

[Homepage](#)
[empf. webshop](#)

WEBMED.CH

Coenzym Q10 bei Herz-Erkrankungen

Überblick über Anwendung von Coenzym Q10 bei Herzerkrankungen.....	2
Einführung.....	2
Hintergrund	2
Kongestives Herzversagen – kontrollierte Studien	3
LDL – Cholesterin – Oxidation.....	8
Statine und CoQ10	8
Bluthochdruck	9
Herz-Gefäß –Chirurgie	10
Schlussfolgerungen	11
Teil II.....	12
Ergänzende Ergebnisse aus der Q10-Forschung – Herzerkrankungen	12
Koronare Herzkrankheit (KHK) begünstigt durch oxidativen Stress.....	13
Ubichinon Q10 verbessert die Toleranz des Herzens gegen aeroben Stress	14
Die Wirkung von Coenzym Q10 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.....	14
Einfluss von Ubichinon (Coenzym Q10) auf die Endothel-Funktion der Oberarmarterie: Anfangsergebnisse der ENDOTACT Studie.....	16
Methoden.....	16
Ergebnisse	17
Folgerungen.....	17
Erfahrung mit Coenzym Q10 bei Herzchirurgie-Patienten	17
Einführung.....	17
Ziele.....	17
Metabolisches Syndrom erhöht kardiale Sterblichkeit.....	18
Wirkungen einer Coenzym Q10-Behandlung auf den Herzmuskel-Q10-Spiegel sowie die postischämische Funktion	19
Einführung:.....	19
Ziele.....	20
Ergebnisse einer Q10-Therapie in einer Placebo-kontrollierten randomisierten Studie mit Herzinsuffizienzpatienten im schwersten Stadium, die auf eine Herztransplantation warteten.....	20
Kombination von Hypothermie mit Coenzym Q10 erhöht Überlebensrate nach Herzstillstand	23
Literatur zu Teil I	25
Literatur zu Teil II:.....	29

Teil I

Überblick über Anwendung von Coenzym Q10 bei Herzerkrankungen

von Peter H. Langsjoen, M.D., F.A.C.C. und Alena M. Langsjoen, M.S., weitere Studienergebnisse sowie Berichte vom Q10-Kongresses, Frankfurt/Main

Hinweis:

Alle nachfolgend aufgeführten Studien wurden mit Q10-Monopräparaten der höchsten Reinheitsstufe (chromatographisch gereinigt) durchgeführt.

Einführung

Die klinischen Erfahrungswerte in der Kardiologie mit Coenzym Q10 basieren auf Studien über kongestives Herzversagen, ischämische Herzerkrankungen, hypertensive Herzerkrankungen, diastolische Funktionsstörungen des linken Ventrikels und Reperfusionsschäden wie sie bei der Bypass-Transplantation entstehen.

Die Coenzym-Q10-verbrauchende Wirkung des HMG-CoA-Reduktase-Hemmers und die potentiell entgegen wirkenden Folgen sind von wachsender Bedeutung. Zusätzliches Coenzym Q10 ändert die natürliche Krankengeschichte bei Herz-Gefäß-Krankheiten und hat das Potential, zu deren Verhütung durch Hemmung der LDL Cholesterinoxidation sowie durch Erhaltung der optimalen Zell- und Mitochondriumfunktion, bedingt durch Alterung und innere und äußere Beanspruchungen, beizutragen.

Die Erreichung höherer Coenzym-Q10-Blutspiegel (>3,5 µg/ml) durch die Anwendung höherer Coenzym-Q10-Dosen scheint sowohl den Umfang als auch den Fortschritt der klinischen Besserung zu fördern. In dieser Arbeit wurden 34 kontrollierte Studien und verschiedene open-label- und Langzeitstudien über die klinischen Wirkungen des Coenzym Q10 bei Herz-Gefäß-Krankheiten überprüft.

Hintergrund

Seit der Entdeckung des essentiellen vitaminähnlichen Nährstoffes Coenzym Q10 (Ubichinon, CoQ10) durch Frederick Crane 1957 (10) und andere Forscher (57) und seit die ersten Patienten mit Herzfehlern von Yuichi Yamamura (87-89) mit CoQ10 behandelt wurden, hat es langsame aber stete Ansammlungen weltweiter klinischer Erfahrungen mit CoQ10 bei der Herzerkrankungen über die folgenden 30 Jahre gegeben. CoQ10 ist ein Coenzym, das an den inneren mitochondrialen Enzymkomplexen wirkt, die an der oxidativen Phosphorylierung beteiligt sind (44, 45, 49). Diese bioenergetische Wirkung des CoQ10 wird für grundlegend bedeutend in ihrer klinischen Anwendung gehalten, besonders im Zusammenhang mit Zellen mit besonders hohen Stoffwechsellanforderungen, wie Herzmyozyten.

Die zweite grundlegende Eigenschaft des CoQ10 ist seine Funktion als Antioxidans (5, 15, 62, 82). CoQ10 ist das einzige bekannte, natürlich vorkommende, lipidlösliche (fettlösliche) Antioxidans, bei dem das körpereigene Enzymsystem befähigt ist, die aktive reduzierte Ubichinon-Form zu regenerieren (15).

CoQ10 ist dafür bekannt, eng mit Vitamin E verbunden zu sein und dient dazu, die reduzierte (aktive) α -Tocopherol Form des Vitamin E zu regenerieren (9). Andere Aspekte der CoQ10-

Funktion sind seine Beteiligung an der extramitochondrialen Elektronenübertragung, Plasmamembran-Oxidoreduktase-Aktivität (41, 82), die Beteiligung an der zytosolischen Glykolyse (41, 46, 48) und seine potentielle Aktivität sowohl im Golgi Apparat als auch in den Lysosomen (11, 12). CoQ10 spielt auch eine Rolle bei der Verbesserung der Membranfluidität (42, 43, 62), wie durch sich verringernde Blutviskosität durch CoQ10-Ergänzung bewiesen wurde (29).

Das Grundprinzip hinter der Anwendung von CoQ10 bei Herzversagen hat sich hauptsächlich auf die Korrektur eines messbaren Mangels an CoQ10 sowohl im Blut als auch im Myokardgewebe mit dem Grad des CoQ10-Mangels konzentriert, der direkt mit dem Grad der Verschlechterung bei der linken Kammerfunktion korreliert (55). Die CoQ10-Ergänzung korrigiert messbaren Mangel an CoQ10 im Blut und Gewebe (16, 17, 30, 31, 34, 47, 55). Exogenes CoQ10 wird von den Zellen aufgenommen, die nicht genügend CoQ10 haben und kann nachweislich in die Mitochondrien eingefügt werden (59).

Die Rolle der freien Radikale bei der Zellverletzung und beim Zelltod im Fall von Ischämie und Reperfusion wird immer deutlicher. Die Eigenschaften des CoQ10 als Antioxidans und seine Positionierung innerhalb der Mitochondrien machen es zu einem potenten therapeutischen Mittel (92).

Kongestives Herzversagen – kontrollierte Studien

Seit den bahnbrechenden Studien der Japaner in den späten 60er Jahren hat es mindestens 15 randomisierte kontrollierte Untersuchungen gegeben, die insgesamt 1 366 Patienten mit sowohl primären als auch sekundären Formen des Myokard-Versagens einbezogen. Die erste randomisierte kontrollierte Untersuchung durch Hashiba et al. im Jahre 1972, die 197 Patienten einbezog, dokumentierte wesentliche Verbesserungen bei Anwendung von 30 mg CoQ10 pro Tag (21). Ähnliche Beobachtungen wurden in anderen kontrollierten Untersuchungen durch Iwabuchi et al. gemacht, wo ebenfalls 30 mg des CoQ10 bei 38 Patienten mit Herzversagen als Supplement zugeführt wurde (24).

Die erste kontrollierte Untersuchung in der idiopathisch erweiterten Kardiomyopathie in den Vereinigten Staaten wurde von Per Langsjoen 1985 veröffentlicht, der 100 mg des CoQ10 pro Tag bei 19 Patienten mit double-blind-crossover-design und drei Monate Behandlungsdauer einsetzte (34). Bemerkenswerte Verbesserungen wurden sowohl bei der Ausstoßfraktion (ejection fraction) als auch beim funktionellen Status beobachtet.

Drei kontrollierte Untersuchungen im Jahre 1986 durch van Fraechem et al., Judy et al., und Schneeberger et al. bestätigten diese Resultate, wobei wieder 100 mg des CoQ10 pro Tag zur Anwendung kamen (25, 71, 81).

1990 dokumentierten Oda et al. die Normalisierung von belastungsinduzierter Herzfunktionsstörung bei 40 Patienten mit Mitralklappenvorfall, nachdem sie ein double-blind-Placebo-kontrolliertes Studienmodell verwendet hatten (60).

1991 zeigten Rossi et al. wesentliche Verbesserungen bei der ischämischen Kardiomyopathie bei 20 Patienten, die 200 mg CoQ10 pro Tag einnahmen (68). Pogesi et al. dokumentierten bemerkenswerte Verbesserungen bei der Myokardfunktion bei 20 Patienten mit entweder ischämischen oder idiopathisch erweiterten Kardiomyopathien (idiopathic dilated cardiomyopathies), indem 100 mg des CoQ10 pro Tag eingesetzt wurden (65).

Judy et al. randomisierten 180 Patienten, die alle 100 mg CoQ10 pro Tag versus Placebo erhielten und stellten signifikante Verbesserungen der Lebenserwartung bei Patienten fest. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 8 Jahren beobachtet (26).

Die einzige kontrollierte Untersuchung, die keinen Erfolg beim Herzversagen zeigte, wurde von Permanetter et al. 1992 veröffentlicht (64). Es war eine gut angelegte Studie, die besonders die idiopathisch erweiterte Kardiomyopathie bei 25 Patienten mit normalem Herzaufbau durch Herz-Katheterisierung analysierte. Nach einer zweimonatigen Stabilisierungsperiode wurden die Patienten entweder mit Placebo oder CoQ10 für eine Dauer von vier Monaten in einem double-blind-crossover-Modell behandelt. Keine wichtige Verbesserung bei der Ausstoßtoleranz oder der Messung der Myokardfunktion konnte demonstriert werden. Mögliche Ursachen für das Fehlen der therapeutischen Wirksamkeit des CoQ10 bei dieser Untersuchung verdient eine Diskussion. Obwohl die 100 mg CoQ10 pro Tag-Dosis, die bei dieser Untersuchung verwendet wurde, eine dreifache Steigerung des Plasma-Q10-Spiegels bei gesunden Freiwilligen bewirkte, wurden die Plasmaspiegel bei den Patienten während der Untersuchung nicht gemessen, so daß es denkbar ist, daß viele dieser Kardiomyopathie-Patienten eine geringe Absorption des CoQ10 gehabt haben können und deshalb nur eine Mindeststeigerung bei ihren Plasma-Q10-Spiegeln gehabt haben dürften. Eine andere Sache ist, daß alle vorhergehenden Untersuchungen von Herzfunktionsstörungen Patienten mit verschiedenen Krankheitsursachen enthielten, die häufig Patienten mit ischämischer Herzkrankheit einschlossen. In den letzten Jahren ist klar geworden, daß die ischämischen Kardiomyopathie-Patienten mit lebensfähigen aber schwachen Myozyten oft die dramatischsten Verbesserungen bei CoQ10-Ergänzung zeigen, was wahrscheinlich mit der großen Belastung durch freie Radikale im ischämischen Gewebe in Zusammenhang steht. Weiterhin wurde die Dauer der idiopathischen erweiterten Kardiomyopathie vor dem Einsatz von CoQ10-Ergänzung in dieser Studie nicht spezifiziert. Sie ist aber insofern von beträchtlicher Bedeutung, als jene Patienten, die kurz nach der Diagnose der erweiterten Kardiomyopathie behandelt wurden, die meisten Verbesserungen zeigten. Im Gegensatz hierzu stehen Patienten mit lang anhaltender erweiterter Kardiomyopathie, die häufig minimale Veränderungen zeigten. Dies hängt vermutlich mit dem allmählichen Verlust der Myozyten bei dieser Krankheit und einer sich deshalb verdünnenden und faserigeren Muskelschicht des Herzens zusammen.

1993 dokumentierten Rengo et al. klinische und echokardiographische Verbesserungen bei 60 Patienten, die mit 100 mg CoQ10 sieben Monate lang behandelt wurden (66).

Die größte kontrollierte Untersuchung bisher wurde 1993 durch Morisco et al. veröffentlicht. Hier wurden 641 Patienten nach dem Zufallsprinzip ausgesucht, um entweder Placebo oder 2 mg/kg Körpergewicht CoQ10 pro Tag in einer einjährigen double-blind-Studie zu erhalten (51). 118 Patienten der Placebo-Gruppe mußten wegen Herzfunktionsstörungen im darauffolgenden Jahr hospitalisiert werden; in der mit CoQ10 behandelten Gruppe waren es nur 73 Patienten. Zusätzlich zur offensichtlichen Verbesserung in der Lebensqualität dieser Patienten hat die Verminderung der Hospitalisierungsrate eine große Bedeutung beim wachsenden Problem der Eindämmung der Kosten im Gesundheitswesen.

Ein Jahr später, im Jahre 1994, dokumentierten Morisco et al. wesentliche Verbesserungen bei der Ausstoßfraktion, beim Herzschlagvolumen und bei der Herzleistung, die mit Hilfe der Radionuklidabtastung bei sechs Patienten gemessen wurde, die mit 150 mg CoQ10 pro Tag in einem double-blind-crossover-Studienmodell behandelt wurden (52).

Im Jahre 1995 veröffentlichten Swedberg et al. eine Studie mit 79 Patienten mit schwerer chronischer Herzfunktionsstörung, deren geringe Ausstoßfraktion in Ruhe $22\% \pm 10\%$ war (75). Es gab eine geringe aber wichtige Verbesserung bei der Volumenbelastungs-Ausstoßfraktions-Messung und eine wesentliche Verbesserung der Lebensqualität.

Eine Meta-Analyse der kontrollierten Studien über Herzfunktionsstörungen durch Soja et al. demonstrierte signifikante Verbesserungen bei der Messung der Herzfunktion (73).

Kongestive Herzfunktionsstörung – Langzeituntersuchungen

Yamamura et al. veröffentlichten einen ausgezeichneten Überblick aller früheren japanischen Untersuchungen vor 1984 (91). Mitte der 80er Jahre wurde klar, daß CoQ10 sicher und effektiv bei der Kurzzeitbehandlung von Patienten mit Herzfunktionsstörung war. Verschiedene Langzeitstudien wurden durchgeführt, um herauszufinden, ob diese Wirkung erhalten blieb und um die Langzeitsicherheit zu bestimmen. 1985 beobachteten Mortensen et al. bleibenden Nutzen und Sicherheit bei der idiopathischen erweiterten Kardiomyopathie bei Zuführung von 100 mg CoQ10 pro Tag (53).

1990 veröffentlichten wir (die Verfasser dieses Artikels) unsere Beobachtungen an 126 Patienten mit erweiterter Kardiomyopathie, die sechs Jahre lang beobachtet wurden; wieder wurde bleibender Nutzen mit erstaunlicher Langzeitsicherheit und Fehlen von Nebeneffekten beobachtet (35).

1994 veröffentlichten Baggio et al. die größte offene Untersuchung der Herzfunktionsstörung, wobei 2 664 Patienten beteiligt waren, die mit bis zu 150 mg CoQ10 pro Tag behandelt wurden. Auch hier wurde ein wesentlicher Nutzen, fehlende Toxizität (Schädlichkeit für den Körper) und Nebenwirkungen beobachtet (3).

Wir veröffentlichten auch Beobachtungen an 424 Patienten mit einem breiteren Spektrum der myokardialen Erkrankungen einschließlich der ischämischen Kardiomyopathie, erweiterten Kardiomyopathie, primären diastolischen Funktionsstörungen, hypertensiven Herzerkrankungen und Herzklappenerkrankungen (37). Die Patienten wurden durchschnittlich mit 240 mg CoQ10 pro Tag behandelt und bis zu acht Jahren beobachtet. Wir beobachteten eine signifikante Verbesserung bei der NYHA-Klassifikation, Verbesserungen bei der Messung der Myokardfunktion, eine durchschnittlich 50%ige Reduktion der Notwendigkeit begleitender kardiovaskulärer Medikation und ein vollständiges Fehlen der Toxizität.

Die Myokardfunktion, die normalerweise erst innerhalb von sechsmonatiger Medikamentenbehandlung erreicht wird, verbesserte sich meßbar innerhalb eines Monats. Diese Verbesserung scheint bei der Mehrheit der Patienten bleibend zu sein. Der Abbruch der CoQ10-Therapie ergab einen meßbaren Abfall bei der Myokardfunktion innerhalb eines Monats und eine Rückkehr zu den Messwerten vor der Behandlung innerhalb von drei bis sechs Monaten. Diese Rückkehr zur ursprünglichen Myokardfunktion nach Abbruch der CoQ10-Therapie wurde auch von Mortensen et al. beobachtet (54).

Diastolische Dysfunktion

Nach anfänglich günstigen Beobachtungen beim fortgeschrittenen kongestiven Herzversagen mit vorwiegend systolischer Funktionsstörung, begannen unsere und andere Gruppen, die frühen Stadien der Myokardfunktionsstörung, speziell die diastolische Funktionsstörung, zu be-

obachten. Diese Phase des Herzzyklus beinhaltet die ATP-abhängige Minderung von überschüssigem Kalzium, was wiederum notwendig für den Bruch der Actin-Myosin-Bindung ist. Die diastolische Funktionsstörung geht oft fortgeschritteneren Stufen des kongestiven Herzversagens voraus und wird gewöhnlich in einer weiten Vielfalt von klinischen Syndromen gesehen - einschließlich symptomatischer hypertensiver Herzerkrankung mit linker Kammerhypertrophie, symptomatischem Mitralklappenvorfall, hypertropher Kardiomyopathie, alternden Herzen - und wird oft bei Ermüdungszuständen wie dem chronischen Ermüdungssyndrom (CFS) gesehen.

1993 veröffentlichten wir Beobachtungen an 115 Patienten mit isolierter diastolischer Funktionsstörung – 60 mit hypertensiver Herzerkrankung, 27 mit Mitralklappenvorfallsyndrom und 28 mit dem chronischen Ermüdungssyndrom (36). Die Verabreichung von CoQ10 resultierte in der Verbesserung der diastolischen Funktion, einer Verringerung der Myokarddicke und einer Verbesserung bei der funktionalen Klassifizierung.

1994 veröffentlichten Oda et al. Ergebnisse von 30 Patienten mit belastungsinduzierter diastolischer Funktionsstörung und dokumentierten die Normalisierung der diastolischen Funktion bei allen Patienten nach CoQ10-Ergänzung (63).

1994 veröffentlichten wir Daten von 109 Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung und wieder stellten wir nicht nur eine Verbesserung bei der NYHA-Klassifikation und der linken Kammerhypertrophie fest, sondern wir beobachteten auch eine wesentliche Verbesserung der diastolischen Funktion, die mit der Doppler-Echokardiographie gemessen wurde (38). Wir stellten eine Verbesserung des Blutdrucks und eine geringere Notwendigkeit antihypertensiver Medikamentierung fest, was mit dem Fortschritt der Verbesserung in der diastolischen Funktion zusammenhing.

1997 veröffentlichten wir Daten über 7 Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, in der wir wieder sowohl eine signifikante Verbesserung bei der diastolischen Funktion, als auch eine Verringerung bei der Hypertrophie und eine Verbesserung im funktionellen Status beobachteten (39).

Ebenfalls im Jahre 1997 veröffentlichten wir Daten von 16 anderen Patienten, die über 80 Jahre alt waren und von denen alle eine merkliche diastolische Funktionsstörung vor der Behandlung hatten. Auch hier war eine Normalisierung der diastolischen Funktion innerhalb einer dreimonatigen CoQ10-Nahrungsergänzung festzustellen (40).

Zusammenfassend war unsere Erkenntnis, daß es bei einer ergänzenden Einnahme von Q10 eine Verbesserung in der diastolischen Funktion in allen Kategorien der Herzerkrankung gab. Diese Verbesserung tritt früher auf und ist beständiger als die Verbesserungen in der systolischen Funktion. Das ist verständlich in Anbetracht des häufigen Auftretens einer fortdauernden Fibrose in der Herzmuskelschicht, in der fortgeschrittenen idiopathisch erweiterten Kardiomyopathie und der dauerhaften Vernarbung der Herzmuskelschicht, die bei fortgeschrittenen ischämischen Herzerkrankungen beobachtet wird. Die diastolische Funktionsstörung wird durch nicht invasive Techniken leicht identifiziert und scheint ohne weiteres durch die CoQ10-Ergänzung mit erfreulicher klinischer Verbesserung umkehrbar.

Ischämische Herzerkrankung – Kontrollierte Untersuchungen

Kontrollierte Untersuchungen der Angina pectoris im Zusammenhang mit CoQ10 begannen nicht vor Mitte der 80er Jahre. Erst dann gab es die erste Studie durch Hsia et al. im Jahre 1984, in der 18 Patienten randomisiert wurden. Sie erhielten entweder intravenöses CoQ10 oder Placebo (22). Die behandelten Patienten zeigten einen Anstieg bei der Ausstoßtoleranz oder eine größere Ausstoßtoleranz in einem modifizierten Bruce-Protokoll, verglichen mit der fehlenden Steigerung bei der Ausstoßtoleranz in der Placebo-Gruppe. Sie zeigten geringere ST-Segment-Senkungen bei Übungen und hatten weniger Angina pectoris-Anfälle ohne Änderung der Herzschlagrate oder des Blutdrucks. Ein Jahr später, 1985, untersuchten Kamikawa et al. 12 Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris in einer doppel-blind-Placebo-kontrollierten-randomisierten-crossover-Studie, wobei 150 mg orales CoQ10 pro Tag verabreicht wurde (28). Die Übungszeit stieg beträchtlich von 345 auf 406 Sekunden bei CoQ10-Behandlung und die Zeit bis 1 mm der ST-Senkung stieg signifikant von 196 auf 284 Sekunden. Auch hier wurde keine Änderung der Herzschlagrate oder des Blutdrucks beobachtet.

1986 untersuchten Schardt et al. 15 Patienten mit durch Belastung induzierter Angina pectoris, die mit 600 mg CoQ10 pro Tag im Rahmen eines Placebo-kontrollierten double-blind-crossover-Plans behandelt wurden (70). Wieder wurde eine signifikante Senkung in der ST-Segment-Abnahme bei mit CoQ10 behandelten Patienten beobachtet. Da die CoQ10-Behandlung keine wesentliche Änderung der Herzschlagrate oder des Blutdrucks verursachte, wurde geschlossen, daß der Aktionsmechanismus mit einem direkten Effekt auf den Stoffwechsel der Herzmuskelschicht in Beziehung steht.

1991 untersuchten Wilson et al. 58 Patienten, denen bis zu 300 mg CoQ10 pro Tag verabreicht wurde. Im Vergleich mit der Placebo-Gruppe wurde wieder eine signifikante Verbesserung der Übungsdauer nach dem Ausbruch der Angina pectoris ohne Änderung des „peak rate pressure product“ beobachtet, wodurch auf eine Verbesserung der Myokardeffizienz zu schließen ist (84).

Im Jahre 1992 zeigten Serra et al. eine signifikante Verbesserung bei 20 Patienten mit chronisch ischämischer Herzerkrankung, bei denen sie vier Wochen lang 60 mg CoQ10 pro Tag verabreichten. Sie dokumentierten eine Verbesserung bei Messungen am Myokard, verbesserte Übungskapazität und eine wesentliche Verringerung der Angina-Anfälle und des Nitratverbrauchs (72).

1994 untersuchten Kuklinsky et al. 61 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, die randomisiert wurden, um entweder Placebo oder 100 mg CoQ10 und 100 µg Selen täglich für die Dauer von einem Jahr zu erhalten (32). Die Behandlungsgruppe zeigte keine Verlängerung des QT-Intervalls, während bei der Placebo-Gruppe 40% der Patienten eine Verlängerung des korrigierten QT-Intervalls von mehr als 440 ms zeigten. Obwohl es keine wesentlichen Unterschiede in der notwendigen Aufnahme in ein Krankenhaus gab, starben die ein Jahr danach beobachteten 6 Patienten (20%) in der Placebogruppe an einem wiederholten Infarkt, während nur ein Patient in der Behandlungsgruppe einer anderen, nicht kardialen Todesursache erlag. Die Verhinderung der QT-Intervall-Verlängerung kann durch eine Förderung der Bioenergetik der Herzmuskelschicht mit einer Verbesserung der Natrium-Potassium-ATPase-Funktion erklärt werden, wobei die Membranrepolarisierung optimiert wird.

LDL – Cholesterin – Oxidation

Die Antioxidans-Eigenschaften von CoQ10 und die Tatsache, daß 60% des CoQ10 im Plasma mit LDL-Cholesterin befördert werden (2), hat zu Untersuchungen geführt, ob CoQ10 klinisch relevante Antioxidans-Funktionen hinsichtlich der Verringerung der Oxidation des Cholesterins hat (23, 79).

Allgemein wird angenommen, daß die Oxidation des LDL-Cholesterins von vorrangiger Bedeutung bei der Entwicklung der Arteriosklerose ist. 1996 zeigte in Australien Stockers Gruppe in vitro, daß die Ergänzung von CoQ10 die Pro-Oxidans-Wirkung des alpha-Tocopherols verhindert (78). Ergänzung mit Vitamin E allein resultierte in einem LDL, das anfälliger gegen Oxidation war; dies im Vergleich zur Kombination des CoQ10 und Vitamin E. Hier erhöhte sich der Widerstand gegen Oxidation.

Alleva et al. zeigten, daß die Ergänzung mit CoQ10 die Menge von CoQ10 in LDL erhöhte (besonders LDL3) und die Fähigkeit des LDL, zu peroxidieren, erniedrigte. Aejmelaeus et al. dokumentierten eine Verdoppelung des CoQ10-Gehalts in LDL-Teilchen nach der CoQ10-Ergänzung von 100 mg pro Tag (1).

Statine und CoQ10

Harry Rudney war einer der ersten, der die Bedeutung der HMG-CoA-Reduktase in der Biosynthese des CoQ10 erkannte. Im Januar 1981, anläßlich des 3. Intern. Symposiums über biomedizinische und klinische Aspekte des Coenzym Q10, das in Austin, Texas, abgehalten wurde, stellte er fest: „.....ein Schlüsselenzym bei der CoQ10-Synthese ist die HMG-CoA-Reduktase.“ (69) (Inhibitoren [Hemmer] der HMG-CoA-Reduktase sind starke Therapeutika, die im Allgemeinen verabreicht werden, um die Lipoprotein-Cholesterin-Spiegel bei Patienten mit Hypercholesterinämie zu senken.)

1990 beobachteten Willis et al. (83) 40 Ratten und wiesen signifikanten Gewebe-CoQ10-Mangel in Herz und Leber bei den mit Lovastatin (Medikament; Cholesterinsenker, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) behandelten Ratten nach, was dann aber leicht durch die Mitverabreichung von CoQ10 verhindert werden konnte. Später im selben Jahr beobachtete Langsjoen nicht nur einen Abfall des CoQ10-Blutspiegels, sondern auch eine signifikante klinische Dekompensation mit einer Reduktion bei der Ausstoßfraktion, bei 5 Patienten mit Herzversagen, nach der Zugabe von Lovastatin zu ihrer standardmedizinischen Therapie plus 100 mg CoQ10 pro Tag (18). Diese Dekompensation wurde durch eine Verdoppelung ihrer CoQ10-Dosis von 100 mg auf 200 mg pro Tag umgekehrt.

1992 zeigten Ghirlanda et al. in einer doppel-blind-kontrollierten Untersuchung bei 40 Patienten mit Hypercholesterinämie eine 40 % ige Verminderung der Blut-CoQ10-Spiegel nach der Behandlung mit entweder Pravastatin oder Simvastatin (beides Medikamente; Cholesterinsenker; HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) (19).

1994 randomisierten Bargossi et al. 30 Patienten, die entweder 20 mg Simvastatin oder 20 mg Simvastatin plus 100 mg CoQ10 erhielten und beobachteten sie 90 Tage lang (4). Die Verringerung des Cholesterins war signifikant und in beiden Gruppen ähnlich. Die gleichzeitige CoQ10 Therapie verhinderte jedoch den CoQ10-Verlust im Plasma und den Thrombozyten, der durch die Verabreichung von Simvastatin verursacht wird.

1997 beobachteten Mortensen et al. ähnliche Reduktionen in Serum-Q10-Spiegeln in einer Placebo-Kontrollierten-Doppel-Blind-Untersuchung (56). Die Autoren schlußfolgerten, daß „obwohl HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe innerhalb einer begrenzten Zeit sicher und effektiv sind, der erhöhte Wachzustand als mögliche nachteilige Konsequenz aus der CoQ10-Senkung, während der Langzeittherapie“ wichtig zu sein scheint.

Ebenfalls 1997 dokumentierten Palomaki et al. eine höhere Schutzwirkung des LDL-Cholesterins gegen oxidativen Streß nach 6 Wochen Lovastatin-Therapie in einer doppelblind-Placebo-kontrollierten-crossover-Untersuchung an 27 unter Hypercholesterinämie leidenden Männern (63). Man glaubt, daß die gesteigerte Oxidationsfähigkeit des LDL-Cholesterins in Beziehung mit dem Abfall der Zahl der CoQ10-Moleküle pro LDL-Cholesterin-Partikel steht und somit den Nutzen der LDL-Reduktion verringert.

Die CoQ10 verringernde Wirkung des Statins ist heute gut zu begründen mit einem bedeutsamen Abbau im Plasma und in den Thrombozyten der Menschen sowie mit einem signifikanten Abbau im Blut, in der Leber und im Herzen. Die Sorge über die Langzeitkonsequenzen des durch Statin herbeigeführten CoQ10-Mangels wird durch die schnell wachsende Zahl der behandelten Patienten und die steigenden Dosen und Stärke der Statin-Medikamente erhöht.

So wie der tatsächliche Cholesterinspiegel stetig gesenkt wird, wird der CoQ10-senkende-Effekt mehr verstärkt und dadurch das Potential für – auf lange Sicht gesehen – negative Gesundheitseffekte gefördert werden.

Bevor die Ergebnisse dieser ausgedehnten Untersuchungen am Menschen über die nächsten Jahrzehnte offensichtlicher werden, ist es die Pflicht des medizinischen Berufes, die klinische Bedeutung dieses Medikamenten-induzierten CoQ10-Abbaus gründlicher zu bewerten. Die kombinierte Verwendung des CoQ10 und der Statine verhindert nicht nur den Abbau von CoQ10, sondern kann auch die Vorteile der Cholesterinabsenkung durch Verringerung der Oxidation des LDL-Cholesterins erhöhen.

Bluthochdruck

Eine Tendenz, bei Patienten mit ständig erhöhtem Blutdruck diesen durch Q10-Gabe zu senken, ist von Nagano et al. seit 1976 untersucht worden. Die Forschergruppe beobachtete positive Auswirkungen bei 45 Patienten, die 30-60 mg CoQ10 pro Tag einnahmen (58). 1977 veröffentlichten Yamagami et al. sich verbessernde Daten von 29 Patienten, die 1-2 mg CoQ10 pro kg Körpergewicht täglich einnahmen (86).

Von 1980 bis 1984 zeigten drei kleinere Studien wieder die Verbesserung des Bluthochdrucks durch CoQ10-Einnahme (20, 67, 80), und 1986 bewerteten Yamagami et al. 20 Patienten in einer randomisierten kontrollierten Art, indem sie 100 mg CoQ10 pro Tag verabreichten. Wiederum beobachtete man den günstigen Effekt (86). Weitere unkontrollierte offene Studien (14, 38, 50) fanden alle gleichermaßen einen günstigen Einfluß auf den Bluthochdruck, wenn CoQ10-Ergänzung zur standardmäßigen Medikation gegen Bluthochdruck zugeführt wurde.

Wir (die Verfasser dieses Berichts) setzten voraus, daß die den Blutdruck senkende Wirkung des CoQ10 teilweise eine indirekte Wirkung sein kann, wobei die verbesserte diastolische Funktion zu einer Verringerung beim anpassungsfähigen hohen Katecholamin-Zustandes der Bluthochdruck-Krankheit führt. Zusätzlich können Wirkungen auf das Endothelium gegeben

sein. Es ist auch möglich, daß die senkende Wirkung des CoQ10 auf die Blutviskosität den Bluthochdruck günstig beeinflusst (29).

Herz-Gefäß –Chirurgie - Kontrollierte Untersuchungen –

Die erste kontrollierte Studie, die die Effektivität von CoQ10 bewertete, welches vor der Operation verabreicht wurde, wurde von Tanaka et al. 1982 veröffentlicht (77). 50 Patienten, die sich einer Herzklappenoperation unterzogen, wurden randomisiert, um entweder Placebo oder CoQ10 mit einer Dosis von 30-60 mg pro Tag sechs Tage lang vor der Operation zu erhalten. Die Behandlungsgruppe zeigte ein bedeutend geringeres Auftreten eines niedrigen Herzzeitvolumens während der Erholungsphase nach der Operation.

1991 studierten Sunamori et al. 78 Patienten, die sich einer Bypass-Operation unterzogen (74). 60 dieser Patienten wurde 5 mg CoQ10 pro kg intravenös zwei Stunden vor dem Herz-Lungen-Bypass gegeben. Nach der Operation gab es einen signifikanten Nutzen für den linken „ventricular stroke work index“ bei der mit CoQ10 behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe und eine beträchtliche Reduktion bei den CPK-MB-Messwerten der behandelten Gruppe nach der Operation.

1993 untersuchten Judy et al. 20 Patienten, die sich entweder einer Herz-Arterien-Bypass-Operation (16 Patienten) oder einer kombinierten Bypass-Operation mit Klappenersatz (4 Patienten) unterzogen (27). Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 14 Tage vor und 30 Tage nach der Operation entweder Placebo oder 100 mg CoQ10 als Supplement. Die Behandlungsgruppe zeigte nicht nur im Blut-CoQ10-Spiegel wesentliche Erhöhungen, sondern auch einen erhöhten CoQ10-Gehalt im Herzmuskelgewebe, gemessen im auricula atrialis. Wesentliche Verbesserungen beim Herzindex und bei der Ausstoßfraktion der linken Kammer wurden nach der Operation in der Behandlungsgruppe beobachtet und ergänzend eine signifikant kürzere Erholungszeit nach der Operation.

1994 randomisierten Chello et al. 40 Patienten, die entweder Placebo oder 150 mg orales CoQ10 pro Tag eine Woche vor der Herzarterien-Bypass-Operation erhielten. Eine signifikante Minderung der Parameter oxidativer Schäden nach der Operation wurde in der Q10-Gruppe festgestellt, verbunden mit niedrigeren Konzentrationen der Herz-Sinus-Thioparbitursäure-Reaktionssubstanzen, konjugierter Diene und Herzisoenzyme der Kreatinkinase. Die Behandlungsgruppe zeigte auch ein bedeutend geringeres Auftreten von Kammerrhythmusstörungen in der Erholungsphase und die mittlere Dosis Dopamine, die notwendig ist, um die stabile Hemodynamik zu erhalten, war bedeutend niedriger in der mit CoQ10 behandelten Gruppe.

1992 randomisierten Chen et al. 22 Patienten, die entweder CoQ10 oder Placebo vor der Herz-Arterien-Bypass-Operation erhielten, und beobachteten eine Verbesserung im linken Arteriendruck und eine Verbesserung beim Auftreten des niedrigen Herzleistungszustandes nach der Operation (8). Die linke und rechte Ventrikelultrastruktur war bei der mit CoQ10 behandelten Gruppe besser als bei der mit Placebo behandelten.

1996 randomisierten Chello et al. 30 Patienten, die entweder Placebo oder 150 mg orales CoQ10 pro Tag sieben Tage lang vor einer Bauchschlagaderoperation erhielten, und dokumentierten eine signifikante Reduzierung peroxidativer Schäden bei den mit CoQ10 behandelten Patienten (7).

1996 randomisierten Taggart et al. 20 Patienten, die sich einer koronaren Revaskularisation unterzogen. Sie erhielten entweder Placebo oder 600 mg CoQ10 als Supplement 12 Stunden vor der Operation ohne bemerkenswerte Effekte, wobei der Mangel akuter pharmakologischer oder klinischer Änderungen durch CoQ10 bestätigt wurde (76). Typischerweise verursacht orale CoQ10-Ergänzung kaum messbare Wirkungen vor einer Woche und hält nicht für mehrere Monate vor.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Coenzym Q10 ein einfaches Molekül ist, das im Zentrum der mitochondrialen ATP-Produktion liegt und klinisch relevante Antioxidans-Eigenschaften hat, manifestiert durch Gewebsschutz bei der Entwicklung der Ischämie und Reperfusion. Kongestives Herzversagen hat als ein Modell für den messbaren Mangel an CoQ10 im Blut und Gewebe gedient, welches bei Korrektur in einer verbesserten Myokardfunktion resultierte. Untersuchungen bei ischämischer Herzerkrankung, Anginasyndromen und unlängst bei Ischämie/Reperfusion und Verletzung durch koronare Revaskularisation haben den klaren Beweis der klinisch relevanten Wirkungen des CoQ10 als Antioxidans-Zellschutz geliefert.

Neuere P31-NMR-Spektroskopieuntersuchungen, wie die von der Whitmann-Gruppe in Philadelphia, haben erhöhte zelluläre Hochenergiephosphat-Konzentrationen mit CoQ10-Ergänzung in Modellen mit Ischämie und Reperfusion dokumentiert (13).

Aussagekräftige biochemische Kennzeichen der verminderten oxidativen Verletzung zeigen in vivo die antioxidativ zellschützenden Effekte des CoQ10. Nach Prüfung der 30-jährigen klinischen Veröffentlichungen über CoQ10 und der eigenen klinischen Erfahrungen des Autors ist klar, daß es verschiedene beständige und ungewöhnliche Eigenschaften der klinischen Wirkungen der CoQ10-Ergänzung gibt, die eine Diskussion wert sind und die der Einfachheit halber als „Q-Wirkung“ bezeichnet werden können.

Die Vorteile der CoQ10-Ergänzung sind wahrscheinlich nicht nur verursacht durch eine Verbesserung des Mangels insofern, als klinische Verbesserungen häufig bei Patienten mit „normalen“ Vorbehandlungs-CoQ10-Blutspiegeln gesehen werden. Ein optimaler klinischer Nutzen verlangt CoQ10-Blutspiegel, die über den normalen Werten liegen (zwei bis viermal höher). Hohe Blutspiegel können erforderlich sein, um eine Erhöhung des Gewebe-CoQ10-Spiegels zu erreichen, oder um defekte mitochondriale Funktionen - möglicherweise durch laufende zytosolische Glykolyse oder Plasmamembran-Oxidoreduktase oder durch direkte Steigerung der Funktion der defekten Mitochondrien - zu retten.

Es gibt fast immer eine Verzögerung beim Einsetzen einer klinischen Veränderung von einer bis vier Wochen und eine weitere Verzögerung beim maximalen klinischen Nutzen von mehreren Monaten. Mögliche Ursachen für diese Verzögerung betreffen die Zeit, um angemessene Gewebsspiegel des CoQ10 zu erhalten, oder die Zeit, um CoQ10-abhängige Apoenzyme aufzubauen.

Eine CoQ10-Ergänzung scheint viel mehr zu beeinflussen als nur die Herzmyozyten. Viele, die Gesundheit der Patienten negativ beeinflussende, Aspekte tendieren zur Verbesserung, was nicht allein durch die beobachtete Verbesserung der Herzfunktion erklärt werden kann.

CoQ10 eignet sich nicht für eine traditionelle organspezifische oder krankheitsspezifische Strategie und erfordert eine Neuüberprüfung und ein Überdenken der medizinischen Theorie und Praxis. Die Kombination der leichten Verfügbarkeit des reinen kristallinen CoQ10 in großen Mengen von der japanischen pharmazeutischen Industrie und die anspruchsvolle und standardisierte Methodik, CoQ10 direkt im Blut und Gewebe zu messen, bringt uns zu einem Punkt, wo wir leichter und genauer auf die vorangegangene 30jährige Pionierarbeit an diesem außerordentlichen Molekül aufbauen können.

Teil II

Ergänzende Ergebnisse aus der Q10-Forschung – Herzerkrankungen

(u.a. Q10-Kongress, Frankfurt/Main)

Kardioprotektive Effekte von Ubichinon Q10

Unzulängliche Ubichinon Q10-Spiegel können z.B. durch eine beeinträchtigte Biosynthese und/oder einen exzessiven Verbrauch durch Krankheiten wie z.B. koronare Herzerkrankungen hervorgerufen werden. Myokardiale Ischämie oder Reperfusion, oxidativer Streß u.a. sowie Hyperinsulinämie können den Q10-Verbrauch steigern und eine Zusatzversorgung notwendig machen.

In einer randomisierten Doppelblind-Studie, die von R. B. Singh et al. -Heart Research Laboratory, Medical Hospital and Research Center, Moradabad, Indien - durchgeführt wurde und in die 144 Patienten mit akutem Myokard-Infarkt eingebunden waren, konnte demonstriert werden, daß mit der zusätzlichen Verabreichung von 120 mg Q10 täglich über einen Zeitraum von 6 Wochen eine deutliche Reduzierung von Angina pectoris-Anfällen, Arrhythmien und links-ventrikulären Dysfunktionen zu erzielen ist. Infarkte und auf die Herzerkrankung zurückzuführende Todesfälle waren in der Q10-Gruppe ebenfalls erheblich geringer als in der Placebo-Gruppe.

In einer weiteren Studie mit 62 Hyperinsulinämie-Patienten wurden bei Substitution von 120 mg Q10 täglich über einen Zeitraum von 8 Wochen deutlich niedrigere Insulin-Plasma-Spiegel gemessen.

In einer Folgestudie, Laufzeit 8 Wochen, mit Bluthochdruck-Patienten, die zusätzlich an koronarer Herzerkrankung litten, wurde beobachtet, daß die zusätzliche Q10-Einnahme von 120 mg täglich zu einer Abnahme von Triglyceriden, des Blutdrucks, der Blut-Glucose und des Insulin-Spiegels und andererseits zu einer Erhöhung des HDL-Cholesterins ("gutes Cholesterin") führte.

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Ubichinon Q10

Eine Vielzahl von kontrollierten, offenen- und Langzeit-Studien haben bis heute die Wirksamkeit von Ubichinon Q10 bei kardiovaskulären Erkrankungen, z.B. Herzinsuffizienz, Angina pectoris, akutem Myokardinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Dysfunktion des linken Ventrikels, Reperfusionsschäden nach koronarer Bypass-Operation sowie Schädigung des Herzens durch Anthracyclin-Zytostatika belegt.

Der klinische Einsatz von Ubichinon Q10 bei kardiovaskulären Erkrankungen erfolgt nach zwei Wirkprinzipien, erklärte P. H. Langsjoen, Texas: Zum einen gleicht Ubichinon Q10 den meßbaren Mangel im Blut und im Gewebe aus und wird von den Q10-defizienten Zellen in die Mitochondrien einbezogen. Dadurch wird der bioenergetische Zustand der Zellen verbessert. Zum anderen wirkt Q10 als Radikalfänger zellprotektiv.

Auffällig ist die Besserung des klinischen Bildes nach Gabe von Ubichinon Q10 bei ausgewiesenem Q10-Mangel, oxidativem Streß und bei Schäden, die bereits durch Freie Radikale verursacht wurden.

Ubichinon Q10 beugt u.a. dadurch vor, daß es die Oxidation von LDL-Cholesterin verhindert. Langsjoen erwartet, daß mit Dosen bis 720 mg/Tag und damit einhergehenden hohen Q10-Blut-Spiegeln weitere wesentliche Verbesserungen der klinischen Bilder bei Krankheitserscheinungen zu erreichen sind. "Wir stehen am Anfang einer aufregenden Entwicklung bei der Applikation von Q10 in der klinischen Anwendung; dies dank eines sich stetig weiter entwickelnden Interesses der breiten (!) Öffentlichkeit", so die Autoren.

Svend A. Mortensen - The Heart Center, Rigshospitalet, Copenhagen - wies darauf hin, daß Ubichinon Q10 den myokardialen Metabolismus (Zellstoffwechsel) stabilisiert und somit adäquate Energiereserven schafft. Bei Herzschwäche ist ein wesentliches Q10-Defizit manifestiert. Der Grad des Q10-Defizits ist mit der Schwere der Symptome und dem Grad der Dysfunktion der linken Herzkammer verbunden.

Mortensen führte weiter aus, daß Ubichinon Q10 sehr gut vertragen wird, ohne begleitende Nebenwirkungen zu zeigen, und daß sich die Krankheitssymptome und die Lebensqualität deutlich verbessert. Diese Aussage traf er nach verschiedenen offenen klinischen Studien und 9 Placebo-kontrollierten-Doppelblind-Studien aus den letzten 15 Jahren. Alle Resultate waren positiv und statistisch signifikant in Bezug auf die klinischen Parameter und die Hospitalisierung.

Mortensen verwies auf die guten Resultate aus 5 Doppelblind-Studien mit Angina pectoris-Patienten. Nach zusätzlicher Q10-Substitution hatten die Patienten weniger Schmerzen in der Brust und benötigten weniger Nitroglyzerin.

Koronare Herzkrankheit (KHK) begünstigt durch oxidativen Stress

Oxidativer Stress kann nicht nur ursächlicher Faktor beispielsweise bei Alterung, Diabetes oder Krebs sein, sondern auch bei koronarer Herzerkrankung. Er wird als Störung des Verhältnisses von Pro-Oxidantien zu Antioxidantien zugunsten der Pro-Oxidantien definiert. Nach Y. Yamamoto et al. - Research Center for Advanced Science and Technology, University of Tokyo - zeigte sich dies auch bei Messungen der entsprechenden Streßparameter bei Patienten, die sich einer PTCA (perkutan transluminale koronare Angioplastie = Aufdehnung von Gefäßen z.B. durch Ballonkatheter) unterzogen. Die Werte nahmen ein bis zwei Tage nach der PTCA um 20-45% zu und sind somit Indikator für erhöhten oxidativen Streß nach einem solchen Eingriff, so daß dieser Zunahme durch Substitution von Q10 begegnet werden kann.

G. S. Wander et al. - Dayanand Medical College, Ludhiana and Medical Hospital and Research Center, Moradabad, Indien – zeigten im Rahmen einer randomisierten Doppelblindstudie über 28 Tage auf, daß durch Gabe von 2 x 180 mg Q10 (oral verabreichte) bei Hypertoni-

kern (Bluthochdruck-Patienten) mit KHK (koronare Herzerkrankung) der Blutdruck signifikant im Vergleich zu den Kontrollpersonen absank. Die Autoren führen diese positive Entwicklung auf eine Verminderung des oxidativen Stresses zurück. Ebenso waren die Angina-Anfälle deutlich vermindert im Vergleich zur Kontrollgruppe.

A.Syrkin et al. - Moscow Medical Academy, Moscow - bestätigten die negativen Auswirkungen des oxidativen Stresses auf Angina pectoris-Patienten. Wurden die Patienten zusätzlich mit 150 mg täglich Q10 behandelt, kam es zur Senkung der ROS (reactive oxygen species)-Werte um 40% und zur Senkung der MDA (Malondialdehyd)-Konzentration um 24%, während sich die Parameter des oxidativen Stresses um 37% abbauten. Dies führte zu deutlichen Verbesserungen der klinischen Parameter und damit zu signifikanten Minderungen der Beschwerden der Patienten. Eine Minderung des Bluthochdrucks wurde als Nebeneffekt beobachtet. Die festgestellten Daten bestätigen die positive Wirkung von oral eingenommenem Ubichinon Q10.

Ubichinon Q10 verbessert die Toleranz des Herzens gegen aeroben Stress

Ältere Patienten antworten auf kardiologische Interventionen im Vergleich zu Jugendlichen mit einer reduzierten mitochondrialen Leistung des Herzmuskels infolge eines bioenergetischen Defizits, das durch aeroben- und ischämischen Streß verursacht wird. Durch die Vorbehandlung bei älteren Patienten mit Ubichinon Q10 konnten Franklin L. Rosenfeldt et al. - Cardiac Surgical Research Unit, Baker Medical Research Institute, Melbourne - zeigen, daß sich die Kontraktilität (Fähigkeit des Herzmuskels, sich zusammenzuziehen) alternder Herzen unter Substitution von oralem Ubichinon Q10 so bessert, daß praktisch kein Unterschied bezüglich der Herzleistung im Vergleich zu jüngeren Herzen besteht.

Die Wirkung von Coenzym Q10 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Autoren: Gvozdjaková A., Kucharská J., Mikla F., Murín J., Povinec P., Kasper J., Papiněák J., Mikeš P., Kozlíková K.

Institute: Pharmacobiochemical Laboratory of Medical Faculty, Comenius University, First Medical Clinic and Institute of Medical Biophysic of Medical Faculty, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

Eine chronische Herzinsuffizienz (CHF) geht mit einer gesteigerten Produktion von freien Sauerstoffradikalen, und einer verminderten Funktion der antioxidativen Schutzmechanismen einher. Oxidativer Stress, ein CoQ10-Defizit, Deletionen¹ und Mutationen² der mitochondrialen DNA³ (mtDNA) sind mit mitochondrialen Krankheiten, die auch die Herz-Mitochondrien betreffen, eng verbunden. Einige Fragen zur CoQ10-Bioverfügbarkeit, der Verteilung und der Wirkmechanismen auf zellulärer und mitochondrialer Ebene, sind noch nicht vollständig geklärt. Auf Grundlage unserer vorherigen Ergebnisse in experimentellen und klinischen Studien, gehen wir davon aus, dass die ergänzende CoQ10-Therapie eine protektive Wirkung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz hat.

¹ Verlust eines interstitiellen Chromosomenstücks oder eines DNA-Abschnitts infolge einer Mutation

² Veränderung des genetischen Materials

³ Träger der genetischen Information

Ziel

- 1) Es galt in einer experimentellen Studie herauszufinden, ob die Herzmuskel-Mitochondrien junger Ratten exogenes CoQ10 in einer Tagesdosis von 20 mg/kg Körpergewicht aufnehmen; als Zeitraum legten wir 3 Wochen fest.
- 2) In einer klinischen Studie an Patienten waren zu untersuchen:
 - a) die Basis-Antioxidantien-Spiegel (CoQ10, Alphatocopherol, Betacarotin) und die Lipidperoxidation (MDA) bei 15 Patienten mit klinisch und echokardiographisch festgestelltem CHF (NYHA⁴ II - IV)
 - b) die Antioxidantien-Spiegel sowie die klinische und metabolische Wirkung nach einer zusätzlichen Antioxidantien-Behandlung mit CoQ10 in einer Tagesdosis von 240 mg für 3 Monate.

Patienten und Methoden

Fünfzehn Patienten mit CHF wurden für die Studie eingeschrieben: acht Männer und sieben Frauen im Alter zwischen 49-79 Jahre; sie waren den NYHA-Klassen II - IV zuzuordnen. Alle Patienten wurden nach konventioneller kardiovaskulärer Therapie behandelt; drei Patienten erhielten zusätzlich Statine. Alle Patienten wurden 3-mal untersucht:

- 1) vor CoQ10 Therapie,
- 2) nach 4 Wochen der CoQ10-Therapie,
- 3) nach 12 Wochen CoQ10-Behandlung mit einer Tagesdosis von 240 mg.

Als klinische und metabolische Parameter wurden geprüft: Blutdruck, Echokardiographie, Kreatinkinase, LDH⁵, Glykämie⁶, Cholesterin, Triglyceride, Kreatin⁷, Gesamteiweiße, AST⁸, ALT⁹, CoQ10, Alphatocopherol, Betacarotin, Lipidperoxidation.

Ergebnisse und Folgerungen

1. Wir fanden signifikant gesteigerte Q10-Konzentrationen in den Herz-Mitochondrien der Ratten nach 3wöchiger Q10-Therapie; die mitochondriale Atmungskettenfunktion und oxidative Phosphorylierung waren verbessert und ließen sich mit der Kontrollgruppe vergleichen.
2. Die Basis-CoQ10-Spiegel waren bei allen Patienten erniedrigt; die Parameter des oxidativen Stresses waren im Vergleich mit gesunden Personen erhöht. Neun von zwölf Patienten berichteten über verbesserte Lebensqualität und verbesserte körperliche Aktivitäten.

⁴ New York Heart Association Classification (teilt die Herzinsuffizienz in 4 Schweregrade ein)

⁵ Laktatdehydrogenase (Enzym)

⁶ Zuckergehalt des Blutes

⁷ Zwischenprodukt des intermediären Stoffwechsels

⁸ Aspartataminotransferase (Enzym)

⁹ Alaninaminotransferase (Enzym)

Zum Ende der Studie hin nahm der CoQ10-Spiegel in Blut und Plasma signifikant zu (ausgehend von 0.229 bis 1.285 beziehungsweise von 0.273 bis 1.465 mikro-mol/l). LDL-Cholesterin und Bilirubin nahmen signifikant ab. Die Ejektionsfraktion¹⁰ verbesserte sich von 39.6% zu 44.6%. Andere biochemische Parameter, Blutgase, Blutbild und die Prothrombin-Zeit¹¹ änderten sich nicht. Die Behandlung wurde gut toleriert; Nebenwirkungen gab es nicht. Die in Ratten gefundene Wirkung von CoQ10 liefert eine theoretische Basis für die zusätzliche Behandlung mit CoQ10 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Einfluss von Ubichinon (Coenzym Q10) auf die Endothel-Funktion der Oberarmarterie: Anfangsergebnisse der ENDOTACT Studie

Axel Küttner, Anne Pieper, Christian Herdeg, Jürgen Koch, Franz Enzmann and Stephen Schröder
Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Eberhard-Karls-University Tuebingen,

Hintergrund

Nach dem gegenwärtigem Verständnis ist eine endotheliale Dysfunktion (ED) die funktionelle Vorstufe der Atherosklerose. Das gesunde Endothel sondert wirkungsvolle Blutgefäßerweiternde Sekrete (z.B. EDRF, Endothelium Derived Relaxing Factor) und Blutgefäßverengende Sekrete (z.B. Endothelin-1) ab. Die endotheliale Funktion ist normalerweise durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, z.B. Hyperlipidämie, Zuckerkrankheit, Hypertonie¹² oder Rauchen, gestört. Da die endotheliale Dysfunktion ein generalisierter Prozess ist, ist die Bestimmung der FMD% (fluss-vermittelte Vasodilatation) in der Oberarmschlagader ein zuverlässiger Marker für die systemische endotheliale Funktion. Es ist augenscheinlich, dass die nicht-invasive Messung von FMD% auch als Vortest für die Herzkranzgefäßerkrankung (CAD) bei Patienten mit klinischem Verdacht des CADs verwendet werden kann.

Es ist in verschiedenen Untersuchungen gezeigt worden, dass die endotheliale Dysfunktion durch die Verwendung von Lipidsenkungs-Arzneimitteln verbessert werden kann. Gerade vor kurzem berichtete Neunteufl et al. über eine zusätzliche nützliche Wirkung einer Vitamin-E-Einnahme. Ubichinon (Coenzym Q10) ist bekannt für seine starke antioxidative Wirkung.

Ziel dieser Untersuchung war es, die Wirkung einer hochdosierten Ubichinon-Einnahme auf die endotheliale Funktion bei Menschen mit bekannter Hyperlipidämie zu beurteilen. Zur Anwendung kam nano sized super cooled Q10 droplets, eine flüssige Q10-Zubereitung (gut-taQuinon).

Methoden

Entsprechend dem Studienprotokoll der ENDOTACT-Studie wurde die Teilnahme und Randomisierung von 24 männlichen Patienten mit nachgewiesener endothelialer Dysfunktion (FMD % < 5%) geplant. Jeder Patient durchlief drei verschiedene Behandlungsphasen. Phase 1: Cerivastatin 0.3 mg/Tag, Phase 2: Ubichinon 150 mg/Tag und Phase 3: Cerivastatin 0.3 mg/Tag + Ubichinon 150 mg/Tag. FMD% wurde zu Beginn und am Ende jeder Phase durch Verwendung hochauflösenden Ultraschalls bestimmt.

¹⁰ das die tatsächliche Herzauswurfleistung definierende Verhältnis zwischen Schlagvolumen und enddiastolischem Volumen des Herzens

¹¹ Faktor II der Blutgerinnung

¹² Bluthochdruck

Ergebnisse

Die Anfangsergebnisse zeigten, dass die Einnahme des Ubichinons zu einer signifikanten Verbesserung der endothelialen Funktion führt, die mit der Wirkung der Lipidsenkungs-Behandlung vergleichbar ist.

Folgerungen

Hoch dosiertes Ubichinon, das als starkes Antioxidans bekannt ist, scheint zur Verbesserung endothelialer Dysfunktion nützlich zu sein. Dieser Befund kann wichtig sein, da er eine neue therapeutische Strategie bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen aufzeigt.

Erfahrung mit Coenzym Q10 bei Herzchirurgie-Patienten

Autoren: Franklin Rosenfeldt, William Lyon, Silvana Marasco, Michelle Wowk, Freya Sheeran, Ruchong Ou, Robbie Brown, Donald Esmore, Salvatore Pepe.

Institute: Cardiac Surgical Research Unit, Alfred Hospital & Baker Medical Research Institute, Monash University Faculty of Medicine, Melbourne, Australia.

Einführung

Der Herzmuskel ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unzulänglich mit Q10 versorgt. Der Nutzen der CoQ10 Behandlung bei solchen Patienten ist deshalb kontrovers diskutiert worden. Bei Herzchirurgie-Patienten gibt es Beweise für eine verbesserte Erholung nach Ischämie¹³, wenn eine Vorbehandlung mit CoQ10 stattfand, allerdings wiesen die meisten älteren Studien Mängel auf. Vor Beginn der Beurteilung der klinischen Wirksamkeit einer Behandlung ist entscheidend zu bestimmen, ob die Behandlung auch eine ausreichende Kapazität hat, die angemessene biochemische Änderung im Zielorgan herbeizuführen. Die Testwirksamkeit nur durch Prüfung der Serum-Spiegel festzustellen, kann zu einer Unterschätzung der angemessenen Therapiedosis führen.

Ziele

- 1) Es galt, die angemessene Dosis von CoQ10 zu bestimmen, die benötigt wird, um Serum- und Herzmuskel-CoQ10-Spiegel bei Patienten, die sich einer Herzoperation unterziehen mussten, anzuheben.
- 2) Weiter war die Wirkung der CoQ10-Behandlung auf die Vorhofmuskelleistung, die Hämodynamik¹⁴ und die post-ischämische Ausschüttung von kardialen Enzymen bei Herzchirurgie-Patienten zu beurteilen.

Methoden

Mit Hilfe eines randomisierten Doppelblind-Protokolls erhielt eine Pilotgruppe von Koronar-Bypass-Transplantat-Patienten vor der Herzoperation für mindestens 7 Tage 150 oder 300 mg CoQ10 pro Tag oral oder ein Placebo. Trabeculae¹⁵ wurden von rechten Vorhofanhängseln

¹³ Unterbrechung der Durchblutung

¹⁴ Lehre von den physikalischen Grundlagen des Blutkreislaufs

¹⁵ Muskelbälkchen

entnommen, mit einem Messgerät verbunden und einer 60minütigen Hypoxie¹⁶ in einem Organbad unterzogen.

Die prä- und post-hypoxische kontraktile Funktion wurde beurteilt. Die CoQ10-Spiegel wurden in Serum- und Vorhofherzmuskel gemessen. Die hämodynamische und kardiale Enzymfreisetzung wurde für die ersten 24 Stunden nach dem Eingriff überwacht.

Ergebnisse

In Gegensatz zum Placebo: 300 mg CoQ10 pro Tag resultierten in einer Verdreifachung der Serum-Spiegel von $0,5 \pm 0,06$ bis $1,6 \pm 0,1$ $\mu\text{g CoQ10 pro ml Serum}$ ($P < 0,001$, $n = 30$); eine Verdoppelung von 21 ± 4 bis 40 ± 5 $\mu\text{g CoQ10 pro g}$ ($P < 0,001$, $n = 23$) ergab sich beim Nassgewicht trabekulären Gewebes. Obwohl eine Gabe von 150 mg pro Tag eine Verdoppelung im Serum nach sich zog, wurden die trabekulären CoQ10-Spiegel innerhalb der 7 Tages-Therapie nicht signifikant gesteigert. Detaillierte trabekuläre Funktionsergebnisse, Hämodynamik und kardiale Enzymfreisetzung, die in unserem gegenwärtigen klinischen Versuch enthalten sind, wurden aufgezeigt.

Folgerungen

In der geprüften Studiengruppe führte die orale Behandlung mit 300 mg CoQ10/Tag für mindestens 1 Woche zu einer signifikanten Zunahme sowohl der Serum- als auch Herzmuskelgewebe-CoQ10-Konzentration. Damit war die Grundlage für eine verbesserte nachischämische Erholung gegeben. Diese Dosis bestimmte die Basis für unseren gegenwärtigen klinischen Versuch, der im letzten Quartal 2000 als Ergänzung begonnen wurde.

Metabolisches Syndrom erhöht kardiale Sterblichkeit

BATON ROUGE. Das gute Leben in den besten Jahren hat einen hohen Preis für die Gesundheit. Wer aufgrund von Bewegungsmangel und Übergewicht an einem metabolischen Syndrom erkrankt, hat eine deutlich erhöhte kardiovaskuläre Mortalität.

Dies konnte jetzt erstmals in einer prospektiven bevölkerungsbasierten Kohortenstudie im amerikanischen Ärzteblatt (JAMA. 2002; 288: 2709–16) für die aktuellen Definitionen des metabolischen Syndroms gezeigt werden.

Jeder dritte Amerikaner zwischen 40 und 60 Jahre hat ein „metabolisches Syndrom“, oft ohne es zu wissen, denn Insulinresistenz, leichte Hyperglykämie, betont viszerale Adipositas, Hyperlipidämie und Hypertonus sind asymptomatisch.

Dennoch ist diese Konstellation von Stoffwechselveränderungen ein ernst zu nehmender Hinweis auf eine schwere Schädigung des Herzkreislaufsystems, wie Hanna-Maria Lakka von der Universität des US-Staates Louisiana in Baton Rouge belegt. Die Forscherin hat die Daten der Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factory Study ausgewertet, an der 1209 finnische Männer teilnahmen. Sie wurden von 1984 bis 1989 im Alter von 42 bis 60 Jahren erstmals untersucht und werden seither regelmäßig nachbeobachtet.

¹⁶ verminderte Sauerstoffversorgung

Die Studie liefert ausgezeichnete Langzeitdaten (median 11,4 Jahre) zu kardiovaskulären Risikofaktoren. Zu diesen zählt die WHO und das National Cholesterol Education Program (NCEP) das metabolische Syndrom.

Beide Organisationen unterscheiden sich ein wenig in den Kriterien der Stoffwechselstörung, doch für beide kann das finnisch-amerikanische Forscherteam ein erhöhtes Sterberisiko nachweisen.

Männer mit einem metabolischen Syndrom nach der NCEP-Definition hatten ein 2,9 bis 4,2-fach erhöhtes Risiko, an einer Herz-Kreislauf-erkrankung zu sterben. Nach der WHO-Definition der Erkrankung ist das Risiko um den Faktor 2,9 bis 3,3 erhöht. Das allgemeine Sterberisiko ist bei einem metabolischen Syndrom nach WHO-Definition um den Faktor 1,9 bis 2,1 erhöht.

Es gibt eindeutige Wirkungsbeziehung: Je ausgeprägter das metabolische Syndrom, desto höher das Sterberisiko.

Nach der NCEP-Definition liegt ein metabolisches Syndrom vor, wenn drei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt sind: Nüchternblutglukose über 110 mg/dl, Triglyzeride über 150 mg/dl, HDL-Cholesterin unter 40 mg/dl, Blutdruck über 130/85 mm Hg oder Taillenumfang von mehr als 102 cm.

Die WHO-Definition fordert eine Hyperinsulinämie (Werte im oberen Viertel der nicht diabetischen Bevölkerung) sowie wenigstens zwei der folgenden Kriterien: abdominale Adipositas (Verhältnis Taille zu Hüfte über 0,9 oder Taillenumfang von 94 cm oder mehr), Dyslipidämie (Triglyzeride über 150 mg/dl, HDL-Cholesterin unter 35 mg/dl) oder Hypertonus (über 140/90 mm Hg).

Wirkungen einer Coenzym Q10-Behandlung auf den Herzmuskel-Q10-Spiegel sowie die postischämische Funktion

Autoren: Salvatore Pepe, William Lyon, Silvana Marasco, Michelle Wowk, Freya Sheeran, Ruchong Ou, Franklin Rosenfeldt.

Institute: Cardiac Surgical Research Unit, Alfred Hospital & Baker Medical Research Institute, Monash University Faculty of Medicine, Melbourne, Australia.

Einführung:

Coenzym Q10 (CoQ10) ist ein entscheidender endogener Faktor, der daran beteiligt ist, das Gleichgewicht zwischen oxidativem Stress und antioxidativer Kapazität des Herzmuskels, insbesondere während kardialer Ischämie und Reperfusion, zu bestimmen. Direkte Beweise für die schützende Wirkung für das Herz durch CoQ10 sind überwiegend bei isolierten tierischen Herzen oder in zellulären Studien erbracht worden. Studien mit CoQ10 am Menschen waren wegen der klinischen Komplexitäten nicht abschließend. Um diese Einschränkungen zu minimieren, haben wir die Wirkungen von CoQ10 im menschlichen Herzmuskel *in vitro* studiert. Uns war bereits bekannt, dass *in vitro* eine altersbezogene Abnahme von Herzmuskel-CoQ10 in Beziehung steht mit einer verringerten post-ischämischen Erholung menschlicher Herzmuskel-Kontraktilitäts-Funktion.

Ziele

Es war zu testen, ob:

- 1) eine orale CoQ10 Therapie so effektiv ist wie eine in vitro CoQ10 Anreicherung im menschlichen mitochondrialen Herzmuskel.
- 2) eine CoQ10 Vorbehandlung gegen kontraktile Dysfunktion als Folge von Ischämie und Reperfusion der menschlichen Herzmuskel-Trabacula in vitro schützen kann.
- 3) sich die Effizienz des mitochondrialen Stoffwechsels in mit CoQ10 vorbehandeltem Gewebe ändert.

Methoden

Die Patienten erhielten für mindestens 7 Tage 300 mg CoQ10/Tag oder Placebo vor der Herzoperation. Die Trabacula der rechten Auricula atrialis wurde während des Eingriffs freigelegt und untersucht.

Folgerungen

- 1) Die orale Einnahme von 300mg CoQ10/Tag führt zu einer signifikanten Zunahme von CoQ10 in den Herzmuskel- Mitochondrien, die nach der in vitro CoQ10 Therapie mit dem Ausmaß des erreichten Anstiegs vergleichbar ist.
- 2) Die CoQ10 Therapie steigerte die kardiale Effizienz auf der Ebene der mitochondrialen Atmung.
- 3) Die CoQ10 Vorbehandlung unseres menschlichen Vorhof-Trabacula-Modells bietet in vitro einen signifikanten kardialen Schutz vor Ischämie/Reperfusions-abhängiger kontraktiler Dysfunktion besonders im älteren Herzmuskel.

Ergebnisse einer Q10-Therapie in einer Placebo-kontrollierten randomisierten Studie mit Herzinsuffizienzpatienten im schwersten Stadium, die auf eine Herztransplantation warteten

Autoren: M. Berman, A. Erman, T. Ben-Gal, D. Haiek, G. Sahar, Y. Vered, B. Vidne, D. Aravot
 Institut: Heart-Lung Transplant unit, Rabin Medical Center, Tel-Aviv University, Israel

Hintergrund

Die Anzahl von Patienten mit Bedarf an Herztransplantaten (Htx) steigt entsprechend zur Wartezeit für einen Spender. Normalerweise gibt es bei den Patienten während dieser Zeit einen gleichmäßigen Rückgang der Lebensqualität, trotz optimaler, traditioneller Behandlung. Studien haben gezeigt, dass Coenzym Q10 nützliche Wirkungen bei Herzinsuffizienzpatienten hat.

Methoden

Durchgeführt wurde eine prospektive-Doppelblind-Studie, die eine Gruppe von 32 Herzinsuffizienzpatienten im schwersten Stadium umfasste; die Patienten waren Anwärter für eine Herztransplantation. Sie wurden nach dem Zufallsprinzip in zwei gleiche Gruppen eingeteilt: eine Gruppe erhielt Placebo, während die andere 60 mg CoQ10 pro Tag erhielt. Alle Patienten setzten ihre normale Medikationstherapie fort. Die Patienten wurden vor, während und nach der Studie mit Hilfe ausgewählter Parameter beurteilt:

1. erweiterte Fragebögen, die teilweise auf den Minnesota-Fragen "Mit Herzinsuffizienz leben" basierten;
2. sechs Minuten zu Fuß gehen;
3. Bluttest: das Messen des atrialen natriuretischen Faktors¹⁷ (ANPs) und des Tumor-Nekrose-Faktors¹⁸ (TNF);
4. Echokardiographie.

Ergebnisse

Siebenundzwanzig Patienten beendeten die Studie, ein Patient klagte über Magenirritationen, ein Patient war gestorben, ein Patient hatte ein Herztransplantat und zwei schieden aufgrund mangelnden Verständnisses aus. Die CoQ10-Gruppe zeigte eine signifikante Verbesserung bezüglich des 6 Minuten Spaziergangs, der Atemnot, der NYHA Klassifikation, der Nykturie¹⁹, der Ermüdung und eine niedrigere Hospitalisierungsrate.

Zwischen den beiden Gruppen wurden bezüglich der echokardiographischen Tests keine signifikanten Unterschiede festgestellt (keine Änderungen in den Herzkammern und der kardialen Kontraktilität) und ebenfalls nicht bei den ANP- (atrialer natriuretischer Faktor) und TNF- (Tumor Nekrose Faktor) Tests.

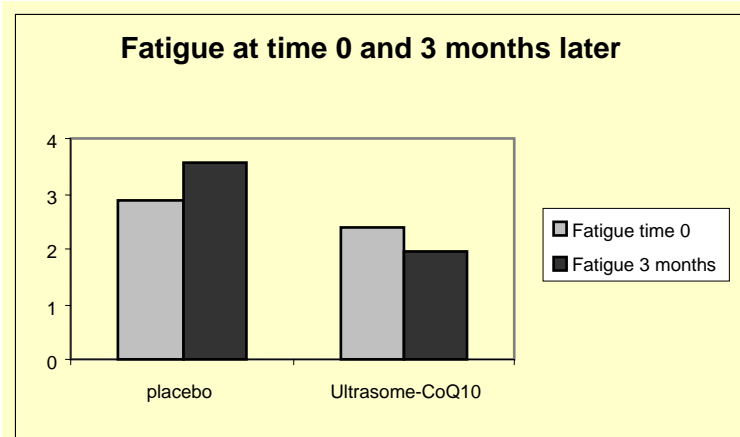
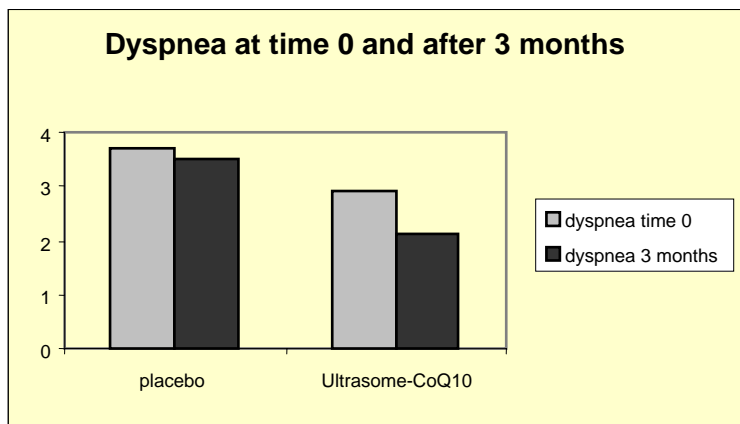
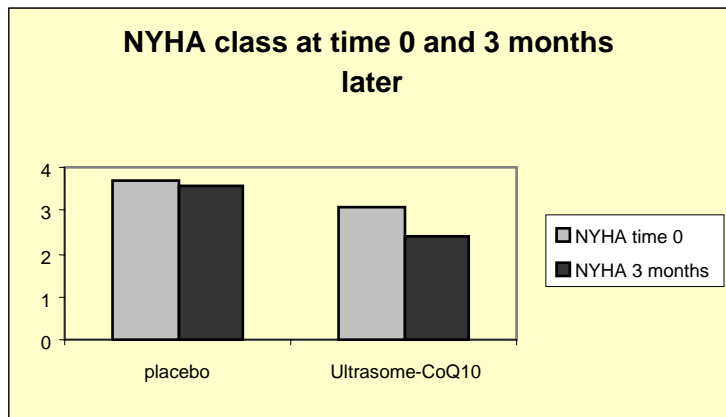
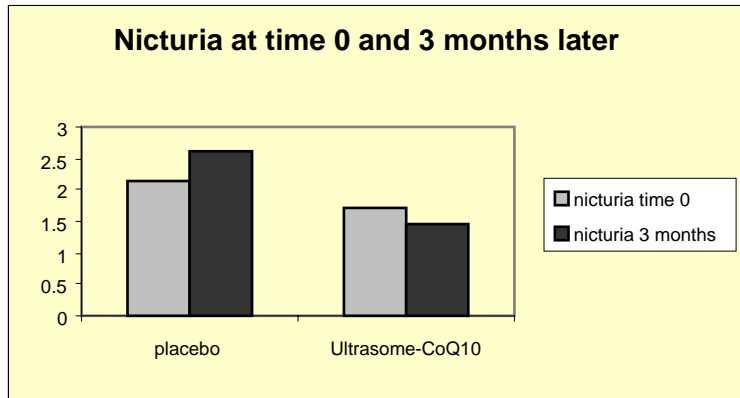
Folgerungen

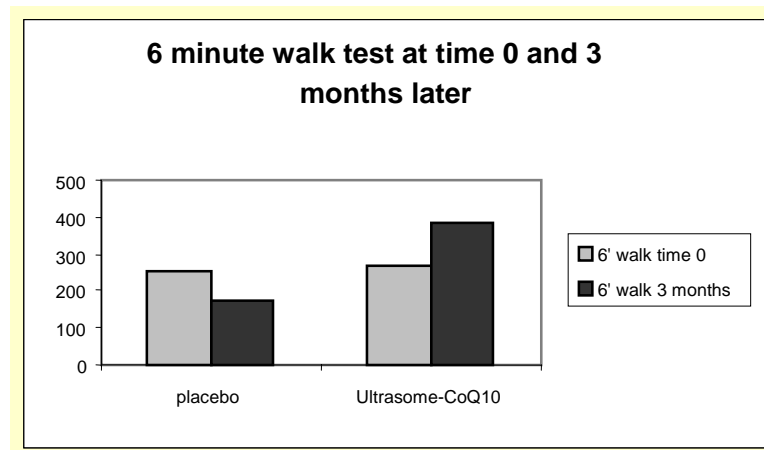
Auf Grundlage unserer Ergebnisse stellten wir fest, dass Patienten, die CoQ10 eingenommen hatten, signifikante Verbesserungen bezüglich des funktionellen Status, der Symptome und der Lebensqualität aufwiesen. CoQ10 sollte als eine fakultative Therapie im medizinischen "Arsenal" für Herzinsuffizienztherapie im schwersten Stadium betrachtet werden. Die scheinbare Diskrepanz zwischen signifikanter klinischer Verbesserung und gleich bleibender kardialer Funktion erfordern weitere Erforschung.

¹⁷ in Zellen der Herzvorhöfe synthetisiertes und gespeichertes Peptid

¹⁸ von Zellen des Makrophagen-/Monozyten-Systems gebildeter oder gentechnologisch hergestellter Faktor, der selektiv zur Auflösung maligner Zellen führt

¹⁹ vermehrtes nächtliches Wasserlassen





Kombination von Hypothermie mit Coenzym Q10 erhöht Überlebensrate nach Herzstillstand

Autoren: M.S.Damian, D.Ellenberg, R.Gildemeister, J.Lauermann, G.Simonis, W.Sauter, C.Georgi
 Institut: Centre for Neurosciences, University of Melbourne, Australia, Departments of Neurology, Cardiology, Cardiothoracic Surgery, University of Dresden, Germany

Einführung

Die kardiopulmonäre Reanimation (CPR) wird pro Jahr ca. 375.000-mal in Europa durchgeführt (1). Nur etwa ein Drittel der CPR verläuft erfolgreich. Hauptsächlich wegen zerebraler Hypoxie und Reperfusionsschädigungen können weniger als 10% der Überlebenden ihren Lebensstil in gewohnter Weise fortführen. In zwei neueren Studien wurde gezeigt, dass therapeutisch angewandte Hypothermie die Überlebensrate nach CPR erhöhen kann (2, 3). Versuche, mit pharmakologischen Mitteln eine Neuroprotektion zu erreichen, waren bisher nicht erfolgreich (4, 5, 6, 7).

Das gut verträgliche Coenzym Q10 (CoQ10) hat bei neurodegenerativen Erkrankungen protektive Wirkungen hervorgerufen (8, 9, 10). Wir untersuchten, ob die Kombination einer sanften Hypothermie mit hochdosiertem CoQ10 die Überlebensrate nach abseits des Krankenhauses eingetretenem Herzstillstand erhöhen kann.

Methoden

In der Zeit zwischen Januar 2000 und Juni 2001 wurde nach Einverständnis durch das zuständige Ethikkomitee an der Universität Dresden eine placebokontrollierte, randomisierte klinische Doppelblind-Studie durchgeführt.

Einschlusskriterien waren: Alter zwischen 18 und 80 Jahren, bestätigter Herzstillstand, Koma nach Wiedererlangen der spontanen Perfusion, Absenz bekannt gewordener neurologischer Erkrankungen sowie Schwangerschaft, Hospitalisierung innerhalb von 6 Stunden nach CPR. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip entweder einer Behandlungsgruppe mit Hypothermie und CoQ10 oder Hypothermie und Placebo zugeteilt.

Eine sanfte Hypothermie bei einer Kerntemperatur von 35 Grad Celsius wurde über 24 Stunden durchgeführt. Entweder flüssiges CoQ10 (Sanomit®) oder Placebo wurden zunächst mit einer Startdosis von 100 Tropfen (= 250 mg CoQ10) mittels Nasen-Schlund-Sonde verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 60 Tropfen (= 150 mg CoQ10) t.i.d. Neurologische Untersuchungen erfolgten an den Tagen 0, 1, 3 und 5 sowie 90 Tage nach CPR und schlossen klinische Untersuchungen, EEG, evozierte Potentiale (SSEP) sowie neuropsychologische Test ein.

Das Serum S100-Protein wurde am Tag 0, 1 und 5 bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 10,0 nach gepaartem und ungepaartem t-Test sowie der Varianzanalyse. Hierbei wurden in der Verum- und Placebo-Gruppe die Überlebensrate auf der Intensivstation und nach 3 Monaten, der so genannte Glasgow Outcome Scale (GOS) nach 3 Monaten, SSEP-Befunde, S100-Spiegel sowie der arterielle Blutdruck und die Katecholamindosen am Tag 0 und 5 verglichen.

Ergebnisse

Von insgesamt 50 Patienten nach dem Zufallsprinzip gleichmäßig auf die Behandlungsgruppen verteilten Patienten wurden 49 in die statistische Auswertung einbezogen; ein Patient wurde wegen Prüfplanverletzung ausgeschlossen. Beide Gruppen waren hinsichtlich ihrer Ausgangswerte (Alter, Geschlecht, Vorerkrankung, Etiologie des Herzstillstandes, Bedingungen der CPR, Schweregrad der Hypoxie) vergleichbar. Im Zusammenhang mit der Studienmedikation traten keinerlei Nebenwirkungen auf. In den Gruppen gab es keine Unterschiede in der Katecholamindosierung, mit Ausnahme einer höheren Gabe in der CoQ10-Gruppe am Tag 3, keine Unterschiede im MAP während der Behandlung.

Den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebten in der CoQ10-Gruppe 21 der 25 Patienten (85%), in der Placebo-Gruppe 17 von 24 Patienten (70%). Die Überlebensrate nach 3 Monaten unterschied sich drastisch. Sie betrug 17 von 25 (68%) in der Q10-Gruppe, aber nur 8 von 24 (33%) unter Placebo. 9 CoQ10-Patienten überlebten die CPR mit gutem neurologischen Befund bzw. waren neurologisch unversehrt (GOS 4 oder 5), im Unterschied zu lediglich 5 Placebo-Patienten. S100-Serum-Spiegel waren in der CoQ10-Gruppe am Tag 1 signifikant geringer (0,47 vs. 3,5 ng/ml). Bei den unversehrt Überlebenden (GOS 4 oder 5) war in der CoQ10-Gruppe das durchschnittliche N20/NB 13 Amplitudenverhältnis am Tag 5 signifikant erhöht.

Schlussfolgerung

CoQ10 scheint eine neuroprotektive Wirkung zu entfalten, die die Überlebenschance erhöht und den neurologischen Status der Überlebenden bessert, wenn es unmittelbar nach CPR zusammen mit einer sanften Hypothermie verabreicht wird. Biochemische und elektrophysiologische Befunde legen nahe, dass CoQ10 Reperfusionsschäden nach Hypoxie vermindert und neuronale Schäden verzögert, ohne das Risiko von Nebenwirkungen. In Zukunft sollte bei Intervention nach CPR neuroprotektiven Ansätzen ein größeres Gewicht beigemessen werden.

Tabellarische Auswertung

50 Patienten nahmen teil

49 Fälle konnten ausgewertet werden

Auswertung nach dem GOS (Glasgow Outcome Score)

	Placebo	Sanomit®-Q10
keine/minimale Behinderung	4	7
mäßig behindert	1	1
schwer behindert	1	1
persistierende Behinderung	2	8
verstorben	16	8

Erste Verabreichung von Sanomit®-Q10 nach 1,5 – 10 Stunden nach Reanimation

Literatur zu Teil I

1. R.Aejmelaeus, T.Mets-Ketel, P.Laippala, H.Alho, T.Solakvi. Ubiquinol-10 and total peroxy radical trapping capacity of LDL lipoproteins during aging: the effects of Q-10 supplementation. *Molecular Aspects of Medicine*, 1997; 18:Suppl:s113-20.
2. R.Alleva, M.Tomasetti, S.Bompadre, G.P.Littarru. Oxidation of LDL and their subfractions: kinetic aspects and CoQ₁₀ content. *Molecular Aspects of Medicine*, 1997;18:Suppl:s105-12.
3. E.Baggio, R.Gandini, A.C.Plancher, M.Passeri, G.Carmosino. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q₁₀ as adjunctive therapy in heart failure. CoQ₁₀ Drug Surveillance Investigators. *Molecular Aspects of Medicine* 1994;15 Suppl:s287-94.
4. A.M.Bargossi, M.Battino, A.Gaddi, P.L.Fiorella, G.Grossi, G.Barozzi, R.Di Giulio, G.Descovich, S.Sassi, M.L.Genova. Exogenous CoQ₁₀ preserves plasma ubiquinone levels in patients treated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Int J Clin Lab Res* 1994;24(3):171-6.
5. R.F.Beyer, L.Ernster. The antioxidant role of coenzyme Q. Highlights in Ubiquinone research. G.Lenaz, O.Barnabei, A.Rabbi, M.Battino, (eds) Taylor and Francis, London, 1990, pp.191-213.
6. M.Chello, P.Mastroroberto, R.Romano, E.Bevacqua, D.Pantaleo, R.Ascione, A.R.Marchese, N.Spampinato. Protection by coenzyme Q₁₀ from myocardial reperfusion injury during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1994 Nov;58(5):1427-32.
7. M.Chello, P.Mastroroberto, R.Romano, P.Castaldo, E.Bevacqua, A.R.Marchese. Protection by coenzyme Q₁₀ of tissue reperfusion injury during abdominal aortic cross-clamping. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996 Jun;37(3):229-35.
8. Y.F.Chen, Y.T.Lin, S.C.Wu. Effectiveness of coenzyme Q₁₀ on myocardial preservation during hypothermic cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 Jan;107(1):242-7.
9. A.Constantinescu, J.J.Maguire, L.Packer. Interactions between ubiquinones and vitamins in membranes and cells. *Molecular Aspects of Medicine*, 1994;15 Suppl:s57-s65.
10. F.L.Crane, Y.Hatefi, R.I.Lester, C.Widmer. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochimica et Biophys. Acta* 1957;25:2201.
11. F.L.Crane, D.J.Morrís. Evidence for coenzyme Q function in Golgi membranes. In: K.Folkers, Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1977; p.77-86.
12. F.L.Crane, I.L.Sun, R.Barr, D.J.Morrís. Coenzyme Q in Golgi apparatus membrane redox activity and proton uptake. K.Folkers, Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1984;4:77-86.
13. J.A.Crestanello, J.Kamelgard, D.M.Lingle, S.A.Mortensen, M.Rhode, G.J.Whitman. Elucidation of a tripartite mechanism underlying the improvement in cardiac tolerance to ischemia by coenzyme Q₁₀ pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996 Feb;111(2) 443-50.
14. V.Digiesi, F.Cantini, A.Oradei, G.Bisi, G.C.Guarino, A.Brocchi, F.Bellandi, M.Mancini, G.P.Littarru. Coenzyme Q₁₀ in essential hypertension. *Molecular Aspects of Medicine*, 1994;15 Suppl:s257-63.
15. L.Ernster, P.Forsmark-Andree. Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. K.Folkers, S.A.Mortensen, G.P.Littarru, T.Yamagami, and G.Lenaz (eds) *The Clinical Investigator*, 1993;71(8):S60-5.
16. K.Folkers, G.P.Littarru, L.Ho, T.M.Runge, S.Havanonda, D.Cooley. Evidence for a deficiency of coenzyme Q₁₀ in human heart disease. *Int Z Vitaminforsch*, 1970; 40(3):380-90.
17. K.Folkers, S.Vadhanavikit, S.A.Mortensen. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q₁₀. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985 Feb; 82:3, 901-4.
18. K.Folkers, P.H.Langsoen, R.Willis, P.Richardson, L.J.Xia, C.Q.Ye, H.Tamagawa. Lovastatin decreases co-

- enzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 87: 22, 1990 Nov, 8931-4.
19. G.Ghirlanda, A.Oradei, A.Manto, S.Lippa, L.Uccioli, S.Caputo, A.V.Greco, G.P.Littarru. Evidence of plasma CoQ₁₀-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993 Mar;33(3):226-9.
 20. M.Hamada, Y.Kazatani, T.Ochi, T.Ito, T.Kokubu. Correlation between serum CoQ₁₀ level and myocardial contractility in hypertensive patients. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam 1984;4:263-70.
 21. K.Hashiba, K.Kuramoto, Z.Ishimi, K.Kato, K.Seki, K.Taniguchi, T.Taya, F.Terawasa, S.Torii, J.Fijii, N.Yamazaki and H.Watanabe, *Heart* 1972;4:1579-89 [in Japanese].
 22. Y.Hiasa, T.Ishida, T.Maeda, K.Iwanc, T.Aihara, and H.Mori. Effects of coenzyme Q₁₀ on exercise tolerance in patients with stable angina pectoris. K.Folkers, Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1984;4:291-301.
 23. K.U.Ingold, V.W.Bowry, R.Stocker, C.Walling. Autoxidation of lipids and antioxidation by alpha-tocopherol and ubiquinol in homogeneous solution and in aqueous dispersions of lipids: unrecognized consequences of lipid particle size as exemplified by oxidation of human low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 Jan 1;90(1):45-9.
 24. T.Iwabuchi, N.Kato, N.Goto, Y.Higuchi, S.Takaola, Y.Iwaki, E.Shidara, M.Yoshimura and J.Atarashi. *Jpn. J Clin. Exp. Med.* 1972;49:2604-8 (in Japanese).
 25. W.V.Judy, J.H.Hall, P.D.Toth, K.Folkers. Double blind-double crossover study of coenzyme Q₁₀ in heart failure. In: K.Folkers and Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam; 1986;5:315-23.
 26. W.V.Judy, K.Folkers, J.H.Hall. Improved long-term survival in coenzyme Q₁₀ treated congestive heart failure patients compared to conventionally treated patients. K.Folkers, G.P.Littarru and T.Yamagami (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1991;6:291-8.
 27. W.V.Judy, W.W.Stogsdill, K.Folkers. Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q₁₀ during heart surgery. *Clinical Investigator* 1993;71(8 Suppl):S155-61.
 28. T.Kamikawa, A.Kobayashi, T.Yamashita, H.Hayashi, and N.Yamazaki. Effects of coenzyme Q₁₀ on exercise tolerance in chronic stable angina pectoris. *American Journal of Cardiology* 1985; 56:247-51.
 29. T.Kato, S.Yoneda, T.Kako, M.Koketsu, I.Hayano, T.Fujinami. Reduction in blood viscosity by treatment with coenzyme Q₁₀ in patients with ischemic heart disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990 Mar; 28(3):123-6.
 30. T.Kishi, T.Okamoto, N.Kanamori, T.Yamagami, H.Kishi, A.Onada and K.Folkers. Estimation of plasma levels of coenzyme Q₁₀ and relationship to oral dosage. K.Folkers, Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier/North-Holland Press;1981;3:67-89.
 31. N.Kitamura, A.Yamaguchi, M.Otaki, O.Sawatani, T.Minoji, H.Tamura, and M.Atobe. Myocardial tissue level of coenzyme Q₁₀ in patients with cardiac failure. K.Folkers and Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1984;4:243-52.
 32. B.Kuklinski, E.Weissenbacher, A.Fahnrich. Coenzyme Q₁₀ and antioxidants in acute myocardial infarction. *Molecular Aspects of Medicine*, 1994;15 Suppl:s143-7.
 33. R.Laaksonen, K.Jokelainen, T.Sahi, M.J.Tikkanen, J.J.Himberg. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995 Jan;57(1):62-6.
 34. P.H.Langsjoen, S.Vadhanavikit, K.Folkers. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q₁₀. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* 1985; 82:4240-4.
 35. P.H.Langsjoen, P.H.Langsjoen, K.Folkers. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q₁₀ therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, 1990, Feb 15; 65(7):521-3.
 36. P.H.Langsjoen, P.H.Langsjoen, K.Folkers. Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to CoQ₁₀ treatment. K.Folkers, S.A.Mortensen, G.P.Littarru, T.Yamagami, and G.Lenaz (eds) *Clinical Investigator*, 1993;71:S140-4.
 37. H.A.Langsjoen, P.H.Langsjoen, P.H.Langsjoen, R.Willis, K.Folkers. Usefulness of coenzyme Q₁₀ in clinical cardiology: a long-term study. *Molecular Aspects of Medicine*, 1994;15 Suppl:s165-75.
 38. P.H.Langsjoen, P.H.Langsjoen, R.Willis, K.Folkers. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q₁₀. *The Molecular Aspects of Medicine*, 1994;15 Suppl:s265-72.
 39. P.H.Langsjoen, A.Langsjoen, R.Willis, K.Folkers. Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy with Coenzyme Q₁₀. *Molecular Aspects of Medicine*, 1997;18 Suppl.:s145-51.
 40. P.H.Langsjoen, A.Langsjoen, R.Willis, K.Folkers. The Aging Heart: Reversal of Diastolic Dysfunction Through the Use of Oral CoQ₁₀ in the Elderly. *Anti-Aging Medical Therapeutics*, 1997b, R.M.Klatz and R.Goldman (eds), Health Quest Publications, pp.113-120.
 41. A.Lawen, R.D.Martinius, G.McMullen, P.Nagley, F.Vaillant, E.J.Wolvetang, A.W.Linnane. The universality

- of bioenergetic disease: The role of mitochondrial mutation and the putative inter-relationship between mitochondria and plasma membrane NADH oxidoreductase. *Molecular Aspects of Medicine*, 1994;15: s13-s27.
42. G.Lenaz and G.Parenti Castelli. *Biological Membranes* G. Benga (ed), CRC Press, Boca Raton, USA 1984 Vol. I.
 43. G.Lenaz and D.Esposti. Physical properties of ubiquinones in model systems and membranes. In: G.Lenaz (ed). *Coenzyme Q. Biochemistry, Bioenergetics and Clinical Applications of Ubiquinone*. John Wiley & Sons; 1985; Chapter IV, p.83-105.
 44. G.Lenaz. The role of mobility of redox components in the inner mitochondrial membrane. *J. Membr. Biol.* 1988;104:193-209.
 45. G.Lenaz, R.Fato, C.Castelluccio, M.Battino, M.Cavazzoni, H.Rauchova, and G.P.Castelli. Coenzyme Q saturation kinetics of mitochondrial enzymes: Theory, experimental aspects and biomedical implications. K.Folkers, T.Yamagami, and G.P.Littarru (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam;1991;6:11-8.
 46. A.W.Linnane, C.Zhang, A.Baumer, P.Nagley. Mitochondrial DNA mutation and the aging process: bio-energy and pharmacological intervention. *Mutation Research* 1992;275:195-208.
 47. G.P.Littarru, L.Ho, K.Folkers. Deficiency of Coenzyme Q₁₀ in human heart disease. Part I and II. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*1972;42,(2):291, 42(3):413.
 48. R.D.Martinius, A.W.Linnane, P.Nagley. Growth of human namalwa cells lacking oxidative phosphorylation can be sustained by redox compounds. potassium ferricyanide or coenzyme Q₁₀ putatively acting through the plasma membrane oxidase. *Biochem. Mol. Biol. Internat.* 1993;31:997-1005.
 49. P.Mitchell. Possible molecular mechanism of the protonmotive function of cytochrome systems. *J. Theor. Biol.* 1976;62:327-367.
 50. P.L.Montaldo, G.Fadda, S.Salis, G.Satta, M.Trongi, R.DiCesare, R.Reina, A.Concu. Effects of the prolonged administration of coenzyme Q₁₀ in borderline hypertensive patients: a hemodynamic study. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam 1991; 6:417-24.
 51. C.Morisco, B.Trimarco, M.Condorelli. Effect of coenzyme Q₁₀ therapy in patients with congestive heart failure: A long-term multicenter randomized study. K.Folkers, S.A.Mortensen, G.P. Littarru, T.Yamagami, and G.Lenaz (guest eds) *Clinical Investigator* 1993;71:S134-6.
 52. C.Morisco, A.Nappi, L.Argenziano, D.Sarno, D.Fonatana, M.Imbriaco, A.Cuocolo, et al. Noninvasive evaluation of cardiac hemody-namics during exercise in patients with chronic heart failure: Effects of short-term coenzyme Q₁₀ treatment. *Molecular Aspects of Medicine*, 1994;15 Suppl:s155-63.
 53. S.A.Mortensen, S.Vadhanavikit, U.Baandrup, K.Folkers. Long-term coenzyme Q₁₀ therapy: a major advance in the management of resistant myocardial failure. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11(8):581-93.
 54. S.A.Mortensen, P.Bouchelouche, K.Muratsu, K.Folkers. Clinical decline and relapse of cardiac patients on coenzyme Q₁₀ withdrawal. K.Folkers and Y.Yamamura (eds) *Biomed. and Clin. Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1986;5:281-90.
 55. S.A.Mortensen, S.Vadhanavikit, K.Muratsu, K.Folkers. Coenzyme Q₁₀: clinical benefits with biochemical correlates suggesting a scientific breakthrough in the management of chronic heart failure. *Int J Tissue React*, 1990;12(3):155-62.
 56. S.A.Mortensen, A.Leth, E.Agner, M.Rohde. Dose-related decrease of serum coenzyme Q₁₀ during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Molecular Aspects of Medicine*, 1997;18:Suppl:s137-44.
 57. R.A.Morton, G.M.Wilson, J.S.Lowe and W.M.F.Leat. Ubiquinone. *Chemical Industry*, 1957, p.1649.
 58. M.Nagano, M.Saito, S.Mochizuki, S.Anazawa, S.Tomizuka, M.Kawamura, and H.Aoki. *J. Adult Dis.*, 6:281-6 [In Japanese].
 59. T.Nakamura, H.Sanma, M.Himeno, and K.Kato. Transfer of exogenous coenzyme Q₁₀ to the inner membrane of heart mitochondria in rats. K.Folkers, Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier/North-Holland Press; 1980;2:3-14.
 60. T.Oda. Effect of coenzyme Q₁₀ on load-induced cardiac dysfunction: Double blind study and investigation of dose-response relationship. *Highlights in Ubiquinone Research*. G.Lenaz, O.Barnabei, A.Rabbi, M.Battino, (eds) Taylor and Francis, London, 1990, pp.232-237.
 61. T.Oda. Recovery of the Frank-Starling mechanism by coenzyme Q₁₀ in patients with load-induced contractility depression. *Molecular Aspects of Medicine*, 1994;15 (Supplement):149-54.
 62. T.Ozawa. Formation of oxygen radicals in the electron transfer chain and antioxidant properties of coenzyme Q. G.Lenaz (ed). *Coenzyme Q. Biochemistry, Bioenergetics and Clinical Applications of Ubiquinone*. John Wiley & Sons, 1985; Chapter XXI, p. 441-56.
 63. A.Palomaki, K.Malmiemi, T.Metsa-Ketela. Enhanced oxidizability of ubiquinol and alphotocopherol during lovastatin treatment. *FEBS Letter* 1997 Jun 30;410(2-3):254-8
 64. B.Permanetter, W.Rossy, G.Klein, F.Weingartner, K.F.Seidl, H.Blomer. Ubiquinone (coenzyme Q₁₀) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy. *European Heart J* 1992 Nov;13 (11):1528-33.
 65. L.Poggesi, G.Galanti, M.Comeglio, L.Toncelli and M.Vinci. Effect of coenzyme Q₁₀ on left ventricular func-

- tion in patients with dilative cardiomyopathy. A medium-term randomized double-blind study versus placebo. *Current Therapeutic Research* 1991;49(5):878-86.
66. F.Rengo, P.Abete, P.Landino, D.Leosco, F.Covelluzzi, D.Vitale, N.Ferrara et al. Role of metabolic therapy in cardiovascular disease. K.Folkers, S.A.Mortensen, G.P.Littarru, T.Yamagami, and G.Lenaz (guest eds) *The Clinical Investigator*, 1993;71:S124-8.
67. P.Richardson, J.Drzewoski, J.Ellis, S.Shizukuishi, K.Takemura, L.Baker, K.Folkers. Reduction of elevated blood pressure by coenzyme Q₁₀. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam, 1981;3:229-34.
68. E.Rossi, A.Lombardo, M.Testa, S.Lippa, A.Oradei, G.P.Littarru, U.Manzoli et al. Coenzyme Q₁₀ in ischaemic cardiopathy. K.Folkers, T.Yamagami, and G.P.Littarru (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam;1991;6:321-6.
69. H.Rudney, A.M.D.Nambudiri, S.Ranganathan. The regulation of the synthesis of coenzyme Q in fibroblasts and in heart muscle. K.Folkers, Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier/North-Holland Press;1981;3:279-90.
70. F.Schardt, D.Welzel, W.Schiess, and K.Toda. Effect of coenzyme Q₁₀ on ischaemia-induced ST-segment depression: A double blind, placebo-controlled crossover study. K.Folkers, T.Yamagami, and G.P.Littarru (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1986; 6:385-403.
71. W.Schneeberger, J.Muller-Steinwachs, L.P.Anda, W.Fuchs, F.Zilliken, K.Lyson, K.Folkers et al. A clinical double blind and crossover trial with coenzyme Q₁₀ on patients with cardiac disease. K.Folkers, Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam, 1986;5:325-33.
72. G.Serra, F.Lissoni, C.Piemonti, C.Mazzola. Evaluation of CoQ₁₀ in patients with moderate heart failure and chronic stable effort angina. K.Folkers, T.Yamagami, and G.P.Littarru (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1991;6: p.327-38.
73. A.M.Soja, S.A.Mortensen. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q₁₀ illuminated by meta-analyses of clinical trials. *Molecular Aspects of Medicine*, 1997;18 Suppl:S159-S168.
74. M.Sunamori, H.Tanaka, T.Maruyama, I.Sultan, T.Sakamoto, A.Suzuki. Clinical experience of coenzyme Q₁₀ to enhance intraoperative myocardial protection in coronary artery revascularization. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991 Mar;5 Suppl 2:297-300.
75. K.Swedberg, C.Hoffman-Bang, N.Rehmqvist, H.□strom. Coenzyme Q₁₀ as an adjunctive in treatment of congestive heart failure. *J Cardiac Failure*, 1995;1:101-7.
76. D.P.Taggart, M.Jenkins, J.Hooper, L.Hadjinikolas, M.Kemp, D.Hue, G.Bennett. Effects of short-term supplementation with coenzyme Q₁₀ on myocardial protection during cardiac operations. *Annals of Thoracic Surgery*, 1996 Mar; 61(3):829-33.
77. J.Tanaka, R.Tominaga, M.Yoshitoshi, K.Matsui, M.Komori, A.Sese, H.Yasui, K.Tokunaga. Coenzyme Q₁₀: the prophylactic effect on low cardiac output following cardiac valve replacement. *Annals of Thoracic Surgery* 1982 Feb;33(2):145-51.
78. S.R.Thomas, J.Neuzil, R.Stocker. Cosupplementation with coenzyme Q prevents the prooxidant effect of alpha-tocopherol and increases the resistance of LDL to transition metal-dependent oxidation initiation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996 May;16(5):687-96.
79. S.R.Thomas, J.Neuzil, R.Stocker. Inhibition of LDL oxidation by ubiquinol-10. A protective mechanism for coenzyme Q in atherogenesis? *Molecular Aspects of Medicine*, 1997; 18:Suppl:s85-s103
80. T.Tsuyasaki, C.Noro, R.Kikawada. Mechanocardiography of ischemic or hypertensive heart disease. Y.Yamamura and K.Folkers (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam, 1980;2:273-88.
81. J.P.H.VanFraechem, C.Picalausa, K.Folkers. Effects of CoQ₁₀ on physical performance and recovery in myocardial failure. K.Folkers and Y.Yamamura (eds) *Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam;1986;5:371-7.
82. J.M.Villalba, F.Navarro, C.Gomez-Diaz, A.Arroyo, R.I.Bello and P.Navas P. Role of cytochrome b5 reductase on the antioxidant function of coenzyme Q in the plasma membrane. G.P.Littarru, M.Alleva, M.Battino and K.Folkers (guest eds) *Molecular Aspects of Medicine*. 1997;18 Suppl:s7-s13.
83. R.A.Willis, K.Folkers, J.L.Tucker, C.Q.Ye, L.J.Xia, H.Tamagawa. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences U S A*, 1990 Nov;87(22):8928-30.
84. M.F.Wilson, W.H.Frushman, T.Giles, G.Sethi, S.Greenberg, J.Brackett. Coenzyme Q₁₀ therapy and exercise duration in stable angina. K.Folkers, G.P.Littarru and T.Yamagami (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Elsevier, Amsterdam; 1991;6:339-48.
85. T.Yamagami, N.Shibata, K.Folkers. Study of Coenzyme Q₁₀ in essential hypertension. K.Folkers, Y.Yamamura (eds) *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam, 1977, pp.231-242.
86. T.Yamagami, M.Takagi, H.Akagami, H.Kubo, S.Toyama, T.Okamoto, T.Kishi, K.Folkers. Effect of coenzyme Q₁₀ on essential hypertension, a double blind controlled study. *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*, Elsevier, Amsterdam,1986;5:337-43.

87. Y.Yamamura Jpn. Circ. J. 1967a;31.
 88. Y.Yamamura, T.Ishiyama, Y.Morita, and T.Yamagami. Sogo Rinsho 1967b;16:1564-72 (in Japanese).
 89. Y.Yamamura, T.Ishiyama, Y.Morita, N.Tsukamoto, J.Kobayashi and T.Yamagami. Sogo Rinsho (Clinic All-round) 1968;17:1057-65 (in Japanese).
 90. Y.Yamamura. Clinical status of Coenzyme Q and prospects. K.Folkers and Y.Yamamura (eds) Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Elsevier, Amsterdam; 1977, pp.281-298.
 91. Y.Yamamura. A survey of the therapeutic uses of coenzyme Q. G. Lenaz (ed). Coenzyme Q. Biochemistry, Bioenergetics and Clinical Applications of Ubiquinone. John Wiley & Sons 1985; pp.479-505.
 92. H.Yokoyama, D.M.Lingle, J.A.Crestanello, J.Kamelgard, B.R.Kott, R.Momeni, J.Millili, S.A.Mortensen, G.J.Whitman. Coenzyme Q₁₀ protects coronary endothelial function from ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect. Surgery Aug 1996;120(2):189-96.

Literatur zu Teil II:

1. de Vrede-Swagemakers JJ, Gorgela AP, Dubois-Arbouw WI, et al. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1500-1505
2. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. N Engl J Med 2002; 346: 557-563
3. Hypothermia After Cardiac Arrest study group, N Engl J Med 2002; 346: 549-556
4. Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group, N Engl J Med 1986; 314: 397-403
5. Jattrembi M, Sutton-Tyrrell K, et al. JAMA 1989; 262: 3427-3430
6. Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group, N Engl J Med 1991; 324: 1226-1231
7. Raine RO, Kaate M, Kirunen A, et al. Jama 1990; 264 : 3171-3177
8. Koroshetz WJ, Jenkins BG, Rosen BR, Beal MF. Ann Neurol 1997; 41: 160-5
9. Matthews RT, Yang L, Browne S, et al. PNAS 1998; 95: 8892-8897
10. The Huntington Study Group. Neurology 2001 Aug 14;57(3):397-404

Homepage

empf. webshop

