgabe und eine minimale Vasodilatation nach Iodixanolgabe (jedoch nur trendweise). Eine Vasokonstriktion ist offensichtlich kein generelles Phänomen bei Röntgenkontrastmitteln. Entsprechende der Hagen-

Poiseuille-Gleichung haben jedoch schon kleine Unterschiede im Durchmesser des Gefäßes einen ausgeprägten Einfluss auf die Hämodynamik (vierte Potenz).

Ergänzend zur TTP-Auswertung wurden, auf den Daten beruhend, die im Rahmen dieser Dissertation erhoben wurden, weitere Auswertungen durch E.M.J bezüglich der arteriovenösen Passagezeit und des regionalen Blutvolumens mithilfe der Qontrast-Software durchgeführt.¹⁸³ Die Zeitdifferenz zwischen Ultraschallkontrastmittel-assoziiertes maximaler Signalintensität in den Aa. arcuatae und den Vv. arcuatae spiegelt die Zeit, die das Ultraschallkontrastmittel für die Passage von kortikomedullärer Mikrozirkulation zwischen diesen beiden Gefäßen benötigt, wider. Intravenöse US-Kontrastmittel-assoziierte Signalintensitäten aufgrund venöser Anastomosen können vernachlässigt werden nach der spitzgipfligen Bolusinjektion, wie sie in dieser Studie angewendet wurde.

Nach dem zehnten Iodixanolbolus belief sich die arteriovenöse Passagezeit auf 4.35 ± 1.89 (s), während sie sich auf 7.13 ± 4.0 (s) nach der zehnten Iopromidgabe betrug. Vergleicht man die arteriovenösen Passagezeiten (AVP) vor und nach Röntgenkontrastmittelgabe, zeigt sich, dass nach Gabe von Iodixanol der Unterschied nur marginal erscheint, wohingegen nach Iopromidgabe die mittels CEUS-Technik gemessenen AVP-Zeiten deutlich unterscheiden hin zu einer bemerkenswerten Verlängerung der AVP-Zeiten in der kortikomedullären Mikrozirkulation zwischen den renalen Aa. arcuatae und den Venen.

Durch Anwendung der Qontrast Software konnte (auch außerhalb dieser Dissertation) das regionale renale Blutvolumen nach Röntgenkontrastmittelgabe untersucht werden. Während sich das Blutvolumen der gesamten Niere nach 10 Iodixanolgaben nicht änderte, so sank es nach 10 Iopromidgaben um 6,1%. In der oberflächennahen Region des renalen Kortex zeigte sich ein Absinktrend um 13,5% nach Gabe von Iodixanol und ein deutliches Absinken um 31,7% nach Iopromidinjektionen.¹⁸³

Zusammenfassend war in unserer Studie ein deutlicher Gruppenunterschied in den Anflutungszeiten (verlangsamte Anflutung in der Iopromidgruppe) bei Behandlung mit Röntgenkontrastmittel festzustellen. Passend hierzu waren die Ergebnisse der Arbeitsgruppe bezüglich der parametrischen Auswertung von regionalem Blutvolumen und arteriovenöser Passagezeit.¹⁸³ In Zusammenschau führt die Gabe des LOCM Iopromid zu einer tendenziellen Verschlechterung der Perfusion, die mit den Parametern des CEUS-Assessments festgestellt werden konnte.

4.2.5 Fluoreszenz-Technik

Diese Methode wurde in diesem Rahmen an der Niere das erste Mal angewendet. Da es ein lokales Messverfahren ist, ist es im klinischen Alltag an der Niere nicht anwendbar, da eine transperitoneale operative Darstellung der Niere notwendig wäre. Nichtsdestotrotz könnte die Methode im intraoperativen Setting verwendet werden.

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich zwischen den beiden Gruppen (Test der Zwischensubjekteffekte mit der abhängigen Variablen „Flux“, $p < 0,001$). Bei der Iopromid-Gruppe zeigte sich durchweg ein höherer Sauerstofffluss, so dass hier indirekt auf eine schlechtere subkortikale Perfusion oder einen höheren subkortikalen Sauerstoffbedarf geschlossen werden könnte. Eine sehr interessante Beobachtung ist das Auftreten der Marmorierung und die Darstellung des Sauerstoffflux. Beispielfhaft kann dies anhand unserer Messungen (Iopromid 8) gezeigt werden, da sich äußerst hohe Fluxwerte koinzident mit dem Auftreten von Marmorierungserscheinungen zeigten. Noch interessanter erscheint die Reversibilität, da nach der fünften RKM-Gabe beim Tier Iopromid 8 zwar eine Marmorierung auftrat, die O₂-Messung mittels Fluoreszenz aber erst nach >3 Minuten erfolgte und sich die Fluxwerte zu diesem Zeitpunkt wieder normal darstellen. An dieser Stelle sei angemerkt, dass es sich bei der Beobachtung um eine Einzelfallbeobachtung handelt und somit ein Zufall nicht ausgeschlossen ist.

Wichtig zu erwähnen ist, dass nach der fünften Iopromidgabe trotz Marmorierung ein niedriger Flux (also eine gute oberflächennahe Perfusion) aufgezeichnet wurde. Dies ist dadurch zu erklären, dass nach der fünften Kontrastmittelgabe erst Doppler/CEUS-Messungen durchgeführt wurden und dann nach >3 Minuten die Flux-Messung stattfand. Wie oben bereits erwähnt, zeigte sich die Marmorierung immer für weniger als 3 Minuten.

Auch zeigen sich rein deskriptiv niedrigere Fluxwerte (also eine gute Perfusionslage) nach der ersten und zehnten Iopromidgabe: auch hier fanden die Flux-Messungen aufgrund der vorher stattfindenden RI- und CEUS-Messungen verspätet statt. Dies ergibt einen Hinweis auf die schnellen Normalisierung nach initial schwer gestörter oberflächennaher Perfusion durch Iopromid.

4.2.6 pO₂-Messsonde (Licox-Sonde)

Während nach der Gabe von Iopromid ein kontinuierliches Absinken des Sauerstoffpartialdrucks zu beobachten war, zeigte sich bei der Gabe von Iodixanol zwar zunächst ein Absinken, im Verlauf jedoch wieder eine Rückkehr zum Baseline-Wert.

Die Baseline-Werte in unserer Studie in der äußeren Medulla waren vergleichbar zu anderen Werten in vorherigen Studien. Liss et al. beschrieben pO₂-Werte zwischen 30±3 mmHg and 36±3 mmHg in der äußeren Medulla von Ratten. Baumgärtel fand bei Hunden, dass fast 50% der kortikalen pO₂-Werte befanden sich zwischen 24-40 mmHg.^{176,185}

Es wurde bereits berichtet, dass Kontrastmittel eine Verschlechterung der Mikrozirkulation bei Nieren von Ratten und Mäusen bedingen kann.^{18,180,185} Wie bereits erwähnt ist in den unilobulären Nieren dieser Tiere der Urin viel konzentrierter und die anatomischen Voraussetzungen erlauben einen direkten Vergleich zum Schwein oder zum Menschen nicht.^{13,16}

Darüber hinaus injizierte Liss viel höhere Dosen Kontrastmittel (1600mg l/kg Körpergewicht) und weiterhin war das Kontrastmittel nicht auf 37°C Körpertemperatur aufgeheizt, sondern wurde bei Raumtemperatur gegeben, was zu einem Sauerstoffpartialdruckabfall um 40% von 30±3 mmHg auf 18±4 mmHg beigetragen haben könnte, vergleicht man dessen Ergebnisse mit den unseren.^{185,216}

Das ausgeprägte und anhaltende Absinken des Sauerstoffpartialdrucks im kortikomedullären Übergang nach Gabe von Iopromid könnte eine Konsequenz der Reduktion des renalen Blutflusses sein, was bereits weiter oben mittels renalem Resistive Index und CEUS-Technologie für die Nierenarterien bzw. die kortikalen Kapillaren nach wiederholter Gabe von Iopromid in die suprarenale Aorta beschrieben ist (s. oben).

Die Verschlechterung der Perfusion ist kombiniert mit einer Reduktion im konvektiven Sauerstofftransport in der Mikrozirkulation, was wiederum in Kombination mit der verminderten Sauerstoffabgabe der Erythrozyten, der Versteifung der echinozytisch veränderten Erythrozyten und dem Anschwellen der Endothelzellen zu einem derartigen Absinken im Sauerstoffpartialdruck des Nierengewebes führen kann.^{100,103,212,217}

Nicht nur an den Nieren, sondern auch an anderen Organen konnten in anderen Studien Veränderungen der Mikrozirkulation abhängig von der Art des Kontrastmittels

festgestellt werden. Iopromid, das die ausgeprägtesten Effekt auf Zellen *in vitro* ausübte, induzierte in Kapillaren der Haut von Patienten mit KHK eine massive Verschlechterung der kutanen Mikrozirkulation nach Injektion in eine zuführende Arterie, sogar ein Arretieren des kapillaren Blutflusses von einer Dauer bis zu drei Minuten war zu beobachten.¹⁸⁹ Im Jahr 2014 berichtete Calzavacca, dass nach wiederholter intraarterieller Gabe von Iodixanol keine Reduktion des renalen Blutflusses in einer experimentellen Untersuchung von sechs Merino-Schafen festzustellen war.²¹⁸

Diese Ergebnisse stimmen auch mit den Erkenntnissen früherer klinischer Studien überein. Möckel et al. zeigten, dass die Abnahme des renalen Blutflusses ausgeprägter war bei Patienten, die Iopromid erhielten (von 41,6cm/s auf 29,3 cm/s), im Gegensatz zu Iodixanol (von 19,3 auf 17,8cm/s; $p=0,008$ für die Differenz der relativen Abnahme).²¹⁹ Darüber hinaus zeigten Treitl et al., dass Patienten mit normaler Nierenfunktion nach wiederholter Gabe von Iodixanol keinen erhöhten Renal Resistive Index entwickelten, im Gegensatz zu LOCM.¹⁴²

Die wiederholte Gabe von jodinierten Kontrastmitteln kann einen signifikanten Effekt auf den Sauerstoffpartialdruck in der renalen kortikomedullären Region großer Tiere haben. Abhängig von der Art des Kontrastmittels zeigte sich der Abfall des pO_2 in Zusammenhang mit der Umverteilung des Bluts weg vom Kortex. Der größte Einfluss wiederholter RKM-Injektionen zeigte sich nicht nach der fünften, sondern erst bis zur zehnten Gabe. Unsere Untersuchung, veröffentlicht von Lamby et al. (2019)¹⁸⁴ zeigt, dass Iodixanol – im Gegensatz zu Iopromid – keine Veränderungen des mittlere Sauerstoffpartialdrucks in der kortikomedullären Region verursacht. Diese frühe und initiale mikrozirkulatorische Störung bei Iopromidgabe könnte (auch in Übereinstimmung mit Brezis^{97,220}) die Grundlage für die Entwicklung eines KM-ANV darstellen.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war eine explorative Untersuchung der akuten Effekte zweier unterschiedlicher Röntgenkontrastmittel mit unterschiedlichen Eigenschaften (LOCM vs. IOCM) am *in vivo*-Großtiermodell. Vor dem Hintergrund des noch nicht vollständig verstandenen Pathomechanismus des KM-ANV ist unsere Untersuchung der akuten Auswirkungen von zwei verschiedenen Röntgenkontrastmitteln (Iodixanol im Vergleich

zu Iopromid) nach wiederholter intraarterieller Applikation auf die renale Hämodynamik und den renalen Gewebesauerstoffpartialdruck in einer randomisierten, explorativen Vergleichsstudie in einem Großtiermodell von großer Bedeutung für das tiefere Verständnis des KM-ANV und der Eindordnung der bis dato vorliegenden *in vitro*-Ergebnisse, aber auch der Ergebnisse klinischer Vergleichs- und Beobachtungsstudien.

Hierfür wurden bei insgesamt 16 anästhesierten Schweinen (pro Gruppe n=8) nach einem hochstandardisierten Protokoll mit Iodixanol bzw. Iopromid über die suprarenale Aorta behandelt und über den geschaffenen transperitonealen Zugang verschiedene Messungen zur Beurteilung der Perfusion und Sauerstoffversorgung - auch in Bezug auf die verschiedenen Zonen der Niere - durchgeführt: systemische hämodynamische Parameter (IBP-Messungen, Herzfrequenz), dopplersonographische Beurteilung (Resistive Index), CEUS-Messungen (TTP-Messung), pO₂-Sonden-Messung (Licox) und oberflächliche O₂-Fluoreszenzmessung.

Für die systemischen hämodynamischen Parameter fanden sich bezogen auf den Blutdruck in beiden Gruppen gleichermaßen ansteigende Werte über den Verlauf des Versuchsprotokolls, am ehesten bedingt durch die chirurgischen und anästhesiologischen Störfaktoren. Bezogen auf die Herzfrequenz zeigte sich zwar keine Veränderung innerhalb beider Gruppen über die Zeit, jedoch gab es einen Unterschied zwischen den Gruppen. Da dieser Unterschied gleich blieb, war eine Vergleichbarkeit der Gruppen dennoch gegeben.

Als interessantes Ergebnis war in der intraoperativen makroskopischen Beurteilung der Niere im Gruppenvergleich ein Marmorierungseffekt als hyperaktiver Effekt an der Nierenoberfläche zu beobachten, was wiederum hinweisend für eine subkortikale Perfusionsstörung war. Dieser hyperaktive Effekt war in der Iopromidgruppe signifikant häufiger zu beobachten. In beiden Gruppen kam es jedoch nach >3 Minuten zur äußerlich sichtbaren Normalisierung der Perfusion. Dies ist durch die noch junge und gesunde Gefäßarchitektur unserer Versuchstiere erklärbar.

Dopplersonographisch zeigte sich die maximale systolische Geschwindigkeit augenscheinlich in beiden Gruppen gegenläufig im zeitlichen Verlauf. Während die PSV in der Iodixanolgruppe eher anstieg, kam es eher zum Abfallen in der Iopromidgruppe. Ein Anstieg der enddiastolischen Geschwindigkeit wäre für beide Gruppen bei ansteigendem Blutdruck über die Zeit zu erwarten gewesen, zeigte sich

aber tendenziell in der Iopromid-Gruppe geringer ausgeprägt. Diese beiden Tendenzen spiegelten sich konsequenterweise im Resistive Index wider.

Im direkten Vergleich von dopplersonographischen Werten direkt vor mit direkt nach der jeweiligen RKM-Gabe zeigten sich nach der fünften und zehnten RKM-Gabe augenscheinliche Unterschiede, wobei sich in der Iodixanolgruppe eher ansteigende PSV- und EDV- bzw. abfallende RI-Werte zeigten. In der Iopromid-Gruppe verhielten sich die Veränderungen gegenläufig.

Mit der Bestimmung der TTP für verschiedene renale Areale sollten direkte und indirekte Hinweise auf die Perfusion gewonnen werden. In der nachträglichen Auswertung der TTP für verschiedene Areale in der Niere, also der Zeit bis zu Anflutung des Ultraschallkontrastmittels, wurden insgesamt drei ROI-Protokolle angewendet.

Im ROI-I-Protokoll fanden sich über den Aa. arcuatae in der Iodixanolgruppe über die vier Messungen konstante Werte, während sich in der Iopromidgruppe ein augenscheinlicher Anstieg bereits nach der fünften RKM-Gabe und ein vergleichbarer Wert für die zehnte RKM-Gabe zeigte. Die Unterschiede zwischen den Gruppen setzen sich tendenziell in den weiteren – dem Blutstrom sequentiell folgenden – ROI (Kortex, äußere Medulla, Papillenspitze) fort mit augenscheinlich höheren TTP in der Iopromidgruppe, v.a. nach der fünften und zehnten RKM-Gabe. In den Baseline-Messungen boten beide Gruppen vergleichbare TTP-Werte, so dass vor Behandlung eine Vergleichbarkeit gegeben war.

Im ROI-II-Protokoll zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (flächige, manuell geformte ROI). Der Tendenz nach waren aber die Werte vergleichbar mit den ROI-I-Werten, auch bei Mittelung über die gesamte Nierenhälfte.

Konsistent hierzu waren die Ergebnisse im ROI-III-Protokoll, welches in unserer Arbeitsgruppe ausgewertet und von Lamby et al. (2017) veröffentlicht wurde.¹⁸³

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei Vermessung der Gefäßdurchmesser (Aa. arcuatae). Speziell im Verlauf nivellierten sich sogar tendenzielle Unterschiede. Letztlich wird hier sichtbar, dass die Effekte der RI- und CEUS-Messungen im mikrozirkulatorischen Bereich zu verorten sind.

Bei Auswertung der oberflächlichen O₂-Flux-Messung mittels Sensorfolie war zwar eine Reihe von Messungen nicht auswertbar, die Anzahl der nicht auswertbaren Messungen war jedoch zwischen den Gruppen annähernd gleich. Es boten sich augenscheinliche Gruppenunterschiede mit allzeit niedrigeren Fluxwerten in der

Iodixanolgruppe und teils signifikanten Mittelwertunterschieden zwischen den Gruppen. Im beispielhaften Einzelfall konnte eine Koinzidenz der Marmorierung mit einem hohen Flux beobachtet werden.

Zur Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Messung des Sauerstoffpartialdrucks im kortikomedullären Übergang mittels Licox-Sonde dargestellt, welche bereits von Lamby et al. (2019) veröffentlicht wurden.¹⁸⁴ Statistisch signifikante Gruppenunterschiede konnten hier nicht beobachtet werden. Tendenziell zeigte sich in der Iopromid-Gruppe jedoch im 200-Sekunden-Beobachtungszeitraum ein irreversibler Abfall des Sauerstoffpartialdrucks im kortikomedullären Übergangsbereich.

Zusammenfassend zeigten sich für alle Messungen konsistente Ergebnisse, wobei Iopromid in der Akutbetrachtung und nach mehrmaliger Gabe eine Veränderung und Verschlechterung der renalen Perfusion in verschiedenen Arealen der Niere verursachte. Der bisher noch nicht beschriebene, hyperakute Effekt der Marmorierung nach RKM-Gabe zeigte sich vor allem in der Iopromid-Gruppe und konnte mit anderen gemessenen Parametern in Einklang gebracht werden. Die Verwendung verschiedener Messtechniken stellt zwar eine Herausforderung in der Durchführung und Interpretation dar, jedoch wurde die Verwendung einzelner Methoden (z.B. O₂-Fluoreszenz-Messung) in diesem Setup an der Niere noch nie zuvor durchgeführt. Die Beobachtung von derart ausgeprägten vaskulären Reaktionen bei jungen und gesunden Nieren nach RKM-Gabe mit anschließender Normalisierung stellt erstens die unerwünschten Nebenwirkungen von RKM (speziell Iopromid) dar, zweitens zeigt es die Reversibilität bei ausreichend gesunden Nieren und drittens kann es so die schädlichen Auswirkungen von RKM bei chronisch geschädigten Nieren erklären und als Ausgangspunkt eines KM-ANV gewertet werden.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie (lat. <i>arteria</i>)
Aa.	Arterien (lat. <i>arteriae</i>)
Abb.	Abbildung
ACE-/ATII-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzym / Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
ACR	American College of Radiology
ADH	antidiuretisches Hormon
ADQI	engl. <i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKI	akutes Nierenversagen (engl. <i>acute kidney injury</i>)
AKIN-Klassifikation	Akronym für engl. <i>Acute Kidney Injury Network</i>
ANOVA	Akronym für engl. <i>Analysis of Variance, Varianzanalyse</i>
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ANV	akutes Nierenversagen
bzw.	beziehungsweise
CEUS	kontrastmittel-gestützter Ultraschall (engl. <i>contrast-enhanced ultrasound</i>)
CIN consensus working panel	engl. <i>contrast-induced nephropathy consensus working panel</i>
CMSC	<i>Contrast Media Safety Committee</i>
CNV	chronisches Nierenversagen
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DICOM	Digitale Bildgebung und -kommunikation in der Medizin (engl. <i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>)
EDV	enddiastolische Geschwindigkeit (engl. <i>end diastolic velocity</i>)
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. <i>estimated GFR</i>)
engl.	Englisch
ESRD, ESKD	engl. <i>end stage renal disease</i> (terminale Niereninsuffizienz) oder ESKD (engl. <i>end stage kidney disease</i>)
ESUR	Akronym für engl. <i>European Society of Urogenital Radiology</i>

GFR	glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HOCM	Hochosmolares Röntgenkontrastmittel (engl. <i>high-osmolar contrast media</i>)
HZV	Herzzeitvolumen
i.a.	intraarteriell
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IBP	invasive Blutdruckmessung (engl. <i>invasive blood pressure</i>)
ICD-10	engl. <i>International Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (in der zehnten Revision)
IOCM	iso-osmolare Röntgenkontrastmittel (engl. <i>iso osmolar contrast media</i>)
IVUS	intravaskulärer Ultraschall
KCl	Kaliumchlorid
KDIGO	Akronym für engl. <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
kHz	Kilohertz
KM-ANV	Kontrastmittel-induziertes akutes Nierenversagen
KM-Gabe	(Röntgen-)Kontrastmittelgabe
LED	engl. <i>light-emitting diodes</i>
LOCM	niedrig-osmolare Röntgenkontrastmittel (engl. <i>low osmolar contrast media</i>)
M	arithmetisches Mittel
µm	Mikrometer
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mg/kg KG/h	mg pro kg Körpergewicht pro Stunde
MHz	Megahertz
ml/kg/h	Einheit für Urinausscheidung, Mililiter pro Kilogramm Körpergewicht (KG) pro Stunde
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mosm/kg H ₂ O	Einheit für die osmotische Konzentration

MR	Magnetresonanztomographie
MTT	engl. <i>mean transt time</i> (CEUS-Parameter)
Na ⁺	Natrium
NAC	N-Acetylcystein
NaCl	Natriumchlorid (Kochsalz)
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
PAF	engl. <i>platelet activating factor</i>
PCI	engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PGI ₂	Prostaglandin I ₂
PI	engl. <i>peak intesity</i> (CEUS-Parameter)
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Post-KM-ANV	neuer Begriffsvorschlag für eine Kontrastmittel-induzierte ANV, weniger Kausalität impliziert (engl. <i>post-contrast AKI</i>)
PRF	engl. <i>Pulse-Repetition-Frequency</i>
PSV	maximale systolische Geschwindigkeit (engl. <i>peak systolic velocity</i>)
PW-Doppler	engl. <i>pulsed wave Doppler</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomised controlled trial</i>)
RGB	additiver Farbraum: rot, gelb, grün
RI	engl. <i>Resistive Index</i>
RIFLE-Kriterien	Akronym: <i>Risk, Injury, Failure, Loss, end stage renal disease</i>
RIPC	engl. <i>remote ischemic preconditioning</i>
RKM	Röntgenkontrastmittel
RKM-Gabe	Röntgenkotrastmittelgabe, jodbasierte Kontrastmittel
ROI	engl. <i>region of interest</i>
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (engl. <i>reactive oxygen species</i>)
RRI	renaler Resistive Index
RRT	engl. <i>renal replacement therapy</i>

RT	engl. <i>rise time</i> (CEUS-Parameter)
s	Sekunden
S.	Seite
SCr	Serumkreatininwert (engl. <i>serum creatinine</i>)
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (engl. <i>single photon emission computed tomography</i>)
TIC	Zeit-Intensitäts-Kurve, engl. <i>time-intensity curve</i>
TIVA	engl. <i>total intravenous anaesthesia</i>
TTP	engl. <i>time to peak</i> (CEUS-Parameter)
UO	Urinausscheidung (engl. <i>urine output</i>)
USD	US-Dollar
US-KM	Ultraschallkontrastmittel
V.	Vene (lat. <i>vena</i>)
Vv.	Venen (lat. <i>venae</i>)

6.2 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: MAKRO- UND MIKROSKOPISCHE DARSTELLUNG DER NIERE.....	4
ABBILDUNG 2: VERLAUF VON ARTERIEN, VENEN UND NEPHRONE.....	6
ABBILDUNG 3: MIKROVASKULARISIERUNG IN DER NIERE	8
ABBILDUNG 4: SCHEMA WEG DES BLUTES	9
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER GEFÄSSAUFWEIFUNG IN DER PORZINEN NIERE.....	13
ABBILDUNG 6: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER PATHOMECHANISMEN	28
ABBILDUNG 7: PATIENTEN- UND UNTERSUCHUNGSBEZOGENE RISIKOFAKTOREN	30
ABBILDUNG 8: STURKTURFORMEL VON IODIXANOL UND IOPROMID	34
ABBILDUNG 9: OP-SAAL	42
ABBILDUNG 10: INTRAOPERATIVES SETTING.....	45
ABBILDUNG 11: VERSUCHSPROTOKOLL.....	45
ABBILDUNG 12: MESSTECHNIKEN AN DER NIERE	47
ABBILDUNG 13: EXPLANTIERTE SCHWEINENIERE.....	47
ABBILDUNG 14: FLUSS-SPEKTREN	48
ABBILDUNG 15: EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN RI	49
ABBILDUNG 16: PLATZIERUNG DES ULTRASCHALLKOPFES.....	51
ABBILDUNG 17: TIME-INTENSITY-CURVE (TIC).....	55
ABBILDUNG 18: ROI-I-PROTOKOLL.....	56
ABBILDUNG 19: ROI-II-PROTOKOLL.....	56
ABBILDUNG 20: ROI-III-PROTOKOLL.....	57
ABBILDUNG 21: LUMENANALYSE.....	58
ABBILDUNG 22: SENSORFOLIE FLUORESCENZMESSUNG	59
ABBILDUNG 23: SAUERSTOFF-FLUX-STEIGUNG	61
ABBILDUNG 24: INTRAOPERATIV LICOX-SENSOR.	64
ABBILDUNG 25: VERLAUF SYSTOLISCHER BLUTDRUCK.....	65
ABBILDUNG 26: VERLAUF DIASTOLISCHER BLUTDRUCK.....	66
ABBILDUNG 27: VERLAUF MITTELDRÜCKE.....	66
ABBILDUNG 28: VERLAUF HERZFREQUENZ.....	67
ABBILDUNG 29: MARMORIERUNG	68
ABBILDUNG 30: PSV ÜBER 30 SEKUNDEN.....	70
ABBILDUNG 31: PRÄ-POST-PSV.....	71
ABBILDUNG 32: PSV ÜBER 1 MINUTE	72
ABBILDUNG 33: EDV ÜBER 30 SEKUNDEN	73
ABBILDUNG 34: PRÄ-POST-EDV	74
ABBILDUNG 35: EDV ÜBER 1 MINUTE.....	75
ABBILDUNG 36: RI ÜBER 30 SEKUNDEN.....	76
ABBILDUNG 37: PRÄ-POST-RI.....	77

ABBILDUNG 38: RI ÜBER 1 MINUTE	78
ABBILDUNG 39: ROI-I: AA. ARCUATAE	79
ABBILDUNG 40: ROI-I: KORTEX	80
ABBILDUNG 41: ROI-I: ÄUSSERE MEDULLA	81
ABBILDUNG 42: ROI-I: PAPILLENSPITZE	82
ABBILDUNG 43: ROI-II: KORTEX	83
ABBILDUNG 44: ROI-II: GESAMTE NIERENHÄLFTE	84
ABBILDUNG 45: ROI-II: AA. CORTICALES RADIATAE	85
ABBILDUNG 46: ROI-II: MEDULLÄR	86
ABBILDUNG 47: ROI-II: GROSSE HILUSGEFÄSSE	87
ABBILDUNG 48: ROI-III: ALLE MESSUNGEN IODIXANOL	88
ABBILDUNG 49: ROI-III: ALLE MESSUNGEN IOPROMID	89
ABBILDUNG 50: ROI-III: PERITUBULÄRES NETZWERK (KORTEX)	90
ABBILDUNG 51: ROI-III: VASA RECTA	91
ABBILDUNG 52: ROI-III: OBERFLÄCHENNAHER KORTEX	92
ABBILDUNG 53: LUMENANALYSE	93
ABBILDUNG 54: O2-FLUORESZENZ ABSOLUTWERTE	96
ABBILDUNG 55: BEISPIELHAFT: ABSINKEN DER O2-ABSOLUTWERTE	97
ABBILDUNG 56: FLUX-WERTE	98
ABBILDUNG 57: BEISPIELHAFT IOPROMID 8 / MARMORIERUNG X FLUX	99
ABBILDUNG 58: PO2 ERSTER BOLUS (LICOX)	100
ABBILDUNG 59: PO2 FÜNFTER BOLUS (LICOX)	102
ABBILDUNG 60: PO2 ZEHNTER BOLUS (LICOX)	103
ABBILDUNG 61: GESAMTVVERLAUF PO2 (LICOX)	104

7. Literaturverzeichnis

1. Aumüller, G. *et al. Anatomie*. 4th ed. (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, Delhi, 2017).
2. A. Benninghoff, D. Drenckhahn, J. Waschke, E. Asan & Benninghoff-Drenckhahn eds. *Taschenbuch Anatomie* (Elsevier Urban & Fischer, München, 2011).
3. Netter, F.H. *Atlas der Anatomie*. 6th ed. (Elsevier Urban & Fischer, München, 2015).
4. Welsch, U. & Deller, T. *Sobotta Lehrbuch Histologie. Unter Mitarbeit von Thomas Deller*. 3rd ed. (Urban Fischer Verlag - Lehrbücher, s.l., 2011).
5. Lüllmann-Rauch, R. & Asan, E. *Taschenlehrbuch Histologie*. 6th ed. (THIEME, Stuttgart, 2019).
6. H.-C. Pape, R. Klinke, B. Brenner & S. Silbernagl eds. *Physiologie* (Georg Thieme Verlag KG, s.l., 2014).
7. K.-M. Koch & P. Anton eds. *Klinische Nephrologie* (Urban & Fischer, München, 2000).
8. R.W. Schrier ed. *Diseases of the kidney and urinary tract* (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001).
9. Evan, A.P., Connors, B.A., Lingeman, J.E., Blomgren, P. & Willis, L.R. Branching patterns of the renal artery of the pig. *Anat. Rec.* **246**, 217–223 (1996).
10. Pereira-Sampaio, M.A., Favorito, L.A. & Sampaio, F.J.B. Pig kidney. Anatomical relationships between the intrarenal arteries and the kidney collecting system. Applied study for urological research and surgical training. *The Journal of urology* **172**, 2077–2081 (2004).
11. Sperber I. Studies on the mammalian kidney. *Zool Bidrag Fran Uppsala* **22**, 249–431 (1944).
12. Sampaio, F.J., Pereira-Sampaio, M.A. & Favorito, L.A. The pig kidney as an endourologic model. Anatomic contribution. *Journal of endourology* **12**, 45–50 (1998).
13. Hughes, G.C., Post, M.J., Simons, M. & Annex, B.H. Translational physiology. Porcine models of human coronary artery disease: implications for preclinical trials of therapeutic angiogenesis. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* **94**, 1689–1701 (2003).

14. Pereira-Sampaio, M., Favorito, L.A., Henry, R. & Sampaio, F.J.B. Proportional analysis of pig kidney arterial segments. Differences from the human kidney. *Journal of endourology* **21**, 784–788 (2007).
15. Golriz, M. *et al.* Pig kidney transplantation. An up-to-date guideline. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes* **49**, 121–129 (2012).
16. Berg, K.J. & Jakobsen, J.A. Renal tolerance of nonionic dimers in humans. How relevant are experiments in rats? *Investigative radiology* **32**, 368–370 (1997).
17. Ueda, J., Nygren, A., Hansell, P. & Ulfendahl, H.R. Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* **34**, 83–87 (1993).
18. Liss, P., Nygren, A., Olsson, U., Ulfendahl, H.R. & Erikson, U. Effects of contrast media and mannitol on renal medullary blood flow and red cell aggregation in the rat kidney. *Kidney international* **49**, 1268–1275 (1996).
19. Heglund, I.F., Michelet, A.A., Blazak, W.F., Furuhashi, K. & Holtz, E. Preclinical pharmacokinetics and general toxicology of iodixanol. *Acta radiologica. Supplementum* **399**, 69–82 (1995).
20. Gameiro, J., Agapito Fonseca, J., Jorge, S. & Lopes, J.A. Acute Kidney Injury Definition and Diagnosis. A Narrative Review. *Journal of clinical medicine* **7** (2018).
21. U. Kuhlmann, J. Böhler, F.C. Luft, M.D. Alscher & U. Kunzendorf eds. *Nephrologie. Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren* (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2015).
22. Herold, G. *Innere Medizin 2017* (Herold, Gerd, Köln, 2016).
23. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012.
24. Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J.A., Mehta, R.L. & Palevsky, P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical care (London, England)* **8**, R204-12 (2004).
25. Bergmann, K., Heinrich, M. & Uder, M. *Kontrastmittel und Niere*. 1st ed. (UNI-MED-Verl., Bremen [u.a.], 2012).
26. Mehta, R.L. *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical care (London, England)* **11**, R31 (2007).

27. Joannidis, M. *et al.* Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive care medicine* **35**, 1692–1702 (2009).
28. Oppert, M. *et al.* Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **23**, 904–909 (2008).
29. Lassnigg, A. *et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **15**, 1597–1605 (2004).
30. *ICD-10-GM 2017 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikationen der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme.* 1st ed. (Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2016).
31. Persson, P.B. & Tepel, M. Contrast medium-induced nephropathy: the pathophysiology. *Kidney international. Supplement*, S8-10 (2006).
32. Katzberg, R.W. & Lamba, R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiologic clinics of North America* **47**, 789-800, v (2009).
33. Ronco, C., Stacul, F. & McCullough, P.A. Subclinical acute kidney injury (AKI) due to iodine-based contrast media. *European radiology* **23**, 319–323 (2013).
34. McCullough, P.A. *et al.* Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology* **98**, 5K-13K (2006).
35. Weisbord, S.D. *et al.* Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **17**, 2871–2877 (2006).
36. McCullough, P.A. Contrast-induced acute kidney injury. *Journal of the American College of Cardiology* **51**, 1419–1428 (2008).
37. Thomsen, H.S. & Webb, J.A.W. *Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines* (Springer, Berlin, 2014).
38. Morcos, S.K., Thomsen, H.S. & Webb, J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *European radiology* **9**, 1602–1613 (1999).

39. Lameire, N. & Kellum, J.A. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Critical care (London, England)* **17**, 205 (2013).
40. Vanommeslaeghe, F. *et al.* Selecting a strategy for prevention of contrast-induced nephropathy in clinical practice. An evaluation of different clinical practice guidelines using the AGREE tool. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **30**, 1300–1306 (2015).
41. van der Molen, A.J. *et al.* 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. *European radiology* **28**, 2845–2855 (2018).
42. Stacul, F. *et al.* Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *European radiology* **21**, 2527–2541 (2011).
43. van der Molen, A.J. *et al.* 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. *European radiology* **28**, 2856–2869 (2018).
44. Pistolesi, V. *et al.* Contrast medium induced acute kidney injury. A narrative review. *Journal of nephrology* (2018).
45. BARTELS, E.D., BRUN, G.C., GAMMELTOFT, A. & GJØRUP, P.A. Acute anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta medica Scandinavica* **150**, 297–302 (1954).
46. Seeliger, E., Sendeski, M., Rihal, C.S. & Persson, P.B. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. *European heart journal* **33**, 2007–2015 (2012).
47. Katzberg, R.W. & Haller, C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney international. Supplement*, S3-7 (2006).
48. Go, A.S. *et al.* Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **127**, e6-e245 (2013).
49. Bestehorn, K. *et al.* Coronary procedures in German hospitals: a detailed analysis for specific patient clusters. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* **104**, 555–565 (2015).

50. Warnock, D.G. The pressing need for real-time risk assessment of hospital-acquired acute kidney injury. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* (2016).
51. McCullough, P.A. *et al.* Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology* **98**, 27K-36K (2006).
52. Golshahi, J., Nasri, H. & Gharipour, M. Contrast-induced nephropathy; A literature review. *Journal of nephropathology* **3**, 51–56 (2014).
53. Marenzi, G., Cabiati, A., Milazzo, V. & Rubino, M. Contrast-induced nephropathy. *Internal and emergency medicine* **7 Suppl 3**, S181-3 (2012).
54. Mehran, R. *et al.* Ionic low-osmolar versus nonionic iso-osmolar contrast media to obviate worsening nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients: the ICON (Ionic versus non-ionic Contrast to Obviate worsening Nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients) study. *JACC. Cardiovascular interventions* **2**, 415–421 (2009).
55. Rundback, J.H., Nahl, D. & Yoo, V. Contrast-induced nephropathy. *Journal of vascular surgery* **54**, 575–579 (2011).
56. Abaci, O. *et al.* Long-Term Follow-Up of Patients at High Risk for Nephropathy After Contrast Exposure. *Angiology* **66**, 514–518 (2015).
57. Amin, A.P. *et al.* Incremental Cost of Acute Kidney Injury after Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *The American journal of cardiology* **125**, 29–33 (2020).
58. Bruce, R.J. *et al.* Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR. American journal of roentgenology* **192**, 711–718 (2009).
59. Newhouse, J.H., Kho, D., Rao, Q.A. & Starren, J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material. Implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR. American journal of roentgenology* **191**, 376–382 (2008).
60. McDonald, R.J. *et al.* Intravenous contrast material-induced nephropathy. Causal or coincident phenomenon? *Radiology* **267**, 106–118 (2013).
61. Davenport, M.S. *et al.* Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. *Radiology* **267**, 94–105 (2013).
62. Solomon, R. & Dauerman, H.L. Contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* **122**, 2451–2455 (2010).

63. Gomes, A.S. *et al.* Acute renal dysfunction after major arteriography. *AJR. American journal of roentgenology* **145**, 1249–1253 (1985).
64. Karlsberg, R.P., Dohad, S.Y. & Sheng, R. Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) following intra-arterial administration of iodinated contrast media. *Journal of nephrology* **23**, 658–666 (2010).
65. Dong, M., Jiao, Z., Liu, T., Guo, F. & Li, G. Effect of administration route on the renal safety of contrast agents. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of nephrology* **25**, 290–301 (2012).
66. Keeley, E.C. & Grines, C.L. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters. A prospective evaluation of 1,000 cases. *Journal of the American College of Cardiology* **32**, 1861–1865 (1998).
67. Taliercio, C.P., Vlietstra, R.E., Fisher, L.D. & Burnett, J.C. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Annals of internal medicine* **104**, 501–504 (1986).
68. McCullough, P.A., Wolyn, R., Rocher, L.L., Levin, R.N. & O'Neill, W.W. Acute renal failure after coronary intervention. Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *The American journal of medicine* **103**, 368–375 (1997).
69. Heinrich, M.C., Haberle, L., Muller, V., Bautz, W. & Uder, M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* **250**, 68–86 (2009).
70. Lautin, E.M. *et al.* Radiocontrast-associated renal dysfunction. Incidence and risk factors. *AJR. American journal of roentgenology* **157**, 49–58 (1991).
71. Cochran, S.T., Wong, W.S. & Roe, D.J. Predicting angiography-induced acute renal function impairment. Clinical risk model. *AJR. American journal of roentgenology* **141**, 1027–1033 (1983).
72. Rihal, C.S. *et al.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* **105**, 2259–2264 (2002).
73. Bartholomew, B.A. *et al.* Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *The American journal of cardiology* **93**, 1515–1519 (2004).
74. Gruberg, L. *et al.* The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology* **36**, 1542–1548 (2000).

75. Gruberg, L. *et al.* Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* **52**, 409–416 (2001).
76. James, M.T. *et al.* Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation* **123**, 409–416 (2011).
77. Maioli, M. *et al.* Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury. Incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation* **125**, 3099–3107 (2012).
78. McDonald, R.J. *et al.* Intravenous contrast material exposure is not an independent risk factor for dialysis or mortality. *Radiology* **273**, 714–725 (2014).
79. McDonald, J.S. *et al.* 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 (2014).
80. Hinson, J.S. *et al.* Risk of Acute Kidney Injury After Intravenous Contrast Media Administration. *Annals of emergency medicine* **69**, 577-586.e4 (2017).
81. Aycock, R.D. *et al.* Acute Kidney Injury After Computed Tomography. A Meta-analysis. *Annals of emergency medicine* **71**, 44-53.e4 (2018).
82. *ACR manual on contrast media*. 10th ed. (American College of Radiology, Reston, VA, 2015).
83. Newhouse, J.H. & RoyChoudhury, A. Quantitating contrast medium-induced nephropathy. Controlling the controls. *Radiology* **267**, 4–8 (2013).
84. Davenport, M.S. *et al.* Contrast material-induced nephrotoxicity and intravenous low-osmolality iodinated contrast material. Risk stratification by using estimated glomerular filtration rate. *Radiology* **268**, 719–728 (2013).
85. Meinel, F.G., Cecco, C.N. de, Schoepf, U.J. & Katzberg, R. Contrast-induced acute kidney injury. Definition, epidemiology, and outcome. *BioMed research international* **2014**, 859328 (2014).
86. McCullough, P. Outcomes of contrast-induced nephropathy. Experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* **67**, 335–343 (2006).
87. Levy, E.M., Viscoli, C.M. & Horwitz, R.I. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* **275**, 1489–1494 (1996).

88. Rudnick, M. & Feldman, H. Contrast-induced nephropathy. What are the true clinical consequences? *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **3**, 263–272 (2008).
89. Persson, P.B., Hansell, P. & Liss, P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney international* **68**, 14–22 (2005).
90. Tumlin, J. *et al.* Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *The American journal of cardiology* **98**, 14K-20K (2006).
91. Heyman, S.N., Rosen, S. & Rosenberger, C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **3**, 288–296 (2008).
92. Myers, S.I., Wang, L., Liu, F. & Bartula, L.L. Iodinated contrast induced renal vasoconstriction is due in part to the downregulation of renal cortical and medullary nitric oxide synthesis. *Journal of vascular surgery* **44**, 383–391 (2006).
93. Sendeski, M.M. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* **38**, 292–299 (2011).
94. Sendeski, M.M. *et al.* Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta. *American journal of physiology. Renal physiology* **303**, F1592-8 (2012).
95. C.A. Thompson ed. *Textbook of Cardiovascular Intervention* (Springer London, London, s.l., 2014).
96. Agmon, Y., Peleg, H., Greenfeld, Z., Rosen, S. & Brezis, M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *The Journal of clinical investigation* **94**, 1069–1075 (1994).
97. Brezis, M. & Rosen, S. Hypoxia of the renal medulla--its implications for disease. *The New England journal of medicine* **332**, 647–655 (1995).
98. Mrowietz, C., Hiebl, B., Franke, R.P., Park, J.-W. & Jung, F. Reversibility of echinocyte formation after contact of erythrocytes with various radiographic contrast media. *Clinical hemorheology and microcirculation* **39**, 281–286 (2008).
99. Meiselman, H.J. Morphological determinants of red cell deformability. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **41**, 27–34 (2009).
100. Franke, R.-P., Fuhrmann, R., Hiebl, B. & Jung, F. Influence of various radiographic contrast media on the buckling of endothelial cells. *Microvascular research* **76**, 110–113 (2008).

101. Jung, F. *et al.* The effect of radiographic contrast media on the morphology of human erythrocytes. *Clinical hemorheology and microcirculation* **38**, 1–11 (2008).
102. Fishbane, S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **3**, 281–287 (2008).
103. Ronda, N. *et al.* Effects of the radiocontrast agent iodixanol on endothelial cell morphology and function. *Vascular pharmacology* **58**, 39–47 (2013).
104. Liu, Z.Z. *et al.* Iodinated contrast media cause direct tubular cell damage, leading to oxidative stress, low nitric oxide, and impairment of tubuloglomerular feedback. *American journal of physiology. Renal physiology* **306**, F864-72 (2014).
105. Haller, C., Schick, C.S., Zorn, M. & Kübler, W. Cytotoxicity of radiocontrast agents on polarized renal epithelial cell monolayers. *Cardiovascular research* **33**, 655–665 (1997).
106. Lei, R. *et al.* Mitophagy Plays a Protective Role in Iodinated Contrast-Induced Acute Renal Tubular Epithelial Cells Injury. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* **46**, 975–985 (2018).
107. Chalikias, G., Drosos, I. & Tziakas, D.N. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: An Update. *Cardiovascular drugs and therapy* **30**, 215–228 (2016).
108. *Oxford textbook of clinical nephrology* (2016).
109. Braun, D. *et al.* Short-term hypoxia and vasa recta function in kidney slices. *Clinical hemorheology and microcirculation* **67**, 475–484 (2017).
110. Solomon, R. & Deray, G. How to prevent contrast-induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations. *Kidney international. Supplement*, S51-3 (2006).
111. Mehran, R. & Nikolsky, E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney international. Supplement*, S11-5 (2006).
112. Rao, Q.A. & Newhouse, J.H. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* **239**, 392–397 (2006).
113. Toprak, O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *The Journal of urology* **178**, 2277–2283 (2007).
114. Liu, Y.-h. *et al.* Comparison of Different Risk Scores for Predicting Contrast Induced Nephropathy and Outcomes After Primary Percutaneous Coronary

- Intervention in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology* **117**, 1896–1903 (2016).
115. Weisbord, S.D. & Palevsky, P.M. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **3**, 273–280 (2008).
116. Ellis, J.H. & Cohan, R.H. Prevention of contrast-induced nephropathy. An overview. *Radiologic clinics of North America* **47**, 801-11, v (2009).
117. Nijssen, E.C. *et al.* 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. *The Lancet* **389**, 1312–1322 (2017).
118. Weisbord, S.D. *et al.* Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *The New England journal of medicine* **378**, 603–614 (2018).
119. Solomon, R., Werner, C., Mann, D., D'Elia, J. & Silva, P. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *The New England journal of medicine* **331**, 1416–1420 (1994).
120. Solomon, R. Forced diuresis with the RenalGuard system. Impact on contrast induced acute kidney injury. *Journal of cardiology* **63**, 9–13 (2014).
121. Briguori, C., Visconti, G., Ricciardelli, B. & Condorelli, G. Renal insufficiency following contrast media administration trial II (REMEDIAL II). RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury: rationale and design. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* **6**, 1117-22, 7 (2011).
122. Marenzi, G. *et al.* Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration. The MYTHOS (Induced Diuresis With Matched Hydration Compared to Standard Hydration for Contrast Induced Nephropathy Prevention) trial. *JACC. Cardiovascular interventions* **5**, 90–97 (2012).
123. John, S., Schneider, M.P., Delles, C., Jacobi, J. & Schmieder, R.E. Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients. *American heart journal* **149**, 473 (2005).

124. Wang, N., Qian, P., Yan, T.D. & Phan, K. Periprocedural effects of statins on the incidence of contrast-induced acute kidney injury. A systematic review and trial sequential analysis. *International journal of cardiology* **206**, 143–152 (2016).
125. Cruz, D.N. *et al.* Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A systematic review. *The American journal of medicine* **125**, 66-78.e3 (2012).
126. Atanda, A.C. & Olafiranye, O. Contrast-induced acute kidney injury in interventional cardiology. Emerging evidence and unifying mechanisms of protection by remote ischemic conditioning. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions* **18**, 549–553 (2017).
127. Gassanov, N., Nia, A.M., Caglayan, E. & Er, F. Remote ischemic preconditioning and renoprotection. From myth to a novel therapeutic option? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **25**, 216–224 (2014).
128. Er, F. *et al.* Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy. Randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation* **126**, 296–303 (2012).
129. Moretti, C. *et al.* The EUROpean and Chinese cardiac and renal Remote Ischemic Preconditioning Study (EURO-CRIPS CardioGroup I). A randomized controlled trial. *International journal of cardiology* **257**, 1–6 (2018).
130. Mariani, J. *et al.* Intravascular ultrasound guidance to minimize the use of iodine contrast in percutaneous coronary intervention. The MOZART (Minimizing cOntrast utiliZation With IVUS Guidance in coRonary angioplasTy) randomized controlled trial. *JACC. Cardiovascular interventions* **7**, 1287–1293 (2014).
131. Ali, Z.A. *et al.* Imaging- and physiology-guided percutaneous coronary intervention without contrast administration in advanced renal failure. A feasibility, safety, and outcome study. *European heart journal* **37**, 3090–3095 (2016).
132. Ghumman, S.S. *et al.* Contrast induced-acute kidney injury following peripheral angiography with carbon dioxide versus iodinated contrast media. A meta-analysis and systematic review of current literature. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* **90**, 437–448 (2017).
133. Thomsen, H.S., Muller, R.N. & Mattrey, R.F. *Trends in Contrast Media* (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1999).

134. Wikipedia. Iodixanol-2D-skeletal - Iodixanol - Wikipedia. Available at <https://en.wikipedia.org/wiki/Iodixanol#/media/File:Iodixanol-2D-skeletal.svg> (2020).
135. Wikipedia. Iopromide - Iopromide - Wikipedia. Available at <https://en.wikipedia.org/wiki/Iopromide#/media/File:Iopromide.png> (2020).
136. Aspelin, P. *et al.* Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *The New England journal of medicine* **348**, 491–499 (2003).
137. Nie, B. *et al.* A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions* **72**, 958–965 (2008).
138. Jo, S.-H. *et al.* Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology* **48**, 924–930 (2006).
139. Voipio, H.-M., Baneux, P., Gomez de Segura, I.A., Hau, J. & Wolfensohn, S. Guidelines for the veterinary care of laboratory animals. Report of the FELASA/ECLAM/ESLAV Joint Working Group on Veterinary Care. *Laboratory animals* **42**, 1–11 (2008).
140. Cigarroa, R.G., Lange, R.A., Williams, R.H. & Hillis, L.D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *The American journal of medicine* **86**, 649–652 (1989).
141. Nyman, U., Bjork, J., Aspelin, P. & Marenzi, G. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* **49**, 658–667 (2008).
142. Treitl, M. *et al.* Assessment of renal vasoconstriction in vivo after intra-arterial administration of the isosmotic contrast medium iodixanol compared to the low-osmotic contrast medium iopamidol. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **24**, 1478–1485 (2009).
143. Granata, A. *et al.* Resistive intrarenal index: myth or reality? *The British journal of radiology* **87**, 20140004 (2014).

144. Platt, J.F. Doppler ultrasound of the kidney. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* **18**, 22–32 (1997).
145. Rifkin, M.D. *et al.* Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination. Value of the resistive index. *AJR. American journal of roentgenology* **148**, 759–762 (1987).
146. Kuznetsova, T. *et al.* Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic flow and central pulse pressure in relation to renal resistive index. *American journal of hypertension* **28**, 535–545 (2015).
147. Cauwenberghs, N. & Kuznetsova, T. Determinants and Prognostic Significance of the Renal Resistive Index. *Pulse (Basel, Switzerland)* **3**, 172–178 (2016).
148. Darmon, M. *et al.* Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive care medicine* **37**, 68–76 (2011).
149. Ninet, S. *et al.* Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care* **30**, 629–635 (2015).
150. Izumi, M. *et al.* Differential diagnosis of prerenal azotemia from acute tubular necrosis and prediction of recovery by Doppler ultrasound. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **35**, 713–719 (2000).
151. Ikee, R. *et al.* Correlation between the resistive index by Doppler ultrasound and kidney function and histology. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* **46**, 603–609 (2005).
152. Sugiura, T. & Wada, A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **24**, 2780–2785 (2009).
153. Platt, J.F., Rubin, J.M. & Ellis, J.H. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* **179**, 419–423 (1991).
154. Tublin, M.E., Bude, R.O. & Platt, J.F. Review. The resistive index in renal Doppler sonography. Where do we stand? *AJR. American journal of roentgenology* **180**, 885–892 (2003).

155. Viazzi, F., Leoncini, G., Derchi, L.E. & Pontremoli, R. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *Journal of hypertension* **32**, 149–153 (2014).
156. Andriani, G. *et al.* The renal-resistive index from the last 3 months of pregnancy to 6 months old. *BJU international* **87**, 562–564 (2001).
157. Eriksson, S., Nilsson, J. & Stureson, C. Non-invasive imaging of microcirculation: a technology review. *Medical devices (Auckland, N.Z.)* **7**, 445–452 (2014).
158. Grenier, N., Merville, P. & Combe, C. Radiologic imaging of the renal parenchyma structure and function. *Nature reviews. Nephrology* **12**, 348–359 (2016).
159. Michallek, F. & Dewey, M. Fractal analysis in radiological and nuclear medicine perfusion imaging: a systematic review. *European radiology* **24**, 60–69 (2014).
160. Quaia, E. Assessment of tissue perfusion by contrast-enhanced ultrasound. *European radiology* **21**, 604–615 (2011).
161. Shirinifard, A., Thiagarajan, S., Johnson, M.D., Calabrese, C. & Sablauer, A. Measuring Absolute Blood Perfusion in Mice Using Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology* **43**, 1628–1638 (2017).
162. Cosgrove, D. & Lassau, N. Imaging of perfusion using ultrasound. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* **37 Suppl 1**, S65-85 (2010).
163. Platz Batista da Silva, N. *et al.* Intrasurgical dignity assessment of hepatic tumors using semi-quantitative strain elastography and contrast-enhanced ultrasound for optimisation of liver tumor surgery. *Clinical hemorheology and microcirculation* (2016).
164. Omar, A. & Freeman, S. Contrast-enhanced ultrasound of the spleen. *Ultrasound (Leeds, England)* **24**, 41–49 (2016).
165. Quaia, E. Microbubble ultrasound contrast agents: an update. *European radiology* **17**, 1995–2008 (2007).
166. Kasoji, S.K. *et al.* A Pilot Clinical Study in Characterization of Malignant Renal Cell Carcinoma Subtype with Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultrasonic imaging* (2016).
167. Tamas-Szora, A. *et al.* Investigation of Renal Cell Carcinoma by Contrast-Enhanced Ultrasound- Predictive Value of Time Intensity Curve Analysis in

- Establishing Local Tumor Invasion and Stage: A Pilot Study. *Urology journal* **12**, 2173–2181 (2015).
168. Cai, Y., Du, L., Li, F., Gu, J. & Bai, M. Quantification of enhancement of renal parenchymal masses with contrast-enhanced ultrasound. *Ultrasound in medicine & biology* **40**, 1387–1393 (2014).
169. King, K.G. *et al.* Quantitative assessment of solid renal masses by contrast-enhanced ultrasound with time-intensity curves: how we do it. *Abdominal imaging* **40**, 2461–2471 (2015).
170. Meier, J.K. *et al.* Simple, fast and reliable perfusion monitoring of microvascular flaps. *Clinical hemorheology and microcirculation* **50**, 13–24 (2012).
171. Babilas, P. *et al.* In vivo phosphorescence imaging of pO₂ using planar oxygen sensors. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)* **12**, 477–487 (2005).
172. Stern O., V.M. Über die Abklingungszeit der Fluoreszenz. *Phyikalische Zeitschrift* **20**, 183–188 (1919).
173. Bechara, G.R. *et al.* Glomerular Morphology and Renal Function after Warm Ischemia by Main Artery or Selective Clamping in a Porcine Model. *UIN* **99**, 262–266, <https://www.karger.com/Article/FullText/458762> (2017).
174. Severinghaus, J.W. & Astrup, P.B. History of blood gas analysis. IV. Leland Clark's oxygen electrode. *J Clin Monitor Comput* **2**, 125–139 (1986).
175. CLARK, L.C., WOLF, R., GRANGER, D. & TAYLOR, Z. Continuous recording of blood oxygen tensions by polarography. *Journal of applied physiology* **6**, 189–193 (1953).
176. Baumgärtl, H., Leichtweiss, H.-P., Lübbers, D.W., Weiss, C. & Huland, H. The oxygen supply of the dog kidney. Measurements of intrarenal pO₂. *Microvascular research* **4**, 247–257 (1972).
177. Sandin, R., Wahlberg, J. & Modig, J. Variations in superficial renal cortical blood flow and tissue oxygenation. An experimental porcine model. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* **35**, 411–419 (1991).
178. Hiebl, B., Mrowietz, C., Ploetze, K., Matschke, K. & Jung, F. Critical hematocrit and oxygen partial pressure in the beating heart of pigs. *Microvascular research* **80**, 389–393 (2010).
179. Lübbers, D.W. Methods of measuring oxygen tensions of blood and organ surfaces. *International anesthesiology clinics* **4**, 103–127 (1966).

180. Lübbers, D.W. & Baumgärtl, H. Heterogeneities and profiles of oxygen pressure in brain and kidney as examples of the pO₂ distribution in the living tissue. *Kidney international* **51**, 372–380 (1997).
181. Lübbers, D.W. Oxygen electrodes and optodes and their application in vivo. *Advances in experimental medicine and biology* **388**, 13–34 (1996).
182. Lamby, P. *et al.* Effect of radiographic contrast media on renal perfusion - First results. *Clinical hemorheology and microcirculation* **64**, 287–295 (2016).
183. Lamby, P. *et al.* Effect of iodinated contrast media on renal perfusion. A randomized comparison study in pigs using quantitative contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Scientific reports* **7**, 13125 (2017).
184. Lamby, P. *et al.* Effect of iodinated contrast media on the oxygen tension in the renal cortico-medullary region of pigs. *Clinical hemorheology and microcirculation* **73**, 261–270 (2019).
185. Liss, P., Nygren, A., Revsbech, N.P. & Ulfendahl, H.R. Intrarenal oxygen tension measured by a modified clark electrode at normal and low blood pressure and after injection of x-ray contrast media. *Pflugers Archiv : European journal of physiology* **434**, 705–711 (1997).
186. Sladen, R.N. Effect of anesthesia and surgery on renal function. *Critical care clinics* **3**, 373–393 (1987).
187. Burchardi, H. & Kaczmarczyk, G. The effect of anaesthesia on renal function. *European journal of anaesthesiology* **11**, 163–168 (1994).
188. Iguchi, N. *et al.* Renal perfusion, oxygenation, and sympathetic nerve activity during volatile or intravenous general anaesthesia in sheep. *British journal of anaesthesia* **122**, 342–349 (2019).
189. Bach, R. *et al.* Influence of a non-ionic radiography contrast medium on the microcirculation. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)* **37**, 214–217 (1996).
190. Bellos, I., Perrea, D.N. & Kontzoglou, K. Renal resistive index as a predictive factor of delayed graft function. A meta-analysis. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)* **33**, 145–153 (2019).
191. Bellos, I., Pergialiotis, V. & Kontzoglou, K. Renal resistive index as predictor of acute kidney injury after major surgery. A systematic review and meta-analysis. *Journal of critical care* **50**, 36–43 (2019).
192. Andrikou, I. *et al.* Renal resistive index in hypertensive patients. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* **20**, 1739–1744 (2018).

193. Di Nicolo, P. & Granata, A. Renal Resistive Index: not only kidney. *Clinical and experimental nephrology* (2016).
194. Baptista Sincos, A.P.W. *et al.* Duplex scan and histologic assessment of acute renal injury in a kidney-kidney crosstalk swine experimental model. *Journal of vascular surgery* **68**, 588–595 (2018).
195. Kirkpatrick, A.W. *et al.* Renal arterial resistive index response to intraabdominal hypertension in a porcine model. *Critical care medicine* **35**, 207–213 (2007).
196. Cole, T.C. *et al.* Evaluation of renal resistive index, maximum velocity, and mean arterial flow velocity in a hydronephrotic partially obstructed pig model. *Investigative radiology* **32**, 154–160 (1997).
197. Lamby, P. *et al.* Influence of Ultrasound Microbubbles on kidney oxygen tension. *Clinical hemorheology and microcirculation* **67**, 211–214 (2017).
198. Ma, F. *et al.* Contrast-enhanced ultrasonography is a valid technique for the assessment of renal microvascular perfusion dysfunction in diabetic Goto-Kakizaki rats. *Nephrology (Carlton, Vic.)* **18**, 750–760 (2013).
199. Liu, B. *et al.* Renal blood perfusion in GK rats using targeted contrast enhanced ultrasonography. *Asian Pacific journal of tropical medicine* **8**, 668–673 (2015).
200. Haers, H. *et al.* Use of quantitative contrast-enhanced ultrasonography to detect diffuse renal changes in Beagles with iatrogenic hypercortisolism. *American journal of veterinary research* **74**, 70–77 (2013).
201. Dong, Y., Wang, W., Cao, J., Fan, P. & Lin, X. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of chronic ischemic renal disease in a dog model. *PloS one* **8**, e70337 (2013).
202. Sui, F., Zheng, Y., Li, W.-X. & Zhou, J.-L. Renal circulation and microcirculation during intra-abdominal hypertension in a porcine model. *European review for medical and pharmacological sciences* **20**, 452–461 (2016).
203. Brabrand, K. *et al.* Contrast-enhanced ultrasound identifies reduced overall and regional renal perfusion during global hypoxia in piglets. *Investigative radiology* **49**, 540–546 (2014).
204. Schneider, A.G. *et al.* Renal perfusion evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **27**, 674–681 (2012).

205. Ma, F. *et al.* Contrast-enhanced ultrasound with SonoVue could accurately assess the renal microvascular perfusion in diabetic kidney damage. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **27**, 2891–2898 (2012).
206. Greis, C. Quantitative evaluation of microvascular blood flow by contrast-enhanced ultrasound (CEUS). *Clinical hemorheology and microcirculation* **49**, 137–149 (2011).
207. Dong, Y., Wang, W.-P., Lin, P., Fan, P. & Mao, F. Assessment of renal perfusion with contrast-enhanced ultrasound: Preliminary results in early diabetic nephropathies. *Clinical hemorheology and microcirculation* **62**, 229–238 (2016).
208. Imamura, H., Hata, J., Iida, A., Manabe, N. & Haruma, K. Evaluating the effects of diclofenac sodium and etodolac on renal hemodynamics with contrast-enhanced ultrasonography: a pilot study. *European journal of clinical pharmacology* **69**, 161–165 (2013).
209. Mahoney, M., Sorace, A., Warram, J., Samuel, S. & Hoyt, K. Volumetric contrast-enhanced ultrasound imaging of renal perfusion. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* **33**, 1427–1437 (2014).
210. Dong, Y., Wang, W.-P., Cao, J., Fan, P. & Lin, X. Early assessment of chronic kidney dysfunction using contrast-enhanced ultrasound: a pilot study. *The British journal of radiology* **87**, 20140350 (2014).
211. Raman, J.D. *et al.* Comparison of tissue oxygenation profiles using 3 different methods of vascular control during porcine partial nephrectomy. *Urology* **74**, 926–931 (2009).
212. Aspelin, P. Effect of ionic and non-ionic contrast media on morphology of human erythrocytes. *Acta radiologica: diagnosis* **19**, 675–687 (1978).
213. Franke, R.P. *et al.* The effect of radiographic contrast media on the morphology of human venous endothelial cells. *Clinical hemorheology and microcirculation* **37**, 329–338 (2007).
214. Kurihara, O. *et al.* Microvascular resistance in response to iodinated contrast media in normal and functionally impaired kidneys. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* **42**, 1245–1250 (2015).
215. Shakourirad, A., Ataefar, M. & Jozaghi, S. Assessment of the effect of radio contrast media on resistive index of renal artery by color doppler sonography. *Saudi*

journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia **20**, 91–96 (2009).

216. Liss, P., Nygren, A., Erikson, U. & Ulfendahl, H.R. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney international* **53**, 698–702 (1998).
217. Hardeman, M.R., Goedhart, P. & Koen, I.Y. The effect of low-osmolar ionic and nonionic contrast media on human blood viscosity, erythrocyte morphology, and aggregation behavior. *Investigative radiology* **26**, 810–819 (1991).
218. Calzavacca, P., Ishikawa, K., Bailey, M., May, C.N. & Bellomo, R. Systemic and renal hemodynamic effects of intra-arterial radiocontrast. *Intensive care medicine experimental* **2**, 32 (2014).
219. Möckel, M. *et al.* Acute renal haemodynamic effects of radiocontrast media in patients undergoing left ventricular and coronary angiography. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **23**, 1588–1594 (2008).
220. Brezis, M., Rosen, S., Silva, P. & Epstein, F.H. Selective vulnerability of the medullary thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. *The Journal of clinical investigation* **73**, 182–190 (1984).

8. Danksagung

Mein Dank gilt Prof. Dr. Dr. Lukas Prantl und Dr. Philipp Lamby für die freundliche Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung. Ein herzlicher Dank geht auch an das gesamte Forschungsteam für die kollegiale Zusammenarbeit und die Unterstützung des Projekts.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die dauerhafte Unterstützung danken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Frau, Lena, für die Unterstützung, die Motivationshilfe zur Fertigstellung, für das Lektorat und ganz speziell für das Beherrschen von Komma- und Rechtschreibregeln.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, denen ich diese Arbeit widmen möchte. Vielen Dank für eure unermüdliche Unterstützung und Selbstlosigkeit. Viel Kraft, Zuversicht und Hoffnung!

9. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Falter, Johannes
Geburtsdatum, -ort: 25.04.1991, Mallersdorf-Pfaffenberg
Anschrift: Am Brixener Hof 9, 93047 Regensburg
Telefon: +49 1520 8602800
Email: johannes.falter@klinik.uni-regensburg.de

Akademische Laufbahn

10/2011 – 05/2018 Universität Regensburg

Studium der Humanmedizin

1. Staatsexamen 10/2013, Note 1
2. Staatsexamen 04/2017, Note 1
3. Staatsexamen 05/2018, Note 2

10/2013 – 10/2016 Universität Regensburg

Studium Psychologie B.Sc.

Abschluss Bachelor 10/2016, Note 1,9

Bachelorarbeit zum Thema „Longitudinale Betrachtung der kortikalen Dicke von Patienten mit Makuladegeneration während einer perzeptuellen Lernaufgabe“ (Note, 1,3)

Seit 05/2015

Experimentelle Doktorarbeit, Klinik und Poliklinik für Plastische-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie in Kooperation mit dem Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinik Regensburg, „Akute Auswirkungen von zwei verschiedenen Röntgenkontrastmitteln (Iodixanol im Vergleich zu Iopromid) nach wiederholter intraarterieller Applikation auf die renale Hämodynamik und den renalen Gewebesauerstoffpartialdruck: Randomisierte, explorative Vergleichsstudie in einem Großtiermodell (Deutsches Landschwein)“

Doktorvater: Prof. Dr. med Lukas Prantl

Betreuer: Dr. med. Philipp Lamby

Publikationen

Falter J, Rotter B, Hau P, et al. Bevacizumab improves functional status and focal neurological deficits in patients with recurrent glioblastoma. DGNC Section of Neurooncology Annual Meeting; 2018; Innsbruck; 2018.

Lamby, P.; Jung, F.; Falter, J.; Mrowietz, C.; Graf, S.; Schellenberg, L. et al. (2016): Effect of radiographic contrast media on renal perfusion - First results. In: Clinical hemorheology and microcirculation 64 (3), S. 287–295.

Lamby, Philipp; Jung, Friedrich; Graf, Stefanie; Schellenberg, Lotte; Falter, Johannes; Platz-da-Silva, Natascha et al. (2017): Effect of iodinated contrast media on renal perfusion: A randomized comparison study in pigs using quantitative contrast-enhanced ultrasound (CEUS). In: Scientific reports 7 (1), S. 13125.

Lamby, P.; Kruger-Genge, A.; Franke, R. P.; Mrowietz, C.; Falter, J.; Graf, S. et al. (2019): Effect of iodinated contrast media on the oxygen tension in the renal cortico-medullary region of pigs. In: Clinical hemorheology and microcirculation 73 (1), S. 261–270.

Seit 07/2018 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikum Regensburg

Praktisches Jahr

12/2017 – 04/2018 Neurochirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

10 – 12/2017 Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Regensburg

09 – 10/2017 Innere Medizin, Nephrologie und Gastroenterologie, St Georges Hospital, University of London, London

05 – 09/17 Chirurgie, Hospital Universitario La Paz, Madrid

Wissenschaftliche Praktika

09/2016 Wissenschaftliches Praktikum, Proteinstrukturanalyse mittels
NMR-Spektroskopie, Bar-Ilan University, Safed, Israel

07 – 08/2016 Praktikum im Rahmen des Psychologiestudiums am Lehrstuhl
Psychologie I, Universität Regensburg

Zivildienst

09/2010 – 09/2011 Zivildienstleistender, Uniklinikum Regensburg,
Station 18/19

Schulbildung

07/2010 Abitur, Note 1,1

2002 – 2010 Burkhart-Gymnasium Mallersdorf-Pfaffenberg

01-04/2008 Belmont Secondary School, Victoria, BC, Canada

1998 – 2002 Grundschule Ergoldsbach

Sprachkompetenzen

Deutsch Muttersprache

Englisch fließend,

International English Language Testing System, IELTS 7.5
(entspricht C1)

Spanisch konversationssicher

Französisch Grundkenntnisse