

Differentialdiagnostik und -therapie der Mitochondriopathien

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Mitochondriopathien gehen mit chronischem Energiemangel einher. Betroffen sind die energiebedürftigen Organe Hirn, Herz, Muskulatur, Magen-, Darmtrakt und Immunsystem (Enzephalo-, Myo-, Gastroentero-Immunopathien). Zum Hirn zählen auch Seh-, Hörzentren der Hirnrinde, Gleichgewichtsregulation durch das Innenohr und Kleinhirn.

Anamnese

Klinisch zeichnen sie sich durch rasche Erschöpfbarkeit bis hin zum Chronique-Fatigue-Syndrom aus. Bei geistig-körperlichen Belastungen offenbart sich die unzureichende ATP-Synthese in grippeähnlichen Zuständen mit Frösteln, Frieren, Lymphdrüenschwellungen am Unterkiefer, Temperaturerhöhungen auf 37,2 bis 38° C, Gelenk- und Rachenschmerzen. Betroffene kennen auslösende Ursachen. Die Dauer dieser Attacken liegt bei ein bis fünf Tagen. Hilfreich sind Bettwärme, -ruhe, warme Getränke oder ein warmes Vollbad. In diesen Situationen dürfen keine Antibiotika gegeben werden, sie würden Mitochondrien weiter schädigen. Diese s. g. Grippeattacken sind die körperliche Notbremse, um eine Ruhephase zur Energie Neubildung zu erzwingen.

Wichtig ist vor Behandlungsbeginn die Erhebung der Anamnese. Das Hirn zeigt in der Regel erste Symptome, da sein Energiebedarf sehr hoch ist. Sie äußern sich in nächtlichen Durchschlafstörungen infolge Glukoseabfalls. Es treten Bruxismus, Alpträume, Muskelkrämpfe und das typische Erwachen ab 2 bis 3 Uhr auf. Am Morgen hat das Hirn eine lange Anlaufzeit, um munter zu werden. Betroffene fühlen sich gerädert, kaputt, benommen. Es besteht Inappetenz. Wird das späte Frühstück jedoch versäumt, treten Hypoglykämie-Symptome auf.

Findet sich anamnestisch eine maternal vererbte Migräne, ist die Mitochondriopathie mit Multiorganbeschwerden wahrscheinlich, auch wenn die Migräne nicht unbedingt bei den Nachfahren auftreten muss. Im Kindes-, Jugendalter sind es die Langschläfer, die früh nicht aus dem Bett kommen. Im weiteren Leben steigt der Energiebedarf. Jetzt zeigt sich die begrenzte Energiebereitstellung in allen Organsystemen.

Vor Einleitung einer Diagnostik müssen mitochondriale Noxen erkannt werden wie:

- Einnahme von Medikamenten wie Psychopharmaka [2]
- in- und extensiver Sport [13, 16, 21]
- Infekte, Impfungen
- chronische Entzündungen
- einseitige Ernährung (vegan, vegetarisch, zu viel Fruktose) [1, 24]
- Antiepileptika [22]
- Antibiotika
- Cholesterinsynthese [8, 9, 11, 19, 34] oder Protonenpumpenhemmer [3, 35, 36]

Laboranalytik

Laborproben sollten ortsnah analysiert werden. Je weiter die Distanz zwischen Labor und Patient, desto ungenauer werden die Messergebnisse. Optimal ist die Blut-, Urinabnahme gleich im zuständigen Labor.

Bei Analysen sind folgende Maßnahmen abzuwägen:

- allgemeine Parameter zur Erfassung der Mitochondrienfunktion: ATP, NH₃, Citrullin, Atemluftanalyse, Funktionstest der Mitochondrien
- Metabolite vor dem Pyruvat (M2PK, Laktat, Pyruvat, K, Mg, Zn, Se, Mn, B1, Alpha-Liponsäure)
- Metabolite zur Beurteilung des Pyruvathaushaltes
- Metabolite nach dem Pyruvat, also Zitratzyklus in den Mitochondrien (B2, B3, B5, Urin Zitratzyklus)
- mitochondriale Atmungskette (Biopsie), Q10, Omega-3-PUFA)

Als Folgeschäden des Energiemangels sind dann organbezogene Parameter wichtig:

Muskulatur	Kreatinkinase, Myoglobin
Blutbildung	Porphyrine, MCV
Nervensystem	NSE, S100, LP, IDO, Kynurenin, S-AM, Neurotransmitter
Metabolismus	TGL, Insulin, Proinsulin, AGE, Triglyceride
Arteriosklerose	Malondialdehyd (MDA), MDA-LDL, Stresshormone, 4-HNE
Bei körperlicher Überaktivität (Sport)	SOD-2, SOD-1, COMT, MAO-A, Se, GSH, Mn, Cu

Herz	CK-MB, NT-Pro BNP, EKG, QTc-Zeit im EKG
Entzündungen	CrP, NFKB, TNF α , IF γ , M2PK

Bei rascher Ermüdbarkeit der Muskulatur mit zunehmenden Muskelschmerzen sind Belastungsteste erforderlich, z. B. Blutanalyse vor und nach 30 Kniebeugen. Dies betrifft die Stoffwechselstörungen:

- McArdle [25], eine Glykogenspeichererkrankung. Die Phosphorylierung von Glykogen zu Glukose-1-Phosphat ist behindert. Nach körperlicher Belastung steigen Kreatinkinase, Ammoniak, Myoglobin, nicht jedoch Laktat an. Die Ursache des hohen Ammoniaks und von Purinmetaboliten wie Hypoxanthin, Inosin und Harnsäure spricht für eine Störung des Aminosäurenstoffwechsels. Es wird ADP durch die Myokinase-reaktion in ATP und AMP metabolisiert. ATP wird im Muskel benötigt, während AMP in den Purin-Abbaupfad über die Myoadenylat-Desaminase mündet. Weiterhin steigert die Aminosäure-desaminierung den NH₃-Spiegel.
- Myoadenylat-Desaminasemangel (MAD) [28]. Nach Belastung sind Laktat-, CK-, Myoglobin- und Ammoniakanstiege messbar. In der Muskelbiopsie sind die Typ-II-Fasern reduziert (glykolytisch arbeitend).
- Myopathie bei Palmitoyltransferase-II-Mangel
- Phosphofruktokinase-Mangel
- Mitochondriale Defekte in den Komplexen I bis V. Hierzu zählen auch Statin-induzierte Erschöpfungszustände mit Myopathie, Schädigungen durch Biocide, Antibiotika, Gewerbegifte.

Neben biochemischen Parametern ist oft eine Muskelbiopsie erforderlich. Es muss darauf gedrungen werden, nicht nur die Enzyme der oxidativen Phosphorylierung, sondern auch die Pyruvatdehydrogenase zu bestimmen. Bei CFS-Patienten ist deren Aktivität oft erniedrigt [12]. Der Defekt liegt vor der mitochondrialen Atmungskette!

Therapeutisches Vorgehen

Die Therapie richtet sich nach dem Stoffwechselweg der Kohlenhydrate.

Etappe: Pyruvatmetabolismus

Aus Glukose entsteht im Cytoplasma Pyruvat. Dessen Oxidation über die Pyruvatdehydrogenase (PDG) benötigt Vitamin B1 (Thiamin) und Alpha-Liponsäure. Bei Hemmung der PDG bildet sich Laktat (Milchsäure). Sie kann durch eine Laktazidose zu renalem Verlust alkalischer Elektrolyte Mg, K, Zink führen. Gesteigerte Sympathicusaktivität löst ähnliche Wirkungen aus, ebenfalls eine Azidose durch überstei-

geres Protonenangebot. Die o. g. Elektrolyte und Zink sind für die biologische Vitamin-B-Wirkung essentiell. B-Vitamine müssen in vivo durch Kinasen Phosphat anlagern, also Thiamin-, Riboflavin-, Pyridoxinphosphate, ansonsten sind sie wirkungslos. Deswegen senken eingenommene B-Vitamine Zink und Magnesium. Deren Einnahme senkt wiederum die B-Vitamine 1, 2, 6. Zu beachten ist die geringere Resorption im Darm. Kalium wird nur zu 35%, Magnesium nur zu 60% resorbiert. Bei Intoleranzreaktionen ist an intolereable Füllstoffe in den Kapseln/Dragees zu denken. Wir empfehlen dann Magnesium- und Zinkampullen. Sie werden aufgebrochen, der Inhalt wird mit Wasser verdünnt getrunken. Die Elektrolyte werden durch ATPasen in die Zelle gepumpt. Reicht ATP nicht aus, wird der Verlust den Input überwiegen. Es muss die ATP-Synthese gesteigert werden. Ist dies erreicht, sinken die K⁺- und Mg⁺⁺-Verluste. Die Supplementation kann reduziert oder beendet werden.

Leider beenden Patienten zu früh die Einnahme von Mg/K-Präparaten, z. B. nach Abklingen/Verschwinden von Muskelkrämpfen. Durch Supplementation konnten sie einen Anstieg der Elektrolyte erreichen, sind aber noch weit von Optimalwerten entfernt. Die Korrektur eines Mg-Defizites kann sechs Wochen andauern, besonders bei chronischem Alkoholkonsum oder Konsum industriell produzierter Pflanzennahrung, die wenig K⁺ und Mg⁺⁺ enthalten. Liegt ein Salzsäuremangel im Magen vor, z. B. durch Einnahme von Protonenpumpenhemmern, kann der Körper Magnesium nicht nutzen. Es kommt überwiegend in grünen Pflanzen vor. Hier ist Magnesium zentral in vier Pyrrolringen gebunden. Nur mittels Salzsäure des Magens kann der Organismus Magnesium herauslösen.

Die gesenkte Darmdurchblutung bei Stress senkt die Resorption, starkes Schwitzen durch Sport oder bei körperlicher Schwäche steigern wiederum die Verluste. Medikamentös verstärken Medikamente gegen Asthma, chronisch-obstruktive Bronchitis den Sympathicusstress, damit Elektrolytverluste renal bei reduzierter intestinaler Resorption.

Dosierung

Für Natrium und Kalium je 600 mg pro Tag, für Zink 15 bis 30 mg pro Tag. Pyruvatordination als Ca-Pyruvat zu je 300 mg, 3x täglich vor den Mahlzeiten.

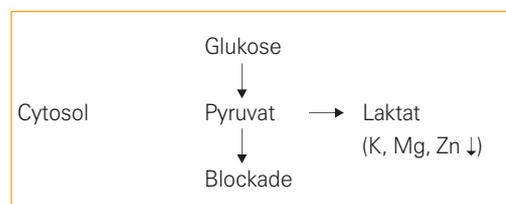


Abb. 1 Bei Pyruvatblockade entsteht am Pyruvat Laktat. Als Folge steigen K-, Mg-, Zinkverluste.

Metabolite der Glykolyse

Entscheidungsparameter beruhen auf den Laborwerten M1- und M2-Pyruvatkinase, Pyruvatdehydrogenase, Pyruvatdehydrogenase-Kinase und -phosphate. Als essentielle Cofaktoren benötigt die Pyruvatdehydrogenase Vitamin B1 (Thiamin) und Alpha-Liponsäure (Thioctsäure) sowie die Aminosäuren Alanin, Cystein, Glycin, Serin und Threonin zur Pyruvatbildung (5). Zu beachten sind hemmende Faktoren der Pyruvatdehydrogenase wie Vitamin B6, Statine, Stresshormone (Übersicht: Kuklinski, B) (13).

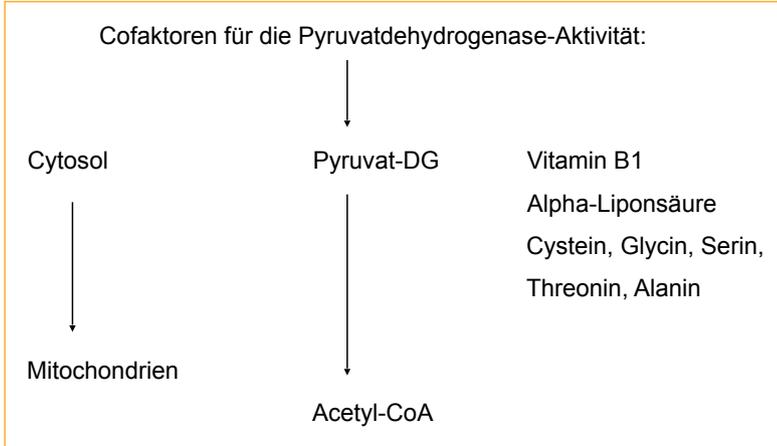


Abb. 2

Bei Laboranalysen ist der Anteil der Patienten mit niedrigen Pyruvatspiegeln recht hoch. Sie benötigen dann besonders die o. g. glukoplastischen Aminosäuren. Es können auch Aminosäurengemische in einer Dosis von ein bis zwei Gramm täglich gegeben werden.

Diabetiker Typ I und II verlieren Vitamin B1 über den Urin. Damit ist die Vitamin-B1-Bedarfsdeckung ständig erforderlich. Ohne Vitamin B1 steigt ansonsten der Blutzucker, da der mitochondriale Abfluss gestört ist. Probatorisch können Vitamin B1 und Thioctsäure bei Diabetes II und beginnendem Typ I gegeben werden. Der Blutzuckerspiegel kann sich völlig normalisieren, wie folgende Beispiele zeigen:

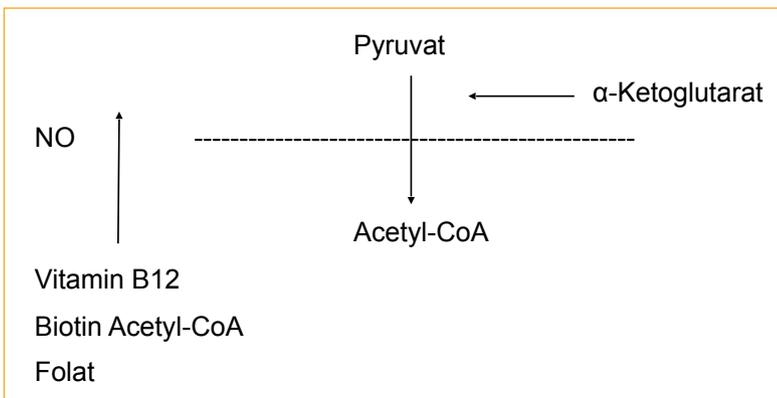


Abb. 3

Patient S., B., geb. 1955

Diabetes mellitus Typ I seit 2014

- Therapie: Novo-Rapid-Insulin
- Ab August 2017: Vitamin B1 (Benfotiamin) 2x 300 mg, Alpha-Liponsäure 100 mg
- ab November 2017 Hypoglykämien
- Insulin abgesetzt
- bis Juni 2018 Blutzucker nüchtern und postprandial zwischen 4 bis 6 mmol, auch nach Kuchen und Eisbecher

Pat. W., F., geb. 1963

Diabetes mellitus Typ II

- Therapie seit 2016: Metformin, Simvastatin, Iso-
prolol
- Ab Februar 2018: Benfotiamin 2x50 mg, α-Liponsäure á 100 mg: 2x1 pro Woche, α-Ketoglutarat á 300 mg: 1x1 früh
- Ab Mai 2018: Metformin, β-Blocker und Statin abgesetzt, Blutzucker < 6,5 mmol/l
- Normale Blut-, Thiaminkonzentrationen können zu Fehlschlüssen führen.

Bei chronischem Erschöpfungssyndrom war unter Gabe von 1,5 bis 2 g Vitamin B1 (Benfotiamin) schlagartig die geistig-mentale Leistungsfähigkeit wieder vorhanden und die physische Erschöpfung verschwunden. Das Vitamin B1 hat folglich den Pyruvatmetabolismus beeinflusst („mehr Sprit durch den Vergaser in den Motor“). Dieser Hochdosisversuch klappt nicht bei allen Patienten, sie fühlen sich überdreht und aufgepeitscht. Dann muss die Dosis wieder reduziert werden. Der Versuch sollte bei allen chronischen Müdigkeits-, Erschöpfungszuständen mit Brain fog (Nebel im Hirn) versucht werden, zumal er keine pathologischen Nebenwirkungen aufweist.

Nitrosativer Stress

NO hemmt die Pyruvatdehydrogenase, FeS-Enzyme des Zitratzyklus und der mitochondrialen Atmungskette. Ständig erhöhte NO-Konzentrationen in der Ausatemungsluft, hohes Citrullin im Urin und hohes Nitrotyrosin weisen hierauf hin. NO aktiviert die Pyruvatdehydrogenase-Kinase. Sie lagert an PDG-Phosphat an und hemmt damit die PDG-Oxidation (Abb. 3).

NO blockiert die Pyruvatoxidation. NO wird durch Vitamin B12 gesenkt, adjuvant sind Biotin und Folsäure erforderlich. Alpha-Ketoglutarat ist ein Enzym im Zitratzyklus. Es steht zwischen Oxalsukzinat (Tricarbonsäure) und Succinyl-CoA (Dikarbonensäure-CoA). Für die Abspaltung von CO2 benötigt das Enzym Alpha-Liponsäure und Thiamin (Vitamin B1). Es ist quasi identisch mit der Pyruvatdehydrogenase, nur dass

Alpha-Ketoglutarat nicht durch Phosphorylierung inaktiviert werden kann.

Dosierung von Alpha-Ketoglutarat

Das Pulver 2x 300 mg vor dem Essen.

Es gelingt damit eine Senkung erhöhter NSE-Werte. Nervenzellen nutzen Glukose. Reicht sie nicht aus, werden Neuronen geschädigt. Sie verlieren das Enzym neuronenspezifische Enolase an das Blut. Es steigt hier an.

Bei Dauergebrauch von Vitamin B12 bevorzugen wir Hydroxo-, Methyl- oder Adenosylcobalamin statt Cyanocobalamin. Zyan muss über das Glutathionsystem (GSH) abgebaut werden, das ohnehin bei CFS-Patienten defizitär vorliegt. Bei zu niedrigen GSH-Werten sind Cystein und Vitamin B2 (Riboflavin) nötig, ebenso bei zu hohem oxidiertem GSH. Riboflavin ist Cofaktor der Glutathionreduktase. Oxidiertes GSH wird rückreduziert (Spareffekt). Oxidiertes GSH geht ansonsten biliär verloren.

Dosierung von Vitamin B12

In der Regel 500 µg früh plus 5 mg Biotin und 0,4 mg Folsäure. Die Methylgruppenübertragung erfordert als Cofaktoren Methionin, Vitamin B6 und Folsäure.

Unter B12 steigt der Biotinbedarf. Dessen Defizite lösen Haarausfall und splitternde Fingernägel aus. Ist dies der Fall, muss Biotin in Mengen von 10 mg/Tag eingenommen werden. Das Wechselspiel Vitamin B12 und Biotin hängt mit dem Abbau ungeradzahligter Fettsäuren zusammen. Deren β-Oxidation liefert als Endprodukt Propionyl-CoA, die β-Oxidation geradzahligter Fettsäuren das Acetyl-CoA. Propionyl-CoA wird biotinabhängig zu Methylmalonyl-CoA karboxyliert (ATP-abhängiger CO₂-Einbau). Die Umgruppierung am C-2-Atom durch eine Mutase benötigt Vitamin B12 als Cofaktor. Es entsteht Succinyl-CoA, das in den Zitratzyklus einfließt.

Bei Defiziten an Vitamin B12 wird Methylmalonsäure im Urin ausgeschieden. Es ist ein empfindlicherer Parameter als der B12-Serumwert.

Wir und andere Ärzte bemerkten mit Beginn des Jahres 2018, dass es nach Laborumstellung der Mms-Messung im Urin keine pathologisch hohen Werte als Hinweis auf einen B12-Mangel mehr gibt. Selbst bei Vitamin-B12-Serumwerten < 200 pg/ml sind die Mms-Werte im Urin völlig normal. Es erhebt sich die Frage, wer hat aus welchen Gründen die Messmethoden derart verändert, dass es keine pathologisch hohen Mms-Werte mehr gibt oder geben darf?

Klinische Symptome bestimmen die Dosis und Dosierungsintervalle für Vitamin B12. Bei narkoseähnlichem Tiefschlaf, Apnoe, massivem Schnarchen, morgendlichem gerädert sein, Brain fog, Inappetenz, langer

Anlaufzeit, vor allem aber: „Alles-tut-weh-Syndrom“ empfiehlt sich, zusätzlich vor der Nachtruhe Vitamin B12 in einer Dosis von 500, 1.000 oder 2.000 bis 3.000 Mikrogramm zusammen mit Vitamin B1 (50 – 100 mg und mehr) einzunehmen. Die Betroffenen bilden ja nachts zu viel NO. Dieses muss abgefangen werden. Nehmen Gesunde abends Vitamin B12 ein, werden sie lange wach liegen. Die zum Einschlafen nötige NO-Bildung wird abgefangen.

Die massiven morgendlichen Symptome beruhen auf mitochondrial ausgelöstem nitrosativem und oxidativem Stress, der sich nachts aufschaukelt. Es sind NO-induziert:

- Hemmung der oxidativen Phosphorylierung
- gesenkte ATP-Synthese
- Laktatanstieg
- Oxidation von Metaboliten wie Vitamin C, E, Coenzym Q10, ω3-Polyenfettsäuren

Die Säuerung beruht auf einem Protonenüberschuss, nicht auf einer Laktazidose. Puffersubstanzen sind weniger wirksam als hochdosiertes Vitamin B1 [7].

Manche Patienten spritzen sich zwei bis drei Wochen 3.000 bis 5.000 µg Vitamin B12, um aus dieser Schmerzsituation, dem s. g. Fibromyalgie-Syndrom, herauszukommen (Fibromyalgie ist keine psychosomatische Störung, sondern eine Mitochondriopathie!).

Herzjagen, -extraschläge, Blutdruckanstiege, erhöhter Ruhepuls erfordern als Antistresskombination Kalium, Magnesium, Vitamin C, Coenzym Q10 und Taurin.

Bei Refluxkrankheit wissen Betroffene ihre B12-Intervalle selbst zu regeln. Ein-, zwei- oder dreimal pro Woche 500 oder 1.000 µg, nach Senkung der NO-Bildung nur noch ein- bis zweimal monatlich.

Bedenken gegen die B12-Dosierungen wegen der möglichen Quecksilbermethylierung sind unbegründet. Hg liegt im Organismus als Hg-Selenid vor und ist untoxisch und nicht reagibel. Trotzdem empfehlen wir die B12-Dosierung nach dem Prinzip „so viel als nötig“ zu dosieren, und zwar der Epigenetik wegen. Der Methylierungsgrad der DNS bestimmt, ob ein Gen abgelesen werden kann oder nicht.

Methylgruppenspende sind Cholin, Betain und Methionin. Die Übertragung erfolgt durch Vitamin B12 und Folsäure. Zu starke Methylierung hemmt aber auch die Wirkung diverser Metabolite, z. B. kann eine Übermethylierung des Tumorsuppressor-Gens P53 theoretisch das Krebsrisiko steigern.

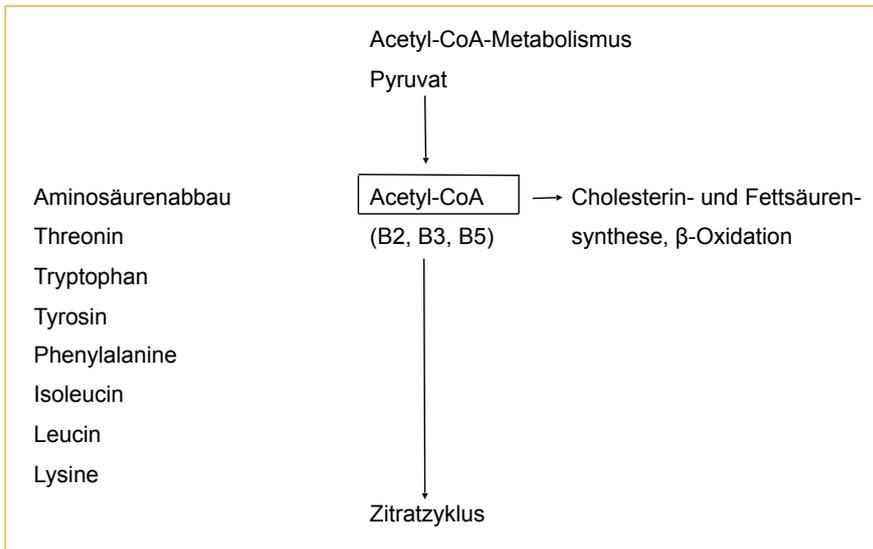


Abb. 4

Der wichtigste CH₃-Hemmer ist Bisphenol A. Damit sind wir wieder bei der Umweltmedizin. Bisphenol A findet sich als Weichmacher in Plasteflaschen, Innenbeschichtungen von Lebensmittelkonservendosen, Beschichtungen von Pfannen, bügelfreier Wäsche, schmutzabweisenden Substanzen in Teppichen, kratz- und trittfesten Böden, Möbel-, Fliesenreinigern. Sie wirken wie Prästrogene, also feminisierend. Heranwachsende Burschen, Männer verlieren ihre maskulinen Eigenschaften, Entscheidungsfreude, sie sind Jeinsager, brauchen ein Leben lang zur Selbstfindung, vor allem aber sinkt die Zahl fertiler Spermien. Seit Jahren ist dieser Trend erkennbar. Wer fertil bleiben will, meide Getränke aus Plasteflaschen und Dosen-gerichte! Bisphenole hemmen die Genmethylierung und begünstigen die Krebsentstehung, die Uterus-Myome- und Endometriose-Entwicklung. Chronischer Energiemangel steigert die Stressempfindlichkeit gegen Stressoren, die für Gesunde Bagatellen sind. Sie äußert sich in erhöhtem Ruhepuls, Tachykardie-Attacken, Extrasystolien, Fahrigkeit. Ist ein hinteres sympathisches Zervikalsyndrom ausgeschlossen, sind Supplemente aus Kalium, Magnesium, Vitamin C, Taurin und Omega-3-Fettsäuren als Docosahexaen (C22:6, ω3) und -pentaensäuren (C22:5, ω3) und evtl. γ-Tocopherole günstig.

Der Organismus kann keine fünf- und sechsfach ungesättigten Fettsäuren bilden. Die Desaturasen sind hierzu nicht in der Lage. Omega-3-Fettsäuren wie im Leinöl sind ungeeignet, o. g. Fettsäuren zu bilden. Sie sind im Hochseefisch und in Algen enthalten. Omega-3-Fettsäuren dienen nicht als Energieträger, sondern sind Bestandteile der Membranphospholipide und Präkursoren der Leukotriene und Prostanoiden.

Diese hochungesättigten Fettsäuren sind hochempfindlich gegen Oxidation (Radikal). Als Bestandteile der inneren Mitochondrienmembran sind sie am Elektronentransport beteiligt.

Tierische Fette wie Öl- und Palmitinfettsäuren sind die nötigen Energielieferanten. Immer wieder finden wir Patienten, die wegen der „Gefährlichkeit“ von tierischen Fetten auf pflanzliche ω3-Fettsäuren umstellen. Fettarme Kost ist die Hauptursache des Pyruvatmangels.

Der Organismus ist gezwungen, aus Glukose verstärkt Fett zu synthetisieren, Pyruvat sinkt. Es sind Folgen eines 50-jährigen wissenschaftlich belegten Holzweges über die Gefährlichkeit des Cholesterins und der tierischen Fette [11, 19, 34]. Cholesterin ist ein wirksames Antioxidans und schützt Membran-Polyen-fettsäuren vor einer Oxidation [27].

Etappe des Metabolismus

Metabolisierung des Acetyl-CoA. Zu seiner Bildung sind Vitamin B2, B3 und B5 nötig. Es nimmt eine Zentralstellung im Kohlenhydratabbau, der Fettsäuresynthese, β-Oxidation und Cholesterinsynthese ein. Acetyl-CoA kann in den Zitratzyklus münden. Die ketogenen Aminosäuren Tryptophan, Threonin, Tyrosin, Phenylalanin, Isoleucin, Leucin und Lysin können an der Synthese teilhaben.

Vitamin B2 in einer Dosierung von 200 mg/Tag, Panthenol von 100 bis 500 mg und Nikotinsäureamid von 2- bis 3-mal 100 mg sind ausreichend. Zu viel Nikotinsäureamid hemmt ansonsten den Zuckerstoffwechsel. Vitamin B2 verfärbt den Urin gelb (Abb. 4).

Zitratzyklus

Die Messung der Metabolite des Krebszyklus erfolgt im Urin. Gleichzeitig kann hieraus auch Laktat, Pyruvat, Citrullin und Methylmalonsäure gemessen werden.

Essentielle Cofaktoren sind Magnesium, Vitamin B3, B2, B6, Magnesium, Aminosäuren wie Phenylalanin, Tyrosin, Methionin, Valin, Isoleucin, Threonin, Arginin, Histidin fließen an unterschiedlichen Stellen in den Zitratzyklus ein.

Im Urin messbar sind:

- Laktat, Pyruvat
- Ziträt, Aconitat, Oxoglutarat
- Malat, Fumerat, Succinat

Es gibt Resultate mit sehr geringen Urinkonzentrationen, die wie eine Mangelernährung wirken. Hier sind Aminosäuren indiziert, z. B. Trinkgelatine oder Aminoplus(R)-Präparate und tierische Fette.

Ist im Urin Alpha-Ketoglutarat erhöht, ist es wegen des Verlustes zu substituieren.

Mitochondriale Aktivität

Die mitochondrialen Aktivitätsmessungen aus Spezialblut (Blutröhrchen müssen im Labor angefordert

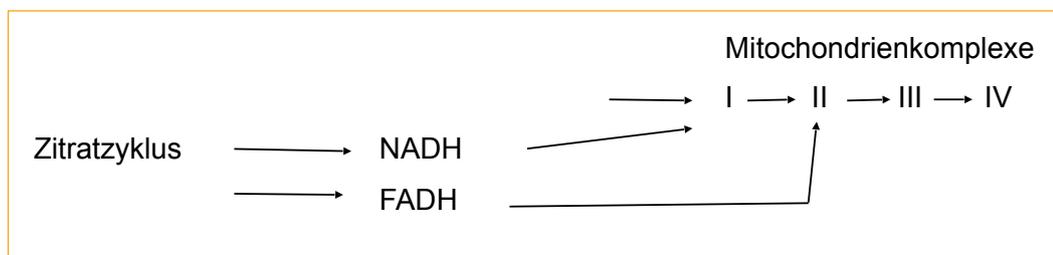


Abb. 5 Einfließen von NADH und FADH in die Mitochondrien

werden) differenzieren in gesunde, reversibel und irreversibel geschädigte Mitochondrien. Sie bestätigen die Diagnose und sind für die Verlaufsbeurteilung geeignet.

Aus dem Zitratzyklus gelangen zwei Wasserstoffdonatoren in die Mitochondrien, das NADH und FADH. NADH ist der H⁺-Donator im Komplex I, FADH umgeht den Komplex I und mündet gleich im Komplex II. Hieraus ergibt sich eine Praxisrelevanz.

Der mt-Komplex ist von allen der empfindlichste [26]. Werden 20% seiner Aktivität geschädigt, zeigt sich dies in einer reduzierten ATP-Synthese. Bei den übrigen Komplexen müssen über 60% geschädigt sein, ehe dies sich hemmend auf die Synthese an ATP auswirkt. Schädigungen des mt-Komplexes I können auslösen:

- Biocide, Mykocide
- Schwermetalle
- Antibiotika, Statine, Psychopharmaka, Infektionen, Impfungen, Dysstress u. a.

Klinisch ist ein plötzlicher Leistungseinbruch verdächtig, zunehmende Erschöpfung, Müdigkeit und Durchschlafstörungen bei bisherigem Wohlbefinden. Hieraus ergibt sich auch, die wichtige chronologische Anamnese zu erheben. Es geht um das „W“-Fragenprinzip: Wann aufgetreten, welche Ursachen, was verschlimmerte, was besserte die Symptome, welche Medikamente, welche Begleitsymptome, wie lange, welche Intensität, welcher Verlauf usw.

Bei derartigen Ereignissen sind 200 mg Riboflavin oder Riboflavinphosphat für Kinder, 2- bis 3-mal 200 mg für Erwachsene erforderlich. Zusätzlich Ubiquinol bis zu einem Blutwert von über 2,5 mg/l, 2 g Docosahexaen- und Pentaensäuren und nach Bedarf Mn, Cystein, Vitamin C, Selen. Es kann auch NADH in einer Dosis von 3x200 mg versucht werden.

Patientenbeispiel

Frau S., 37 Jahre alt, arbeitete gern und mit Freude im Flughafenservice-Bereich. Wegen Flohbefalles ihrer Wohnung bestellte sie einen Kammerjäger. Auf Nachfragen über eingesetzte Mittel beruhigte er sie: „Alles zugelassene, naturidentische Mittel“. Einige Tage

später setzte ein massives CFS-Syndrom bei der Patientin ein. Zum Einsatz kam Retonin, ein Chrysanthemenderivat. Seine schädigende Wirkung kann durch Coenzym Q10 verhindert werden, und zwar vor! Rote noneinwirkung. Die Patientin und nachfolgende Ärzte wussten dies nicht. Eine effektive Therapie wurde durch MDK- und sonstige Gutachter über Monate durch psychosomatische Diagnosen blockiert.

Hieraus folgt, vor Einnahme von Antibiotika, Psychopharmaka, vor Impfungen, vor oder bei chronisch psychisch-physischen Belastungen vorbeugend auch Q10 als Ubiquinol zum Schutz des mt-I-Komplexes einzunehmen.

Defekte der mitochondrialen Atmungskette gehen mit Erschöpfung, häufigen Myopathien einher. Hierzu zählen auch die klassischen Mitochondriopathien wie Leigh-MELAS, MERRF, Kearns-Syndrome und Leber's hereditäre optische Neuropathie u. a. Eine Diagnose gelingt nur durch eine Muskelbiopsie. Wir drängen auf deren Durchführung bei vital bedrohlichen Fehlentscheidungen durch Gutachter, die biochemische Befunde aus Unkenntnis heraus missachten, eine völlige Arbeitsfähigkeit bescheinigen, obwohl Betroffene kaum noch vegetieren können. Leider sich auch bei Muskelbiopsien fehlerhafte Urteile möglich. Sind keine „ragged red fibers“ nachweisbar, lautet das Urteil „keine Mitochondriopathie“. Es handelt sich um rötlich gefärbte (Trichromfarbig) pathologische Mitochondrien, die strangartig in der Zelle vorliegen. Diese Aussage ist falsch. Ein fehlender Nachweis spricht nie gegen eine derartige Schädigung. Parakristalline Einschlüsse weisen auf mt-Störungen hin. Es handelt sich um auskristallisierte Kreatinkinase.

Weiterhin erfolgt die Aktivitätsmessung des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes nur bei Kindern. Neuere Forschungen haben aber gerade dessen Insuffizienz bei CFS-Patienten nachgewiesen [12].

Chronische zelluläre Energiedefizite sind empfindlich auf Ca⁺⁺-Einstrom, da die Energie für Ca-ATPasen nicht ausreicht. Coenzym Q10 und Taurin sind neben den Mitochondrien die wichtigsten Ca-Fänger. Ihre Einnahme kann die schwere Symptomatik bessern.

Vorsicht vor massiven hochdosierten Mikronährstoffen. Polyenfettsäuren in einem oxidativen Stress zu geben, heizt die Lipidperoxidation an. Zink hemmt die Aconitase im Zitratzyklus, die Therapie einer leichten Hypothyreose kann tödlich enden. Schilddrüsenhormone sind mitochondriale Peitschen. Wenn der Organismus die Hormonspiegel senkt, strebt er einen langsameren Metabolismus mit dem Ziel an, möglichst lange zu leben. Analoges trifft auf Eisen zu. Bei Infektionen oder chronischen Entzündungen ist es kontraindiziert. Frauen mit Fe-Mangel, Hypermenorrhoeen reagieren auf Eisen mit Anstieg der Tumormarker. Schlussfolgerung: nicht alle defizitären Parameter müssen korrigiert werden. Dies betrifft besonders die Therapie der amyotrophen Lateralsklerose und der übrigen Mitochondriopathien. Wird durch Supplementation metabolisch „Gas gegeben“, verschlechtert sich das Krankheitsbild. Engmaschige Ammoniakkontrollen sind unbedingt erforderlich. Ansteigende Werte signalisieren iatrogene Schädigungen und verlangen eine Therapiekorrektur. Nach Therapiebeginn ist NH3 alle zwei Wochen aus EDTA-Blut zu bestimmen.

Patientenbeispiel: Patient Q., H., geb. 1967, Defizit im mt-Komplex I

Seit 2006 zunehmend generalisierte Muskelschmerzen und Erschöpfung. In der Jugend Migräne auslösbar durch Hunger, Stress. 2003 Halbseitenlähmung rechtes Gesicht. Unter Ergometerbelastung Laktatanstieg auf knapp 6.000 µmol/l.

Enzymatisch fand sich in der Muskulatur eine deutlich erniedrigte Komplex-I-Aktivität. Positive Wirkungen zeigten Biotin, Ubiquinol, D-Ribose, Alpha-Liponsäure, Vitamin B12.

Patientenbeispiel: Patient L., U., geb. 1988, mitochondriale Defizite I und IV

Als Kleinkind Antibiosen wegen Mittelohrentzündungen. In der Schulzeit Langschläfer und morgendliche Inappetenz. Gierattacken auf Süßes (Sofortverzehr von zwei großen Tafeln Schokolade á 600 g). Blutdruck damals unter 100 Torr, stets hoher Ruhepuls, Herzjagensattacken „wie verrückt“. Im Sport keine

Kraft, vor Schwäche hingeschlagen. Bei Wandertagen mit der Schulklasse Übelkeit, Erbrechen, „Bummel-letzer“. Vermied in der Schule Treppensteigen, z.B. bei Klassenwechsel, blieb während der Schulpause im Klassenraum. Ab 10. Lebensjahr fast täglich Kopfschmerzen mit Emesis und Übelkeit. Ab Jugendzeit absolute Alkoholintoleranz.

Labor

Nach körperlicher Belastung Pyruvatanstieg von 1,9 auf 9,4 mg/l (3,6 – 5,9). Im Normbereich blieben NH3, CK, Myoglobin, Laktat

Im Urin fand sich erhöhtes Laktat von 61,4 mg/g Crea. (Norm < 41). Taurin im Serum war mit 0,4 mg/dl erniedrigt (0,6 – 3,4). Marginal niedrig lagen Vitamin B1, Alpha-Liponsäure, pathologisch niedrig lag Pyruvat im Serum.

Die Muskelbiopsie ergab Defizite der mt-Komplexe I- und IV-Aktivität. Der PDH-Komplex wurde leider nicht bestimmt.

Derzeitige Therapie

- Riboflavin á 200 mg
- NADH á 20 mg
- Aminoplus basic®
- Alpha-Ketoglutarat
- Vitamin B1, Alpha-Liponsäure
- Coenzyme Q10

Therapiesäulen bei/nach exzessiven Sportbelastungen

Der Trend zu in- und extensiven sportlichen Belastungen steigt. Die Teilnahme bei Großstadt-Marathonläufen, Triathlonkämpfen steigt. Viele Teilnehmer verschleudern dabei ihre mitochondrialen Reserven. Die Quittung erhalten sie ab der zweiten Lebenshälfte.

In Ruhe entstehen aus ca. 3% des Sauerstoffes Superoxid-Radikale (O₂[•]). Bei sportlichen Belastungen steigen sie auf 50% an [13]. Sie werden durch Superoxiddismutasen zu Wasserstoffperoxid dismutiert (H₂O₂). In den Mitochondrien ist die Mn-haltige SOD-2 aktiv. Die Cu/Zn-SOD wirkt im Zytoplasma, aber auch an der äußeren Mitochondrienmembran.

H₂O₂ wird durch die Selenhaltige Glutathionperoxidase (GPx) und die Glutathion-S-Transferasen (GST α, ω, μ, Theta, Zi) entgiftet.

Fehlen in dieser Kette Mikronährstoffe wie Mn, Cu, Zn, Glutathion und Selen, treten toxische Radikalschäden auf.

Die Sachlage wird komplizierter durch Defizite im Stresshormonabbau. Stresshormone sind für hohe geistig-körperliche Leistungen zuständig. Die Entgiftungsaktivitäten unter der weißen Bevölkerung zeigt die Tab. 1 (Angaben in Prozent der Bevölkerung).

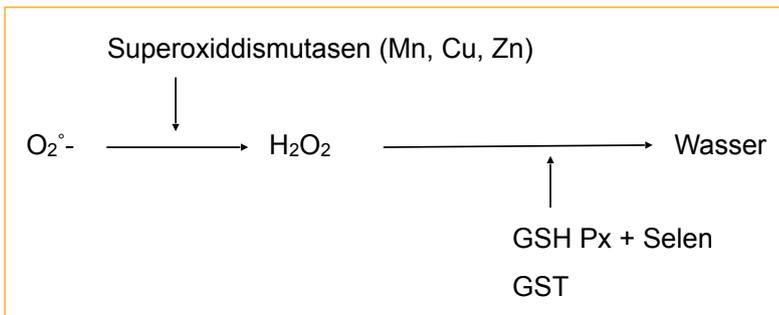


Abb. 5 Verlauf der Entgiftung von Superoxid O₂[•]

	SOD-2	COMT	MAO (Monoaminoxidase)
Wildtyp	20	20	keine Daten bekannt
eingeschränkt	50	50	keine Daten bekannt
keine	20	20	keine Daten bekannt

Tab. 1

Hieraus folgt, ein Fünftel der Bevölkerung kann Stresshormone nur sehr verzögert abbauen. Sie steigen zu hoch und wirken zu lange. Der Ruhepuls ist erhöht und korreliert mit erhöhter Mortalität [36]. Die Hälfte der Bevölkerung hat auch einen zu langsamen Abbau. Nur ein Fünftel metabolisiert sie schnell (= Wildtyp). Hohe Stresshormonspiegel gehen mit schneller Auffassung einher. Die Personen lesen schnell, lernen schnell Gedichte und Fremdsprachen. Da auch Östrogene über den COMT-Weg abgebaut werden, ist das Risiko für Brustkrebs bei fehlender COMT erhöht.

Insgesamt sollten drei Viertel der Bevölkerung sich nur moderat belasten [30, 33]. Bewegen und schwitzen ja, aber nicht mehr, kein Laien- oder Spitzensportler kennt seine Werte. Langläufer nehmen Q10 und Ibuprofen gegen Schmerzen ein. Letzteres schädigt Mitochondrien, Herz und Nieren. CFS und Herztodesfälle sind damit erklärbar. Die Lebenserwartung sinkt, da Telomere sich an den Chromosomenenden schneller verkürzen [26]. Protektiv dagegen wirken Fasten und Kalorienrestriktion [26]. Der wirksamste mitochondriale Schutz ist Bewegung an frischer Luft, keine Völlerei und ab und zu Fastenphasen. Hunger aktiviert Sirtuine. Wer Sport nicht lassen kann, benötigt Q10 zur Aufrechterhaltung der ATP-Synthese [29].

Sportliche Überaktivität beschleunigt die Arteriosklerose des Herzens, nicht der peripheren Gefäße [16]. Ein ehemaliger Weltmeister in einer Ausdauersportart joggte nach Beendigung der Karriere täglich bis 20 km und fuhr intensiv lange Strecken mit dem Rad. Er entwickelte eine isolierte Koronarsklerose und erhielt inzwischen den 7. Stent. Die Cholesterinwerte liegen bei 200 mg/dl. Nach wie vor ist er von der protektiven Wirkung des Ausdauersportes überzeugt. Dabei zeigte die prospektive Copenhagen-Studie über 10 Jahre: lebensverlängernd wirkt nur moderates Jogging-Tempo von 3-mal 30 Minuten pro Woche [30]. Dauerstress ist die schlimmste Noxe für den Organismus [2, 14, 15].

Erschöpfungszustände mit Muskelschmerzen finden sich auch bei Stoffwechselbesonderheiten, die beachtet werden müssen:

- das McArdle-Syndrom [25]
- das MAD (Myoadenylal-Desaminase-Mangel-syndrom) [17]

Beide Erkrankungen sind auch Mitochondriopathien, spielen sich aber außerhalb der mitochondrialen Atmungskette ab.

Das McArdle-Syndrom ist erkennbar an pathologisch erhöhten Werten der:

- Kreatinkinase
- Myoglobin
- Ammoniak, besonders in Ruhe und nach Belastung

Die Therapie besteht in Logi-Kost und Kreatinmonohydrat. Beim MAD-Syndrom ist durch Belastung kein NH₃-Anstieg auslösbar. In der Muskelbiopsie sind die Typ-II-Muskelfasern reduziert. Es sind die schnellen, glykolytisch arbeitenden Fasern. Die Therapie beruht auf Gabe von D-Ribose zur Aktivierung der Adeninsynthese.

Patientenbeispiel

Die 1974 geborene Patientin arbeitete als Buchhalterin. Ihre Mutter und Großmutter waren stets müde und kaputt. Auch ihre Schwester hatte einen hohen Schlafbedarf. Im Vorschulalter wurden oft Antibiotika wegen rezidivierender Atemwegsinfekte verordnet. Während der Schulzeit kam sie früh nur schwer aus dem Bett, Appetit auf ein Frühstück hatte sie nicht. In der Schule war sie für Latein und andere romanische Sprachen sehr begabt, Gedichte behielt sie nach einmaligem Durchlesen. Im Unterricht war sie sehr stressempfindlich. Bei psychischen Bagatelbelastungen wurde sie fahrig, vergesslich und tachykard. An Wandertagen mit der Schulklasse war sie stets die Bummelletzte. Im Schulsport fehlte die Kraft beim Geräteturnen, Sprint auf 80 bis 100 m war fürchterlich, sie war „grottenschlecht“ (Glykolyse gestört). Im Langlauf erreichte sie die Note 1 und nahm an Wettbewerben teil (Dauerbelastungen benötigen Fettsäuren).

Ab 2008 zunehmend Muskelschwäche, maximale Gehbelastung 10 Minuten, danach Zwangspausen wegen Muskelzittern und -schwäche. Zweimalige stationäre psychosomatische Behandlungen bis zu 7 Wochen.

Die Muskelbiopsie im Juni 2017 ergab eine Typ-II-Fasertrophie und eine fehlende MAD-Aktivität. Molekulargenetisch war eine homozygote Mutation im AMPD1-Gen nachweisbar.

Therapeutisch wurde der Patientin tägliches Radfahren vorgeschlagen. Außerdem möge sie sich im Internet über Therapiemöglichkeiten informieren. Wir verordneten:

- D-Ribose
- Vitamin B12, flankiert durch Biotin und Folsäure
- Benfotiamin mit Alpha-Liponsäure
- glukoplastische Aminosäuren und Ubiquinol

Patientenbeispiel McArdle-Syndrom

Bei dem 49-jährigen Herrn K. ist seit Jahren eine pathologisch hohe Kreatinkinase (CK) bekannt. Er leidet an chronischer Müdigkeit. Nach einer 30-minütigen Gehstrecke muss er wegen Muskelschmerzen und -schwäche pausieren. Nach körperlicher Belastung steigen CK, Myoglobin und NH₃ in pathologisch hohe Bereiche.

Therapie

Kreatinmonohydrat 3 bis 5 Gramm
kohlenhydratarme Kost
Coenzym Q10 als Ubiquinol

Das McArdle-Syndrom kommt bei 1 bis 2 auf 1.000 Personen vor.

Die Grundprinzipien der mitochondrialen Therapie sind bei den meisten Krankheiten gleich. Egal ob es sich um Diabetes mellitus II [31], metabolisches Syndrom, Glaukom, chronisch degenerative Nervenerkrankungen [32] oder Herzinsuffizienz u. ä. handelt (23). Organspezifische Besonderheiten müssen beachtet werden. Beispielsweise Azidose bei Herzinsuffizienz [6]. Das Myokard benötigt täglich 6 kg ATP. Energiequellen sind Glukose, Laktat, Ketone, Fett- und Aminosäuren. Bei Insuffizienz sinkt die oxidative Kapazität pro Muskelmasse bis auf 50 %.

Hauptursache ist die metabolische Azidose. Sie entsteht nicht durch Laktatstau, sondern durch Protonenretention. Eine wichtige Protonenquelle ist die ATP-Hydrolyse. Wird ATP unter anaeroben Bedingungen resynthetisiert, können Protonen nicht reutilisiert werden. Stresshormone beschleunigen wiederum die aerobe Glykolyse. Über stimulierte Na⁺/K⁺-ATPasen werden APP und Protonen freigesetzt. Diese Mechanismen sind in fast allen Organen gleich.

Die gravierendste Auswirkung des mitochondrialen Energiedefizites ist die hohe sympathicotone Stressaktivität [Bieger, W. P., Kersten, W.].

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski
Wielandstraße 7
18055 Rostock | Deutschland
T +49 (0)381.490 74 70

Literatur

- [1] Agrawal, R., Gomez-Pinilla, F.: Metabolic syndrome¹ in the brain: deficiency in omega-3 fatty acid exacerbates dysfunctions in insulin receptor signalling and cognition. *J Physiol.* (2012) 2485–99
- [2] Bieger, W. P.: Stress Neurochemie: Was können wir messen? *OM & Ernährung* 162 (2018) F17–F26
- [3] Cheung, K. S., Chan, E. W., Wong, AYS. et al.: Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut* 67 (2018) 2.835
- [4] de Vega, W. C., Vernon, S. D., McGowan, P. O.: DNA methylation modifications associated with chronic fatigue syndrome. *Plos One* August 2014, 9, e104757
- [5] Fluge, Ø, Mella, O., Bruland, O. et al.: Metabolische Profilierung verweist auf beeinträchtigte Pyruvatdehydrogenasefunktion bei myalgischer Enzephalopathie/chronischem Erschöpfungssyndrom. *CFS/ME-Forum* 4 (2017) 26–44
- [6] Fürstenwirth, H.: Rethinking Heart Failure. *Cardiol. Res.* 3 (2012) 243–257
- [7] Godo, S., Yoshida, Y., Fujita, M.: The Dramatic Recovery of a Patient with Biguanide-associated Severe Lactic Acidosis Following Thiamine Supplementation. *Int. Med.* 10 (2016) 455–459
- [8] Gomm, W., von Holt, K., Thomé, F.: Association of Proton Pump Inhibitors with Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* (2016) 410–416
- [9] Curfman, G: Risks of Statin Therapy in Older Adults. *JAMA Intern Med.* 2017 Jul 1;177(7):966. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1457
- [10] Hagl, S., Kocher, A., Schiborr, C.: Curcumin micelles improve mitochondrial function in neuronal PC12 cells and brains of NMRI mice - Impact on bioavailability. *J. Neurochem. Int.* 2015 234–242
- [11] Han, B. H., Sutin, D., Williamson, J. D. et al.: Effect of Statin Treatment vs Usual Care on Primary Cardiovascular Prevention Among Older Adults: The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* (2017) 955–965
- [12] Kuklinski, B.: Pyruvatdehydrogenase-Kinase – ein Schlüsselenzym zum Verständnis von CFS, Multiorganerkrankungen und Krebs. *OM & Ernährung* 149 (2014) F6–F14
- [13] Kuklinski, B.: Extremsport und mitochondrialer Enzym polymorphismus. *OM & Ernährung* 151 (2015)F6–F10
- [14] Kersten, W.: Fibromyalgie-Syndrom. *Raum & Zeit* 175 (2012) 16–22
- [15] Kersten, W.: Das Fibromyalgie-Syndrom – die neurobiologische Unfähigkeit zur Entspannung. *CFS/ME-Forum* 38 (2015) 24–27
- [16] Laddu, D. R., Rana, J. S., Murillo, R. et al.: 25-Year Physical Activity Trajectories and Development of Subclinical Coronary Artery Disease as Measured by Coronary Artery Calcium: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Mayo Clin. Proc.* (2017) 1.660–1.670

- [17] Lim, L., Palayer, M., Bruneau A. et al.: Myoadenylate deaminase deficiency: a frequent cause of muscle pain A case detected by exercise testing. *Ann. Biol. Chem.* 1 (2017) 445–449
- [18] Liu, L. P., Cheng, K., Ning, M. A. et al.: Association between peripheral blood cells mitochondrial DNA content and severity of coronary heart disease. *Atherosclerosis.* (2017)105–110
- [19] Mammen, A. L.: Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *N. Engl. J. Med.* 18 (2016) 664–669
- [20] Matt, K., Burger, K., Gebhard, D., Bergemann, J.: Influence of calorie reduction on DNA repair capacity of human peripheral blood mononuclear cells. *Mech Ageing Dev.* (2016) 24–9
- [21] Mansour, S. G., Verma, G., Pata, R. W. et al.: Kidney Injury and Repair Biomarkers in Marathon Runners. *Am J Kidney Dis.* (2017) 252–261
- [22] Moreno-Fernández, A. M., Cordero, M. D., Garrido-Maraver, J. et al.: Oral treatment with amitriptyline induces coenzyme Q deficiency and oxidative stress in psychiatric patients. *J Psychiatr Res.* 2012 Mar;46(3):34–5
- [23] Mortensen, S. A., Rosenfeldt, F., Kumar, A. et al.: The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail.* (2014) 641–649
- [24] Muraki, I., Imamura, F., Manson, J. E. et al.: Fruit consumption and risk of type 2 diabetes: results from three prospective longitudinal cohort studies. *Brit. Med. J.* 347 (2013)
- [25] Noury, J. B., Zagnoli, F., Carré, J. L. et al.: Exercise testing-based algorithms to diagnose McArdle disease and MAD defects. *Acta Neurol Scand.* 2018 May 10. doi: 10.1111/ane.12957
- [26] Paradies, G., Petrosillo, G., Pistolesse, M. et al.: Reactive oxygen species affect mitochondrial electron transport complex I activity through oxidative cardiolipin damage. *Gene* 286 (2002) 134–141
- [27] Parasassi, T., Giusti, A. M., Raimondi, M. et al.: Cholesterol protects the phospholipid bilayer from oxidative damage. *Free Radical Biol. Med.* 49 (1995) 511–516
- [28] Riley, M. S., Nicholls, D. P., Cooper, C. B.: Cardiopulmonary Exercise Testing and Metabolic Myopathies. *Ann Am Thorac Soc.* (2017) S129–S139
- [29] Schniertshauer, D., Müller, S., Mayr, Sonntag, T., Gebhard, D., Bergemann, J.: Accelerated Regeneration of ATP Level after Irradiation in Human Skin Fibroblasts by Coenzyme Q10. *Photochem Photobiol.* (2016) 488–494
- [30] Schnohr, P., O’Keefe, J. H., Marott, J. L. et al.: Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 65 (2015) 411–419
- [31] Sivitz, Wl., Yorek, M. A.: Mitochondrial dysfunction in diabetes: from molecular mechanisms to functional significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* (2010) 537–577
- [32] Spindler, M., Beal, M. F., Henchcliffe C.: Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* (2009) 597–610
- [33] Tahir, E., Starekova, J., Muellerleile, K. et al.: Myocardial Fibrosis in Competitive Triathletes Detected by Contrast-Enhanced CMR Correlates With Exercise-Induced Hypertension and Competition History. *JACC Cardiovasc Imaging.* (2017) Dec 8. pii: S1936-878X(17)30981-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.09.016.
- [34] Wagstaff, L. R., Mitton, M. W., Arvik, B. M. et al.: Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy.* (2003) 871–880
- [35] Xie, Y., Bowe, B., Li, T. et al.: Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* (2017) Jul 4;7(6):e015735. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015735.
- [36] Zhang, D., Wang, W., Li, F. et al.: Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: a meta-analysis. *CMAJ.* (2016)188(15):E384-E392. Epub 2016 Aug 22