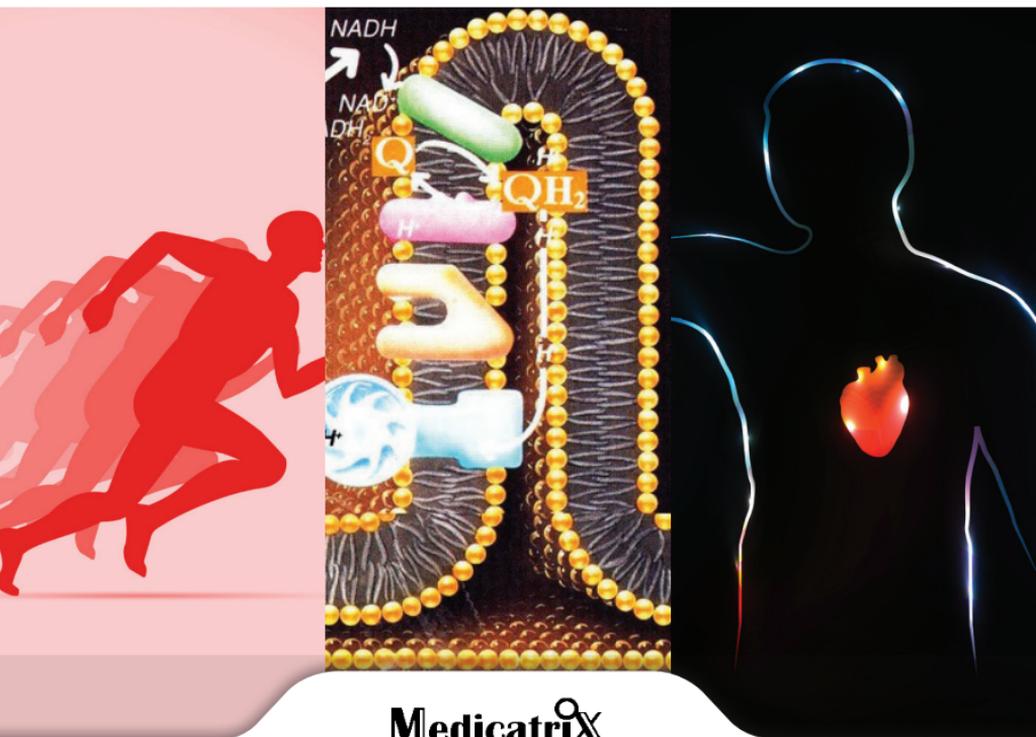


Gian Paolo **LITTARRU**

# Ubiquinol

Neue Einblicke  
in die aktivste Form  
des Coenzym Q<sub>10</sub>



**MedicatriX**

Gian Paolo Littarru

# Ubiquinol

---

Neue Einblicke  
in die aktivste Form  
des Coenzym Q<sub>10</sub>

**Medicatrix**

**DANGER**



**PHOTOCOPYING  
KILLS THE BOOK**

This symbol deserves an explanation. Its purpose is to alert the reader to the threat posed to the future of writing, particularly in the field of technical and academic publishing, the massive development of photocopying. We remind our readers that the French Code of Intellectual Property 1 July 1992 expressly forbids the copying for public use without permission from the rights holders.

However, this practice is widespread in higher education institutions, causing a sharp decline in purchases of books and magazines, to the point that even the possibility for authors to create new works and edit them properly is today threatened.

We recall that any reproduction, total or partial, of this publication is prohibited without permission, in France, the French Operations Center (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris) and Belgium Reprobel (87 Rue du Prince Royal, B-1050 Brussels).

This work is copyright protected. Duplication, editing, translating, photocopying or copying by similar methods, storing on computer systems or electronic storage media, and providing the contents or any other form of their communication without the prior written permission of the publisher is punishable by law, even if mere excerpts are used.

All rights reserved worldwide, including in the USA,  
the former USSR and China.

Printed in France (Nouvelle Imprimerie Laballery)

© Medicatrix (marco pietteur)

ISBN 978-2-87211-153-4

Legal deposit November 2014/5053/U1

39, avenue du Centenaire — B-4053 Embourg (Belgium)  
Phone: + 32 (0) 4 365 27 29 — Fax: + 32 (0) 4 341 29 21  
E-mail: [infos@mpeditions.be](mailto:infos@mpeditions.be)

## Über den Autor

---

Gian Paolo Littarru erlangte 1967 einen Abschluss als Arzt an der medizinischen Fakultät der Katholischen Universität Rom. Von 1969 bis 1972 war er promovierter wissenschaftlicher Mitarbeiter am Biomedizinischen Forschungsinstitut der University of Texas in Austin und zwar unter Leitung von Prof. Karl Folkers. Er war Professor in der Zellulären Biochemie an der Katholischen Universität in Rom bis 1986 und begab sich dann an die Polytechnische Universität Marken, Ancona, wo er bis zur kürzlichen Pensionierung Medizinstudenten medizinische Chemie und klinische Biochemie lehrte. 1997 gründete er die International CoQ Association, deren Vorsitzender er bis 2013 war. Das Hauptforschungsinteresse von Professor Littarru lag immer auf dem Coenzym Q. Sein Interesse an diesem Molekül geht auf das Jahr 1968 zurück, als er zum ersten Mal die strukturelle Spezifität von Coenzym Q in der Atmungskette der Mitochondrien von verschiedenen Tierarten studierte. Bald erweiterte er seine Forschungsarbeit auf Menschen. In den früheren 70er-Jahren gelang ihm, in Zusammenarbeit mit Herzchirurgen und Neurologen, die Trennung der Mitochondrien und die Bestimmung des CoQ<sub>10</sub>-Status bei zahlreichen Herz- und Muskelbiopsien. Diese biomedizinische Forschung wurde dann auf die antioxidativen Eigenschaften von CoQ<sub>10</sub> erweitert.

Als Vorsitzender der International Coenzyme Q<sub>10</sub> Association hat der Autor die Zusammenarbeit auf diesem Forschungsgebiet mit mehreren medizinischen Gruppen weltweit gefördert und somit zur schnellen Verbreiterung des biochemischen und klinischen Wissens des als Coenzym Q<sub>10</sub> bekannten Moleküls und seiner aktivsten Form, Ubiquinol, beigetragen.



1. TEIL

...

CoQ<sub>10</sub>-Biologie



# Einführung

---

Ziel dieses Buches ist es, in einige der grundlegenden biochemischen Fakten und medizinischen Auswirkungen des Coenzym Q einzuführen, wobei die besondere Betonung auf dessen reduzierte Form, Ubiquinol, liegt.

Zur Entdeckung des  $\text{CoQ}_{10}$ -Moleküls kam es im Rahmen eines Ergebnisses eines intensiven Forschungsprogramms, das von Prof. D. E. Green an der University of Wisconsin initiiert wurde, um herauszufinden, wie die Mitochondrien funktionieren. Dies geschah im Jahr 1957. Es wurde bald offensichtlich, dass das Coenzym Q für die mitochondriale ATP-Bildung wesentlich war, das heißt für den effizientesten Mechanismus, der zur Freisetzung der chemischen Energie in unseren Nährstoffen führt. Mehrere Jahre später wurde Prof. P. Mitchell der Nobelpreis verliehen, und zwar für seine Studien, die sich auf die vitale Rolle des Coenzym Q im Bereich der oxidativen Phosphorylierung konzentrierten. Um die Hauptrolle des Coenzym Q zu verstehen, ist es erforderlich, den Zellkontext, in dem das Coenzym Q lokalisiert ist, zu veranschaulichen. Deshalb werden die Mechanismen, durch die die Mitochondrien die Energie nutzbar machen, die ursprünglich in biologischen Energieträgern eingeschlossen ist, in den Anfangskapiteln dieses Buches umrissen.

Der Weitblick von Prof. Karl Folkers, der 1958 das Coenzym  $\text{Q}_{10}$ , das menschliche Coenzym Q, vom menschlichen Herzen reisolierete und seine Struktur ermittelte, brachte ihn dazu, die klinische Bedeutung von  $\text{CoQ}_{10}$  vorherzusagen. Zur gleichen Zeit entwickelte Prof. Yuichi Yamamura, ein Pionier der  $\text{CoQ}_{10}$ -Forschung auf dem Gebiet der Kardiologie, die erste klinische Studie von  $\text{CoQ}_{10}$  bei Patienten mit einer kardiovaskulären Krankheit.

Diese Institutionen eröffneten ein neues buntes biomedizinisches Forschungsgebiet und deren Wissensbasis vertiefte sich mit dem breiten Verständnis der Basisbiochemie des Coenzym Q.

Es wurde bald offensichtlich, dass einige der In-vitro- und In-vivo-Eigenschaften des Coenzym Q das Ergebnis seiner antioxidativen Wirkung waren, die hauptsächlich mit der reduzierten Form des Coenzym Q<sub>10</sub>, Ubiquinol, zusammenhängen. Heute haben wir ein breiteres Bild der Coenzym Q<sub>10</sub>-Eigenschaften, die nahelegen, dass einige der CoQ<sub>10</sub>-Wirkungen auch mit dessen Fähigkeiten der Modulierung sonstiger mitochondrialen Funktionen und dem Induzieren einer Genexpression zusammenhängen könnten.

Im Laufe der vergangenen Jahre ist das Interesse an oxidativem Stress und dessen Auswirkungen in der Biologie und Medizin unaufhörlich gestiegen. Es wurde anerkannt, dass freie Radikale bei vielen pathophysiologischen Prozessen und bei verschiedenen Krankheiten beteiligt sind. Somit verdient die antioxidative Rolle des CoQ<sub>10</sub> die Aufmerksamkeit.

Nach der Erläuterung der klassischen bioenergetischen Rolle des Coenzym Q werde ich versuchen, das immense Gebiet zu veranschaulichen, wo der Kampf zwischen oxidativer Schädigung und antioxidativer Verteidigung stattfindet. Dabei werden die allgemeinen Prinzipien beschrieben. Dann werde ich mich auf einige pathophysiologische Prozesse, die mit der Schädigung durch die freien Radikale zusammenhängen, konzentrieren, bei denen der experimentelle Nachweis eine defensive, antioxidative Rolle für das Coenzym Q stark vermuten lässt.

Ich möchte mit den Worten eines verstorbenen Freundes, Dr. Per Langsjoen, schließen, der uns ein kostbares Erbe hinterlassen hat, repräsentiert durch seine wertvollen Leistungen im Bereich der klinischen Forschung und durch die demütige Begeisterung für seinen Ansatz für diese neuen Horizonte:

„Ich würde es vorziehen, von der klinischen Hoffnung des CoQ<sub>10</sub> zu sprechen, das als entscheidender Faktor in der zellulären Bioenergetik und beim Quenching freier Radikale verwendet wird. Ich würde auch von den ‚klinischen Gräben‘ sprechen, die mein natürliches Biotop sind.“

Von diesem Gesichtspunkt aus gesehen, ist die überwältigende Realität nicht wie viel wir wissen, sondern wie wenig wir über viele ernste klinische Probleme wissen (trotz der präzisen Namen, die diesen Zuständen grandios zugewiesen werden). Studien auf diesem Gebiet, die weit mehr als nur CoQ<sub>10</sub> umfassen, repräsentieren eine völlig neue Dimension des menschlichen Verständnisses von den Geheimnissen von Gesundheit und schlechter Gesundheit, die man als wichtigsten Fortschritt seit der Entdeckung der Bakterien einordnen kann. Allein in der Kardiologie kann man eine Zeit vorhersehen, in der die Krankheit des Herzens und Kreislaufs ihre Einordnung als Todesursache Nummer eins verlieren kann. In der Medizin ist im Allgemeinen der schnelle



Abb. 1 – Dr. Frederick Crane

Wissensfortschritt hinsichtlich seiner Auswirkungen so breit, dass das gesamte Gebiet mit der Zeit auf Grundlage dieser neuen Prinzipien vorteilhaft neu bewertet werden kann.

Eine gelbe Verbindung wurde ursprünglich 1957 von den Mitochondrien des Rinderherzens in den Laboratorien des Enzym-Instituts an der University of Wisconsin, das von Dr. D. Green geleitet wurde, isoliert. Die vier promovierten Ärzte, die diese Isolierung bzw. Entdeckung machten, waren F. L. Crane, Y. Hatefi, R. L. Lester und C. Widmer<sup>1</sup>.

Dr. Karl Folkers erhielt von Dr. Crane einige Milligramm der kristallinen Substanz, die er mit zu den Forschungslaboratorien von Merck in Rahway, New Jersey, nahm. Zusammen mit seinen Kollegen bei Merck reisolerte und bestimmte Folkers die Strukturen dieser Verbindung.

### Structures of Ubiquinone and Ubiquinol

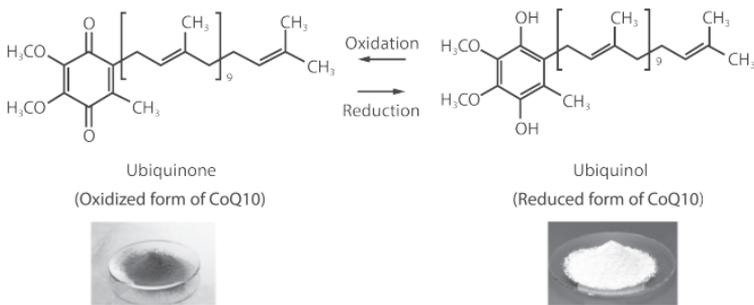


Abb. 2 – Strukturen von Ubiquinone und Ubiquinol.

Die Verbindung wurde Coenzym Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) genannt, da sie eine Coenzymaktivität in den Enzymsystemen der Mitochondrien aufwies. Im Allgemeinen sind Coenzyme Substanzen, die für die Aktivität eines Enzyms erforderlich sind. CoQ<sub>10</sub> würde bald als ein wesentliches Coenzym in der Bioenergetik der Atmung erkannt werden. Von einem chemischen Gesichtspunkt aus gesehen, handelt es

sich um ein Lipid. Der Buchstabe Q ist von seiner Quinonegruppe abgeleitet; die Abbildung 10 definiert die Zahl der Isoprenoideinheiten in der Seitenkette.

Dr. R. A. Morton, der ebenfalls während des gleichen Zeitraums die Verbindung isolierte und studierte, nannte sie wegen ihres weitverbreiteten, flächendeckenden Vorkommens in lebenden Organismen, ubiquinone<sup>2</sup>. Die Endung oder das Suffix „on“ wies auf den oxidierten Zustand des Moleküls hin. Die reduzierte Form wurde Ubiquinol genannt.

Das Coenzym Q<sub>10</sub> ist das Coenzym des Menschen und vieler Säugetiere; andere Tierarten weisen ein Coenzym Q mit einer kürzeren Seitenkette auf, die weniger als zehn Isoprenoideinheiten hat. Deshalb sprechen wir im Allgemeinen von Coenzym Q oder ubiquinone. Der Ausdruck Coenzym Q<sub>10</sub> bzw. CoQ<sub>10</sub> wird verwendet, wenn es sich um das menschliche Coenzym Q handelt, das auch als Nährstoffzusatz verfügbar ist.

In den letzten Jahren konnte Kaneka Ubiquinol, die reduzierte Form, produzieren und es als Nahrungsergänzungsmittel verfügbar machen, indem ein spezielles Verfahren entwickelt wurde, das es in der reduzierten Form stabilisiert.



## Literaturangaben

1. Crane P.L., Hatefi Y., Lester R.L. and Widmer C. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta* 25: 220-221, 1957.
2. Morton R.A., Wilson G.M., Lowe J.S., and Leat W.M.F. Ubiquinone. Chemical Industry, 1649, 1957.





# Energieumsätze in lebenden Organismen

---

Das Coenzym Q wurde in der inneren Membran der Mitochondrien, dem subzellulären Organell entdeckt, wo durch die Intervention von Sauerstoff, die chemische Energie von bestimmten organischen, als Energiesubstrat arbeitenden Molekülen in Adenosintriphosphat (ATP) umgesetzt wird. ATP ist die Form von chemischer Energie, die sich von unseren Zellen nutzen lässt.

Mitochondrienmembranen können mit komplizierten Energieanlagen verglichen werden, in denen Moleküle in andere Moleküle umgewandelt werden und beim Prozess ein Teil ihrer Energie freigesetzt wird. Wir befinden uns in einem kontinuierlichen Prozess der biologischen Energieumwandlung. Die Thermodynamik, das Studium der Energieumwandlung, befasst sich mit den Gründen, warum Reaktionen spontan stattfinden. Spontane Ereignisse bedeuten eine Nettoerhöhung der Unordnung in der Grundgesamtheit. Wärme ist Energie in ihrer ungeordnetsten Form, d. h. eine zufällige Bewegung von Molekülen. Die Flamme eines Herds erhöht die Bewegung der Wassermoleküle, die in einer Pfanne über der Flamme enthalten sind. Wenn eine Zelle Wärme freisetzt, erhöht sie die Intensität der Bewegung der umgebenden Moleküle. Die Verbrennung einer Holz- oder einer Ölquelle führt zu einer riesigen, bedeutungslosen Abgabe von Wärme, aber die Verbrennung von Benzin lässt auch Autos fahren und Flugzeuge fliegen. Nur unter bestimmten Bedingungen und dies nur teilweise, lässt sich Wärme in Arbeit umwandeln. Dies stellt den nutzbaren Teil der in der biochemischen Welt produzierten Energie dar.

In biologischen Systemen wird ein Teil der Energie, die an komplizierten Umsätzen beteiligt ist, in andere Energieformen als Wärme „übertragen“. Diese Energieübertragung ist, auf der Ebene der Mitochondrien, mit einer hoch entwickelten Reihe von Enzymen und Enzymkomplexen assoziiert: Diese sind im Wesentlichen Proteine, die die chemischen Reaktionen, die die Energie im lebenden Organismus verfügbar machen, beschleunigen.

Der grundlegende Aspekt dieses Mechanismus besteht darin, dass Reaktionen, die anscheinend zur Erzeugung von Unordnung bestimmt sind, mit anderen Reaktionen gekoppelt sind, die Ordnung, Komplexität und Leben erzeugen. Energie wird weder erzeugt, noch zerstört: Die Freisetzung von Wärme und die Erzeugung von Ordnung erfordert die Energieaufnahme für das weitere Leben. Betrachtet man die Energiequelle für Pflanzen, so ist diese die elektromagnetische Strahlung der Sonne. Für Tiere ist es die in den kovalenten Bindungen der organischen Moleküle enthaltene, chemische Energie, die ihre Nahrung bildet. Im wirklichen Kern von beiden komplexen Mechanismen befindet sich das Quinone-strukturierte Molekül, und zwar als Plastoquinone in Pflanzen und Coenzym Q in Tieren.

## Chemische Energieträger und Energie

Die Energie für unseren gesamten Körper muss von unseren biologischen Energieträgern gedeckt werden: Zucker, Fette und in einem geringeren Maße Proteine. Tierische Zellen können eine bestimmte ATP-Menge durch einen Prozess erzeugen, der auf einer kontrollierten partiellen Zerstörung von Glucose angewiesen ist, die keinen Sauerstoff erfordert. Dies ist die anaerobe Glykolyse. Bei diesem Prozess wird nur ein kleiner Anteil der von der Oxidation des Zuckers potenziell verfügbaren Gesamtenergie freigesetzt. Eine sehr viel konsistentere Energiemenge wird in den **Mitochondrien**, durch

einen Prozess, der Sauerstoff verbraucht, zur Verfügung gestellt. Sauerstoff ist ein leistungsstarkes Oxidationsmittel und beträchtliche Energiemengen werden durch Oxidationen freigesetzt. Die Verbrennung von Holz, Benzin oder sonstigen Energieträgern sind Beispiele für starke Oxidationen.

Die Wegnahme von Elektronen ist gleichbedeutend mit Oxidieren. Somit ist ein Element oder ein Molekül, das Elektronen annimmt, indem es Elektronen von einem anderen Molekül nimmt, ein Oxidationsmittel; das andere, das Elektronen abgibt, ist ein Reduktionsmittel. Wir beschreiben jetzt „**Redoxreaktionen**“. Verbrennungen sind hochenergetische Oxidationen, die durch starke Oxidationsmittel (starke elektronegative Atome) ausgeführt werden, die mit einer beachtlichen Emission von Licht und Wärme auftreten. In der biologischen Welt ist Sauerstoff das vorherrschende Oxidationsmittel und Verbrennungsreaktionen treten in einer äußerst kontrollierten Weise ohne sichtbare Flammen auf.

Ein anderes wichtiges Merkmal der biologischen Oxidation besteht darin, dass sie mittels eines komplexen Mechanismus stattfindet, der ein Molekül erfordert, das eine beträchtliche Menge der von Verbrennung freigesetzten Energie aufrechterhält. Dieses Molekül, das Energie in verschiedene Arten von Arbeit umwandelt, ist Adenosintriphosphat (ATP).

Die Mitochondrien können als die Kraftwerke der Zelle betrachtet werden. Die Energie wird durch die Reaktionen nutzbar gemacht, die in den hoch organisierten sequenziellen Schritten der oxidativen Phosphorylierung stattfinden, die in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert sind, die sich kammartig faltet und ein kontinuierliches Zickzackmuster innerhalb einer äußeren Membran bildet. Die **oxidative Phosphorylierung** ist der Prozess, bei dem der größte Teil der Stoffwechselenergie freigesetzt und in eine Form von Energie umgesetzt wird, die für viele verschie-

denen zellulären Erfordernisse universell verwendet werden kann: die Energie von ATP.

## Oxidative Phosphorylierung der Mitochondrien: unsere Hauptenergieanlage

Die mitochondriale Elektronentransportkette (oder Atmungskette) könnte mit einem stürzenden Gebirgsbach verglichen werden, bei dem Elektronen bergab zum Sauerstoff hin fließen. In den steilsten Teilen des Gefälles wird genug Energie zur Verfügung gestellt, um eine Turbine zu speisen. Dabei handelt es sich um hoch entwickelte Maschinen, die ATP – die molekulare Währung – produzieren, die die biologische Bewegung antreibt, und zwar vom Augenblinzeln bis zur anstrengenden körperlichen Betätigung.

In der Atmungskette werden Wasserstoffatome als solche bis zu einem bestimmten Punkt transportiert und dann in Protonen und Elektronen zerlegt. Die Elektronen passieren längs der Kette eine Reihe von Elektronenüberträgern, bis sie den Sauerstoff erreichen, der durch Aufnahme von zwei Elektronen negativ geladen wird ( $O^=$ ). Zum Schluss neutralisieren Protonen diese negativen Ladungen und es wird  $H_2O$  gebildet. Die vielen Proteine, die am enzymkatalysierten Transport von Protonen und Elektronen zum Sauerstoff beteiligt sind, sind in membrangebundenen Atmungskomplexen organisiert und das Coenzym Q spielt in drei dieser Komplexe eine wesentliche Rolle. Es nimmt Protonen und Elektronen von den Upstream-Komponenten an, wodurch es reduziert wird (Ubiquinol) und händigt sie dann den Downstream-Komponenten aus, wodurch es wieder die oxidierte Form (ubiquinone) annimmt.

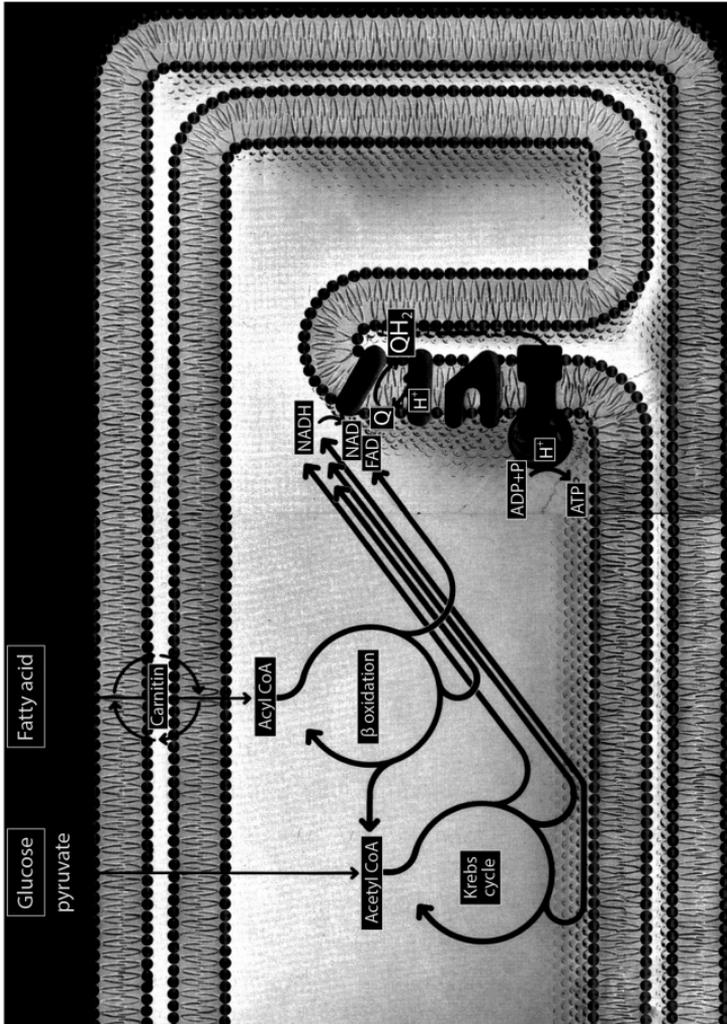


Abb. 3 – Äußere und innere Mitochondrienmembran

Es gibt zwei mobile Komponenten, die längs der Ebene der Membran schnell diffundieren: das Coenzym  $Q_{10}$  und das Zytochrom c. Die Elektronenübertragung wird durch zufällige Kollisionen zwischen diffundierenden Donatoren und Akzeptoren längs der Enzymkomplexe vermittelt.

Die Oxidation der reduzierten Coenzyme setzt Energie frei, die genutzt wird, um einen Protonenpumpenmechanismus zu speisen, der  $H^+$  Ionen im Zwischenmembranraum konzentriert.

Einer der wichtigsten molekularen Mechanismen, auf dem der Protonenfluss basiert, erfordert das Coenzym Q, nämlich  $CoQ_{10}$  bei Menschen, das, in der Kohlenwasserstoff-Umgebung der mitochondrialen Innenmembran mobil vorliegend, an einer Seite der Membran protoniert (Ubiquinol, die protonenreiche Form) und auf der anderen Seite deprotoniert (ubiquinone) wird, was zu einem Zustandekommen

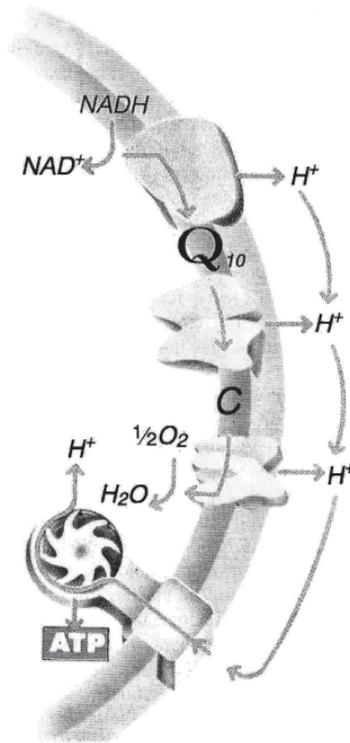


Abb. 4 – Die mitochondriale Energieerzeugung gleicht einer von einem Protonenfluss angetriebenen Turbine

von Protonen im Zwischenmembranraum führt<sup>1</sup>. Diese Verlagerung von Protonen erzeugt ein Membranpotenzial ( $\Delta V$ , auch traditionellerweise als  $\Delta\Psi$  angegeben), das eine protonenmotorische Kraft bestimmt. Abb. 4 stellt eine ATP-Synthetase wie eine Turbine dar, die durch den Protonenrückfluss angetrieben wird und eine Energieform in eine andere umwandelt.

## Ort und Funktion des Coenzym Q in der Atmungskette

Das Coenzym  $Q_{10}$  ist ein Molekül, das Wasserstoff trägt (oder Elektronen + Protonen, d. h.  $e^- + H^+$ ), indem es entweder in der oxidierten Form als ubiquinone oder in der nicht oxidierten, protonenreichen Form als Ubiquinol zirkuliert. Als solches ist Ubiquinol ein spendendes [ $e^- + H^+$ ] Zentrum, während ubiquinone ein aufnehmendes [ $e^- + H^+$ ] Zentrum bei katalytischen Proteinen der Atmungskette in der mitochondrialen Cristae-Membran ist. Obwohl das Coenzym  $Q_{10}$  ein mittelmäßig großes Molekül ist, ist es im Kohlenwasserstoffreichen Milieu des Phospholipid-Bilayers, in dem sich verschiedene katalytische Zentren der Atmungskette befinden, sehr mobil<sup>2</sup>.

Darüber hinaus ist die Konzentration des Gesamt-Coenzym  $Q_{10}$  für die Geschwindigkeit der Atmungskette kritisch, was ebenfalls für das Ubiquinol/ $Q_{10}$ -Verhältnis gilt<sup>3</sup>.

Dieses letzte Konzept hilft uns, das Grundprinzip zu verstehen, das die klassische bioenergetische protonenmotorische Funktion von  $CoQ_{10}$  und deren antioxidative Rolle verknüpft. Einerseits führt jeder Zustand des erhöhten oxidativen Stresses zu einer vermehrten Beteiligung des Coenzym  $Q_{10}$ , da ein Antioxidationsmittel in einem gewissen Grad die kritische Verfügbarkeit des Coenzym  $Q_{10}$  selbst für die oxidative Phosphorylierung verringern könnte. Andererseits hilft es

auch, einen möglichen Wirkungsmechanismus von exogen zugeführtem  $\text{CoQ}_{10}$  zu verstehen, das durch Überwinden eines Mangels, wieder einen höheren Energiefluss und eine verbesserte Energieübertragung etablieren könnte.



## Literaturangaben

1. Mitchell P. Possible molecular mechanisms of the protonmotive function of cytochrome systems. *J. Theoret. Biol.* 62: 327-367, 1976.
2. Genova M.L., Bianchi C. and Lenaz G. Supercomplex organization of the mitochondrial respiratory chain and the role of the Coenzyme Q pool: pathophysiological implications. *BioFactors* 25: 5-20, 2005.
3. Estornell E., Fato R., Castelluccio C., Cavazzoni M., Parenti Castelli G., Lenaz G. Saturation kinetics of coenzyme Q in NADH and succinate oxidation in beef heart mitochondria. *FEBS Lett.* 311: 107-109, 1992.



# Endogene und nutritive Quellen des Coenzym Q<sub>10</sub>

---

Das Coenzym Q<sub>10</sub> ist in der Natur weit verbreitet, dadurch ist es in vielen pflanzlichen und tierischen Geweben vorhanden, die Teil unserer Normalkost sind. Das Coenzym Q<sub>10</sub> wird ferner von unseren Zellen aktiv synthetisiert. Deshalb handelt es sich nicht um ein Vitamin gemäß der klassischen Definition. So hängen unsere CoQ<sub>10</sub>-Gewebespiegel sowohl von einer endogenen Biosynthese als auch von einer exogenen Zufuhr ab. Der Stoffwechselbedarf und die Umsatzrate des CoQ<sub>10</sub> sollten auch beim Versuch, einen nutritiven Status des CoQ<sub>10</sub> zu etablieren, berücksichtigt werden.

## Nahrungsaufnahme

Der Gehalt an CoQ<sub>9</sub> und CoQ<sub>10</sub> von verschiedenen Nahrungstypen wurde in einer Abhandlung von Kamei *et al.* bewertet. Das CoQ<sub>9</sub> ist gewöhnlich in Getreide vorhanden, während man das CoQ<sub>10</sub> in einer Vielzahl von Nahrungsquellen findet, einschließlich Fleisch, Milch, Obst und Gemüse, um nur einige zu nennen. In CoQ<sub>10</sub>-Nahrungsquellen liegt sowohl die Ubiquinol- als auch die ubiquinone-Form vor<sup>1</sup>. Beispielsweise findet man beide CoQ<sub>10</sub>-Formen in Sojabohnen (über 6 µg/g), wobei Ubiquinol in größerer Konzentration als ubiquinone vorliegt. Das CoQ<sub>10</sub> ist auch in Walnüssen, Mandeln, Ölen und ölreichen Früchten sowie Grüngemüse vorhanden; Spinat ist besonders reich an CoQ<sub>10</sub>. Einige Fischarten weisen vergleichsweise hohe Mengen von CoQ<sub>10</sub> auf. Auf der Grundlage des Gewichts haben Sardinen mehr als zweimal so viel CoQ<sub>10</sub> als Rind; 1,6 kg Sardinen enthalten 100 mg CoQ<sub>10</sub>. Milch und Käse haben einen niedrigeren Gehalt an Coenzym Q<sub>10</sub>. Es ist schwierig, die relative Bedeutung der endogenen Biosynthese und exogenen Aufnahme zu evaluieren; die Letztere spielt auch eine

bedeutende Rolle. Daten von Kishi *et al.* zeigten, dass die  $\text{CoQ}_{10}$ -Plasmaspiegel bei Patienten unter totaler parenteraler Ernährung (TPN) eine beachtliche Verringerung (50%) in nur einer Woche verzeichneten. Dieses Ergebnis könnte mit dem Nichtkonsum von  $\text{CoQ}_{10}$  zusammenhängen und/oder seinen in der Ernährung vorhandenen Vorprodukten oder Stressfaktoren, die bei Patienten mit TNP-Bedarf auftraten, zusammenhängen. In unserem Labor fanden wir häufig  $\text{CoQ}_{10}$ -Plasmaspiegel bei traumatisierten Patienten von nahe oder sogar geringer als  $0,1 \mu\text{g/ml}$ . Es ist schwierig zu bewerten, in welchem Ausmaß diese Daten durch die totale parenterale Ernährung oder durch die ernsten klinischen Zustände

## Biosynthese des $\text{CoQ}_{10}$

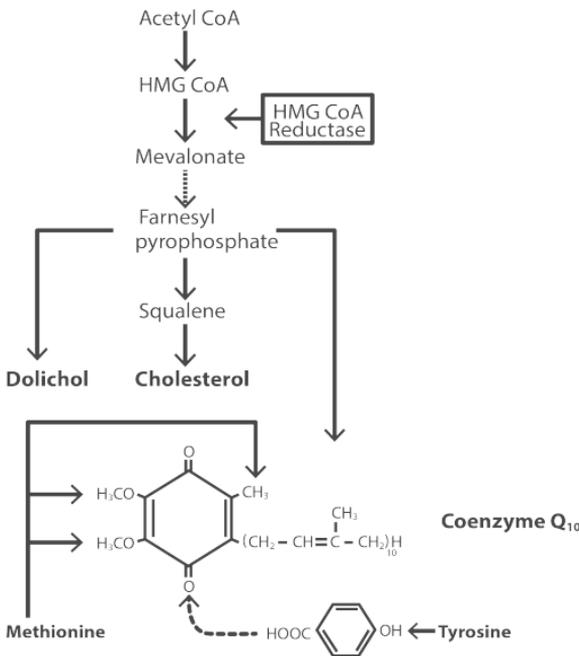


Abb. 5 – Schematische Darstellung des zu Cholesterin, Dolichol und Coenzym Q führenden Biosynthesewegs

von unter Schock stehenden Patienten bedingt waren. 0,1 µg/ml stellt einen sehr niedrigen Wert dar, insofern als normale Plasmaspiegel etwa  $0,79 \pm 0,2$  µg/ml betragen.

Das CoQ<sub>10</sub> wird von unserem Körper synthetisiert und der Biosyntheseweg stimmt bis zu einem gewissen Punkt mit dem der Cholesterin-Biosynthese überein. Denn Cholesterin und Coenzym Q sind Endprodukte dieses wichtigen Biosynthesewegs, der unter der Kontrolle eines Schlüsselenzyms, der Hydroxy-methyl-glutaryl-Coenzym A-Reductase, steht (HMG-CoA-Reductase). So teilen sich Cholesterin und CoQ<sub>10</sub> bis zu einem bestimmten Punkt ihren Biosyntheseweg.

## CoQ<sub>10</sub> und Hemmer der HMG-CoA-Reductase (Statine)

HMG-CoA-Reductase-Hemmer, die als Statine bekannt sind, stellen eine leistungsfähige Therapie im Rahmen der cholesterinsenkenenden Strategie dar. Die Cholesterin-Senkungstherapie spielt eine wesentliche, allgemeine Rolle bei der sekundären Prophylaxe gegen eine koronare Herzerkrankung, wie dies beispielsweise durch die skandinavische Simvastatin-Überlebensstudie [45] gezeigt wird<sup>2</sup>. Da sich CoQ<sub>10</sub> und Cholesterin den gleichen Biosyntheseweg teilen, ist es berechtigt, anzunehmen, dass die Statin-Therapie auch zu verringerten CoQ<sub>10</sub>-Spiegeln führen kann. Im Jahre 1993 berichteten wir von den Ergebnissen der ersten Doppelblindstudie, die zeigte, dass sowohl Simvastatin als auch Pravastatin eine Abnahme der CoQ<sub>10</sub>-Plasmaspiegel erzeugten, die mit dem von Cholesterin vergleichbar war<sup>3</sup>. Andere Studien bestätigten diese Daten<sup>4</sup>. Im Großen und Ganzen sind Statine leistungsstarke, wirksame Arzneimittel, die gewöhnlich sicher sind, mit einer anscheinend geringen Häufigkeit von Nebenwirkungen, die sich aber in einigen Fällen als sehr schwerwiegend herausstellten. Im August

2001 wurde eine klare Beziehung zwischen der Anwendung von Cerivastatin und der Rhabdomyolyse (Zerstörung der Muskelzellen) mit darauf folgendem Tod einiger Patienten etabliert. Nebenwirkungen der Statine umfassen Muskelschwäche, Schmerz und erhöhte CK-Plasmaspiegel und/oder Transaminasen und diese Symptome könnten, zumindest teilweise, mit einem gewissen CoQ<sub>10</sub>-Mangel zusammenhängen. Wir können durchaus annehmen, dass unter einigen Umständen, in denen sonstige CoQ<sub>10</sub>-Verarmungsursachen existieren, die Behandlung mit HMG-CoA-Reductase-Hemmern die CoQ<sub>10</sub>-Spiegel im Plasma, und möglicherweise in Geweben, bedenklich beeinträchtigen kann.

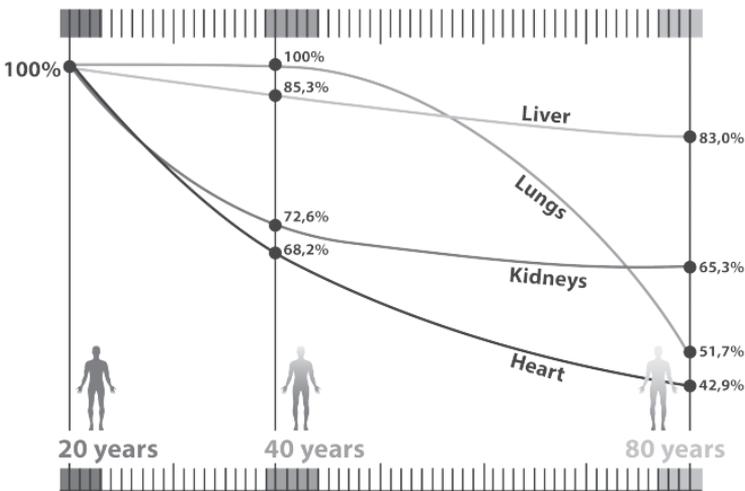


Abb. 6 – Altersbedingte Abnahme von Ubiquinol

Eine physiologische CoQ<sub>10</sub>-Abnahme tritt mit dem Alter auf<sup>5,6</sup> und diese könnte ältere Personen für den Statin-induzierten CoQ<sub>10</sub>-Abbau empfindlicher machen. Folkers *et al.* berichteten bei einer begrenzten Anzahl Patienten, die wegen kongestiver Herzinsuffizienz mit CoQ<sub>10</sub> therapiert

worden waren, von einer plötzlichen Verschlechterung ihrer Herzfunktion, wenn Statine zur Therapie hinzugefügt wurden. Diese Verschlechterung wurde durch Erhöhen ihrer täglichen CoQ<sub>10</sub>-Dosierung überwunden. Außer den Plasma-CoQ<sub>10</sub>-Senkungswirkungen haben auch Tierstudien eine Verarmung des Gewebes im Laufe der Statin-Behandlung nachgewiesen. Eine Abnahme des Coenzym Q<sub>10</sub> im Gewebe während der Statin-Therapie kann unerwünschte Wirkungen auf die zelluläre ATP-Produktion haben, wie bei Hunden und Meerschweinchen nachgewiesen wurde. Es gibt, was die Muskel-CoQ<sub>10</sub>-Konzentrationen bei Menschen betrifft, nur einige Studien über die Wirkung der Statin-Behandlung. In einer frühen Studie von Laaksonen *et al.* hatten Abnahmen der ubiquinone-Konzentrationen im Serum im Laufe der Simvastatin-Behandlung keine verringerten CoQ<sub>10</sub>-Spiegel im Muskelgewebe zur Folge<sup>7</sup>. Jene Patienten nahmen vier Wochen lang täglich 20 mg Simvastatin. In einer rezenten Veröffentlichung berichtete die gleiche Gruppe über die Ergebnisse einer Studie, die dafür angelegt war, die Wirkung einer hochdosierten Statin-Therapie auf den Cholesterin-Spiegel und den ubiquinone-Stoffwechsel und die mitochondriale Funktion im menschlichen Skelettmuskel zu evaluieren. Die Muskel-ubiquinone-Konzentration war tatsächlich in der Simvastatin-Gruppe signifikant reduziert und im Muskel von mehreren Patienten gab es eine beachtliche Verschlechterung der mitochondrialen Funktionen<sup>8</sup>.

## CoQ<sub>10</sub>/Ubiquinol-Supplementierung und Statin-induzierte Myopathie

Auf der Grundlage dieser Beobachtungen erscheint es logisch, anzunehmen, dass die Supplementierung von CoQ<sub>10</sub> ein geeignetes therapeutisches Werkzeug sein könnte, um unerwünschte Wirkungen der Statin-Behandlung zu verhindern und/oder ihnen entgegenzuwirken.

Bisher haben wir nur einige Studien, die eine schnelle Verbesserung der Statin-induzierten Myalgie und Müdigkeit mit zusätzlicher Gabe von CoQ<sub>10</sub> nahelegen.

In einem Artikel von Caso *et al.*, der im American Journal of Cardiology<sup>12</sup> veröffentlicht wurde, wurden 32 Patienten, die mit Statinen unter dem gegenwärtigen Adult Treatment Panel III bzw. den gegenwärtigen Richtlinien des nationalen Schulungsprogramms zu Cholesterin behandelt wurden und von Myopathiesymptomen berichteten, in einer Doppelblindstudie registriert. Die Patienten hatten verschiedene Statine genommen, aber ein gemeinsames Merkmal war, dass sie alle Myopathiesymptome entwickelten, die definiert sind als das alleinige Vorhandensein von Muskelschmerzen oder die von anderen Symptomen, wie z. B. Muskelschwäche und Müdigkeit, begleitet waren. Die Patienten wurden randomisiert und achtzehn von ihnen entfielen in die CoQ<sub>10</sub>-Gruppe und erhielten einen Monat lang 100 mg CoQ<sub>10</sub>/Tag, während die anderen 30 Tage lang mit 400 IE Vitamin E/Tag behandelt wurden. Die Wirkung der CoQ<sub>10</sub>-Ergänzung auf die Muskelschmerzen wurde vor und nach der Intervention unter Verwendung des Schmerz-Fragebogens (Brief Pain Inventory) untersucht, der ein breit angewendetes Werkzeug zur Evaluation von Schmerz und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch den Schmerz ist. Der Schmerzschweregrad nahm um 40% und die Schmerzbeeinträchtigung der Alltagstätigkeiten um 38% ab, wobei beide Zahlenangaben höchst signifikant waren. Es wurden keine Änderungen hinsichtlich des Schmerzschweregrads und der Schmerzbeeinträchtigung der Alltagstätigkeiten in der Gruppe beobachtet, die mit Vitamin E behandelt wurde. Die Ergebnisse stärken die Annahme einer möglichen ätiologischen Rolle des CoQ<sub>10</sub>-Abbaus in der Pathogenese von Myopathiesymptomen bei Statin-behandelten Patienten. Die Autoren folgern auch, dass die CoQ<sub>10</sub>-Supplementierung eine Alternative zur Einstellung der Behandlung mit diesen Arzneimitteln bietet.

Zlatohlavek *et al.* führten ebenfalls eine – wenn auch nicht placebokontrollierte – Studie über die Wirkung von Ubiquinol in Bezug auf die Minimierung der muskulären Nebenwirkungen bei einer Patientengruppe durch, die mit verschiedenen Statinen und unterschiedlichen Dosen behandelt wurde<sup>16</sup>. In dieser Gruppe von 28 Patienten, die durch eine Statin-Myopathie beeinträchtigt waren, wurde Ubiquinol sechs Monate lang mit einer Dosis von 60 mg/Tag verabreicht. Die CoQ<sub>10</sub>-Plasmaspiegel erhöhten sich, dank der guten Bioverfügbarkeit von Ubiquinol, um fast 200%, der Schmerz nahm im Mittel um 54% und die Muskelschwäche um 44% ab.

Im Laufe der Statin-Behandlung kann es manchmal zu Herzproblemen kommen.

Silver und Kollegen dokumentierten die systematische Störung der diastolischen ventrikulären Funktion bei stabilen ambulanten Patienten, die eine Atorvastatin-Therapie gegen Hyperlipidämie begannen. Die Autoren stellten die Theorie auf, dass die sensitiven diastolischen Marker frühe Biomarker für die Störung der linken Ventrikelfunktion repräsentieren können und fanden eine Umkehrung dieser Anomalien bei den Patienten vor, nachdem ihnen zusätzlich zu ihrer Atorvastatin-Therapie täglich 300 mg CoQ<sub>10</sub> verabreicht wurde<sup>9</sup>.

Langsjoen berichtete von einer Studie mit einer Gruppe von 50 Patienten, die durchschnittlich 28 Monate lang mit einem Statin-Arzneimittel therapiert worden waren und eine oder mehrere Statin-bedingte Nebenwirkungen zeigten<sup>9</sup>. Alle Patienten bekamen als Ergänzung Coenzym Q<sub>10</sub> und wurden durchschnittlich 22,4 Monate nachverfolgt. Es gab eine beachtliche Besserung hinsichtlich der Abnahme der Müdigkeit, der Myopathie, der Atembeschwerden, des Gedächtnisverlustes und der peripheren Neuropathie. Es wurde, was die Statin-Arzneimittelabsetzung betrifft, kein

Nachweis bezüglich unerwünschter Folgen gefunden. Bei 84% der Patienten, die mehr als ein Jahr nachverfolgt wurden, traten keine Fälle von Myokardinfarkt oder Schlaganfall auf. Diese Studie weist eine schwerwiegende Einschränkung auf, da zwei gleichzeitige Interventionen erfolgten, nämlich die Statin-Absetzung und die CoQ<sub>10</sub>-Ergänzung.

Die richtige Vorgehensweise zur Lösung dieses Problems könnte darin bestehen, eine Studie mit einer ausreichenden Anzahl von mit Statinen behandelten Patienten einzurichten, wobei diejenigen, die Nebenwirkungen zeigen, randomisiert und mit Placebo oder CoQ<sub>10</sub> behandelt würden. Sogar noch besser wäre es, wenn eine große Patientengruppe mit Statinen und CoQ<sub>10</sub> beginnen könnte, denn dann würden die Wirkung der Statine und das Auftreten von Nebenwirkungen überwacht. Obwohl nachgewiesen wurde, dass die Statin-Therapie einen Nutzen aufweist, verliert die Langzeitreaktion bei ischämischen Herzerkrankungen aufgrund der abbauenden CoQ<sub>10</sub>-Wirkung an Effizienz.

Der gesamte Sachverhalt wurde von Marcoff und Thompson überprüft. Sie folgern, dass es keinen ausreichenden Nachweis für den Beweis der ätiologischen Rolle des CoQ<sub>10</sub>-Mangels bei Statin-assoziiierter Myopathie gibt und dass umfangreiche, sorgfältig konzipierte klinische Studien erforderlich sind, um sich mit diesem Thema auseinanderzusetzen<sup>13</sup>.

Kürzlich hat eine qualifizierte Forschungsgruppe des Hartford Hospital, Connecticut, ebenfalls unter Leitung von Prof. Thompson, weitere Nachforschungen bezüglich der Mechanismen der Statin-induzierten Myopathie angestellt<sup>14</sup>. Bei etwa 800 Patienten, die sich der Statin-Therapie unterzogen (die eine Hälfte von ihnen mit Myopathie und die andere Hälfte ohne), wurde der Genotyp erfasst, um die 31 Kandidatengene aus der Literatur hinsichtlich ihrer Assoziation mit Statin-induzierter, allgemeiner

Myopathie zu bewerten. Unter den getesteten Genen wurde die stärkste Assoziation zwischen der genetischen Variante und der Myalgie für  $\text{CoQ}_2$  gefunden, einem Gen, das ein Schlüsselenzym in der  $\text{CoQ}_{10}$ -Biosynthese codiert. Von einem praktischen Standpunkt aus gesehen, bedeutet dies, dass in Bezug auf Statin-Nebenwirkungen nicht alle Patienten gleichermaßen empfindlich sind. Es besteht folglich der Wunsch, besser zu verstehen, welche Patienten einem  $\text{CoQ}_{10}$ -Mangel während der Statin-Behandlung ausgesetzt sind und welche Patienten von der  $\text{CoQ}_{10}$ -Behandlung profitieren können.

Im Kardiologie-Abschnitt werden wir auf die rezenten Ergebnisse eingehen, die bei Patienten erzielt wurden, die mit Ubiquinol behandelt wurden und Statin-bedingte Nebenwirkungen aufwiesen.



## Literaturangaben

1. Kubo H., Fujii K., *et al.*, Journal of Food Composition and Analysis, 21, 199–210, (2008).
2. The Scandinavian Simvastatin Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Lancet 344: 1383-1389, 1994
3. Ghirlanda G., Oradei A., Manto A., Lippa S., Uccioli L. Caputo S., Greco A.V., Littarru G.P. Evidence of plasma  $\text{CoQ}_{10}$ -lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double blind, placebo-controlled study. J. Clin. Pharmacol. 3: 226-229, 1993
4. Mortensen S.A., Leth A., Agner E., Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme  $\text{Q}_{10}$  during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. Molec. Asp. Med. 18: s137-s144, 1997
5. Kalen A., Appelkvist E.L., Dallner G. Age related changes in the lipid composition of rat and human tissue. Lipids 24: 579-584, 1989

6. Soderberg M., Edlund C., Kristensson K., Dallner G. Lipid composition of different regions of the human brain during aging. *J. Neurochem.* 54: 415-423, 1990
7. Laaksonen R., Jokelainen K., Sahi T., Tikkanen M.J., Himberg J.J. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 57: 62-66, 1995
8. Paiva H., Thelen K.M., Van Coster R., Smet J., De Paepe B., Mattila K.M., Laakso J., Lehtimäki T., von Bergmann K., Lutjohann D., Laaksonen R. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* 78: 60-8, 2005
9. Silver M.A., Langsjoen P.H., Szabo S., Patil H., Zelinger A. 2004. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q<sub>10</sub> to reverse that dysfunction. *American Journal of Cardiology* 94: 1306-1310.
10. Colquhoun D.M., Jackson R., Walters M., Hicks B.J., Goldsmith J., Young P., Strakosch C., Kostner K.M. Effects of simvastatin on blood lipids, vitamin E, coenzyme Q<sub>10</sub> levels and left ventricular function in humans. *European J. Clin. Investig.* 35: 251-258, 2005
11. Langsjoen PH, Langsjoen JO, Langsjoen AM, Lucas LA. Treatment of statin adverse effects with supplemental Coenzyme Q<sub>10</sub> and statin drug discontinuation. *Biofactors.* 2005;25(1-4):147-52.
12. Caso G., Kelly P., McNurlan MA., Lawson WE. Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol.* 99: 1409-12, 2007
13. Marcoff L., and Thompson P.D. The role of coenzyme Q<sub>10</sub> in statin-associated myopathy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49: 2231-2237, 2007
14. Ruaño G, Windemuth A, Wu AH, Kane JP, Malloy MJ, Pullinger CR, Kocherla M, Bogaard K, Gordon BR, Holford TR, Gupta A, Seip RL, Thompson PD. Mechanisms of statin-induced myalgia assessed by physiogenomic associations. *Atherosclerosis.* 2011 Oct;218(2):451-6.
15. Muraki A, Miyashita K, Mitsuishi M, Tamaki M, Tanaka K, Itoh H. Coenzyme Q<sub>10</sub> reverses mitochondrial dysfunction in atorvastatin-

- treated mice and increases exercise endurance. *J Appl Physiol*. 2012 May 31. [Epub ahead of print]
16. Zlatohlavek L(1), Vrablik M, Grauova B, Motykova E, Ceska R. The effect of coenzyme Q<sub>10</sub> in statin myopathy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33 Suppl 2:98-101.





## Plasmaspiegel des Coenzym Q<sub>10</sub>

Das Coenzym Q<sub>10</sub> ist ebenfalls im menschlichen Blut vorhanden, wo es von Plasmalipoproteinen, hauptsächlich LDL, transportiert wird. Coenzym Q<sub>10</sub>-Blutspiegel haben bestimmte metabolische und diagnostische Auswirkungen.

CoQ<sub>10</sub> ist in jeder Blutkomponente vorhanden, wie dies eingehend untersucht worden ist<sup>1</sup>. Leukozyten und Thrombozyten verfügen über CoQ<sub>10</sub>, was nicht verwundert, da sie Mitochondrien aufweisen. Dessen Vorhandensein hat innerhalb der Bioenergetik dieser Zellen eine metabolische Signifikanz. Eine der frühen Beobachtungen, die mit dem Vorhandensein von CoQ<sub>10</sub> auch in Erythrozyten korrelierte, war, dass es wahrscheinlich als Antioxidans eine schützende Rolle spielt. Dadurch dass die menschlichen Erythrozyten durch exogenes CoQ<sub>10</sub> ergänzt werden, können diese Zellen gegenüber der thermischen Autoxidation resistenter werden und ihre ATPase-Aktivität bleibt besser erhalten. Plasma CoQ<sub>10</sub> wird in einigen Laboratorien routinemäßig analysiert, sowohl bei der Ausgangssituation als auch nach oraler Supplementierung von CoQ<sub>10</sub>, um das Erreichen eines therapeutischen Spiegels zu überprüfen und um Dosis-Wirkungs-Beziehungen aufzustellen.

Die Plasma-CoQ<sub>10</sub>-Spiegel korrelieren nicht notwendigerweise mit dem Gewebe-CoQ<sub>10</sub>- und dem CoQ<sub>10</sub>-Status des Körpers<sup>2</sup>. Plasmakonzentrationen von CoQ<sub>10</sub> sind aus zwei Gründen relevant. Sie reflektieren wahrscheinlich den metabolischen Bedarf von Geweben und spielen eine intrinsische antioxidative Rolle, die LDL-Cholesterin vor oxidativen Modifikationen schützt. Die Oxidation von LDL modifiziert das inerte Cholesterin so, dass es eine arterioskleroseauslösende Rolle übernimmt und dadurch die Fettablagerungen in den Arterien fördert. (Diese Rolle wird in einem anderen Kapitel dieses Buches umfassend erläutert.) Niedrige

Plasmaspiegel von  $\text{CoQ}_{10}$  sind ein konstanter Befund bei Hyperthyreose. Denn bei der Schilddrüsenerkrankung, auch wenn sie pharmakologisch induziert ist, reflektieren die Plasma- $\text{CoQ}_{10}$ -Spiegel eindeutig den klinischen Zustand des Patienten. Durch an Meerschweinchen durchgeführten Experimenten wurde überprüft, ob die Hyperthyreose und die körperliche Betätigung zwei Zustände sind, die die Gewebe-Biosynthese von  $\text{CoQ}_{10}$ , wahrscheinlich innerhalb einer allgemeinen Erhöhung des metabolischen Bedarfs, stimulieren, und außerdem zu einer beschleunigten Aufnahme von  $\text{CoQ}_{10}$  durch die Gewebe führen.  $\text{CoQ}_{10}$  ist nicht mit zellulären Komponenten von Blut, sondern hauptsächlich mit Plasma assoziiert. Fast 60% von  $\text{CoQ}_{10}$  scheint mit LDL, 26% mit HDL und 14% mit anderen Lipoproteinen assoziiert zu sein<sup>1</sup>. Da praktisch das gesamte, im Blut transportierte  $\text{CoQ}_{10}$  an Cholesterine gebunden ist, glaube ich, dass der  $\text{CoQ}_{10}$ -Gehalt sowohl als eine Absolutkonzentration ( $\mu\text{g}/\text{ml}$  oder  $\mu\text{M}$ ) als auch als ein  $\text{CoQ}_{10}/\text{Chol}$ -Verhältnis ( $\text{nmolCoQ}_{10}/\text{mmolChol}$ ) ausgedrückt werden sollte.

$\text{CoQ}_{10}$  wird hauptsächlich von LDL transportiert, davon etwa 95% in der reduzierten Form, Ubiquinol. Diese „normierten“ Werte könnten besser den  $\text{CoQ}_{10}$ -Status von Plasma wiedergeben und nützlich sein, einige Unterschiede hervorzuheben. Denn hypercholesterolämische Patienten mit höheren LDL-Spiegeln haben im Allgemeinen auch höhere  $\text{CoQ}_{10}$ -Spiegel. Deshalb könnte ein scheinbar normaler  $\text{CoQ}_{10}$ -Spiegel in Wirklichkeit niedrig sein, wenn diese Patienten über erhöhte LDL-Spiegel verfügen<sup>4,5,6,7</sup>.

## Der Plasma-Coenzym $\text{Q}_{10}$ -Spiegel als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz

Vor einigen Jahren veröffentlichte die Gruppe von Dr. Florkowski, in Christchurch (Neuseeland), eine Studie, in

der die Plasma-CoQ<sub>10</sub>-Spiegel mit der Mortalität bei einer Patientengruppe mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz (CHF) korreliert wurden<sup>8</sup>. Die Patienten wurden über einen medianen Zeitraum von 2,69 (Bereich 0,12 bis 5,75) Jahren nachbeobachtet; die Kontrolle wurde mindestens alle drei Monate durchgeführt. Niedrigere CoQ<sub>10</sub>-Werte und CoQ<sub>10</sub>-Lipid-Verhältnisse waren Prädiktoren für eine schlechtere Überlebenschance. Die multivariate Analyse, mit der sich die Wirkungen von Standardprädiktoren des Überlebens, einschließlich Alter bei Zulassung, Geschlecht, frühere Myokardinfarzierung, Nierenfunktion und NT-proBNP (ein Indikator für Herzinsuffizienz) auswerten lassen, zeigte, dass CoQ<sub>10</sub> ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben war. Das Verhältnis von CoQ<sub>10</sub> zu Gesamtcholesterin war ebenfalls ein signifikanter Überlebensprädiktor. Die Stärke der Assoziation zwischen (niedrigem) CoQ<sub>10</sub> und der Mortalität war größer als jene, die für NTproBNP, einem anerkannten Marker für Herzinsuffizienz, beobachtet wurde. Den Autoren zufolge ist es deshalb plausibel, dass der CoQ<sub>10</sub>-Mangel ein wichtiger pathogener Mechanismus sein könnte, der mit schlechten CHF-Resultaten assoziiert ist, und dies unterstützt den weiteren Bedarf an kontrollierten Interventionsstudien der CoQ<sub>10</sub>-Ergänzung.

●

## Literaturangaben

1. Tomasetti M., Alleva R., Solenghi M.D., Littarru G.P. Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ<sub>10</sub> ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *Biofactors* 9:231-240, 1999.
2. Littarru G.P., Lippa S., Oradei A., Fiorini R.M., Mazzanti L. Metabolic and diagnostic implications of blood CoQ<sub>10</sub> levels. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, Amsterdam: 167-178, 1991.

3. Miles M. V, Horn P. S, Morrison J. A, Tang P. H, DeGrauw T, Pesce A.J. Plasma coenzyme Q<sub>10</sub> reference intervals, but not redox status, are affected by gender and race in self-reported healthy adults. *Clin Chim Acta.* 332: 123-32, 2003.
4. Palan P.R, Magneson A.T, Castillo M, Dunne J, Mikhail M.S. Effects of menstrual cycle and oral contraceptive use on serum levels of lipid-soluble antioxidants.. *Am J Obstet Gynecol.* 194: 35-38, 2006.
5. Miles M.V, Horn P.S, Tang P.H, Morrison J.A, Miles L, DeGrauw T, Pesce A.J. Age-related changes in plasma coenzyme Q<sub>10</sub> concentrations and redox state in apparently healthy children and adults. *Clin Chim Acta.* 347: 139-44. 2004.
6. Menke T, Niklowitz P, Schluter B, Weber M, Buschatz D, Trowitzsch E, Andler W. Plasma levels and redox status of coenzyme Q<sub>10</sub> in infants and children. *Biofactors.* 20:173-81, 2004.
7. Niklowitz P, Menke T, Analysis of coenzyme Q<sub>10</sub> in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults. *Clin Chim Acta.* 342: 219-26, 2004.
8. Molyneux S., Florkowski C., George P, Pilbrow A., Frampton C., Lever M., Richards A.: Coenzyme Q<sub>10</sub>. An independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52: 1435-1441, 2008.



# Freie Radikale, oxidative Schädigung und antioxidative Verteidigung

---

Elektronen besetzen Raumregionen, die Orbitale genannt werden. Jedes Orbital kann ein oder zwei Elektronen enthalten: Ein ungepaartes Elektron ist eines, das sich alleine in einem Orbital befindet. **Ein freies Radikal ist gewöhnlich als eine Spezies definiert, die zur unabhängigen Existenz fähig ist und ein oder mehrere ungepaarte Elektronen enthält.** Das Vorhandensein von einem oder mehreren ungepaarten Elektronen wird konventionell durch einen Punkt angedeutet, der folglich den radikalen Charakter bezeichnet, z. B.  $R\bullet$  (R Punkt oder R Radikal). Ein Radikal kann ein Elektron an ein anderes Molekül abgeben oder könnte von ihm eines aufnehmen und somit seinen radikalen Charakter transferieren. Auch wenn ein Radikal zu einem Nicht-Radikal hinzugefügt wird, wird ein neues Radikal gebildet.

Daraus wird deutlich, dass **ein Radikal ein anderes Radikal erzeugt**, was zu einer Kettenreaktion führt. Ein spezieller Fall der **Ausbreitung der Radikalkette**, die in vivo von besonderer Bedeutung ist, ist die, die durch die sogenannte Wasserstoffabstraktion geschieht. Das Wasserstoffatom besteht aus einem einzigen Proton und einem einzigen Elektron. Somit hinterlässt ein Radikal, das ein Wasserstoffatom von einem Molekül entfernt, ein ungepaartes Elektron an dem Atom, an das der Wasserstoff ursprünglich gebunden war.

- **Elektronenentzug**

Ich möchte die Leser daran erinnern, das die Wegnahme eines Elektrons gleichbedeutend mit dem Vorgang des Oxidierens ist, und ein Molekül, das ein Elektron verliert, wird

daher oxidiert. Dies kann durch Strahlung oder Oxidation geschehen, und zwar durch ein anderes Radikal.

- **Elektronenabgabe**

Die Abgabe eines Elektrons ist gleichbedeutend mit dem Vorgang des Reduzierens.

Die Bildung von freien Radikalen in der biologischen Umgebung bringt uns dazu, die tiefgreifende Beteiligung von Sauerstoff bei der radikalischen Reaktion und oxidativen Schädigung zu berücksichtigen. In Zellsystemen beruhen die effizientesten Mechanismen der Energieextraktion aus biologischen Energieträgern auf der Verbrennung von Zuckern und Fetten mittels der hoch oxidativen Leistung des molekularen Sauerstoffs. Diese Prozesse werden sorgfältig kontrolliert und beruhen auf dem hoch entwickelten System der mitochondrialen Atmungskette.

Bei der mitochondrialen Produktion von ATP wird Sauerstoff selbst so reduziert, dass zwei Elektronen (und zwei Protonen) von jedem Sauerstoffatom angenommen werden, was zur Bildung eines Wassermoleküls führt: Dies wird deshalb als tetravalente Reduktion von Sauerstoff bezeichnet, da vier Elektronen vom molekularen Sauerstoff aufgenommen werden. Ein kleiner Prozentsatz der Elektronen fließt von der Mainstream-Atmungskette weg und führt zur „mono-elektronischen, monovalenten molekularen Sauerstoff“-Reaktion, die das **Superoxidanion** ( $O_2 \cdot^-$ ) erzeugt.

Ausgehend von diesen Radikalarten werden andere, reaktivere Radikale erzeugt. Freie Radikale sind nicht immer schlecht: Denn zahlreiche Anpassungsmechanismen in den Zellen beruhen auf einem komplexen Signalisierungsnetzwerk, das von Radikalen gesteuert wird. In einigen Fällen bilden die von bestimmten Zelllinien erzeugten freien Radikale die Basis für ein effizientes Verteidigungssystem gegen Bakterien, wie z. B. die bakteriziden Mechanismen von Neutrophilen, die

ein Typ von Leukozyten sind. Wir sollten auch daran denken, dass diese Geschosse nicht nur den Erreger töten, sondern auch die umliegenden Gewebe schädigen. Es gibt in unserem Körper ein feines Gleichgewicht zwischen dem Spiegel an freien Radikalen und der Größe der antioxidativen Verteidigung: Ein Ungleichgewicht in Richtung des Ersteren wird oxidativer Stress genannt. Ein hoher Spiegel an freien Radikalen könnte auf einer beschleunigten Produktion durch den Körper beruhen, auf einer Exposition hoher Spiegel an freien Radikalen, der von der Umgebung herrührt, oder auf einer Ernährung ohne adäquate Aufnahme von Antioxidantien.

## Lipidperoxidation und Membranschädigung

Wie ich oben erwähnt habe, ist ein Radikal bestrebt, sein halb gefülltes Elektronenorbital mit Elektronen zu vervollständigen, die es von Strukturen hoher Elektronendichte, mit denen es zusammenstoßen könnte, mitnimmt. Wenn dies in einer biologischen Membran geschieht, wird ein neues Radikal gebildet, das sich ausbreitet und die radikalische Reaktion innerhalb der Membran verstärkt. Wenn eine ausreichend hohe Sauerstoffspannung vorhanden ist, **wird ein Peroxylradikal gebildet: Diese sind einige Merkmale der sogenannten Lipidperoxidation.** Wir sollten uns eine dynamische Situation vorstellen, bei der die lipidlöslichen Membranantioxidantien **Coenzym Q und Vitamin E** der Ausbreitung der Radikalkettenreaktion kontinuierlich entgegenwirken. Hydroperoxide werden durch Enzymsysteme, wie z. B. die Glutathionperoxidase, entfernt. Antioxidative Mechanismen werden auf den nächsten Seiten erörtert.

Die Lipidperoxidation der Zellmembranen führt zu einem Verlust der Zellmembranfluidität, zu Zellmembran- und Gewebedurchlässigkeitsänderungen und zu einer allgemeinen Störung der Lipid-Protein-Wechselwirkung. Alle diese

Alterationen verursachen schädliche Auswirkungen auf membranassoziierte Enzyme, Ionenkanäle, Transportproteine und Rezeptoren.

Freie Radikale greifen auch Proteine und Nucleinsäuren an. Wir werden nur diese Tatsache erwähnen, aber auf den nächsten Seiten werden wir die Schutzwirkung des Coenzym Q<sub>10</sub>, insbesondere von Ubiquinol, bezüglich der DNA-Oxidation hervorheben.



## Literaturangaben

1. Halliwell B., Gutteridge LM.C., Cross C.E. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? J. Lab. Clin. Med. 119: 598-620,1992.



# Antioxidative Auffrischungs- Biochemie für medizinische Fachkräfte

---

## Antioxidative Mechanismen

Unsere Organismen sind gegen radikalinduzierte oxidative Schädigungen durch verschiedene Strategien für den antioxidativen Schutz geschützt, deren Aufgabe es ist, dem oxidativen Angriff in seinen frühen Momenten, d. h. der Bildung von Primärradikalen, sowohl während des Starts als auch während des Kettenwachstumsprozesses entgegenzuwirken. Außerdem ist ein Teil der antioxidativen Verteidigung die Fähigkeit, beschädigte Strukturen zu entfernen und sie zu reparieren. Schließlich kann die Anpassung auch unter den antioxidativen Mechanismen eingeschlossen sein<sup>1</sup>.

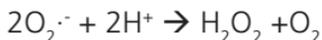
## Präventive Mechanismen

Wenn eine geeignete Konzentration von Metallen verfügbar ist, kann das Vorhandensein von Fettsäuren oder von Phospholipidhydroperoxiden zur Erzeugung des hochreaktiven Hydroxylradikals führen, das die Kettenreaktion einleiten würde. Eine erste antioxidative Verteidigungslinie beruht auf Mechanismen, die  $\text{H}_2\text{O}_2$  und andere Peroxide reduzieren und Metallionen sequestrieren, die für deren Abbau verantwortlich sind. Peroxidasen sind Enzyme, die die Reduktion von Hydroperoxiden unter Verwendung verschiedener Substrate als Reduziermittel katalysieren. Zwei allgemein bekannte Peroxidasen sind Katalase, die  $\text{H}_2\text{O}_2$  durch die Verwendung eines anderen Moleküls von  $\text{H}_2\text{O}_2$  als Reduktionsmittel reduziert und Glutathionperoxidase, die zwei Moleküle von Glutathion als Wasserstoffdonatoren verwendet.

Da, wie oben erwähnt, Übergangsmetalle für die Bildung des Hydroxylradikals erforderlich sind, repräsentiert eine effektive Sequestrierung von Metallen, hauptsächlich Eisen, einen validen antioxidativen Mechanismus innerhalb der Kategorie der präventiven Mechanismen.

**Carotenoide**, wie z. B. **Beta-Caroten** und Lycopin, bilden auch eine wichtige antioxidative primäre Verteidigungslinie in der Lipidumgebung: Durch Reinigung von Singulett-Sauerstoff verhindern sie die Bildung von Lipidperoxiden. Obwohl das Superoxidanion ( $O_2\cdot^-$ ) nicht besonders reaktiv ist, ist es in einigen Fällen für den direkten Angriff auf die Zielmoleküle verantwortlich. Mehr Bedeutung wird seinem Beitrag zum Eisen-vermittelten oxidativen Stress gegeben.  $O_2\cdot^-$  kann  $Fe^{+++}$  zu  $Fe^{++}$ , dem „gefährlichen Eisen“, reduzieren und kann es auch aus Ferritin freisetzen, wo es gespeichert ist. Die Superoxiddismutase (SOD) lässt sich als Mitglied der präventiven Antioxidationsmittel klassifizieren, da sie  $O_2\cdot^-$  entfernt.

Die Dismutation ist eine Reaktion, bei der die gleiche Spezies als Oxidations- und Reduktionsmittel fungiert. Im Falle des Superoxidanions wird ein Molekül von dem anderen zu  $H_2O_2$  reduziert. Dieses andere wird zu  $O_2$  oxidiert. Die gesamte Reaktion benötigt auch zwei Protonen:



In eukaryotischen Zellen existieren zwei intrazelluläre Superoxiddismutasen: Cu, ZnSOD, die wesentliche intrazelluläre SOD und die MnSOD, die primär in der Mitochondrienmatrix lokalisiert ist. 1982 wurde eine dritte SOD von Marklund und Kollegen entdeckt und als extrazelluläre Superoxiddismutase (ecSOD) bezeichnet, da sie die vorherrschende SOD in den extrazellulären Flüssigkeiten ist<sup>2,3</sup>. Der Verlust oder die verringerten Spiegel oder die Dysfunktion einer der drei SODs ist mit durch freie Radikale vermittel-

te Krankheiten assoziiert worden. Dieses Konzept wird im Kapitel über CoQ<sub>10</sub> und ecSOD weiter veranschaulicht.

## Kettenabbruchmechanismen

Die zweite Verteidigungslinie gegen einen oxidativen Angriff beruht auf Molekülen, die mit freien Radikalen reagieren und irgendwie ihren radikalen Charakter neutralisieren, indem sie sie in Nicht-Radikale umwandeln. Sie werden gewöhnlich als „Radikalfänger“ definiert. Diese Aktion unterbricht die Kettenwachstumsreaktion. SOD wird manchmal als Radikalfänger klassifiziert, denn es hebt, durch Dismutation, den radikalen Charakter des Superoxidanions auf. Die Radikalfänger haben eine relativ niedrige Molekularmasse; einige von ihnen sind hydrophil und einige lipophil und dies unterstützt verschiedene Zellumgebungen mit zugewiesener antioxidativer Verteidigung. Von den Wasserlöslichen erwähnen wir **Albumin**, **Ascorbinsäure**, **Harnsäure**, **Bilirubin** und die **Thiole**.

Von den Lipophilen sind **Vitamin E** und **Ubiquinol** die, die am meisten untersucht wurden. Die reale antioxidative Wirksamkeit all dieser Moleküle hängt mit ihrer Konzentration, ihrer intrinsischen Reaktivität und ihrer Mobilität innerhalb der Mikroumgebung zusammen, in der sie lokalisiert sind. Alle diese Faktoren tragen zu ihrer Fähigkeit bei, Radikale abzufangen und zu neutralisieren. Sie fungieren in Bezug auf Radikale als Wasserstoffdonatoren. Mit anderen Worten können Radikale sehr leicht als Wasserstoffabstraktoren fungieren, wenn sie mit einem Radikalfänger zusammenstoßen, der jetzt selbst zu einem Radikal wird. Die Radikalform des Fängers ist im Vergleich zur Form des freien Radikals, von der er erzeugt wurde, im Allgemeinen ein stabileres Radikal, so dass das Kettenwachstum unterbrochen wird. Was noch wichtiger ist, ist dass es durch geeignete Reduktionsmittel in seine reduzierte, antioxidative Form zurückverwandelt werden kann, wie es für Vitamin E beschrieben werden wird.

Bei Betrachtung einer Lipidperoxidation ist ein klassischer Kettenabbruchmechanismus der, der von Tocopherolen, insbesondere Alpha-Tocopherol (Vitamin E), durchgeführt wird, das den Wasserstoff seiner phenolischen Gruppe dem Peroxylradikal spendet und es somit zu Hydroperoxid reduziert. Wenn dies geschieht, wird die aktive Form von Vitamin E verbraucht und der sogenannte Tocopherylradikal im Prozess gebildet. Der Letztere kann durch Ubiquinol in die aktive Form von Vitamin E zurückverwandelt werden. **Deshalb fungiert Ubiquinol als Kettenabbruch-Antioxidationsmittel und regeneriert auch Vitamin E in seine aktive Form.** Die Kombination aus Ubiquinol und Vitamin E repräsentiert ein leistungsfähiges antioxidatives Duett in der Lipidumgebung.

## Reparaturmechanismen

Die dritte Verteidigungslinie umfasst Mechanismen, die die Moleküle entfernen, die durch den oxidativen Angriff geschädigt wurden und die die geschwächten Strukturen durch neue ersetzen. Innerhalb der lipidreichen Umgebung der Membran existieren beispielsweise spezifische Phospholipasen, die die oxidierten Fettsäuren von den Phospholipiden entfernen. Bei diesem reparativen System werden Hydroperoxide für Peroxidasen anfälliger und Lysophospholipide (ein Phospholipid, von dem eine Fettsäure abgelöst worden ist) werden reacyliert. Oxidativ geschädigte Proteine werden erkannt und von Proteasen abgebaut. Es existieren auch wichtige DNA-Reparaturmechanismen, die kurz im Kapitel erwähnt werden, das sich mit der oxidativen DNA-Schädigung befasst.

## Adaptionsmechanismen

In der Zellumgebung gebildete freie Radikale und reaktive Sauerstoffspezies arbeiten auch als Signal, das fähig ist, die Synthese und den Transport des entsprechenden

Antioxidationsmittels zu seinem Angriffsort zu induzieren. Körperliches Training ist zum Beispiel ein Reiz, der die Synthese von Katalase, anderen Peroxidasen und Coenzym Q induziert. Die Membranen von trainierten Tieren können einem peroxidativen Angriff besser standhalten.



## Literaturangaben

1. Niki E. Antioxidant defenses in eukariotic cells: an overview. Poli G., Albano E. and Dianzani M.U. editors, in Free Radicals: from basic science to medicine, 365-373, Birkhauser Verlag, Basel 1993.
2. Marklund SL, Holme E, Hellner L. Superoxide dismutase in extracellular fluids. Clin Chim Acta. 126:41-51, 1982.
3. Fattman C, Schaefer L.M, Oury T.D. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. Free Radical Biology & Medicine 35: 236-256, 2003.





# Antioxidative Eigenschaften des Coenzym Q<sub>10</sub>

---

Neben der allgemein anerkannten, vitalen Rolle des Coenzym Q bei der Energieübertragung und der oxidativen Phosphorylierung gibt es einen beachtlichen Nachweis, dass das Coenzym Q als lipidlösliches Antioxidationsmittel in biologischen Membranen arbeitet. Dieser Nachweis ist durch zahlreiche Versuchsmodelle, sowohl in vivo als auch in vitro, erbracht worden<sup>1-13</sup>.

Ubiquinol wirkt dadurch, dass es die Kettenwachstumsreaktion gemäß dem allgemeinen Mechanismus der Wasserstoffabgabe an Radikale verlangsamt, wie dies erörtert wurde, als wir die lipidlöslichen Kettenabbruch-Antioxidationsmittel erwähnten.

Der andere allgemein bekannte Mechanismus, durch den Ubiquinol seine antioxidativen Eigenschaften ausübt, ist der, der zuerst von Packer, Kagan *et al.* erforscht wurde. Diese Autoren wiesen nach, dass Ubiquinol, das reduzierte Coenzym Q, Alpha-Tocopherol, die aktive Form von Vitamin E, durch Reduzieren des Tocopherylradikals regeneriert<sup>11</sup>.

Ernster hob den Umstand hervor, dass das Coenzym Q das einzige lipidlösliche Antioxidationsmittel ist, das tierische Zellen „de novo“ biosynthetisieren kann und für das entsprechende Enzymmechanismen existieren, um die reduzierte Form zu regenerieren<sup>10</sup>. Vor einigen Jahren wies unsere Gruppe nach, dass Ubiquinol seine antioxidativen Eigenschaften auch dadurch ausübt, dass es Ferrylmyoglobin inaktiviert, eine Spezies, die fähig ist, einen oxidativen Angriff auf die Muskel- und Herzebene auszulösen<sup>12</sup>.

Ein Gebiet, das typischerweise die Bedeutung der antioxidativen Eigenschaften von Ubiquinol veranschaulicht, wird

durch Plasmalipoproteine repräsentiert. Dieser Sachverhalt wird auf Seite 57 untersucht.

## Literaturangaben

1. Dallner G and Stocker R. Coenzyme Q. In: Encyclopedia of dietary supplements. New York: Marcel Dekker; 121 – 131, 2005.
2. Mellors A., Tappel A.L.: The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol. *J. Biol. Chem.* 241: 4353-4356, 1966.
3. Takeshige K., Takayanagi K., Minakami S. Reduced Coenzyme Q<sub>10</sub> as antioxidant of lipid peroxidation in bovine heart mitochondria. In: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 2. Folkers K., Yamamura Y. Eds Elsevier, Amsterdam: 15-26, 1980.
4. Solaini G., Ronca G., Bertelli A. Inhibitory effects of several anthracyclines on mitochondrial respiration and Coenzyme Q<sub>10</sub> protection. *Drugs Exp Clin Res.* 11:533-537, 1985.
5. Battino M., Ferri E., Gattavecchia E., Sassi S., Lenaz G. Coenzyme Q<sub>10</sub> as a possible membrane protecting agent against -irradiation damages. In: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, Amsterdam: 181-190, 1991.
6. Landi L., Pasquali P., Bassi P., Cabrini L. Effect of oxygen free radicals on ubiquinone in aqueous solution and phospholipid vesicles. *Biochim. Biophys. Acta* 902: 200-206, 1987.
7. Littarru G.P., Wilkins G.M., Tanfani F., Staffolani R., Mazzanti L., Swoboda B.: CoQ<sub>10</sub> protective effects on linoleic acid micellae thermal auto-oxidation. In: Highlights in Ubiquinone Research. Lenaz G., Bamabei O., Rabbi A., Battino G., Eds Taylor & Francis, 254-257, 1990.
8. Ernster L., Beyer R.E. Antioxidant functions of Coenzyme Q. Some biochemical and pathophysiological implications. In: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, Amsterdam: pp. 45-58, 1991.
9. Littarru G.P., De Sole P., Lippa S., Oradei A. Study of quenching of chemiluminescence in human leucocytes. In: Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q. Vol. 4. Folkers K., Yamamura Y. Eds Elsevier, Amsterdam: 201- 208, 1984.

10. Ernster L., Forsmark-Andrée P. Ubiquinol: an endogenous antioxidant in aerobic organisms. *Clin. Investig.* 71: s60-s65, 1993.
11. Kagan V., Serbinova E., Packer L. Antioxidant effects of ubiquinones in microsomes and mitochondriaphys. *Res. Commun.* 169: 851-857, 1990.
12. Mordente A., Santini S.A., Martorana G.E., Miggiano G.A.P., Littarru G.P. Antioxidant action of Coenzyme Q: protective effect on enzyme inactivation by free radical generating systems. In: *Free Radicals and Antioxidants in Nutrition*, Corongiu F., Banni S., Dessl M.A., Rice-Evans C Editors, Richelieu Press, London, 51-61, 1993.
13. Merati G., Pasquali P., Vergani C., Landi L.: Antioxidant activity of ubiquinone-3 in human low density lipoprotein. *Free Rad. Res. Comm.* 16: 11-17, 1992.





# Oxidative DNA-Schädigung

Die DNA ist ständig den endogen hervorgerufenen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) ausgesetzt, die oxidative Modifikationen bewirken<sup>1</sup>. Exogene chemische und physikalische Mittel greifen ebenfalls das DNA-Molekül an, was zu anderen Wegen der möglichen oxidativen Schädigung führt. Unsere Zellen verfügen auch über effiziente DNA-Reparatursysteme, aber wenn diese nicht ausreichend sind, können Mutationen vorkommen, die ein entscheidender Schritt bei der Karzinogenese sind. Von der Reparaturabwehr wird angenommen, dass sie in einer „normalen“ Umgebung ausreichend ist, in der den ROS durch Antioxidationsmittel, sowohl den enzymatischen als auch den nicht-enzymatischen, effizient entgegengewirkt wird. Wenn die Oxidationsmittel-Exposition exzessiv ist oder die antioxidativen Verteidigungen unzureichend sind, kann der überwältigende Angriff erhöhte Spiegel von nicht reparierter DNA zur Folge haben.

## Bestimmung des Ausmaßes der DNA-Oxidation

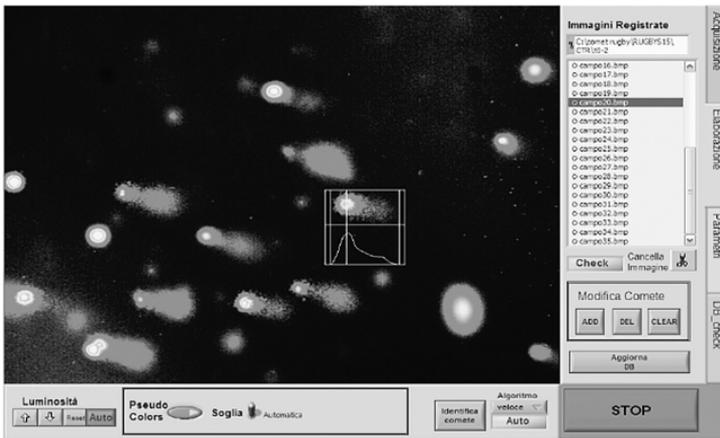


Abb. 7 – Kometenbild unter dem Mikroskop

HPLC-Verfahren werden häufig zum Quantifizieren von Produkten der DNA-Oxidation eingesetzt. Eine andere Methode ist die Einzelzellgelelektrophorese (SCGE), die auch als Komet-Assay bekannt ist. Während der Elektrophorese im gleichen Alkalizustand wandern die durch DNA-Schadstoffe induzierten DNA-Fragmente zur Anodenseite der Kammer, wo sich, nach entsprechender Färbung, das typische Kometenbild erkennen lässt. In diesem stellt der Schweif die beschädigte DNA dar, die vom Kopf wegschwimmt, der aus intakterer DNA besteht.

Die Kometendaten lassen sich entweder durch visuelle Auswertung oder mit der computerautomatisierten Bildanalyse gewinnen.

## Coenzym Q<sub>10</sub> und DNA-Schädigung

Die antioxidative Rolle von CoQ<sub>10</sub> wurde hauptsächlich in der Lipidumgebung untersucht, wobei die besondere Aufmerksamkeit auf der Fähigkeit liegt, der Lipidperoxidation entgegenzuwirken, aber sie ist auch fähig, die Protein- und DNA-Oxidation zu verhindern. In unseren Anfangsstudien bezüglich dieses Themas wiesen wir nach, dass CoQ<sub>10</sub> die DNA vor der Oxidation schützt, die von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in einem In-vitro-Modell hervorgerufen wird, das isolierte menschliche periphere Lymphozyten verwendet (die Zellen wurden mit Liposomen, die mit ubiquinone oder Ubiquinol belastet sind, vorinkubiert)<sup>2</sup>. Nachfolgende Studien ließen erkennen, dass menschliche Lymphozyten von freiwilligen Versuchspersonen, die in vivo mit CoQ<sub>10</sub> ergänzt wurden, auch gegen eine oxidative DNA-Schädigung geschützt waren und der Schutz proportional zur Konzentration von CoQ<sub>10</sub> im Plasma und in den Zellen war<sup>3</sup>. In der gleichen Studie wurde ebenfalls hervorgehoben, dass die Aktivität von DNA-Reparaturenzymen durch die CoQ<sub>10</sub>-Ergänzung positiv beeinflusst wurde.

Unlängst führte unsere Gruppe eine Studie durch, um zu überprüfen, ob die orale CoQ<sub>10</sub>-Verabreichung ein Mittel bereitstellen könnte, um die oxidative DNA-Schädigung bei Patienten im Kindesalter, die vom Down-Syndrom betroffen sind, zu verringern<sup>4,5</sup>.

Charakteristische Kennzeichen dieser Pathologie sind geistige Unterentwicklung, Alzheimer-ähnliche Demenz und vorzeitige Alterung. Vom oxidativen Stress ist bekannt, dass er eine wichtige Rolle bei diesem Syndrom aufgrund von genetischen und epigenetischen Faktoren spielt, was nahelegt, dass das oxidative Ungleichgewicht zu der klinischen DS-Erscheinung beiträgt. Insbesondere wurden die Auswirkungen der oxidativen DNA-Schädigung beim Down-Syndrom mit Neurodegeneration in Verbindung gebracht, die mit dem Krankheitsbild in Zusammenhang steht. Die Wirkungen des oxidativen Stresses beim Down-Syndrom wurden in sehr frühen Stadien, sogar vom Embryoleben, dokumentiert.

Periphere Blutlymphozyten von DS-Patienten zeigten eine signifikant erhöhte DNA-Schädigung, die mithilfe des Komet-Assays quantifiziert wurde. Bei der in unserem Labor durchgeführten Studie wurden 30 Patienten mit Down-Syndrom eingetragen und in die Interventionsgruppe (16 Patienten) oder Placebo-Gruppe (14 Patienten) randomisiert. Die Hauptendpunkte der Studie waren Variationen der Komet-Indizes zur DNA-Schädigung (Schweiflänge, Schweifintensität und Schweifmoment). Die Patienten bekamen als Ergänzung 4 mg/kg/Tag CoQ<sub>10</sub> oder eine äquivalente Menge an Placebo, in Form von identischen Weichkapseln, die das Phospholipidvehikel CoQ<sub>10</sub> enthält.

Basalplasma-CoQ<sub>10</sub>-Spiegel waren in DS-Patienten und gesunden Kindern vergleichbar, aber ein signifikant niedriger CoQ<sub>10</sub>-Spiegel wurde in Lymphozyten und Thrombozyten von DS-Patienten beobachtet. Wenn der Patient als eine Beobachtungseinheit betrachtet wurde, wurden keine sig-

nifiktanten Unterschiede hinsichtlich der DNA-Schädigung zwischen Patienten, die mit CoQ<sub>10</sub> oder Placebo behandelt wurden, vorgefunden. Bei der Betrachtung der Zelle als Beobachtungseinheit zeigte die Analyse der Daten eine signifikant schützende Wirkung der CoQ<sub>10</sub>-Behandlung bezogen auf Schweiflänge und Schweifwanderung, wohingegen die Schweifintensität und das Schweifmoment nicht beeinflusst wurden. Ein statistischer Ansatz, der alle Zellen von den Patienten in Zusammenhang mit CoQ<sub>10</sub> versus alle Zellen von Patienten, die Placebo erhielten, berücksichtigt, zeigte hinsichtlich der Minimierung der DNA-Schädigung eine signifikante Wirkung von CoQ<sub>10</sub>. Diese Beobachtungen könnten darauf hinweisen, dass die CoQ<sub>10</sub>-Behandlung, bei unseren Versuchsbedingungen, nicht zur Umkehrung der DNA-Schädigung bei stark geschädigten Zellen fähig war, sie jedoch in der Lage war, die DNA-Schädigung in der Hauptpopulation von leicht geschädigten Zellen zu minimieren, wodurch wahrscheinlich der Übergang zu einem fortgeschrittenen Stadium der DNA-Schädigung verzögert wurde. Denn die CoQ<sub>10</sub>-Behandlung war hinsichtlich der Abnahme um 12-16% des Prozentsatzes der Zellen effektiv, die niedrige Grade der DNA-Schädigung zeigten, wodurch sie in die Kategorie der nicht geschädigten Zellen fielen. Dies könnte auf eine potenzielle Anwendung bei präventiven Therapien hinweisen, die auf die Verzögerung der DNA-Schädigung und des Fortschreitens einer solchen Schädigung bei mehreren pathologischen Zuständen abzielen.



## Literaturangaben

1. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 2003 Jul;17(10):1195-214.
2. Tomasetti M, Littarru GP, Stocker R, Alleva R. Coenzyme Q<sub>10</sub> enrichment decreases oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radic Biol Med.* 1999 27:1027-1032.

3. Tomasetti M, Alleva R, Borghi B, Collins AR. In vivo supplementation with coenzyme Q<sub>10</sub> enhances the recovery of human lymphocytes from oxidative DNA damage. *FASEB J.* 2001 15:1425-1427.
4. Tiano L, Littarru GP, Principi F, Orlandi M, Santoro L, Carnevali P, Gabrielli O. Assessment of DNA damage in Down Syndrome patients by means of a new, optimised single cell gel electrophoresis technique. *Biofactors* 2005 25:187-195.
5. Tiano L. and Busciglio J. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome: is there a role for Coenzyme Q<sub>10</sub>? *Biofactors* 2011 37,5, 386-392





# Plasmalipoproteine, oxidative Schädigung und Atherosklerose

---

## Struktur und Funktion von Plasmalipoproteinen

Fette sind definitionsgemäß in Wasser unlöslich, dennoch existiert aus vielen metabolischen Gründen eine Form von Lipidaustausch zwischen verschiedenen Organen. Dieser Austausch geschieht natürlich so durch den Blutstrom, dass spezielle Transportwege von unserem Organismus benutzt werden. Lipidlösliche Substanzen (zum Beispiel  $\text{CoQ}_{10}$ ) werden in der wässrigen Umgebung des Blutes mittels Lipoproteinen transportiert. Verschiedene Klassen von Lipoproteinen lassen sich klassifizieren und auf Basis von verschiedenen relativen Mengen von Lipiden und Proteinen trennen. Lipide sind leichter als Proteine, so dass die Dichte mit zunehmenden Anteilen von Lipiden abnimmt. LDL (Lipoproteine niedriger Dichte) und VLDL (Lipoproteine sehr niedriger Dichte) weisen einen relativ hohen Gehalt an Lipidmaterial im Vergleich zu HDL (Lipoproteine hoher Dichte) auf. Dabei werden die LDL auf diesen Seiten als wesentliche atherogene Faktoren berücksichtigt werden.

Lipoproteine sind in Abb. 8 schematisch veranschaulicht. Das LDL-Partikel weist eine sphäroide Struktur auf, wobei der externe Teil mit Wasser sehr verträglich und der innere Teil lipophil ist, d. h. er nimmt Cholesterin und andere Fette gut auf. Denn die Oberflächenschicht besteht aus Phospholipiden, die amphipatisch sind, d. h. sie haben eine chemische Struktur, bestehend aus einem Kopf, der mit dem wässrigen Milieu von Plasma wechselwirken kann, und einem Schweif, der eine hohe Lipidaffinität aufweist.

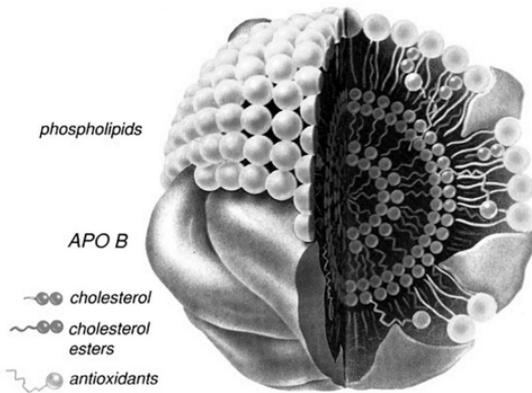


Abb. 8 – Schematische Darstellung der Struktur der Lipoproteine niedriger Dichte (LDL). LDL weisen eine sphäroide Form, mit einem Radius von 2530 nm, auf. Die äußere Schicht besteht aus Phospholipiden und freiem Cholesterin, während Triglyceride und Cholesterinester sich im inneren Teil befinden. Apoproteine bleiben auf der Oberfläche, obwohl sie bis zu einem gewissen Grad in Richtung des inneren Teils penetrieren.

## Lipoproteinoxidation und Schutz durch Ubiquinol

Seit ihre Isolierung ermöglicht wurde, wurde es bald offensichtlich, dass Lipoproteine, insbesondere LDL, leicht oxidiert werden und dass LDL-Oxidationsprodukte zytotoxisch sind<sup>1,2</sup>. LDL sind häufig reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wie z. B. Linol- und Arachidonsäure, die sich leicht peroxidieren lassen. Eine Nahrungsergänzung mit einfach ungesättigter Ölsäure senkt die LDL-Peroxidierbarkeit deutlich<sup>3</sup>.

Die LDL enthalten genau festgelegte Mengen an Antioxidantien und ihre oxidative Modifikation ist das Ergebnis eines delikaten Gleichgewichts zwischen dem oxidativen Angriff und der Wirksamkeit der antioxidativen Mechanismen. Es wurde bis vor einigen Jahren allgemein angenommen, dass Ascorbinsäure und Alpha-Tocopherol die

ersten Antioxidantien waren, die eingreifen und aufgenommen werden sollten, während sie ihre antioxidative Wirkung ausübten. Danach kamen Lycopin und Carotin. Anfang der 1990er Jahre entdeckten Professor Roland Stocker und seine Gruppe, dass Ubiquinol das reaktivste Antioxidans in den LDL ist und auch die aktive Form von Vitamin E regenerieren kann<sup>4</sup>. Darüber hinaus war es bald evident, dass die orale Supplementierung von CoQ<sub>10</sub>, sogar wenn sie nur ein paar Tage lang geschieht, die LDL gegenüber der Oxidation widerstandsfähiger macht. In den folgenden Jahren bestätigten verschiedene Forscher, zu denen auch unsere Gruppe gehörte, diese Daten. Dieses Phänomen ist in Abb. 9 dargestellt. Der Schutz von LDL repräsentiert eine der Schutzwirkungen von Ubiquinol in Bezug auf unsere Arterien. Hohe LDL-Spiegel, als auch Rauchen und Hypertonie, sind primäre Risikofaktoren, die zu denen gehören, die zu einer kardiovaskulären Krankheit beitragen.

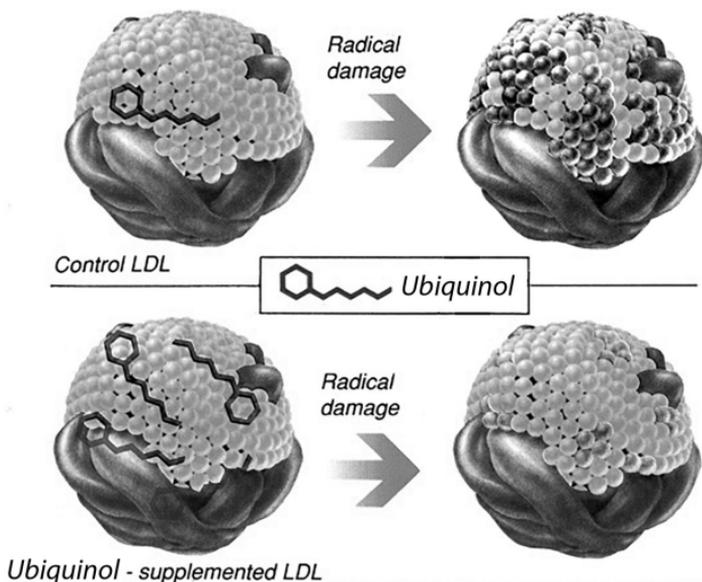


Abb. 9 – Ubiquinol macht die LDL gegenüber der Oxidation widerstandsfähiger

Ein experimenteller Nachweis wurde erbracht, der darauf hinweist, dass **oxidativ modifizierte LDL** atherogen werden<sup>2</sup>. Es hat sich herausgestellt, dass Endothelzellen am oxidativen Angriff gegen LDL beteiligt sind, wie dies oben beschrieben wurde. Der oxidative Angriff auf LDL wirkt sich auch stark auf die Proteinkomponente aus. Als Folge dieser Änderungen werden die LDL nicht länger von den normalen Rezeptoren „erkannt“ und leichter von den Scavenger-Rezeptoren von Makrophagen aufgenommen. Eine schematische Darstellung dieser Ereignisse ist in Abb. 10 dargestellt. Die LDL verlassen den Blutstrom, durchdringen die Endothelzellenauskleidung und erreichen den subendothelialen Raum, wo sie dem oxidativen Angriff durch die Endothelzellen ausgesetzt sind. Oxidativ modifizierte LDL können weitere Ereignisse, einschließlich der Thrombozytenaktivierung, auslösen und eine chemotaktische Attraktion auf zirkulierende Monozyten ausüben, die zum subendothelialen Raum wandern, wo sie zu Makrophagen werden. Diese Zellen können die oxidativ modifizierten LDL schneller aufnehmen und diese Aufnahme erfordert einen speziellen Rezeptor, der als „Scavenger-Rezeptor“ bezeichnet wird. Diese Ereignisse führen zu einer Ansammlung von Lipiden, hauptsächlich Cholesterin und Cholesterinestern, in den Makrophagen, die zu lipidhaltigen Schaumzellen werden. Schaumzellen können als wesentliche Ursache von arteriosklerotischen Läsionen betrachtet werden.

Dr. Kontush bestätigte, dass die Vulnerabilität der LDL direkt mit ihrem Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren korreliert und wies eindeutig nach, dass es andererseits umgekehrt mit dem Gehalt an Ubiquinol korreliert<sup>5</sup>. Unsere Gruppe zeigte, dass das meiste, im Blut vorhandene Ubiquinol von LDL transportiert wird. Denn hohe Plasmaspiegel von Ubiquinol bedeuten hohe Ubiquinol-Spiegel in den LDL und umfangreiche Arbeiten sind von unserer Gruppe ausgeführt worden, die belegen, dass es eine starke Korrelation,

in den LDL, zwischen dem Ubiquinol-Gehalt und der Widerstandsfähigkeit gegen oxidative Angriffe gibt.

Der Nachweis, dass Ubiquinol die LDL vor Oxidation schützt, deutet stark darauf hin, dass seine Anwesenheit zur Bekämpfung der Atherosklerose relevant, aber kein direkter Beweis für seine antiatherogene Wirkung ist. Tatsächlich wurde dieser Behandlungseffekt bei zwei Tiermodellen erreicht.

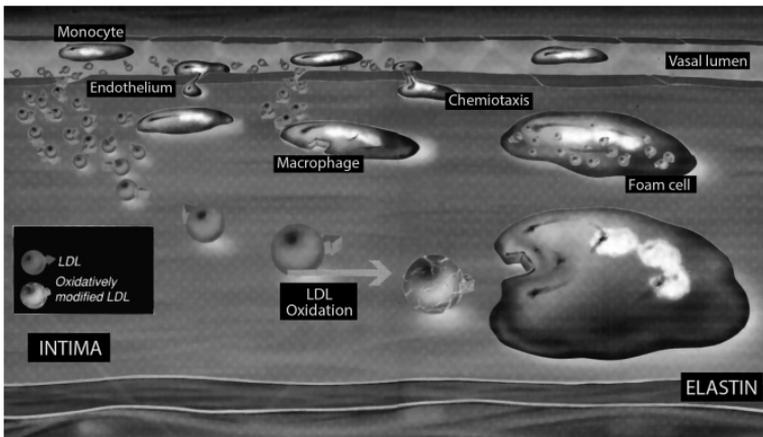


Abb. 10 – Bildung der Schaumzellen

Eine wirkliche antiatherosklerotische Wirkung von  $\text{CoQ}_{10}$  wurde von Stocker *et al.* bei Apo-Lipoprotein-Knockout-Mäusen (ApoE<sup>-/-</sup>) gezeigt<sup>6</sup>. 0,5%  $\text{CoQ}_{10}$  allein verringerte die Atherosklerose an der Aortenwurzel und dem Aortenbogen signifikant, aber nicht am nicht zugänglichen Teil der thorakalen Aorta, während Vitamin E (0,2%) allein nur in der Aortenwurzel antiatherogen war.

R. B. Singh berichtete ebenfalls von den Ergebnissen einer vergleichbaren Studie, die an einem Modell einer experimentellen Atherosklerose beim Kaninchen ausgeführt wurde<sup>7</sup>.

Die Behandlung mit Coenzym Q führte zu signifikant kleineren Größen der Arterienplaques. Die Werte für Häufigkeit der Aortenplaques, Ulzeration der Aortenplaques, Ulzeration der koronaren Plaques, Thrombose durch Aortenplaques, Thrombose durch koronare Plaques oder Hämorrhagie waren in der CoQ-Gruppe signifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe, was darauf hinweist, dass die CoQ<sub>10</sub>-Behandlung die Qualität des atherosklerotischen Plaques verbessern kann.

## Relevanz des CoQ<sub>10</sub>-reduktiven Status

Durch die Verwendung von sehr empfindlichen elektrochemischen Detektoren lässt sich der Prozentanteil von CoQ<sub>10</sub> in der oxidierten und in der reduzierten Form quantifizieren und Plasma ist zum Messen dieses Verhältnisses ein sehr geeignetes Material. Der Redoxstatus wird gewöhnlich als Ubiquinol/Gesamt-CoQ<sub>10</sub> (%) oder ubiquinone/Gesamt-CoQ<sub>10</sub> angegeben. In frisch abgenommenem Blut ist CoQ<sub>10</sub> fast vollständig reduziert, d. h. fast 95% des Coenzym sind Ubiquinol. Das verringerte Verhältnis von ubiquinone zu Gesamt-CoQ<sub>10</sub> ist ein sensitiver Marker für einen verbesserten antioxidativen Status. Schon vor einigen Jahren zeigten wir, dass die spontane Oxidation von Ubiquinol im Plasma und in isolierten LDL beträchtlich langsamer verlief, wenn das Plasma oder die LDL mit CoQ<sub>10</sub> angereichert waren. Ein hoher Gehalt an CoQ<sub>10</sub> schützte ebenfalls Ubiquinol vor Oxidation<sup>8</sup>. In der gleichen Abhandlung bewiesen wir ebenfalls eine sehr starke Korrelation zwischen dem LDL-Ubiquinol-Gehalt und der Widerstandsfähigkeit von LDL gegen Lipidperoxidation. Ferner wurde in diesen Jahren eine negative Korrelation zwischen dem Ubiquinol-Gehalt und den Hydroperoxid-Spiegeln sowohl im Spermaplasma als auch in der Samenflüssigkeit herausgefunden<sup>9</sup>. Mit der multiplen Regressionsanalyse fanden wir eine starke Korrelation zwischen Spermienzahl, Motilität und Ubiquinol-10-Gehalt. Eine negative Korrelation

zwischen dem Ubiquinol/ubiquinone-Verhältnis und dem Anteil der Spermazellen mit anormaler Morphologie wurde auch festgestellt. Unlängst wurden diese Konzepte in vivo validiert. Eine unserer kürzlichen Studien hat gezeigt, dass die Ergänzung mit CoQ<sub>10</sub> angereichertem Olivenöl zu einem niedrigen Ox/Gesamt-CoQ<sub>10</sub>-Verhältnis, einem Marker für einen verbesserten Redox-Status, führt<sup>10</sup>. Das gleiche Phänomen bei ziemlich hohen Dosen wurde vor einigen Jahren in einer Studie von Miles *et al.* beschrieben, bei der Kindern mit Trisomie 21 Ubiquinol verabreicht wurde.

## Relevanz der Ubiquinol Konzentration im Plasma

Es ist bekannt, dass Inder oder Südasiaten, die in verschiedenen Ländern leben, besonders anfällig für koronare Herzerkrankungen sind. Hughes *et al.*<sup>11</sup> bestimmten den antioxidativen Status einschließlich CoQ<sub>10</sub> und verschiedenen Lipidparametern in einer Zufallsstichprobe von Indern und Chinesen aus der allgemeinen Population von Singapur. Obwohl keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentrationen von Gesamt-Cholesterin, Triglyceriden und LDL-Cholesterin zwischen den zwei ethnischen Gruppen gefunden wurden, waren die Ubiquinol- und die Gesamt-CoQ<sub>10</sub>-Konzentration im Plasma bei indischen Männern signifikant niedriger als bei chinesischen Männern; die Verhältnisse von Ubiquinol und Gesamt-CoQ<sub>10</sub> zu Triglyceriden, Gesamt-Cholesterin und LDL waren ebenfalls bei der indischen Untergruppe geringer. Es gab keine signifikanten Unterschiede bei anderen antioxidativen Spiegeln. Man könnte durchaus folgern, dass die durchweg niedrigen Werte von Ubiquinol bei indischen Männern zur höheren Anfälligkeit dieser ethnischen Gruppe für die koronare Herzerkrankung beitragen können.

## Literaturangaben

1. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G.: The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Rad. Biol. Med.* 13: 341-390, 1992.
2. Rice-Evans C., Bruckdorfer KR.: *Free Radicals, Lipoproteins and Cardiovascular Dysfunction. Molecular Aspects of Medicine* 13:1-111, Pergamon Press, 1992.
3. Parthasarathy S., Khoo J.C., Miller E., Bennett J., Witztum J.L., Steinberg D.: Low density lipoprotein rich in oleic acid is protected against oxidative modification: implications for dietary prevention of atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 87: 3894-3898, 1990.
4. Stocker R., Bowry W.V., Frei B.: Ubiquinol10 protects human low density lipoproteins more efficiently against lipid peroxidation than does tocopherol. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 88: 1646-1650, 1991.
5. Kontush A, Reich A, Baum K, Spranger T, Finckh B, Kohlschutter A, Beisiegel U. Plasma ubiquinol-10 is decreased in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 129: 119-126, 1997
6. Mohr D., Bowry V.W., Stocker R. Dietary supplementation with Coenzyme Q<sub>10</sub> 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: 247-254, 1992.
7. Singh R.B. *et Al.* Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits. *Atherosclerosis* 2000 Feb. 148 (2) 275-282
8. Tomasetti M, Alleva R, Solenghi M.D., Littarru G.P. Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ<sub>10</sub> ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *BioFactors*. 9:231-240, 1999.
9. Alleva R., A. Scaramucci, F. Mantero, S. Bompadre, L. Leoni & G. P. Littarru. The protective role of ubiquinol-10 against formation of lipid hydroperoxides in human seminal fluid. *Mol. Aspects Med.* 18 (1997). s221-s228.
10. Brugè F, Bacchetti T, Principi F, Scarpa ES, Littarru GP, Tiano L. Olive oil supplemented with Coenzyme Q(10): effect on plasma and lipoprotein oxidative status. *Biofactors*. 2012 May-Jun;38(3):249-56.

11. Hughes K, Lee BL, Feng X, Lee J, Ong CN. Coenzyme Q<sub>10</sub> and differences in coronary heart disease risk in Asian Indians and Chinese. *Free Radic Biol Med.* 2002 Jan 15;32(2):132-8





## Ubiquinol als Nahrungsergänzungsmittel

Wie in den vorherigen Kapiteln ausführlich erörtert, ist  $\text{CoQ}_{10}$  ein generischer Name, der sich sowohl auf dessen oxidierte als auch auf dessen reduzierte Form bezieht: Die Letztere kann auch Ubiquinol-10 ( $\text{CoQ}_{10}\text{H}_2$ ) oder einfach nur Ubiquinol genannt werden.

In der mitochondrialen Atmungskette wird  $\text{CoQ}_{10}$  dauernd reduziert und dann durch entsprechende Enzyme reoxidiert. Auch in extrazellulären Systemen, wie Blutplasma und Samenplasma, ist  $\text{CoQ}_{10}$  in den zwei Formen vorhanden. Deshalb gibt es auch in der extramitochondrialen Umgebung mehrere Enzymsysteme, die in der Lage sind, Ubiquinol aus ubiquinone zu regenerieren, nämlich die extramitochondrialen  $\text{CoQ}_{10}$ -Reductasen. Spricht man von der antioxidativen Wirkung, ist Ubiquinol die aktive Form von  $\text{CoQ}_{10}$ . Dieses leistungsfähige lipid-lösliche Antioxidationsmittel wird endogen synthetisiert und auch, in kleinen Mengen, mit der Nahrung aufgenommen. Die häufigste Form von  $\text{CoQ}_{10}$  als Ergänzung ist die oxidierte; in den letzten Jahren ist Ubiquinol, dank der Kaneka-Technologie, verfügbar geworden<sup>1,2,3</sup>. Unser Körper ist in der Lage,  $\text{Q}_{10}$  zu Ubiquinol zu reduzieren, aber wie wir im Weiteren erörtern werden, ist das Verabreichen von Ubiquinol in einigen Situationen wirksamer. Wenn wir die Überlegenheit von Ubiquinol besprechen, müssen wir an die Konzepte der Reduktionsfähigkeit und Bioverfügbarkeit denken.

$\text{CoQ}_{10}$  muss, um absorbiert zu werden, zuerst in Ubiquinol verwandelt werden. Dies lässt sich durch die Einwirkung von spezifischen Enzymen, die als „Reductasen“ bezeichnet werden, erreichen. Dies

stellt auf eine gewisse Weise eine Last für unseren Körper dar, da jede Reduktion die Oxidation von einigen anderen Molekülen erfordert. Außerdem gibt es, zumindest bei einigen Tiermodellen den Nachweis, dass die Reduktionsfähigkeit mit dem Alter abnimmt. Denn es wurde nachgewiesen, dass Ubiquinol im Vergleich zu CoQ<sub>10</sub> besser absorbiert wird.

## Die CoQ<sub>10</sub>-Reduktionsfähigkeit nimmt mit dem Alter ab

Die DT-Diaphorase (NQO1) ist ein allgemein bekanntes Enzym, das für die Detoxifikation von mehreren Verbindungen mit Benzolringen wichtig ist. Es ist auch eines der wichtigsten extramitochondrialen Enzymsysteme, die CoQ<sub>10</sub> zu Ubiquinol reduzieren können. Die Reduktionsäquivalente für diese Reaktion stammen von NADPH+H<sup>+</sup>. Die spezifische NQO1-Aktivität nimmt mit dem Alter in der Leber der Maus und der Ratte signifikant ab. Die Aktivität der Thioredoxinreductase zeigte ebenfalls eine merkbare Abnahme in Nieren von älteren Ratten. Andererseits wurde festgestellt, dass auch die Spiegel von NADPH, einem essenziellen Elektronendonator für das NQO1-Enzym, mit dem Alter deutlich zurückgehen<sup>5-9</sup>.

## Verbesserte Bioverfügbarkeit von Ubiquinol

Esgibt experimentelle Hinweise, dass die Bioverfügbarkeit von Ubiquinol-10, wenn es oral verabreicht wird, der entsprechenden Bioverfügbarkeit von oxidiertem CoQ<sub>10</sub> überlegen ist. Mehrere Faktoren in der Formulierung beeinflussen die Bioverfügbarkeit von CoQ<sub>10</sub>, deshalb kön-

nen wir unter der Bedingung einen Vergleich herstellen wenn, für eine bestimmte Formulierung, der Träger der Gleiche ist und die einzige Änderung darin besteht, dass  $\text{CoQ}_{10}$  im oxidierten oder im reduzierten Zustand vorliegt. Diese Beobachtung lässt sich beispielsweise vornehmen, wenn wir  $\text{CoQ}_{10}$  von Kaneka, in der oxidierten Form, wie in der Abhandlung von Ikematsu *et al.* beschrieben, mit Ubiquinol von Kaneka, wie von Hosoe *et al.* beschrieben, vergleichen<sup>2</sup>. Es lässt sich erkennen, dass die mit Ubiquinol erreichten Plasmaspiegel in etwa gleich den entsprechenden Spiegeln nach einer fast dreifach so großen Dosis von  $\text{CoQ}_{10}$  waren.

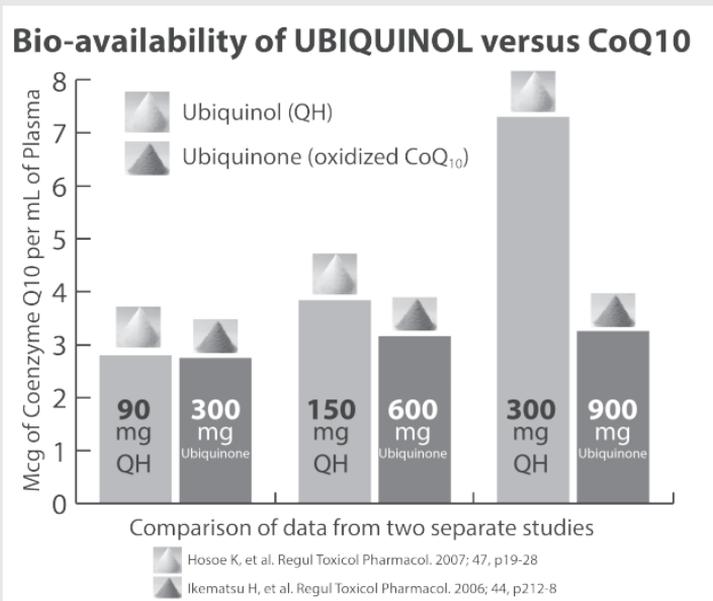


Abb. 11 – Bioverfügbarkeit von UBIQUINOL gegenüber  $\text{CoQ}_{10}$

Eine ähnliche Schlussfolgerung lässt sich auch bezüglich anderer Formulierungen ziehen. Unsere Forschungsgruppe erlangte einen direkten Beleg für dieses Konzept, indem sie mehrere Studien mit der oxidierten, klassischen Formulierung von CoQ<sub>10</sub> und mit der entsprechenden Ubiquinol enthaltenden Formulierung durchführte. Zum Beispiel betrug der mittlere Spiegel, der mit 300 mg/Tag von oxidiertem CoQ<sub>10</sub> bei einer Gruppe von Patienten mit ischämischer Herzerkrankung erreicht wurde, 3,2 µg/ml, und 4 µg/ml, wenn sich die Patienten auch einem Programm körperlicher Betätigung unterzogen. Die gleiche Formulierung und die gleiche Dosierung erzeugte Spiegel von ungefähr 4 µg/ml bei einer Gruppe von gesunden, freiwilligen Versuchspersonen. Wenn diese Gruppe mit 300 mg der entsprechenden Ubiquinol-Formulierung behandelt wurde, wurde ein mittlerer Spiegel von nahezu 6 µg/ml erreicht<sup>4</sup>. Wie wir weiter unten erläutern, wurden einer Gruppe von Herzpatienten, die zuvor mit ubiquinone behandelt worden war, die gleichen Dosen von Ubiquinol verabreicht, und es ließen sich höhere Plasmaspiegel, zusammen mit einem besseren klinischen Ergebnis, erkennen.

## Literaturangaben

1. H. Ikematsu, K. Nakamura, S.I. Harashima, K. Fujii and N. Fukutomi, Safety assessment of coenzyme Q<sub>10</sub> (Kaneka Q<sub>10</sub>) in healthy subjects: A double-blind, randomized, placebo-control trial, Regul Toxicol Pharmacol 44 (2006), 212-218
2. K. Hosoe, M. Kitano, H. Kishida, H. Kubo, K. Fujii and M. Kitahara, Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH™) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers, Regul Toxicol Pharmacol. 47 (2007), 19-28.
3. Littarru GP, Lambrechts P. Coenzyme Q<sub>10</sub>: multiple benefits in one ingredient. OCL 2011 ; 18(2) : 76-82.

4. Third Symposium Nutrition Oxygen Biology and Medicine - Nutrition, Exercise, Energy and Metabolic Syndrome April 8-10, 2009, Paris, France. Bioavailability of QH absorb, a novel formulation of reduced Coenzyme Q<sub>10</sub>. L. Tiano, F. Brugè, F. Principi and G.P. Littarru. Department of Biochemistry, Biology and Genetics, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy.
5. Lopez-Lluch, G., Rios, M., Lane, M., Navas, P., de Cabo, R., 2005. Mouse liver plasma membrane redox system activity is altered by aging and modulated by calorie restriction. *AGE* 27, 153–160.
6. Shih PH, Yen GC. Differential expressions of antioxidant status in aging rats: the role of transcriptional factor Nrf2 and MAPK signaling pathway. *Biogerontology*. 2007 Apr;8(2):71-80.
7. Santa Maria C, Machado A. Effects of development and ageing on pulmonary NADPH-cytochrome c reductase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and thioredoxin reductase activities in male and female rats. *Mech Ageing Dev*. 1986-1987 Jan;37(3):183-95.
8. Parihar MS, Kunz EA, Brewer GJ. Age-related decreases in NAD(P)H and glutathione cause redox declines before ATP loss during glutamate treatment of hippocampal neurons. *J Neurosci Res*. 2008 Aug 1;86(10):2339-52.
9. Yan J, Fujii K, Yao J, Kishida H, Hosoe K, Sawashita J, Takeda T, Mori M, Higuchi K. Reduced coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation decelerates senescence in SAMP1 mice. *Exp Gerontol*. 2006 Feb;41(2):130-40.





## 2. TEIL

...

### Gesundheitliche Vorteile einer Nahrungsergänzung mit Ubiquinol



# Coenzym Q<sub>10</sub> und Ubiquinol bei kardiovaskulärer Krankheit

---

CoQ<sub>10</sub> wurde im Herzen entdeckt und der Herzmuskel weist tatsächlich eine sehr hohe Konzentration an diesem essenziellen Faktor auf. Unsere Studien in den frühen 1970-er Jahren, während ich bei Dr. Folkers in Austin arbeitete, wurden an mehr als einhundert Herzbiopsien, die durch chirurgische Eingriffe erhalten wurden, durchgeführt: Es gab einen gewissen Grad an CoQ<sub>10</sub>-Mangel im Herzmuskel von Patienten mit Herzinsuffizienz und der Mangel war bei den am schlimmsten erkrankten und schwächsten Patienten schwerwiegender ausgeprägt<sup>1</sup>. Diese Ergebnisse wurden später, als die HPLC-Technik verfügbar wurde, bestätigt. Der CoQ<sub>10</sub>-Mangel war nicht die Ursache für die Krankheit, aber wir können durchaus annehmen, dass er zur fortschreitenden Verschlimmerung dieses Leidens beitrug, bei dem das Herz zu wenig Energie erhält. Aufbauend auf diese Ergebnisse wurde ein Ansatz für die ergänzende Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz (CHF) mit CoQ<sub>10</sub> gestartet. In den folgenden Jahren war eine milde, aber dennoch signifikante Wirkung von CoQ<sub>10</sub> bezüglich des hohen Blutdrucks ersichtlich. Im Hinblick auf diesen letzten Sachverhalt könnten wir nur die Vermutung anstellen, dass die antioxidativen Eigenschaften von CoQ<sub>10</sub> beteiligt sein könnten. In den letzten Jahren erhielten wir ein breiteres Bild von der vielseitigen Wirkung von CoQ<sub>10</sub> und Ubiquinol bei kardiovaskulärer Krankheit: Diese Wirkungen beruhen wahrscheinlich auf dessen allgemein bekannter Rolle in der mitochondrialen Bioenergetik, in Bezug auf den antioxidativen Schutz und zur Bekämpfung der Endotheldysfunktion. Diese Konzepte werden in den nächsten Seiten untersucht.

## Kongestive Herzinsuffizienz

Die kongestive Herzinsuffizienz (CHF) ist eine der Hauptindikationen für die Anwendung von CoQ<sub>10</sub> als adjuvante Therapie.

CHF ist ein Leiden, bei dem die Pumpleistung des Herzens schwerwiegend beeinträchtigt ist. Bei CHF fehlt den Myokardzellen die Kontraktilität, die benötigt wird, um Blut effektiv zu den verschiedenen Körperteilen zu pumpen. Auf den vorherigen Seiten wurde die wesentliche Rolle von CoQ<sub>10</sub> in der zellulären Bioenergetik hervorgehoben, und es ist gezeigt worden, dass das Optimieren des CoQ<sub>10</sub>-Status der Herzzellen deren funktionelle Leistung verbessert. Obwohl es den vorgegebenen Rahmen dieses Buches sprengt, alle Veröffentlichungen kritisch zu analysieren, die sich mit CoQ<sub>10</sub> und CHF befassen, möchte ich einige der Studien erwähnen, die zur Klärung beitragen, in welchem Ausmaß CoQ<sub>10</sub> dieses Leiden beeinflussen kann.

Die frühen Studien mit CoQ<sub>10</sub> in der Kardiologie wurden von Dr. Karl Folkers durchgeführt. Ferner war auf diesem Gebiet Dr. Per Langsjoen, ein Kardiologe in Texas, ein echter Pionier.

Die langjährige Erfahrung von Langsjoen und Folkers ist in einer Abhandlung zusammengefasst, die 1990 im *American Journal of Cardiology*<sup>2</sup> publiziert wurde. Die Autoren begannen eine Studie 1981 mit einer Crossover-Doppelblind-Pilotuntersuchung an einer Gruppe von 19 Patienten, die an dilatierter Kardiomyopathie, der NYHA-Klassen III und IV, litten. In dieser Studie führte die CoQ<sub>10</sub>-Verabreichung zu einer Erhöhung der CoQ<sub>10</sub>-Blutspiegel bei gleichzeitiger Verbesserung der Myokardfunktion und der klinischen Zustände. In den folgenden 42 Monaten wurden 126 Patienten mit der gleichen Krankheit eingetragen und über einen Zeitraum von fünf Jahren nachbeobachtet. 75% dieser Patienten waren älter als 50 Jahre, bei einer vergleich-

baren Altersverteilung zwischen den zwei Geschlechtern. Die meisten Patienten waren in den NYHA-Klassen III und IV und durch eine konventionelle Therapie stabilisiert. Die Patienten begannen mit einer Behandlung mit 100 mg CoQ<sub>10</sub> pro Tag. Die mittleren CoQ<sub>10</sub>-Spiegel im Blut betragen zu Beginn 0,85 µg/ml, d. h. sie waren signifikant niedriger als die entsprechenden Spiegel bei einer Gruppe von 54 normalen Kontrollprobanden, die einen Durchschnittswert von 1,07 µg/ml aufwiesen. Diese Werte stiegen nach der CoQ<sub>10</sub>-Therapie auf ungefähr 2 mg/ml an, wobei diese Werte dann aufrechterhalten wurden. Die mittlere Ejektionsfraktion (EF) betrug 41% zu Beginn der Studie und stieg im Zeitraum von sechs Monaten hoch signifikant auf 59% an, wobei es sich um stabile Werte handelte. Eine detaillierte Analyse von einzelnen Patienten zeigte, dass 71% der Patienten eine signifikante Verbesserung der EF nach drei Monaten der Therapie und eine weitere 16% innerhalb von sechs Monaten erreichten. Im Ganzen gesehen gab es eine signifikante EF-Verbesserung bei 87% der Patienten. Insgesamt verbesserten sich 106 Patienten um eine oder zwei NYHA-Klassen, mit einem gewissen Zusammenhang mit der EF-Verbesserung.

Ein Beitrag über die Wirkung von CoQ<sub>10</sub> bei der Behandlung des Herzmuskelversagens wurde von Hoffman-Bang, Swedberg *et al.* präsentiert, die eine Crossover-Doppelblindstudie bezüglich 79 Patienten vorbereiteten, von denen 60 in der NYHA-Klasse III waren<sup>3</sup>. Die Analyse der Daten hinsichtlich der Lebensqualität ließ eine signifikante Verbesserung der sinnlichen Wahrnehmung und physischen Leistung erkennen. Signifikante Unterschiede wurden auch in Bezug auf EF aufgezeichnet. Diese wurde mit einer induzierten Erhöhung der Vorbelastung gemessen, z. B. mit hochgelegten Beinen. Die maximale Belastung wurde mithilfe eines ergometrischen Tests gemessen.

Unter den zahlreichen italienischen Studien sollten wir eine multizentrische, doppelblinde Studie erwähnen, die

von Trimarco und Condorelli koordiniert wurde<sup>4</sup>. 33 klinische Zentren nahmen an der Studie teil, bei der 641 Patienten eingetragen waren; 319 wurden der CoQ<sub>10</sub>-Behandlungsgruppe (100-150 mg/Tag) und 322 der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe zugewiesen. Insgesamt 16 bzw. 21 Patienten verstarben in zwölf Monaten, aber der Unterschied war nicht signifikant. Die Perzentilhäufigkeit eines akuten Lungenödems war jedoch in der mit CoQ<sub>10</sub> behandelten Gruppe, im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikant niedriger. Die Herzasthma-Episoden traten auch signifikant weniger häufig in der mit CoQ<sub>10</sub> behandelten Gruppe auf; schließlich waren Herzrhythmusstörungen signifikant häufiger bei der Kontrollgruppe. Ein sehr interessantes Ergebnis war, dass **der prozentuale Anteil der Patienten, die eine oder mehrere Krankenhauseinweisungen während der Studie benötigten, nahe bei 40% für die Kontrollgruppe lag, im Vergleich zu 20% für die mit CoQ<sub>10</sub> behandelte Gruppe (P<0,01)**. Die Änderung der NYHA-Klasse wurde ebenfalls bewertet. Bei der mit CoQ<sub>10</sub> behandelten Gruppe gab es eine signifikante Verringerung der NYHA-Klasse, was auf eine funktionelle Verbesserung hinweist. Diese Verringerung war bereits nach drei Monaten der CoQ<sub>10</sub>-Therapie signifikant und bis zu zwölf Monaten konstant. Es gab keine NYHA-Klassenverringerng bei den Patienten der Placebo-Gruppe. Schließlich wurden die an der Studie teilnehmenden Ärzte und die Patienten selbst gebeten, eine klinische Gesamterklärung zu den Wirkungen der Behandlung, unter Verwendung eines Scorewertes von eins bis drei, abzugeben.

Der mittlere, von den Patienten sowie von den Ärzten, abgegebene Scorewert blieb im Laufe der Studie für die Placebo-Kontrollgruppe unverändert, wohingegen er in der mit CoQ<sub>10</sub> behandelten Gruppe allmählich anstieg.

Es sollte besser erfragt werden, ob eine erhöhte Produktion von Radikalen bei Herzinsuffizienz vorliegt. Das auto-

me Nervensystem steuert das Herz und das geschwächte Herz erfährt eine Reihe von reaktiven Mechanismen, die auch eine höhere Freisetzung von Catecholaminen einschließen: Dies führt häufig zu einer Verschlimmerung der Insuffizienz selbst. Beispielsweise könnte ein erhöhtes Auftreten von Arrhythmien bei von einer Herzinsuffizienz betroffenen Patienten eventuell in Maßen, zumindest teilweise, mit einer erhöhten Stimulation durch Catecholamine in Zusammenhang stehen.

Beim Vorliegen eines Überschusses an Catecholaminen würde eine der zwei möglichen katabolen Stoffwechselwege von Catecholaminen verbessert, d. h. die Oxidation von Catecholaminen zu Adrenochrom und Adrenolutin. Dieser katabole Stoffwechselweg erfordert die Intervention des Superoxidanions und daher von anderen reaktiven Sauerstoffspezies. Der experimentelle Nachweis auf verschiedenen Gebieten weist auch darauf hin, dass es einen erhöhten Verbrauch des Coenzym Q in Situationen gibt, die durch erhöhte oxidative Schübe gekennzeichnet sind. Die therapeutische Anwendung von CoQ<sub>10</sub> bei kongestiver Herzinsuffizienz könnte, neben dem zu Beginn dieses Kapitels erwähnten Grundprinzip, außerdem bei diesem klinischen Syndrom mit den möglichen vorteilhaften Wirkungen von Antioxidantien zusammenhängen, sehr wahrscheinlich der antioxidativen Ubiquinol-Form.

In einer doppelblinden, kontrollierten Studie, die in Israel durchgeführt wurde, führte die Behandlung mit konventioneller Therapie plus CoQ<sub>10</sub> bei Patienten der NYHA-Klasse IV zu einer signifikanten Verbesserung der Atembeschwerden, NYHA-Klasse, Nykturie und Müdigkeit<sup>5</sup>. Das signifikanteste Ergebnis wurde beim „sechsminütigen Gehstest“ festgestellt. Denn mit CoQ<sub>10</sub> behandelte Patienten vergrößerten ihre Entfernung von 269 auf 382 Meter, während es in der Placebo-Gruppe eine negative Änderung gab, und zwar von 254 auf 177 Meter.

Eine kürzlich im International Journal of Cardiology veröffentlichte Abhandlung hebt die Ergebnisse einer fünfjährigen, von Dr. Urban Alehagen geleiteten Prospektivstudie hervor, die an älteren schwedischen, mit Selen und Coenzym Q<sub>10</sub> behandelten Bürgern durchgeführt wurde<sup>6</sup>.

Selen ist ein essenzieller Nährstoff, der an verschiedenen vitalen Prozessen des Körpers, wie antioxidative Abwehr, oxidativer Stoffwechsel und Immunantwort, beteiligt ist. Ein enger Zusammenhang ist zwischen dem Selengehalt des Bodens, der Selenaufnahme über die Nahrung und der Gesundheit bekannt. Die exemplarischste Situation ist die Keshan-Krankheit, eine endemische Kardiomyopathie, die man in selenarmen Gebieten im chinesischen Inland vorfindet. Neben dieser speziellen Situation bestehen Bedenken dahingehend, ob die tägliche Selenaufnahme in vielen westeuropäischen Ländern ausreichend ist. Salonen *et al.* stellten ein 2,9-fach vergrößertes Risiko eines kardiovaskulären Todes bei Patienten mit niedrigen Selenspiegeln fest<sup>7</sup>. Andererseits ist die Mitwirkung des Coenzym Q<sub>10</sub> in der Kardiologie seit vielen Jahren bekannt. Dies beginnt mit der anfänglichen Beobachtung von niedrigen CoQ<sub>10</sub>-Myokardspiegeln und der Herstellung eines Zusammenhangs mit dem Ausmaß der Myokarddysfunktion. Neuere Ergebnisse deuten auf niedrigere Coenzym Q<sub>10</sub>-Spiegel im Plasma von Herzpatienten mit einer geringeren Überlebenschance hin, und zwar im Vergleich zu den entsprechenden Spiegeln bei Patienten, die länger überlebten, wie dies auf den vorherigen Seiten erörtert wurde<sup>8</sup>. Daher gab es bereits eine Vorgeschichte zur Relevanz von CoQ<sub>10</sub> und Selen im Management von Herzerkrankungen.

Die Abhandlung von Alehagen hebt **einige biochemische Fakten hervor, die die Beziehung zwischen CoQ<sub>10</sub> und Selen stärken könnten.** Ein Fakt, der mit dem Hauptthema dieser Broschüre in engem Zusammenhang steht, ist die Bedeutung von Selen für die Funktion der

Thioredoxinreductase, einem Enzym von jenen, die in unserem Körper ubiquinone zu Ubiquinol, der aktiven Form von CoQ<sub>10</sub>, reduzieren, das mit antioxidativen Eigenschaften versehen ist.

In der Studie von Alehagen und seiner Gruppe wurden 443 Personen aus einer ländlichen Stadt in Südostschweden, im Alter von 70-88 Jahren, in zwei Gruppen eingeteilt: 221 von ihnen erhielten die aktive Behandlung und 222 das Placebo. Die aktive Behandlung bestand aus CoQ<sub>10</sub>, 200 mg/Tag, und 200 µg/Tag Hefetabletten mit organischem Selen. Die Teilnehmer unterzogen sich einer klinischen Untersuchung, einem EKG und einer Echokardiografie; es wurde Blut für die Analyse von BNP, einem anerkannten Marker für die Herzmuskelverschlechterung, abgenommen.

Die Verlaufsbeobachtung dauerte etwa fünf Jahre und 36 Teilnehmer in der Placebo-Gruppe starben im Vergleich zu 28 Teilnehmern in der Gruppe der aktiven Behandlung: Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Stattdessen war die kardiovaskuläre Sterblichkeit in der Placebo-Gruppe (28/222, 12,6%) im Vergleich mit der Gruppe der aktiven Behandlung (13/221, 5,9%) signifikant höher. Dies zeigte sich bei der Durchführung einer univariaten Analyse und auch unter Berücksichtigung, dass bei einer multivariaten Regressionsanalyse andere Variablen, die allein schon zu einer erhöhten Sterblichkeit führen, etwa Geschlecht männlich, Alter, NYHA-Klasse III, Rauchen, Diabetes usw. Gemäß der multivariaten Regressionsanalyse stellte die Behandlung mit CoQ<sub>10</sub> und Selen ein HR (Risikoverhältnis) von 0,46 (P=0,02) fest. Von einem praktischen Standpunkt aus gesehen, wurde durch CoQ<sub>10</sub> plus Selen das Sterblichkeitsrisiko mehr als halbiert. Ein signifikanter Unterschied im NT-proBNP Plasmakonzentrationspiegel zwischen den zwei Gruppen wurde nach 24 Monaten festgestellt und trat nach 48 Monaten noch deutlicher zutage: Die geringeren proBNP-Spiegel in der Gruppe der

aktiven Behandlung heben einen besseren Zustand des Myokardgewebes hervor. Die mithilfe einer Echokardiografie bestimmte systolische Herzfunktion zeigte ein signifikant besseres Ergebnis in der Gruppe der aktiven Ergänzung im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Obwohl diese Studie mit einer begrenzten Anzahl von Teilnehmern in einem recht engen Altersbereich durchgeführt wurde, zeigt sie ein außergewöhnlich verringertes Risiko kardiovaskulärer Sterblichkeit bei Langzeitbehandlung mit CoQ<sub>10</sub> und Selen versus Placebo. Dies wurde von einer besseren Herzfunktion und besseren Markern der Herzmuskelverbesserung begleitet.

Diese ermutigenden Ergebnisse unterstützen entschieden weitere Ergänzungsstudien mit einer größeren Anzahl Probanden in unterschiedlichen Altersgruppen, insbesondere bei Leiden, bei denen ein Mangel an Selen und/oder CoQ<sub>10</sub> vorliegen kann. In den letzten 20 Jahren wurden verschiedene Metaanalysen zur Wirkung von CoQ<sub>10</sub> auf CHF durchgeführt. Die bisher letzte war jene von Fotino *et al.*, die 2013 veröffentlicht wurde<sup>9</sup>. Diese Besprechung umfasste kontrollierte Studien, welche die EF- und NYHA-Klasse zum primären Ergebnis hatten. Eine Ergänzung mit CoQ<sub>10</sub> ergab eine konzentrierte Mittelwertveränderung von 3,67% (95% CI: 1,60%, 5,74%) in der EF und -0,30 (95% CI: -0,66, 0,06) in der funktionalen NYHA-Klasse. Diese Änderungen waren in einigen Unterklassen von Studien signifikant.

## Q-Symbio

Bei dieser doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersuchte eine von Prof. Svend Aage Mortensen koordinierte Forschergruppe die Wirkungen von CoQ<sub>10</sub> auf Patientensymptome, funktionale Kapazität und Biomarkerstatus (NT-proBNP) sowie das Langzeitergebnis durch Überwachen der Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeitsrate. Diese Abhandlung ist gerade eben zur

Veröffentlichung im Journal of the American College of Cardiology, Heart Failure<sup>12</sup> angenommen worden.

Patienten mit Herzinsuffizienz (HF), in der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV, die eine aktuelle pharmakologische Therapie erhielten, wurden in Parallelgruppen CoQ<sub>10</sub> 100 mg dreimal täglich oder Placebo randomisiert. Der primäre Langzeit-Endpunkt war der Zeitpunkt des ersten schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) einschließlich nicht geplanter Krankenhauseinweisung aufgrund der HF-Verschlechterung, kardiovaskulärer Tod, dringender Herztransplantation und mechanische Unterstützung.

Insgesamt 420 Patienten – CoQ<sub>10</sub> (N=202), Placebo (N=218) – wurden bei einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren eingetragen. Nach drei Monaten gab es einen Trend mit einem verringertem NT-proBNP-Spiegel in der CoQ<sub>10</sub>-Gruppe. Nach zwei Jahren gab es eine signifikante Verbesserung der NYHA-Klasse in der CoQ<sub>10</sub>-Gruppe. Der primäre Endpunkt wurde von 29 Patienten in der CoQ<sub>10</sub>-Gruppe im Vergleich zu 55 Patienten in der Placebo-Gruppe (14% vs. 25%) erreicht. Mit CoQ<sub>10</sub> behandelte Patienten hatten eine signifikant niedrigere kardiovaskuläre Sterblichkeit sowie ein entsprechend geringeres Vorkommen von Krankenhauseinweisungen wegen HF. Die allgemeine Sterblichkeit war auch in der CoQ<sub>10</sub>-Gruppe niedriger, nämlich mit 18 Patienten gegenüber 36 Patienten in der Placebo-Gruppe (9% zu 17%). Im Vergleich zur Placebo-Gruppe gab es in der CoQ<sub>10</sub>-Gruppe weniger unerwünschte Ereignisse.

Die Autoren folgern, dass: „Q-SYMBIO die erste doppelblinde Studie auf dem Gebiet der chronischen HF ist, die sich damit auseinandersetzt, ob die CoQ<sub>10</sub>-Ergänzung die Überlebenschance verbessern könnte. Die mit CoQ<sub>10</sub> behandelten Patienten hatten geringere Krankenhausaufnahmeraten wegen HF-Verschlechterung

und niedrigere kardiovaskuläre Todesfälle, was beides eine signifikante Besserung der Herzfunktion widerspiegeln kann. Die CoQ<sub>10</sub>-Behandlung war bei einer verringerten allgemeinen Sterblichkeitsrate sicher. Deshalb sollte CoQ<sub>10</sub> als Teil der Erhaltungstherapie von Patienten mit chronischer HF betrachtet werden“.

Vor einigen Jahren stand die reduzierte Form des Coenzyms Q<sub>10</sub>, Ubiquinol, zur Verfügung und mehrere Studien zeigten, auch in der Praxis der Kardiologie, eine überlegene Wirkung im Vergleich zu ubiquinone.

## Ubiquinol in der klinischen Praxis

Dr. Peter Langsjoen sammelte umfangreiche Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit CoQ<sub>10</sub>, die von kongestiver Herzinsuffizienz betroffen waren. In den letzten Jahren begann er auch, Ubiquinol anzuwenden. Dr. Langsjoen zufolge, scheitern Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz häufig daran, therapeutische CoQ<sub>10</sub>-Plasmaspiegel selbst bei hohen Dosen von ubiquinone zu erreichen und die klinische Verbesserung ist beschränkt. Er stellte die Theorie auf, dass das Darmödem bei diesen kritisch kranken Patienten die CoQ<sub>10</sub>-Resorption beeinträchtigen kann. Er beschrieb zunächst sieben dieser Patienten, bei denen sich die Plasmaspiegel des CoQ<sub>10</sub> und das klinische Ergebnis signifikant verbesserten, als die Patienten bei etwa den gleichen Dosen von ubiquinone auf Ubiquinol umstellten. Die Autoren nahmen an, dass die Mechanismen der intestinalen CoQ<sub>10</sub>-Resorption ebenfalls wegen des schwerwiegenden Ödems beeinträchtigt sind. Zudem wird Ubiquinol aus einem noch unbekanntem Grund trotzdem besser resorbiert. Wie wir im vorherigen Kapitel erwähnt haben, ist nachgewiesen worden, dass zumindest bei gesunden Personen Ubiquinol verglichen mit ubiquinone eine bessere Bioverfügbarkeit aufweist. Später wurden zusätzliche 23 Patienten mit Herzinsuffizienz,

die schon die maximale medikamentöse Therapie und ubiquinone erhielten, auf Ubiquinol umgestellt. Die CoQ<sub>10</sub>-Plasmaspiegel betragen 2,9 µg/ml bei durchschnittlich 384 mg/Tag ubiquinone. Als die Autoren ubiquinone durch Ubiquinol ersetzten (durchschnittlich 334 mg/Tag) stiegen die CoQ<sub>10</sub>-Plasmaspiegel auf 5,3 µg/ml. Dieser verbesserte CoQ<sub>10</sub>-Spiegel war mit einer Verbesserung der systolischen und diastolischen Myokardfunktion assoziiert, wobei sich auch noch die NYHA-Klassifikation verbesserte<sup>10</sup>. Im Jahre 2009 waren die Autoren von der überlegenen Resorption von Ubiquinol bei Patienten mit kardiovaskulärer Krankheit überzeugt und behandelten ungefähr weitere 300 Patienten.

Dr. Langsjoen analysierte auch Patienten prospektiv, die in seiner kardiologischen Praxis mit Anzeichen für und Symptomen von Herzinsuffizienz vorstellig wurden. Diese traten etwa sechs Jahre nach der Statin-Arzneimitteltherapie auf und es konnte keine andere Ursache für Herzinsuffizienz identifiziert werden<sup>11</sup>. Er bezog sich insbesondere auf 83 Patienten mit isolierter diastolischer Dysfunktion (vorhanden bei 88% der Patienten) und kombinierter systolischer und diastolischer Dysfunktion (bei den anderen 12%). Alle Patienten setzten ihre Statin-Therapie ab und begannen mit der Ubiquinol-Ergänzung bei durchschnittlich 260 mg/Tag. Die Plasmaspiegel von CoQ<sub>10</sub> erhöhten sich auf durchschnittlich 4,6 µg/ml. **Dr. Langsjoen zufolge ist die Statin-Kardiomyopathie (SCM) eine häufige Ursache für Herzinsuffizienz. Bei Absetzung von Statin in Kombination mit einer Ubiquinol-Ergänzung war die SCM bei 33 von 67 Patienten (49%) bis auf normale Werte umkehrbar, führte zu einer Verbesserung bei 18 Patienten (26%) und blieb unverändert bzw. führte zu einer Verschlechterung bei 14 Patienten (21 %).**



---

Gemäß der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation gibt es vier Klassen für Patienten mit Herzinsuffizienz.

**Klasse I** - Keine Einschränkung: Eine normale körperliche Aktivität bewirkt keine übermäßige Müdigkeit, Atemnot oder kein Herzrasen.

**Klasse II** - Geringfügige Einschränkung der körperlichen Aktivität: Solche Patienten fühlen sich im Liegen wohl. Eine normale körperliche Aktivität hat Müdigkeit, Herzrasen, Atemnot oder Angina zur Folge.

**Klasse III** - Ausgeprägte Einschränkung der körperlichen Aktivität: Auch wenn sich die Patienten im Liegen wohlfühlen, führt weniger als die alltägliche Betätigung zu Symptomen.

**Klasse IV** - Unfähigkeit eine körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuführen: Symptome der Stauungsinsuffizienz sind sogar im Liegen vorhanden. Bei jeder körperlichen Betätigung sind zunehmende Beschwerden zu spüren.

# Ubiquinol und Endothelfunktion

---

Während der vergangenen zwei Jahrzehnte haben sich viele Forschungsarbeiten mit der Endotheldysfunktion auseinandergesetzt. Das Endothel ist die innere Auskleidung unserer Arterien. Dieser fundamentale Bestandteil unserer Blutgefäße agiert durch die Freisetzung mehrerer vasoaktiver Faktoren, die für die Relaxation und Kontraktion der Arterien, die Hemmung der Thrombozytenaggregation (Blutgerinnselverhütung) und der Proliferation glatter Zellen (auch eine Ursache von Atherom) und schließlich für das Aufzeigen entzündungshemmender Eigenschaften verantwortlich sind. Bei den vasorelaxierenden Faktoren gehört Stickstoffmonoxid (NO) zu jenen, die am meisten untersucht wurden. Die Endotheldysfunktion spiegelt ein Ungleichgewicht der Freisetzung gefäßerweiternder und gefäßerengender endothelial abgeleiteter Faktoren wider. Eine Abnahme der Verfügbarkeit von NO setzt entweder eine Verringerung seiner Erzeugung durch Endothelzellen oder eine erhöhte Eliminierung von NO selbst voraus. Es ist bekannt, dass oxidativer Stress eine der Ursachen für die NO-Inaktivierung ist und dass das Superoxid anion eine dafür verantwortliche Molekülspezies ist. Die interzelluläre Matrix, welche die Endothelzellen zusammenhält, ist auch mit Abwehrmitteln gegen die NO-Oxidation versehen. Diese sind hauptsächlich durch die extrazelluläre Superoxiddismutase (ecSOD) repräsentiert, ein Enzym, das das Superoxid anion eliminiert. Das Untersuchen dieses komplexen Molekülszenarios erfordert hoch entwickelte biochemische Methoden, die nicht routinemäßig ausführbar sind. Die Endothelfunktion lässt sich indirekt durch Bestimmung der gefäßerweiternden Reaktion von peripheren Arterien auf Stimulationen, welche die NO-Freisetzung erhöhen, messen. Eine der Techniken besteht darin, die flussmedierte Dilatation (FMD) zu messen. Durch die Verwendung einer am Oberarm angebrachten Blutdruckmanschette wird der

Blutstrom für einige Minuten gestoppt: Beim Abnehmen der Manschette stimuliert der schieere Stress des fortgesetzten Blutstroms die NO-Produktion durch die Endothelzellen. Bei Freisetzung von NO weitet sich die Arterie, was mit einem Echographen gemessen werden kann.

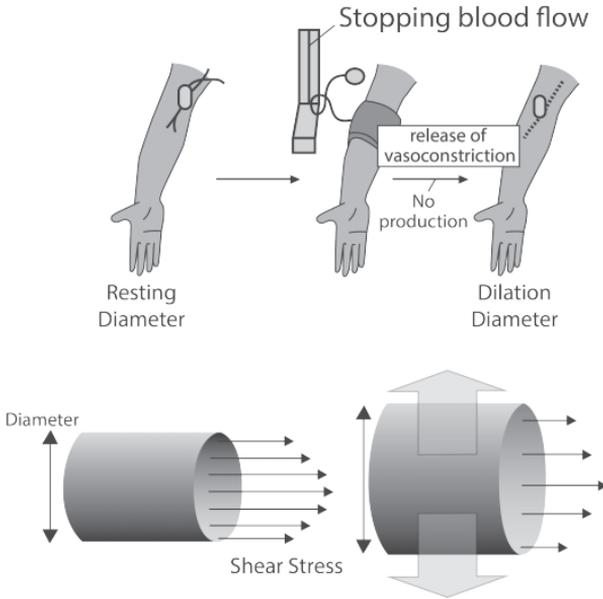


Abb. 12 – Messung der Endothelfunktion

Eine Verringerung unterhalb der erwarteten Arterienverweiterung weist auf eine Endotheldysfunktion hin, was gleichbedeutend mit der Vorhersage unerwünschter klinischer Ereignisse ist. **CoQ<sub>10</sub> wirkt sich positiv auf die FMD aus, wodurch die endotheliale Dysfunktion gemildert wird.** Die erste Beobachtung machten Gerald Watts und seine Gruppe<sup>13</sup>, die die positive Wirkung von CoQ<sub>10</sub> hinsichtlich der Verbesserung der FMD und damit der Endotheldysfunktion bei einer Gruppe von Typ-II-Diabetes mellitus-Patienten dokumentierten. In den gleichen Jahren begann eine intensive Arbeit in Ancona, in Zusammenarbeit mit Dr. Belardinelli, wobei der Schwerpunkt auf der Wirkung

von CoQ<sub>10</sub> und körperlicher Betätigung bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung lag. Diese Zusammenarbeit führte zur Veröffentlichung von zwei Abhandlungen, die beide im European Heart Journal erschienen<sup>14,15</sup>. In der Ersten untersuchten wir die Wirkung von körperlicher Betätigung allein, CoQ<sub>10</sub> mit und ohne körperliche Betätigung, sowie Placebo. Es ist bereits bekannt, dass die körperliche Betätigung die Endotheldysfunktion bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung verbessert: Die CoQ<sub>10</sub>-Ergänzung war im gleichen Ausmaß wirksam und die Kombination aus CoQ<sub>10</sub> und Betätigung war sogar noch beeindruckender. In der zweiten Abhandlung bestätigten wir die positive Wirkung von CoQ<sub>10</sub> in Bezug auf die Verbesserung der FMD bei Patienten, die an einer ischämischen Herzerkrankung leiden und wir entdeckten ferner, dass CoQ<sub>10</sub> die Menge an extrazellulärer SOD erhöht. Diese Wirkung war besonders bei Patienten mit einer stärker veränderten FMD evident.

**Die Endothelfunktion wird auch durch den Entzündungszustand dieser Zellen beeinflusst und Ubiquinol wirkt sich ebenfalls auf diese Prozesse aus.** Während der Alterung unterliegt das Endothel spezifischen Modifikationen, die durch eine verbesserte Entzündungsreaktion und eine beeinträchtigte NO-produzierende Aktivität gekennzeichnet sind. Seit kurzem sind wir in der Lage, diese Prozesse auf der molekularen Ebene zu untersuchen, wobei ein In-vitro-Modell der vaskulären Alterung verwendet wird, d. h. eine Kultur von in vitro gewachsenen Endothelzellen, bis sie die Seneszenz erreichen. **Dies ermöglicht es uns, die Wirkung von Ubiquinol bei der Modulierung von Entzündungsreaktionen in Zusammenhang mit Seneszenz zu bewerten**<sup>16</sup>. Dies wurde bei den Ausgangsbedingungen und in Gegenwart eines akuten proinflammatorischen Reizes durchgeführt, d. h. die Belastung mit bakteriellem Lipopolysaccharid (LPS). In alternden Endothelzellen ist die verstärkte Freisetzung von Entzündungsmarkern dafür bekannt, durch die Modulation

von spezifischen intrazellulären Signalisierungsprozessen, die von kleinen, nicht-kodierenden RNAs definierten microRNA (miR) reguliert werden, aktiviert zu werden. Die Belastung junger, durch LPS behinderter Zellen mit Ubiquinol war in der Lage, entzündungsassoziierte Signale auszuschalten und dadurch die Zellfreisetzung von Interleukin-6, dem für SASP (seneszenzassoziiertes Sekretionsphänotyp) entzündungsfördernden Hauptfaktor, wirksam zu drosseln. In älteren Zellen wurden intrazelluläre Signale ebenfalls gelöscht, obwohl sich dies nicht durch eine signifikante Abnahme der IL-6 Freisetzung äußerte. Diese Daten sind wahrscheinlich mit einem allzu hochentzündlichen Hintergrund in älteren Zellen assoziiert.

Sowohl der Widerstand von LDL gegen Peroxidation als auch die Endothelfunktion werden durch die Plasma-Ubiquinol-Konzentration positiv beeinflusst, was in einem großen Ausmaß durch exogenes CoQ<sub>10</sub> bewirkt wird. Es ist seit langem bekannt, dass nach einer einzigen oder längeren Verabreichung von CoQ<sub>10</sub> kleine Erhöhungen im Herzen, Muskel und anderen Organen zu finden sind, während außergewöhnlich hohe Mengen CoQ<sub>10</sub> in der Leber und im Plasma vorhanden sind. Dabei schützen hohe Ubiquinol-Konzentrationen im Plasma sicherlich die Arterien. In diesem Sinne ist Ubiquinol in einer voraktivierten, antioxidativen Form verfügbar, die ihren Nutzen entfalten kann, ohne dass die Notwendigkeit einer Umwandlung aus ubiquinone besteht.

●

## Literaturangaben

1. Littarru G.P., Ho L., Folkers K. Deficiency of Coenzyme Q<sub>10</sub> in human heart disease. Part I and II Internat. J. Vit. Nutr. Res. 42 (2): 291; 42 (3): 413, 1972

2. Langsjoen H., Langsjoen P.H., Folkers K. Long-term efficacy and safety of Coenzyme Q<sub>10</sub> therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 65: 521-523, 1990
3. Hofman Bang C., Relmqvist N., Swedberg K., Åström M.: Coenzyme Q<sub>10</sub> as an adjunctive in treatment of congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 19: (Suppl. A) 774-776, 1992.
4. Morisco C., Trimarco B., Condorelli M. Effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> therapy in patients with congestive heart failure: a long term multicenter randomized study. *Clin. Investig.* 71: s134-s136, 1993.
5. Berman M, Erman A, Ben-Gal T, Dvir D, Georghiou GP, Stamler A, Vered Y, Vidne BA, Aravot D. Coenzyme Q<sub>10</sub> in patients with end-stage heart failure awaiting cardiac transplantation: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Cardiol.* 2004 May;27(5):295-9.
6. Alehagen U, Johansson P, Bjornstedt M, Rosen A, Dahlstrom U. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation: a 5-year prospective randomized double-blind placebo-controlled trial among elderly Swedish citizens. *Int J Cardiol.* 2013 Sep 1;167(5):1860-6
7. J.T. Salonen, G. Alfthan, J.K. Huttunen, J. Pikkarainen, P. Puska Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study *Lancet*, 2 (8291) (1982), pp. 175–179
8. Molyneux S., Florkowski C., George P., Pilbrow A., Frampton C., Lever M., Richards A.: Coenzyme Q<sub>10</sub>. An independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 52: 1435-1441, 2008.
9. Fotino AD, Thompson-Paul AM, Bazzano LA. Effect of coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on heart failure: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2013 Feb;97(2):268-75.
10. Langsjoen PH, Langsjoen AM. Supplemental ubiquinol in patients with advanced congestive heart failure. *Biofactors.* 2008;32(1-4):119-28.
11. Langsjoen PH, Langsjoen AM, Tillman EL, Langsjoen LA. HMG-COA reductase inhibitor-induced diastolic heart failure: statin cardiomyopathy. Abstract book of International CoQ<sub>10</sub> conference Seville, Nov 8-11, 2012, page 34.
12. Mortensen S.A. et Al., The Effect Of Coenzyme Q<sub>10</sub> On Morbidity And Mortality In Chronic Heart Failure: Results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Failure* 2014, in press
13. Watts GF, Playford DA, Croft KD, Ward NC, Mori TA, Burke V. Coenzyme Q(10) improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2002 Mar;45(3):420-6.

14. Belardinelli R, Mucaj A, Lecalaprice F, Solenghi M, Seddaiu G, Principi F, Tiano L, Littarru GP. Coenzyme Q<sub>10</sub> and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2675-81.
15. Tiano L, Belardinelli R, Carnevali P, Principi F, Seddaiu G, Littarru GP. Effect of coenzyme Q<sub>10</sub> administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. *Eur Heart J*. 2007 Sep;28(18):2249-55. doi: 10.1167(5):1860-6.
16. Olivieri F. Anti-inflammatory effect of ubiquinol-10 on young and senescent endothelial cells via miR-146a modulation. Olivieri F, Lazzarini R, Babini L, Praticchizzo F, Rippo MR, Tiano L, Di Nuzzo S, Graciotti L, Festa R, Brugè F, Orlando P, Silvestri S, Capri M, Palma L, Magnani M, Franceschi C, Littarru GP, Procopio AD. *Free Radic Biol Med*. 2013 Oct;63:410-20. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.033. Epub 2013 May 30.



## Körperliche Betätigung, freie Radikale und CoQ<sub>10</sub>/Ubiquinol

---

Es wurde berechnet, dass ungefähr 3% des von unserem Organismus verbrauchten Sauerstoffs nicht vollständig zu Wasser reduziert werden, sondern stattdessen der monoelektronischen Reduktion unterliegen, die das Superoxidanion und andere reaktive Sauerstoffspezies erzeugt, die in der Lage sind, Radikalreaktionen und Anfälle zu initiieren. Dieser Anteil wird bei einer Zunahme der Gesamtsauerstoffaufnahme außergewöhnlich hoch, etwa im Verlauf der körperlichen Betätigung, insbesondere bei Ausdauersportarten. Hochintensive Aerobic-Übungen machen einen äußerst erhöhten Sauerstoffverbrauch erforderlich, der, wie im Falle der Beinmuskeln, Werte erreichen kann, die im Vergleich zu den Ruhewerten einhundertmal höher sind. Die vermehrte Erzeugung von Radikalen, die mit der körperlichen Anstrengung verbunden ist, ist auch durch die Hyperthermie bedingt, die für die hochintensive Belastung typisch ist<sup>1</sup>. Denn es ist nachgewiesen worden, dass die Temperaturerhöhung die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung stimuliert. Statt den gesamten Weg längs der Atmungskette zurückzulegen, um H<sub>2</sub>O und ATP zu produzieren, entweichen die Elektronen durch einen „kurzen Schnitt“ in Richtung Sauerstoff und werden zum Superoxidanion.

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen, die an Versuchstieren sowie an Menschen durchgeführt wurden, haben eine verbesserte Produktion freier Radikale bei anstrengender und nicht so anstrengender körperlicher Betätigung gezeigt<sup>2-4</sup>. Bemerkenswerte Erhöhungen bei der Pentankonzentration, einem Endprodukt der Lipidperoxidation in der Ausatemluft, wurden bei Männern während starker körperlicher Betätigung gemessen. Es war ferner möglich, eine Zunahme des Plasma-

Malondialdehyds (ein weiteres Produkt der Lipidperoxidation) im Anschluss an die körperliche Betätigung zu beobachten. Bei einer Gruppe von Ultramarathon-Ausdauerathleten korrelierte die Zunahme von Malondialdehyd mit der Freisetzung in den Blutstrom von Lactatdehydrogenase und Creatinkinase, die durch die körperliche Betätigung induziert wurden<sup>3</sup>. Diese Untersuchungen haben nicht immer gleich bleibende Ergebnisse geliefert. Es ist sinnvoll herauszufinden, ob der Leidensdruck und die Trainingsmenge der getesteten Versuchsprobanden ihren Einfluss bei diesen Versuchsarten ausüben. Wenn wir beispielweise die Lipidperoxidation berücksichtigen, wird sie von dem Ausmaß des oxidativen Anfalls und der Menge der Antioxidantien in den Muskelfasern oder sonstigen Geweben abhängen. Dieser letzte Punkt ist sehr wichtig, da er uns dazu bringt, die Wirkung der akuten körperlichen Betätigung und des Trainings auf die Mechanismen der antioxidativen Abwehr, entweder die enzymatischen oder nicht-enzymatischen Mechanismen, zu betrachten.

Mehrere Studien zeigten eine Zunahme der „Abwehrenzyme“, d. h. der Superoxiddismutase, Katalase, Glutathionperoxidase bei verschiedenen Modellen der akuten und chronischen Betätigung. Bei einer dieser an Athleten durchgeführten Studien, bei denen Muskelbiopsien vorgenommen wurden, war es möglich, eine Zunahme der Superoxiddismutase und der Katalase nachzuweisen, die mit den Werten der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2 \text{ max.}$ ) der befragten Athleten korrelierten.

Es ist allgemein bekannt, dass das Training ein leistungsstarker Reiz für die Biosynthese der myofibrillären Elemente sowie für den Mechanismus ist, der das für die Ausdauer bei körperlicher Betätigung benötigte ATP erzeugt. Es stellt auch einen Reiz dar, der in der Lage ist, die Biosynthese der antioxidativen Systeme zu induzieren. Denn die an einem Ausdauertrainingsprogramm beteiligten Muskeln haben

eine bessere Fähigkeit, sowohl Pyruvat als auch Fettsäuren zu oxidieren, die Energieträger, die die Energie für die eigentliche Betätigung bereitstellen. Diese verbesserten oxidativen Eigenschaften rühren von einer höheren Anzahl an Kapillargefäßen, einem erhöhten Myoglobingehalt, dem letztendlichen Sauerstoffträger, und vor allem einem höheren Volumen an einzelnen und zahlreicheren Mitochondrien, den Organellen, her, in denen der endgültige Energieabbau erfolgt. Diese Veränderung zu einem Muskeltyp mit evidenterem oxidativen Charakter wird auch bei Menschen bestätigt, bei denen aufgrund von Ausdauertraining eine Vermehrung der oxidativen Fasern vom Typ I vorgefunden werden kann.

Es wurde auch nachgewiesen, dass die Coenzym Q-Abundanz mit der Menge in den oxidativen Fasern im Typ I korreliert, den Fasern, welche die meiste ihrer Energie aus dem aeroben mitochondrialen Mechanismus beziehen. Dieser Anstieg des Coenzym Q kann vernünftigerweise nicht nur als Teil des allgemeineren Anstiegs der durch Ausdauertraining induzierten Mitochondrien und der mitochondrialen Bestandteile interpretiert werden, sondern auch als Potenzierung der zellulären Umgebung in Molekülen, welche den für vermehrte aerobe Betätigung typischen oxidativen Anfällen entgegenwirken. Robert Beyer hob vor vielen Jahren hervor, dass der Coenzym Q-Gehalt in der Mitochondrienmembran von normal sitzenden, 25 Monate alten Tieren im Vergleich zum Coenzym Q-Gehalt von drei Monate alten Tieren 30% niedriger ist. Die Alterung ist mit einer Gewebeabnahme des Coenzym Q assoziiert und durch Training ist es möglich, diese Wirkung zu minimieren. Durch gutes Ausdauertraining lässt sich die Coenzym Q-Konzentration von submitochondrialen Herzpartikeln dieser älteren Tiere um 41% gegenüber sitzenden älteren Tieren erhöhen. Es lohnt sich, einige Details der Abhandlung von Beyer zu erwähnen<sup>6</sup>. Das Ausmaß der Lipidperoxidation in den aus diesen drei Gruppen (jung, alt, alt aber trainiert)

erstellten Membranen zeigt kleine Unterschiede, aber sie verfügen über unterschiedliche antioxidative Möglichkeiten. Die Addition von Succinat, welches das endogene Coenzym Q durch die Succinatdehydrogenase-Coenzym-Q-Reductase reduziert, hat in jedem Fall eine signifikante Hemmung der Lipidperoxidation zur Folge, ist aber auch zum endogenen Coenzym Q-Gehalt der submitochondrialen Partikel direkt proportional, der in den submitochondrialen Partikeln von 25 Monate alten trainierten und drei Monate alten sitzenden älteren Tieren am größten ist. Bei In-vitro-Tests zeigten die drei mitochondrialen Populationen den gleichen Peroxidationswert, aber bei Zugabe von Succinat, das ubiquinone in Ubiquinol umwandelt, wurden die Mitochondrien, die mehr ubiquinone enthielten, mehr geschützt. Diese Daten machen deutlich, dass das Training dem ubiquinone-Rückgang aufgrund des Alters entgegenwirkt. Die Umwandlung von Ubiquinol ist jedoch notwendig, um einen besseren antioxidativen Schutz zu erhalten. Es ist klar, dass das Training die Synthese von ubiquinone stimuliert, damit dem erhöhten metabolischen Bedarf und der Notwendigkeit für den zusätzlichen Schutz gegen einen oxidativen Anfall entsprochen wird. Unter diesen Bedingungen könnte eine Disproportion zwischen der Verfügbarkeit von enzymatischen und apoenzymatischen Komponenten auftreten, d. h. obwohl das Coenzym Q absolut gesehen erhöht ist, könnte es einen relativen Mangel bezüglich der Erhöhung der anderen mitochondrialen Komponenten und der Lipidperoxidation geben.

Zur weiteren Hinterfragung dieses Konzepts ist es hilfreich zu wissen, ob die Verabreichung von  $\text{CoQ}_{10}$  imstande ist, ein biohumorales Phänomen abzuschwächen, von dem bekannt ist, dass es mit dem Ausmaß der oxidativen Schädigung im Zusammenhang steht. Bei einem Experiment, das von Shimomura *et al.*<sup>7</sup> durchgeführt wurde, wurde eine Gruppe von trainierten Tieren, von denen ein Teil eine  $\text{CoQ}_{10}$ -Behandlung erhielt, 30 Minuten auf einem Laufband in

Abwärtsposition trainiert. Die mit CoQ<sub>10</sub> behandelten Tiere hatten einen höheren CoQ<sub>10</sub>-Spiegel in den Muskeln und der aufgrund der Betätigung frühe Anstieg der Creatinkinase- und Lactatdehydrogenase-Plasmaspiegel war bei den behandelten Tieren zu einem bemerkenswert signifikanten niedrigeren Maße evident. Dies ist ein Anzeichen für eine geringere Muskelschädigung.

Vergleichbare Beobachtungen wurden auch an einem an Athleten durchgeführten Experiment angestellt. Bargossi *et al.* verabreichte einer Gruppe von Marathonläufern CoQ<sub>10</sub> und testete diese Athleten mithilfe submaximaler körperlicher Betätigung auf dem Fahrradergometer<sup>8</sup>. Die Erhöhung der Plasmaspiegel von Enzymen (ein Anzeichen für Muskelleiden) war nach der CoQ<sub>10</sub>-Behandlung im Vergleich zur Eingangsuntersuchung niedriger. Schon vor Jahren konzentrierte sich die Forschung in Bezug auf die Wirkungen von CoQ<sub>10</sub> bei körperlicher Betätigung auf zwei Sachverhalte: dem Schutz vor betätigungsbedingter Schädigung und der Verbesserung der physischen Leistung. Auf der Basis der Konzepte, die auf den Seiten dargelegt wurden und sich mit der Energieerhaltung und dem mitochondrialen Coenzym Q-Gehalt befassten, wurden mehrere Studien bezüglich der bioenergetischen Rolle von CoQ<sub>10</sub> in der Sportmedizin durchgeführt. In einem der frühen Berichte konnten wir zeigen, dass die Verabreichung von CoQ<sub>10</sub> an eine Gruppe von jungen Radfahrern VO<sub>2</sub>max. signifikant erhöhte. Diese Wirkung wurde später bei Athleten bestätigt, die weniger aerobe Sportarten wie Volleyball oder Basketball, betrieben<sup>9</sup>.

Seit jenen frühen Beobachtungen sind zahlreiche Studien über die Wirkungen von CoQ<sub>10</sub> zu körperlicher Leistungsfähigkeit und Müdigkeit durchgeführt worden. Einige Studien haben eine positive Wirkung aufgezeigt, andere dagegen nicht. Eine Studie von Cooke *et al.*<sup>10</sup> zeigte, dass im Anschluss an eine einzige Verabreichung von CoQ<sub>10</sub>

die Plasmaspiegel mit den Muskel-CoQ<sub>10</sub>-Spiegeln, dem maximalen Sauerstoffverbrauch und der Zeit auf dem Laufband bis zur Erschöpfung signifikant korrelierten. Ein Trend zu mehr Zeit bis zur Erschöpfung wurde nach zwei Wochen der CoQ<sub>10</sub>-Ergänzung festgestellt. Bei einer anderen Studie von Mizuno *et al.* (2008)<sup>11</sup> verbesserte die orale Verabreichung von CoQ<sub>10</sub> das subjektive Müdigkeitsempfinden und die physische Leistung. Kon führte eine Doppelblindstudie<sup>12</sup> durch, bei der eine Gruppe von Kendo-Athleten, die als Ergänzung CoQ<sub>10</sub> bekam, niedrigere Werte für CK, Myoglobin (Marker für Muskelschädigung) und Lipidperoxide (Marker für oxidativen Stress) im Vergleich zu den entsprechenden Werten in der Placebo-Gruppe aufwies. Auch 2008 zeigten Tauler *et al.*, dass die Ergänzung mit einer Kombination aus Antioxidantien einschließlich CoQ<sub>10</sub> in der Lage war, den durch Fußball induzierten oxidativen Plasmaschaden zu verhindern<sup>14</sup>. Eine Studie von Zheng *et al.* untersuchte die akuten Wirkungen von CoQ<sub>10</sub> und Placebo auf die Aktivität des autonomen Nervensystems und den Energiestoffwechsel im Liegen und während körperlicher Aktivität: Die Fettoxidation erhöhte sich während der Betätigung in der CoQ<sub>10</sub>-Gruppe signifikant; die Ergebnisse legten nahe, dass CoQ<sub>10</sub> die Aktivität des autonomen Nervensystems während der niedrigen Trainingsintensität steigert<sup>15</sup>. In einer doppelblinden Pilotstudie wurden Patienten mit Post-Polio-Syndrom mit 200 mg CoQ<sub>10</sub>/Tag behandelt. Die Muskelkraft, muskuläre Ausdauer und Lebensqualität erhöhten sich statistisch signifikant bei allen 14 Patienten, aber es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der CoQ<sub>10</sub>- und der Placebo-Gruppe (Skough *et al.* 2008)<sup>16</sup>.

Studien, die mit CoQ<sub>10</sub> im Bereich der physischen Leistung durchgeführt wurden, lieferten Ergebnisse, die nicht eindeutig waren; denn manchmal waren sie ergebnislos. Eine kritische Analyse der möglichen Gründe für solch unterschiedliche Ergebnisse muss mehrere Sachverhalte berücksichtigen.

Die erste Beobachtung betrifft die Dosierung. Das Coenzym Q<sub>10</sub> wird im Allgemeinen schlecht resorbiert und sogar für die besten Formulierungen konnten wir eine intestinale Resorption von nicht mehr als 4% berechnen. Durch Tests mit unterschiedlichen Formulierungen und verschiedenen Dosierungen erkannten wir, dass die resorbierte Menge (ausgedrückt in % der verabreichten Dosis) für niedrige Dosierungen besser ist; darüber hinaus ist es wichtig, dass CoQ<sub>10</sub> zusammen mit einer Mahlzeit aufgenommen wird. Zudem ist natürlich die Qualität der Formulierung von Bedeutung: Von wenigen Ausnahmen abgesehen, stellten wir fest, dass ölige Formulierungen, wie z. B. Softgels, besser als trockene Formulierungen resorbiert werden. Dies überrascht nicht: Da CoQ<sub>10</sub> ein Fett ist, wird es zusammen mit Fetten besser resorbiert. In einigen Fällen könnte es gewisse Faktoren geben, welche die Auflösung der Tablette sowie die Resorption des Coenzym inibieren. Studien mit dem Coenzym Q<sub>10</sub> im Bereich der körperlichen Betätigung und Sportmedizin sind darauf ausgerichtet, die Leistung, aber auch die Schwächung des Muskels und grundsätzlich die mit dem hochintensiven Training verbundene Schädigung zu messen. Viele CoQ<sub>10</sub>-Anwender erwähnen häufig, dass sie in der Lage sein möchten, eine gewisse Arbeitsmenge, bei einer bestimmten Trainingsbelastung in einer natürlicheren, weniger schmerzhaften Weise zu bewältigen. Dies ist nicht nur eine Angelegenheit von Empfindungen und vielleicht lässt sich der physiologische Unterschied biochemisch messen. In einer neueren Studie von Diaz-Castro *et al.*<sup>22</sup> wurde nachgewiesen, dass die CoQ<sub>10</sub>-Ergänzung vor der anstrengenden Betätigung den oxidativen Stress senkt und die Entzündungssignalisierung moduliert, wodurch die anschließende Muskelschädigung verringert wird. Der wissenschaftliche Nachweis hinsichtlich der Wirkungen von CoQ<sub>10</sub> in der Sportmedizin basiert auch auf dem Konzept der Dosis und der Behandlungslänge. Die Angemessenheit der Dosis, die Qualität der Formulierung, die Länge der Behandlung – all das ergibt einen bestimmten Plasmaspiegel, der mit ei-

ner spezifischen biologischen Wirkung im Zusammenhang stehen könnte. Denn einige biochemische, physiologische oder klinische Wirkungen implizieren das Erreichen eines spezifischen Plasmaspiegels. Vor einigen Jahren konnten wir nachweisen, dass die Verbesserung der Endothelfunktion bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung mit auffallend höherer Häufigkeit auftrat, wenn die Coenzym Q<sub>10</sub>-Aufnahme zu einem Plasmaspiegel von 2,5 µg/ml führte.

Wie ich im vorherigen Kapitel erwähnt habe, weist Ubiquinol im Vergleich zum oxidierten Coenzym Q<sub>10</sub> eine bessere Bioverfügbarkeit auf und dieses Merkmal veranlassete zu dessen Nutzung in zwei sorgfältig konzipierten Studien zur körperlichen Leistung. Bei der Studie von Bloomer *et al.*<sup>20</sup> nahmen 17 physisch aktive Versuchsprobanden, die regelmäßig aerobe und/oder anaerobe Sportarten betrieben, 30 Tage lang pro Tag eine einzige Kapsel zum Frühstück, die 300 mg Ubiquinol enthielt, oder eine Placebo Kapsel. Die gleichen Versuchsprobanden wurden in einem doppelblinden Crossover-Modell nach einer 21-tägigen Auswaschungszeit auf die „andere Behandlung“ umgestellt. 15 Versuchsprobanden beendeten die Studie. Die Behandlung mit Ubiquinol verbesserte, außer bei einigen ausgewählten Personen, nicht die physische Leistung. Mit Blick auf die Daten wird deutlich, dass es eine sehr signifikante Korrelation zwischen der Erhöhung der Ubiquinol-Plasmaspiegel und der Verbesserung des gesamten Sprintzyklus gibt. Denn alle sechs Versuchsprobanden, bei denen mindestens eine 200% Änderung des Ubiquinol-Plasmaspiegels vorlag, verzeichneten eine Verbesserung, während keine der Versuchsprobanden unterhalb des Schwellenwerts ihre Leistung steigerten. Obwohl die Menge an Ubiquinol (300 mg), die den Teilnehmern verabreicht wurde, beachtlich war, wurde sie beim Frühstück in einer Einzeldosis aufgenommen. Für einige von ihnen war diese Einzeldosis ausreichend, um einen Plasmaspiegel zu erreichen, der von einer physiologischen Reaktion begleitet

wurde. Die gute Korrelation zwischen der prozentualen Plasma-Ubiquinol-Änderung und dem Gesamtarbeitszyklus lässt vorhersagen, dass tatsächlich eine signifikante Reaktion erreicht worden wäre, wären die Plasmaspiegel von Ubiquinol ein wenig höher gewesen.

Alf, Schmidt und Siebrecht veröffentlichten 2013 die Ergebnisse einer Studie, bei der sie eine Gruppe von 100 Versuchspromanden mit Ubiquinol oder Placebo behandelten. Diese Gruppe wurde aus jungen deutschen Athleten rekrutiert, die regelmäßig vor den Olympischen Spielen in London trainierten<sup>21</sup>. Alle Athleten erhielten jeden Tag fünf Kapseln, wobei jede entweder Laktose mit einem öligen Träger oder 60 mg Ubiquinol enthielt. Die Behandlung dauerte sechs Wochen. Es wurde in den verschiedenen Phasen der Studie die physische Leistung gemessen, und zwar als Maximalleistung, angegeben in Watt/kg des Körpergewichts. Beide Gruppen steigerten ihre physische Leistung: In der Placebo-Gruppe betrug die Erhöhung in diesen sechs Wochen 8,5%, während in der Ubiquinol-Gruppe die Verbesserung 11% betrug. Dieser Unterschied war signifikant. Abschließend lässt sich festhalten, dass die positive Wirkung des Trainings bei den Athleten, die Ubiquinol nahmen, signifikant evidenter war. Die Autoren dieser Abhandlung betonen, dass neben der besseren Leistung auch Ubiquinol für die **Gesundheit dieser Athleten nutzbringend war.**



## Literaturangaben

1. Barja de Quiroga G. Brown fat thermogenesis and exercise: two examples of physiological oxidative stress? *Free. Rad. Biol. Med.* 13: 325 340, 1992.
2. Sumida S., Tanaka K., Kitao H., Nakadomo F. Exercise induced lipid peroxidation and leakage of enzymes before and after vitamin E supplementation. *Int. J. Biochem.* 21: 835 838, 1989.

3. Kanter M.M., Lesmes G.R., Neguin N.D., Ka-minsky L.A., Saeger LM. Serum lipid levels and lipid peroxidation in ultramarathon runners. *Ann. Sports Med.* 3: 39 41, 1986.
4. Jenkins R.R., Friedland R., Howald H. The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. *Int. J. Sports Med.* 5: 11 1 A, 1984.
5. Karlsson J. Heart and skeletal muscle ubiquinone or CoQ<sub>10</sub> as a protective agent against radical formation in man. In: *Advances in Myochemistry 1*, edited by Benzi G., pp. 305 321, 1987.
6. Beyer R. The role of Coenzyme Q on endurance training acquired resistance to free radical damage. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, pp. 501 512, 1991.
7. Shimomura Y., Suzuki M., Sugiyama S., Hanaki Y., Ozawa T. Protective effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> on exercise induced muscular injury. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 176: 349 355, 1991.
8. Fiorella P.L., Bargossi A.M., Grossi C., Motta R., Senaldi R., Battino M., Sassi S., Spovieri G., Lubich T. Metabolic effects of Coenzyme Q<sub>10</sub> treatment in high level athletes. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, pp. 513 520, 1991.
9. Zeppilli P., Merlino B., De Luca A., Palmieri V., Santini C., Vannicelli R., La Rosa Gangi M., Caccese R., Cameli S., Servidei S., Ricci E., Silvestri G., Lippa S., Oradei A., Littarru. G.P. Influence of Coenzyme Q<sub>10</sub> on physical work capacity in athletes, sedentary people and patients with mitochondrial disease. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q*. Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, pp. 541 546, 1991.
10. Cooke M, Iosia M, Buford T, Shelmadine B, Hudson G, Kerksick C, Rasmussen C, Greenwood M, Leutholtz B, Willoughby D, Kreider R. Effects of acute and 14-day coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on exercise performance in both trained and untrained individuals. *J Int Soc Sports Nutr.* 2008; 4;5:8.
11. Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H, Ataka S, Tahara T, Sugino T, Shirai T, Kajimoto Y, Kuratsune H, Kajimoto O, Watanabe Y. Antifatigue effects of coenzyme Q<sub>10</sub> during physical fatigue. *Nutrition.* 2008;24:293-9.
12. Kon M, Tanabe K, Akimoto T, Kimura F, Tanimura Y, Shimizu K, Okamoto T, Kono I. Reducing exercise-induced muscular injury in kendo athletes with supplementation of coenzyme Q<sub>10</sub>. *Br J Nutr.* 2008;100:903-9.

13. Hellsten Y, Nielsen JJ, Lykkesfeldt J, Bruhn M, Silveira L, Pilegaard H, Bangsbo J. Antioxidant supplementation enhances the exercise-induced increase in mitochondrial uncoupling protein 3 and endothelial nitric oxide synthase mRNA content in human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med.* 2007;43:353-61.
14. Tauler P, Ferrer MD, Sureda A, Pujol P, Drobnic F, Tur JA, Pons A. Supplementation with an antioxidant cocktail containing coenzyme Q prevents plasma oxidative damage induced by soccer. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104:777-85.
15. Zheng A, Moritani T. Influence of CoQ<sub>10</sub> on autonomic nervous activity and energy metabolism during exercise in healthy subjects. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008;54:286-90.
16. Skough K, Krossén C, Heiwe S, Theorell H, Borg K. Effects of resistance training in combination with coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation in patients with post-polio: a pilot study. *J Rehabil Med.* 2008;40:773-5.
17. Langsjoen H., Langsjoen P.H., Folkers K.: Long term efficacy and safety of Coenzyme Q<sub>10</sub> therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 65: 521 523,1990
18. Guerra G., Ballardini E., Lippa S., Oradei A., Littarru G.P. Effetti della somministrazione di ubidecare none sul consumo massimo di ossigeno e sulla performance fisica in un gruppo di giovani ciclisti. *Medicina dello Sport* 46 (6): 359 366, 1987.
19. Littarru G.P., Lippa S., Oradei A, Fiorini R.M., Mazzanti L. Metabolic and diagnostic implications of human blood CoQ<sub>10</sub> levels. In: *Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q.* Vol. 6. Folkers K., Yamagami T., Littarru G.P. Eds Elsevier, 1991.
20. Bloomer RJ, Canale RE, McCarthy CG, Farney TM. Impact of oral ubiquinol on blood oxidative stress and exercise performance. *Oxid Med Cell Longev.* 2012;2012:465020.
21. Alf D, Schmidt ME, Siebrecht SC. Ubiquinol supplementation enhances peak power production in trained athletes: a double-blind, placebo controlled study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013 Apr 29;10(1):24
22. Díaz-Castro J, Guisado R, Kajarabille N, García C, Guisado IM, de Teresa C, Ochoa JJ. Coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation ameliorates inflammatory signaling and oxidative stress associated with strenuous exercise. *Eur J Nutr.* 2012 Oct;51(7):791-9.





## CoQ<sub>10</sub>/Ubiquinol und männliche Infertilität

---

Es gibt zunehmend Belege dafür, dass die den Spermien durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zugefügte Schädigung eine wichtige pathogenetische Rolle spielt, was oxidativen Stress als Überträger für die Spermien-Dysfunktion in der männlichen Infertilität<sup>1</sup> einbezieht. Spermien haben einen hohen Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) innerhalb der Plasmamembran und eine niedrige Konzentration an cytoplasmatisch gereinigten Enzymen, die recht anfällig für Peroxidation bei vorhandenen erhöhten ROS-Spiegeln in der Samenflüssigkeit sind. Die peroxidative Membranschädigung führt zu einer Modifikation der Durchlässigkeit bei einem erhöhten Zufluss von Natrium und Calcium sowie einem ATP-Schwund. Die daraus resultierende Aktivierung von Calcium-abhängigen Enzymen (Proteasen, Phospholipasen) hat eine Kaskade von Protein- und Lipidschädigungen zur Folge, die auch die Enzym-Inaktivierung und strukturelle DNA-Änderung und ggf. den Zelltod einschließen. Die Quelle der reaktiven Sauerstoffspezies hängt sowohl mit den Spermien als auch mit den in das Sperma eindringenden Leukozyten zusammen. Wir müssen hervorheben, dass die ROS auch eine wichtige physiologische Rolle für die Spermienfunktion spielen. Zum Beispiel ist ein bestimmter Spiegel des Superoxidanions für die Kapazitation von Spermien erforderlich, der Prozess, durch den Samenzellen in die Eimembran eindringen können. Wie bei anderen Systemen und Organen hat eine bestimmte Menge an ROS und anderen Radikalen eine physiologische Wirkung, während ein Überschuss Schädigungen hervorruft. Spermien und Seminalplasma sind mit einem eher niedrigen Spiegel antioxidativer Enzyme versehen, aber sie verfügen auch über kettenbrechende Antioxidantien, die in der Lage sind, oxidativen Radikalen entgegenzuwirken, indem sie fortgesetzte Kettenreaktionen behindern.

Sowohl die bioenergetische als auch die antioxidative Rolle von  $\text{CoQ}_{10}$  legt eine mögliche Beteiligung an der männlichen Fertilität nahe. Einerseits ist es bekannt, dass eine große Menge an Mitochondrien in den Spermien vorhanden ist, in denen die Motilität einen hohen Energieaufwand erfordert. Andererseits könnte, wie in den vorherigen Absätzen dargelegt, der Schutz der Membranen vor oxidativem Stress bei der Erhaltung der Spermienintegrität eine Rolle spielen. Zudem ist der biosynthetische Mechanismus für  $\text{CoQ}$  bei außergewöhnlich hohen Werten in Rattenhodent vorhanden.

Die erste Bestimmung der endogenen  $\text{CoQ}_{10}$ -Spiegel in der Samenflüssigkeit erfolgte durch unsere Gruppe, die zeigte, dass  $\text{CoQ}_{10}$  in der Gesamtsamenflüssigkeit und im Seminalplasma analysierbar war<sup>2,5</sup>. Ihre Spiegel zeigten eine gute Korrelation mit der Spermienzahl und Motilität, außer in der Population von Varikozelenpatienten, bei denen die Korrelation mit der Spermienmotilität vollkommen fehlte. Varikozele ist eine abnormale Vergrößerung der Samenstranggefäße, die häufig mit einer gestörten Fertilität assoziiert ist. Außerdem war bei den Varikozelenpatienten ein signifikant höherer Anteil von Gesamt- $\text{CoQ}_{10}$  im Seminalplasma vorhanden und zwar im Vergleich zu normalen Versuchsprobanden oder sonstigen infertilen Patienten ohne Varikozele (das Verhältnis Plasma zu Samenflüssigkeit  $\text{Q}_{10}$  betrug  $69 \pm 7,1\%$  gegenüber  $41,2 \pm 5,6\%$ ). Diese Daten wurden auch bei einer größeren Reihe von Patienten bestätigt.

Nach einer chirurgischen Reparatur der Varikozele wurde eine partielle Korrektur der Anomalie in der Seminalplasma-Spermazellverteilung von  $\text{CoQ}_{10}$  nachgewiesen<sup>4,6</sup>. Alle Studien, auf die verwiesen wurde, betrachten den  $\text{CoQ}_{10}$ -Gesamtspiegel unabhängig von ihrem Redoxstatus. Der erste Bericht über das Assay von reduzierten und oxidierten Formen von ubiquinone erfolgte durch unsere Gruppe<sup>7</sup>. Wir zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der reduzierten Form

(Ubiquinol) und der Spermienzahl im Seminalplasma, eine negative Korrelation zwischen Ubiquinol und Hydroperoxid-Spiegeln sowohl im Seminalplasma als auch in der Samenflüssigkeit, eine starke Korrelation – unter Verwendung der multiplen Regressionsanalyse – zwischen Spermienzahl, Motilität und dem Ubiquinol-Gehalt in der Samenflüssigkeit und schließlich eine negative Korrelation zwischen dem Ubiquinol/ubiquinone-Verhältnis und dem prozentualen Anteil der anormalen Formen. Diese Ergebnisse weisen, was die Hemmung der Hydroperoxid-Bildung betrifft, auf eine wichtige Rolle von Ubiquinol hin. Wir stellten auch ein niedrigeres Ubiquinol/ubiquinone-Verhältnis in Spermienzellen von Patienten mit idiopathischer Asthenozoospermie (IDA, eine anormale Motilität von Spermienzellen, unbekanntes Ursprungs) und im Seminalplasma von IDA-Patienten und Patienten mit Varikozele-assoziiierter Asthenozoospermie (VARA) im Vergleich zu Kontrollpersonen fest<sup>8</sup>.

Die wichtige Schlussfolgerung war, dass die Konzentration von Ubiquinol und das Ubiquinol/ubiquinone-Verhältnis ein Index für oxidativen Stress in der Samenflüssigkeit und eine Abnahme von Ubiquinol einen Risikofaktor für die Spermienqualität darstellen kann. Spermienzellen, die durch niedrige Motilität und anormale Morphologie gekennzeichnet sind und über einen niedrigen CoQ<sub>10</sub>-Gehalt verfügen, könnten im geringeren Maße in der Lage sein, dem oxidativen Stress entgegenzuwirken, was zu einem verringertem Ubiquinol/ubiquinone-Verhältnis führen könnte.

## Studien zur exogenen CoQ<sub>10</sub>- Verabreichung

Über die Wirkung von CoQ<sub>10</sub> auf die In-vitro-Spermienmotilität berichteten bereits Lewin und Lavon<sup>9</sup>. Es wurde ein signifikanter Anstieg in der Motilität von Spermien von Männern mit Asthenozoospermie beobachtet, die mit exogenem CoQ<sub>10</sub> inkubiert wurden. Dagegen wurde keine

signifikante Variation bei der Motilität der Spermien normaler Probanden beobachtet. Dieselbe Studie berichtete auch von der Wirkung von exogenem In-vivo-CoQ<sub>10</sub> bei einer Patientengruppe mit niedrigen Befruchtungsraten nach einer In-vitro-Fertilisation mit einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion bei männlicher Unfruchtbarkeit. Bei den meisten Spermienparametern wurden keine signifikanten Veränderungen berichtet, wohl aber eine signifikante Verbesserung der Befruchtungsraten nach einer Behandlung mit 60 mg/Tag in durchschnittlich 103 Tagen bemerkt.

Bei dem Versuch, eine potenzielle therapeutische Rolle zu verdeutlichen, verabreichten wir einer Gruppe idiopathisch unfruchtbarer Patienten mit Asthenozoospermie CoQ<sub>10</sub>. Zweiundzwanzig Patienten (durchschnittliches Alter: 31 Jahre, Bereich: 25-39 Jahre), die von idiopathischer Asthenozoospermie betroffen sind, wurden in die Studie aufgenommen<sup>10</sup>. Die Patienten wurden in der Andrologie-Einheit der endokrinologischen Abteilung, Krankenhaus Umberto I, Universität Ancona, Italien, ausgewählt. Bei allen Probanden lag eine klinische Vorgeschichte primärer Unfruchtbarkeit von mindestens drei Jahren vor. Kein frauenbezogener Faktor war offensichtlich an der Sterilität beteiligt. Die ausgewählten Patienten hatten eine Spermienzahl von  $> 20 \times 10^6/\text{ml}$ , Spermienmotilität (Vorwärtsbeweglichkeit<sup>11</sup>, Klasse a und b, gemäß der WHO-Kriterien von 1999)  $< 50\%$  bei zwei verschiedenen Spermienanalysen und normaler Spermienmorphologie  $> 30\%$ .

Den aufgenommenen Patienten wurde sechs Monate lang 200 mg/Tag CoQ<sub>10</sub> in zwei Dosen verabreicht. Es wurden ein Spermioogramm einschließlich einer computergestützten Spermien- und Motilitätsanalyse (CASA), CoQ<sub>10</sub> und Phosphatidylcholin-Assays zu Beginn und nach sechsmonatiger Therapie durchgeführt. Zudem wurde ein weiteres Spermioogramm nach sechs Monaten nach Therapieunterbrechung (Auswaschung) durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigten erstmals einen Anstieg der CoQ<sub>10</sub>-Spiegel im Seminalplasma nach der Behandlung. Was das Blutplasma betrifft, war der Anstieg bei Behandlung mit 200 mg/Tag CoQ<sub>10</sub> in der Lage, die Grundwerte zu verdreifachen. Es wurde auch ein signifikanter Anstieg des CoQ<sub>10</sub>-Gehalts in Samenzellen erkannt. Die Behandlung mit CoQ<sub>10</sub> ergab auch einen erhöhten Gehalt an Phospholipiden (nämlich Phosphatidylcholin), sowohl im Seminalplasma als auch in den Samenzellen. Diese Phospholipide sind wesentliche Bestandteile der Lipoproteine, die CoQ<sub>10</sub> in die Samenflüssigkeit transportieren. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist, dass die erhöhten CoQ<sub>10</sub>-Spiegel auch eine entsprechend hohe Konzentration an Lipidträgern benötigen.

Soweit es Sperma-Eigenschaften betrifft, wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Vorwärtsbeweglichkeit (Klasse a und b) der Samenzellen nach sechs Monaten Ernährungsergänzungsmittel CoQ<sub>10</sub> (von 9,13+/-2,50 bis 16,34+/-3,43%,  $p < 0,05$ ) festgestellt. Die Verbesserung der Motilität wurde auch mithilfe computergestützter Ermittlung kinetischer Parameter bestätigt. Ein signifikanter VCL- und VSL-Anstieg wurde nach der Behandlung festgestellt. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Samenzellkonzentration und -morphologie gefunden.

Interessanterweise war, obwohl kein direkter Zusammenhang gefunden wurde, eine positive Abhängigkeit (mithilfe des Assoziationsindex nach Cramer) zwischen den relativen Variationen, zu Beginn und nach Ende der Untersuchung des Seminalplasmas oder des intrazellulären CoQ<sub>10</sub>-Gehalts und der kinetischen Parameter CASA-Parameter (VCL und VSL), evident.

Die Vorwärtsbewegung der Spermien war nach sechs Monaten Auswaschung signifikant reduziert (von 16,34+/-3,43 auf 9,50+/-2,28%,  $p < 0,001$ ), während es keine be-

deutenden Unterschiede zwischen Konzentration und Morphologie der Samenzellen gab. Die Ehefrauen von drei der 22 Patienten (13,6%) wurden innerhalb von drei Monaten nach Absetzung der Therapie spontan schwanger (2,4% Schwangerschaften pro Zyklus).

Die Daten unserer Studien zeigen eine signifikante Verbesserung der kinetischen Eigenschaften der Samenzellen nach sechsmonatiger Verabreichung von CoQ<sub>10</sub> auf der Basis von sowohl manueller als auch computerunterstützter Beurteilung. Zudem stellen diese Ergebnisse den ersten Nachweis dafür da, dass die exogene Verabreichung von CoQ<sub>10</sub> deren Spiegel in Seminalplasma und Spermatozoen erhöht.

Einige Jahre später konnten wir diese Beobachtungen in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie<sup>15</sup> bestätigen, in der wir ebenso eine Dosis von 200 mg/Tag verwendeten. Die exogene Verabreichung des Coenzym Q<sub>10</sub> erhöhte den Spiegel desselben und von Ubiquinol im Samen. Es verbesserte auch die kinetischen Eigenschaften bei Patienten mit idiopathischer Asthenozoospermie. Patienten mit niedrigeren Ausgangswerten bei der Motilität und niedrigeren Spiegeln des Coenzym Q<sub>10</sub> sprachen statistisch gesehen wahrscheinlicher auf die Behandlung an.

Zusammenfassend kann die Verabreichung von CoQ<sub>10</sub> eine positive Rolle bei der Behandlung von Asthenozoospermie spielen und steht wahrscheinlich sowohl mit der Funktion in der mitochondrialen Atmungskette als auch mit den antioxidativen Eigenschaften in Zusammenhang.

Dieses Thema behandelte auch Prof. Safarinejad in Teheran<sup>12</sup>. Mithilfe einer placebokontrollierten, randomisierten klinischen Studie wurde die Wirkung von Q<sub>10</sub> auf drei Samenparameter evaluiert – Spermiedichte, Spermienmotilität und Spermienmorphologie.

Studienteilnehmer (212 unfruchtbare Männer mit idiopathischer Oligoasthenoteratozoospermie (OAT)) wurden 26 Wochen lang und gefolgt von einer 30-wöchigen Auswaschphase behandelt. Die Studie zeigte, dass 300 mg/Tag Coenzym Q<sub>10</sub> signifikant alle drei Samenparameter verbesserte, während sie in der Placebo-Gruppe unverändert blieben.

Es scheint jedoch, dass die Studienergebnisse, die nur auf der Verbesserung der Samenwerte basieren, die Problematik nicht in ihrer Gesamtheit erfassen können. Es ist wahrscheinlich, dass die Schwangerschaftsrate ein genaueres Ergebnis sein würde, da diese das letztendliche Ziel der Unfruchtbarkeitsbehandlung ist. Obschon die Schwangerschaftsrate als Hauptziel der Therapieendpunkte gilt, müssen die spontanen Schwangerschaften bei unfruchtbaren Paaren, die nicht behandelt wurden, zwingend berücksichtigt werden. Angesichts dieser Beobachtungen analysierte eine andere prospektive, nicht vergleichende Studie die Wirkung der Q<sub>10</sub>-Therapie auf spontane Schwangerschaften bei Paaren mit idiopathischer männlicher Unfruchtbarkeit. Diese ebenfalls von Prof. Safarinejad<sup>13</sup> durchgeführte Studie erreichte eine Schwangerschaftsrate von 34,1%. Die CoQ<sub>10</sub>-Dosis betrug zweimal täglich 300 mg und die Behandlung dauerte zwölf Monate. Im Vergleich zu der groben zwölfmonatigen kumulativen Schwangerschaftsrate von 6,4% auf der Warteliste für männliche Patienten mit Subfertilität ist dies ein bemerkenswerter Anstieg und wäre eventuell nicht erreicht worden, wenn die Patienten nicht behandelt worden wären. Die Studie zeigte sogar einen Trend zu höheren Schwangerschaftsraten, als die Verabreichungszeit des Q<sub>10</sub> über den anfänglichen sechsmonatigen Zeitraum hinaus verlängert wurde.

Derselbe Urheber baute seine Beobachtungen durch die Anwendung von Ubiquinol<sup>14</sup> noch weiter aus.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie wurden insgesamt 228 Männer mit unerklärlicher Unfruchtbarkeit willkürlich einer von zwei Gruppen zugeteilt. Die erste Gruppe erhielt 26 Wochen lang 200 mg Ubiquinol, während die zweite Gruppe eine ähnliche Dosis in Form von Placebos erhielt. Es folgte für beide Gruppen ein zwölfwöchiger Zeitraum nach der Behandlung. Die Ubiquinol-Ergänzung ergab 81,6%, 31,7% und 24% Verbesserungen, jeweils bei der Spermiedichte, der Spermienmotilität und der Spermienmorphologie.

Im Vergleich mit der vorherigen Studie war Ubiquinol wirksamer als  $Q_{10}$  bei der Verbesserung der Spermienzählung und motilität. Die Spermiedichte stieg mit Ubiquinol um das 2,5-fache im Vergleich zum herkömmlichen  $Q_{10}$ .



## Literaturangaben

1. Sharma R. K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility. *Urology*, 48 (1996), 835-850.
2. Mancini A., L., De Marinis, A., Oradei, M. E., Hallgass, G., Conte, D. Pozza & G. P. Littarru. Coenzyme  $Q_{10}$  concentrations in normal and pathological human seminal fluid. *J. Androl.* 15 (1994), 591-594.
3. Mancini A., E. Meucci, A. Bianchi, D. Milardi, L. De Marinis & G.P. Littarru. Antioxidant systems in human seminal plasma: physiopathological meaning and new perspectives. In: "New Perspective in Antioxidant Research" (F. Columbus Ed.), Nova Pub, New York, in press.
4. Mancini A., D. Milardi, G. Conte, Bianchi, A., Balercia, G., De Marinis, L. & Littarru, G. P. Coenzyme  $Q_{10}$ : another biochemical alteration linked to infertility in varicocele patients?. *Metabolism* 52 (2003), 402-406.
5. Angelitti A. G., L. Colacicco, C. Callà, M. Arizzi & S. Lippa. Coenzyme Q: potentially useful index of bioenergetic and oxidative status of spermatozoa. *Clin. Chem.* 41 (1995), 217-219.
6. Mancini A., D. Milardi, G. Conte, R. Festa, L. De Marinis & G. P. Littarru. Seminal antioxidants in humans: preoperative and postoperative eva-

- luation of Coenzyme Q<sub>10</sub> in varicocele patients. *Horm. Metab. Res.* 37 (2005), 428-432.
7. Alleva R., A. Scaramucci, F. Mantero, S. Bompadre, L. Leoni & G. P. Littarru. The protective role of ubiquinol-10 against formation of lipid hydroperoxides in human seminal fluid. *Mol. Aspects Med.* 18 (1997), s221-s228.
  8. Balercia G., G. Arnaldi, F. Fazioli M. Serresi, R. Alleva, A. Mancini, F. Mosca, G. R. Lamonica, F. Mantero & G. P. Littarru. Coenzyme Q<sub>10</sub> levels in idiopathic and varicocele-associated asthenozoospermia. *Andrologia* 34 (2002), 107-111.
  9. Lewin A. & Lavon H.. The effect of Coenzyme Q<sub>10</sub> on sperm motility and function. *Molec. Aspects Med.* 18 (1997), s213-s219.
  10. Balercia G., F. Mosca, F. Mantero, M. Boscaro, A. Mancini, G. Ricciardo-Lamonica, G. P. Littarru. Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. *Fertil. Steril.* 81 (2004), 93-98.
  11. World Health Organization (WHO). Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction, 4th edn. Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
  12. Mohammad Reza Safarinejad: Efficacy of coenzyme Q<sub>10</sub> on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men: *The Journal of Urology*, Vol. 182, 237-248, July 2009.
  13. Mohammad Reza Safarinejad: The effect of coenzyme Q<sub>10</sub> supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study: *Int Urol Nephrol.* 2012 Jun;44(3):689-700.
  14. Mohammad Reza Safarinejad (et al.): Effects of the Reduced Form of Coenzyme Q<sub>10</sub> (Ubiquinol) on Semen Parameters in Men with Idiopathic Infertility: a Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study: *The Journal of Urology*, Vol. 188, August 2012.
  15. Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, Ricciardo-Lamonica G, Boscaro M, Lenzi A, Littarru G. Coenzyme Q<sub>10</sub> treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertil Steril.* 2009 May; 91(5):1785-92.



Neben den in diesem Überblick besprochenen Themen lohnt es sich, eine Reihe von Abhandlungen zu Ubiquinol zu erwähnen. Eine Liste dieser Referenzen mit einem kurzen Kommentar zu ihrem Inhalt erscheint in der folgenden Tabelle.

Autor Jahr	Gebiet	Inhaltsangabe
Kawasaki T 2012	ALS	Eine Behandlung mit Ubiquinol kann für Patienten mit ALS von Vorteil sein.
Murata 2008	ALS	Das Ubiquinol-Verhältnis im Liquor bei sALS-Patienten verringerte sich im Vergleich zum Kontroll-Liquor ( $p < 0,005$ ).
Isobe 2010b	Alzheimer	Eine Studie am Menschen mit 30 Patienten mit unbehandeltem Alzheimer und 30 altersgleichen gesunden Kontrollpersonen zeigte, dass das Ubiquinol-Verhältnis invers in Zusammenhang mit 8-OhdG-Konzentrationen im Liquor von Alzheimer-Patienten stand. 8-OhdG kann als biochemischer Marker für durch Hydroxyl-Radikale induzierte Verletzungen angesehen werden. Die Autoren schlussfolgern, dass diese und frühere Ergebnisse nachdrücklich die Auffassung unterstützen, dass die Verabreichung von Ubiquinol (reduziertes CoQ <sub>10</sub> ) eine neue und wirksame Behandlung bei Alzheimer sein könnte.
Miles 2003	Analytisch	Das Ubiquinol-Verhältnis im Plasma ist streng reguliert und beträgt etwa 96% +/- 1% bei gesunden Erwachsenen.
Onur 2014	gegen Alterserscheinungen	% Ubiquinol sinkt mit altersbedingtem höheren oxidativen Stress oder auch eine verringerte antioxidative Kapazität älterer Tiere.

Tian 2013	gegen Alterser-scheinungen	Ubiquinol verlangsamt Seneszenz und mit dem Alter zusammenhängende Schwerhörigkeit mit einem Aktivierungsmechanismus für die mitochondriale Funktion durch die Expression von Sirtuin-Genen (auch als Gene für langes Leben bekannt).
Elsayed 2001	Antioxidans	Rauchen baut im Körper endogene Antioxidantien wie Ubiquinol ab. Durch den Abbau der Antioxidantien zeigte sich eine höhere individuelle Anfälligkeit für freie Radikale und andere oxidative Spezies, die durch Rauchen produziert werden, was somit zu erhöhter Sterblichkeit, Alterung und dem Tod führt. Nahrungsergänzungsmittel mit Antioxidantien können die oxidative Gesamtlast verringern, die durch Rauchen erhöht wird.
Safari 2007	Atherosklerose	Ubiquinol wirkt sich positiv auf die Affinität zwischen nativem LDL und seinem Rezeptor aus. Dies ist bedeutsam, da die LDL-Aufnahme durch den Rezeptor die LDL-Modifikation verringert und die Entstehung von Atherosklerose verhindert.
Zakova 2007	Atherosklerose	Das Verhältnis von Ubiquinol/LDL-C ist wahrscheinlich ein Risikofaktor für die Atherogenese
Gvozdjakova 2012 IQA-Kurzfassung	Autismus	Günstige Auswirkung der Ubiquinol-Ergänzung bei autistischen Kindern

<p>Kaneka 2011 Pressemittteilung</p>	<p>Schönheit – oral</p>	<p>In dieser Tierstudie zeigte Ubiquinol stärkere suppressive Auswirkungen auf die Faltenbildung als ubiquinone. Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass die orale Einnahme von Ubiquinol die durch ultraviolette Strahlen induzierte Faltenbildung (Fotoalterung) wirkungsvoll durch Unterdrückung von Entzündungen und Angiogenese in der Haut unterdrücken kann.</p>
<p>Bruge 2013</p>	<p>Schönheit – Haut</p>	<p>Ubiquinol kann im Gegensatz zu <math>Q_{10}</math> wirksam gegen UVA-assoziierte mitochondriale Depolarisierung gegensteuern, da dieses Molekül potenziell eine Rolle bei kosmetischen Anti-Aging-Formulierungen spielt.</p>
<p>Kaya 2012</p>	<p>Kardiovaskulär</p>	<p>Das Ubiquinol-Verhältnis war signifikant geringer bei Patienten mit KHK (koronarer Herzkrankheit) als bei den Kontrollpersonen. Die Ubiquinol-Ergänzung kann bei der KHK eine kardioprotektive Wirkung haben.</p>
<p>Ates 2013</p>	<p>Diabetes</p>	<p>%Ubiquinol ist signifikant geringer bei PDRP-Diabetes. Hohe Spiegel %Ubiquinol zeigen eine protektive Wirkung an.</p>
<p>Mezawa 2012</p>	<p>Diabetes</p>	<p>Ubiquinol verbessert den Blutzuckerspiegel bei Typ-2-Diabetes durch Verbesserung der Insulinsekretion ohne nachteilige Auswirkungen.</p>

Macunluoglu 2012	Dialyse	CoQ <sub>10</sub> -Plasmaspiegel sind verringert und positiv korreliert mit der koronaren Flussreserve bei Hämodialyse-Patienten. Die Daten lassen annehmen, dass Anomalien in CoQ <sub>10</sub> -Serumspiegeln die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion bei Hämodialyse-Patienten erleichtern und dass sich diese Spiegel als nützliche Biomarker für die subklinische kardiovaskuläre Risikobewertung bei dieser Patientenpopulation erweisen könnten.
Ohkawa 2004	Dialyse	Die Beibehaltung der Co-Antioxidansspiegel, insbesondere der von Ubiquinol-10, in LDL, scheint für die Inhibition der pro-oxidativen Wirkung von $\alpha$ -Tocopherol und für die Vermeidung einer LDL-Oxidation bei Hämodialyse-Patienten wichtig zu sein.
Owada 2013	Dialyse	Ubiquinol verbessert den oxidativen Stress bei Hämodialyse-Patienten.
Kubo 2008	Ernährung	Die geschätzte durchschnittliche tägliche Aufnahme von Ubiquinol-10 und dem gesamten Coenzym Q <sub>10</sub> , die aus unseren Ergebnissen und Daten der täglichen Nahrungsaufnahme in Japan berechnet wurde, betrug 2,07 bzw. 4,48 mg.
Passi 2002	Ernährung	Das Ubiquinol-Verhältnis im Muskelgewebe kann als Indikator für die Frische von Fisch hilfreich sein.
Miles 2007	Down-Syndrom	Der pro-oxidative Status im Plasma von Kindern mit Trisomie 21 wie durch das Ubiquinol-Verhältnis bewertet kann sich durch die Ergänzung von Ubiquinol normalisieren.

Fukuda Watanabe 2012 IQA-POSTER Sevilla	Müdigkeit	Die Aufnahme von Ubiquinol über die Nahrung verbessert die Symptome beim chronischen Erschöpfungssyndrom
Watanabe 2012 Pressemitteilung	Müdigkeit	Ubiquinol verbessert die Symptome des chronischen Erschöpfungssyndroms. Die Verbesserungen stehen in Zusammenhang mit den CoQ <sub>10</sub> -Plasmaspiegeln.
Watanabe 2013 Pressemitteilung	Müdigkeit	Ubiquinol senkt signifikant die Häufigkeit von nächtlichem Erwachen und verbessert signifikant die Leistung bei arithmetischen Aufgaben bei CFS-Patienten.
Choy 2012	Fruchtbarkeit	Kommentare von Experten zur Abhandlung von Safarinejad 2012 bestätigen, dass Ubiquinol das Potenzial besitzt, bestehende Praktiken in der Behandlung unfruchtbarer Männer zu verändern.
Thakur 2012 IQA-Kurzfassung	Fruchtbarkeit	Studie am Menschen, die zeigt, dass 150 mg Ubiquinol am Tag vorteilhaft für Oligospermie-Patienten sowie in Fällen von Hodenmissbildungen ist.
Miyamae 2013	Fibromyalgie	Ubiquinol mildert allgemeine Müdigkeit und Hypercholesterinämie bei juveniler Fibromyalgie.
Fisher 2012	Genexpression	Ubiquinol verringert die monozytäre Expression und die DNA-Methylierung des proinflammatorischen CXCL2-Gens beim Menschen.
Schmelzer 2011	Genexpression	Ubiquinol beeinflusst die Genexpression, die am PPAR $\alpha$ -Signal und dem Lipidstoffwechsel beteiligt ist, ohne den Promoter-DNA-Methylierungsstatus in der Leber zu verändern.

Hayashi 2012 IQA-Kurzfassung und POSTER	Immunität	Ubiquinol zeigt eine Schutzwirkung bei einer Infektion mit dem Influenza-A-Virus. Diese Wirkung könnte sich aufgrund der Stimulation der Immunfunktion ergeben.
Keleki 2012	Immunität	CoQ <sub>10</sub> ist bei Patienten mit H1N1 (pandemische Grippe) signifikant verringert.
Schmelzer 2009	Entzündung	Die konsistenten In-vitro- und In-vivo-Daten lassen annehmen, dass Ubiquinol die Entzündungsreaktion über die moderate Reduktion der miR-146a-Expression feinstimmt.
Schmelzer 2009	Entzündung	In THP-1-Zellen (menschliche monozytäre Zelllinie) fanden die Forscher heraus, dass Ubiquinol die Sekretion der proinflammatorischen Wirkstoffe TNF- $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , und RANTES als Reaktion auf LPS signifikant verringert. Im Allgemeinen, so fahren sie fort, vermittelt Ubiquinol stärkere entzündungshemmende Wirkungen auf die getesteten entzündungsfördernden Präparate als PDTIC und NAC, zwei gut bekannte Radikalfänger, die ihre entzündungshemmenden Eigenschaften über eine verringerte NFkB-Aktivierung vermitteln.
Schmelzer IQA-Kurzfassung 2010	Entzündung	Zusammenfassung der Studie von Dr. Schmelzer, die in-vitro und in-vivo nachweist, dass Ubiquinol die Entzündungsprozesse, LDL-Cholesterin und die Zelldifferenzierung/-wucherung durch Modellierung der NFkB und PPAR $\alpha$ -Signalstoffwechselwege reduziert

Schmelzer 2011	LDL	Die Ubiquinol-Ergänzung beim Menschen vermittelt deutliche reduzierende Wirkungen auf die LDL-Cholesterinspiegel (-12,7%) mit einer ausgeprägten Wirkung auf atherogene LDL-Partikel mit niedriger Dichte
Ryo 2011	Mundgesundheit	Oral verabreichtes CoQ <sub>10</sub> (100 mg/Tag) verbessert die Speichelsekretionsfunktion, indem die reduzierte ATP-Funktion in den Speicheldrüsen verbessert werden. Dadurch wird der Energiestoffwechsel erhöht und eine antioxidative Wirkung auf die durch oxidativen Stress geschädigten Speicheldrüsen ausgeübt. Ubiquinol wurde mit einem höherprozentigen Anstieg der Speichelsekretion im Vergleich zu herkömmlichen Q <sub>10</sub> assoziiert.
Sugano 2013	Mundgesundheit	150 mg Ubiquinol pro Tag zeigte signifikante Verbesserungen bei Plaqueanhaftungen und Blutungen gegenüber Placebos. Es konnte auch eine Tendenz zur Verbesserung der antioxidativen Speichelaktivität und gegen schlechten Atem gezeigt werden.
Cleren 2008	Parkinson	Es wurde gezeigt, dass die Effizienz von reduziertem CoQ <sub>10</sub> (Ubiquinol) zum Schutz gegen Dopaminabbau größer war als jene von CoQ <sub>10</sub> in einem MPTP-Modell des Parkinsonismus.
Roland 2010	Schwangerschaft	Eine Studie am Menschen mit 30 normotensiven und 29 präeklampsiven Patienten zeigte, dass das Ubiquinol-Verhältnis signifikant geringer bei Präeklampsie war im Vergleich zu normotensiven Schwangerschaften (p=0,04). CoQ <sub>10</sub> ist ein empfindlicher Marker oxidativen Stresses bei Präeklampsie.

Deguchi 2008	Psychologische Funktionen	Die Erkenntnisse dieser Studie am Menschen lassen annehmen, dass die Beibehaltung von CoQ <sub>10</sub> im reduzierten Zustand für die QOL-Verbesserungen wichtig ist. Die Ergebnisse zeigten einen deutlichen Anstieg der Bewertungen der „Vitalität“ und der „mentalalen Gesundheit“ bei älteren Personen (ab 80 Jahren) nach der Ubiquinol-Ergänzung.
Kawaharada 2013	Psychologische Funktionen	Die regelmäßige Ubiquinol-Einnahme kann eventuell physische Symptome aufgrund vom Stress bei der Arbeit reduzieren und dadurch den Arbeitseinsatz verbessern. Auf diese Weise wird die Nützlichkeit beim Stressmanagement bei Arbeitnehmern gezeigt.
Shih 2007	Reduktion	Ältere Ratten weisen einen deutlichen Rückgang der NQO1-Aktivität von 86% in Bezug auf die Gruppe der jüngeren Ratten auf.
Ishikawa 2011	Nierenerkrankung	Ubiquinol, die reduzierte Form des CoQ <sub>10</sub> , verbessert wirksam die Nierenfunktion, wahrscheinlich aufgrund seiner antioxidativen Wirkung.
Ishikawa 2012	Nierenerkrankung	Ubiquinol hat das Potenzial, Ciclosporin-Nephrotoxicität zu vermeiden.
Sato 2012	Nierenerkrankung	Ubiquinol kann Ciclosporin-Nephrotoxicität durch eine antioxidative Wirkung vermeiden oder minimieren.
Hidaka 2008	Sicherheit	Überblick: Sicherheitsbewertung des Coenzym Q <sub>10</sub> (Q <sub>10</sub> und Ubiquinol)

Alf 2013	Sportliche Aktivität	Die Ubiquinol-Ergänzung steigert die Erreichung von Höchstleistungen bei trainierten Athleten: eine doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie
Kaneka 2011 Pressemittteilung körperliche Betätigung	Sportliche Aktivität	Ubiquinol verbessert die Scores körperlicher Betätigung und mentaler Gesundheit bei gesunden Probanden.
Kettawan 2007 IQA-Kurzfassung	Sportliche Aktivität	Eine signifikant längere Schwimmdauer wurde nach einer vierwöchigen oralen Verabreichung von CoQ <sub>10</sub> beobachtet. Die Forscher nehmen an, dass Ubiquinol eingenommen wurde, um den Körper während des exzessiven aeroben Trainings vor oxidativem Stress zu schützen und gegen Zellschäden zu verteidigen.
Maruoka 2012	Sportliche Aktivität	Eine Einzelaufnahme von Ubiquinol sorgte für eine signifikante Wirkung auf die Laufzeit.
Vaughan 2013	Statine	Statine können die metabolische Kapazität eines Skelettmuskels verringern, was zu einer reduzierten Zellenergieverfügbarkeit führt. Dies kann durch die Verabreichung von Ubiquinol aufgehoben werden.
Zlatohlavek 2013	Statine	Eine sechsmonatige Verabreichung von Ubiquinol (reduzierte Form von CoQ <sub>10</sub> ) verringerte Muskelschmerzen und Empfindlichkeit statistisch signifikant bei Statin-Myopathie.

## Schlussfolgerungen

---

In diesem Buch habe ich versucht, die Lage des Coenzyms  $Q_{10}$ , seine bioenergetische Rolle und antioxidativen Eigenschaften darzustellen: Beide entscheidenden zellulären Rollen, die bioenergetische und die abwehrende, werden durch die gleiche Substanz abgedeckt. Darüber hinaus haben wir erfahren, dass es auch im Bereich der Genexpression eine Rolle spielt. Anhand dessen, was ich auf den vorherigen Seiten dargelegt habe, sollte es klar sein, dass Ubiquinol jene Form ist, die mit einem antioxidativen Potenzial versehen ist. Der metabolische Mechanismus ist in der Lage,  $CoQ_{10}$  in unserem Körper zu reduzieren. Es ist jedoch ein Vorteil, wenn die schon reduzierte Form verfügbar ist, insbesondere unter Bedingungen, wie z. B. der Alterung, wenn das Reduktionspotenzial eingeschränkt ist. Eine beachtliche Anzahl von medizinischen Vorteilen wurde auf verschiedenen Gebieten vom Coenzym  $Q_{10}$  berichtet und es ist recht deutlich zu erkennen, dass Ubiquinol das Potenzial für noch weitere Vorteile besitzt. Was die Wirkungen des Coenzyms  $Q_{10}$  angeht, hängt das Ausmaß der klinischen Verbesserung auch von der Dosis ab und korreliert mit den Plasmaspiegeln, die mit einer bestimmten Dosis erreicht werden. Die überlegene Bioverfügbarkeit von Ubiquinol war die Ursache dafür, dass viele Ärzte bemerkenswerte Fortschritte bei ihren Patienten feststellten. Andererseits sind bei unseren In-vitro-Systemen, wenn wir unsere Zelllinien mit Ubiquinol inkubieren, die zelluläre Aufnahme und biochemischen Wirkungen zweifellos stärker ausgeprägt als bei Anwendung des traditionellen Coenzyms  $Q_{10}$ . Außerdem ist die altersbedingte unvermeidliche Abnahme der Vitalfunktionen etwas, das wirklich das mitochondriale und extramitochondriale Coenzym  $Q_{10}$  involviert. Ubiquinol ist ein natürliches Produkt, das sich im Zentrum unseres Stoffwechsels befindet: Die Gewinnung eines besseren intellektuellen Verständnisses dieses Moleküls wird die Forschung anregen und seine biomedizinischen Anwendungen erweitern.



# Inhaltsangabe

---

Über den Autor	3
●●●	
<b>1. TEIL – CoQ<sub>10</sub>-Biologie</b>	<b>5</b>
Einführung	7
Energieumsätze in lebenden Organismen	13
Chemische Energieträger und Energie	14
Oxidative Phosphorylierung der Mitochondrien: unsere Hauptenergieanlage	16
Ort und Funktion des Coenzym Q in der Atmungskette	19
Endogene und nutritive Quellen des Coenzym Q <sub>10</sub>	21
Nahrungsaufnahme	21
Biosynthese des CoQ <sub>10</sub>	22
CoQ <sub>10</sub> und Hemmer der HMG-CoA- Reductase (Statine)	23
CoQ <sub>10</sub> /Ubiquinol-Supplementierung und Statin-induzierte Myopathie	25
Plasmaspiegel des Coenzym Q <sub>10</sub>	33
Der Plasma-Coenzym Q <sub>10</sub> -Spiegel als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz	34

Freie Radikale, oxidative Schädigung und antioxidative Verteidigung	37
Lipidperoxidation und Membranschädigung	39
Antioxidative Auffrischungs-Biochemie für medizinische Fachkräfte	41
Antioxidative Mechanismen	41
Präventive Mechanismen	41
Kettenabbruchmechanismen	43
Reparaturmechanismen	44
Adaptionsmechanismen	44
Antioxidative Eigenschaften des Coenzym Q <sub>10</sub>	47
Oxidative DNA-Schädigung	51
Bestimmung des Ausmaßes der DNA-Oxidation	51
Coenzym Q <sub>10</sub> und DNA-Schädigung	52
Plasmalipoproteine, oxidative Schädigung und Atherosklerose	57
Struktur und Funktion von Plasmalipoproteinen	57
Lipoproteinoxidation und Schutz durch Ubiquinol	58
Relevanz des CoQ <sub>10</sub> -reduktiven Status	62
Relevanz der Ubiquinol Konzentration im Plasma	63
Die CoQ <sub>10</sub> -Reduktionsfähigkeit nimmt mit dem Alter ab	68
Verbesserte Bioverfügbarkeit von Ubiquinol	68

<b>2. TEIL – Gesundheitliche Vorteile einer Nahrungsergänzung mit Ubiquinol</b>	<b>73</b>
Coenzym Q <sub>10</sub> und Ubiquinol bei kardiovaskulärer Krankheit	75
Kongestive Herzinsuffizienz	76
Q-Symbio	82
Ubiquinol in der klinischen Praxis	84
Ubiquinol und Endothelfunktion	87
Körperliche Betätigung, freie Radikale und CoQ <sub>10</sub> /Ubiquinol	93
CoQ <sub>10</sub> /Ubiquinol und männliche Infertilität	105
Studien zur exogenen CoQ <sub>10</sub> -Verabreichung	107
Schlussfolgerungen	123
Inhaltsangabe	125



**Medicatrix**