

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen

Abteilung Innere Medizin IV

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H.-U. Häring

Sektion für Nieren und Hochdruckkrankheiten

Leiter: Professor Dr. T. Riser

**Prävention der Kontrastmittelnephropathie
durch Ubiquinon (Coenzym Q10)
bzw. durch die Kombination Ubiquinon/Theophyllin
bei Patienten
mit eingeschränkter Nierenfunktion und
Volumenüberladung**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Sven Alexander Teuber
aus Karlsruhe

2007

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Frau Professor Dr. C. M. Erley
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. G. Tepe

Gewidmet meinen lieben Eltern

Nicht vom Geben, sondern vom Behalten werden wir krank.

Antoine de Saint-Exupéry

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

| | |
|---|----|
| 1.1. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie | 8 |
| 1.1.1. Definition und Verlauf. | 8 |
| 1.1.2. Epidemiologie | 8 |
| 1.1.3. Risikofaktoren – im Einzelnen | 9 |
| 1.1.3.1. vorbestehende Niereninsuffizienz | 9 |
| 1.1.3.2. Diabetes mellitus | 9 |
| 1.1.3.3. weitere Risikofaktoren | 10 |
| 1.1.4. Ätiologie und Pathogenese | 10 |
| 1.1.4.1 Einfluss auf die renalen Hämodynamik | 11 |
| 1.1.4.2 direkte Tubulustoxizität | 11 |
| 1.1.4.3 oxidative Schädigung | 12 |
| 1.1.5. Prävention | 12 |
| 1.1.5.1. Allgemeines | 12 |
| 1.1.5.2. Hydratation | 13 |
| 1.1.5.3. Diuretika | 13 |
| 1.1.5.4. Mannitol | 13 |
| 1.1.5.5. Vasoaktive Substanzen | 14 |
| 1.1.5.6. Hämodialyse | 15 |
| 1.1.5.7. antioxidative Substanzen und KMN | 15 |
| 1.1.5.8. CoenzymQ10/Ubiquinon-Aufbau und Funktion | 16 |
| 1.1.5.9. Bisherige klinische Anwendung und Studien von Q10 | 26 |
| 1.1.5.10. Coenzym Q10 und die Niere | 28 |
| 1.1.6. Zielsetzung | 31 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 2. | Studienentwurf/-aufbau und Methoden | |
| 2.1. | Teilnahmekriterien | 32 |
| | 2.1.1. Einschlusskriterien | 32 |
| | 2.1.2. Ausschlusskriterien | 32 |
| 2.2. | Aufklärung und Einwilligung | 32 |
| 2.3. | Patientenversicherung | 33 |
| 2.4. | vorzeitige Beendigung | 33 |
| 2.5. | Studienaufbau | 33 |
| 2.6. | Methoden | |
| | 2.6.1. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) | 36 |
| | 2.6.1.1. Einleitung | 36 |
| | 2.6.1.2. GFR-Marker | 36 |
| | 2.6.1.3. Cystatin C | 37 |
| | 2.6.1.4. GFR-Bestimmung über Cystatin C | 38 |
| | 2.6.2. Bestimmung des Ubiquinons/ Q10 | 39 |
| | 2.6.2.1. Allgemeines zur HPLC-UV-Kopplung | 39 |
| | 2.6.2.2. Q10-Messung | 40 |
| | 2.6.3. weitere Laborparameter | 40 |
| | 2.6.4. statistische Analyse | 42 |
| | 2.6.5. Patientencharakteristika zu Studienbeginn | 43 |
| 3. | Ergebnisse | 45 |
| 3.1. | GFR-Werte | 45 |
| | 3.1.1. GFR/Cystatin C-Werte für Gruppe Theophyllin und Ubiquinon | 45 |
| | 3.1.2. GFR/ Cystatin C-Werte für Gruppe Ubiquinon | 46 |
| 3.2. | Serum-Kreatinin/-Harnstoff | 48 |
| | 3.2.1. Kreatinin und Harnstoff-Werte für Gruppe Theophyllin und Ubiquinon | 48 |
| | 3.2.2. Kreatinin und Harnstoff-Werte für Gruppe Ubiquinon | 50 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3. Urinwerte | 51 |
| 3.3.1. Urinwerte für Gruppe Theophyllin und Ubiquinon | 51 |
| 3.3.2. Urinwerte für Gruppe Ubiquinon | 53 |
| 3.4. Verlauf der Q10-Spiegel im Blut | 57 |
| | |
| 4. Diskussion | 57 |
| 4.1. Nierenfunktion | 59 |
| 4.2. Ubiquinon | 60 |
| 4.3. Bewertung | 62 |
| | |
| 5. Zusammenfassung | 63 |
| 5.1. Fragestellung | 63 |
| 5.2. Methode | 63 |
| 5.3. Ergebnisse | 64 |
| 5.4. Schlussfolgerung | 64 |
| | |
| 6. Anhang | |
| 6.1. verwendete Abkürzungen | 65 |
| 6.2. Literaturverzeichnis | 67 |
| 6.3. Bildquellen | 85 |
| 6.4. Danksagung | 86 |
| 6.4. Lebenslauf | 87 |

1. Einleitung

1.1. Die Kontrastmittel-induzierte Nephropathie

Nach der Applikation eines jodhaltigen Kontrastmittels (KM) im Rahmen einer diagnostischen Untersuchung z. B. Computertomographie (CT) oder Angiographie kann man häufig eine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachten, die bis zum akuten Nierenversagen führen kann. Dieser Umstand wird mit dem Begriff der Kontrastmittelnephropathie (KMN) beschrieben. Erste Fallberichte, die diesen Zusammenhang erkannten, gehen bis in die vierziger Jahre zurück (119).

Die Definition, ab welchen Veränderungen der Laborwerte man von einer KMN spricht, ist uneinheitlich. Die meisten Autoren gehen nach Ausschluss möglicher anderer Ursachen von einer KMN aus, wenn es zu einem Anstieg des Serumkreatinins von $\geq 1,0$ mg/dl im Verlauf von 48 Stunden kommt (105, 47, 98, 101). Andere Arbeitsgruppen fassen die Definition der KMN enger, sie sprechen bereits bei einem Anstieg des Serumkreatinins von $\geq 0,5$ mg/dl bzw. einem GFR-Abfall um 25% vom Ausgangswert innerhalb von 48 Stunden nach KM-Gabe von einer KMN (12, 8, 127).

Als weiterer diagnostischer Parameter wurde die Enzymurie in Betracht gezogen. Mittlerweile spielt sie aber nur noch eine untergeordnete Rolle, da man einen Zusammenhang zwischen GFR-Abfall und Enzymurie bisher nicht zeigen konnte (60, 29).

Kommt es zu einem Anstieg des Kreatinins nach KM-Gabe, dann folgt diesem meist eine Plateauphase von 3-5 Tagen, danach kehren die Laborwerte wieder zu den Ausgangswerten zurück. Meist verläuft die KMN, außer bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz, als eine nicht-oligurische Form des akuten Nierenversagens. Selten kommt es zu einer intermediären Dialysepflichtigkeit.

Angaben zur Inzidenz einer KMN schwanken in der Literatur sehr stark. Diese Variabilität beruht darauf, dass die Definition der KMN unterschiedlich gehandhabt wird und die untersuchten Patientengruppen sehr heterogen sind. Ein Ausweg aus dieser Diskrepanz könnte man dadurch finden, dass man die einzelnen Risikopatienten getrennt beleuchtet.

Patienten mit einer normalen Nierenfunktion haben ein äußerst geringes Risiko für eine Nierenschädigung. Hier liegen die Angaben zwischen 0 und 12%, selbst

Mengen bis zu 800ml Kontrastmittel wurden gut vertragen (76, 86, 101, 112, 116, 124, 127). Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion haben schon ein deutlich erhöhtes Risiko zwischen 7-50% (86, 127, 2, 26, 104, 136, 146, 148). Diese Gefahr nimmt vor allem bei Patienten mit diabetischer Nephropathie auf bis zu 95% zu (124, 100). Das Risiko bei schon vorbelasteten Patienten potenziert sich mit Zunahme der applizierten Menge und mit der verwendeten Art des KM (85, 47, 146, 126).

Unabhängig vom Risikoprofil stellt die KMN eine der häufigsten Ursachen für ein akutes Nierenversagen im Krankenhaus dar (59, 109).

1.1.3. Risikofaktoren

1.1.3.1 vorbestehende Niereninsuffizienz

Der wichtigste und häufigste Risikofaktor, der zur Entstehung einer KMN beitragen kann, ist eine bereits bestehende Niereninsuffizienz (9, 11, 28, 8, 105).

Durch diese Vorschädigung verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit, wobei es zu einer verlängerten Kontaktzeit zwischen KM und Nierenparenchym und somit zu einer vermehrten Schädigung kommt.

1.1.3.2. Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus wird häufig als eigenständiger Risikofaktor angeführt, da es im Rahmen der Erkrankung zu Gefäßschäden kommt und sich in Hinblick auf die Niere eine diabetische Nephropathie entwickelt. Es konnte gezeigt werden, dass diese Patientengruppe hinsichtlich der Entwicklung einer KMN zu einer Hochrisikogruppe gehört.

Man konnte in klinisch kontrollierten Studien beobachten, dass Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus ohne Nierenbeteiligung, im Vergleich zu nicht-diabetischen Patienten, kein erhöhtes Risiko für eine KMN aufweisen (86, 116). Somit lässt sich zusammenfassen, dass der Diabetes mellitus per se kein Risikofaktor ist, jedoch durch die sich im Krankheitsverlauf einstellende Mikro- und Makroangiopathie zu einem Problem im Rahmen der KMN entwickelt (159). Werden Patienten mit diabetischen Nephropathie einer KM-Untersuchung ausgesetzt und entwickeln eine KMN, so verläuft diese meist in einer oligurischen Form, und diese Patienten müssen häufiger intermediär hämodialysiert werden.

1.1.3.3. weitere Risikofaktoren

Weitere ungünstige Faktoren stellen zum Beispiel Dehydratation, höheres Lebensalter, Proteinurie, hohe Volumina an Kontrastmittel, Herzinsuffizienz und die gleichzeitige Applikation von nephrotoxischen Substanzen, wie z. B. Cisplatin oder Aminoglykoside dar (105). Weiter scheint die intraarterielle Gabe von KM ein höheres Risiko zu beinhalten als die intravenöse (104).

Wie schon erwähnt stellt auch die Herzinsuffizienz eine erhöhte Gefährdung dar, da je nach Stadium der Erkrankung die Möglichkeit einer ausreichenden Prähydratation fehlt und die Nierendurchblutung schlechter ist. So lag die Inzidenz bei azotämischen Patienten im Stadium NYHA IV für die KMN bei 71% (146).

Das multiple Myelom galt längere Zeit als ein Risikofaktor, da nach KM-Exposition eine Ausfällung von Bence-Jones-Proteinen beobachtet wurde. In retrospektiven Analysen konnte aber gezeigt werden, dass Patienten mit multiplen Myelom kein erhöhtes Risiko für eine KMN haben (102), jedoch bei den sich im Laufe der Erkrankung entwickelnden Komplikationen wie Hyperkalziämie und oder ein Diabetes insipidus renalis, die Indikation einer KM-Untersuchung strenger zu stellen ist.

1.1.4. Ätiologie und Pathogenese

Die Art und Weise in der das KM die Niere schädigt, ist noch nicht vollständig geklärt, aber eine monokausale Schädigung kann aufgrund der bisherigen Datenlage ausgeschlossen werden (57). Die bisher vorliegenden Studien erlauben eine Einteilung des komplexen Pathomechanismus in drei Kategorien:

- Einfluss auf die renale Hämodynamik
- direkte Tubulustoxizität
- oxidative Schädigung

1.1.4.1. Einfluss auf die renale Hämodynamik

Nach KM-Applikation beobachtet man einen verminderten renalen Blutfluß (RBF) mit einer Absenkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Niere reagiert im Gegensatz zu anderen Organen zuerst mit einer initial erhöhten Durchblutung, darauf folgt eine verlängerte Phase mit einer verminderten Durchblutung (121, 120). In Anbetracht dieser Befunde muß man von einer Vasokonstriktion des Vas afferens

sowie einer Beeinflussung der mesangialen Kontraktion ausgehen, die für die Verminderung der GFR verantwortlich sind (16).

Die Theorie der Vasokonstriktion als eine der Hauptursachen für die schädigende Wirkung des KMs wurde durch Experimente gestützt, in denen man pharmakologisch eine Vasokonstriktion vor KM-Gabe auslöste. Dieser Umstand potenzierte die Schäden durch das KM (3, 18, 56).

Nachdem viele verschiedene Substanzen für die Vasokonstriktion verantwortlich gemacht worden sind, haben einige Experimente und Studien gezeigt, dass v.a. Endothelin und Adenosin als Ursache für die Vasokonstriktion in Frage kommen (55, 113, 34). Der protektive Effekt durch Endothelinantagonisten im Tierversuch, konnte bisher klinisch noch nicht bestätigt werden (20, 154).

Durch mehrere Studien konnte man Adenosin eine bedeutendere Rolle im Pathomechanismus zuweisen (3, 77). Das KM führt zu einer erhöhten osmotischen Belastung der Niere, dies führt zu einem erhöhten ATP-Verbrauch verursacht durch Hydrolyse mit einem erhöhten Anfall von Adenosin, dieser Befund wird durch z. B. erhöhte Adenosinkonzentrationen im Urin gestützt (57). Der erhöhte Adenosin-Spiegel führt zu einer erhöhten Vasokonstriktion und zur Schädigung im Sinne einer Ischämie. Ob das KM nur auf diesem Weg zur Ischämie führt oder auch direkt hämodynamische Veränderungen auslöst, ist noch unklar (57, 3, 77).

Es zeichnet sich ab, dass Adenosin eine tragende Rolle in der Kaskade der Schädigung einnimmt. So konnte zum Beispiel durch Nukleosid-Aufnahme-Hemmer, wie z. B. Dipyridamol die hämodynamischen Effekte des KMs verbessert werden (3, 77).

In verschiedenen tierexperimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass es durch Anwendung spezifischer Adenosin-A1-Rezeptor-Antagonisten oder unspezifischer Adenosin-Antagonisten, wie Theophyllin, zu einer Verhinderung des Abfalls der GFR bzw. des RBF nach KM-Gabe kam (33, 31, 30).

1.1.4.2. direkte Tubulustoxizität

Das KM verursacht in den Tubuli eine Reabsorptionsstörung, welche zu einer Zunahme der Proteinurie sowie vermehrter Ausscheidung von Oxalat- und Harnsäurekristallen führt (108). Zudem lassen sich vermehrt Enzyme tubulären Ursprungs finden, darunter fallen zum Beispiel die N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase oder die Alaninaminopeptidase.

Auch mikroskopische Veränderungen sind zu finden, so zeigt nach der histologischen Aufarbeitung eine „Vakuolisierung der Tubuli“ (108, 60).

1.1.4.3. oxidative Schädigung

Im Rahmen der Zerstörung von Nierengewebe treten verstärkt die reaktiven Sauerstoffspezies in den Blickpunkt. So konnte man die Genese dieser Moleküle an Rattennieren nachweisen, nachdem man die Zellen verschiedenen speziell nephrotoxischen Substanzen ausgesetzt hatte. Diese Schädigungen konnten durch Antioxidanzien gemindert werden (5).

Es konnte gezeigt werden, dass KM in der Lage ist, Nierenzellen im Tiermodell durch Lipidperoxidation zu schädigen (117).

Auch Yoshioka et al. (1992) sahen in ihrem Modell mit dehydrierten Ratten eine Lipidperoxidation nach KM-Gabe. Des Weiteren zeigten sie, dass die dehydrierten Tiere eine verminderte Aktivität ihrer Katalasen und Superoxiddismutasen, körpereigene Enzyme zur Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies (162), zeigten. Somit kann man davon ausgehen, dass die oxidative Schädigung durch KM zum einen durch eine verminderte Abwehrlage körpereigener Entgiftungsmöglichkeiten und zum anderen auf der Membranschädigung selbst beruht.

Neben der direkten Lipidperoxidation durch KM wurde beschrieben, dass sogenannte anaphylaktoide Reaktionen auch ihren Anteil an der Nierenschädigung haben (42). Unter diesen anaphylaktoiden Reaktionen können Histaminfreisetzung, Komplementfaktoren und Gerinnungsstörungen zusammengefasst werden (42). Wobei in Hinblick auf reaktive Sauerstoffspezies vor allem die Komplementaktivierung über C3a/C5a interessant ist, da diese beiden Komplementteile stark chemotaktisch auf Leukozyten und Granulozyten wirken, die durch Bildung reaktiver Sauerstoffspezies Gewebe schädigen können (42). Desweiteren führt die vermehrte Hydrolyse von ATP zu einem Anstieg freier Sauerstoffspezies, die ebenfalls zur Zerstörung der Zellen beitragen (4).

1.1.5. Prävention

1.1.5.1. Allgemeines

Die beste Vorbeugung einer KMN ist die Vermeidung der Anwendung von KM, vor allem bei Risikopatienten. Jedoch lässt sich die Anwendung von KM im klinischen

Alltag oft nicht vermeiden, deshalb sollte man die Anzahl der Untersuchungen sowie die Menge des applizierten KM auf das Nötigste reduzieren bzw. versuchen die Abstände zwischen mehreren Untersuchungen so groß zu halten wie möglich.

Auch die Wahl des KMs sollte berücksichtigt werden. Zwar haben die sogenannten niedrig-osmolare KM die erwartete Senkung der Inzidenz der KMN gegenüber den hoch-osmolaren KM in Studien nicht erfüllen können (75, 7), jedoch haben sie ein geringeres Risiko für bestimmte Patientengruppen wie z.B. Patienten mit diabetischer Nephropathie oder azotämischen Patienten (126).

1.1.5.2. Hydratation

Kann nach Ausschöpfung aller anderer diagnostischer Möglichkeiten eine KM-Untersuchung nicht vermieden werden, so hat sich als eine sinnvolle Maßnahme zur Prävention der KMN die Hydratation etabliert (21, 17, 32, 9, 136, 148), jedoch herrscht über die Art und Weise der Flüssigkeitszufuhr noch Uneinigkeit. Eine Studie zeigte, dass die orale Zufuhr von 1l Wasser zehn Stunden vor KM-Gabe ähnlich gute Ergebnisse zeigte, wie eine 12-stündige Infusion von NaCl 0,45% auf 75 ml/h (148). Die zur Zeit gängige Praxis besteht in einer Infusion von 500ml bis zu mehreren Litern 0,9% NaCl-Lösung über mehrere Stunden vor KM-Gabe, falls dies so planbar und möglich ist.

1.1.5.3. Diuretika

In Studien schnitten Patienten mit Diuretikagabe nach KM-Exposition hinsichtlich der Nierenfunktionseinschränkung sogar schlechter ab (136, 156). Deshalb sollte man von einer Gabe von Diuretika in Hinblick auf die Prävention der KMN eher Abstand nehmen, vor allem aufgrund der Gefahr einer möglichen Dehydratation.

1.1.5.4. Mannitol

Der Einsatz von Mannitol als ein stark ausschwemmendes Medikament brachte hinsichtlich der KMN bisher sehr uneinheitliche Ergebnisse. Die einzige bisher kontrollierte klinische Studie, in der die Hydratation direkt mit einer Mannitol oder Furosemid-Applikation verglichen wurde, kam zu dem Ergebnis, dass nur die Flüssigkeitszufuhr die Inzidenz der KMN reduzieren konnte (136, 157).

1.1.5.5. vasoaktive Substanzen

Weitere präventive Versuche wurden dahingehend unternommen, der initialen Vasokonstriktion entgegen zu treten. Dabei scheint die Gruppe der Adenosin-Antagonisten, z.B. Theophyllin, eine sehr vielversprechende Substanzgruppe zu sein. Es konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass Theophyllin in der Lage ist den GFR-Abfall zu verhindern (150, 77, 30). In einer großen prospektiven placebo-kontrollierten Studie musste man jedoch feststellen, dass bei ausreichender Hydratation eine zusätzliche Theophyllingabe keinen Vorteil für den Patienten bietet (35). Man kann aufgrund tierexperimenteller Daten davon ausgehen, dass für Patienten ohne ausreichende Vorbewässerung aufgrund einer anderen Grunderkrankung, z. B. Herzinsuffizienz oder nephrotisches Syndrom, die Theophyllingabe eine gute Alternative bietet (33).

Mehrere Stoffklassen wurden ausprobiert, um KM-Schäden an der Niere zu verhindern. Von Kalzium-Kanal-Blockern ist ein vasodilatatorischer Effekt bekannt, doch konnten sich erste Ergebnisse nicht in Studien mit einer größeren Patientenzahl nachvollziehen lassen (22, 137).

Dopamin als durchblutungsfördernde Substanz wird weitverbreitet in einer sogenannten „Nierendosis“ zur Vermeidung des akuten Nierenversagens unterschiedlichster Genese angewandt, wobei bisher keine Studie einen protektiven Effekt in Hinblick auf die KMN nachweisen konnte (158, 52). Bei prophylaktischer Gabe wurde sogar eine Verschlechterung mit vermehrter Dialysepflichtigkeit bzw. ein Anstieg der Mortalität verzeichnet (24), so dass Dopamin heute nicht mehr in der „Nierendosis“ appliziert werden sollte. Einen positiven Effekt zur Vermeidung einer KM-Schädigung scheint es nur für diabetische Patienten zu geben (69).

Atriales natriuretisches Peptid (ANP) ist aufgrund seiner Eigenschaften prädestiniert zur Verhinderung einer KMN, da es zum einen die Gefäße dilatiert und zum anderen den Energiehaushalt positiv beeinflusst (153). Tierexperimentelle und klinische Studien, in denen ein akutes Nierenversagen (ANV) anderer Genese (nicht KM-assoziiert) mit ANP behandelt wurde, zeigten positive Ergebnisse (122). Kurnik et al. (1990) konnten diese bezüglich der KMN nicht bestätigen (80).

1.1.5.6 Hämodialyse

Die Hämodialyse wurde angewandt, um Risikopatienten vor potentiellen Schäden durch das KM zu schützen. Es konnte zwar mehrfach gezeigt werden, dass sich das KM selbst sehr gut über die Dialyse entfernen lässt (43, 107), jedoch konnte der Nutzen für den Patienten nicht nachgewiesen werden (78, 107). In prospektiven randomisierten Studien wurde der Nutzen der prophylaktischen Hämodialyse untersucht, es fand sich aber ein schlechteres klinisches Outcome für die dialysierten Patienten (87, 10). Dies erklärt man sich dadurch, dass es vom Zeitpunkt der KM-Applikation bis zum Dialysebeginn zu einer Verzögerung von im Schnitt ein bis zwei Stunden kommt und es bis dahin schon zu einer Schädigung durch das KM kam. Zudem kommt es durch die Dialyse und die damit verbundene Volumenverschiebung zu einer Vasokonstriktion, die die KM-induzierten Schäden noch verstärkt.

1.1.5.7. antioxidative Substanzen und die KMN

Wie bereits erwähnt, rücken die freien Sauerstoffradikale immer mehr in den Blickpunkt der Pathogenese der KMN. Tepel et al. (2000) veröffentlichte eine Studie, in der sie zeigen konnten, dass die Gabe von Acetylcystein (ACC) als Antioxidanz Patienten mit Niereninsuffizienz einen gewissen Schutz vor der KMN bieten könnte (150). Seit der Veröffentlichung jener Studie wurden diverse Studien zur Wirksamkeit von ACC bei der KMN durchgeführt, die in größeren Meta-Analysen einer Gesamtbewertung unterzogen worden. Birck et al. (2003) betrachteten in Ihrer Meta-Analyse sieben prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien zur möglichen protektiven Wirksamkeit von ACC bei Patienten mit eingeschränkter Niereninsuffizienz hinsichtlich der Entwicklung einer KMN. Sie beurteilten die Wirkung von ACC insgesamt als positiv (Senkung des relativen Risikos um 56%) (165).

Sean M. Bagshaw und William A. Ghali (2004) kommen in ihrer Meta-Analyse auch zu einem positiven Ergebnis für ACC (gepoolte Odds Ratio von 0,54), doch betrachten sie ihre Analyse von insgesamt 14 Studien mit 1261 Patienten weitaus kritischer. Sie weisen beide mit Nachdruck auf die sehr heterogenen Patientenkollektive hin, die zu einer Verzerrung des Gesamtbildes führen können und betonen deutlich, dass die widersprüchliche Datenlage nur mittels einer großen multizentrischen Studie abschließend geklärt werden kann (166).

1.1.5.8. Coenzym Q10/ Ubiquinon-Aufbau und Funktion

Die Energiegewinnung des menschlichen Körper geschieht über die sogenannte oxidative Phosphorylierung im Inneren der Mitochondrien. Bei diesem Prozess kommt es zu einem Wasserstoff- bzw. Elektronentransport, der an die Bildung von ATP gebunden ist. Hier spielt Q10 als Coenzym der Atmungskette zusammen mit anderen Coenzymen z.B. $\text{NADH}+\text{H}^+$, Flavinen oder Cytochromen eine entscheidende Rolle.

Chemisch betrachtet gehört Q10 zu den mitochondrialen Lipiden. Als Grundstruktur enthält es einen aromatischen Tyrosinring, an den beim Menschen eine Polyprenylgruppe aus 10 Isopreneinheiten gebunden sind. Dieser Polyprenanker ermöglicht dem Q10 trotz seiner Größe von ca. 4 nm eine gute Beweglichkeit in der Membran. Diese Beweglichkeit ermöglicht ihm seine Aufgabe.

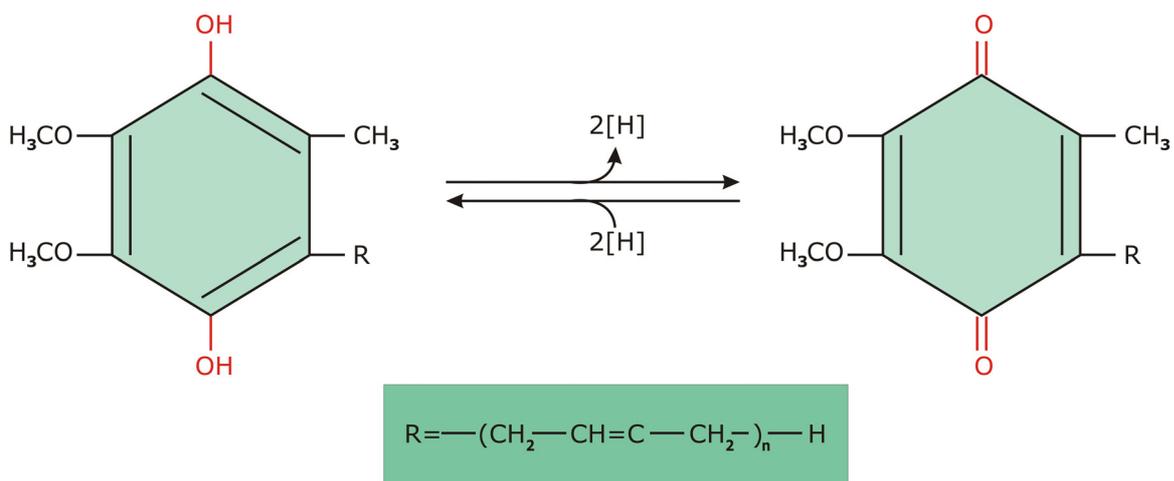


Abb.1 Strukturformel von reduziertem und oxidiertem Q10 (R=10 Isopreneinheiten)

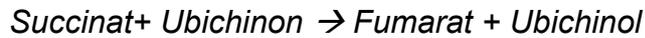
Das Coenzym Q10 oder Ubiquinon/Ubichinon stellt einen Transporter von Elektronen und Wasserstoffatomen zwischen den verschiedenen Enzymkomplexen in der inneren Mitochondrienmembran dar.

Die aus den oxidativen Stoffwechselfvorgängen (z. B. Glykolyse oder β -Oxidation) entstandenen Reduktionsäquivalenten (z. B. $\text{NADH}+\text{H}^+$, FADH oder NADPH) geben nun in der Atmungskette ihre Energie in einer kontrollierten Knallgasreaktion ab, um am Ende ATP zu gewinnen.

Zu Beginn dieser Reaktion steht der Komplex I ($\text{NADH}+\text{H}^+$ -Ubichinon-Reduktase). An ihm wird $\text{NADH}+\text{H}^+$ oxidiert und Ubichinon wird reduziert, d.h. es kommt zu einer Übertragung von Wasserstoff und Elektronen:



Ubichinon erhält auch noch von einer anderen Seite Elektronen und Wasserstoff. Der Komplex II (Succinat-Ubichinon-Reduktase) katalysiert ebenfalls die Reduktion von Ubichinon, jedoch mit Succinat als Reduktionsmittel:



Im folgenden überträgt das reduzierte Coenzym nur noch Elektronen. Es gibt sie weiter an den Komplex III der Atmungskette (Ubichinol-Cytochrom c-Oxidoreduktase), wobei wieder Ubichinon entsteht.



Komplex III überträgt nun die Elektronen an Komplex IV (Cytochrom c-Oxidase), welcher nun in der Lage ist den Sauerstoff zu reduzieren, der nun zweifach negativ geladen ist, sich durch die Aufnahme von zwei Protonen neutralisiert und zu H_2O wird.

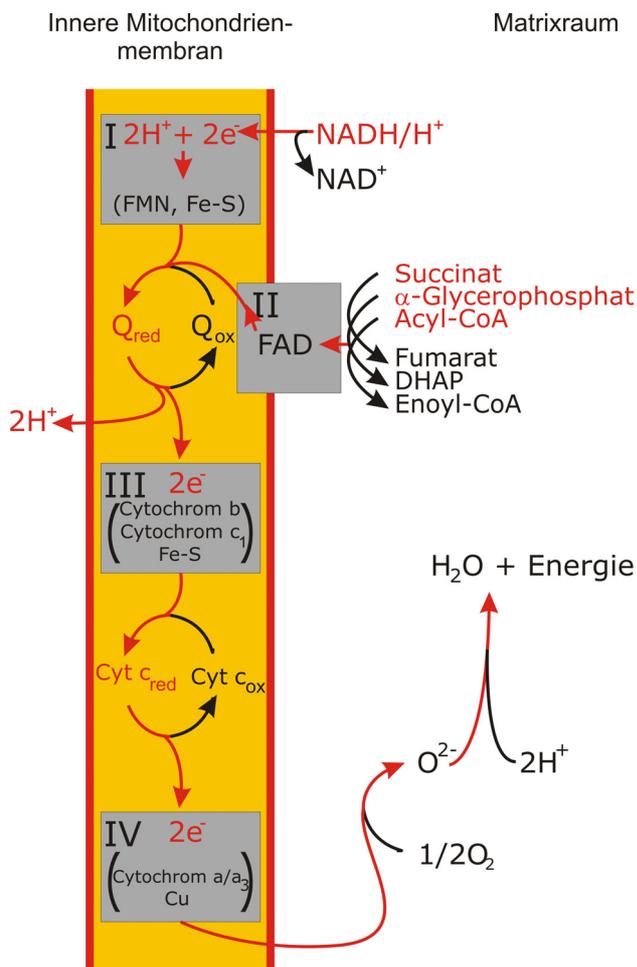
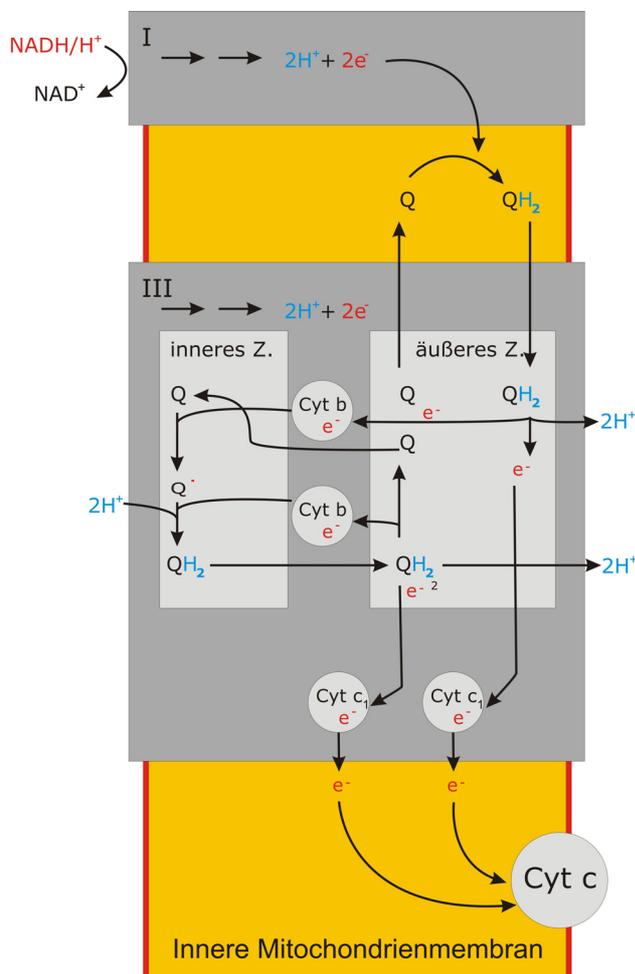


Abb. 2 schematische Darstellung von Q10 zwischen den Komplexen

Zugleich mit dem Elektronen-transport in der inneren Mitochondrienmembran kommt es zu einem Protonentransport in den Intermembranraum. Diese Umverteilung geschieht ebenfalls durch die Enzymkomplexe I, III und IV. Der Protonenfluß wird gespeist durch die exergone Reoxidation von wasserstoff- bzw. elektronenübertragenden Coenzymen, v.a. dem Ubichinon kommt hier im Komplex III eine entscheidende Rolle zu. Durch verschiedene Reduktionen und

Reoxidation von Ubichinon in zwei Reaktionszentren innerhalb des Enzymkomplexes kommt es hier zu einer Verschiebung von 4 Protonen pro Elektronenpaar. Die Vorgänge in diesen aktiven Zentren speisen ebenfalls Protonenpumpmechanismen in den anderen Komplexen, wodurch es zu einer weiteren Protonenverschiebung kommt. Diese komplexen Mechanismen wurden im sogenannten Q-Zyklus beschrieben.

Abb.3 Darstellung vom Q-Zyklus und Protonentransport



Durch die Verlagerung der Protonen kommt es zu einer sogenannten elektrochemischen Potentialdifferenz. Diese Potentialdifferenz stellt nun die treibende Kraft für die ATP-Synthese dar. Der Komplex V (ATP-Synthetase) ist ein membrangebundenes Protein, das aus zwei Teilen besteht, die mit F₀ und F₁ bezeichnet werden. F₀ bezeichnet einen für die nun im Intermembranraum im Überschuss vorhandenen Protonen Kanal, durch den sie nun ihrem Gradienten folgend in den Matrixraum zurückkehren können. Die zweite Komponente des Moleküls besteht aus fünf Proteinen, die in den Matrixraum hineinragen. An diesen Proteinen befinden sich drei

Taschen, die ständig mit ADP + Pi beladen sind. Durch den Protonenfluß kommt es zu einer Änderung der Konformation bzw. zu einer Rotationsbewegung, welche die katalytischen Eigenschaft der Taschen verändert und nun die Übertragung von Pi auf ADP und somit die ATP-Bildung ermöglicht. Die nun mit ATP beladene Tasche wird frei und erneut mit ADP + Pi bestückt.

Die Aufgabe des Coenzym Q10 oder Ubichinons besteht nun also in einem essentiellen Transport von Elektronen und Wasserstoff zwischen dem Komplex I und III der Atmungskette.

In seiner oxidierten Form (Q) dient es als Substrat dem Komplex I (NADH+H⁺-Ubichinon-Reduktase) und dem Komplex II (Succinat-Ubichinon-Reduktase) zur Aufnahme der vom NADH+H⁺ bzw. dem Succinat u.a. abgegebenen Protonen und Elektronen. Das Ubichinon wurde nun reduziert und dient nun in seiner reduzierten Form (QH₂) als Substrat bzw. Donator dem Komplex III, an dem es nun wieder oxidiert wird. Somit pendelt das Ubichinon zwischen den Komplexen I, II und III hin und her und sorgt für einen ständigen Fluß von Elektronen und Protonen. Infolgedessen kann man sagen, dass die Konzentration bzw. die Geschwindigkeit der enzymatischen Reaktion des Ubichinons der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Atmungskette sind (96, 92, 88, 79).

Die Atmungskette stellt ein höchst effizientes System zur Energiegewinnung dar. Die Fähigkeit, den Sauerstoff zur Oxidation der aufgenommenen Nährstoffe zu nutzen, war sicherlich ein herausragender Schritt in der Evolution zur Bereitstellung größerer Energiemengen in Form von ATP, ohne die womöglich die Entwicklung höherer Organismen nicht denkbar gewesen wäre.

So unentbehrlich der Sauerstoff für unseren Stoffwechsel geworden ist, genauso birgt er gewisse Risiken. Sauerstoff als stark reaktives Molekül beziehungsweise seine reaktionsfähigen Radikale bergen für unseren Organismus auch potentielle Gefahren.

Die Elektronen eines Moleküls sind in Orbitalen um den Kern herum angeordnet. Jedes Orbital kann mit zwei Elektronen besetzt werden. Allgemein definiert man ein Radikal als eine Spezies, welche ein oder mehrere ungepaarte Elektronen besitzt und zur unabhängigen Existenz befähigt ist.

Diese nicht komplett besetzten Elektronenwolken haben das Bestreben ihre nicht besetzten Plätze aufzufüllen, um im Idealfall den Zustand eines Edelgases zu erreichen. Durch dieses Bestreben werden die Radikale zu hochreaktiven „halboffenen“ chemischen Verbindungen, die verschiedenste zelluläre Strukturen zerstören können.

Unter dem Begriff der Radikale subsumieren sich eine ganze Reihe verschiedenster Moleküle, die sich in ihrer Herkunft und Reaktivität stark unterscheiden.

Somit fasst man diese heterogene Gruppe unter dem Begriff der „reaktiven Sauerstoffspezies“ (R.O.S. = Reactive Oxygen Species) zusammen.

Tabelle 1 gibt einen kleinen Überblick über diese reaktiven Sauerstoffspezies.

Tabelle 1: Reaktive Sauerstoffspezies (modifiziert nach Sies 1986, 1993)

| Abkürzung | Name | Entstehung |
|---------------|--------------------------------------|---|
| $O^{2\cdot}$ | Superoxid Radikal | Autooxidationen |
| $HO^{2\cdot}$ | Perhydroxyl | Protonierte Form von $O_2\cdot$ |
| H_2O_2 | Wasserstoffperoxid | enzymatisch |
| $HO\cdot$ | Hydroxyl-Radikal | metallkatalysiert |
| $RO\cdot$ | R-Oxyl-Radikal | organisches Radikal bei Lipidperoxidation |
| $ROO\cdot$ | R-Dioxyl-Radikal z.B. Alkyldioxyl | organisches Radikal bei Lipidperoxidation |

Die wesentlichste Quelle für Radikale im menschlichen Körper sind die sogenannten Ein-Elektron-Reduktionen, die durch den Prozess der Autooxidation von Hydrochinone, Flavinen, Hämoglobin, Gluthation, Katecholaminen oder Übergangmetallen-Ionen entstehen. Die hier entstehenden reaktiven Sauerstoffspezies werden Superoxid-Radikal genannt. Diese Radikale können aber auch durch Enzyme bzw. Enzymkomplexe, wie sie in der mitochondrialen Atmungskette oder mikrosomalen Oxygenierung vorkommen, entstehen.

Das Superoxid-Radikal hat nicht nur schlechte Seiten, es ist auch von entscheidender Bedeutung im Rahmen der zellulären Abwehr von Mikroorganismen. Leukocyten und Makrophagen produzieren über eine membranständige NADPH-Oxidase oder NADPH-Oxidoreduktase im Rahmen des „respiratory burst“ Superoxidradikale, durch Übertragung eines einzigen Elektrons auf molekularen Sauerstoff. Die anschließende Dismutation führt u.a. zur Bildung von H_2O_2 , das bakterizid wirkt.

Durch die Zwei-Elektron-Reduktion entsteht Wasserstoffperoxid H_2O_2 . Als Beispiel sei der oben aufgeführte Reaktionsweg genannt, sprich die Entstehung aus Perhydroxyl und Superoxid durch Dismutation oder direkt aus Sauerstoff.

Die Drei-Elektronen-Reduktion lässt das sehr reaktive Hydroxyl-Radikal entstehen. Dies geschieht häufig durch Radiolyse des Wassers oder über die Fenton-Reaktion (92, 131), sprich eine Übergangsmetallkatalysierte Reaktion. Die Übergangsmetalle spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Radikalen (13), deshalb ist der Körper bedacht, die freie Konzentration dieser Stoffe gering zu halten, und hat unter anderem deswegen Proteine entworfen, die zum Schutz der Übergangsmetalle dienen, nur als ein Beispiel sei Transferrin genannt (92, 130, 131).

Auf der Suche nach einer Möglichkeit, ihre halbgefüllten Orbitale aufzufüllen, reagieren die Radikale mit allem, was sich in den Weg stellt. Sie sind in der Lage, die Zelle an den unterschiedlichsten Punkten zu treffen. Auf der Ebene der DNA erzeugen sie Strangbrüche durch Zerstörung der Desoxyribosen, mit entsprechenden Verschiebungen im Leseraster. Oder sie modifizieren einzelne Basen mit der Folge von Fehlpaarungen.

Die Schädigung von Aminosäuren in Proteinen durch reaktive Sauerstoffspezies ist vielseitig. In erster Linie fallen Aminosäuren wie Methionin, Histidin, Tryptophan, Lysin, Tyrosin und Prolin der oxidativen Schädigung zum Opfer. Folgen können zum Beispiel sein, dass wie im Falle von Methionin die Oxidation zu einem Verlust von alpha-1-Antitrypsin führt, was eine drastische Verringerung der inhibitorischen Aktivität gegen Elastase zur Folge hat und somit zu einem Lungenemphysem führen kann. Dies spielt vor allem bei Rauchern eine pathogenetische Rolle, da im Zigarettenrauch Radikale vorhanden sind, die zur oxidativen Schädigung befähigt sind.

Der oxidative Stress an den Zellmembranen findet seinen Ausdruck in der Lipidperoxidation, dies ist eine unspezifische enzymatische Oxidation.

Bei der Lipidperoxidation kommt es nun an den mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Membranen zu einem sog. Wasserstoffentzug an einer CH_2 -Gruppe, damit entsteht eine reaktive offene Verbindung, ein Radikal.

Jenes Radikal führt zu einer Reihe stabiler Abbauprodukte, z.B. dem Alkyldioxy-Radikal (ROO'), welches in einer Kettenreaktion zur Entstehung weiterer Radikale führt, die zu einer Zerstörung der Membranintegrität führen (96, 130).

Die Entfernung dieser potentiell schädigenden Sauerstoffspezies stellt eine enorme Herausforderung für den Organismus dar. Deshalb hat sich im Laufe der Evolution ein ganzes Arsenal an Entgiftungsmöglichkeiten entwickelt. Diese Schutzmaßnahmen lassen sich grob in enzymatische und nicht-enzymatische unterteilen. Tabelle 2 gibt einen kurzen ausgewählten Überblick.

Tabelle 2: Überblick (modifiziert nach Sies 1993, 1986, 1997)

| System | Mechanismen |
|---------------------------------|--|
| nicht-enzymatisch | |
| alpha-Tocopherol (Vitamin E) | Abbruch radikalischer Kettenreaktion; lipidlöslich |
| Ubichinon 10 | Radikal-Fänger; lipidlöslich |
| β-Carotine | Singulett-Sauerstoff-Fänger |
| Ascorbinsäure | diverse antioxidative Funktion; wasserlöslich |
| Gluthation | diverse antioxidative Funktion |
| Flavinoide | pflanzliche Antioxidantien |
| Plasmaproteine u.a. | metallbindend z.B. Coeruloplasmin |
| enzymatisch | |
| Superoxid-Dismutase | Bildung von H ₂ O ₂ |
| GSH Peroxidasen | Selenoenzym, Abbau von Peroxiden |
| Katalasen | Hämenzym, Abbau von H ₂ O ₂ |
| NADPH-Chinone-Oxoreduktase | Zwei-Elektronen-Reduktion s.o. |
| GSSG Reduktase | Gluthationregenerierung |
| Konjugatiosenzyme u.a. | z.B. UDP-Glucuronyl-Transferasen |

Die enzymatische Entgiftung von reaktiven Sauerstoffspezies wird als eine der Hauptmechanismen angesehen, wobei Superoxid-Dismutasen, GSH Peroxidasen und Katalasen zu den wichtigsten Vertretern zählen.

Daneben bietet die Zelle eine enorme, schlagkräftige Armada an zusätzlichen Barrieren. Hierzu gehören v.a. die lipidlöslichen Antioxidantien alpha-Tocopherol (Vit.E) und Ubichinon, die sich in der Zellmembran befinden (130, 131, 132).

Somit agiert Ubiquinon nicht nur als wichtiger Elektronen- und Protonenträger in der Atmungskette, sondern auch in seiner reduzierten Form als Antioxidanz. Das reduzierte Q 10 (QH₂) verhindert sowohl die Initialisierung als auch Fortpflanzungsreaktionen der Lipidperoxidation.

Takehiga et al. gelang es, dies nachzuweisen. Sie konnten zeigen, dass eine künstlich induzierte Lipidperoxidation in submitochondrialen Partikeln aus Rinderherzen durch eine Zugabe von Succinat und NADH fast vollständig zum Erliegen kam, da NADH und Succinat endogenes Ubiquinon in seine reduzierte Form überführte. Dieser schützende Effekt konnte wieder rückgängig gemacht werden, indem Q10 durch u.a. Pentanextraktion entzogen wurde. Die schrittweise Wiederzugabe von Q10 brachte den Effekt wieder zum Vorschein (145, 141, 142).

Die antioxidativen Fähigkeiten des Ubichinons sind unabhängig von Vitamin E, das ebenfalls in den Membranen sitzt und dort seine antioxidative Wirkung durch einen Kettenabbruchmechanismus bewirkt. Diese Unabhängigkeit wurde klar, nachdem man bemerkt hatte, dass Takehiga et al. durch ihre Pentanextraktion neben Q10 auch Vit.E entzogen hatten und man durch reine Reinkorporation von Q10 zu den selben oben genannten Effekten kam (41, 36).

Trotz seiner unabhängigen antioxidativen Wirkung erfüllt Q10 eine wichtige unterstützende Aufgabe, indem es Vitamin E wieder regeneriert und somit den Schutz der Membranen aufrecht erhält. Diese wichtige Erkenntnis gelang der Arbeitsgruppe um Kagan (64).

Der Mechanismus, durch den Ubiquinon in seiner reduzierten Form eine protektive Wirkung ausübt, funktioniert, indem es sich selbst oxidiert und somit Radikale durch die Übertragung seiner Elektronen abfängt, und somit u.a. zu einem Abbruch von Kettenreaktionen als auch zu einer Verhinderung der Initialisierung bei der Lipidperoxidation führt. Vor allem bei Initialisierung spielt QH₂ eine wichtige Rolle, da es die Perferryl-Radikale abfängt, wobei das Ubisemichinon-Radikal und H₂O₂ entsteht. Das Ubisemichinon-Radikal wird durch den schon oben erwähnten Q-Zyklus wieder regeneriert und H₂O₂ über Dismutasen und Katalasen verstoffwechselt (37, 25).

Ubiquinol, sprich seine reduzierte Form, ist das einzig bekannte lipidlösliche Antioxidanz, das de novo von den Zellen synthetisiert wird, im Gegensatz zu Vitamin E, das mit der Nahrung aufgenommen werden muß. Es konnte gezeigt werden, dass Ubiquinon nicht nur in den Mitochondrien, sondern auch im Golgi-Apparat, im Endoplasmatischen Retikulum, in den Lysosomen, in den Peroxisomen und Plasmamembranen zu finden ist. Die Synthese beginnt im endoplasmatischen Retikulum (66), es teilt sich den Syntheseweg mit Cholesterol und Dolichol über die HMG-CoA bis zum Farnesyl-PP, und wird dann über den Golgi-Apparat zu den einzelnen Kompartimenten transportiert, auch eine Ausschleusung ins Blut findet statt, wobei Q10 mit Vitamin E dabei an LDL gebunden ist. Diese Bindung an das LDL betrachtet man als eine Art Transportweg für Ubiquinon zu den einzelnen Geweben, zudem werden die LDL-Partikel vor oxidativen Stress geschützt (74, 160, 138, 103).

Die Umsatzrate in den Geweben beträgt im Schnitt 50-125 Stunden, eine sehr viel schnellere Umsatzrate also wie für Cholesterol oder Dolichol, dies spricht u.a. für die Bedeutung des Ubichinons. Es konnte auch gezeigt werden, dass die Ubiquinon-Spiegel in den einzelnen Organen als auch im Blut in Tier und Mensch im Laufe des Alterungsprozesses abnehmen. Dies stützt mitunter die These, dass Alterungsprozesse und Erkrankungen mit einem erhöhten Anteil an freien Radikalen in Verbindung zu bringen sind (54, 53).

Tabelle 3:

Altersbezogene Veränderungen des Q10-Gehaltes einzelner Organe im Menschen

(µg/g Gewebsgewicht) – (modifiziert nach Kalén 1998)

| Organ | Altersgruppe | | | | |
|-------------|--------------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | 1-3 Tage | 1-2 Jahre | 19-21 Jahre | 39-41 Jahre | 77-81 Jahre |
| Herz | 36,7 | 78,5 | 110,0 | 75,0 | 47,2 |
| Niere | 17,4 | 53,4 | 98,0 | 71,1 | 64,0 |
| Leber | 12,9 | 45,1 | 61,2 | 58,3 | 50,8 |
| Pankreas | 9,2 | 38,2 | 21,0 | 19,3 | 6,5 |
| Milz | 20,7 | 30,2 | 32,8 | 28,6 | 13,1 |
| Nebennieren | 17,5 | 57,9 | 16,1 | 12,2 | 8,5 |

Auf der anderen Seite gelang es, im Tiermodell eine Erhöhung des Q10-Spiegels unter Bedingungen nachzuweisen, die für die Tiere einen erhöhten oxidativen Stress bedeuteten (13, 14, 118).

Ubiquinon tritt im Körper meist in seiner reduzierten Form auf. In welcher Weise der hohe Spiegel an reduziertem Ubiquinon gehalten wird ist noch unklar, aber es werden eine ganze Reihe enzymatischer Systeme in Betracht gezogen, die in der Lage sind, oxidiertes Ubichinon wieder in seine reduzierte Form zu überführen um den Schutz vor oxidativem Stress aufrechtzuerhalten. Dazu zählen u.a. die NADH-Cytochrome b5 oder NADPH-Cytochrome-P450-Reductase (89).

Neben der antioxidativen Aufgabe von Ubiquinon kommt ihm auch noch eine regulatorische Aufgabe im Rahmen des Zellwachstum zu. In allen Zellmembranen sitzt eine ligandengesteuerte NADH-Oxidase, die in der Lage ist, Elektronen ins Zellinnere zu schleusen, um u.a. dadurch die Zellen zum Wachstum anzuregen.

Q10 dient als regulatorischer Cofaktor für die NADH-Oxidase (103, 19, 139, 140).

Interessante Ergebnisse konnten Crane et al. präsentieren. Sie zeigten, dass Q10 sogar in der Lage war, die DNA-Synthese zu aktivieren und somit einen vermehrte Proteinproduktion zu erreichen (25).

Das ubiquitäre Auftreten von Q10 in allen biologischen Membranen, im Blut und LDL-Partikeln legt den Schluß nahe, dass Ubichinon im Zusammenspiel mit anderen Substanzen v.a. Vitamin E eine wichtige Rolle in der Abwehr schädlicher Sauerstoffspezies spielt. Degenerative Erkrankungen, das Altern, mitochondriale Erkrankungen selbst Krebs werden mit einem verminderten Q10-Spiegel assoziiert. Somit stellt sich die Frage, in wie weit eine Substitution von Q10 einen positiven Effekt auf verschiedene Erkrankungen haben kann. In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass Substitution von Q10 zu einem Anstieg des Spiegels im Serum führt und sogar zum kleinen Teil eine Aufnahme in den Geweben geführt hat, jedoch ist in diesem Punkt die Datenlage widersprüchlich (81, 111, 163, 68).

Auch klinische Studien konnten beweisen, dass eine Zugabe von Ubiquinon die Symptomatik mancher Patientengruppen verbessert.

1.1.5.9. Bisherige klinische Anwendungen und Studien von Q10

An dieser Stelle soll nur eine kleine Auswahl der vielen klinischen Studien geben werden.

Im Alter lassen die Q10-Spiegel in den verschiedenen Geweben nach (s.o.), vor allem auch im Herzen, das physiologisch den höchsten Ubiquinon-Anteil aufweist. Aus diesem Grund fokussierten sich viele Studien auf Patienten mit Herzerkrankungen. Singh et al. konnten in zwei verschiedenen randomisierten Doppelblindstudie zeigen, dass Patienten mit KHK bzw. Bluthochdruck durch eine orale Q10-Substitution profitieren, indem es zu einer signifikanten Senkung des Gesamtblutdrucks, der Herzfrequenz, der Triglyceride, des Blutzuckers, der Malonyldialdehyde und Diene (indirekte messbare Parameter des oxidativen Stresses) sowie zu einer Senkung des Lipoprotein (a) kam. Man sah ebenfalls einem positiven Einfluss auf die HDL-Spiegel (134, 135).

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte sich unter einer Gabe von 120mg Q10 täglich über 28 Tage eine Halbierung der kardialen Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe. Vor allem pectanginöse Beschwerden und Rhythmusstörungen konnten signifikant verbessert werden (132).

Die Anwendungen von Q10 bei Herzinsuffizienz, dilatativer Kardiomyopathie u.a. haben nicht gänzlich einheitliche Ergebnisse gebracht, doch resultierte in einem Großteil der Studien eine Verbesserung der Symptomatik für die Patienten.

So konnten Ma et al. eine Besserung der Herzfunktion sowie eine signifikante Erhöhung der 2-Jahresüberlebensrate bei den mit Q10-behandelten Patienten im Gegensatz zur Placebogruppe (99). Auch andere Gruppen so z.B. Langsjoen et al. sahen bei ihren Herzpatienten in zwei verschiedenen Studien, dass sich ein Teil der Patienten so weit verbesserte, so dass sie z. B. von NYHA IV in NYHA III zurückgestuft werden konnten (84, 83). Aber auch etwas pessimistischere Ergebnisse wurden im Zusammenhang von Q10 und Herzerkrankungen veröffentlicht, so konnten Watson et al. 1999 keinerlei Verbesserung der linksventrikulären Funktion oder der Lebensqualität feststellen (155).

Ubichinon teilt sich mit u.a. mit Cholesterin denselben Syntheseweg. Schon früh zeigte sich, dass in der Therapie der Hypercholesterinämie durch Statine es zu einer signifikanten Senkung des Q10-Spiegels im Körper kam (6). Statine sind HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, die den Syntheseweg des Cholesterins in einer frühen Stufe hemmen und somit auch die Synthese von Q10 hemmen. Mortensen et al. konnten in ihrer Studie feststellen, daß nach einer achtzehnwöchigen Therapie unter Pravastatin die Q10-Spiegel von initial 1,2 nmol/l auf 1,02 nmol/l und unter Lovastatin sogar von 1,08 nmol/l auf 0,84 nmol/l zurückgingen (106). Solche Befunde sprachen für eine eventuelle Q10-Substitution unter einer Statin-Therapie. Untersuchungen an Patienten, die dies zum Ziel hatten, zeigten, dass das Absinken des Q10-Spiegels unter Statin-Therapie, wie erwartet, verhindert werden konnte. Zudem erwies sich eine Verbesserung der Oxidations-Resistenz der LDL-Partikel (115).

Verschiedene Therapieansätze wurden auch in der Onkologie beschrieben. Vor allem in der Behandlung von Brustkrebs wurden einige interessante Ergebnisse erzielt. Jolliet et al. untersuchten 200 Patientinnen auf ihre Q10-Spiegel und stellten fest, daß sie zum einen alle erniedrigt waren und zum anderen mit der Schlimme der Prognose korrelierten (63). In mehreren Einzelfallberichten kam es unter der Q10-Substitution von bis zu 390mg pro Tag sogar zu einer Remission (95, 94).

In den letzten Jahren rückten auch neurologische Krankheitsbilder wie der Morbus Parkinson in den Blickpunkt einer Q10-Therapie. In Rahmen einer Pilotstudie erhielten 80 unbehandelte Patienten im Frühstadium der Erkrankung entweder ein Placebo oder eine Dosis von 300mg, 600mg oder 1200mg Q10 pro Tag.

Die Patienten wurden mittels eines standardisierten Testverfahrens über 16 Monate oder bis zum Einsetzen einer symptomatischen Therapie beobachtet und im Vergleich zur Placebogruppe zeigten die Patienten, die 1200mg/d erhielten, eine signifikante Verzögerung der Verschlechterung der Symptome. Bei dieser Gruppe war der Benefit der Q10-Gabe am höchsten (164).

1.1.5.10. Coenzym Q10 und die Niere

Die ersten Studien im Zusammenhang mit Q10 und der Niere waren hauptsächlich biochemischer und tierexperimenteller Art (161, 152, 23). An einer Linie geklonter Nierenzellen vom Affen untersuchte man das elektrophysiologische Verhalten der Zellen in verschiedenen Nährmedien. Im Medium, das 300nM Q10 enthielt, detektierte man eine spontane Hyperpolarisation, sprich einen Zustand der Unerregbarkeit wie im letzten Stadium des Aktionspotentials. Somit könnte man Q10 eine gewisse Zytoprotektion auch durch Membranstabilisation, vermittelt durch Hyperpolarisation, zuschreiben (161). Eine andere Arbeitsgruppe setzte frische Zellen des proximalen Tubulus der Ratte durch verschiedene Substanzen oxidativem Stress aus. Dabei fanden sie zum einen eine Erniedrigung des reduzierten Q10-Spiegels, sowie eine verminderte Aktivität der Succinat-Ubiquinone-Reduktase (Komplex II). Somit kann man davon ausgehen, dass diese beiden Komponenten eine wichtige Rolle in der Zytoprotektion spielen. Bei zusätzlicher Inhibition der Succinat-Ubiquinon-Reduktase kam es zu einer noch ausgedehnteren Zellschädigung (152).

In Diätversuchen mit Ratten wurden den Tieren verschiedene Antioxidantien zugeführt. Die Organe, jener Tiere, die mit Q10 und anderen Antioxidantien behandelt wurden, zeigten die größte Widerstandsfähigkeit gegenüber oxidativem Stress, der durch eine Schädigung mittels Wasserstoffperoxid und Fe^{2+} herbeigeführt wurde (23).

Einige Versuche beschäftigten sich mit dem Verlauf des Q10-Spiegels nach Nephrektomie am Rattenmodell. Dabei zeigte sich, dass es bis zum 3.Tag nach der Entfernung der Niere zu keinen wesentlichen Veränderungen des Ubichinon-Gehalts in der kompensatorisch hypertrophierten Niere kam. Danach jedoch sank der Ubichinon-Gehalt in den Mitochondrien. Etwa zeitgleich konnte man eine erhöhte Synthese mit markiertem Acetat nachweisen (38, 39, 40).

Tatsukawa et al. (1979) untersuchten eine mögliche Protektion durch Ubiquinon an transplantierten Nieren und an Nieren, die warmer Ischämie ausgesetzt waren. Im Modell der transplantierten Nieren konnten sie eine Stabilisierung der Funktionstüchtigkeit der transplantierten Organe erreichen (147). Im zweiten Versuchsaufbau, in dem man mit Q10 oder Vitamin E behandelte Versuchstiere einer 120-minütigen Ischämiezeit aussetzte, konnte man nach Reperfusion einen erhöhten ATP-Spiegel und einen niedrigen Serum-Kreatinin-Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (144, 143). Deshalb geht man davon aus, dass beide Substanzen eine schützende Rolle im Rahmen des oxidativen Stresses auch für Niere einnehmen können.

Higuchi et al. gingen bei ihren Untersuchungen davon aus, dass der ischämische Insult mit verantwortlich für zelluläre Schädigung durch verschiedene Mechanismen, wie z.B. Einschränkungen des Energiemetabolismus, die Veränderung des Calciumhaushalts, freie Radikale und die Freisetzung lysosomaler Enzyme, gemacht werden kann. Dazu untersuchten sie die Effekte von Q10 und anderen Substanzen auf die Entwicklung und Progression des ischämiebedingten akuten Nierenversagens. Nach einer 45-minütigen Ischämie und 24h nach Reperfusion wurden verschiedene Nierenfunktionsparameter und die ATP-Syntheseleistung bestimmt. Die Auswirkungen der Ischämie in den zuvor behandelten Organen auf Morphologie und Funktion waren weitaus geringer als auf die unbehandelten Organe, wobei Q10 und Diltiazem die besten Ergebnisse erzielten (58).

Bisherige klinische Studien an Patienten bezogen sich meist auf urämische beziehungsweise auf hämodialysierte Patienten, nachdem klar wurde, dass die Hämodialyse eine Form des peroxidativen Stresses für das Blut bedeutet u.a. verursacht durch den Kontakt des Blutes mit den Dialysemembranen (27, 46). So untersuchten Triolo et al. 48 urämische Patienten, die dauerhaft hämodialysepflichtig waren. Sie stellten fest, dass die Spiegel des reduzierten Q10 in 62% der Fälle erniedrigt waren. Die Arbeitsgruppe schloss daraus, dass diese erniedrigten Werte auf einen Defekt der antioxidativen Kapazität des Serums und in einer erhöhten peroxidativen Schädigung in urämischen Patienten zurückzuführen sind (151). Auch Lippa et al. beschäftigten sich mit dem Verlauf von Q10 und Vitamin E Konzentrationen bei Hämodialyse-Patienten und urämischen Patienten. Auch sie konnten generell erniedrigte Q10-Spiegel in beiden Patientengruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen, wohingegen nur bei den Dialysepatienten erhöhte

Triglyceride nachgewiesen werden konnten. Die Konzentration an konjugierten Dienem war ebenfalls in beiden Gruppen gesteigert, was die erhöhte Lipidperoxidation unterstreicht. Die erhöhten Vitamin E-Werte bei den Dialysepatienten sind wohl eine Folge der erhöhten Triglyceride, die wahrscheinlich auf einer erhöhten β -Oxidation aufgrund eines verminderten Elektronenflusses in der Atmungskette beruhen. Tatsächlich war die Korrelation von Vitamin E mit den Triglyceriden bei den hämodialytischen Patienten größer als bei den urämischen Patienten. Nach der Dialyse waren die Werte für Vitamin E und für die Triglyceride erniedrigt (90). Die Werte für Q10 nach der Dialyse waren kaum verändert. Das spricht dafür, dass die Beeinflussung des Q10-Spiegels eher auf langfristigen Veränderungen beruht, wobei man bei dieser Patientengruppe die Absenkung der Q10-Konzentration entweder auf einen erhöhten Verbrauch oder auf eine erniedrigte Synthese zurückführt (90, 91). Lippa et al. kamen zu dem Schluss, dass die erniedrigten Q10-Spiegel die Lipoproteine anfälliger für oxidative Schädigungen machen.

Andere Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit der Ubiquinon-Konzentrationen bei konservativ behandelten Nierenpatienten. Es konnte festgestellt werden, dass bei allen Patienten die Q10-Spiegel erniedrigt und die Parameter der Lipidperoxidation, darunter Malondialdehyd (MDA), erhöht waren (91, 44). Diese Befunde ergaben sich auch dann, wenn nur eine geringgradige Einschränkung der Nierenfunktion vorlag. Auch bei diesem Patientenkollektiv fand man erhöhte Vitamin E-Spiegel, die mit zunehmender GFR-Abnahme noch weiter anstiegen. Substitutionsversuche mit Antioxidantien, darunter auch Q10, ergaben bei allen Studien einen signifikanten Anstieg der Plasmaspiegel. Bis auf eine erniedrigte Ausscheidung von Alpha-Amino-Nitrogen und erhöhte Ammoniak-Elimination im Urin konnte jedoch keine Verbesserung von Nierenfunktionsparametern oder ein Abfall der MDA-Plasmawerte festgestellt werden (45, 44, 50).

Man untersuchte in einer weiteren Studie die Q10- und Vitamin E-Verläufe bei nierentransplantierten Patienten, da die Ischämie-/ Reperfusionsschäden dem ATP-Verlust und den daraus entstehenden Sauerstoffradikalen zugeschrieben werden. Es konnte gezeigt werden, dass alle Patienten vor der Operation einen erniedrigten Q10-Spiegel und erhöhte Werte an konjugierten Dienem und MDA aufwiesen. Man konnte sogar eine Korrelation zwischen der Annahme des Transplants und den Q10-Spiegeln sehen. Patienten, die eine schlechte Funktion des Transplantates

aufwiesen (in Form einer akuten Tubulusnekrose), hatten auch erheblich niedrigere Q-10 Spiegel. Ebenfalls konnte eine Aufnahme von Q10 und Vitamin E aus dem venösen Blut in Organe gezeigt werden. Dieser Befund brachte die Arbeitsgruppen zu der Hypothese, dass Ischämie-/Reperfusionsschäden auf eine Verminderung des Q10-Spiegels in den Zellen zurückzuführen sind, die sich in einer erhöhten Aufnahme aus dem Blut äußern. Somit wurde geschlossen, dass das Outcome des Transplantats eng mit den Ubiquinon-Spiegeln zusammenhängt (50,128). Protektive Wirkungen einer Q10-Substitution konnten aber bisher nur am Tiermodell gezeigt werden (98).

1.1.6. Zielsetzung

Wie bereits beschrieben umfasst die Pathogenese der Kontrastmittelneuropathie viele verschiedene Gesichtspunkte. Im Rahmen dieser klinischen Studie sind zwei Aspekte der Pathogenese von Bedeutung: Zum einen die durch Adenosin verursachte Vasokonstriktion und zum anderen die Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies. Im Speziellen möchte diese Studie beleuchten, ob bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Kontrastmittelgabe sowie fehlender bzw. eingeschränkter Möglichkeit zur Hydratation, die Gabe von Theophyllin, als Adenosin-Antagonist zur Vermeidung der Vasokonstriktion, und zum anderen die Gabe von Ubiquinon (Q10), als Antioxidanz zur Vermeidung oxidativer Schädigung, eine mögliche Option zur Prävention der Kontrastmittelneuropathie darstellt.

2. Studienentwurf/-aufbau und Methoden

2.1. Teilnahme-kriterien

Die Eignung der Patienten wurde gemäß den Teilnahme-kriterien nach Studium der Krankenakten, nach körperlicher und laborchemischen Untersuchung sowie nach subjektivem Befinden festgestellt.

2.1.1. Einschlusskriterien

Es wurden Patienten beider Geschlechter, die das 18. Lebensjahr vollendet hatten, eingeschlossen. Um in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die Patienten einen Serumkreatinin-Wert von $\geq 1,5$ mg/dl aufweisen als Ausdruck einer eingeschränkten Nierenfunktion. Des weiteren musste eine Problematik mit dem Gesamtkörperwasser vorliegen, basierend z. B. auf einer Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz oder ein nephrotisches Syndrom o.ä..

Diese Patienten sollten im Rahmen einer zwingend notwendigen radiologischen Untersuchung z. B. CT, Koronarangiographie oder Perkutane Transluminale Coronarangioplastie (PTCA) eine Kontrastmittelgabe von ≥ 80 ml erhalten.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Patienten konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie eine schwere Herzrhythmusstörungen, eine instabile Angina pectoris oder eine bekannte Unverträglichkeit gegenüber Ubiquinon oder Theophyllin aufwiesen.

Des weiteren musste von der Studie Abstand genommen werden, wenn eine Schwangerschaft bzw. unsichere Kontrazeption, Stillzeit und oder eine Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten 30 Tagen vorlag.

2.2. Aufklärung und Einwilligung

In Hinblick auf die Mitwirkung in dieser Studie wurden die Patienten vor Studienbeginn ausführlich über den zeitlichen Verlauf, mögliche unerwünschte Nebenwirkungen durch die Medikamente und den persönlichen Nutzen aufgeklärt.

Im Anschluss wurden die Patienten gebeten eine beigefügte Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Dieses Formular unterlag nicht dem Monitoring und verblieb in der Krankenakte des Patienten.

Im Vorfeld des Studienbeginns hatte die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen die Zustimmung zur Durchführung der Studie erteilt.

2.3. Patientenversicherung

Nach erfolgter Begutachtung durch die Ethikkommission wurde für die Patienten für den Zeitraum der Studie eine Patientenversicherung gemäß des § 40, Abs.1, Nr.8 und Abs.3 AMG beim Ecclesia Versicherungsdienst GmbH, Klingenbergstraße 4 in 32754 Detmold (Versicherungsnummer: 88960-14) abgeschlossen.

2.4. vorzeitige Beendigung

Jedem Patienten war es freigestellt jederzeit, ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie abubrechen. Die Prüfung beim einzelnen Patienten, wie auch die gesamte Prüfung konnte vom Prüfungsleiter jederzeit unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterbrochen oder beendet werden.

Gründe für eine vorzeitige Beendigung konnten sein:

- jede akute Verschlechterung des Gesundheitszustandes
- nicht akzeptabler weiterer Studienverlauf nach Beurteilung durch die Prüfarzte (z. B. akute Verschlechterung der Klinik unabhängig von der Studie)
- mangelnde Kooperation des Patienten
- Auftreten schwerer Nebenwirkungen und/oder Laborwertveränderungen
- technische Gründe (z. B. vorzeitige Entlassung)

2.5. Studienaufbau

Nach eingehender Prüfung und Erfüllung aller Einschlusskriterien wurden die Patienten über die Studie aufgeklärt und bezüglich Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt. Im Falle einer Einwilligung der Patienten wurden sie dem folgenden Studienprotokoll gemäß unterzogen. Bei 40 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und den oben aufgeführten Einschlusskriterien werden am Tag der Kontrastmittelapplikation und bis zu 3 Tage danach Veränderungen der renalen Hämodynamik mittels Serum-Kreatinin-Messung und Cystatin C-Bestimmung (Tag 0 und Tag 2) untersucht.

Eine Hydratation erfolgt gemäß der zugrundeliegenden Krankheitsbilder (nephrotisches Syndrom, Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz) nicht, die Patienten

mussten im Gegenteil in der Regel diuretisch behandelt werden, je nachdem, in welche Gruppe sie randomisiert wurden, erhalten die Patienten eines der folgenden Behandlungsschemata:

Gruppe 1: 300 mg Ubiquinon (120 Tropfen) täglich verteilt auf 3 Dosen à 40 Tropfen, erstmals ca. 4 Std. vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) und bis 2 Tage danach (Tag 2) und zusätzlich 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) 5 mg/kg KG Theophyllin intravenös als Kurzinfusion über ca. 30 Minuten

Gruppe 2: 300 mg Ubiquinon (120 Tropfen) täglich verteilt auf 3 Dosen à 40 Tropfen, erstmals ca. 4 Std. vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) und bis 2 Tage danach (Tag 2) und zusätzlich 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) 100 ml NaCl 0,9% intravenös

Es wurden zwei Gruppen zu je 20 Patienten gebildet. Die Zuteilung der Patienten zu den einzelnen Gruppen erfolgte rein zufällig. Die Randomisierung in Gruppe 1 oder 2 selbst erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie in verschlossenen Briefumschlägen (je ein Umschlag pro Patient), die fortlaufend durchnummeriert wurden. Nach Erhalt der Unterschrift des Patienten auf dem Aufklärungsbogen und Einschluss in die Studie wurde der Briefumschlag mit der aktuellen fortlaufenden Nummer geöffnet.

Nachdem die Patienten in eine der beiden Gruppen randomisiert wurden, wurden im folgenden Schema den Patienten Blut und Urinproben entnommen.

Tabelle 4: Blut-/Urinentnahmen

| Blut-/Urinentnahmeschema „Coenzym Q10“-Studie | | | | | | |
|--|------------------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Tag -1: | Probenart/ Röhrchen | Tag 0 – Unter- suchung: | <u>Probenart/ Röhrchen</u> | Tag 1: | Tag 2: | Tag 3: |
| Krea | Heparinblut i.SL. | Krea/ Harnstoff | Heparinblut i.SL. | Krea/ Harnstoff | Krea/ Harnstoff | Krea/ Harnstoff |
| Sicher- heits- labor | Heparin- /Citrat-/ EDTA-Blut | Sicher- heitslabor | Heparin- /Citrat-/ EDTA-Blut | Sicher- heits- labor | Sicher- heitslabor | Sicher- heitslabor |
| TSH | Heparinblut i.SL. | CystatinC | Serum | Ubiqui- non Spiegel im Blut | Cystatin C | |
| Schwan- ger- schafts- test | Spontanurin | U-Na+ | Spontanurin | | U-Na+ | |
| | | U-β2 Mikro- globulin | Spontanurin | | U-β2- Mikro- globulin | |
| | | U-α-1- Mikro- globulin | Spontanurin | | U-α-1- Mikro- globulin | |
| | | U- Albumin | Spontanurin | | U-Albumin | |
| | | Ubiquinon - Spiegel im Blut* | NH ₄ Heparin | | Ubiquinon -Spiegel im Blut | |
| | | | | | | |

Anmerkungen/ Legende:

- Ubiquinon-Spiegel: am Tag der Untersuchung (T0) wurde morgens ein Nullwert vor Q10-Gabe und ein Wert am Abend abgenommen.

i.SL. = im Sicherheitslabor (Routinelabor der Uniklinik Tübingen)

Krea= Kreatinin; U-...= Urin

2.6. Methoden

2.6.1. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

2.6.1.1. Einleitung

Die Niere ist ein höchst effizientes Säuberungsorgan unseres Organismus, es sorgt für die Entsorgung harnpflichtiger Substanzen wie z. B. Kreatinin, Harnstoff oder Harnsäure. Für diese Aufgabe stehen den Nieren zusammen rund 2 Millionen Glomerula zur Verfügung. In diesen kapillaren Gefäßschlingen geschieht ein Abpressvorgang, bei dem täglich rund 180 Liter Primärharn entsteht. Dieses hauptsächlich aus Blutplasma ohne Makromoleküle bestehende Ultrafiltrat wird nun weiteren Schritten nochmals filtriert und konzentriert, so dass am Ende nur noch 1-2 Liter Harn entstehen. Die glomeruläre Filtrationsrate beschreibt nun die Menge an Primärharn, die pro Minute an allen Glomerula abfiltriert werden, bei einem gesunden Menschen beträgt diese im Schnitt 120 ml/min.

2.6.1.2. GFR-Marker

Die Erfassung der GFR spielt eine wichtige Rolle in der Diagnostik und in der Verlaufsbegutachtung verschiedener Nierenerkrankungen, denn eine große Reihe dieser Erkrankungen gehen mit einem Abfall der GFR einher. Die Bestimmung der GFR erfolgt über sogenannte Clearanceverfahren. Unter der Clearance einer Substanz wird das Plasmavolumen verstanden, das in einer Minute vollständig von dieser befreit wird. Die allgemeine Formel für die GFR zeigt Abb.1, die Einheit der GFR wird in ml/min angegeben.

Abb.4

$$C_x = \frac{U_x \cdot V}{P_x}$$

C_x = Clearance der Substanz x

U_x = Urinkonzentration

V = Flussrate in ml/min

P_x = Plasmakonzentration der Substanz x

Diese Substanz x muß ganz spezifische Eigenschaften erfüllen, um sich als GFR-Marker zu eignen, sie sollte:

- komplett glomerulär filtriert werden
- nicht an Plasmaproteine gebunden sein
- weder tubulär sezerniert noch resorbiert werden
- physiologisch inert sein
- im Serum und Urin gut messbar sein
- nicht toxisch sein
- die GFR selbst nicht beeinflussen

Bisher eingesetzte Substanze zur GFR-Bestimmung sind zum einen endogener Natur z. B. Kreatinin oder iatrogen appliziert z. B. Inulin oder radioaktiv-markiertes EDTA. Doch leider sind die Messungen mit diesen Substanzen häufig mit einem enormen technischen Aufwand verbunden. Die Kreatinin-Clearance ist aufgrund verschiedener Störfaktoren nur begrenzt zur Beurteilung des kreatininblinden Bereichs der GFR einsetzbar. Zudem führt die tubuläre Sekretion von Kreatinin häufig zu überhöhten Clearancewerten, die eine falsch hohe GFR vortäuschen.

2.1.6.3. Cystatin C

Einen möglichen Ausweg aus diesem Dilemma bietet das Cystatin C.

Cystatin C ist ein nicht-glykolysiertes, basisches Protein mit einer Sequenz aus 120 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 13,4 kDa und hat seinen Isoelektrischen Punkt beim ph von 9,3 (48, 49). Die Expression des Cystatin C wird durch ein Gen des sogenannten „housekeeping“-Typs reguliert und unterliegt somit einer stabilen Produktionsrate in allen kernhaltigen Zellen (1).

Aufgrund seines niedrigen Molekulargewichts, seiner positiven Ladung bei physiologischem ph wird Cystatin C frei glomerulär filtriert und von den Tubuluszellen aufgenommen und vollständig metabolisiert, somit kommt es zu keiner tubulären Sekretion (49, 150, 61). Die Serumkonzentration hängt somit ausschließlich von der glomerulären Filtrationsrate ab. Die Überlegenheit des Cystatin C zur Bestimmung der GFR im Gegensatz zum Kreatinin wurde schon in mehreren Studien gezeigt (82, 110, 129).

Cystatin C gehört zur Familie 2 der Cystatin Superfamilie, es ist ein Protease-Inhibitor. Seine physiologische Aufgabe liegt in einem protektiven Mechanismus für die Zellen, in dem es die Gewebe von freigesetzten Proteasen durch abgestorbene Zellen schützt (51). Antimikrobielle und antivirale Funktion wurde dem Cystatin C ebenfalls zugeschrieben (97, 15), seine Konzentration wird durch entzündliche Prozesse nicht erhöht, somit geht man davon aus, dass es kein Akut-Phase-Protein ist (123).

2.1.6.4. GFR-Bestimmung über Cystatin C

Im Rahmen dieser Studie wurde den Patienten am Tag 0 (Untersuchungstag) und Tag 2 der Studie eine Serumprobe durch cubitale Venenpunktion oder an zentralen Venenkathetern abgenommen, aus der man das Cystatin C bestimmte. Die Serumproben wurden bei 3500 x g für 10min und bei 4° C abzentrifugiert und der Überstand wurde abpipettiert und bei -20° C bis zur Messung eingefroren.

Zur Messung benutzte man einen in-vitro-Diagnostica Testkit (N Latex Cystatin C®) mit Reagenzien zur quantitativen Bestimmung von Cystatin C mittels partikelverstärkter Immun-Nephelometrie mit dem Behring Nephelometer (BN) Analyser 100 System der Firma Dade Behring Marburg GmbH, Am Kronberger Hang 3, 65824 Schwalbach.

Das Prinzip der Methode beruht auf Polystyrol-Partikeln, die mit Antikörpern gegen humanes Cystatin C versehen sind. Diese Partikel agglutinieren nach dem Mischen mit humanem Serum oder Plasma falls in der Probe Cystatin C vorhanden ist. Die Intensität des Streulichts des BN-System ist von der Analyt-Konzentration der Probe abhängig, so dass durch Vergleich mit Verdünnungen bekannter Standard-Konzentrationen die Analyt-Konzentration ermittelt werden kann.

Die Konzentration des Cystatin C wird in mg/l angegeben. Die so ermittelte Konzentration wurde mittels folgender Formel in eine GFR in ml/min umgerechnet:

$$\text{GFR}_{\text{estim.}} = \frac{74,835}{\text{Cys C}^{1/0,75}}$$

Normalwerte: 0,56-0,96 mg/l

Folgende Tabelle soll einen Überblick über die Vergleichbarkeit dieser Methode mit dem Inulin-Goldstandard geben.

Tabelle 5: Cystatin C/ GFR-Tabelle

| Cys.C (mg/l) | GFR berechnet (ml/min) | Inulin CL gemessen |
|--------------|------------------------|--------------------|
| | | MW+/- s (ml/min) |
| 0,6 | 145 | 125+/-34 |
| 0,7 | 119 | 111+/-26 |
| 0,8 | 99 | 93+/-16 |
| 0,9 | 85 | 84+/-27 |
| 1,0 | 74 | 79+/-15 |
| 1,1 | 65 | 68+/-12 |
| 1,2 | 58 | 61+/-16 |
| 1,3 | 52 | 55+/-13 |
| 1,4 | 47 | 55+/-14 |
| 1,5-1,6 | 41 | 40+/-19 |
| 1,7-1,8 | 35 | 42+/-10 |
| 1,9-2,0 | 30 | 32+/-7 |
| 2,1-2,3 | 26 | 34+/-6 |
| 2,4-2,5 | 22 | 28+/-11 |
| 2,7-3,0 | 18 | 24+/-7 |

Formel und Tabelle sind den beigefügten Unterlagen der Firma entnommen, die auf Arbeiten von G.Filler beruhen, Departement of Pediatrics, Division of Nephrology, Children's Hospital of Eastern Ontario, University of Ottawa, 401 Smyth Road, Ottawa, Ontario, K1H8L1, Canada.

2.6.2. Bestimmung des Ubiquinons/ Q10

2.6.2.1. Allgemeines zur HPLC-UV-Kopplung

Die HPLC-UV-Kopplung stellt ein weit verbreitetes, empfindliches und leistungsfähiges Detektions-System dar, das bei der quantitativen Bestimmung von Substanzen häufig angewendet wird. Mit Hilfe der UV-Kopplung können Substanzen registriert werden, die ultraviolettes Licht ausgewählter Wellenlänge absorbieren.

Die Methode basiert auf der Ultraviolet-Spektroskopie, welche die spezifische Absorption von UV-Strahlung durch UV-aktive Chromophore in anorganische und

organische Verbindungen beinhaltet. Bei Einstrahlung von UV-Licht kommt es zur Anregung von Elektronen. Die Elektronen erfahren eine Anregung ihres Energiezustandes, das heißt sie werden in leere antibindende Molekülorbitale mit höherer Energie angehoben. Die notwendige Energie zur Überwindung der Energiedifferenz zwischen Grundzustand und angeregtem Zustand wird dem eingestrahlten Licht entnommen. Dabei kommt es zu einer Intensitätsminderung des ursprünglich eingestrahlten monochromatischen Lichtstrahles. Die UV-Detektion zeigt eine Proportionalität zwischen der Intensität des entstehenden Signals und der Konzentration der Substanz in der Probenflüssigkeit. Sie weist über einen weiten Bereich Linearität auf, was eine Ermittlung der Konzentration über Kalibriergeraden ermöglicht.

Nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz stehen die Konzentration des gelösten Stoffes und die Absorption in folgendem Zusammenhang:

$$A = E \cdot c \cdot d_1$$

A – Absorption des Lichtes

E – molarer Absorptionskoeffizient, substanzspezifische Konstante

c – Konzentration des zu untersuchenden Stoffes

d_1 – Schichtdicke der Lösung im Strahlengang (=Küvettdurchmesser)

Eine Anpassung der Wellenlänge an das Absorptionsverhalten der gesuchten Substanz, eine Veränderung der chromatographischen Parameter, z. B. Wahl der Säule oder Zusammensetzung des Laufmittels, sowie auf die Substanz abgestimmte Probenaufarbeitung ermöglichen schließlich eine klare Trennung der koeluierenden Substanzen.

2.6.2.2. Q10-Messung

Die hier durchgeführte Q10-Messung lehnt sich an die Methodik von T. Okamoto et al. (1985) an (114). Weitere Literatur wurde von J.Kaikkonen et al. (1999), sowie von G. Rousseau et al. (1998) herangezogen (65,125).

Die Proben für die Bestimmung der Q10-Spiegel wurden in NH_4 -Heparin-Röhrchen abgenommen und nach Aufbereitung lichtgeschützt bei -80°C aufbewahrt.

Die Messung wurde mittels HPLC-Verfahren bei UV/Vis-Detektion (275nm) mit einem internen Standard durchgeführt.

Verwendet wurde eine Prontosil Hypersorb 50 x 4,0 mm-Säule mit einer Partikelgröße von 5,0 µm. Die Retentionszeit betrug 8 Minuten. Als interner Standard wurde Q9, ebenfalls ein Chinon mit 9 Isopreneinheiten im Gegensatz zu Q10, verwendet, dessen Peak bekannt war. Die Probenaufarbeitung lief nach folgendem Schema:

- 250 µl Plasma der Patientenprobe + 2 ml Ethanol
- Vermischen mit dem Vortexer 5 sec.
- Zugabe 5 ml Hexan
- 3 Min. schütteln im Drehmischer
- 10 Min. zentrifugieren bei 2700 Upm
- Abnahme der oberen Phase und Abdampfen unter Stickstoff
- auflösen in 250 µl Ethanol
- 3-5 Min. lösen im Ultraschallbad
- Zentrifugieren bei 2700 Upm
- Einspritzen von 50 µl in den Probenaufnehmer zur Messung

2.6.3. weitere Laborparameter

Die weiteren Laborparameter (Sicherheitslabor- und Routinelaborparameter) wurden im Zentrallabor der Uniklinik Tübingen bestimmt. Für die Blutwerte benutzt das Labor das Gerät mit der Bezeichnung Avia 16/50[®] und für die Bestimmungen aus dem Urin wird das Gerät Prospec-Nephelometer[®] verwendet:

1. Blutbild:

Hämoglobin, Hämatokrit, Leukocytenzahl, Differentialblutbild,
Thrombocytenzahl

2. Blutchemie:

Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, GOT, GPT, AP, Gamma-GT, Harnsäure,
Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, Calcium, Standardbikarbonat,
Glucose, Triglyceride

3. Urinwerte:

alpha-und β_2 -Mikroglobuline als tubuläre Marker, Urin-Natrium und Urin-
Albumin

2.6.5. Statistische Analyse

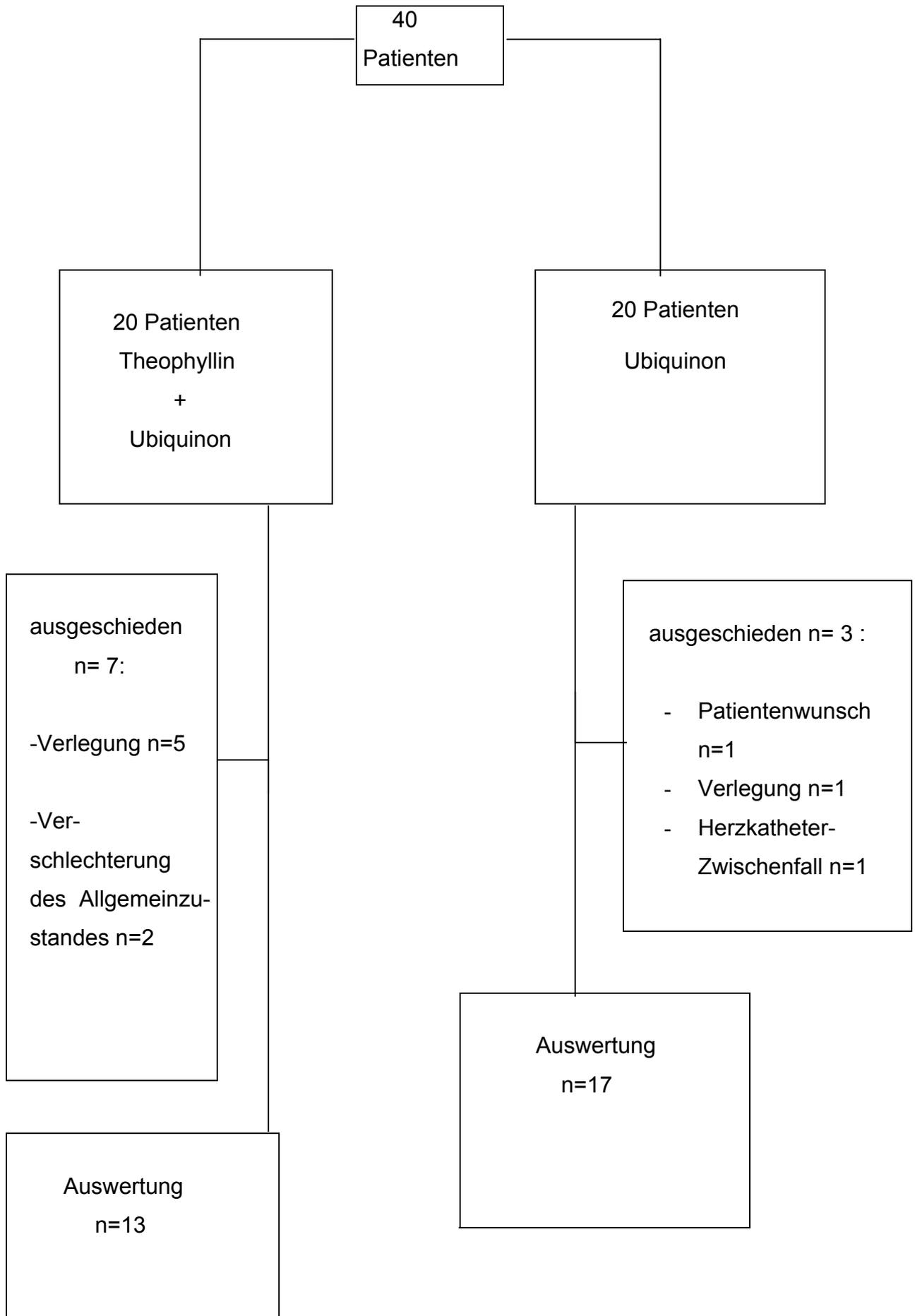
Die Fallzahlschätzung von 20 Probanden pro Gruppe erfolgte nach Rücksprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie. Bei diesen Fallzahlen sind signifikante Unterschiede bezüglich der Nierenfunktionsverschlechterung nach Kontrastmittelgabe aufgrund vorangegangener Untersuchungen auch aus unserer Arbeitsgruppe bei > 95% der Patienten zu erwarten. Die beiden Gruppen sollen mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben verglichen werden. Die Irrtumswahrscheinlichkeit erster Art wird auf $p=0,05$ festgelegt, so dass ein Irrtumswahrscheinlichkeit vom $p < 0,05$ (d.h. ein Signifikanzniveau von 5%) als signifikant zu betrachten. Es erfolgen weitere Einstufungen in „hochsignifikant“ mit einem Signifikanzniveau von 1% ($p < 0,01$) und „höchstsignifikant“ mit einem Signifikanzniveau von 0,5% ($p < 0,005$).

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm GraphPad Prism™ Version 3.0 und 4.0 (San Diego, USA).

Alle statistischen Angaben erfolgen in Mittelwert \pm Standardabweichung.

2.6.6. Patientencharakteristika zu Beginn der Studie

| | Gruppe 1 | Gruppe 2 |
|--|----------------------|----------------------|
| Patienten: | | |
| Gesamt | 20 | 20 |
| Männlich | 16 | 17 |
| Weiblich | 4 | 3 |
| Art des Eingriffes: | | |
| Coronarangiographie/PTCA | 13 | 14 |
| CT | 6 | 5 |
| Angiographie | 1 | 1 |
| mittlere KM-Menge | 178,0 ± 127,3 ml | 160,6 ± 95,11ml |
| mittleres Serum-Kreatinin in mg/dl vor Studienbeginn (±SD) | 1,838 ± 0,4908 mg/dl | 1,556 ± 0,3464 mg/dl |
| Hauptdiagnosen der Patienten: | | |
| KHK (koronare Herzkrankheit) | 7 | 9 |
| ACS (akutes Coronarsyndrom) | 1 | 2 |
| kardiale Dekompensation | 2 | 1 |
| Aortenklappenvitien | 1 | 1 |
| Tumorleiden | 1 | 1 |
| Herzrhythmusstörungen | - | 1 |
| DCM (dilatative Kardiomyopathie) | - | 2 |
| Leberzirrhose | 1 | - |



3. Ergebnisse

3.1. GFR-Werte

3.1.1. GFR/Cystatin C-Werte für Gruppe Theophyllin und Ubiquinon

Bei den Patienten der Gruppe 1, die mit der Kombination aus Theophyllin und Ubiquinon behandelt wurde, zeigte sich vor der Kontrastmittel (KM)-Gabe eine mittlere Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von $32,31 \pm 14,14$ ml/min. Am zweiten Tag der Untersuchung (T2), sprich 48 Stunden nach der KM-Gabe, zeigte sich ein Anstieg der mittleren GFR auf $37,85 \pm 19,03$ ml/min.

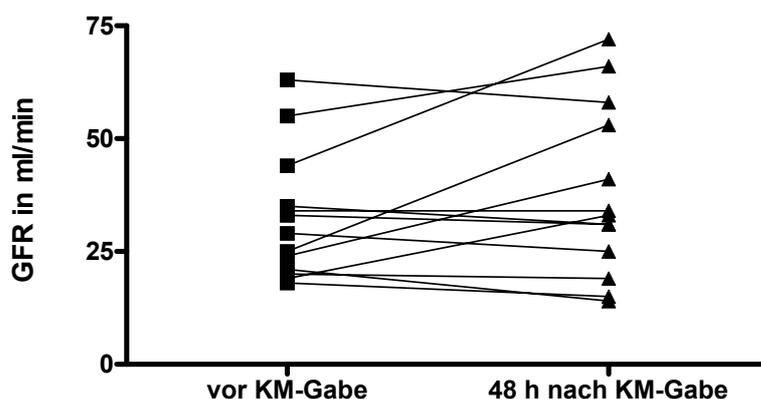
In dieser Gruppe beobachtet man bei 5 Patienten einen Anstieg, bei 7 Patienten einen Abfall und bei einem Patienten das Gleichbleiben der GFR (n=13).

Die Veränderungen der Glomerulären Filtrationsraten sind nicht signifikant ($p=0,1380$).

Tabelle 6: GFR/Cystatin C-Werte

| Pat.Nr. | sex | Geb.-Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | Cystatin C | | GFR | |
|---------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|------------|------|-----|----|
| | | | | | | | | T0 | T2 | T0 | T2 |
| 2 | m | 29.11.1936 | 67 | 168 | 95 | 2,1 | 120 | 2,85 | 1,87 | 19 | 33 |
| 6 | m | 12.02.1949 | 54 | 170 | 85 | 2 | 130 | 1,78 | 1,8 | 34 | 34 |
| 11 | m | 19.09.1940 | 63 | 179 | 85 | 2,1 | 100 | 2,32 | 1,56 | 24 | 41 |
| 12 | m | 06.10.1934 | 69 | 175 | 80 | 1,99 | 100 | 1,48 | 1,04 | 44 | 72 |
| 13 | m | 12.10.1945 | 58 | 172 | 100 | 2,19 | 100 | 1,26 | 1,09 | 55 | 66 |
| 19 | m | 30.08.1932 | 71 | 175 | 70 | 1,85 | 120 | 2,93 | 3,32 | 18 | 15 |
| 22 | w | 21.06.1924 | 80 | 155 | 63 | 1,65 | 100 | 1,83 | 1,92 | 33 | 31 |
| 23 | w | 14.02.1931 | 73 | 165 | 84 | 1,98 | 200 | 2,69 | 2,81 | 20 | 19 |
| 24 | m | 09.01.1941 | 63 | 180 | 78,5 | 1,99 | 144 | 2,61 | 3,57 | 21 | 14 |
| 40 | m | 24.08.1930 | 73 | 182 | 89,1 | 2,13 | 200 | 2,02 | 2,3 | 29 | 25 |
| 53 | m | 11.04.1930 | 73 | 178 | 92 | 2,13 | 500 | 2,29 | 1,3 | 25 | 53 |
| 54 | m | 16.04.1930 | 73 | 176 | 70 | 1,85 | 100 | 1,75 | 1,94 | 35 | 31 |
| 57 | m | 05.06.1934 | 70 | 179 | 79 | 1,98 | 400 | 1,14 | 1,21 | 63 | 58 |

GFR-Werte in der Theophyllin+Ubiquinon-Gruppe



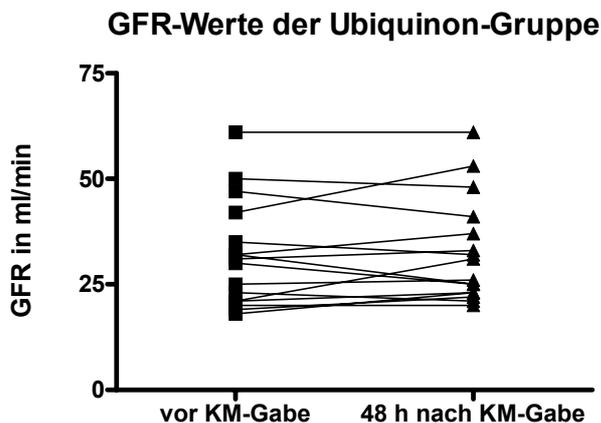
3.1.2. GFR/ Cystatin C-Werte für Gruppe Ubiquinon

Bei der Behandlungsgruppe 2, die nur mit Ubiquinon behandelt wurden, betrug die mittlere GFR vor der KM-Gabe $31,29 \pm 12,31$ ml/min. Am zweiten Tag nach der KM-Gabe zeigte sich ein Anstieg der mittleren GFR auf $32,76 \pm 12,02$ ml/min. Hier ergab sich bei 9 Patienten ein Anstieg, bei 6 Patienten ein Abfall und bei 2 Patienten keine Veränderung der GFR (n=17).

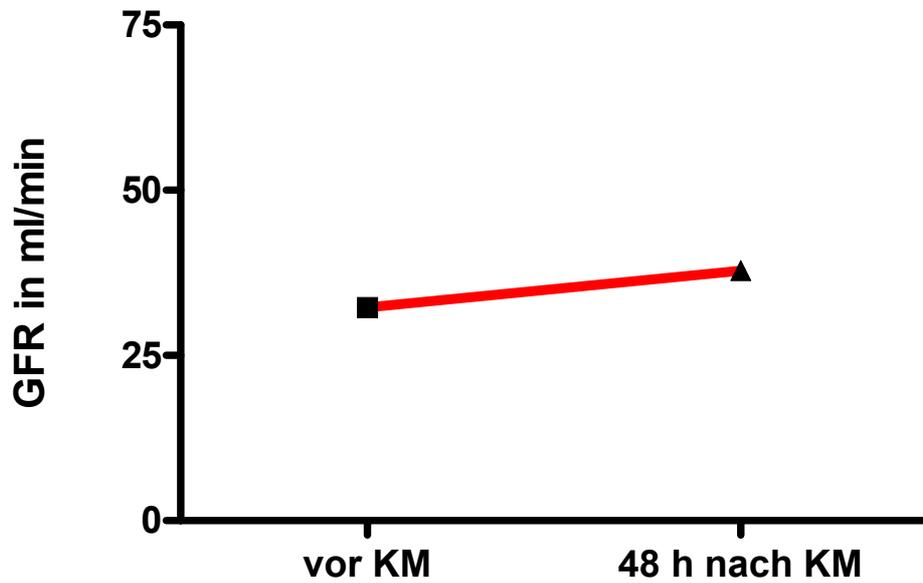
Auch in dieser Behandlungsgruppe lässt sich keine Signifikanz für die Veränderungen der GFR feststellen ($p=0,2943$).

Tabelle 7: GFR/ Cystatin C-Werte für Gruppe Ubiquinon

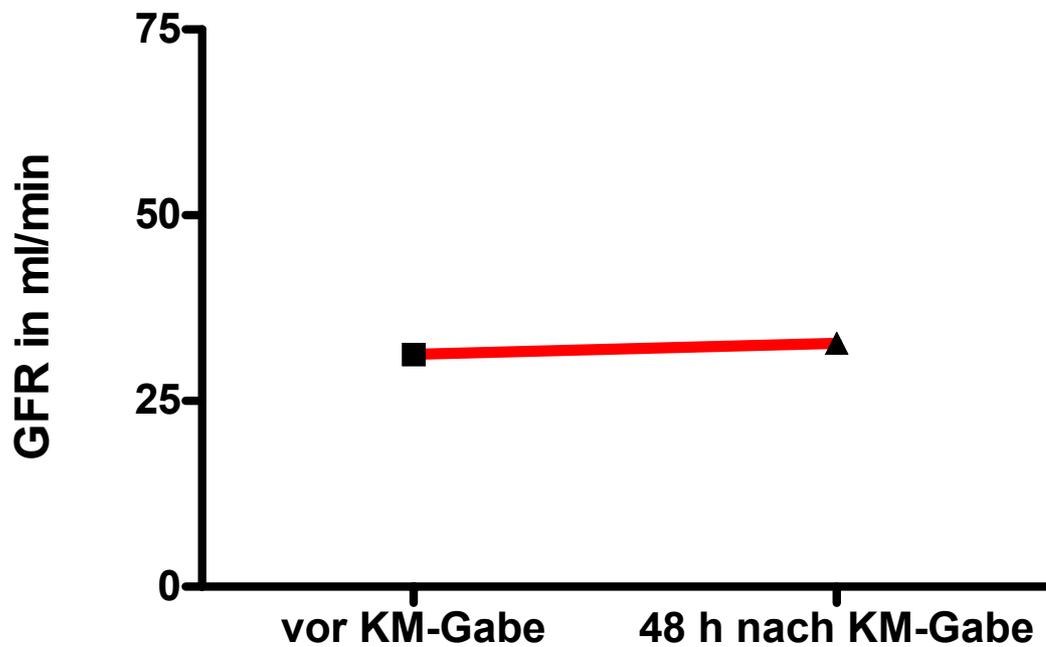
| Pat.Nr. | sex | Geb.-Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | Cystatin C | | GFR | |
|---------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|------------|------|-----|----|
| | | | | | | | | T0 | T2 | T0 | T2 |
| 4 | w | 20.05.1938 | 65 | 165 | 54 | 1,57 | 100 | 2,1 | 1,8 | 25 | 36 |
| 10 | m | 23.02.1935 | 68 | 155 | 95 | 2,02 | 300 | 2,02 | 2,31 | 30 | 25 |
| 14 | m | 13.12.1939 | 66 | 182 | 73 | 1,93 | 100 | 2,91 | 2,45 | 18 | 23 |
| 15 | m | 21.07.1924 | 79 | | 83 | | | 1,37 | 1,39 | 50 | 48 |
| 20 | w | 15.01.1920 | 84 | 170 | 80 | 1,97 | 80 | 2,61 | 1,95 | 21 | 31 |
| 26 | m | 10.11.1931 | 73 | 160 | 71,4 | 1,79 | 100 | 2,64 | 2,46 | 21 | 23 |
| 27 | m | 24.12.1923 | 81 | 170 | 75 | 1,96 | 100 | 1,42 | 1,58 | 47 | 41 |
| 30 | w | 18.11.1941 | 63 | 164 | 67,9 | 1,76 | 100 | 2,28 | 2,2 | 25 | 26 |
| 31 | m | 18.01.1947 | 57 | 169 | 89,9 | 2,06 | 100 | 2,84 | 2,55 | 19 | 22 |
| 32 | m | 27.03.1937 | 67 | 178 | 109 | 2,32 | 100 | 1,87 | 1,69 | 32 | 37 |
| 38 | m | 26.09.1933 | 71 | 170 | 65 | 1,75 | 150 | 2,46 | 2,61 | 23 | 21 |
| 42 | m | 14.09.1929 | 75 | 182 | 91 | 2,15 | 400 | 1,16 | 1,16 | 61 | 61 |
| 45 | m | 26.07.1964 | 39 | 178 | 109 | 2,32 | 300 | 1,95 | 1,83 | 31 | 33 |
| 46 | m | 22.07.1929 | 75 | 168 | 62,1 | 1,71 | 140 | 1,78 | 1,89 | 35 | 32 |
| 49 | m | 06.01.1922 | 82 | 166 | 90,7 | 2,05 | 200 | 1,54 | 1,3 | 42 | 53 |
| 58 | m | 02.06.1941 | 63 | 180 | 110 | 2,39 | 100 | 1,87 | 2,26 | 32 | 25 |
| 59 | m | 17.06.1948 | 56 | 180 | 99,2 | 2,23 | 200 | 2,63 | 2,73 | 20 | 20 |



GFR-Mittelwerte für Gruppe 1 Theophyllin und Ubiquinon



GFR-Mittelwerte für Gruppe 2 Ubiquinon



Der Unterschied der Glomerulären Filtrationsraten zwischen den Gruppen war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,88$).

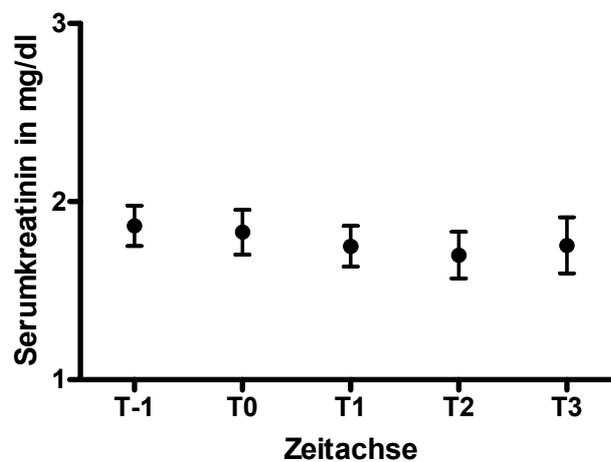
3.2.1. Kreatinin und Harnstoff-Werte für Gruppe Theophyllin und Ubiquinon

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten der Behandlungsgruppe 1 (Theophyllin und Ubiquinon) eine mittlere Serum-Kreatinin-Konzentration von $1,838 \pm 0,4908$ mg/dl auf. 48 Stunden nach der KM-Applikation zeigte sich eine mittlere Serum-Kreatinin-Konzentration von $1,638 \pm 0,4482$ mg/dl, $p=0,3309$.

Tabelle 8: Kreatinin-Werte

| Pat.Nr. | sex | Geb.-Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | Kreatinin | | | | |
|---------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|-----------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | | | T-1 | T0 | T1 | T2 | T3 |
| 2 | m | 29.11.1936 | 67 | 168 | 95 | 2,1 | 120 | 2,1 | 1,8 | 1,2 | 1,1 | 1,2 |
| 6 | m | 12.02.1949 | 54 | 170 | 85 | 2 | 130 | 1,5 | 1,6 | 1,5 | 1,4 | 1,7 |
| 11 | m | 19.09.1940 | 63 | 179 | 85 | 2,1 | 100 | 2,6 | 2,7 | 2,5 | 1,9 | 1,5 |
| 12 | m | 06.10.1934 | 69 | 175 | 80 | 1,99 | 100 | 1,5 | 1,8 | 1,5 | 1,2 | 1,1 |
| 13 | m | 12.10.1945 | 58 | 172 | 100 | 2,19 | 100 | 1,6 | 1,7 | 1,7 | 1,5 | 1,7 |
| 19 | m | 30.08.1932 | 71 | 175 | 70 | 1,85 | 120 | 2,7 | 2,7 | 2,3 | 2 | 1,9 |
| 22 | w | 21.06.1924 | 80 | 155 | 63 | 1,65 | 100 | 1,6 | 1,3 | 1,5 | 1,4 | 1,5 |
| 23 | w | 14.02.1931 | 73 | 165 | 84 | 1,98 | 200 | 1,7 | 1,5 | 1,5 | 1,7 | 1,6 |
| 24 | m | 09.01.1941 | 63 | 180 | 78,5 | 1,99 | 144 | 2,4 | 2,5 | 2,5 | 2,8 | 2,8 |
| 40 | m | 24.08.1930 | 73 | 182 | 89,1 | 2,13 | 200 | 1,8 | 1,7 | 2,1 | 1,9 | e |
| 53 | m | 11.04.1930 | 73 | 178 | 92 | 2,13 | 500 | 1,8 | 1,8 | 1,5 | 1,3 | e |
| 54 | m | 16.04.1930 | 73 | 176 | 70 | 1,85 | 100 | 1,6 | 1,6 | 1,6 | 1,7 | 1,7 |
| 57 | m | 05.06.1934 | 70 | 179 | 79 | 1,98 | 400 | 1,4 | 1,2 | 1,3 | 1,4 | e |

zeitlicher Verlauf des Serumkreatinins in Gruppe 1 Theophyllin und Ubiquinon



Zum Zeitpunkt T0, sprich vor der KM-Gabe, lagen die mittleren Serum-Harnstoff-Werte bei $85,69 \pm 38,27$ mg/dl und zum Zeitpunkt T2 bei $81,00 \pm 38,49$ mg/dl, $p=0,5918$.

Tabelle 9: Harnstoff-Werte

| Pat.Nr. | sex | Geb.-Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | Harnstoff | | | | |
|---------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|-----------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | | | T-1 | T0 | T1 | T2 | T3 |
| 2 | m | 29.11.1936 | 67 | 168 | 95 | 2,1 | 120 | 96 | 98 | 61 | 55 | 47 |
| 6 | m | 12.02.1949 | 54 | 170 | 85 | 2 | 130 | 71 | 79 | 76 | 62 | 77 |
| 11 | m | 19.09.1940 | 63 | 179 | 85 | 2,1 | 100 | 101 | 108 | 124 | 94 | 62 |
| 12 | m | 06.10.1934 | 69 | 175 | 80 | 1,99 | 100 | 45 | 57 | 79 | 61 | 46 |
| 13 | m | 12.10.1945 | 58 | 172 | 100 | 2,19 | 100 | n.a. | 50 | 52 | 52 | 66 |
| 18 | m | 13.02.1924 | 79 | 168 | 73 | 1,8 | 200 | 106 | 100 | v | v | v |
| 19 | m | 30.08.1932 | 71 | 175 | 70 | 1,85 | 120 | 130 | 133 | 145 | 190 | 189 |
| 22 | w | 21.06.1924 | 80 | 155 | 63 | 1,65 | 100 | 76 | 64 | 58 | 64 | 64 |
| 23 | w | 14.02.1931 | 73 | 165 | 84 | 1,98 | 200 | 150 | 154 | 107 | 114 | 130 |
| 24 | m | 09.01.1941 | 63 | 180 | 78,5 | 1,99 | 144 | 72 | 68 | 71 | 90 | 84 |
| 40 | m | 24.08.1930 | 73 | 182 | 89,1 | 2,13 | 200 | 70 | 67 | 84 | 82 | e |
| 53 | m | 11.04.1930 | 73 | 178 | 92 | 2,13 | 500 | 146 | 142 | 102 | 82 | e |
| 54 | m | 16.04.1930 | 73 | 176 | 70 | 1,85 | 100 | 60 | 64 | 59 | 69 | 79 |
| 57 | m | 05.06.1934 | 70 | 179 | 79 | 1,98 | 400 | 49 | 30 | 29 | 38 | e |

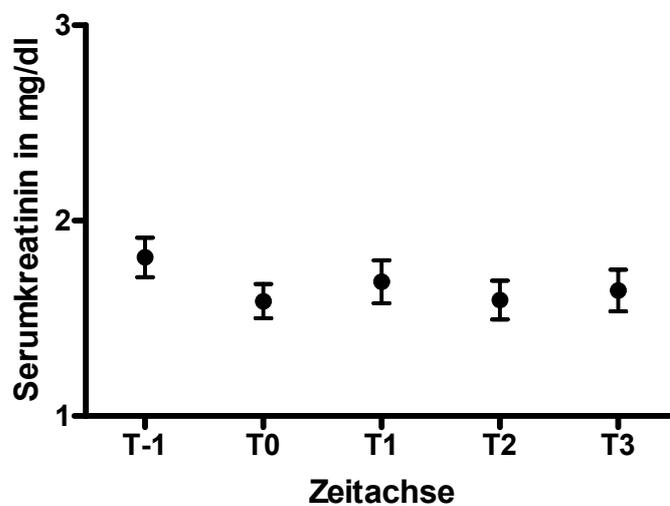
3.2.2. Kreatinin und Harnstoff-Werte für Gruppe Ubiquinon

Die Patienten in Gruppe 2 (Ubiquinon) wiesen zu Studienbeginn eine mittlere Serum-Kreatinin-Konzentration von $1,556 \pm 0,3464$ mg/dl auf. Sie zeigten am Tag 2 der Untersuchung eine mittlere Serum-Konzentration von $1,594 \pm 0,3974$ mg/dl, $p=0,5874$.

Tabelle 10: Kreatinin-Werte

| Pat.Nr. | sex | Geb.-Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | Kreatinin | | | | |
|---------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|-----------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | | | T-1 | T0 | T1 | T2 | T3 |
| 4 | w | 20.05.1938 | 65 | 165 | 54 | 1,57 | 100 | 2,9 | 1,8 | 1,4 | 1,3 | 1,5 |
| 10 | m | 23.02.1935 | 68 | 155 | 95 | 2,02 | 300 | 2 | 1,7 | 2,3 | 2,1 | |
| 14 | m | 13.12.1939 | 66 | 182 | 73 | 1,93 | 100 | 1,7 | 1,7 | 1,5 | 1,3 | 1,3 |
| 15 | m | 21.07.1924 | 79 | | 83 | | | 1,5 | 1,2 | 1,3 | 1,1 | 1,3 |
| 20 | w | 15.01.1920 | 84 | 170 | 80 | 1,97 | 80 | 1,8 | 1,7 | 1,6 | 1,7 | 1,8 |
| 26 | m | 10.11.1931 | 73 | 160 | 71,4 | 1,79 | 100 | 2 | 2,1 | 2,5 | | 1,9 |
| 27 | m | 24.12.1923 | 81 | 170 | 75 | 1,96 | 100 | 1,5 | 1,3 | 1,2 | 1,3 | 1,3 |
| 30 | w | 18.11.1941 | 63 | 164 | 67,9 | 1,76 | 100 | 1,7 | 1,5 | | 1,7 | 1,6 |
| 31 | m | 18.01.1947 | 57 | 169 | 89,9 | 2,06 | 100 | 2,1 | 1,9 | 1,8 | 1,8 | 1,8 |
| 32 | m | 27.03.1937 | 67 | 178 | 109 | 2,32 | 100 | 1,4 | 1,3 | 1,2 | 1,1 | 1,2 |
| 38 | m | 26.09.1933 | 71 | 170 | 65 | 1,75 | 150 | 1,7 | 1,5 | 1,9 | 1,8 | 1,8 |
| 42 | m | 14.09.1929 | 75 | 182 | 91 | 2,15 | 400 | 1,4 | 1 | 1,2 | 1,2 | |
| 45 | m | 26.07.1964 | 39 | 178 | 109 | 2,32 | 300 | 1,8 | 1,3 | 1,6 | 1,6 | |
| 46 | m | 22.07.1929 | 75 | 168 | 62,1 | 1,71 | 140 | 1,5 | 1,4 | 1,7 | 1,7 | 1,5 |
| 49 | m | 06.01.1922 | 82 | 166 | 90,7 | 2,05 | 200 | 1,5 | 1,5 | 1,6 | 1,8 | 1,6 |
| 58 | m | 02.06.1941 | 63 | 180 | 110 | 2,39 | 100 | 1,7 | 1,6 | 1,6 | 1,4 | 1,6 |
| 59 | m | 17.06.1948 | 56 | 180 | 99,2 | 2,23 | 200 | 2,6 | 2,5 | 2,6 | 2,6 | 2,8 |

zeitlicher Verlauf des Serumkreatinins in Gruppe 2 Ubiquinon



Der mittlere Serum-Harnstoff lag bei Studienbeginn in Gruppe 2 bei $79,88 \pm 30,41$ mg/dl. 48 Stunden später lagen die Werte im Mittel bei $74,25 \pm 34,21$ mg/dl, $p=0,3589$.

Tabelle 11: Harnstoff-Werte

| Pat.Nr. | sex | Geb.-Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | Harnstoff | | | | |
|---------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|-----------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | | | T-1 | T0 | T1 | T2 | T3 |
| 4 | w | 20.05.1938 | 65 | 165 | 54 | 1,57 | 100 | 166 | 133 | 87 | 78 | 69 |
| 10 | m | 23.02.1935 | 68 | 155 | 95 | 2,02 | 300 | 60 | 57 | 63 | 66 | |
| 14 | m | 13.12.1939 | 66 | 182 | 73 | 1,93 | 100 | 55 | 70 | 47 | 34 | 38 |
| 15 | m | 21.07.1924 | 79 | | 83 | | | 54 | 46 | 40 | 33 | 33 |
| 20 | w | 15.01.1920 | 84 | 170 | 80 | 1,97 | 80 | 73 | 69 | 63 | 60 | 61 |
| 26 | m | 10.11.1931 | 73 | 160 | 71,4 | 1,79 | 100 | 124 | 116 | 185 | | 101 |
| 27 | m | 24.12.1923 | 81 | 170 | 75 | 1,96 | 100 | 48 | 48 | 47 | 48 | 45 |
| 30 | w | 18.11.1941 | 63 | 164 | 67,9 | 1,76 | 100 | 118 | 101 | | 88 | 82 |
| 31 | m | 18.01.1947 | 57 | 169 | 89,9 | 2,06 | 100 | 105 | 86 | 82 | 84 | 84 |
| 32 | m | 27.03.1937 | 67 | 178 | 109 | 2,32 | 100 | 110 | 75 | 56 | 42 | 39 |
| 38 | m | 26.09.1933 | 71 | 170 | 65 | 1,75 | 150 | 72 | 70 | 88 | 93 | 81 |
| 42 | m | 14.09.1929 | 75 | 182 | 91 | 2,15 | 400 | 58 | 37 | 34 | 36 | |
| 45 | m | 26.07.1964 | 39 | 178 | 109 | 2,32 | 300 | 96 | 75 | 77 | 92 | |
| 46 | m | 22.07.1929 | 75 | 168 | 62,1 | 1,71 | 140 | 134 | 138 | 140 | 155 | 138 |
| 49 | m | 06.01.1922 | 82 | 166 | 90,7 | 2,05 | 200 | 61 | 57 | 62 | 84 | 71 |
| 58 | m | 02.06.1941 | 63 | 180 | 110 | 2,39 | 100 | 105 | 98 | 84 | 65 | 80 |
| 59 | m | 17.06.1948 | 56 | 180 | 99,2 | 2,23 | 200 | 120 | 118 | 102 | 130 | 112 |

3.3. Urinwerte

3.3.1. Urinwerte für Gruppe Theophyllin und Ubiquinon

Die Urin-Natrium-Werte der Gruppe 1 zeigten keine signifikante Veränderung während der Behandlung, $p=0,6152$. Der Mittelwert vor der Untersuchung lag bei $77,40 \pm 36,07$ mmol/l zwei Tage später bei $71,40 \pm 37,32$ mmol/l.

Für das Urin-Albumin dieser Gruppe ergaben sich folgende Ergebnisse: Die Patienten wiesen einen mittleren Wert am Tag 0 von $120,4 \pm 240,1$ mg/l und am Tag 2 von $73,43 \pm 141,3$ mg/l auf. Der p-Wert liegt hier bei $p=0,2021$.

Tabelle 12: Urin-Natrium und Urin-Albumin

| Pat.Nr. | sex | Geb.-Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | U-Natrium | | U-Albumin | |
|---------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|-----------|------|-----------|------|
| | | | | | | | | T0 | T2 | T0 | T2 |
| 2 | m | 29.11.1936 | 67 | 168 | 95 | 2,1 | 120 | 59 | 73 | 6 | 3 |
| 6 | m | 12.02.1949 | 54 | 170 | 85 | 2 | 130 | 38 | 104 | 4,6 | 59,6 |
| 11 | m | 19.09.1940 | 63 | 179 | 85 | 2,1 | 100 | 91 | | 48,7 | |
| 12 | m | 06.10.1934 | 69 | 175 | 80 | 1,99 | 100 | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| 13 | m | 12.10.1945 | 58 | 172 | 100 | 2,19 | 100 | 106 | 119 | 12,5 | 2,26 |
| 19 | m | 30.08.1932 | 71 | 175 | 70 | 1,85 | 120 | 12 | 8 | 50,9 | 32,3 |
| 22 | w | 21.06.1924 | 80 | 155 | 63 | 1,65 | 100 | 76 | 59 | 18,8 | 2,26 |
| 23 | w | 14.02.1931 | 73 | 165 | 84 | 1,98 | 200 | 81 | 48 | 735 | 460 |
| 24 | m | 09.01.1941 | 63 | 180 | 78,5 | 1,99 | 144 | 90 | 32 | 346 | 128 |
| 40 | m | 24.08.1930 | 73 | 182 | 89,1 | 2,13 | 200 | 93 | 56 | 2,26 | 2,26 |
| 53 | m | 11.04.1930 | 73 | 178 | 92 | 2,13 | 500 | 76 | 101 | 24,7 | 30,4 |
| 54 | m | 16.04.1930 | 73 | 176 | 70 | 1,85 | 100 | 90 | | 2630 | |
| 57 | m | 05.06.1934 | 70 | 179 | 79 | 1,98 | 400 | 143 | 114 | 3,46 | 14,2 |

Im Falle der erhobenen alpha-1- und beta 2-Mikroglobuline präsentierten die Patienten vor der Kontrastmitteluntersuchung einen mittleren Wert bei den alpha-1-MG von $43,70 \pm 54,67 \mu\text{g/ml}$ und zwei Tage nach der Untersuchung einen Wert von $40,78 \pm 53,70 \mu\text{g/ml}$, auch hier ergab sich keine signifikante Veränderung bei einem p-Wert von 0,8594.

Für den Messwert des beta-2-MG ergab sich folgendes: Mittelwert am Tag 0 von $2,872 \pm 7,570 \text{ mg/l}$ und am Tag 2 von $2,800 \pm 8,001 \text{ mg/l}$, $p=0,8722$.

Tabelle 13: Urin-alpha-1-/ beta-2-Mikroglobulin

| Pat.Nr. | sex | Geb.-Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | alpha 1-MG | | beta 2-MG | |
|---------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|------------|------|-----------|------|
| | | | | | | | | T0 | T2 | T0 | T2 |
| 2 | m | 29.11.1936 | 67 | 168 | 95 | 2,1 | 120 | 1,1 | 2,1 | <0,1 | 0,3 |
| 6 | m | 12.02.1949 | 54 | 170 | 85 | 2 | 130 | 29,4 | 33,6 | 1,1 | 0,8 |
| 11 | m | 19.09.1940 | 63 | 179 | 85 | 2,1 | 100 | n.a. | 49,2 | 0,1 | 0,1 |
| 12 | m | 06.10.1934 | 69 | 175 | 80 | 1,99 | 100 | n.a. | n.a. | n.a. | n.a. |
| 13 | m | 12.10.1945 | 58 | 172 | 100 | 2,19 | 100 | 8,4 | 4 | 0,2 | 0,1 |
| 19 | m | 30.08.1932 | 71 | 175 | 70 | 1,85 | 120 | 141 | 145 | 1,2 | 1,2 |
| 22 | w | 21.06.1924 | 80 | 155 | 63 | 1,65 | 100 | 6,5 | 10,9 | <0,1 | 0,3 |
| 23 | w | 14.02.1931 | 73 | 165 | 84 | 1,98 | 200 | 0,6 | n.a. | 29,7 | n.a. |
| 24 | m | 09.01.1941 | 63 | 180 | 78,5 | 1,99 | 144 | 45,6 | 134 | 1,2 | 0,4 |
| 40 | m | 24.08.1930 | 73 | 182 | 89,1 | 2,13 | 200 | 0,1 | <0,1 | 25,6 | 26,9 |
| 53 | m | 11.04.1930 | 73 | 178 | 92 | 2,13 | 500 | 49,6 | 40,1 | 0,1 | <0,1 |
| 54 | m | 16.04.1930 | 73 | 176 | 70 | 1,85 | 100 | 143 | 19,9 | >1,2 | 0,5 |
| 57 | m | 05.06.1934 | 70 | 179 | 79 | 1,98 | 400 | 12,3 | 18,1 | 0,2 | <0,1 |

3.2. Urinwerte für Gruppe Ubiquinon

Die gemessenen Urinwerte zeigten für das U-Natrium folgendes Bild: Tag 0 lag der Mittelwert bei $84,15 \pm 41,37$ mmol/l und am Tag bei $77,00 \pm 36,16$ mmol/l, $p=0,5440$.

Das U-Albumin verhielt sich wie folgt, der Mittelwert zum Zeitpunkt der Untersuchung befand sich bei $296,2 \pm 569,7$ mg/l und zwei Tage später bei $515,3 \pm 1094$ mg/l, $p=0,4789$.

Tabelle 14: Urin-Natrium und Urin-Albumin

| Pat.Nr. | sex | Geb.-Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | U-Natrium | | U-Albumin | |
|---------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|-----------|-----|-----------|------|
| | | | | | | | | T0 | T2 | T0 | T2 |
| 4 | w | 20.05.1938 | 65 | 165 | 54 | 1,57 | 100 | | | | |
| 10 | m | 23.02.1935 | 68 | 155 | 95 | 2,02 | 300 | | 60 | 666 | 371 |
| 14 | m | 13.12.1939 | 66 | 182 | 73 | 1,93 | 100 | 31 | 55 | 206 | 4030 |
| 15 | m | 21.07.1924 | 79 | | 83 | | | 69 | 64 | 2,26 | 2,26 |
| 20 | w | 15.01.1920 | 84 | 170 | 80 | 1,97 | 80 | 86 | | 35,2 | |
| 26 | m | 10.11.1931 | 73 | 160 | 71,4 | 1,79 | 100 | 66 | 90 | 20 | 14 |
| 27 | m | 24.12.1923 | 81 | 170 | 75 | 1,96 | 100 | 68 | 60 | 3,42 | 2,47 |
| 30 | w | 18.11.1941 | 63 | 164 | 67,9 | 1,76 | 100 | 44 | 55 | 3,92 | 2,97 |
| 31 | m | 18.01.1947 | 57 | 169 | 89,9 | 2,06 | 100 | 99 | 123 | 2010 | 616 |
| 32 | m | 27.03.1937 | 67 | 178 | 109 | 2,32 | 100 | | | | |
| 38 | m | 26.09.1933 | 71 | 170 | 65 | 1,75 | 150 | 133 | 55 | 98,9 | 49,4 |
| 42 | m | 14.09.1929 | 75 | 182 | 91 | 2,15 | 400 | 93 | 159 | 2,26 | 16,2 |
| 45 | m | 26.07.1964 | 39 | 178 | 109 | 2,32 | 300 | 106 | 62 | 23,5 | 23 |
| 46 | m | 22.07.1929 | 75 | 168 | 62,1 | 1,71 | 140 | 18 | 24 | 12,6 | 39,1 |
| 49 | m | 06.01.1922 | 82 | 166 | 90,7 | 2,05 | 200 | 169 | 106 | 24,8 | 43,4 |
| 58 | m | 02.06.1941 | 63 | 180 | 110 | 2,39 | 100 | 106 | 53 | 128 | 494 |
| 59 | m | 17.06.1948 | 56 | 180 | 99,2 | 2,23 | 200 | 92 | 95 | 945 | 1510 |

Die Werte für das alpha-1-MG lagen bei T0 bei $64,48 \pm 78,39$ µg/ml und am T2 bei $58,10 \pm 55,15$ µg/ml, $p=0,6461$.

Die erfassten Mittelwerte für das beta-2-MG befanden sich am Tag 0 der Untersuchung bei $0,6429 \pm 0,5229$ mg/l und am Tag 2 bei $0,5357 \pm 0,5300$ mg/l, $p=0,3194$.

Tabelle 15: Urin-alpha-1-/ beta-2-Mikroglobulin

| Pat.Nr | sex | Geb.Datum | Alter | Größe | Gewicht | KO | KM-Menge | Alpha 1-MG | | Beta 2-MG | |
|--------|-----|------------|-------|-------|---------|------|----------|------------|------|-----------|-------|
| | | | | | | | | T0 | T2 | T0 | T2 |
| 4 | w | 20.05.1938 | 65 | 165 | 54 | 1,57 | 100 | | | | |
| 10 | m | 23.02.1935 | 68 | 155 | 95 | 2,02 | 300 | 44,3 | | 1,2 | 1,2 |
| 14 | m | 13.12.1939 | 66 | 182 | 73 | 1,93 | 100 | 166 | 119 | 0,1 | 0,2 |
| 15 | m | 21.07.1924 | 79 | | 83 | | | 11,5 | 5,4 | 0,5 | 0,1 |
| 20 | w | 15.01.1920 | 84 | 170 | 80 | 1,97 | 80 | 21,4 | | | |
| 26 | m | 10.11.1931 | 73 | 160 | 71,4 | 1,79 | 100 | 10,4 | 36,7 | 0,6 | >1,2 |
| 27 | m | 24.12.1923 | 81 | 170 | 75 | 1,96 | 100 | 11,7 | 11,3 | <0,1 | <0,1 |
| 30 | w | 18.11.1941 | 63 | 164 | 67,9 | 1,76 | 100 | 15 | 14,1 | <0,1 | 0,1 |
| 31 | m | 18.01.1947 | 57 | 169 | 89,9 | 2,06 | 100 | 249 | 129 | >1,2 | >1,2 |
| 32 | m | 27.03.1937 | 67 | 178 | 109 | 2,32 | 100 | | | | |
| 38 | m | 26.09.1933 | 71 | 170 | 65 | 1,75 | 150 | 164 | 137 | >1,2 | 0,6 |
| 42 | m | 14.09.1929 | 75 | 182 | 91 | 2,15 | 400 | 11,9 | 21,1 | 0,2 | 0,1 |
| 45 | m | 26.07.1964 | 39 | 178 | 109 | 2,32 | 300 | <4,0 | <4,0 | <0,1 | <0,1 |
| 46 | m | 22.07.1929 | 75 | 168 | 62,1 | 1,71 | 140 | 22 | 28,2 | 0,1 | <0,1 |
| 49 | m | 06.01.1922 | 82 | 166 | 90,7 | 2,05 | 200 | 66 | 48,8 | >1,2 | <0,1 |
| 58 | m | 02.06.1941 | 63 | 180 | 110 | 2,39 | 100 | 48,9 | 152 | >1,2 | >1,2+ |
| 59 | m | 17.06.1948 | 56 | 180 | 99,2 | 2,23 | 200 | 57,9 | 48,7 | >1,2 | >1,2+ |

Legende siehe unter 6.1. verwendete Abkürzungen

3.4. Verlauf der Q10-Spiegel im Blut

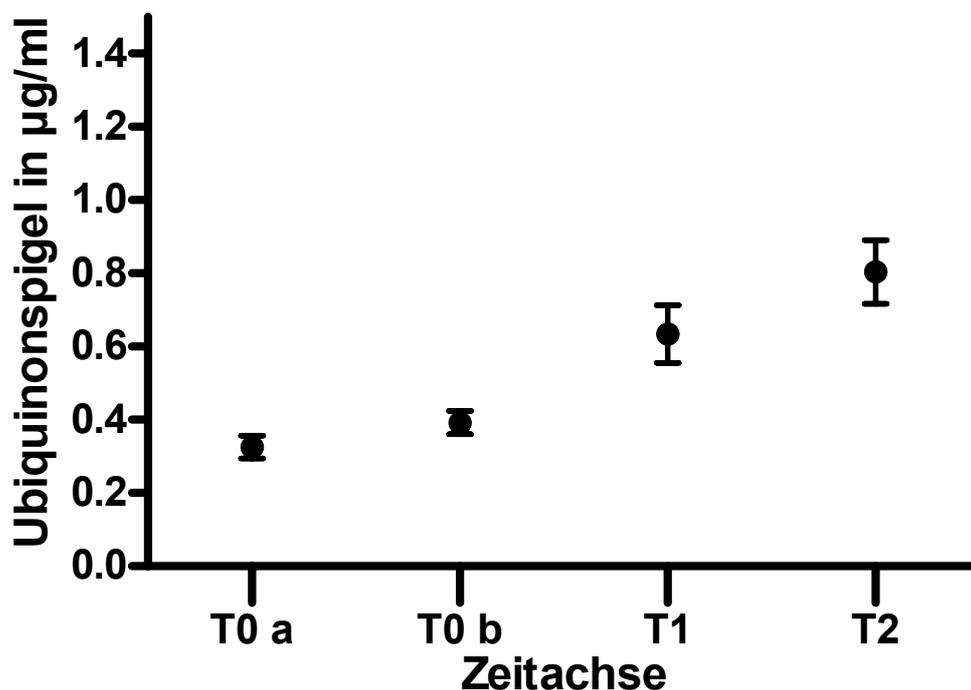
Tabelle 17: Verlauf der Blutspiegel

| Pat. | Untersuchungstag T0 Ubiquinon-Spiegel | | T 1 Ubiquinon- Tagesspiegel | T2 Ubiquinon- Tagesspiegel |
|------|--|--------|-----------------------------------|----------------------------------|
| | morgens | abends | | |
| 10 | 0,52 | 0,51 | 0,61 | 1,17 |
| 11 | 0,21 | 0,13 | 0,19 | nn |
| 12 | 0,44 | 0,51 | 0,54 | 0,54 |
| 13 | 0,13 | 0,16 | 0,21 | 0,24 |
| 14 | 0,25 | 0,04 | 0,22 | 0,3 |
| 15 | 0,3 | 0,4 | 1,1 | 1 |
| 19 | nn | 0,48 | 0,61 | 0,35 |
| 20 | 0,4 | 0,58 | 1,8 | 1,9 |
| 22 | 0,3 | 0,49 | 0,53 | 0,97 |
| 23 | 0,3 | 0,39 | 0,88 | 1,39 |
| 24 | 0,51 | 0,54 | 0,91 | 1,48 |
| 26 | 0,73 | 0,42 | 0,95 | 0,68 |
| 27 | 0,4 | 0,67 | 1,2 | 1,1 |
| 30 | 0,23 | 0,32 | 0,29 | 0,57 |
| 31 | 0,23 | 0,56 | 0,5 | 0,65 |
| 32 | nn | 0,21 | 0,38 | 0,49 |
| 38 | 0,33 | 0,3 | 0,86 | 0,7 |
| 40 | 0,17 | 0,54 | 0,37 | 0,67 |
| 42 | 0,66 | 0,6 | 1,45 | 1,4 |
| 45 | 0,22 | 0,34 | 0,85 | 0,56 |
| 46 | 0,12 | 0,29 | 0,2 | 0,35 |
| 49 | 0,33 | 0,39 | 0,56 | 0,63 |
| 53 | 0,3 | 0,24 | 0,19 | 0,26 |
| 54 | 0,33 | 0,6 | 0,44 | 1,33 |
| 57 | 0,22 | 0,18 | 0,34 | 0,46 |
| 58 | 0,15 | 0,24 | 0,34 | 0,51 |
| 59 | 0,36 | 0,46 | 0,62 | 1,2 |

Legende:

nn nicht detektierbar

zeitlicher Verlauf der Ubiquinon-Spiegel



Legende:

T0a = Ubiquinonspiegel am Tag der Untersuchung vor KM-Gabe vor der Ubiquinon-Gabe, i.d.R. morgens

T0b = Ubiquinonspiegel am Tag der Untersuchung nach KM-Gabe unter Ubiquinon-Gabe, i.d.R. abends

T1 = am Tag 1 nach der Kontrastmitteluntersuchung, i.d.R. morgens

T2 = am Tag 2 nach der Kontrastmitteluntersuchung, i.d.R. morgens

Im Laufe der Untersuchung lies sich im Rahmen der Substitution von Ubiquinon ein signifikanter Anstieg des gemessenen Serumspiegels nachweisen. Der Mittelwert des Serumspiegels am Tag der KM-Untersuchung vor Beginn der Einnahme von Ubiquinon bei $0,3304 \pm 0,1555 \mu\text{g/ml}$ (N=24) und am Tag zwei bei $0,8358 \pm 0,4479 \mu\text{g/ml}$ (N=24), $p < 0.0001$.

4. Diskussion

Im Rahmen klinischer Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko zeigen, eine Kontrastmittelneuropathie (KMN) zu entwickeln (86, 127, 2, 26, 104, 136, 146, 148). Um die Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KMN tragen, vor einer weiteren Verschlechterung ihrer Nierenfunktion zu bewahren, wird zur Zeit im klinischen Alltag eine ausreichende Hydratation als Goldstandard durchgeführt (21, 17, 32, 9, 136, 148). Im Rahmen dieser Maßnahme werden normalerweise 1-2l 0,9% NaCl-Lösung mehrere Stunden vor der geplanten Untersuchung intravasal und oder oral zugeführt.

Bei Patienten mit zum Beispiel eingeschränkter Pumpfunktion des Herzens oder einer anderen Grunderkrankung, die zu einer Störung des Gesamtwasserhaushaltes im Sinne einer Volumenüberladung führen, ist es oftmals schwierig eine ausreichende Prähydratation durchzuführen. Im Rahmen dieser genannten Problematik fehlen bislang etablierte Konzepte, die eine mögliche Richtung einer Behandlungsoption weisen könnten. Somit wurde im Rahmen dieser vorliegenden klinischen Studie eine Präventionsmöglichkeit einer kontrastmittelinduzierten Nierenschädigung durch das Antioxidanz Ubiquinon (Coenzym Q10) bzw. durch die Kombination von Ubiquinon und Theophyllin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Volumenüberladung bei zum Beispiel nephrotischem Syndrom, Herzinsuffizienz und/oder Leberinsuffizienz untersucht.

In welcher Weise das jodhaltige Kontrastmittel (KM) die Nieren in ihrer Funktion beeinflusst ist bisher unklar. Aber die bisherige Datenlage erlaubt eine Einteilung in drei verschiedene Pathomechanismen: 1.) Einfluss auf die renale Hämodynamik, 2.) direkte Tubulustoxizität sowie 3.) oxidative Schädigung.

Im Mittelpunkt der Schädigung im Rahmen des Einflusses auf die renale Hämodynamik steht die Vasokonstriktion des Vas afferens sowie einer Störung der mesangialen Kontraktion, die zu einer Verminderung der GFR führen (36,37,38,39). Das KM führt über eine Hydrolyse zu einem erhöhten ATP-Verbrauch und somit zu einem ansteigenden Adenosin-Spiegel. Dieses vermehrte Adenosin wird als Hauptschuldiger für die auftretende Vasokonstriktion verantwortlich gemacht (57, 3, 77). In verschiedenen tierexperimentellen und klinischen Studien konnte gezeigt

werden, dass es durch Anwendung spezifischer Adenosin-A1-Rezeptor-Antagonisten oder unspezifischer Adenosin-Antagonisten, wie Theophyllin, zu einer Verhinderung des Abfalls der GFR bzw. des RBF nach KM-Gabe kam (33, 31, 30).

Des Weiteren erhalten die radikalischen Sauerstoffspezies im Hinblick auf die Pathogenese der KMN immer mehr Aufmerksamkeit. Es konnte an mehreren Modellen gezeigt werden, dass das KM die Membranen der Niere durch v.a. Lipidperoxidation schädigt (5, 117, 162). Auch sogenannte anaphylaktoide Reaktionen bei denen durch v.a. Komplementaktivierung über C3a/C5a und die daraus folgenden Chemotaxis von Leukocyten und Granulocyten reaktive Sauerstoffspezies entstehen, spielen eine Rolle (42).

In der nun durchgeführten Studie wurden die Patienten in zwei verschiedenen Regimen behandelt und verglichen:

Die Patienten in **Gruppe 1** erhielten 300 mg Ubiquinon (120 Tropfen) täglich verteilt auf 3 Dosen à 40 Tropfen, erstmals ca. 4 Std. vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) und bis 2 Tage danach (Tag 2) und zusätzlich 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) 5 mg/kg KG Theophyllin intravenös als Kurzinfusion über ca. 30 Minuten.

Die in **Gruppe 2** behandelten Patienten erhielten 300 mg Ubiquinon (120 Tropfen) täglich verteilt auf 3 Dosen à 40 Tropfen, erstmals ca. 4 Std. vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) und bis 2 Tage danach (Tag 2) und zusätzlich 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) 100 ml NaCl 0,9% intravenös.

Unter diesen Bedingungen wurde bei den Patienten am Tag der Untersuchung und zwei Tage danach die GFR mittels der Cystatin-C-Bestimmung im Serum ermittelt. Die Patienten in Gruppe 1, die eine Kombination aus Theophyllin und Ubiquinon erhielten, zeigten vor der Kontrastmittel (KM)-Gabe eine mittlere Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von $32,31 \pm 14,14$ ml/min. Am zweiten Tag der Untersuchung (T2), sprich 48 Stunden nach der KM-Gabe, zeigte sich ein Anstieg der mittleren GFR auf $37,85 \pm 19,03$ ml/min.

In dieser Gruppe beobachtet man bei 5 Patienten einen Anstieg, bei 7 Patienten einen Abfall und bei einem Patienten das Gleichbleiben der GFR (n=13).

Die Veränderungen der Glomerulären Filtrationsraten sind nicht signifikant ($p=0,1380$).

Im Rahmen ihrer diagnostischen Maßnahme erhielten die Patienten der Gruppe 1 durchschnittlich $178,0 \pm 127,3$ ml Kontrastmittel.

Bei der Behandlungsgruppe 2, die nur mit Ubiquinon behandelt wurden, betrug die mittlere GFR vor der KM-Gabe $31,29 \pm 12,31$ ml/min. Am zweiten Tag nach der KM-Gabe zeigte sich ein Anstieg der mittleren GFR auf $32,76 \pm 12,02$ ml/min. Hier ergab sich bei 9 Patienten ein Anstieg, bei 6 Patienten ein Abfall und bei 2 Patienten keine Veränderung der GFR (n=17).

Auch in dieser Behandlungsgruppe lässt sich keine Signifikanz für die Veränderungen der GFR feststellen ($p=0,2943$).

Bei den Untersuchungen, die bei den Patienten der Gruppe 2 durchgeführt wurden, erhielten die Patienten durchschnittlich $160,6 \pm 95,11$ ml Kontrastmittel.

4.1. Nierenfunktion

Im Rahmen der Kontrolle der Nierenfunktion wurden das Kreatinin und der Harnstoff aus dem Serum bestimmt. Des weiteren wurden aus dem Urin jeweils am Tag 0 und Tag 2 der Studie Urin-Natrium, Urin-Albumin und alpha-1-Mikroglobulin sowie beta-2-Mikroglobulin abgenommen.

Die Werte für das Urinalbumin lagen bei den Patienten der Gruppe 1 über dem oberen Grenzwert, die für eine gestörte glomeruläre Permeabilität durch einen defekten glomerulären Filter spricht, am Tag 0 bei $120,4 \pm 240,1$ mg/l und am Tag 2 bei $73,43 \pm 141,3$ mg/l auf (Referenzbereich: bis 20mg/l). Der p-Wert liegt hier bei $p=0,2021$. Diese nicht-signifikante Veränderung spricht dafür, dass durch die Kontrastmittelbelastung unter der Behandlung keine weitere Belastung für die Niere stattgefunden hat.

In Gruppe 2 verhalten sich die Werte und der Verlauf des Urin-Albumins ähnlich. Hier lagen die Werte am Tag 0 bei $296,2 \pm 569,7$ mg/l und zwei Tage später bei $515,3 \pm 1094$ mg/l, $p=0,4789$.

Für das Urin-Natrium lassen sich für beide Gruppen ähnliche Ergebnisse zusammenfassen: Bei Gruppe 1 und 2 lagen die Natrium-Urinwerte knapp unterhalb der unteren Referenzgrenze (80-240mmol/l) und veränderten sich nicht signifikant im Laufe der Studie, was für ein Gleichbleiben der Gesamthomoöstase spricht.

(Gruppe 1: Tag 0: $77,40 \pm 36,07$ mmol/l; Tag 2: $71,40 \pm 37,32$ mmol/l, $p=0,6152$)

(Gruppe2: Tag 0: $84,15 \pm 41,37$ mmol/l; Tag 2: $77,00 \pm 36,16$ mmol/l, $p=0,5440$)

Die alpha-1-Mikroglobuline und beta-2-Mikroglobuline waren in beiden Gruppen bereits vor der Kontrastmittelgabe erhöht, was für eine tubuläre Schädigung im Sinne einer fehlenden Rückresorption spricht.

Durch die Kontrastmitteluntersuchung konnte im Mittel keine signifikante Veränderung der gemessenen Mikroglobuline erfasst werden, was uns zeigt dass man einen weiteren tubulären Schaden vermeiden konnte.

(Gruppe1: alpha-1-MG am Tag 0: $43,70 \pm 54,67$ µg/ml; Tag 2: $40,78 \pm 53,70$ µg/ml, $\rightarrow p=0,8594$ / beta-2-MG am Tag 0: $2,872 \pm 7,570$ mg/l; Tag 2: $2,800 \pm 8,001$ mg/l $\rightarrow p=0,8722$.)

(Gruppe 2: alpha-1-MG am Tag 0: $64,48 \pm 78,39$ µg/ml; Tag 2: $58,10 \pm 55,15$ µg/ml $\rightarrow p=0,6461$ / beta-2-MG am Tag 0: $0,6429 \pm 0,5229$ mg/l; Tag 2: $0,5357 \pm 0,5300$ mg/l $\rightarrow p=0,3194$)

Auch die beobachteten Serum-Kreatinin-/ Harnstoffwerte zeigten in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen.

Die Patienten, die die Kombination aus Theophyllin und Ubiquinon erhalten haben, zeigen am Tag 0 eine mittlere Serum-Kreatinin-Konzentration von $1,838 \pm 0,4908$ mg/dl und am Tag 2 von $1,638 \pm 0,4482$ mg/dl ($p=0,3309$). Wenn man einen Anstieg des Serum-Kreatinins von 0,5 mg/dl innerhalb von 48 Stunden nach einer Kontrastmittelapplikation zur Definition der Kontrastmittelneuropathie (KMN) heranzieht, so hat keiner der Patienten in Gruppe1 eine KMN entwickelt.

Die Patienten, die nur Ubiquinon erhalten haben, verhalten sich sehr ähnlich. Bei ihnen lag die durchschnittliche Serum-Kreatinin-Konzentration am Tag 0 bei $1,556 \pm 0,3464$ mg/dl und am Tag 2 der Studie bei $1,594 \pm 0,3974$ mg/dl. Der p-Wert lag hier bei $p=0,5874$, somit ergaben sich auch hier keine Signifikanzen.

Wenn man wieder die o.g. Definition der KMN heranzieht, so hat in der Gruppe 2 keiner der behandelten Patienten eine KMN entwickelt.

4.2. Ubiquinon

Im Rahmen der oralen Substitutionstherapie von Coenzym Q10 konnten wir innerhalb der Studie einen signifikanten Anstieg des Serumspiegels nachweisen. Im Schnitt wiesen alle Patienten unabhängig von der Gruppeneinteilung einen Q10-Spiegel von $0,3304 \pm 0,1555$ µg/ml (N=24) und am Tag zwei der klinischen

Untersuchung einen Serumspiegel von $0.8358 \pm 0,4479 \mu\text{g/ml}$ (N=24), $P < 0.0001$, auf. Die Angaben für den Ubiquinon-Spiegel im Blut variiert in der Literatur. Jedoch lässt sich zusammenfassend sagen, dass die meisten Studien einen Serum-Spiegel von 0,6-0,7 $\mu\text{g/ml}$ als Normalwert ansehen (62, 70, 71, 72, 73, 74, 92).

Wenn man diesen Richtwert aufnimmt, stellt man fest dass alle Patienten mit ihrem Q10-Spiegel deutlich unter dem Normwert lagen. Dieser Befund deckt sich mit Ergebnissen in Studien bei Mensch und Tier, die zeigten dass die Q10-Spiegel in Blut und Organen im Alter abnehmen (54, 53).

Durch die orale Gabe von Ubiquinon gelang es innerhalb von einer nur dreitägigen Substitutionsphase den Plasmaspiegel im Schnitt mehr als zu verdoppeln. Somit kann man diese Befundlage so hingehend interpretieren, dass die verminderten Ausgangswerte für Q10 im Serum für eine erniedrigte antioxidative Fähigkeit sprechen, so dass der Körper anfallendem oxidativen Stress durch radikale Sauerstoffspezies nur eingeschränkt begegnen kann. Da in der Pathogenese der Kontrastmittelnephropathie genau diese hochreaktiven Teilchen eine zunehmende Rolle spielen, könnten die negativen Auswirkungen des Kontrastmittels durch eine verminderte antioxidative Kapazität, die hier Ausdruck findet in den deutlich erniedrigten Q-10-Serum-Spiegel, verstärkt werden.

Diese verminderte antioxidative Kapazität konnte auch schon anhand eines Tiermodells zur Untersuchung der Pathomechanismen nach KM-Gabe angedeutet werden (50), wobei hier eine verminderte Aktivität von Katalasen und Superoxiddismutasen gefunden wurde, körpereigene Enzyme zur Entgiftung reaktiver Sauerstoffspezies. Somit lässt sich möglicher positiver Nutzen der Substitutionstherapie ableiten. Bei der vorliegenden klinischen Studie konnte man einen signifikanten Anstieg des Serum-Spiegels von Q10 beobachten

(Tag 0: $0,3304 \pm 0,1555 \mu\text{g/dl}$ (N=24); Tag 2: $0,8358 \pm 0,4479 \mu\text{g/dl}$ (N=24), $P < 0.0001$), somit kann man im Rahmen der oben angeführten Überlegungen rückschließen, dass die Q10-Gabe einen wahrscheinlich positiven Effekt auf die möglicherweise schädlichen Auswirkungen des Kontrastmittels auf die Nierenfunktion der Patienten gehabt hat.

4.3. Bewertung

Anhand der nun zur Verfügung stehenden Daten lässt sich folgern, dass Patienten der Gruppe 2, die mit einer alleinigen Gabe von Ubiquinon behandelt worden sind, mindestens genauso gut vor einer Kontrastmittelnephropathie geschützt werden können wie die Patienten aus Gruppe 1, die gemäß des Protokolls eine Kombination aus Theophyllin und Ubiquinon erhielten.

5. Zusammenfassung

5.1. Fragestellung

Die orale und oder intravasale Flüssigkeitszufuhr stellt eine weitverbreitete Methode dar, um Patienten vor Einschränkungen der Nierenfunktion nach Kontrastmittelgabe (KM) zu schützen. Insbesondere sind diese Maßnahmen bei bereits nierenerkrankten Patienten wichtig, da sie ein erhöhtes Risiko zeigen eine weitere Schädigung Ihrer Nieren, die u.a. Ausdruck in einer Minderung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) findet, davonzutragen. Bei Patienten, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, und bei denen zusätzlich die Möglichkeit zu einer ausreichenden Hydratation aufgrund anderer Grunderkrankungen, wie z. B. Herzinsuffizienz, da dies zu einer weiteren Volumenbelastung führen würde, fehlen, sind die zur Zeit zur Verfügung stehenden Mittel beschränkt.

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass unspezifische Adenosin-Antagonisten, wie Theophyllin, zu einer Verhinderung des Abfalls der GFR bzw. des RBF nach KM-Gabe kam (33, 31, 30). Im Blickpunkt der Pathomechanismen der Kontrastmittelnephropathie (KMN) steht immer mehr die Gruppe der reaktiven Sauerstoffspezies (5, 117, 162). So wurde die oben genannte Patientengruppe mit dem Antioxidanz Ubiquinon (Coenzym Q10) bzw. mit der Kombination von Ubiquinon und Theophyllin behandelt, um zu beleuchten, ob diese Maßnahme eine mögliche Option zur Prävention der KMN darstellt.

5.2. Methode

Hier wurden nun 40 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die eine durchschnittliche GFR von $31,73 \pm 12,91$ ml/min und ein Serum-Kreatinin von $1,683 \pm 0,4260$ mg/dl aufwiesen, und eine unbedingt notwendige radiologische Untersuchung mit Röntgenkontrastmittel (Iohexol oder Johexol i.d.R. Ultravist®370) erhielten, untersucht. Gemäß dem Behandlungsschema wurden die Patienten in einer der beiden Gruppen randomisiert:

Die Patienten in **Gruppe 1** erhielten 300 mg Ubiquinon (120 Tropfen) täglich verteilt auf 3 Dosen à 40 Tropfen, erstmals ca. 4 Std. vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) und bis 2 Tage danach (Tag 2) und zusätzlich 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) 5 mg/kg KG Theophyllin intravenös als Kurzinfusion über ca. 30 Minuten.

Die in **Gruppe 2** behandelten Patienten erhielten 300 mg Ubiquinon (120 Tropfen) täglich verteilt auf 3 Dosen à 40 Tropfen, erstmals ca. 4 Std. vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) und bis 2 Tage danach (Tag 2) und zusätzlich 30 bis 60 Minuten vor der geplanten Untersuchung (Tag 0) 100 ml NaCl 0,9% intravenös.

Die GFR wurde mittels einer Cystatin C-Bestimmung aus dem Serum am Tag der radiologischen Untersuchung und 48 Stunden nach Kontrastmittelgabe erhoben, wobei die mittleren Veränderungen in diesem Zeitraum erfasst wurden. Die KMN wurde definiert als ein Anstieg des Serum-Kreatinins von 0,5 mg/dl oder als ein Abfall der GFR um 25% jeweils innerhalb von 48 Stunden nach einer Kontrastmittelapplikation.

5.3. Ergebnisse

Keiner, der im Rahmen dieser Studie behandelten Patienten entwickelte eine Kontrastmittelneuropathie. Die Patienten der Gruppe1 (Theophyllin/ Ubiquinon) zeigten keine signifikanten Veränderungen ihrer Serum-Kreatinin-Werte

(Tag 0: $1,838 \pm 0,4908$ mg/dl; Tag 2: $1,638 \pm 0,4482$ mg/dl, $p=0,3309$), sowie ihrer GFR-Werte (Tag 0: $32,31 \pm 14,14$ ml/min; Tag 2: $37,85 \pm 19,03$ ml/min, $p=0,1380$).

Auch in der Patientengruppe 2 (Ubiquinon) zeigten sich für das Serum-Kreatinin (Tag 0: $1,556 \pm 0,3464$ mg/dl; Tag 2: $1,594 \pm 0,3974$ mg/dl, $p=0,5874$) und die GFR (Tag 0: $31,29 \pm 12,31$ ml/min; Tag 2: $32,76 \pm 12,02$ ml/min, $p=0,2943$) keine signifikanten Veränderungen. Die zudem beobachteten Urinwerte erfuhren ebenfalls in beiden Gruppen keine signifikanten Veränderungen.

Im Rahmen der oralen Ubiquinongabe konnte ein signifikanter Anstieg des Serum-Spiegels beobachtet werden

(Tag 0: $0,3304 \pm 0,1555$ µg/ml; Tag 2: $0,8358 \pm 0,4479$ µg/ml, $p<0,0001$).

Alle Patienten haben die Behandlung gut vertragen, es wurden keine Unverträglichkeitsreaktionen weder auf Ubiquinon noch Theophyllin beobachtet.

5.4. Schlussfolgerung

Beide Behandlungsregime scheinen in Lage zu sein eine GFR-Verminderung nach KM-Gabe zu verhindern. Wobei die alleinige Gabe von Ubiquinon ebenso effektiv zu sein scheint, einer KMN entgegen zu wirken, wie die Kombinationsbehandlung aus Theophyllin und Ubiquinon.

6.1. verwendete Abkürzungen

ANP = atriales natriuretisches Peptid

ADP = Adenosin-Diphosphat

ATP = Adenosin-Triphosphat

CT = Computertomographie

EDTA = Ethylene-Diamine-Tetraacetic-Acid (Äthylendiamintetraessigsäure)

FAD bzw. FADH = Flavin-Adenin-Dinucleotid

GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

GFR_{estim.} = errechnete Glomeruläre Filtrationsrate

H₂O₂ = Wasserstoffperoxid

i. d. R. = in der Regel

Q10 = Coenzym Q10 = Ubiquinon

QH₂ = reduziertes Ubiquinon

RBF = Renaler Blut Fluss

KG = Körpergewicht

KM = Kontrastmittel

KMN = Kontrastmittelnephropathie

MRT = Magnetresonanz-Tomographie

NaCl = Natrium Chlorid

NADH bzw. NADH + H⁺ = Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid

NADPH bzw. NADPH+H⁺ = Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid-phosphat

NYHA = New York Heart Association

PTCA = Perkutane Transluminale Coronarangiographie

Legende:

| | |
|------------|--|
| Pat.Nr. | Patientennummer |
| sex | Geschlecht; m= männlich, w= weiblich |
| Geb.-Datum | Geburtsdatum |
| Alter | Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung |
| Größe | Größe des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung in cm |
| Gewicht | Gewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung in Kg |
| KO | Körperoberfläche des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung in cm ² , berechnet aus Größe und Gewicht |
| KM-Menge | Menge des applizierten Kontrastmittels in ml |
| Kreatinin | Serum-Kreatinin gemessen während der Untersuchung in mg/dl; Referenzberich: 0-1,2 |
| T-1 | ein Tag vor der Kontrastmittel (KM)-Untersuchung |
| T0 | Tag der KM-Untersuchung |
| T1 | ein Tag nach der KM-Untersuchung |
| T2 | zwei Tage nach der KM-Untersuchung |
| T3 | drei Tage nach der KM-Untersuchung |
| Harnstoff | Serum-Harnstoff während der Untersuchung in mg/dl Referenzbereich: 12-46 |
| Cystatin C | Cystatin C gemessen T0 und T2 in mg/l |
| GFR | GFR in ml/min berechnet aus Cystatin C-Werten; Formel siehe oben |
| U-Natrium | Urin-Natrium gemessen an T0 und T2 in mmol/l Referenzberich: 80-240 |
| U-Albumin | Urin-Albumin gemessen an T0 und T2 in mg/l; Referenzbereich: bis 20 |
| Alpha 1-MG | Alpha 1-Mikroglobuline im Urin gemessen an T0 und T2 in µg/ml; Referenzberich: bis 14,0 |
| Beta 2-MG | Beta 2-Mikroglobuline im Urin gemessen an T0 und T2 in mg/l; Referenzbereich: bis 0,3 |
| SD | Standardabweichung |
| MW | Mittelwert |
| e | Wert fehlt aufgrund frühzeitiger Entlassung aus der Behandlung |
| n.a. | Abnahmefehler |
| v | Patient vor Beendigung der Studie verlegt |

6.2. Literaturverzeichnis

1. Abrahamson, M.; Olafsson, I.; Palsdottir, A.; Ulvsbäck, M.; Lundwall, A. Jennsson, O. ; Grubb, A. (1990)
Structure and expression of the human cystatin C gene
Biochim-J. 268, 287-94
2. Anto, H.R.; Chu, S.Y.; Porusch, J.G.; Shapiro, W.B. (1981)
Infusion intravenous pyelography and renal function. Effect of hypertonic mannitol in patients with chronic renal insufficiency
Arch. Intern. Med. 141 (12), 1652-56
3. Arend, L.J.; Bakris, G.L., Burnett, J.C.J.; Megerian, C.; Spielman, W.S. (1987)
Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media
J. Lab. clin. Med. 110, 406-11
4. Bakris G.L.; Lass, N.; Gaber, A.O.; Jones, J.D.; Burnett, J.C.Jr. (1990)
Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free oxygen
Am. J. Physiol. 258 (1Pt 2), F115-20
5. Baliga, R.; Ueda, N.; Walzer, P.D.; Shah, S.V. (1997)
Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure
Am. J. Kidney Dis. 29 (3), 465-77
6. Bargossi, A.M. (1994)
Exogenous CQ10 preserves plasma ubiquinone levels in patients treated with 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors
Lab. Res. 24, 171-76
7. Barrett, B.J.; Parfrey, P.S.; McDonald, J.R.; Hefferton, D.M.; Reddy, E.R.; McManamon, P.J. (1992)
Nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality contrast material for intravenous use in patients perceived to be at high risk: randomised trial
Radiology. 183, 105-10
8. Barrett, B.J.; Carlisle, E.J. (1993)
Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high and low-osmolality iodinated contrast media
Radiology. 188 (1), 171-8
9. Barrett, B.J. (1994)
Contrast nephrotoxicity
J. Am. Soc. Nephrol. 5 (2), 125-37
10. Berger, E.D.; Bader, B.D.; Bösker, T.; Risler, T.; Erley, C.M. (2001)
Kontrastmittelinduziertes Nierenversagen lässt sich durch Hämodialyse nicht verhindern
Dtsch. Med. Wochenschr. 126 (7), 162-66

11. Berns, A.S. (1989)
Nephrotoxicity of contrast media
Kidney Int. 36(4), 730-40
12. Bettmann, M.A. (1991)
The evaluation of contrast-related renal failure
Am. J. Roentgenol. 157, 66-8
13. Beyer, R.E.; Noble, W.M.; Hirschfeld, T.J. (1962a)
Coenzyme Q (ubiquinone) levels of tissues of rats during acclimation to cold
Can. J. Biochem. 40, 511-18
14. Beyer, R.E.; Noble, W.M.; Hirschfeld, T.J. (1962b)
Alterations of rat-tissue coenzyme Q (ubiquinone) levels by various treatments
Biochim. Biophys. Acta 57, 376-79
15. Björck, L.; Grubb, A.; Kjellen, L. (1990)
Cystatin C, a human proteinase inhibitor, blocks replication of herpes simplex virus
J-Virol. 64, 941-3
16. Bohle, A.; Christensen, J.; Kokot, F.; Osswald, H.; Schubert, B.; Kendziorra, H.; Pressler, H.; Marcovic-Lipkovski, J. (1990)
Acute renal failure in man: new aspects concerning pathogenesis. A morphometric study
Am. J. Nephrol. 10, 374-88
17. Brezis, M.; Epstein, F.H. (1989)
A closer look at radiocontrast-induced nephropathy
N. Engl. J. Med. 320 (3), 179-81
18. Brezis, M.; Heymann, S.N.; Dinour, D.; Epstein, F.H.; Rosen, S. (1991)
Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation. Studies in isolated and intacted rat kidneys
J. Clin. Invest. 88, 390-95
19. Brightman, A. O.; Wang, J.; Miu, R.K.; Sun; I.L.; Barr, R.; Crane, F.L.; Morre, D.J.; (1992)
A growth factor-and hormone-stimulated NADH oxidase from rat liver plasma membrane
Biochim. Biophys. Acta. 1105 (1), 109-17
20. Brooks, D.P.; DePalma, P.D. (1996)
Blockade of radiocontrast-induced nephrotoxicity by endothelin receptor antagonist, SB 209670
Nephron. 72, 629-36

21. Carraro, M.; Stacul, F.; Collari, P.; Toson, D.; Zucconi, F.; Torre, R.; Faccini, L.; Dalla Palma, L. (1993)
Contrast media nephrotoxicity: urinary protein and enzyme pattern in patient with or without saline infusion during digital subtracting angiography
Contrib. Nephrol. 101, 251-54

22. Carraro, M.; Mancini, W.; Artero, M.; Stacul, F.; Grotto, M.; Cova, M.; Faccini, L. (1996)
Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration
Nephrol. Dial. Transplant. 11, 444-48

23. Chen, H.; Tappel, A.L. (1995)
Vitamin E, selenium, trolox C, ascorbic acid palmitate, acteylcysteine, coenzyme Q, beta-carotene, canthaxanthin, and (+)-catechin protect against oxidative damage to kidney, heart, lung and spleen
Free Radiac. Res. 22 (2), 177-86

24. Chertow, G.M.; Lazarus, J.M.; Sayeh, M.H.; Allgren, R.L. (1995)
Is the administration of dopamine associated with adverse outcomes in severe acute renal failure?
J. Am. Nephrol. 6, 460

25. Crane, I.L.; Sun, E.E. (1993)
The essential functions of coenzyme Q
Clin. Investig. 71, 55-59

26. D'Elia, J.A.; Gleason, R.E.; Alday, M.; Malarick, C.; Godley, K.; Warran, J.; Kaldany, A.; Weinrauch, L.A. (1982)
Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study
Am. J. Med. 72 (5), 719-25

27. Dasgupta, A.; Hussain, S.; Ahmad, S. (1992)
Increased lipid peroxidation in patients on maintenance hemodialysis
Nephron. 60, 56-9

28. Deray, G.; Jacobs, C. (1995)
Radiocontrast nephrotoxicity. A review
Invest. Radiol. 30 (4), 221-25

29. Donadio, C.; Tramonti, G.; Giordani, R. et al. (1988)
Gomerular and tubular effects of ionic and nonionic contrast media (diatrizoate and iopamiol)
Contrib. Nephrol. 68, 212-19

30. Erley, C.M.; Duda, S.H.; Schlepckow, S.; Koehler, J.; Huppert, P.E.; Strohmeier, W.L.; Bohle, A.; Risler, T.; Osswald, H. (1994)
Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application
Kidney Int. 45 (5), 1425-31
31. Erley, C.M.; Heyne, N.; Burget, K.; Langanke, J.; Risler, T.; Osswald, H. (1997 a)
Prevention of radiocontrast-induced nephropathy by adenosine antagonist in rats with chronic nitric oxide deficiency
J. Am. Soc. Nephrol. 8 (7), 1125-32
32. Erley, C.M.; Duda, S.H. (1997 b)
Kontrastmittelnephropathie-Pathogenese und Prävention
Aktuelle Radiol. 7(4), 189-92
33. Erley, C.M.; Heyne, N.; Rossmeier, T.; Vogel, T.; Risler, T.; Osswald, H. (1998 a)
Adenosine and extracellular volume in radiocontrast media-induced nephropathy
Kidney Int. 54 (Suppl. 67), 192-4
34. Erley, C.M.; Osswald, H. (1998 b)
Prevention of contrast media-induced renal impairment by adenosine antagonists in humans
Drug. Dev. Res. 45, 172-5
35. Erley, C.M.; Duda, S.H.; Rehfuss, D.; Scholtes, B.; Muller, C.; Osswald, H.; Risler, T. (1999)
Prevention of radiocontrast-induced nephropathy in patients with preexisting renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline
Nephrol. Dial. Transplant. 14, 1146-49
36. Ernster, L.; Forsmark, P.; Nordenbrand, K. (1992)
The mode of action of lipid-soluble antioxidants in biological membranes: relationship between the effects of ubiquinol and vitamin E as inhibitors of lipid peroxidation in submitochondrial particles
Biofactors. 3(4), 241-8
37. Ernster, L.; Dallner, D. (1995)
Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function
Biochim. Biophys. Acta 1271(1), 195-204
38. Fedurov, V.V. (1975)
Ubiquinone content in albino rat kidney mitochondria following unilateral nephrectomy
Biull. Eksp. Biol. Med. 80 (7), 41-3

39. Fedurov, V.V. (1976)
Ubiquinone and cholesterol content and biosynthesis in the hypertrophied kidney of white rats following unilateral nephrectomy
Vopr. Med. Khim. 22 (4), 472-5
40. Fedurov, V.V. (1978)
Activation of the incorporation of labeled precursors into ubiquinone in slices of rat hypertrophied kidney
Vopr. Med. Khim. 24 (1), 77-80
41. Forsmark, P.; Aberg, F.; Norling, B.; Nordenbrand, K.; Dallner, G.; Ernster, L. (1991)
Inhibition of lipid peroxidation by ubiquinol in submitochondrial particles in absence of vitamin E.
FEBS Lett. 285(1), 39-43
42. Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K. (1996)
Anaphylatoxine 13.5.4 –13.6 und
Unerwünschte Wirkungen der Kontrastmittel 29.5.
in: Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.: Allgemeine und klinische Pharmakologie, 7.Auflage, Spektrum Lehrbuch, Heidelberg - Berlin – Oxford
43. Furukawa, T.; Ueda, J.; Takahashi, S. (1996)
Elimination of low-osmolality contrast media by hemodialysis
Acta Radiologica 37, 966-71
44. Gazdikova, K.; Gvozdjakova, A.; Kucharska, J.; Spustova, V.; Braunova, Z.; Dzurik, R. (2000)
Malondialdehyde and selected antioxidant plasma levels in conservatively treated patients with kidney disease
Bratisl. Lek. Listy. 101(9), 490-4
45. Gazdikova, K.; Gvozdjakova, A.; Kucharska, J.; Spustova, V.; Braunova, Z.; Dzurik, R. (2001)
Effect of coenzyme Q10 in patients with kidney disease
Cas. Lek. Cesk. 140 (10), 307-10
46. Giardini, Taccone Gallucci, M.; Lubrano, R.; Ricciardi Tenore, G.; Bandino, D.; Ruberto, U. Cascinai, C.U. (1984)
Evidence for red blood cell lipid peroxidation in hemodialysis patients
Nephron. 36, 235-7
47. Gomes, A.S.; Lois, J.F.; Baker, J.D.; McClade, C.T.; Bunnell, D.H.; Hartzmann, S. (1989)
Acute renal dysfunction in high-risk patients after angiography: comparison of ionic and non-ionic contrast media
Radiology. 170 (1Pt1), 65-8

48. Grubb, A.; Löfberg, H. (1982)
Human gamma trace, a basic microprotein: amino acid sequence and presence in the adenohypophysis
Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. 79, 3024-7
49. Grubb, A. (1992)
Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids
Clin-Nephrol. 38 (Suppl.), 20-7
50. Gvozdjakova, A; Gazdikova, K.; Kucharska, J.; Spustova, V. Bruniva, Z.; Dzurik, R.
Deficit of coenzyme Q10 in patients with nephropathies and beneficial effect of supplementary therapy with coenzyme Q10
Second Conference of the International Coenzyme Q10 Association
Frankfurt-Germany December 1-3, 2000
51. Hall, A.; Håkansson, K.; Mason, R.W.; Grubb, A.; Abrahamson, M. (1995)
Structural basis for the biological specificity of cystatin C
J-Biol-Chem. 270, 5115-21
52. Hall, K.A.; Wong, R.W.; Hunter, G.C.; Camazine, B.M.; Rappaport, W.A.; Smyth, S.H.; Bull, D. A.; McIntyre, Bernhard, V.M.; Misiorowski, R.L.(1992)
Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy
J. Surg. Res. 53, 317-20
53. Harman, D. (1981)
The aging process
Proc. Natl. Acad.Sci USA 78 (11), 7124-8
54. Harman, D. (1982)
Nutritional implications of free radical theory of aging
J. Am. Coll. Nutr. 1(1), 27-34
55. Heymann, S.N.; Clark, B.A.; Kaiser, N. et al. (1992)
Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and vitro
J. Am. Soc. Nephrol. 3, 58-63
56. Heymann, S.N.; Brezis, M.; Epstein, F.H.; Spokes, K.; Rosen, S. (1992)
Effect of glycine and hypertrophy on renal outer medullary hypoxic injury in ischemia reflow and contrast nephropathy
Am. J. Kidney Dis. 19, 578-86
57. Heymann, S.N.; Rosen, S.; Brezis, M. (1994)
Radiocontrast nephropathy: A paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney
Exp-Nephrol. 2, 153-57

58. Higuchi, C. (1989)
Pathophysiological mechanism of ischemic acute renal failure: protective effect of coenzyme Q10, Ca channel blocker, superoxide dismutase and protease inhibitor against ischemic acute renal failure
Nippon. Jino. Gakkai. Shi. 31 (1), 15-24
59. Hou, S.H.; Bushinsky, D.A.; Wish, J.B.; Cohen, J.J.; Harrington, J.T. (1983)
Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study
Am. J. Med. 74 (2), 243-8
60. Hunter, J.V.; Kind, P.R.N. (1992)
Nonionic iodinated contrastmedia: potential renal damage assessed with enzymuria
Radiology 183, 101-4
61. Jacobsson, B.; Lignelid, H.; Bergerheim, U.S.R. (1995)
Transthyretin and cystatin C are catabolized in proximal tubular epithelial cells and the proteins are not useful as markers renal cell carcinomas
Histopathology. 26, 559-64
62. Johansen, K.; Theorell, H.; Karlsson, J.; Diamant, B.; Folkers, K. (1991)
Coenzyme Q10, alpha-tocopherol and free cholesterol in HDL and LDL fractions.
Ann. Med. 23, 649-656
63. Jolliet, P.; Simon, N.; Barre, J.; Pons, J.Y.; Boukef, M. (1998)
Plasma coenzyme Q10 concentrations on breast cancer: prognosis and therapeutic consequences
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 36(9), 506-9
64. Kagan, V.; Serbinova, V.; Packer, L. (1990)
Antioxidants effects of ubiquinonees in microsomes and mitochondria are mediated by tocopherol recycling.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 169 (3), 851-7
65. Kaikkonen, J.; Nyysönen, K.; Salonen, T. (1999)
Measurement and stability of plasma reduced, oxidized and total coenzyme Q10 in humans
Scand-J-Clin-Lab. 59, 457-466
66. Kalén, A.; Appelkvist, E.L.; Dallner, G. (1987)
Ubiquinone biosynthesis by microsomal fraction from rat liver
Biochim. Biophys. Acta 926, 70-78
67. Kalén, A.; Appelkvist, E.L. Dallner, G. (1989)
Age-related changes in lipid composition of rat and human tissue
Lipids 24, 579-84

68. Kamzalov, S.; Sumien, N.; Forster, M.J.; Sohal, R.S. (2003)
Coenzyme Q intake elevates the mitochondrial and tissue levels of
Coenzyme Q and alpha-tocopherol in young mice
J. Nutr. 133(10), 3175-80
69. Kapoor, A.; Sinha, N.; Sharma, R.K.; Shrivastava, S.;
Radhakrishnan, S.; Goel, P.K.; Bajaj, R. (1996)
Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure –
a randomised study
Int. J. Cardiol. 195, 17-22
70. Karlsson, J.; Diamant, B.; Folkers, K.; Edlund, P.O.; Lund, B.; Theorell, H.
(1990a)
Plasma ubiquinone and cholesterol contents with and without ubiquinone
treatment.
In: Lenaz, G.; Barnabei, O.; Rabbi, A.; Battino, M. Highlights in Ubiquinone
research. Taylor and Francis, London
71. Karlsson, J.; Diamant, B.; Folkers, K.; Edlund, P.O.; Lund, B.; Theorell, H.
(1990 b)
Skeletal muscle and blood CoQ10 in health and disease
In: Lenaz, G.; Barnabei, O.; Rabbi, A.; Battino, M. Highlights in Ubiquinone
research. Taylor and Francis, London
72. Karlsson, J.; Diamant, B.; Theorell, H.; Johansen, K.; Folkers, K. (1992 a)
Plasma alpha-tocopherol and ubiquinone and their relations to muscle function
in healthy human and in cardiac diseases.
In: Packer, L.; Fuchs, L.J. (eds) Vitamin E; biochemistry and clinical
applications. Dekker, New York
73. Karlsson, J.; Diamant, B.; Edlund, P.O.; Lund, B.; Folkers, K.;
Theorell, H. (1992 b)
Plasma ubiquinone, alpha-tocopherol and cholesterol in man
Int. J. Vit. Nutr. Res. 62, 160-164
74. Karlsson, J.; Diamant, B.; Theorell, H.; Folkers (1993)
Ubiquinone and alpha-Tocopherol in plasma; means of translocation or depot
Clin. Investig. 71, 84-91
75. Katholi, R.E.; Taylor, G.J.; Woods, W.T.; Womack, K.A.; Katholi, C.R.;
McCann, W.P.; Moses, H.W.; Dove, J.T.; Mikell, F.L.; Woodruff, R.C. (1993)
Nephrotoxicity of nonionic low-osmolality versus ionic high-osmolality
contrast media: a prospective double blind randomised comparison in
human beings
Radiology. 186, 183-87
76. Kerstein, M.D.; Puyau, F.A. (1984)
Value of periangiography hydration
Surgery. 96 (5), 919-22

77. Katholi, R.E.; Taylor, G.J.; McCann, W.P., Woods, W.T. Jr.; Womack, K. A.; McCoy, C.D.; Katholi, C.R.; Moses, H.W.; Mishkel, G.J.; Lucore, C.L. (1995)
Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline
Radiology. 195, 17-22
78. Kierdorf, H.; Kindler, J.; Winterscheid, R. (1989)
Elimination of the nonionic contrast medium iopromide in end-stage renal failure by hemodialysis
Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuklearmed. Ergänzungsbd. 128, 119-23
79. Kreutzig, T. (2000)
Atmungskette 8.2.1- 8.2.9
in: Kreutzig, T.: *Kurzlehrbuch Biochemie*; 10. Aufl., Urban& Fischer Verlag, München •Jena
80. Kurnik, B.R.; Weisberg, L.S.; Cuttler, I.M.; Kurnik, P.B. (1990)
Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radiocontrast infusion in chronic renal failure
J. Lab. Clin. Med. 116, 27-36
81. Kwong, L.K.; Kamazlov, S.; Rebrin, I.; Bayne, A.C. (2002)
Effects of coenzyme Q10 administration on tissue concentrations, mitochondrial oxidant generation, and oxidative stress in the rat
Free Radic. Biol. Med. 33(5), 627-38
82. Kyhse-Andersen, J.; Schmidt, C.; Nordin, G.; Adersson, B.; Nilson-Ehle, P.; Lindström, V. et al. (1994)
Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate
Clin-Chem. 40, 1921-6
83. Langsjoen, P.H.; Vadhanavikit, S.; Folkers, K. (1985)
Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10
Proc. Nat. Acad. Sci USA 82, 4240-44
84. Langsjoen, H.; Langsjoen, P.H.; Folkers, K. (1990)
Longterm efficacy and safety of coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy
Am. J. Cardiol. 65, 521-23
85. Lautin, E.M.; Freeman, N.J.; Schoenfeld, A.H.; Bakal, C.W.; Haramati, N.; Friedmann, A.C.; Lautin, J.L.; Braha, S.; Kadish, E.G.; Haramiti, N. (1991 a)
Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high osmolality contrast media
Am. J. Roentgenol. 157 (1), 59-65

86. Lautin, E.M.; Freemann, N.J.; Schoenfeld, A.H.; Bakal, C.W.; Haramati, N.; Friedmann, A.C.; Lautin, J.L.; Braha, S.; Kadish, E.G.; Sprayregen, S. (1991 b)
Radiocontraastassociated renal dysfunction: incidence and risk factors
Am. J. Roentgenol. 157(1), 49-58
87. Lehnert, T.; Keller, E.; Gondolf, K. (1998)
Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency
Nephrology Dialysis Transplantation. 13, 358-62
88. Lenaz, G., Fato, R., Castelluccio C., Battino M., Cavazioni M., Rauchova H., and Parenti Castelli G. 1991:
Coenzyme Q saturation kinetics of mitochondrial enzymes: theory, experimental aspects and biomedical implications
Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Vol. 6 Folkers K., Yamagami T., Littaru G. P. Eds Elsevier, 11-18
89. Lind, C.; Cadenas, E.; Hochstein, P.; Ernster, L. (1990)
DT-diaphorase: purification, properties and function.
Meth. Ezymol. 186, 287-301
90. Lippa, S.; Colaccio, L.; Calla, C.; Sagliaschi, G.; Angelitti, A.G. (1994)
Coenzyme Q10 levels, plasma lipids and peroxidation extent in renal failure and in hemodialytic patients
Mol. Aspects. Med. 15 Suppl, 213-9
91. Lippa, S.; Colacicco, L.; Bondanini, F.; Calla, C.; Gozzo, M.L.; Ciccariello, M. Angelitti, A.G. (2000)
Plasma levels of coenzyme Q10, vitamin E and lipids in uremic patients on conservative therapy and hemodialysis treatment: some possible biochemical and clinical implications
Clin. Chim. Acta. 292 (1-2), 81-91
92. Littarru, G. (1994)
Energy and Defense 1994 Casa Editrice Scientifica Internazionale Rom, Italia;
deutsche Ausgabe: Enzmann F. et al: Energie und Schutz: Coenzym Q10:
Fakten und Perspektiven in der Biologie und Medizin
93. Littaru, G.P.; Lippa, S.; Oradei, A.; Serino, F. (1990)
Coenzyme Q10: blood levels and metabolic demand
In. J.Tissue React. 12 (3), 145-8
94. Lockwood, K; Moesgaard, S.; Folkers, K. (1993)
Partial and complete regression of breast cancer in relation to dosage of coenzyme Q10
Biochim. Biophys. Acta. 199(3), 1504-8

95. Lockwood, K.; Moesgaard, S.; Yamamoto, T.; Folkers, K. (1995)
Progress in therapy of breast cancer with vitamin Q10 and the regression of metastases
Biochim. Biophys. Acta. 212 (1), 172-7
96. Löffler G.; Petrides E.P. (1998)
Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung, 18.1-18.3
in: Löffler G.; Petrides E.P.: Biochemie und Pathobiochemie;
6.Aufl., Springer Verlag, Berlin
97. Luaces, A.L.; Barrett, A.J.; (1988)
Affinity purification and biochemical characterization of histolysin, the major cysteine proteinase of *Entamoeba histolytica*
Biochem-J. 25, 903-9
98. Lundqvist, S.; Holmberg, G.; Jakobsson, G.; Lithner, F. Skinnigsrud, K.; Stegmayr, B.; Hietala, S.O. (1998)
Assessment of possible nephrotoxicity from iohexl in patients with normal and impaired renal function
Acta. Radiol. 39, 362-7
99. Ma, A.; Zhang, W.; Liu, Z. (1996)
Effect of protection and repair of injury of mitochondrial membrane-phospholipid on prognosis in patients with dilated cardiomyopathy
Blood Press. Suppl. 3, 53-5
100. Manske, C.L.; Sprafka, J.M.; Strony, J.T.; Wang, Y. (1990)
Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography
Am. J. Med. 89 (5), 615-20
101. Martin-Paredero, V.; Dixon, S.M.; Baker, J.D.; Takiff, H.; Gomes, A.S.; Busuttill, R.W.; Moore, W.S. (1983)
Risk of renal failure after major angiography
Arch. Surg. 118 (12), 1417-20
102. McCarthy, C.S.; Becker, J.A. (1992)
Multiple myeloma and contrast media
Radiology. 183, 519-21
103. Mohr, D.; Bowry, V.W.; Stocker, R. (1992)
Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol-10 within circulating lipoproteins and increased resistance of human low-density lipoprotein to the initiation of lipid peroxidation
Biochim. Biophys. Acta 1126(3), 247-54
104. Morcos, S.K. (1998)
Contrast media-induced nephrotoxicity-questions and answers
Br. J. Radiol. 71 (844), 357-65

105. Morcos, S.K.; Thomson, H.S.; Webb, J.A. (1999)
 Contrast-media induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR) Eur. Radiol. 9, 1602-13
106. Mortensen, S.A. (1996)
 Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA-reductase-inhibitors
 Molec. Aspects. Med. 18 (Suppl), 137-44
107. Moon, S.S.; Back, S.E.; Kurkus, J. (1995)
 Hemodialysis for elimination of the non-ionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function
 Nephron. 70, 430-37
108. Moureau, J.F.; Droz, D.; Sabto, J.; Jungers, P.; Kleinknecht, D.; Hinglais, N.; Michel, J.R. (1975)
 Osmotic nephrosis induced by water soluble triiodinate contrast media in man
 Radiology. 115, 329-36
109. Nash, K.; Hafeez, A.; Abrinko, P.; Hou, S. (1996)
 Hospital Acquired Renal Insufficiency
 J. Am. Soc. Nephrol. 7, 1376
110. Newman, D.J.; Thakkar, H.; Edwards, R.G.; Wilkie, M.; White, T.; Grubb, A.O.; Price, C.P. (1995)
 Serum cystatin C measured by automated immunoassay : a more sensitive marker of changes in the GFR than serum creatinine
 Kidney-Int. 47, 312-8
111. Niibori, K.; Yokoyama, H.; Crestanello, J.A.; Whitman, G.J. (1998)
 Acute administration of liposomal coenzyme Q10 increases tissue levels and improves tolerance to ischemia reperfusion injury
 J. Surg. Res. 79(2), 141-5
112. Older, R.A.; Miller, J.P.; Jackson, D.C.; Johnsrude, I.S.; Thompson, W.M. (1976)
 Angiographically induced renal failure and its radiographic detection
 Am. J. Roentgenol. 126 (5), 1039-45
113. Oldroyd, S.D.; Haylor, J.L.; Morcos, S.K. (1995)
 Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on the renal response to contrast media
 Radiology 196, 661-5
114. Okamoto, T. ; Fukui, M. ; Nakamoto, M.; Kishi, T. (1985)
 High-Performance Liquid Chromatography of Coenzyme Q-related Compounds and its Application to Biological Materials
 J-Chromatogr. 342, 35-46

115. Palomäki, A. (1998)
Ubiquinone supplementation during lovastatin treatment: effect on LDL oxidation ex vivo
J. Lipid. Res. 39, 1430-37
116. Parfrey, P.S.; Griffiths, S.M.; Barrett, B.J.; Paul, M.D.; Genge, M.; Withers, J.; Fabrid, N.; McManamon, P.J. (1989)
Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study
N. Engl. J. Med. 320 (3), 143-9
117. Parvez, Z.; Rahman, M.A.; Moncada, R. (1989)
Contrast media-induced lipid peroxidation in rat kidney
Invest. Radiol. 24(9), 697-02
118. Pedersen S.; Tata, J.R.; Ernster, L. (1983)
Ubiquinone (coenzyme Q) and regulation of basal metabolic rate by thyroid hormones
Biochim. Biophys. Acta 69, 407-09
119. Pendergrass, E.P.; Chamberlain, G.W.; Godfrey, E.W.; Burdick; E.D. (1942)
A survey of death and unfavorable sequelae following administration of contrast media
Am. J. Radiol. 48, 741-62
120. Porter, G.A.; Kloster, F.E.; Bristow, J.D. (1971)
Sequential effect of angiography contrast agent on canine renal and systemic hemodynamics
Heart J. 81, 80-92
121. Porter, G.A. (1990)
Experimental contrast associated nephropathy and its clinical implications
Am. J. Cardiol. 66, 18F-22F
122. Rahman, S.N.; Kim, G.E.; Mathew, A.S.; Goldberg, C.A.; Allgren, R.; Schrier, R.W.; Conger, J.D. (1994)
Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure
Kidney Int. 45, 1731-38
123. Randers, E.; Kornerup, K.; Erlandsen, E.J.; Hasling, C.; Danielsen, H. (1998)
Cystatin C levels in sera of patients with acute infectious diseases with high C-reactive protein levels
Scand-J-Clin-Lab-Invest. 58 (Suppl. 228), 120
124. Robinson, T.; Waterhouse, K.; Becker, J.A. (1981)
Renal failure by contrast material
Urology. 18 (1), 92-3

125. Rousseau, G. ; Varin, F. (1998)
 Determination of Ubiquinone-9 and 10 Levels in Rat Tissues and Blood by High-Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detection
J-Chromatogr-Sci. 36, 247-252
126. Rudnick, M.R.; Goldfarb, S.; Wexler, L.; Ludbrock, P.A.; Murphy, M.J.; Halpern, E.F.; Hill, J.A.; Winniford, M.; Cohen, M.B.; Van Fossen, D.B. (1995)
 Nephrotoxicity of ionic and non-ionic contrast media in 1196 patients: a randomised trail. The Iohexol Cooperative Study.
Kidney Int. 47 (1), 254-61
127. Schwab, S.J.; Hlatky, M.A.; Pieper, K.S.; Davidson, C.J.; Morris, K.G.; Skelton, T.N.; Bashore, T.M. (1989)
 Contrast nephrotoxicity: a randomised controlled trial of a nonionic and ionic radiographic contrast agent
N. Engl. J. Med. 320 (3), 149-53
128. Serino, F.; Cittero, F.; Lippa, S.; Oradei, A.; Agnes, S.; Nanni, G.; Pozzetto A.; Littaru, G.; Castagneto, M.; (1990)
 Coenzyme Q, alpha tocopherol and delayed renal function in human kidney transplantation
Transplantation Proc. 22 (4), 1375-8
129. Shimizu-Tokiwa, A.; Kobata, M.; Io, H.; Kobayashi, N.; Shou, I.; Funabiki, K.; Fukui, M.; Horikoshi, S.; Shirato, I.; Saito, K.; Tomino, Y. (2002)
 Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine
Nephron. 92 (1), 224-6
130. Sies, H. (1986)
 Biochemie des oxidativen Stress
Angew. Chem. 98, 1061-75
131. Sies, H. (1993)
 Strategies of antioxidant defense (1993)
Eur. J. Biochem. 215 (2), 213-9
132. Sies, H. (1997)
 Oxidative stress: oxidants and antioxidants (1997)
Exp. Physiol. 82(2), 291-5
133. Singh, R. B.; Wander, G.S.; Rastogi, A.; Shukla, P.K.; Mittal, A.; Sharma, J.P.; Mehrotra, S.K.; Kapoor, R.; Chopra, R.K. (1998)
 Randomized, double-blind placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in patients with acute myocardial infarction
Cardiovasc. Drugs. Ther. 12(4), 347-53

134. Singh, R.B.; Niaz, M.A.; Rastogi, S.S.; Shukla, P.K.; Thakur, A.S. (1999 a)
Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressures and insulin resistance in hypertensive patients with coronary disease.
J. Hum. Hypertens. 13(3), 203-8
135. Singh, R.B.; Niaz, M.A. (1999 b)
Serum concentration of lipoprotein (a) decreases on treatment with hydrosoluble coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease: discovers of a new role
Int. J. Cardiol. 68(1), 23-9
136. Solomon, R.; Werner, C.; Mann, D.; D'Elia, J.; Silva, P. (1994)
Effects of saline, mannitol, and furosemid to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents
N. Engl. J. Med. 331 (21), 1416-20
137. Spangberg Viklund B.; Berglund, J.; Nikonoff, T.; Nyberg, P.; Skau, T.; Larsson, R. (1996)
Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function?
Scand. J. Urol. Nephrol. 30, 63-8
138. Stocker, R.; Bowry, V.W., Frei, B. (1991)
Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than alpha-tocopherol does
Proc. Natl. Acad. Sci USA 88, 1646-50
139. Sun, I.L.; Sun, E.E.; Crane, F.L.; Morre, D.J.; Lindgren, A.; Low, H. (1992 a)
Requirement for coenzyme Q10 in plasma membrane electron transport
Proc. Natl. Acad. Sci USA 89 (23), 11126-30
140. Sun, I.L.; Sun, E.E.; Crane, F.L. (1992 b)
Stimulation of serum-free cell proliferation by coenzyme Q
Biochim. Biophys. Res. Commun. 189 (1), 8-13
141. Takayanagi, R.; Takeshige, K.; Minakami, S. (1980 a)
NADH-and NADPH-dependent lipid peroxidation in bovine heart submitochondrial particles. Dependence on the rate of electron flow in the respiratory chain and an antioxidant role of ubiquinol.
Biochem. J. 192(3), 853-60
142. Takayanagi, R.; Takeshige, K.; Minakami, S. (1980 b)
In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q10 Vol. 2* (Yamamura Y. Folkers, K. and Ito, Y., eds) pp.15-26, Elsevier, Amsterdam

143. Takenaka, M.; Tatsukawa, Y.; Yamane, S.; Tanaka, I.; Ezaki, H.; Yamada, K.; Kawasaki, T. (1980)
An experimental model to test the viability of ischemic kidney
Transplantation. 30 (4), 311-2
144. Takenaka, M.; Tatsukawa, Y.; Dohi, K.; Ezaki, H.; Matsukawa, K.; Kawasaki, T. (1981)
Protective effects of alpha-tocopherol and coenzyme Q10 on warm
ischemic damages of the rat kidney
Transplantation. 32 (2), 137-41
145. Takeshige, K.; Minadami, S. (1975)
Reduced nicotinamide adenine dinucleotide
phosphate-dependent lipid peroxidation by beef heart submitochondrial
particles
J. Biochem. 77(5), 1067-73
146. Taliercio, C.P.; Vlietstra, R.E.; Fisher, L.D.; Burnett, J.C. (1986)
Risks for renal dysfunction with cardiac angiography
Ann. Intern. Med. 104 (4), 501-49
147. Tatsukawa, Y.; Dohi, Y.; Yamada, K.; Kawasaki, T. (1979)
The role of coenzyme Q10 for preservation of the rat kidney: a model
experiment for kidney transplantation
Life. Sci. 24 (14), 1309-14
148. Taylor, A.J.; Hotchkiss, D.; Morse, R.W.; McCabe, J. 1998
PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a
randomised trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for
cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction
Chest 114 (6), 1570-74
149. Tenstad, O.; Roald, A.B.; Grubb, A.; Aukland, K. (1996)
Renal handling of radiolabeled human cystatin C in the rat
Scand-J-Clin-Lab-Invest. 56, 409-14
150. Tepel, M.; van-der-Giet, M.; Schwarzfeld, C.; Lufer, U.; Liermann, D.;
Zidek, W. (2000)
Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal
function by acetylcystein
N. Engl. J. Med. 343, 180-84
151. Triolo, L.; Lippa, S.; Oradei, A.; De Sole, P.; Mori, R. (1994)
Serum coenzyme Q10 in uremic patients on chronic hemodialysis
Nephron. 66 (2), 153-6
152. van-de-Water, B.; Zoetewij, J.P.; de-Bront, H.J.; Nagelkerke, J.F. (1995)
Inhibition of succinat:ubiquinone reductase and decrease of ubiquinol in
nephrotoxic cysteine S-conjugate-induced oxidative cell-injury
Mol. Pharmacol. 48 (5), 928-37

153. Wambach, G.; Winkert, T. (1990)
Nierenfunktionsstörung nach Röntgenkontrastmittelgabe: Prophylaxe durch das atriale natriuretische Peptid?
Nieren- und Hochdruckkrankheiten 19, 312-7
154. Wang, A.; Holcslaw, T.; Bashore, T.M.; Freed, M.I.; Miller, D.; Rudnick, M.R.; Szerlip, H.; Thames, M.D.; Davidson, C.J.; Shusterman, N; Schwab, S.J. (2000)
Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism
Kidney Int. 57, 1675-80
155. Watson, P.S.; Scalia, G.M.; Galbraith, A.; Burstow, N; Aroney, C.N. (1999)
Lack of effect of coenzyme Q10 on left ventricular function in patients with congestive heart failure
J. Am. Coll. Cardiol. 33(6), 1549-52
156. Weinstein, J.M.; Heymann, S.; Brezis, M. (1992)
Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy
Nephron. 62, 413-15
157. Weisberg, L.S.; Kurnik, P.B.; Kurnik, B.R.C. (1992)
Renal vasodilator drugs and the risk of radiocontrast nephropathy
J. Am. Soc. Nephrol. 3, 731-31
158. Weisberg, L.S.; Kurnik, P.B.; Kurnik, B.R. (1993)
Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy
Ren. Fail. 15, 61-68
159. Weisberg, L.S.; Kurnik, P.B.; Kurnik, B.R. (1994)
Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus
Kidney Int. 45, 259-65
160. Yamamoto, Y.; Kawamura M.; Tatsuno, K.; Niki, E. and Naito, C. (1991)
In: Oxidative Damage and Repair: Chemical, Biological and Medical Aspects (Davies, K.J. A.,ed.)pp 287-91,Pergamon, London
161. Yamashita, N.; Chang, H.; Kurokawa,K. ; Ogata, E. (1987)
Effects of ubiquinones on spontaneous membrane hyperpolarisations in a cloned monkey kidney cell line
Lif. Sci. 40 (12), 1215-18
162. Yoshioka, T.; Fogo, A.; Beckman, J.K. (1992)
Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion
Kidney Int. 41 (4), 1008-15

163. Zhang, Y. ; Aberg, F.;Appelkvist, E.L.; Dallner, G.; Ernster, L. (1995)
Uptake of dietary coenzyme Q supplement is limited in rats
J. Nutr. 125(3), 446-53
164. Shults, C.W.; Oakes, D.; Kiebutz, K.; Beal, M.F.; Haas, R.; Plumb, S.; Juncos, J.L.; Nutt, J.; Shoulson, I.; Carte, J.; Kompoliti, K.; Perlmutter, J.S.; Reich, S.; Stern, M.; Watts, R.L.; Kurlan, R.; Molho, E.; Harrison, M.; Lew, M.; and the Parkinson Study Group (2002)
Effects of Coenzyme Q10 in Early Parkinson Disease-
Evidence of Slowing of the Functional Decline
Arch. Neurol. 2002, Vol. 59 No.10, pp1541-1550
165. Birck, R; Krzossok, S.; Markowetz, F.; Schnülle, P.; van der Woude, F.J.; Braun, C. (2003)
Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis
The Lancet 2003, Vol. 362, August 23, pp 598-603
166. Bagshaw, S. M.; Ghali, W.A. (2004)
Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: A systemic review and meta-analysis
BMC Medicine 2004, 2:38, pp 1-12

6.3. Bildquellen

Abb.1-3 entnommen aus :

Löffler G.; Petrides E.P. (1998)
Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung, 18.1-18.3
in: Löffler G.; Petrides E.P.: Biochemie und Pathobiochemie;
6.Aufl., Springer Verlag, Berlin

6.4. Danksagung

An dieser Stelle sei allen lieben Menschen gedankt ohne deren tatkräftige Hilfe in jeglicher Hinsicht die Entstehung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

- Frau Prof. Dr. med. Christiane M. Erley für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die Unterstützung im Verlauf der Studie
- Frau Dr. med. Birgit D. Bader für die wertvolle Hilfe bei der praktischen Durchführung trotz allen Stationsstresses und in der Auswertungsphase, sowie bei der Durchsicht des Manuskripts
- Frau Dipl.-Chem. Janina Smykowski und Frau Raiser für ihre unermüdliche herzliche Unterstützung in allen Messungen und technischen Dingen und ihre immer offene Labortür
- Allen lieben Menschen, die mir so manche Probe abgenommen haben, alle auf der 3 IS, 3 Süd und 7Ost
- Dank an alle diejenigen, die mir in manch dunkler Stunde Mut zusprachen
- Danke an alle Korrekturleser: Arne und Anita, Senta u.a.
- Danke „Männi“ fürs Scannen der Bilder
- Meiner lieben Familie

Insbesondere bedanke ich mich bei allen Patienten, die sich freundlicherweise zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben, und einen kleinen Doktorranden mit immer wiederkehrenden Probennahmen ertragen haben.

Danke schön an alle die ich noch vergessen habe....!

Lebenslauf

Sven Alexander Teuber

geboren: 24.02.1980

in: Karlsruhe

Eltern: Reinhold Teuber, geb. 10.09.1951, Bühnenmeister

Rita Teuber, geb. 14.05.1950, Arzthelferin

Ausbildung

| | |
|-------------|---|
| 1986-1990 | Besuch der Grund- und Hauptschule Schloss-Schule Karlsruhe-Durlach |
| 1990-1996 | Besuch der Friedrich-Realschule in Karlsruhe-Durlach |
| 04.07.1996 | Realschulabschluss |
| 1996-1999 | Besuch des Technischen Gymnasiums in Karlsruhe |
| 18. 06.1999 | Abitur |
| 1999-2000 | Zivildienst in der Paracelsus-Klinik Karlsruhe-Innere Abteilung |
| 10/ 2000 | Beginn des Medizinstudiums in Tübingen |
| 26.09.2002 | Ärztliche Vorprüfung |
| 23.09.2003 | Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 31.03.2006 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| 04.05.2007 | Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |

Famulaturen

März-April 2003 Innere Medizin, Paracelsus-Klinik-Karlsruhe-Durlach,

Dr. med. Aspacher

Sept-Okt 2003 Innere Intensivstation, Tübingen, Prof. Dr. C. M. Erley

Aug-Sept 2004 Chirurgie, Diakonhjemmet sykehus, Oslo – Norwegen

Sept-Okt 2004 Zentrale Notaufnahme, Städtisches Klinikum Karlsruhe

PJ

04-08/ 2006 Chirurgie an der Universitätsklinik Bergen – Norwegen

08-12/ 2006 Wahlfach Anästhesie im Klinikum am Steinenberg – Reutlingen

12/ 2006 – Innere Medizin im Klinikum am Steinenberg – Reutlingen

03/ 2007

