

Interview mit Prof. Dr. med. Persson

Kontrastmittel, Kontrastmittelgaben und mögliche Nebenwirkungen

Anlässlich der GPR-Jahrestagung in Graz 2010 hatte ich Gelegenheit, einen faszinierenden Vortrag über Kontrastmittel und deren Nebenwirkungen von Herrn Professor Persson, Charité Berlin, zu hören.

Ich freue mich sehr darüber, dass Herr Professor Persson mir für [kind&radiologie](#) die Möglichkeit gegeben hat, ihn ausführlich zu interviewen. Lesen Sie bitte im Folgenden seine Antworten, die uns sein Forschungsgebiet näherbringen und besser verstehen lassen.

Im Juni 2011, Dr. Cornelia Schröder

1. Herr Professor Persson, Sie sind Direktor des Instituts für Vegetative Physiologie an der Charité Berlin. Wie sieht ein normaler Arbeitstag für Sie aus, wenn Sie nicht gerade wieder einmal auf Vortragsreise sind?

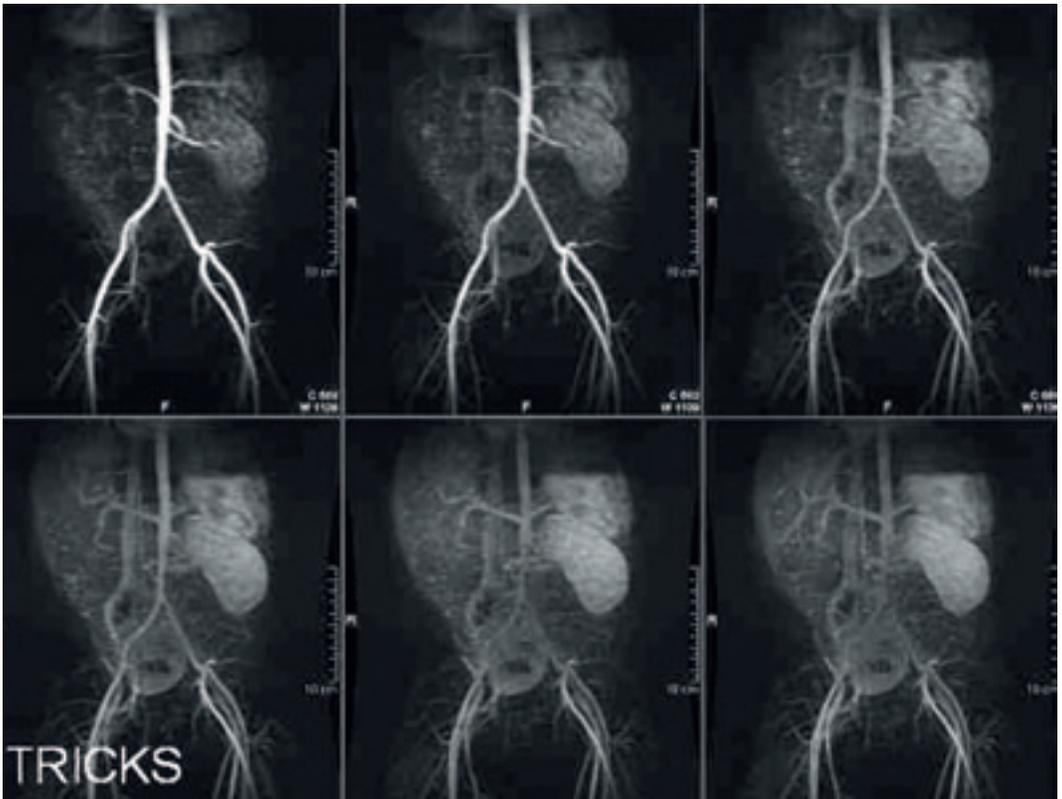
„Als Direktor des Institutes hat man leider viele administrative Tätigkeiten, denen man nachgehen muss, insbesondere vor dem Hintergrund der Umstellung der Lehre auf den Modellstudiengang. In Bezug auf die Forschung wird kontinuierlich der Erfolg in unserer Forschergruppe „Akutes Nierenversagen“ verfolgt. Hier steht vor allem die Rekrutierung von hochbegabten Wissenschaftlern an erster Stelle.“

2. Sie forschen zum Thema „Nebenwirkungen von Kontrastmitteln“. Was ist für Sie daran so spannend?

„Die Nebenwirkungen von Kontrastmitteln sind in der Tat sehr spannend. Es gibt kaum eine Substanz, die so gut verträglich ist wie Kontrastmittel. In aller Regel können 100–200 ml von einer hochkonzentrierten Substanz gegeben werden, ohne dass bei einem Gesunden Nebenwirkungen zu erwarten sind.“

3. Bitte schildern Sie uns die wichtigsten Nebenwirkungen von Kontrastmitteln. Gibt es einen wesentlichen Unterschied zwischen Kontrastmitteln, die Jod oder Gadolinium enthalten – somit zwischen den sog. Röntgen-/CT-Kontrastmitteln und MRT-Kontrastmitteln?

„Bei den Nebenwirkungen der Kontrastmittel muss man genau unterscheiden zwischen Röntgen-/CT-Kontrastmitteln und MRT-Kontrastmitteln. Die jodhaltigen Röntgenkontrastmittel können lebensbedrohliche Nebenwirkungen hervorrufen, die insbesondere die Niere betreffen oder akut allergischen Reaktionen zuzuordnen sind. Etwa 60% der Patienten, die an Kontrastmittel sterben, haben ein akutes Nierenversagen nach Gabe der jodhaltigen Kontrastmittel erfahren. Als nicht lebensbedrohliche Nebenwirkungen, allerdings nichtsdestotrotz sehr unangenehm, sind die verzögerten Hautreaktionen, die insbesondere bei dimeren jodhaltigen Röntgenkontrastmitteln (Iodixanol, VISIPAQUE®). Hier kann es zu einem generalisierten Abschuppen der Haut kommen was die Patienten als sehr unangenehm empfinden. Gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel galten lange Zeit als inert. Deshalb wurden diese Kontrastmittel in großen Mengen gegeben auch über die empfohlene Dosis hinaus. Erst vor einigen Jahren hat



■ Abb. 1: Nierenfunktionsanalyse im MRT mit einer dynamischen Kontrastmittelerie. Befund einer lumbal-dystopen Niere rechts mit eingeschränkter Nierenfunktion

man die s. g. nephrogene systemische Fibrose (NSF) beschrieben, die ursächlich an die Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln gekoppelt ist. Insbesondere die Kontrastmittel, die eine lockere Bindung zum Gadolinium haben, also die linearen nichtionischen Kontrastmittel (OMNISCAN®, OPTIMARK®).

Die nephrogene systemische Fibrose beinhaltet eine Anreicherung an Matrix also narbenartiges Gewebe nicht nur in der Haut sondern auch in den inneren Organen. Beim fulminanten Verlauf endet die nephrogene systemische Fibrose häufig tödlich. Schmerzen und Kontrakturen sowie Organversagen stehen im Vordergrund von diesem schwerwiegenden klinischen Bild.“

4. Reagieren Kinder anders auf Kontrastmittel als Erwachsene?

Kinder reagieren prinzipiell nicht anders als Erwachsene allerdings führt die unreife Niere dazu, dass Kontrastmittel unterschiedlich eliminiert werden im Vergleich zu Erwachsenen. So soll die nephrogene systemische Fibrose bei Kindern eher seltener auftreten als bei Erwachsenen.

5. Sie haben herausgefunden, daß die Viskosität von Kontrastmitteln sich auf deren Verarbeitung durch die Nieren auswirken kann. Würden Sie uns dies bitte näher erklären? (Wie haben Sie dies getestet und wie sicher gelten die Ergebnisse für den Menschen)?



■ Abb. 2: Synovitis des Gelenkbinnenraums des Knies, hervorgerufen durch Borreliose. KM-gestützte T1-wichtige FSE-Sequenz mit Fettsuppression



■ Abb. 3: MRT eines Fremdkörpers (Holzsplitter) in den Weichteilen des Kniegelenks. KM-gestützte T1-wichtige FSE-Sequenz mit Fettsuppression

„Die Viskosität spielt eine herausragende Rolle für die kontrastmittelinduzierte Nephropathie also für das Nierenversagen in Folge von jodhaltigen Röntgen-/CT-Kontrastmitteln. Die Art und Weise wie diese Kontrastmittel die Niere schädigen, ist vermutlich ähnlich der der Rhabdomyolyse. Das Innere der Niere hat eine sehr hohe Osmolarität um Wasser aus den Sammelrohren herauszuziehen. Das bedeutet, dass die Flüssigkeit in den Sammelrohren sehr hoch konzentriert wird. Im Gegensatz zu den meisten anderen Substanzen können Kontrastmittel das Tubulussystem der Niere nicht verlassen. Sie bleiben also im Tubulus gefangen. Kontrastmittel haben eine hohe Viskosität.

Durch Aufkonzentrierung von Kontrastmittel in der Niere steigt die Viskosität sehr stark an. Wir konnten an der Ratte Werte messen, die über 50-fach höher lagen als die Ausgangsviskosität der Niere¹. Die Viskosität nimmt in solchem Ausmaß zu, dass eine Filtration völlig zum Erliegen kommen kann und dadurch schwere Nierenschädigungen auftreten können. Diese Befunde können

prinzipiell auf den Patienten übertragen werden. Es ist unethisch einen Patient, der Kontrastmittel erhält, nicht hinreichend zu hydrieren, deswegen können wir nur am gut hydrierten Patienten Untersuchungen der Urinviskosität durchführen. Hier konnten wir zeigen, dass Kontrastmittel, welche besonders stark angereichert werden, in der Niere (das nichtionische Dimer VISIPAQUE®) zu einem signifikanten Anstieg der Harnviskosität führen. Bei gut hydrierten Patienten spielen die Viskositätsunterschiede vermutlich eine untergeordnete Rolle. Ist der Patient jedoch dehydriert, so steigt die Viskosität während der Aufkonzentrierung in der Niere exponentiell an und wir bekommen eine Verstopfung der Tubuli.

In großen Registerstudien aus Schweden und den USA ist gezeigt worden, dass unter Alltagsbedingungen bei denen nicht jeder Patient im hinreichenden Umfang hydriert werden kann, es bei den Kontrastmitteln, die besonders in der Niere angereichert werden können, also VISIPAQUE®, besonders häufig zum Nierenversagen führen kann.

Der Nachteil von diesen Registerstudien ist, dass diese Studien nicht prospektiv und randomisiert durchgeführt werden, was bei der Beurteilung dieser Befunde immer berücksichtigt werden muss. Der Vorteil von Registerstudien liegt darin, dass wir Patienten unter Alltagsbedingungen untersuchen und wir eine große Zahl von Beobachtungen haben. In den genannten zwei Registerstudien jeweils um die 58 000 Patienten.“

6. Kann man sich als Patient auf eine Kontrastmittelgabe vorbereiten?

„Man kann den Patienten auf eine Kontrastmittelgabe vorbereiten. Jeder Patient, der hinreichend hydriert werden kann, sollte hydriert werden. Am besten ist es lange vorher mit einer intravenösen isotonischen Kochsalzlösung zu hydrieren und diese Hydrierung 4 Stunden nach dem Eingriff weiterzuführen. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass jede Art der Hydrierung besser ist als keine Hydrierung. Daher sollten Wasserspender immer im Warteraum vorgehalten werden und die Patienten ermutigt werden vor der Untersuchung reichlich zu trinken und nach der Untersuchung das Trinken weiter beizubehalten.“

Bei gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist eine vorbeugende Empfehlung schwierig. Ist der Patient dialysepflichtig so wie die allermeisten Patienten, die unter NSF leiden, so sollte unmittelbar vor der Untersuchung sowie dreimal nach der Untersuchung dialysiert werden. Das dialysieren unmittelbar vor der Untersuchung verbessert den Allgemeinzustand und verringert das proinflammatorische Milieu welches eine Grundvoraussetzung ist für das Entstehen von der nephrogenen systemischen Fibrose.

Die drei Dialysegänge nach der Untersuchung dienen der Elimination von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln. Risikopatienten sollten nur makrozyklische Kontrastmittel erhalten, welche deutlich stabiler sind als die

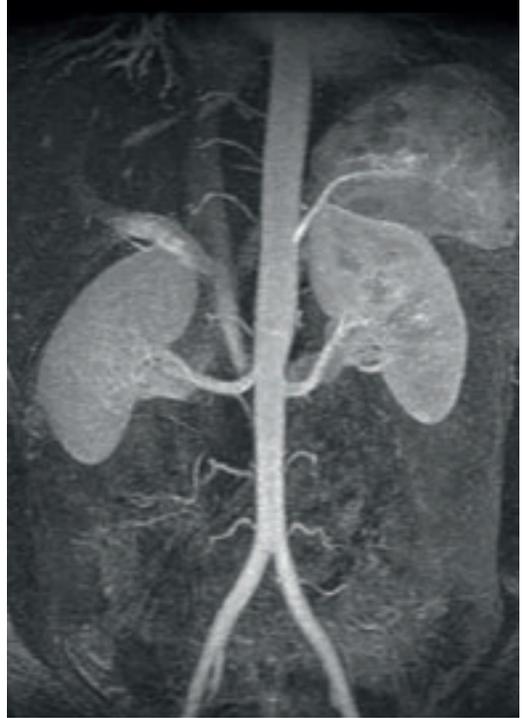


■ Abb. 4: MCU, Miktionsphase. Unter Hochdruckbedingungen (also unter Miktion) kommt es zu einem vesicoureterorenalen Reflux des Röntgenkontrastmittels in die linke Niere. Urethra unauffällig.

linearen Kontrastmittel. Zu den Makrozyklischen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln gehören: GADOVIST® und DOTAREM®.“



■ *Abb. 5: Morbus Crohn mit langstreckiger entzündlich bedingter Beteiligung des Ileum. T1-wichtige 3-D-Gradienten-echosequenz. Dünndarmschlingen des Ileum weisen eine deutliche Verdickung der Darmwand auf.*



■ *Abb. 6: MR-Angiographie der Nierenarterien. Kein Anhalt für eine Nierenarterienstenose.*

7. Hat NSF (nephrogene systemische Fibrose) heute noch eine Bedeutung?

„Seit Januar 2008 ist in Deutschland kein neuer Fall von nephrogener systemischer Fibrose beschrieben worden. Das liegt daran, dass wir die NSF stets im Bewusstsein haben und dadurch die richtigen Maßnahmen ergreifen. Patienten mit einer geringen glomerulären Filtrationsrate sollten nur im Notfall gadoliniumhaltige Kontrastmittel erhalten, dabei sollte darauf geachtet werden, dass nur makrozyklische Kontrastmittel bei diesen Patienten verwendet werden. Die Bedeutung von NSF hat also deutlich abgenommen.“

Jedoch dürfen wir in der Achtsamkeit nicht nachlassen, denn sonst haben wir NSF schnell wieder auf dem Plan.“

8. Kann man aufgrund Ihrer bisherigen Forschungsergebnisse etwas aussagen darüber, wie die Molekülstruktur eines idealen (Röntgen-)Kontrastmittels sein sollte (oder welche funktionellen Gruppen es sicher nicht haben sollte)?

„Das ideale Röntgenkontrastmittel, also jodhaltiges Kontrastmittel, sollte eine sehr geringe Viskosität aufweisen. Gleichzeitig darf die Osmolarität nicht zu niedrig liegen. Warum die Viskosität niedrig sein soll, erschließt sich rasch. Der Grund weshalb die Osmolarität aber nicht zu niedrig gewählt werden soll, liegt an der Aufkonzentrierung in der Niere. Kontrastmittel mit etwas höherer Osmolarität binden mehr Wasser und können deswegen nicht in dem gleichen Maße angereichert werden wie Kontrastmittel mit niedriger Osmolarität. Insofern bin ich kein Freund der iso-osmolaren Kontrastmittel, denn sie haben sowohl eine niedrige Osmolarität wie auch eine hohe Viskosität. Aber auch die Pioniersubstanzen der Kontrastmittel welche sehr

hohe Osmolaritäten hatten, kann ich nicht empfehlen. Denn zunächst heben diese Pioniersubstanzen ionische Seitengruppen weshalb die Verträglichkeit gering ist, außerdem liegt die Osmolarität so hoch und weit außerhalb des physiologischen Bereiches, dass es zu Veränderungen an den roten Blutkörperchen führen kann und dadurch die Durchblutung der Niere verringert werden könnte.

Das ideale Kontrastmittel hat also eine leicht erhöhte Osmolarität und dabei eine geringe Viskosität. Meines Erachtens stellen daher die nichtionischen Monomere zurzeit die beste Gruppe von Röntgenkontrastmitteln dar. In wie weit die Forschung neue Kontrastmittel auf den Markt bringen wird, bei denen die Viskosität dramatisch reduziert werden kann, ist noch offen.“

9. Gibt es kontrollierte Studien darüber, welche Kontrastmittelmengemane man (im CT und/oder MRT) mindestens einsetzen sollte, um ein sicheres Untersuchungsergebnis zu erhalten? Ich frage dies, weil ich z.B. bei dem MR-Kontrastmittel Gadovist den Eindruck habe, die Hälfte der üblichen Dosierung würde auch genügen.

„Bei der Gabe von Kontrastmitteln hängt die Kontrastmittelmengemane unmittelbar mit der Indikation zusammen. Das Volumen hängt zu dem von der Konzentration des Kontrastmittels ab. Heute werden Kontrastmittel in einer sehr konzentrierten Form angeboten z. B. mit einer Jodkonzentration von 400 mg Jod/l. Obwohl geringfügig bessere Bilder durch höhere Konzentration von Kontrastmitteln vielleicht erreicht werden könnten, muss beachtet werden, dass eine hohe Konzentration von Kontrastmittel die Niere besonders schädigen könnte, weil auf einem Schlag sehr viel Kontrastmittel in die Tubuli gelangt. Daher sind aus sicherheitstechnischen Gründen eher eine geringere Konzentration von Kontrastmitteln und dafür eine höhere Volumengabe zu empfehlen. Bei den gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln muss beachtet

werden, dass z. B. GADOVIST® doppelt so hoch mit Gadolinium angereichert ist, so dass man mit der Hälfte einer üblichen Volumendosierung auskommt.“

10. Wenn Sie alles Geld der Welt zur Verfügung hätten: was würden Sie gerne erforschen und wie würden Sie vorgehen?

„Das ist die schönste Frage, die mir bisher in einem Interview gestellt worden ist. Seit Jahrzehnten stelle ich mir die Frage, warum die Zeitempfindung so stark vom Lebensalter abhängt. Ein Tag im Kindesalter ist eine halbe Ewigkeit im Greisenalter verfliegen die Tage so schnell, dass wir kaum hinterher kommen. Leider vergeht die Zeit schneller, wenn wir schöne Ereignisse machen und langsamer wenn wir unerquickliche Zeiten durchleben. Es kann durchaus sein, dass wir subjektiv die Hälfte unserer wahrgenommen Lebenszeit mit 20 Jahren hinter uns haben. Hätte ich alle Möglichkeiten dieser Welt, würde ich gern diese beschleunigte Zeitwahrnehmung im Verlauf des Lebens verstehen und Möglichkeiten finden, dass schöne Ereignisse möglichst langsam vorübergehen und die unerquicklichen dafür besonders rasch.“

Herr Prof. Dr. Persson, ich bedanke mich herzlich für das Gespräch.

Reference List

1. Seeliger E, Becker K, Ladwig M, Wronski T, Persson PB, Flemming B: Up to 50-fold increase in urine viscosity with iso-osmolar contrast media in the rat. *Radiology*.

▶ Prof. Dr. med. Pontus Persson
Charité Berlin – Campus Charité Mitte
Institut für Physiologie
Charitéplatz 1 • D-10117 BERLIN

▶ Für kind&radiologie: Dr. Cornelia Schröder
Kinderradiologische Praxis
Prüner Gang 16 - 20 • D-24103 KIEL