

Aus der Medizinischen Universitäts-und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin III  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel

**Einfluss von Ubichinon und Cerivastatin auf die  
Endothelfunktion der *Arteria brachialis***

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Anne Gabriele Pieper  
aus  
Tübingen  
2004**

Dekan: Professor Dr. C. D. Clausen  
1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Schröder  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Miller

## Lebenslauf

**Name:** Anne Gabriele Pieper  
**Geburtstag:** 12.03.1977  
**Geburtsort:** Tübingen  
**Staatsangehörigkeit:** deutsch  
**Familienstand:** ledig

**Schulbesuch:**  
1983-1987: Grundschule Haigerloch  
1987-1993: Progymnasium Haigerloch  
1993-1996: Allgemeines Gymnasium Hechingen  
Juni 1996: Abitur

**Studium:**  
Oktober 1996-November 2003: Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
  
10. September 1998: Physikum  
21. September 1999: 1.Staatsexamen  
21. Juni 2000: Amerikanisches Examen 1.Teil  
10. April 2002: 2.Staatsexamen  
Oktober 2002-August 2003: Praktisches Jahr am Centre Hospitalier Universitaire de Fort-de-France, Frankreich und in der Kreisklinik Hechingen  
  
12. November 2003: 3.Staatsexamen

**Auslandsfamulaturen:**  
März/April 1999: Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA  
September/Oktober 1999: Sloan Memorial Cancer Center, NYC, USA  
November 1999: New York University, NYC, USA  
März 2001: Sanatorium Dr.Schenk, Schruns, Österreich  
April/Mai 2001: Clinique de Traumatologie, Nancy, Frankreich

Haigerloch im Januar 2004

---

(Anne Pieper)

## **Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. S. Schröder, Abt. Innere Medizin III, Medizinische Universitätsklinik Tübingen für die Überlassung des Themas.

Seine ständige Diskussionsbereitschaft sowie die prompten und klar formulierten Anleitungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Dr. Axel Küttner danke ich für seine freundliche und hilfreiche Betreuung während den Patientenuntersuchungen.

Bei Herrn Dr. C. Meisner vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung bedanke ich mich für seine Beratung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Reinhold Müller danke ich für die unendlich vielen Tips bei der Durchführung dieser Arbeit.

Meinen Eltern Dipl. päd. Angelika Pieper und Dr. med. Werner Pieper bin ich für die jahrelange Unterstützung sehr dankbar. Sie haben mir sehr viel ermöglicht.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
1.1	Koronare Herzkrankheit (KHK).....	9
1.2	Pathogenese der Atherosklerose.....	9
1.3	Endothel.....	12
1.4	Endotheliale Dysfunktion.....	17
1.5	Fettstoffwechselstörungen.....	19
1.6	Atherosklerosediagnostik .....	19
1.6.1	Invasive Methoden zur Messung der koronaren Endothelfunktion .....	19
1.6.2	Invasive Meßmethoden der peripheren Endothelfunktion.....	20
1.6.3	Nicht-invasive Meßmethoden der peripheren Endothelfunktion.....	20
1.6.4	Messung der endothelunabhängigen peripheren Vasodilatation.....	20
1.7	Korrelation zwischen peripherer endothelialer Dysfunktion und Koronarer Herzkrankheit (KHK) .....	21
1.8	Vorhersage einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) mit Hilfe der nicht-invasiven Messung der <i>Arteria brachialis</i> .....	21
1.9	Ziel der Studie .....	22
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>23</b>
2.1	Studienpopulation.....	23
2.1.1	Rekrutierung der Probanden .....	23
2.1.2	Einschlusskriterien .....	23
2.1.3	Ausschlusskriterien .....	23
2.2	Studienmedikation.....	24
2.2.1	Coenzym Q10 (Ubichinon).....	24
2.2.2	Cerivastatin (Lipobay <sup>TM</sup> ) .....	27
2.2.3	Nitroglycerin .....	28
2.2.4	Dokumentation der Prüfmuster .....	29
2.3	Messung des Lumendiameters der <i>Arteria brachialis</i> .....	29
2.4	Studiendesign .....	30
2.5	Randomisierungsliste .....	33
2.6	Studienbedingte Untersuchungen.....	35
2.6.1	Aufnahmeuntersuchung .....	35

2.6.2	Ruhemessung .....	35
2.6.3	Endothelabhängige Vasodilatation .....	35
2.6.4	Endothelunabhängige Vasodilatation .....	36
2.6.5	Blutentnahme .....	36
2.7	Auswertung der erhobenen Daten .....	37
2.7.1	Flussinduzierte Vasodilatation (FMD%) und Nitroglycerin-induzierte Vasodilatation (NTG%) .....	37
2.7.2	Bestimmung der Coenzym Q10/Cerivastatin-Serumspiegel .....	37
2.7.3	Sicherheitslaborparameter .....	37
2.7.4	Erfassung der Compliance .....	37
2.8	Statistik .....	38
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>39</b>
3.1	Bestimmung der endothelialen Dysfunktion im Patientenkollektiv .....	39
3.2	Verlauf der Coenzym Q10/Cerivastatin-Spiegel zur Bestimmung der Effektivität der Auswaschphasen .....	42
3.2.1	Coenzym Q10-Serumspiegel .....	42
3.2.2	Cerivastatin-Serumspiegel .....	46
3.2.3	Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%) .....	49
3.2.4	Nitroglycerin - induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation (NTG%) ..	51
3.3	Einfluss der Medikation auf die Endothelfunktion .....	55
3.3.1	Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%) .....	55
3.3.2	Nitroglycerin induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation (NTG%) .....	56
3.4	Einfluss der Medikation auf die Laborparameter .....	56
3.4.1	Lipidwerte .....	56
3.4.1.1	Gesamt-Cholesterin .....	56
3.4.1.2	Lipoproteine hoher Dichte (HDL)-Cholesterin .....	59
3.4.1.3	Lipoproteine niedriger Dichte (LDL)-Cholesterin .....	59
3.4.1.4	Triglyceride .....	61
3.4.1.5	Lipoprotein(a) (Lp(a)) .....	61
3.4.2	Veränderungen der Lipidparameter .....	64
3.4.3	Sicherheitslaborparameter .....	64
3.4.4	Erfassung der Compliance .....	67

3.5	Einfluss der Cerivastatin-Gabe auf den Coenzym Q10-Spiegel .....	67
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>69</b>
4.1	Coenzym Q10.....	69
4.1.1	Flußinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%) und Nitroglycerin-induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation (NTG%) .....	69
4.1.2	Lipoproteine niedriger Dichte (LDL)-Cholesterin-Spiegel .....	71
4.1.3	Coenzym Q10-Serumspiegel .....	72
4.1.4	Antioxidantien.....	72
4.1.5	LDL-Cholesterin-Oxidation.....	73
4.1.6	Oxidative Phosphorylierung .....	75
4.1.7	Atheromveränderung unter Coenzym Q10 .....	75
4.1.8	Klinische Bedeutung.....	76
4.2	Cerivastatin (Lipobay <sup>TM</sup> ).....	77
4.2.1	Flussinduzierte Vasodilatation (FMD%), Nitroglycerin-induzierte Vasodilatation (NTG%) und Lipide.....	77
4.2.2	Coenzym Q10-Spiegel .....	79
4.2.3	Antioxidative Wirkung der Statine .....	80
4.2.4	Direkter antiatherosklerotischer Statin-Effekt .....	80
4.2.5	Klinischer Bezug.....	81
4.3	Kombination von Cerivastatin mit Coenzym Q10 .....	82
4.4	Effektivität der Auswaschphasen .....	83
4.5	Methodenkritik .....	85
4.5.1	Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%) .....	85
4.5.2	Nitroglycerin-induzierte Vasodilatation (NTG%) .....	87
4.5.3	Limitationen der Studie.....	88
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>91</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>97</b>

## Liste der Abkürzungen

AA	Arachidonsäure
ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin umwandelndes Enzym)
Ach	Acetylcholin
ADP	Adenosindiphosphat
Ado	Adenosin
Ag	Agonist
A I	Angiotensin I
A II	Angiotensin II
ATP	Adenosintriphosphat
Bk	Bradykinin
BMI	Body Mass Index (Größe-Gewichts-Index)
CaM	Calmodulin
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
COX	Zyklooxygenase
ED	Endotheliale Dysfunktion
EDRF	Endothelial-derived relaxing factor (endothelialer Relaxationsfaktor)
EDHF	Endothelial-derived hyperpolarizing factor (endothelialer Hyperpolarisationsfaktor)
EDGF	Endothelial-derived growth factor (endothelialer Wachstumsfaktor)
EKG	Elektrokardiogramm
FMD%	Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation angegeben als prozentuale Veränderung des Lumendiameters während reaktiver Hyperämie im Verhältnis zum Ruhediameter (100%)
FGF	Fibroblast growth factor (Wachstumsfaktor für Fibroblasten)
GOT	Glutamat-oxalacetat-transaminase
GPT	Glutamat-pyruvat-transaminase
GTP	Guanosintriphosphat
HbA <sub>1c</sub>	Glykosyliertes Hämoglobin.
5-HAT	Serotonin
IaP	Vasoinaktive Peptide

KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LD	Lumendiameter
NA	Noradrenalin
NO	Freies Radikal des Stickstoffmonoxids
NTG%	Glyceroltrinitrat-induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation angegeben als prozentuale Veränderung des Lumendiameters im Verhältnis zum Ruhediameter (100%)
PAI	Plasminogenaktivator-Inhibitor
PG	Prostazyklin
PDGF	Platelet derived growth factor (von Thrombozyten gebildeter Wachstumsfaktor)
PLA2	Phospholipase A2
R	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
RR	Blutdruck nach Riva Rocci
ROC	Receiver operate curve
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
TGF	Transforming growth factor (umwandelnder Wachstumsfaktor)
VCAM	Vascular cell adhesion molecule (an Gefäßzellen bindende Adhäsionsmoleküle)

## LISTE DER ABBILDUNGEN

Abb. 1: Endotheliale Dysfunktion.....	10
Abb. 2: Rupturierte Plaque einer Koronararterie .....	11
Abb. 3: Wandaufbau der Blutgefäße.....	12
Abb. 4: Regulatorische Funktion des Endothels .....	14
Abb. 5: Vom Endothel gebildete vasoaktive Substanzen.....	16
Abb. 6: Gestörte Endothelfunktion bei Hyperlipidämie und Atherosklerose .....	18
Abb. 7: Strukturformel von Coenzym Q10 .....	24
Abb. 8: Bedeutung von Coenzym Q10 und NADH/H <sup>+</sup> für die ATP-Produktion .....	25
Abb. 9: Tocopherol induzierte Oxidation .....	26
Abb. 10: Wirkung der Statine auf die Cholesterinbiosynthese .....	28
Abb. 11: Durchmesser der <i>Arteria brachialis</i> im B-Mode .....	30
Abb. 12: Endothelialer L-Arginin-Stickstoffmonoxidstoffwechsel.....	36
Abb. 13: Quantile der Coenzym Q10-Serumspiegel bezogen auf Medikamentenphasen.....	44
Abb. 14: Verlauf der Coenzym Q10-Serumspiegel für alle 25 Patienten.....	45
Abb. 15: Quantile der Cerivastatin-Serumspiegel bezogen auf Medikamentenphasen.....	47
Abb. 16: Verlauf der Cerivastatin-Serumspiegel für alle 25 Patienten.....	48
Abb. 17: FMD% bezogen auf die Medikamentenphasen.....	50
Abb. 18: FMD% im Verlauf aller 25 Patienten.....	51
Abb. 19: NTG% bezogen auf die Medikamentenphasen.....	53
Abb. 20: Verlauf der NTG% für alle 25 Patienten.....	53
Abb. 21: FMD%, NTG%, Coenzym Q10 und Cerivastatin-Serumspiegel bezogen auf die Medikamentenphasen.....	54
Abb. 22: Gesamt-Cholesterin-Quantile bezogen auf Medikation .....	58
Abb. 23: LDL-Cholesterin-Quantile bezogen auf Medikation .....	61
Abb. 24: Lp(a)-Quantile bezogen auf Medikation .....	63
Abb. 25: Verlauf von Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin unter Medikation .....	64

Abb. 26: Coenzym Q10-Serumspiegel-Quantile unter dem Einfluss der Medikation .....	68
Abb. 27: Verlauf des Coenzym Q10-Serumspiegels unter Cerivastatin- Behandlung für alle 25 Patienten .....	68
Abb. 28: Antiatherosklerotische Wirkung von Statinen .....	81

## **LISTE DER TABELLEN**

Tab. 1: Klinische Charakteristika .....	40
Tab. 2: Basismedikation unter Studienteilnahme .....	40
Tab. 3: Risikofaktoren .....	41
Tab. 4: Lipide.....	41
Tab. 5: Coenzym Q10 - Serumspiegel.....	42
Tab. 6: Cerivastatin-Serumspiegel bezogen auf Medikamentenphasen .....	46
Tab. 7: FMD% in bezug auf die Medikamentenphasen .....	49
Tab. 8: NTG% in bezug auf die Medikamentenphasen.....	52
Tab. 9: FMD% bezogen auf Medikation .....	55
Tab. 10: NTG% bezogen auf Medikation.....	56
Tab. 11: Gesamt-Cholesterin-Serumwerte bezogen auf Medikation .....	57
Tab. 12: HDL-Cholesterin-Serumwerte bezogen auf Medikation .....	59
Tab. 13: LDL-Cholesterin-Serumspiegel bezogen auf Medikation .....	60
Tab. 14: Triglycerid-Serumspiegel bezogen auf Medikation .....	61
Tab. 15: Lp(a)-Serumspiegel bezogen auf Medikation .....	62
Tab. 16: Sicherheitslaborparameter bezogen auf Medikation .....	66



# 1 Einleitung

## 1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die Koronare Herzerkrankung (KHK) ist nach wie vor die Haupttodesursache in den westlichen Industrienationen. Nach den aktuellen Angaben des statistischen Bundesamtes starben in Deutschland im Jahre 2001 mehr als 255.000 Menschen an Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems etwa die Hälfte aller Todesfälle in Deutschland. Dabei bildet die ischämische Herzkrankheit, im wesentlichen Herzinfarkt und *Angina pectoris*, den überwiegenden Anteil kardial bedingter Sterbefälle. Der akute Myokardinfarkt ist die häufigste Einzeltodesursache (75).

Üppiges Leben mit reichlicher Ernährung und wenig körperlicher Bewegung beschreibt auch schon für Virchow den Risikopatient artherosklerotisch bedingter Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Seitdem hat eine Vielzahl epidemiologischer Studien den Einfluss eines ungesunden Lebensstils auf das Risiko, eine KHK zu erleiden bestätigt. Dennoch ist die Atherosklerose eine Massenerscheinung, basierend auf mindestens zwei wesentlichen Ursachen: Die Lebenserwartung ist allgemein gestiegen, sodass mehr Menschen- trotz eines späteren Manifestationsalters, insbesondere auch Frauen- ein Alter erreichen, das die Entwicklung von Atherosklerose erlaubt und Komplikationen manifest werden lässt. Parallel dazu hat sich die wirtschaftliche Lage verbessert. Weniger körperliche Anstrengung insbesondere aufgrund der Automatisierung im Arbeitsprozess ist notwendig. Gleichzeitig ist die Ernährung kalorien- und fettreicher geworden. In den westlichen Industrieländern zeichnet sie sich durch ein breites Angebot an Lebensmitteln tierischer Herkunft aus. Diese durch den Lebensstil bedingten Faktoren spielen eine entscheidende Rolle für die Ausbildung artherosklerotischer Gefäßleiden, wobei jedoch die genetische Prädisposition die Grundlage für die individuelle Ausprägung darstellt (103).

## 1.2 Pathogenese der Atherosklerose

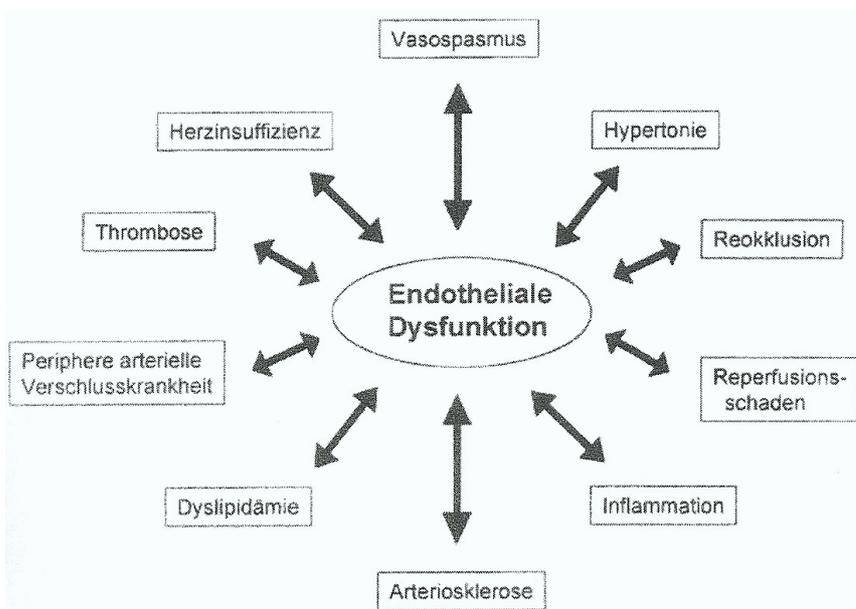
Die Entstehung der Atherosklerose stellt einen komplexen Prozess dar. Einer zunächst noch mäßigen, lockeren Fetteinlagerung folgt eine Verdichtung der Fettmassen (sog. Atherombildung) mit möglichem Einriss der Intima. Aus diesem Intima-Einriss kann sich im Verlauf ein ulcusähnlicher Defekt entwickeln, dem sich ein Blutgerinnsel aufla-

gert. Bei noch weitreichenderen Defekten mit breiter Freilegung des Atheroms können sich großräumigere Blutgerinnsel der Gefäßwand anlegen.

Die für die Pathogenese der Atherosklerose bedeutsamsten Hypothesen stammen von Virchow und Ross. Virchow beschreibt in seiner Lipidhypothese den Beginn der Atherosklerose als Wechselwirkung zwischen Blutfetten mit Zellen und Gewebe der Arterienwand. Nach der Response to injury-„verletzungsbedingte Antwort“-Hypothese von Ross wird eine Verletzung des Gefäßendothels und daraus ausgelöste Kaskaden interzellulärer Reaktionen aller an der Läsion beteiligten Zellen in den Mittelpunkt gestellt (70). Dabei unterstreicht er die Bedeutung der endothelialen Dysfunktion als Frühform der Atherosklerose.

Als funktionell, messtechnisch erfassbare Vorstufe der Atherosklerose ist die endotheliale Dysfunktion in der letzten Dekade zum Gegenstand intensiver Untersuchungen geworden (13;27;69). Die endothelabhängige Vasodilatation wird durch einen vom Endothel gebildeten Wachstumsfaktor (Endothelium Derived Relaxing Factor (NO)) vermittelt und kann durch viele Faktoren negativ beeinflusst werden:

### Abbildung 1: Endotheliale Dysfunktion



Die Endotheliale Dysfunktion spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese vieler kardiovaskulärer Erkrankungen. Störungen der Endothelfunktion können entweder primär oder sekundär auftreten, sodass sich komplexe Wechselwirkungen mit den endothelialen Regulationsvorgängen ergeben. Internist 2000, 41:355-362, Springer-Verlag

Neben den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wird auch die Hyperhomöozystinämie, Alkoholabusus, Sklerodermie und die Herzinsuffizienz mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert. Andererseits kann eine gestörte Endothelfunktion durch Acetylsalicylsäure, Rotwein, Vitamin C, Vitamin E, Arginin, Östradiol, Hydroxymethyl-Glutaryl-CoenzymA-(HMG-CoA)-Reduktasehemmer, Antithrombin 1 (AT1)-Blocker, Diabetestherapie mit Troglitazon und Ausdauertraining verbessert werden. Noch bevor sich morphologische Veränderungen zeigen, lassen sich bereits reversible Störungen der Endothelfunktion nachweisen. Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit sind klinische Endpunkte, denen eine längere Vorphase angefangen mit der Endothelschädigung (Response to injury-Hypothese) bis hin zur Entwicklung atherosklerotischer Plaques und deren Progression vorangeht (Abb. 2).

**Abbildung 2: Rupturierte Plaque einer Koronararterie**



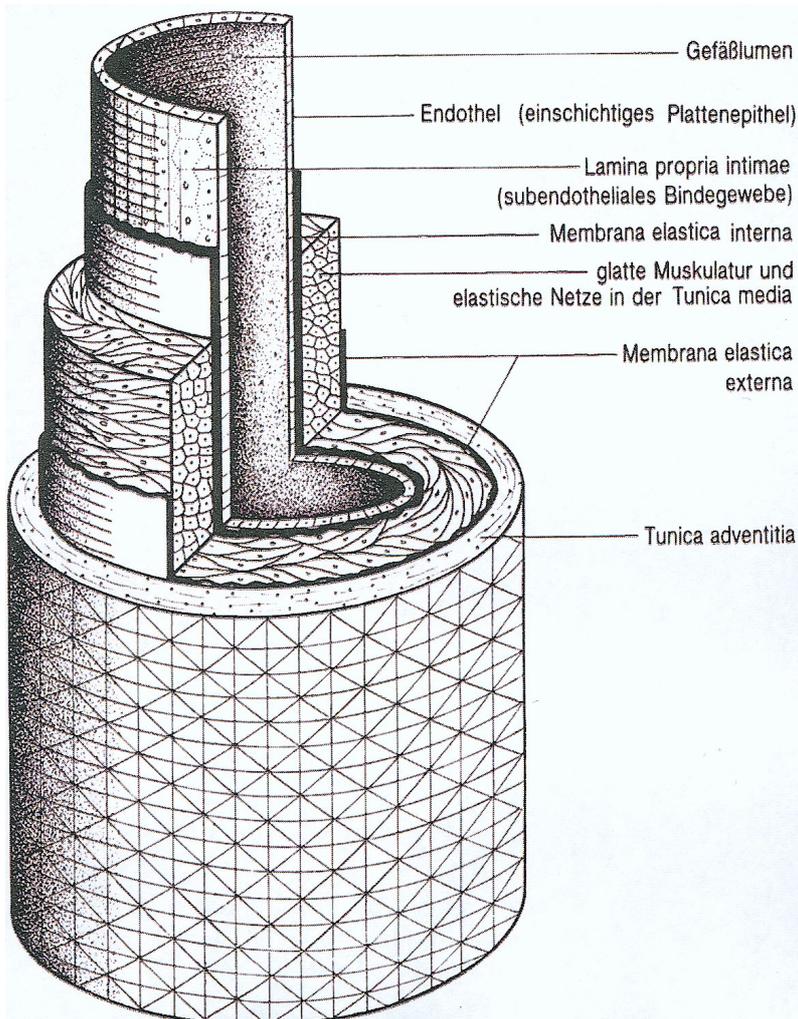
CardioVasc 2001;1(4):34-36

### 1.3 Endothel

Der typische Wandaufbau der Blutgefäße besteht aus 3 Schichten: Adventitia, Media und Intima.

Abb. 3 zeigt schematisch den Wandaufbau der Blutgefäße. Arterien besitzen aufgrund der stärkeren Druckverhältnissen eine kräftigere Media und dichter gelagerte Muskelfasern als Venen.

**Abbildung 3: Wandaufbau der Blutgefäße**



Histologie, 3. Auflage 2000, Deutscher Ärzte Verlag

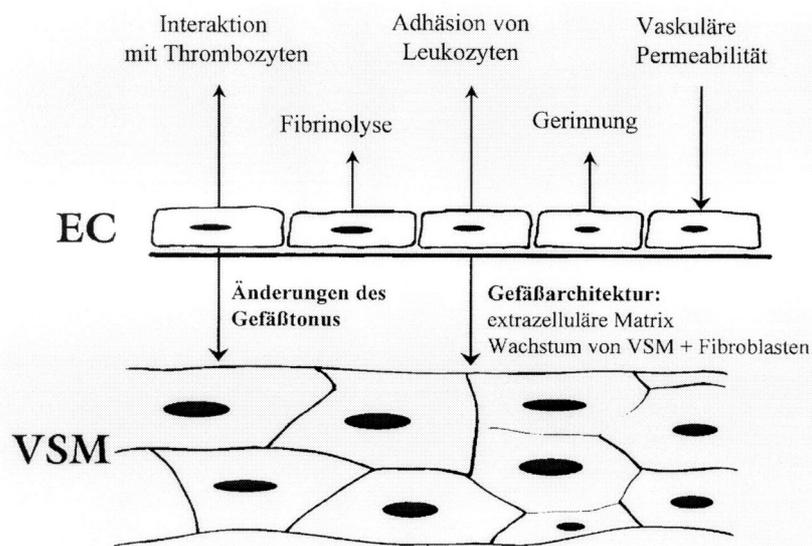
Die Intima wird von einer einschichtigen Lage von spindelförmigen, flachen Endothelzellen mit ihrer zugehörigen Basalmembran und dem subendothelialen Bindegewebe gebildet. Die Endothelzellen sind bei genügend hohen Scherkräften stromlinienförmig in Richtung des Blutflusses ausgerichtet. Der große Kern sowie die zahlreichen Zellorganellen der 50-150 µm großen Zellen weisen auf eine hohe Stoffwechselaktivität hin (21).

Noch vor 20 Jahren wurde dem Endothel eine rein passive Barrierefunktion zwischen Blut und Gewebe zugeschrieben, das von kleinmolekularen Substanzen passiert werden konnte, und das die Diffusion von Makromolekülen verhinderte.

Heute wird das Endothel mit einer Gesamtmasse von ca. 1,8 kg, einer Oberfläche von mehr als 700 m<sup>2</sup> und einer Zellzahl von ca. 1 Billion Zellen als disseminiertes Organ mit endokriner und parakriner Funktion angesehen (21). Daraus folgernd kann das Endothel als größte Hormondrüse des menschlichen Körpers bezeichnet werden. Durch seine strategische Lage zwischen dem zirkulierenden Blut und den Gefäßzellen haben die Endothelzellen ideale Voraussetzungen, die vaskuläre Homöostase über zahlreiche Stoffwechselwege zu regulieren.

Auf die Stimulation durch verschiedene Hormone, Neurotransmitter oder die von Thrombozyten produzierten Substanzen sowie auf hämodynamische Einflüsse reagiert das Endothel mit der Bildung und der Modulation verschiedener vasoaktiver Substanzen. Außer der Regulierung des Gefäßtonus und der Gefäßstruktur beeinflussen die Substanzen auch die Produktion von Wachstumsfaktoren, die Regulierung von thrombotischen und fibrinolytischen Eigenschaften, vermitteln Entzündungs- und Immunmechanismen, regulieren Leukozyten- und Thrombozytenadhäsion an der Endotheloberfläche, modulieren die Lipidoxidation und regulieren die vaskuläre Permeabilität (33;57;71;93) (**Abb. 4**).

**Abbildung 4: Regulatorische Funktion des Endothels**



Regulatorische Aufgaben des vaskulären Endothels, welche für die Aufrechterhaltung der Funktion und Architektur der Gefäßwand wesentlich sind (EC: Endothelzelle, VSM: Glatte Gefäßmuskelzelle). Internist 1999, 40: 1300-1307, Springer Verlag

Die Hauptfunktion des Endothels ist die Regulierung des basalen Gefäßtonus. Die Endothelzelle kann als Mechanotransducer von Stromstärke auf Gefäßweite betrachtet werden (53). Sie reagiert auf den Reiz der Scherkräfte des Blutstromes, aber auch auf verschiedene andere Stimuli mit der Produktion vasoaktiver Substanzen.

Ignarro et al. kann 1986 den vom Endothel freigesetzten, kurzlebigen, gefäßrelaxierenden und thrombozytenaggregatorischen Endothelial-derived relaxing factor (EDRF) als das Gas Stickstoffmonoxid (NO) identifizieren (38). Im folgenden Jahr wird die Bildung von NO aus der Aminosäure L-Arginin beschrieben (67).

1990 gelingt die Isolation und immunhistochemische Charakterisierung der NO-Synthase (9), die die NO-Abspaltung von L-Arginin katalysiert.

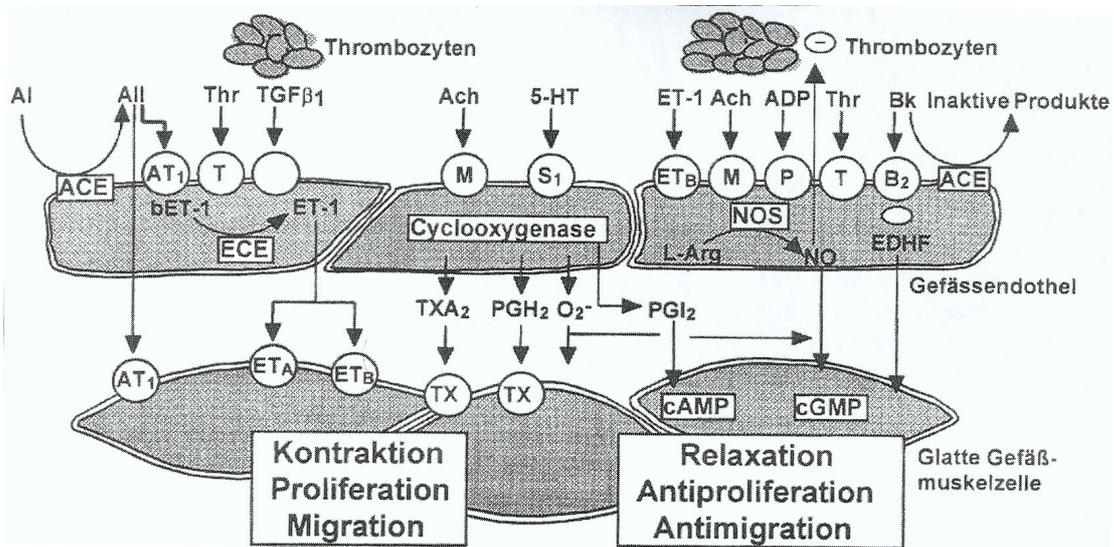
Wichtigstes Zielenzym des Botenstoffes NO ist die in glatten Muskelzellen, Thrombozyten, Monozyten und in unterschiedlichen Parenchymzellen nachgewiesene lösliche Guanylatzyklase (sGC). Dieses cytosolische Protein katalysiert die Synthese des zur Signalübertragung in humanen Zellverbänden weit verbreiteten Second Messengers zyklisches Guanosinmonophosphat (GMP) aus dem Trinukleotid GTP (6).

Durch den intrazellulären Anstieg an cGMP wird über einen noch nicht ganz geklärten Signaltransduktionsweg die Konzentration des intrazellulären freien Kalziums erniedrigt, was zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen und einer Inaktivierung der Thrombozyten führt (6;58).

Den Hauptreiz zur endothelabhängigen NO-Freisetzung vermittelt die physiologische pulsatile Scherkraft des Blutflusses. Bradykinin, Serotonin, Acetylcholin, Histamin, Thrombin, Endothelin 1, Adenosindiphosphat (ADP), Adenosintriphosphat (ATP), Adrenalin und Noradrenalin (über  $\alpha$ -2 Rezeptoren) stimulieren als wichtigste rezeptorübertragene Substanz die NO-Synthese. Neben NO zählen zu den vasodilatierenden Substanzen außerdem Prostazyklin ( $\text{PGI}_2$ ), Endothelial-derived hyperpolarising factor (EDHF) und Östrogene (54).

Das Endothel synthetisiert unter bestimmten Bedingungen wie z.B. Minderperfusion oder Stress auch vasokonstriktive Substanzen wie Endothelin, Angiotensin II und Arachidonsäuremetaboliten, die zu einer Gefäßverengung führen (53) (**Abb. 5**).

**Abbildung 5: Vom Endothel gebildete vasoaktive Substanzen**



Das Endothel bildet vasodilatierende (rechts) und vasokontrahierende (links) Faktoren. AI/ AII : Angiotensin I/II, ACE: Angiotensin-Converting-Enzym, Ach: Acetylcholin, ADP: Adenosindiphosphat, L-Arg: L-Arginin, Bk: Bradykinin, ECE: Endothelin-Converting-Enzym, EDHF: vom Endothel stammender hyperpolarisierender Faktor, bET: Big-Endothelin, ET: Endothelin, 5-HT: Serotonin, M: muskarinischer Rezeptor, NO: Stickstoffmonooxid, PGH2: Prostaglandin H2, PGI2: Prostazyklin, S1: Serotonin, T: Thrombinrezeptor, TGF1: Transforming Growth Factor Beta1, Thr: Thrombin, TX: Thromboxan-Rezeptor, TXA2: Thromboxan A2. Internist 2000, 41:355-362, Springer-Verlag

#### 1.4 Endotheliale Dysfunktion

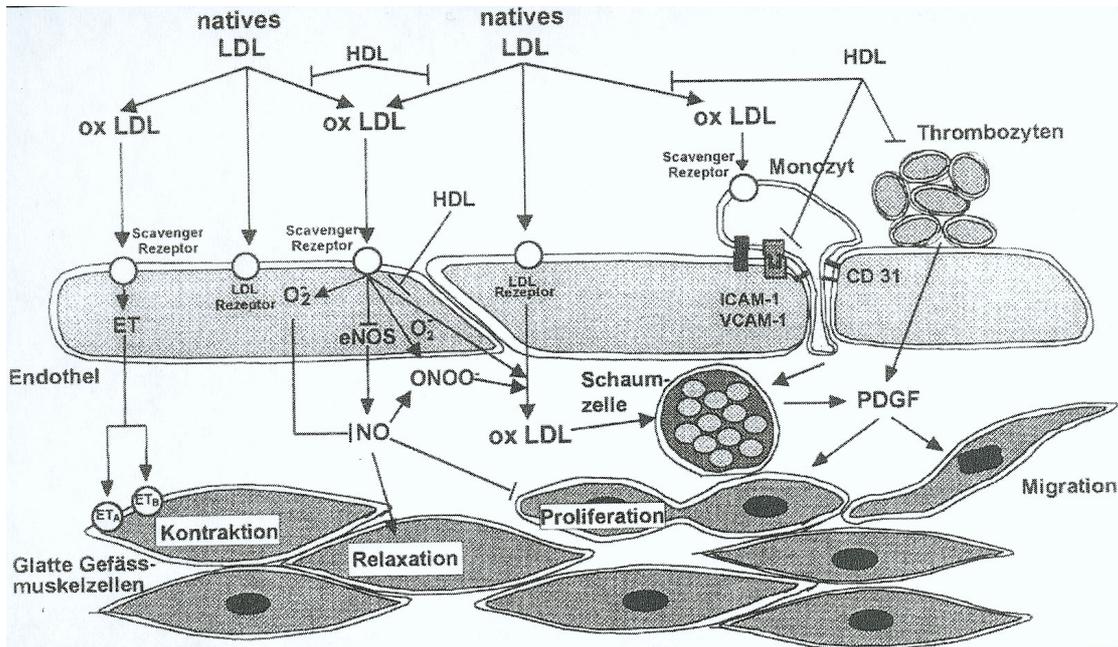
Unter der endothelialen Dysfunktion versteht man eine funktionelle Veränderung des Endothels, die heute als eine frühzeitige, reversible Manifestation der Atherosklerose gilt (53;70;99). Die endotheliale Dysfunktion ist eine generalisierte Erkrankung, die sogar in arteriellen Gefäßen ohne artherosklerotische Veränderungen vorkommt, wie z.B. in der Brachialarterie (61).

Als unbeeinflussbare Risikofaktoren, die zu deren Entstehung beitragen, können Alter, Geschlecht und die familiäre Disposition angesehen werden. Beeinflussbare Risikofaktoren sind Hyperlipidämie, Rauchen, *Diabetes mellitus* und der Hormonstatus.

Es zeigt sich eine eingeschränkte endothelabhängige Vasodilatation (36) verursacht durch die verminderte Produktion oder Inaktivierung von anti-atherogenen Substanzen (99), hauptsächlich von NO (**Abb. 6**).

Erhöhte Cholesterinkonzentrationen im Serum oder gesteigerte Scherkräfte bei Hypertonie führen zu einer Abnahme der endogenen, endothelialen NO-Produktion (EDRF). Die Durchlässigkeit des Endothels nimmt zu, wodurch sich vermehrt Lipide (vorwiegend Lipoproteine mit niedriger Dichte, Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin) in der Intima anreichern. Die durch chronische Stimuli aktivierte Endothelzelle bildet vermehrt sogenannte Adhäsionsproteine auf ihrer Oberfläche aus, die zur Bindung von Monozyten (Makrophagen) an das Endothel und zu deren Einwanderung in die Intima führen. Die Makrophagen wandeln sich durch Aufnahme von LDL-Cholesterin, das in der Folge oxidiert und damit toxisch verändert wird, in sogenannte Schaumzellen um. Gleichzeitig kommt es zu verstärkter Proliferation der glatten Muskelzellen der Media. In Folge des geschädigten und später lückenhaften Endothelzellverbands haften Thrombozyten auf dem subendothelialen Bindegewebe und setzen hochaktive Substanzen frei, die einerseits die Thrombozytenaggregation verstärken, andererseits die glatten Muskelzellen der Media zur weiteren Proliferation stimulieren. Später degenerieren die proliferierten, mit LDL-Cholesterin angereicherten Muskelzellen. Die Läsion wird bindegewebig zur sogenannten fibrösen Plaque umgebaut. Eine Rückbildung der Läsion ist möglich, vor allem wenn die auslösende Noxe eliminiert wird und die Ausdehnung begrenzt ist (72).

**Abbildung 6: Gestörte Endothelfunktion bei Hyperlipidämie und Atherosklerose**



Die wichtigsten Mediatoren sind oxidiertes LDL-Cholesterin, welches durch Aktivierung eines sogenannten „Scavenger“-Rezeptors die Aktivität des L-Arginin-Stickstoffmonooxidstoffwechsels verschlechtert. Die Ursachen sind möglicherweise eine Inaktivierung von Gi-Proteinen, eine verminderte Verfügbarkeit von L-Arginin oder ein vermehrter Abbau von Stickstoffmonoxid (NO) durch Superoxidradikale (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Oxidiertes LDL-Cholesterin stimuliert zusätzlich die Endothelin-Gen-Expression und – Bildung über Proteinkinase C (Pkc). Low Density Lipoprotein (LDL), oxidiertes LDL (ox LDL), High Density Lipoprotein (HDL), NO-Synthase (NOS), Platelet derived growth factor (PDGF), Endothelin (ET) Internist 2000, 41:355-362, Springer-Verlag.

Die wichtigsten Funktionen des EDRF (=NO) sind:

- Regulation des Vasotonus,
- Antiproliferative Wirkung auf Gefäßwandzellen (v.a. auf die glatten Muskelzellen),
- Antithrombotische Wirkung,
- Regulation der vaskulären Homöostase,
- Antiinflammatorische und adhäsive Wirkung,
- Reduzierung der freien Sauerstoffradikale.

Als Zeichen der endothelialen Dysfunktion gelten entsprechend:

Vasokonstriktion, Proliferation von Gefäßzellen (v.a. glatte Muskelzellen), Thrombozytenaktivierung mit pathologischer Gerinnung und Fibrinolyse, Leukozytenadhäsion und LDL-Cholesterin-Oxidation.

Die endotheliale Dysfunktion kann als frühzeitige, reversible Manifestation atherosklerotischer Veränderungen funktioneller Art angesehen werden (54;61;95) bevor morphologische Veränderungen feststellbar sind.

## **1.5 Fettstoffwechselstörungen**

Fehlernährung mit Übergewicht, zu hoher Alkoholkonsum und *Diabetes mellitus* sind die wichtigsten Risikofaktoren für eine krankhafte Erhöhung der Blutfette. Des weiteren können Leberfunktionsstörungen, Schilddrüsenunterfunktionen oder bestimmte Medikamente zur Hypercholesterinämie führen.

Folgen davon können sein: Koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkt, Schlaganfall, Xanthome, Fettleber, Pankreatitis – um nur einige zu nennen.

Man geht davon aus, dass bei mehr als 50% aller Infarktpatienten, die Hypercholesterinämie den wesentlichen, wenn nicht gar den allein verantwortlichen Auslöser für dieses Ereignis darstellt (75). Der Therapie der Hyperlipidämie kommt daher im Sinne der Prävention eine überragende Bedeutung zu. Zur Behandlung sind eine Reihe verschiedener Medikamente verfügbar. Im Laufe der letzten Jahre haben sich die sogenannten „Statine“ als wirksamste Substanzgruppe herauskristallisiert. Statine hemmen das Schlüsselenzym der körpereigenen Cholesterinsynthese, die Hydroxymethylglutaryl-CoenzymA-Reduktase. Unter der Behandlung gelingt es zumeist, die Cholesterinwerte sehr wirksam zu senken. Verschiedene Beobachtungen legen nahe, dass der protektive Effekt von Statinen über ihren Cholesterin senkenden Effekt hinaus durch eine direkt anti-atherosklerotische Wirkung unterstützt wird (94).

## **1.6 Atherosklerosedagnostik**

### **1.6.1 Invasive Methoden zur Messung der koronaren Endothelfunktion**

Furchgott erkennt 1980 die entscheidende Bedeutung des Endothels bei der Vasodilatation auf Acetylcholin an isolierten Kaninchenarterien (27). Im Anschluss an diese

Entdeckung werden Methoden zur Beurteilung der endothelialen Funktionen entwickelt. Durch invasive Studien wird in den Folgejahren bei Patienten mit atherosklerotisch veränderten Koronararterien eine paradoxe Vasokonstriktion auf intrakoronare Acetylcholingabe beschrieben (53). Dieser Verlust der vasodilatierenden Funktion des Endothels lässt sich vor dem Auftreten koronarangiographisch sichtbarer Wandveränderungen feststellen (20). In der aktuellen Atheroskleroseforschung konzentriert man sich daher immer stärker auf frühfunktionelle Veränderungen wie Gefäßtonus und Vasomotorik (37).

### **1.6.2 Invasive Meßmethoden der peripheren Endothelfunktion**

Die teuren und invasiven Meßmethoden der Endothelfunktion sind zur Untersuchung großer Gruppen und wiederholter Studien nicht geeignet. Auch die Messung der peripheren endothelialen Dysfunktion war bis Anfang der 90er Jahre invasiver Natur (12;73;82).

### **1.6.3 Nicht-invasive Meßmethoden der peripheren Endothelfunktion**

Anfang der 90er Jahre werden nicht-invasive Methoden zur Messung der peripheren endothelialen Dysfunktion vorgestellt (16;84). Die flussassoziierte Vasodilatation (FMD%) von oberflächlichen Arterien mittlerer Größe (*Arteria brachialis*, *Arteria radialis*, *Arteria femoralis*) kann mit Hilfe von hochauflösendem Ultraschall als Maß für die endotheliale Funktion dienen (98). Diese Methode wird den Neuerungen der Ultraschalltechnik angepaßt (22;23) und in unserer Studie verwendet.

### **1.6.4 Messung der endothelunabhängigen peripheren Vasodilatation**

Die Veränderung des Gefäßdurchmessers der *Arteria brachialis* nach sublingualer Applikation von 400 µg Nitroglycerin-Spray (Glyceroltrinitrat) im Verhältnis zum Ruhedurchmesser (NTG%) wird mit dem gleichen sonographischen Verfahren bestimmt. Bei der NTG% handelt es sich im Gegensatz zur FMD% um exogen zugeführtes Stickstoffmonoxid (NO), das im Sinne einer endothelunabhängigen peripheren Vasodilatation verstanden werden kann (64).

## **1.7 Korrelation zwischen peripherer endothelialer Dysfunktion und Koronarer Herzkrankheit (KHK)**

Die endotheliale Dysfunktion ist kein lokal begrenzter Prozess, sondern sie tritt wie die systemische Erkrankung Atherosklerose, generalisiert auf. Folgerichtig kann eine positive Korrelation zwischen der peripheren endothelialen Dysfunktion der *Arteria brachialis* und dem Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) gezeigt werden (4;86).

Widersprüchliche Aussagen waren in den neuesten Arbeiten über den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der KHK und dem Ausmaß der endothelialen Dysfunktion zu erkennen. Neunteufl und Kaku et al. 1998 (41; 64) können eine Korrelation erkennen, wohingegen die Ergebnisse von Biegelsen et al. dem widersprechen. Bei Patienten mit Verdacht auf KHK wird in bezug auf die Vorhersage einer KHK die Sensitivität und Spezifität der peripheren endothelialen Dysfunktion (gemessen anhand der FMD%) nicht hinreichend untersucht.

## **1.8 Vorhersage einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) mit Hilfe der nicht-invasiven Messung der *Arteria brachialis***

Ziel der Studie von Schröder et al. 1999 (78) ist es zu untersuchen, ob die Messung der peripheren endothelialen Dysfunktion (ED) auch als Screening-Test für eine Koronare Herzerkrankung (KHK) eingesetzt werden kann.

122 Patienten mit Verdacht auf eine KHK werden in die Studie eingeschlossen. Vor der Erst-Koronarangiographie wird mit hochauflösendem Ultraschall (13MHz) der *Arteria brachialis* in Ruhe, während reaktiver Hyperämie (FMD%) und nach Gabe von Nitroglycerin (NTG%) gemessen.

Bei 101 von 122 Patienten wird angiographisch eine KHK diagnostiziert, 21 Patienten haben unauffällige Koronararterien. Die FMD% ist bei den Patienten mit unauffälligen Koronarien signifikant höher als in der KHK-Gruppe. Hinsichtlich der Vorhersage einer KHK ergibt sich für eine FMD% < 4,5% eine vergleichbare Sensitivität (71,3%) und Spezifität (81%) wie für das Belastungs-EKG (Sensitivität 82,4%, Spezifität 57,1%). Es gibt keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß der ED und dem Schweregrad der KHK.

Folglich erweist sich die Messung der FMD% als Maß für eine endotheliale Dysfunktion als sensitiver und spezifischer Parameter in der Vorhersage einer KHK (4;78).

### **1.9 Ziel der Studie**

In dieser Studie wird der Einfluss von Coenzym Q10 (Ubichinon) und Cerivastatin auf die Endothelfunktion der *Arteria brachialis* untersucht. In mehreren Studien kann bereits der positive Einfluss lipophiler Antioxidantien (z.B. Vitamin E) gezeigt werden. Es ist nachgewiesen, dass eine Oxidation von LDL-Cholesterin nach Applikation von Vitamin E reduziert wird (64).

Klinische Studien liegen in diesem Zusammenhang noch nicht vor, obwohl bekannt ist, dass Coenzym Q10 ein potentes Antioxidanz ist (106). Unter einer Statintherapie jedoch wird Coenzym Q10 vermindert synthetisiert, dem Körper stehen folglich weniger Antioxidantien zur Verfügung. Dieser Erkenntnis folgend wird in dieser Studie der positive Einfluss der Kombination von Cerivastatin mit Coenzym Q10 gezeigt. Untersucht wird daher in einer randomisierten Studie an 25 männlichen Patienten mit Hypercholesterinämie, ob die Behandlung mit Coenzym Q10, Cerivastatin oder der Kombination von beiden einen Einfluss auf die periphere Endothelfunktion der *Arteria brachialis* hat.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienpopulation

#### 2.1.1 Rekrutierung der Probanden

Männliche, nicht-rauchende Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten (LDL-Cholesterin  $> 130$  mg/dl), die zur Aufnahme in die Medizinische Klinik Tübingen kommen, werden bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie überprüft. Patienten, die die erforderlichen Einschlusskriterien erfüllen, werden 24 Stunden vor der Ultraschalluntersuchung hinsichtlich der Studie aufgeklärt und es wird das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Die Studie war von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt worden.

#### 2.1.2 Einschlusskriterien

- männliches Geschlecht
- Alter  $>35$  Jahre
- LDL-Cholesterin  $>130$  mg/dl
- Manifeste endotheliale Dysfunktion, definiert nach Schröder et al. 1999 (77;78) als flussinduzierte Vasodilatation (FMD%)  $< 4,5\%$ .

#### 2.1.3 Ausschlusskriterien

Die folgenden Begleiterkrankungen stellen ein Ausschlusskriterium dar:

Niereninsuffizienz (Kreatinin  $>1,5$  mg/dl), manifeste Hyperthyreose (Thyreotropes Schilddrüsenhormon (TSH)-basal  $<0,1$  mU/l), Rheumatoide Arthritis und Kollagenosen (Behandlung mit Immunsuppressiva), Koronare Herzerkrankung neu manifestiert als instabile *Angina pectoris* oder akuter Myokardinfarkt, bekannte Lebererkrankungen oder Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Transaminasen (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT),  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT)  $>$  als der doppelte Normalwert), Muskelerkrankungen (Myopathien), homozygote familiäre Hypercholesterinämie, erhöhter Alkoholkonsum, manifester Nikotinkonsum, Cholestase, insulinpflichtiger *Diabetes mellitus*, Tinnitus, Neurodermitis, Psoriasis, maligne Erkrankungen.

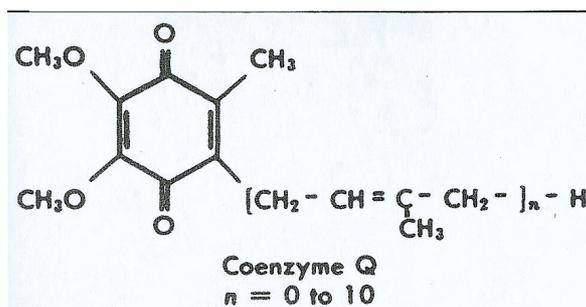
Nicht zulässige Begleittherapien sind bereits bestehende Behandlung mit:  
Lipidsenkern (Hydroxymethyl-CoenzymA-Reduktase Hemmer (HMG-CoA-Reduktasehemmer), Fibrate, Nikotinsäure, Ionenaustauschharze) oder Antioxidantien (regelmäßige Einnahme von Vitamin E, Vitamin C oder Coenzym Q10), Behandlung mit Adriamycin, Timolol, Viagra, Schilddrüsenhormone, Klasse I-Antiarrhythmika, Calcium-Antagonisten und Coumadin/Warfarin-Derivaten.

Sekundär auftretende Ausschlusskriterien betreffen die Entwicklung von Nebenwirkungen auf die Studienmedikation.

## 2.2 Studienmedikation

### 2.2.1 Coenzym Q10 (Ubichinon)

Abbildung 7: Strukturformel von Coenzym Q10

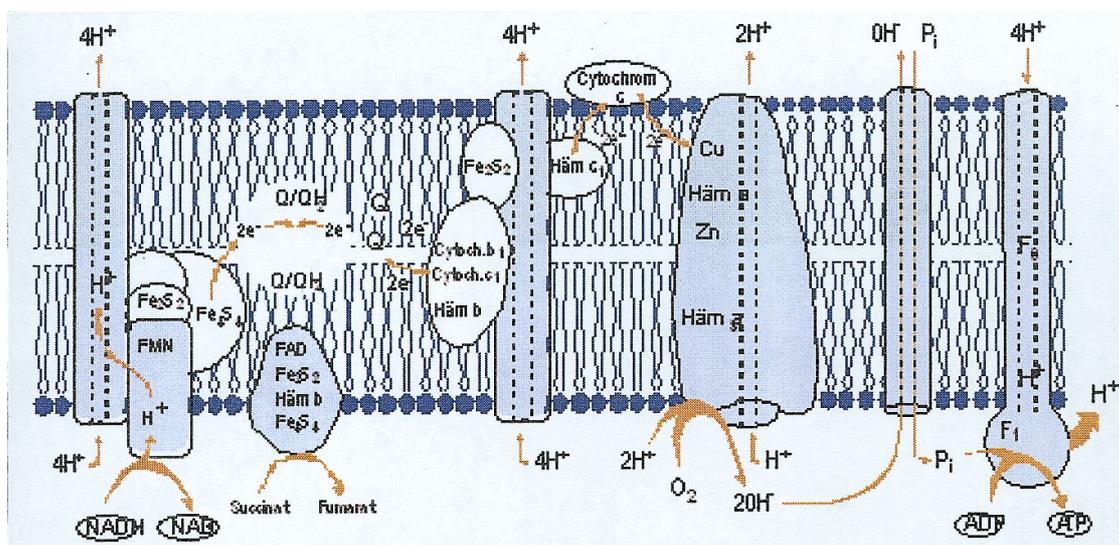


Chemische Struktur der Coenzym Q10-Analoga, aus Free Radical Research, 2002 Vol. 36 (4), Seiten 405-412.

Coenzym Q10 (Ubichinon) wird zu den Antioxidantien gerechnet und ist Bestandteil der Atmungskette. Die Seitenkette von Coenzym Q10, Vitamin E und Vitamin K besteht aus Abkömmlingen der Mevalonsäure. Diese wiederum entsteht aus  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methyl-glutaryl-CoA, deren Reduktase durch Cerivastatin gehemmt wird.

Coenzym Q10 ist ein zentraler Bestandteil der Atmungskette in Form eines Elektronenträgers und für die Energiegewinnung der menschlichen Zelle lebensnotwendig. Als stark fettlösliche Substanz wirkt sie stabilisierend in Zellwänden, der Zellummantelung und in der Mitochondrienmembran. Da Coenzym Q10 in allen menschlichen Zellen, d.h. „ubiquitär“, nachzuweisen ist und zum Überleben der Zelle vorhanden sein muss, nannte man es bereits frühzeitig auch „Ubichinon“.

**Abbildung 8: Bedeutung von Coenzym Q10 und NADH/H<sup>+</sup> für die ATP-Produktion**



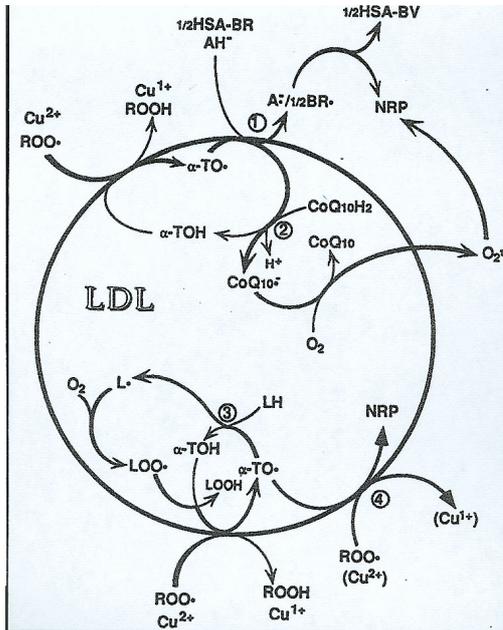
Die Atmungskette besteht aus 4 Enzymkomplexen, die in die Innenmembran der Mitochondrien eingebettet sind. Das NADH stammt aus der Glykolyse und stellt die Elektronen am Beginn der Atmungskette dem Enzymkomplex I zur Verfügung. Dabei spielt NAD<sup>+</sup> die Rolle des Elektronenakzeptors. Durch eine verstärkte Zufuhr von Coenzym Q10 unter *in vitro*-Bedingungen wird eine Steigerung des Elektronenflusses erreicht. Biochemie der Ernährung, 2. Auflage 2002, Spektrum Verlag.

Durch die Verbesserung von Transportsystemen, die energiereiche Elektronen aus dem Zytoplasma in die mitochondriale Atmungskette überführen, trägt Coenzym Q10 dazu bei, dass zytoplasmatische NADH-Spiegel vermindert werden. Dadurch wird die Reduktionsenergie verringert, die die Herstellung von Superoxiden im Endothel und in den Schaumzellen unterhält (56).

Coenzym Q10 überträgt Wasserstoffe, indem es einerseits als Q und andererseits als QH<sub>2</sub> zwischen Donator- und Akzeptorzentren von katalytischen Proteinen der Atmungskette in den *christae mitochondriales* zirkuliert. Damit erfüllt es in nahezu idealer Form den zitierten Aktivatorbegriff, da ohne Coenzym Q10 die Wirkung des Katalysators nur sehr eingeschränkt möglich wäre. Die aktivierende Wirkung besteht in der Verstärkung der protonentreibenden Kraft der Atmungskette und dient damit der Verbesserung der Verfügbarkeit von Energie in Form von ATP (**Abb 8**).

Coenzym Q10 ist das einzige lipidlösliche Antioxidanz, das bei Säugetieren *de novo* synthetisiert werden kann. Durch die Regeneration über einen Enzymmechanismus des als Antioxidanz wirkenden Coenzym Q10 aus seiner oxidierten Form wird es ermöglicht die Lipidperoxidation zu hemmen.

**Abbildung 9: Tocopherol induzierte Oxidation**



Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996, 16(5): 687 - 696

Menschliches LDL-Cholesterin enthält eine Vielzahl von Antioxidantien die  $\alpha$ -Tocopherol ( $\alpha$ -TOH) und Coenzym Q10 enthalten.  $\alpha$ -TOH ist biologisch und chemisch die aktivste Form von Vitamin E sowie die fettlöslichste Substanz mit der größten antioxidativen Eigenschaft innerhalb des LDL-Cholesterins (11). In der Abwesenheit von Coenzym Q10, Ascorbat und Bilirubin können jedoch  $\alpha$ -Tocopherol-Radikale über die Tocopherol induzierte Oxidation die ersten Schritte der LDL-Cholesterin-Peroxidation einleiten (**Abb. 9**).

Die Bildung von Radikalen in der  $\alpha$ -Tocopherol induzierten Peroxidation von LDL-Cholesterin wird selbst durch geringe Mengen von Coenzym Q10 unterdrückt. Man geht davon aus, dass die starke antioxidativen Wirkung von Coenzym Q10 darauf basiert, dass ein Tocopherol-Radikal neutralisiert wird (**Abb. 9**, Reaktionsweg 2). Das dabei entstehende Sauerstoff-Radikal kann mit einem anderen  $\alpha$ -Tocopherol-Radikalen reagieren oder zu einer nicht-radikalen Substanz zerfallen. Somit kann jedes Coenzym Q10-Molekül ein oder zwei freie Radikal-Ketten neutralisieren, womit erklärt wäre, warum auch geringe Mengen von Coenzym Q10 einen großen antioxidativen Effekt haben.

In Deutschland ist das Coenzym Q10 als Nahrungsergänzungsmittel mit einer Verzehrempfehlung von 30 mg/Tag verkehrsfähig und in Apotheken und Kaufhäusern erhältlich (ASK-Nummer 21972; CAS-Nummer 303-98-0). Nebenwirkungen bei Anwendung am Menschen sind nicht bekannt und auch in Dosen von 800 mg/Tag nicht aufgetreten (79). Das in der vorliegenden Studie verwendete Coenzym Q10 liegt in einer flüssigen Zubereitung als Nana-Dispersion (MSE 2001 Pharmazeutica GmbH) vor und hat eine Halbwertszeit von ca. 30 Stunden. Eine Meldung an das Regierungspräsidium Tübingen, das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Bundesamt für Sera und Impfstoffe erfolgt durch die Herstellerfirma (MSE Pharmazeutica GmbH, Louisenstr. 114, 61348 Bad Homburg).

Mit einer Coenzym Q10 Dosis von 150 mg (30 x 20 Tropfen, entsprechend einer Tagesdosis von 150 mg) sollen Serumspiegel von 2,5 µg/ml Serum erreicht werden, um einen nachweisbaren Effekt auf die periphere Endothelfunktion zu erreichen.

Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten in Form einer Medikamentenabschwächung sind besonders bei Medikamenten beobachtet worden, die Einfluss auf die endogene Coenzym Q10-Biosynthese haben:

Chemotherapeutika (z.B. Adriamycin), β-Blocker (Timolol Augentropfen), Viagra.

Coenzym Q10 soll die blutverdünnende Wirkung von Coumadin/Warfarin abschwächen. Systematische Untersuchungen liegen bezüglich der angesprochenen Wechselwirkungen aber nicht vor. Es handelt sich vielmehr um Einzelbeobachtungen.

### **2.2.2 Cerivastatin (Lipobay™)**

Die Behandlung von primären Hypercholesterinämien mit Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktasehemmern ist Standard in der Primär- und Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen. Bei der in dieser Studie verwendeten Cerivastatinosis (0,3 mg) handelt es sich um eine Standarddosis (75).

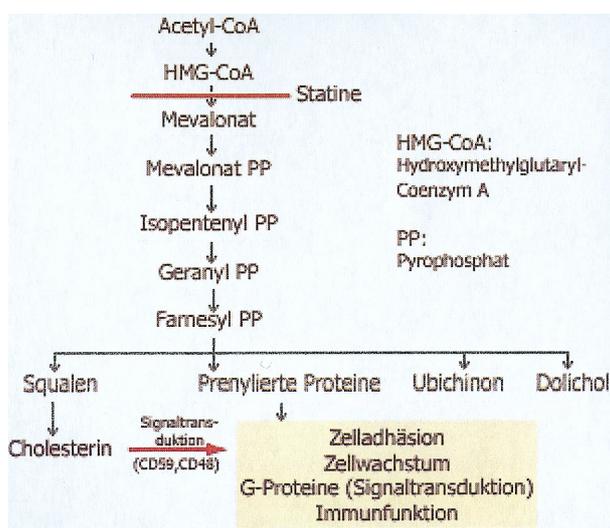
Der Hersteller gibt die Halbwertszeit von Cerivastatin mit 2-3 Stunden an.

Mögliche Nebenwirkungen sind: Juckreiz, Hautausschlag, Muskelschmerzen (mit Creatinkinase (CK)-Anstieg), Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Blutdruckabfall, Dermatomyositis), Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schlafstörungen, Gastrointestinale Störungen, Anstieg der Transaminasen (Quelle: Rote Liste 1999).

Cerivastatin ist 10 Jahre nach dem ersten Statin (Lovastatin, Zulassung in den USA 1987) auf den Markt gekommen. Die Marktrücknahme von Lipobay™ (Cerivastatin) der Firma Bayer AG im August 2001 hat die vorliegende Studie nicht beeinflusst, da die Erhebung der Messreihen bereits abgeschlossen war.

Bereits 1993 berichtet Ghirlanda et al. über eine gleichzeitige signifikante Erniedrigung der Coenzym Q10–Blutspiegel unter der Behandlung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (32). Dieser Effekt ist darauf zurückzuführen, dass Cholesterin und Coenzym Q10 (Ubichinon) zunächst einen gemeinsamen Syntheseweg haben (Abb. 10).

**Abbildung 10: Wirkung der Statine auf die Cholesterinbiosynthese**



CardioVasc 2001;1(6):12-16

### 2.2.3 Nitroglycerin

Nitroglycerin (Freiname Glyceroltrinitrat) wird den Patienten zur Bestimmung der endothelunabhängigen Vasodilatation in einer Dosis von 2 Hüben (ca. 400 µg) sublingual zugeführt. Der Wirkbeginn bei sublingualer Gabe ist nach einer Minute erreicht, der maximale Plasmaspiegel nach 3-4 Minuten.

Nebenwirkungen können hierbei sein: Benommenheit, Schwindel, Schwächegefühl, Kopfschmerzen bedingt durch den Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Schwächegefühl, Brennen auf der Zunge durch den Alkoholgehalt und Kollapszustände. Gelegentlich können allergische Hautreaktionen auftreten (Quelle: Rote Liste 1999).

#### 2.2.4 Dokumentation der Prüfmuster

Am Ende einer Behandlungsphase wird die Studienmedikation vom Patienten eingezogen und bezüglich der Plausibilität überprüft (Restmenge der Studienmedikation). Rückwirkend kann dabei die Compliance näher betrachtet werden.

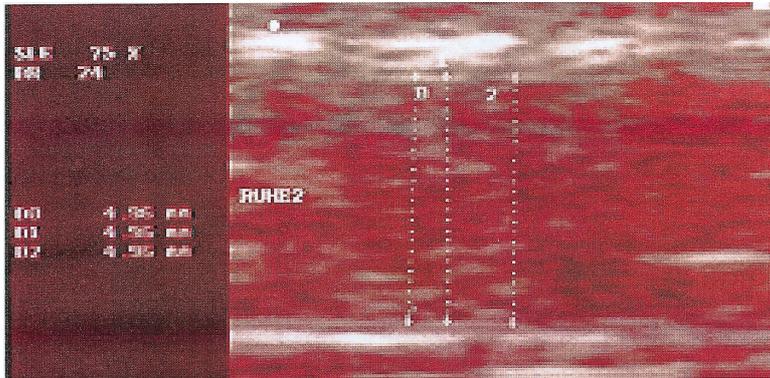
#### 2.3 Messung des Lumendiameters der *Arteria brachialis*

Die nicht-invasive Messung der endothelialen Dysfunktion wird erstmals von Celermajer et al. 1992 (16) beschrieben und durch Wendelhag et al. 1995 (98) weiterentwickelt. Dieses Verfahren wird entsprechend neuerer Möglichkeiten der Ultraschalltechnik modifiziert (22; 23) und in zahlreichen Vorversuchen evaluiert.

Der Durchmesser der *Arteria brachialis* wird im B-Scan der Ultraschalldiagnostik (B-Mode) mit Hilfe eines hochauflösenden 10 MHz Linear Array Schallkopfes mit einem axialen Auflösungsvermögen von 0,12 mm und einer Eindringtiefe von 1,0–4,5 cm gemessen (EUB-525, Hitachi, Tokyo, Japan). Die Datendokumentation wurde mit einem Sony R Video Grafikdrucker UP-890CE durchgeführt.

Die Messungen werden an der *Arteria brachialis* 10 cm oberhalb der Ellenbeuge in Ruhe, während reaktiver Hyperämie (endothelabhängige Vasodilatation) sowie drei Minuten nach der sublingualen Verabreichung von 400 µg Nitroglycerin (endothelunabhängige Vasodilatation) durchgeführt. Nach Auffinden der besten Schallkopfposition für die Darstellung der anterioren und posterioren Gefäßwand werden Arm und Schallkopf für die Dauer der gesamten Untersuchung fixiert. Der Gefäßdurchmesser wird enddiastolisch (kontinuierliche EKG-Registrierung) von der proximalen (A-Linie) zur distalen (B-Linie) Intima-Lumen-Grenze gemessen. Nach der Definition von Wendelhag et al. 1995 (98) stellt die Distanz zwischen A- und B-Linie im Ultraschall (B-Mode) das auch anatomisch tatsächliche Gefäßlumen dar (**Abb. 11**).

**Abbildung 11: Durchmesser der *Arteria brachialis* im B-Mode**



Die flussassoziierte Vasodilatation (FMD%) wird als Gefäßdurchmesserzunahme in % bezogen auf den Ruhewert berechnet:

$$\text{FMD\%} = \frac{(\text{VD Reaktive Hyperämie} - \text{VD Ruhe}) * 100}{\text{VD Ruhe}}$$

Entsprechend wird die Nitroglycerin-induzierte Vasodilatation (NTG%) berechnet:

$$\text{NTG\%} = \frac{(\text{VD Nitro} - \text{VD Ruhe}) * 100}{\text{VD Nitro}}$$

VD: Gefäßdurchmesser (Vessel diameter) der *Arteria brachialis*

## 2.4 Studiendesign

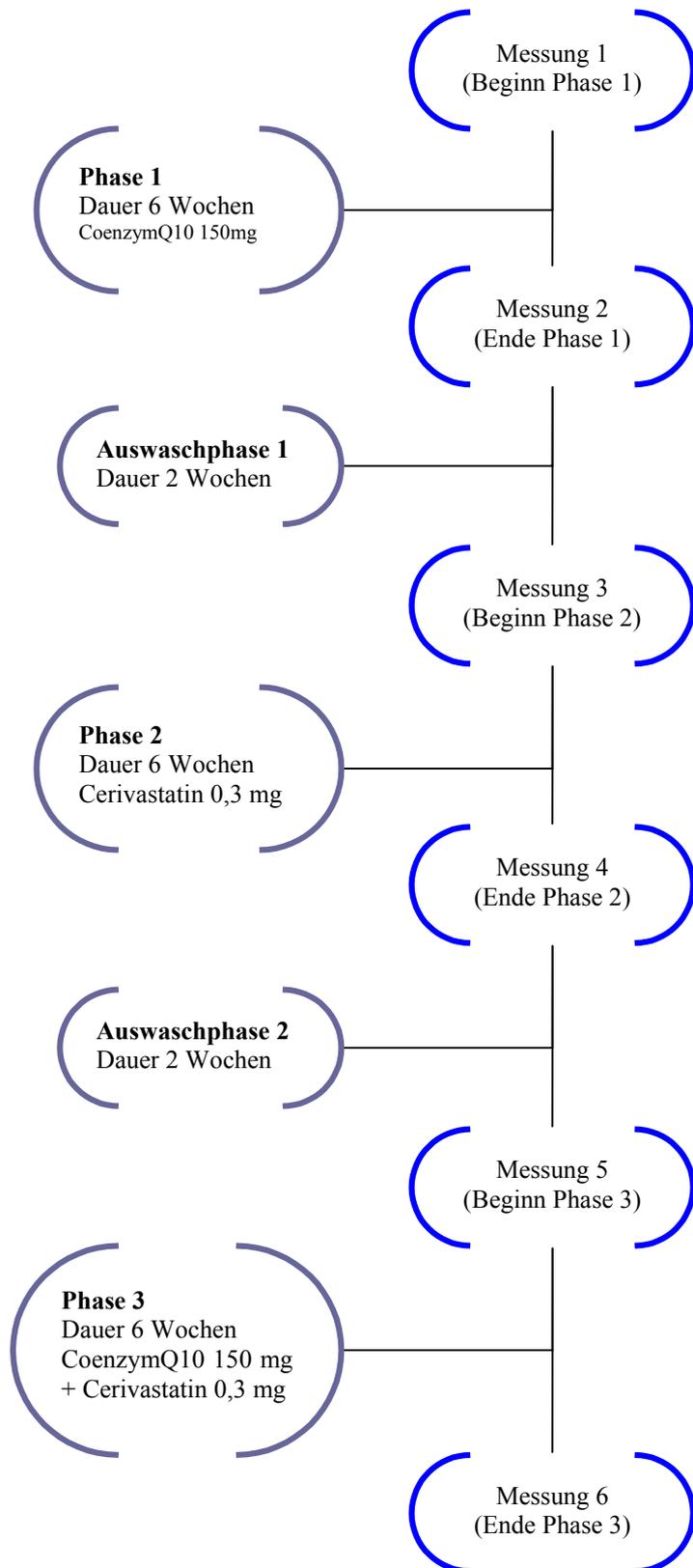
Bei 25 männlichen Patienten mit einer nachgewiesenen Hypercholesterinämie (Gesamt-Cholesterin >250 mg/dl, LDL-Cholesterin >130 mg/dl) wird eine Substitutionstherapie von Coenzym Q10 (3 x 50 mg/Tag) sowie eine cholesterinsenkende Therapie mit dem Hydroxymethylglutaryl-CoenzymA-Reduktase Hemmer Cerivastatin (0,3 mg/Tag) entsprechend dem u.g. Schema durchgeführt. Jedem Patienten wird zufällig eine Patientennummer mit einem dazugehörigen Behandlungsschema zugeteilt. Der die Ultraschalluntersuchung durchführende Untersucher ist hinsichtlich der aktuellen Therapie verblindet. Zu allen u.g. 6 Zeitpunkten wird die Messung der peripheren Endothelfunktion der *Arteria brachialis* zu denselben Uhrzeiten jeweils vor Medikamenteneinnahme mit Hilfe

hochauflösenden Ultraschalls durchgeführt und den Patienten je ca. 20 ml Blut zur Bestimmung der Coenzym Q10-Serumkonzentration (8 ml Serum), des Cholesterins, der Transaminasen (GOT/GPT), Creatinkinase (CK) (10 ml Serum) sowie des Blutbildes (2 ml Äthylendiamintetraessigsäure-EDTA-Blut) abgenommen.

Bei dem Untersuchungsschema handelt es sich um eine 3-fach Überkreuzung (cross-over) mit einer Behandlungsphase von je 6 Wochen und einer Auswaschphase (wash-out) von je 2 Wochen, um einen Überhangeffekt (carry-over) zu vermeiden.

Jede Untersuchung beginnt mit einer Einschussmessung (Messung 1), daran schließt sich abhängig von der Randomisierungsliste die erste Medikamentenphase an, die der Patient dann über 6 Wochen zu sich nimmt. Nach Ende dieser ersten Medikamentenphase folgt die zweite Messung (Messung 2). Nun beginnt die erste Auswaschphase in der über einen Zeitraum von 2 Wochen keine Studienmedikation genommen wird. Nach diesen 2 Wochen und gleichzeitig mit Beginn der zweiten Studienmedikation folgt Messung 3. Der Patient nimmt nun abhängig von der Randomisierungsliste die nächste Studienmedikation über 6 Wochen. Danach folgt Messung 4 sowie der Beginn der zweiwöchigen Auswaschphase von der aktuellen Medikation. Im Anschluß an diese 2 Wochen folgt Messung 5 und der Patient beginnt mit der letzten Medikamentenphase über 6 Wochen. Die sich anschließende Messung 6 nach sechswöchiger Medikamenteneinnahme stellt die letzte Messung des Studienprotokolls dar.

## Studiendesign mit verschiedenen Phasen der Medikation und Messungen



## **2.5 Randomisierungsliste**

Die Reihenfolge der 3 Medikamentenphasen wird anhand der Randomisierungsliste zugeordnet. Dabei entspricht Medikament 1 Coenzym Q10, Medikament 2 Cerivastatin und Medikament 3 stellt die Kombination aus Coenzym Q10 und Cerivastatin dar. Insgesamt sind 6 verschiedene Kombinationsmöglichkeiten der Reihenfolge der 3 Medikamente möglich. Um sogenannte vollständige Blöcke zu erhalten muss bei der Fallzahl ein Vielfaches von 6 ( $n=24$ ) eingehalten werden. Dementsprechend befinden sich jeweils 4 Patienten in derselben Medikamentenreihenfolge. Aus Sicherheitsgründen bezüglich dem ungewollten Ausscheiden von Probanden (drop outs) wird insgesamt 1 Patient mehr in die Studie aufgenommen. Das bedeutet weiterhin, dass einmal 5 Patienten pro Medikamentenreihenfolge vorhanden sind.

### Randomisierungsliste

Pat.-Nr.	1. Phase	2. Phase	3. Phase
1	1	2	3
2	1	3	2
3	3	1	2
4	3	2	1
5	1	2	3
6	1	2	3
7	2	1	3
8	3	2	1
9	2	3	1
10	3	1	2
11	3	1	2
12	3	2	1
13	2	1	3
14	2	1	3
15	1	3	2
16	2	3	1
17	1	2	3
18	2	3	1
19	3	1	2
20	3	2	1
21	1	3	2
22	1	3	2
23	2	1	3
24	2	3	1
25	1	2	3

## **2.6 Studienbedingte Untersuchungen**

### **2.6.1 Aufnahmeuntersuchung**

Die Aufnahmeuntersuchung (z.B. klinische Untersuchung, Routinelabor mit Blutbild/Gerinnungswerten/Retentionswerten/Entzündungsparameter/Lipidelektrophorese/Schilddrüsenwerte, HbA1c, EKG) wird bei allen Patienten durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Zusätzlich erfolgen wie bei allen Folgevisiten die beschriebenen studienbedingten Blutentnahmen zur Bestimmung der Coenzym Q10-Plasmaspiegel und Kontrolle der unten beschriebenen Sicherheitslaborparameter (siehe Kapitel 2.7.3).

### **2.6.2 Ruhemessung**

Nach Positionierung des Patienten, Anlegen des EKGs und der Blutdruckmanschette wird die beste Schallkopfposition für die Darstellung der anterioren und posterioren Gefäßwand aufgesucht. Nach 10 Minuten ruhigem Liegen werden zwei Ruhemessungen des Arterienradius gemäß der oben beschriebenen Methode ausgeführt (siehe Kapitel 2.3.).

### **2.6.3 Endothelabhängige Vasodilatation**

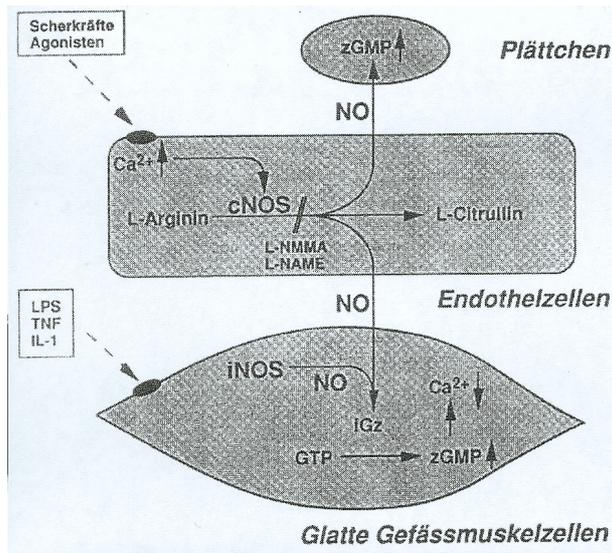
Verschiedene Faktoren, wie Neurotransmitter, Hormone, von Thrombozyten freigesetzte Substanzen und die Gerinnungskaskade können zu einer endothelabhängigen Vasodilatation führen (**Abb. 12**). Außerdem können durch das zirkulierende Blut hervorgerufene Scherkräfte eine endothelabhängige Dilatation verursachen. Der Mediator solcher Antworten ist Stickstoffmonoxid (NO). NO wird aus L-Arginin durch Oxidation des Guanidin-Nitrogen-Endes gebildet. Diese Reaktion wird durch das Enzym NO-Synthase (NOS) vermittelt, welches unter Ruhebedingungen exprimiert wird und in verschiedenen Isoformen in Endothelzellen, Thrombozyten, Makrophagen, glatten Gefäßmuskelzellen und dem Gehirn vorkommt (55).

Die endothelabhängige Vasodilatation wird durch die Messung des Lumendiameters etwa 45-60 Sekunden nach Öffnen der Blutdruckmanschette nach einer rund 5 minütigen Blutsperrung am Unterarm (30 mmHg suprasystolisch) ermittelt.

### 2.6.4 Endothelunabhängige Vasodilatation

Die letzte Messung erfolgt 3 Minuten nach Nitroglycerin-Applikation (400 µg sublingual) zur Darstellung der endothelunabhängigen Vasodilatation.

Abbildung 12: Endothelialer L-Arginin-Stickstoffmonoxidstoffwechsel



Agonisten wie Acetylcholin und Scherkräfte aktivieren die konstitutive NO-Synthase (cNOS) in den Endothelzellen. NO diffundiert auf der einen Seite in die glatten Gefäßmuskelzellen und aktiviert die lösliche Guanylatzyklase (IGz). Dies führt über eine Erhöhung von zyklischem 3'-5'-Guanosinmonophosphat (zGMP) und eine Erniedrigung des intrazellulären Kalziums zu einer Vasodilatation. Auf der anderen Seite diffundiert NO auch in das Gefäßlumen und in die Thrombozyten wo es über den gleichen Mechanismus zu einer Inhibition der Plättchenadhäsion und Aggregation führt. Die in den glatten Gefäßmuskelzellen vorhandene induzierbare NO Synthase (iNOS) wird vor allem durch bakterielle Lipopolysaccharide (LPS), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1) stimuliert. L-NMMA = L-NG-Monomethylarginin, L-NAME = L-Nitroargininmethylester. Internist 1997, 38: 411-419 Springer Verlag

### 2.6.5 Blutentnahme

Zur Bestimmung einiger Sicherheitslaborwerte und des Coenzym Q10-Blutspiegels werden nach jeder Ultraschalluntersuchung jeweils ca. 20 ml Blut abgenommen.

## **2.7 Auswertung der erhobenen Daten**

### **2.7.1 Flussinduzierte Vasodilatation (FMD%) und Nitroglycerin-induzierte Vasodilatation (NTG%)**

Als Maß für die endotheliale Dysfunktion wird die Vasodilatation der *Arteria brachialis* entsprechend der Methode von Celermajer et al. 1992 (16) bestimmt. Die Gefäßdiаметer nach reaktiver Hyperämie und Nitroglycerin werden in Verhältnis zur Ruhemessung gesetzt (FMD%, NTG%), wobei der Ruhediameter als 100% angesehen wird.

### **2.7.2 Bestimmung der Coenzym Q10/Cerivastatin-Serumspiegel**

Zur Bestimmung der Coenzym Q10- und Cerivastatin-Serumspiegel werden zu jeder Visite 8 ml Serum entnommen. Die Blutproben werden anonymisiert und jeder Probe wird eine Zahl mit 2 Ziffern zugeordnet (Erste Ziffer: Randomisierungsnummer des Patienten, zweite Ziffer: Nummer der Visite). Die Bestimmung erfolgt für die Coenzym Q10-Spiegel über die Herstellerfirma MSE Pharmazeutika, für die Cerivastatinspiegel über die Bayer AG in Leverkusen.

### **2.7.3 Sicherheitslaborparameter**

Zusätzlich wird ein zweites Serum-Röhrchen (10 ml) und ein Blutbildröhrchen (2 ml) ins Zentrallabor der Universität Tübingen zur Kontrolle der Sicherheitslaborparameter geschickt. Im einzelnen sind dies: Blutbild, Elektrolyte, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Creatinkinase (CK) und Lipidelektrophorese.

### **2.7.4 Erfassung der Compliance**

Die Zuverlässigkeit bezüglich der Medikamenteneinnahme (Compliance) der Patienten wird anhand der Tablettenzählung und der Flüssigkeitsrestmengenbestimmung sowie über die Coenzym Q10-Serumspiegel erfasst.

## 2.8 Statistik

Die Daten werden mit Mittelwert und Standardabweichung als beschreibende Statistik aufgeführt. Um die Mittelwerte verschiedener Gruppen zu vergleichen wird eine Varianzanalyse mit Wiederholungsmessungen, kontrolliert für die Reihenfolge, durchgeführt. Die Prüfung der Nullhypothese, wonach im Mittel die Differenz gleich Null ist, fällt signifikant aus, wenn die Differenz  $p \leq 0,05$  ist.

Um die randomisierten Messungen vergleichen zu können, ist eine Analyse bezogen auf die standardisierte Medikation, sowie deren mögliche Reihenfolge, notwendig. Bei jedem Patienten werden 6 Messungen durchgeführt, eine Einschlussmessung mit den zu Beginn beschriebenen Kriterien, drei Messungen unter der jeweiligen Medikation und 2 Messungen nach zweiwöchiger Medikamentenkarenz (Auswaschphase). Falls die Kombination aufgrund der Randomisierung nicht als letztes Medikament angewendet wird, entsteht eine zusätzliche Messung als Auswaschphase nach Kombination und eine Auswaschphase des Studienprotokolls nach Cerivastatin oder Coenzym Q10 entfällt. Wie in der o.g. Randomisierungsliste zu erkennen ist, wird die Kombination nur in 9 Fällen als drittes Medikament gegeben. Somit sind bei 16 Patienten Messungen einer zusätzlichen Auswaschphase 3 nach Kombination vorhanden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Bestimmung der endothelialen Dysfunktion im Patientenkollektiv

Bei  $n = 25$  Patienten wird eine endotheliale Dysfunktion, definiert als flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%)  $< 4,5\%$ , festgestellt. Es handelt sich um ausschließlich männliche Patienten mit nachgewiesener Hypercholesterinämie (Gesamtcholesterin  $> 250$  mg/dl, Lipoproteine geringer Dichte (LDL)-Cholesterin  $> 130$  mg/dl). Bereits bestehende Behandlung mit Lipidsenkern (Hydroxymethylglutaryl-CoenzymA-Reduktasehemmer, Fibrate, Nikotinsäure, Ionenaustauschharze) oder regelmäßige Antioxidantieneinnahme (Vitamin E, Vitamin C oder Coenzym Q10) stellen eine nicht zulässige Begleittherapie dar.

Die klinischen Charakteristika bei Studienbeginn sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Das durchschnittliche Probandenalter liegt bei 60 Jahren. Der jüngste Patient ist 42 und der älteste 72 Jahre alt. Die mittlere Größe liegt bei 178 cm und das Körpergewicht bei 87 kg, entsprechend einem Körpermassenindex (Body Mass Index BMI) von  $27,4$  kg/m<sup>2</sup>. Letzterer errechnet sich aus dem Quotienten von Körpergewicht in kg und Körpergröße in m<sup>2</sup>. Der Lumendiameter in Ruhe zu Studienbeginn liegt durchschnittlich bei 4,5 mm mit einem minimalen Wert von 3,7 mm und einem maximalen Wert von 5,7 mm. Das durchschnittliche FMD% zu Studienbeginn entspricht  $-0,25\%$  mit einem Minimum von  $-10,6\%$  bis hin zu  $5,0\%$ . Das entsprechende NTG% liegt bei durchschnittlich  $11,23\%$  mit einem Minimum von  $-5,1\%$  und einem Maximum von  $21,6\%$ . Diese negativen FMD%- und NTG%-Werte ergeben sich bei Berechnung mit der oben genannten Formel (Seite 27), wenn der sich die *Arteria brachialis* unter Belastung (Reaktive Hyperämie) verengt. In diesen Fällen ist der Durchmesser der Arterie unter Belastung kleiner als in Ruhe.

**Tabelle 1: Klinische Charakteristika**

	Mittelwert $\pm$ SD	Min- Max
Alter (Jahre)	59,7 $\pm$ 8,4	42 - 72
Größe (cm)	177,8 $\pm$ 7,5	165 – 190
Gewicht (kg)	86,5 $\pm$ 13,3	66 - 125
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 $\pm$ 4,0	19,9 – 39,5
LD (mm)	4,5 $\pm$ 0,5	3,7 – 5,7
FMD%	-0,25 $\pm$ 4,09	-10,6 – 5,0
NTG%	11,23 $\pm$ 6,57	-5,1 – 21,6

BMI = Body Mass Index, LD = Lumendiameter, FMD% = Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation, NTG% = Glyceroltrinitratinduzierte (endothelunabhängige Vasodilatation), N = Anzahl der Patienten

**Tab. 2** zeigt die Basismedikation unter Studienteilnahme. 68% der Patienten nehmen Aspirin ein, 48% Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) und 60%  $\beta$ -Blocker.

**Tabelle 2: Basismedikation unter Studienteilnahme**

	N	%
Aspirin (%)	17/25	68
ACE-Hemmer (%)	12/25	48
$\beta$ - Blocker (%)	15/25	60
Lipidsenker	0/25	0
Antioxidantien	0/25	0

**Tabelle 3** beschreibt die kardiovaskulären Risikofaktoren aller 25 Patienten sowie deren prozentualen Anteil. Alle Patienten leiden unter Hyperlipidämie, 10 davon sind familiär vorbelastet. Zwei Patienten rauchen bis kurz vor Studienbeginn und können den Studienzeitraum überdauernd abstinent bleiben. 56% sind aufgrund ihres arteriellen Hypertonus in Behandlung. Mittels Angiografie wird bei 14 Patienten eine Koronare Herzkrankheit (KHK) festgestellt, 13 Patienten sind interventionell vorbehandelt mit Einlage einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA).

**Tabelle 3: Risikofaktoren**

	N	%
KHK durch Angiografie	14/25	56
PTCA/Stent vorbehandelt	13/25	52
Hypertonus	14/25	56
Nikotinabusus	2/25	8
Hyperlipidämie	25/25	100
Familiäre Disposition bezgl. Lipiden	10/25	40

**Tabelle 4** zeigt, daß das Gesamtcholesterin zu Studienbeginn bei durchschnittlich  $222 \pm 32$  mg/dl lag, das LDL-Cholesterin bei  $143 \pm 25$  mg/dl, das HDL-Cholesterin bei  $40 \pm 9$  mg/dl und die Triglyceride bei  $156 \pm 68$  mg/dl. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte, Standardabweichung sowie minimaler und maximaler Wert des Gesamtcholesterins.

Als Einschlußkriterium dient ein LDL-Cholesterin-Serumspiegel von  $>130$  mg/dl. Ein Patient war jedoch schon kurze Zeit mit einem Statin anbehandelt, sein LDL-Cholesterinwert lag dementsprechend bei 89 mg/dl, das FMD% lag den Einschlußkriterien entsprechend  $<4,5\%$ . Aufgrund von der kurzen Anbehandlungszeit entschieden wir uns den Patienten in die Studie aufzunehmen. Aufgrund dieser Tatsache läßt sich der in **Tab. 4** aufgeführte LDL-Cholesterin-Serumwert von 89 mg/dl erklären.

**Tabelle 4: Lipide**

(mg/dl)	Mittelwert $\pm$ SD	Min- Max
Cholesterin gesamt	$222 \pm 32$	164 - 278
LDL	$143 \pm 25$	89 – 186
HDL	$40 \pm 9$	26 – 63
Triglyceride	$156 \pm 68$	70 – 305

## 3.2 Verlauf der Coenzym Q10/Cerivastatin-Spiegel zur Bestimmung der Effektivität der Auswaschphasen

### 3.2.1 Coenzym Q10-Serumspiegel

Die Messwerte der Coenzym Q10-Serumspiegel in Abhängigkeit der Medikamenten- und Auswaschphasen werden in **Tab. 5** dargestellt. Obwohl nur 6 Messungen durchgeführt werden, ist eine 7. Messung als Auswaschphase 3 aufgeführt. Sie entsteht durch die Randomisierung, wenn die Kombination als erstes oder zweites Medikament gegeben wird. In diesen Fällen stellt die Auswaschphase 3 den Spiegel 2 Wochen nach Gabe der Kombination dar.

In Tab. 5 werden die Mittelwerte sowie die Standardabweichung der Coenzym Q10-Serumspiegel in  $\mu\text{g/ml}$  zu Studienbeginn, unter Coenzym Q10, nach folgender zweiwöchiger Coenzym Q10 – Auswaschphase 1, unter Cerivastatin und dessen zweiwöchiger Auswaschphase 2 sowie unter Kombination und dessen Auswaschphase 3 dargestellt.

**Tabelle 5: Coenzym Q10 - Serumspiegel**

( $\mu\text{g/ml}$ )	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	$0,94 \pm 0,30$	0,55 – 1,78
Coenzym Q10	$2,61 \pm 0,98$	1,19 – 4,89
Auswaschphase 1	$1,23 \pm 0,34$	0,80 – 2,07
Cerivastatin	$0,87 \pm 0,39$	0,26 – 2,00
Auswaschphase 2	$0,95 \pm 0,21$	0,63 – 1,42
Coenzym Q10+Cerivastatin	$2,39 \pm 1,06$	0,81 – 5,01
Auswaschphase 3	$1,21 \pm 0,30$	0,80 – 1,86

Die Messung der Coenzym Q10-Serumspiegel ist signifikant unterschiedlich nach Gabe von Coenzym Q10, Cerivastatin und Coenzym Q10 + Cerivastatin ( $p < 0,0001$ ).

Unter Behandlung mit Coenzym Q10 allein kommt es durchschnittlich zu einem höheren Coenzym Q10-Plasmaspiegel ( $2,61 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$ ) als unter Behandlung mit Kombination ( $2,39 \pm 1,06 \mu\text{g/ml}$ ). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ( $p = 0,293$ ).

Der Anstieg der Coenzym Q10-Serumspiegel ist signifikant unter Coenzym Q10 sowie unter Kombination ( $p < 0,0001$ ) in bezug auf Studienbeginn.

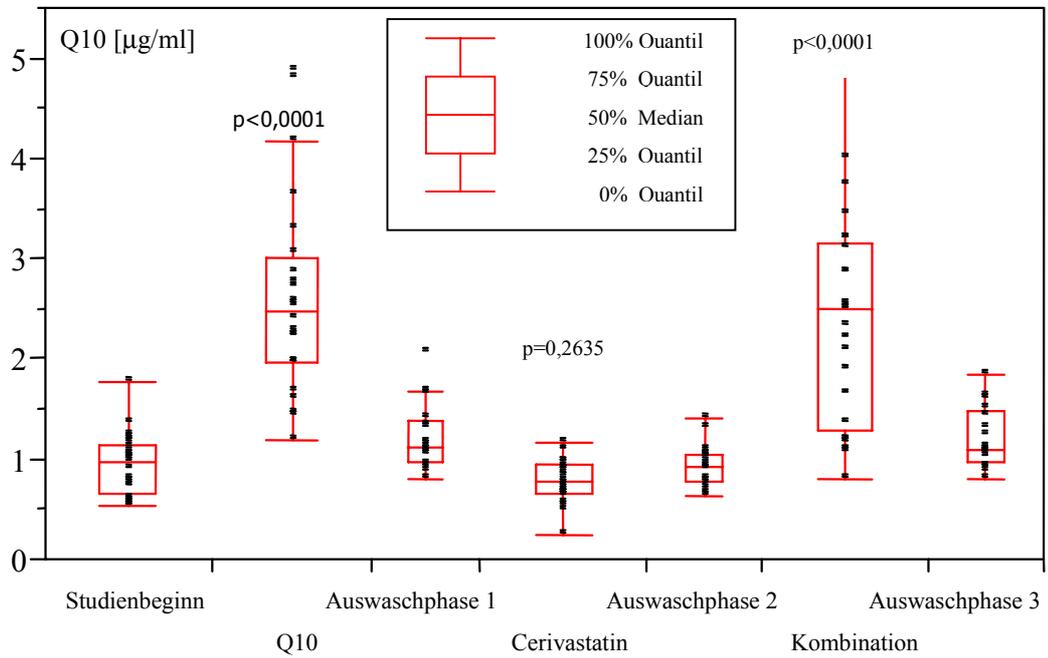
Sowohl in Auswaschphase 1 nach Coenzym Q10 als auch in Auswaschphase 3 nach Kombination findet ein signifikanter Abfall der Coenzym Q10-Serumspiegel in bezug auf die jeweilige Medikation statt ( $p < 0,0001$ ).

Die Messungen nach Auswaschphase 1 und 3 sind signifikant höher als die Messung zu Studienbeginn ( $p = 0,0003$  bzw.  $p = 0,0022$ ): Die mittlere Differenz beträgt für die Auswaschphase 1  $0,29 \mu\text{g/ml}$  und für die Auswaschphase 3  $0,27 \mu\text{g/ml}$ .

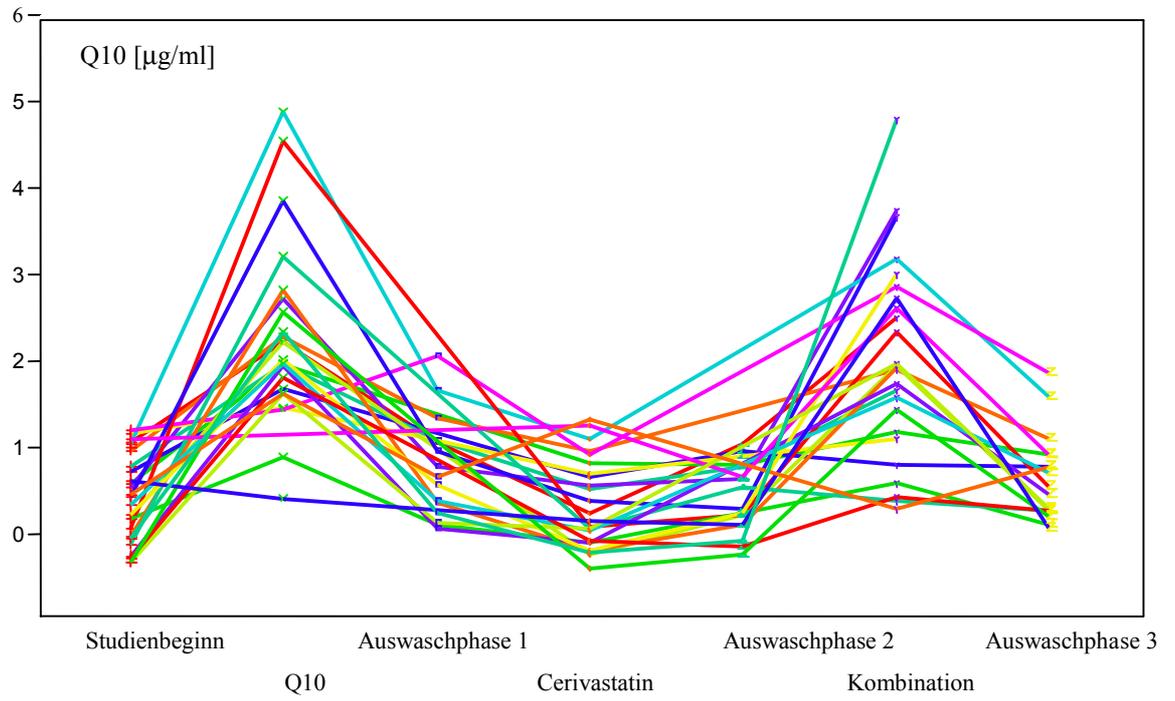
Die Auswaschphase 2 ist nicht signifikant verschieden bezogen auf den Studienbeginn ( $p = 0,681$ ).

Diese Ergebnisse werden grafisch in Häufigkeit einer statistischen Verteilung (Quantile) in **Abb. 13** dargestellt. Die darin enthaltenen p-Werte der jeweiligen Medikamentenphasen sind in bezug auf den Studienbeginn errechnet. Die Verlaufsdarstellung der Coenzym Q10-Werte in **Abb. 14** zeigt für jeden der 25 Patienten eine eigene Coenzym Q10-Linie, deren Beginn abhängig ist von der jeweiligen Ausgangskonzentration an Coenzym Q10 im Serum. Auf der Zeitachse werden die dazugehörigen Medikamentenphasen aufgetragen.

**Abbildung 13: Quantile der Coenzym Q10-Serumspiegel bezogen auf Medikamentenphasen**



**Abbildung 14: Verlauf der Coenzym Q10-Serumspiegel für alle 25 Patienten**



### 3.2.2 Cerivastatin-Serumspiegel

In **Tab. 6** sind die Cerivastatin-Serumspiegel in bezug auf die Medikamentenphase und die dazugehörige Auswaschphase dargestellt. Sie gibt den Mittelwert sowie die Standardabweichung der Cerivastatin-Serumspiegel bei Studienbeginn, nach den verschiedenen Medikamentenphasen und deren entsprechenden zweiwöchigen Pausen (Auswaschphase) an. Die Auswaschphase 3 ergibt sich aus der Randomisierung, wenn die Kombination als erstes oder zweites Medikament gegeben wird. Dann stellt die Auswaschphase 3 den Cerivastatin-Spiegel 2 Wochen nach der Kombinationsbehandlung dar.

**Tabelle 6: Cerivastatin-Serumspiegel bezogen auf Medikamentenphasen**

( $\mu\text{g/l}$ )	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	0,28 $\pm$ 0,38	0,20 - 2,08
Coenzym Q10	0,20 $\pm$ 0,00	0,20 – 0,20
Auswaschphase 1	0,20 $\pm$ 0,00	0,20 – 0,20
Cerivastatin	0,68 $\pm$ 0,74	0,20 – 2,98
Auswaschphase 2	0,20 $\pm$ 0,00	0,20 - 0,20
Coenzym Q10+Cerivastatin	0,55 $\pm$ 0,51	0,20 – 1,80
Auswaschphase 3	0,23 $\pm$ 0,14	0,20 – 0,77

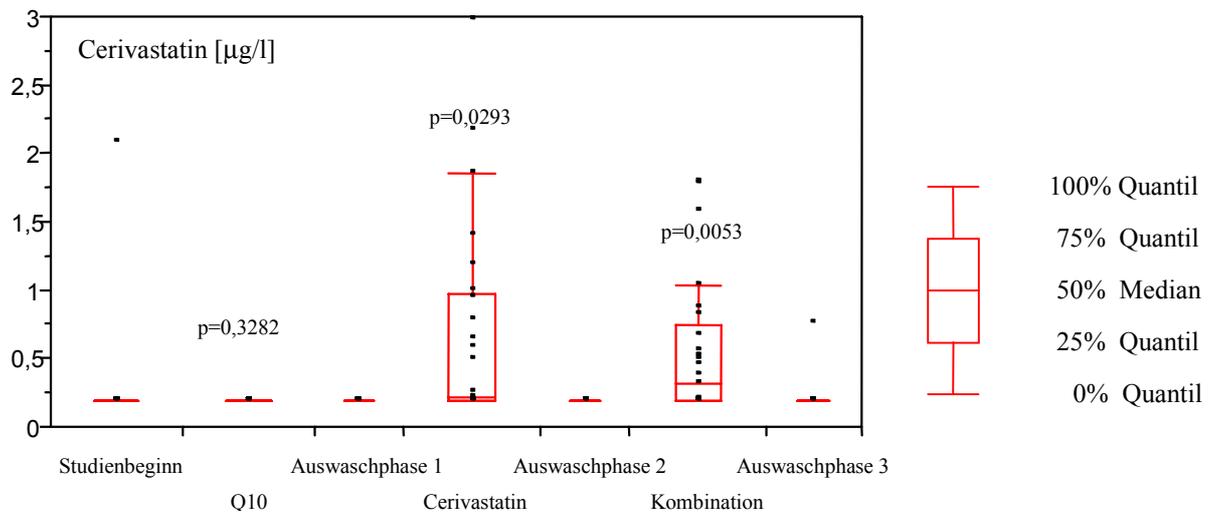
Die Cerivastatin-Serumspiegel nach Gabe von Coenzym Q10, Cerivastatin und Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination) sind ebenfalls statistisch signifikant unterschiedlich ( $p=0,0063$ ).

Unter Gabe von Cerivastatin steigen die Werte von Cerivastatin im Serum signifikant auf durchschnittlich 0,68  $\mu\text{g/l}$  an ( $p=0,0293$ ) in bezug auf den Studienbeginn (**Abb. 15**). Unter Kombinationstherapie steigen die Werte ebenfalls signifikant auf 0,55  $\mu\text{g/l}$  an ( $p=0,0053$ ). Zu Beginn und in den übrigen Phasen befinden sich die Werte durchschnittlich unter der Nachweisgrenze von 0,2  $\mu\text{g/l}$ . Es fällt auf, dass unter Coenzym Q10-Medikation die Cerivastatin-Serumspiegel von 0,28  $\mu\text{g/l}$  zu Studienbeginn auf 0,20  $\mu\text{g/l}$  abfallen (nicht signifikant,  $p = 0,3282$ ). Nach zweiwöchiger Aus-

waschphase 2 und 3 fallen die Cerivastatin-Serumspiegel nach jeder Behandlungsphase unter die Nachweisgrenze ab mit einem signifikanten p-Wert ( $p = 0,04$  bzw.  $0,024$ ).

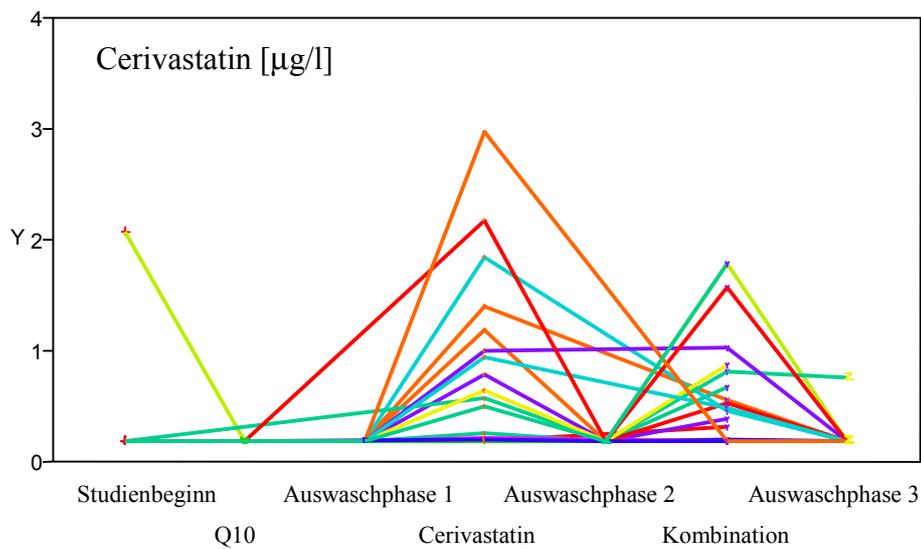
**Abb. 15** zeigt die Ergebnisse grafisch in Häufigkeit einer statistischen Verteilung (Quantile). Unter Gabe der jeweiligen Medikation ist der p-Wert in bezug zum Studienbeginn mitaufgetragen.

**Abbildung 15: Quantile der Cerivastatin-Serumspiegel bezogen auf Medikamen-  
tenphasen**



Der patientenspezifische Verlauf der Cerivastatin-Serumspiegel ist in **Abb. 16** dargestellt, wobei nicht jeder der 25 Patienten eine eigene Kurvenverlaufslinie erhält, da mehrere Patienten gleichzeitig auf der Basislinie von 0,20 µg/dl zu liegen kommen. Diese stellt den unteren Nachweiswert der Cerivastatin-Serumspiegel dar. Die Zeitachse ist in **Abb. 16** mit der jeweiligen Medikationsphase bezeichnet.

**Abbildung 16: Verlauf der Cerivastatin-Serumspiegel für alle 25 Patienten**



### 3.2.3 Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%)

In **Tab. 7** ist die flussinduzierte endothelabhängige Vasodilatation (FMD%) in bezug auf die Medikamentenphase und die dazugehörige Auswaschphase dargestellt. Sie gibt den Mittelwert sowie die Standardabweichung des FMD% bei Studienbeginn, nach den verschiedenen Medikamentenphasen und deren entsprechenden zweiwöchigen Pausen (Auswaschphase) an.

**Tabelle 7: FMD% in bezug auf die Medikamentenphasen**

(%)	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	-0,25 $\pm$ 4,09	-10,6 – 4,97
Coenzym Q10	7,06 $\pm$ 4,39	-3,01 – 15,63
Auswaschphase 1	2,34 $\pm$ 2,90	-3,18 – 6,59
Cerivastatin	8,80 $\pm$ 6,39	-5,03 – 21,88
Auswaschphase 2	3,50 $\pm$ 4,04	-3,85 – 11,88
Coenzym Q10+Cerivastatin	8,82 $\pm$ 5,78	-2,94 – 26,76
Auswaschphase 3	3,14 $\pm$ 3,54	-7,58 – 8,46

Die Analyse der FMD%-Messung zu Studienbeginn, sowie bei Auswaschphase 1 und 2 ist nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,1197$ ).

Die negativen FMD%-Werte ergeben sich bei Berechnung mit der oben genannten Formel (s. Kap. 2.3), wenn der sich die *Arteria brachialis* unter Belastung (Reaktive Hyperämie) verengt. In diesen Fällen ist der Durchmesser der Arterie unter Belastung kleiner als in Ruhe.

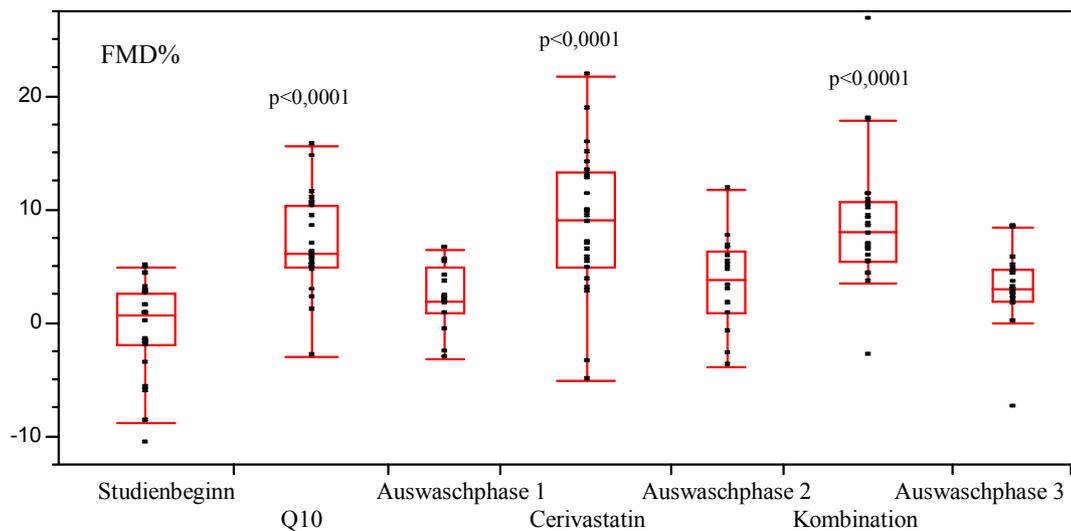
Die Messung der FMD%-Werte unter Coenzym Q10 ist signifikant größer im Vergleich zur Auswaschphase 1 (Auswaschphase nach Coenzym Q10-Gabe) ( $p=0,0039$ ). Der mittlere Unterschied zur Auswaschphase 1 in bezug zur Coenzym Q10-Gabe beträgt 4,71%. Die FMD%-Werte nach Auswaschphase 1 sind im Mittel 2,6% größer als die Werte zu Studienbeginn (signifikant  $p=0,0121$ ). Diese Ergebnisse sprechen gegen die Effektivität der Auswaschphasen unter Coenzym Q10-Medikation (s. Kap.4.4).

Die Messung der FMD%-Werte unter Cerivastatin in bezug auf die nachfolgende Auswaschphase 2 (Auswaschphase nach Cerivastatin-Gabe) ergibt ebenfalls einen signifi-

kanten Unterschied zur Behandlungsphase ( $p=0,0082$ ). Unter Cerivastatin-Behandlung sind die Messungen durchschnittlich 5,3% größer. Die Werte der Auswaschphase 2 sind durchschnittlich 3,7% größer als zu Studienbeginn mit einer signifikanten Differenz ( $p=0,0013$ ). Auswaschphase 1 und 2 sind nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,839$ ). Auswaschphase 3 (nach Kombinationsgabe) ist signifikant kleiner als unter Kombinationsgabe mit einer mittleren Differenz von 5,69% ( $p=0,0067$ ), und die Auswaschphase 3 ist durchschnittlich 3,38% größer, aber nicht signifikant unterschiedlich in bezug zum Studienbeginn ( $p=0,059$ ). Die Auswaschphase 3 ist nicht signifikant unterschiedlich zur Auswaschphase 1 ( $p=0,1445$ ) und 2 ( $p=0,392$ ).

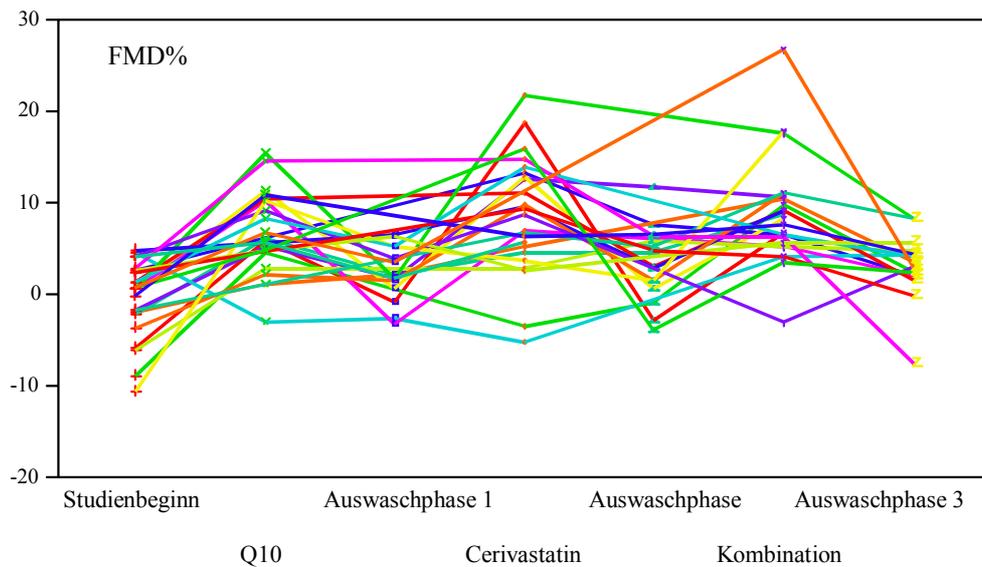
Die Ergebnisse werden grafisch in Häufigkeit einer statistischen Verteilung (Quantile) in **Abb. 17** dargestellt. Die miteingefügten p-Werte zu den jeweiligen Medikamentenphasen sind in bezug zum Studienbeginn errechnet.

**Abbildung 17: FMD% bezogen auf die Medikamentenphasen**



Der Verlauf aller 25 Patienten ist in **Abb. 18** aufgeführt. Die einzelnen Linien entsprechen dem FMD% eines jeweiligen Patienten, aufgetragen in den unterschiedlichen Medikamentenphasen.

**Abbildung 18: FMD% im Verlauf aller 25 Patienten**



### 3.2.4 Nitroglycerin - induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation (NTG%)

In **Tab. 8** ist die Nitroglycerin – induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation (NTG%) in bezug auf die Medikamentenphasen dargestellt. Mittelwert und Standardabweichung des NTG% werden jeweils zu Studienbeginn, nach den möglichen Medikamentenphasen sowie nach deren Auswaschphase angegeben. Erneut wurde auf die Auswaschphase 3 eingegangen, die Messungen nach Kombinationsgabe enthält, falls die Kombination als erstes oder zweites Medikament gegeben wurde.

**Tabelle 8: NTG% in bezug auf die Medikamentenphasen**

(%)	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	11,23 $\pm$ 6,57	-5,11 – 21,62
Coenzym Q10	16,25 $\pm$ 7,09	5,00 – 26,79
Auswaschphase 1	13,57 $\pm$ 6,35	5,10 – 28,30
Cerivastatin	17,54 $\pm$ 8,42	3,39 – 36,96
Auswaschphase 2	16,23 $\pm$ 8,46	2,33 – 35,64
Coenzym Q10+Cerivastatin	15,81 $\pm$ 9,14	-4,23 – 35,14
Auswaschphase 3	14,87 $\pm$ 5,62	8,72 – 25,00

Die NTG%-Messung zu Studienbeginn, in Auswaschphase 1 und 2 ist nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,083$ ).

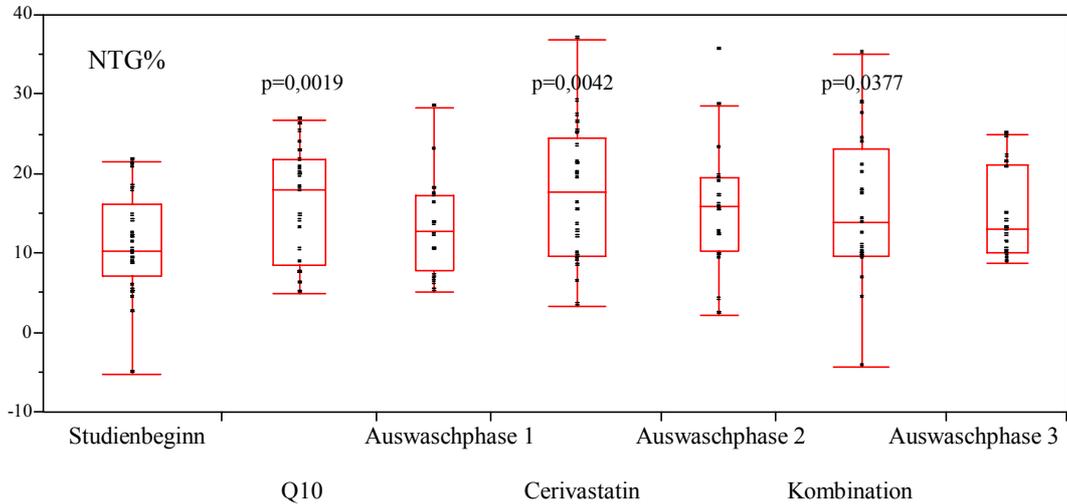
Die NTG%-Messung in der Auswaschphase 1 (Auswaschphase nach Coenzym Q10-Gabe) ist nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,0806$ ) in bezug auf die Messung unter Coenzym Q10-Gabe mit einer mittleren Abnahme von 2,67%. Der mittlere Unterschied zum Studienbeginn beträgt 2,34% (nicht signifikant,  $p=0,4399$ ).

Die NTG%-Messung in der Auswaschphase 2 (Auswaschphase nach Cerivastatin-Gabe) ergibt keinen signifikanten Unterschied zur Cerivastatinphase ( $p=0,29$ ) und ist im Mittel 1,31% kleiner. Die mittlere signifikante Zunahme zum Studienbeginn beträgt 5,0% ( $p=0,0032$ ). Auswaschphase 2 ist nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich mit Auswaschphase 1 ( $p=0,5128$ ).

Auswaschphase 3 (Auswaschphase nach Kombinationsgabe) ist im Mittel 0,94% kleiner als die Messung unter Kombination (nicht signifikant,  $p=0,6256$ ). Im Vergleich mit dem Studienbeginn ist sie nicht signifikant größer mit einer mittleren Differenz von 3,64% ( $p=0,07$ ). Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der Auswaschphase 3 mit Auswaschphase 1 ( $p=0,5753$ ) und Auswaschphase 2 ( $p=0,5376$ ).

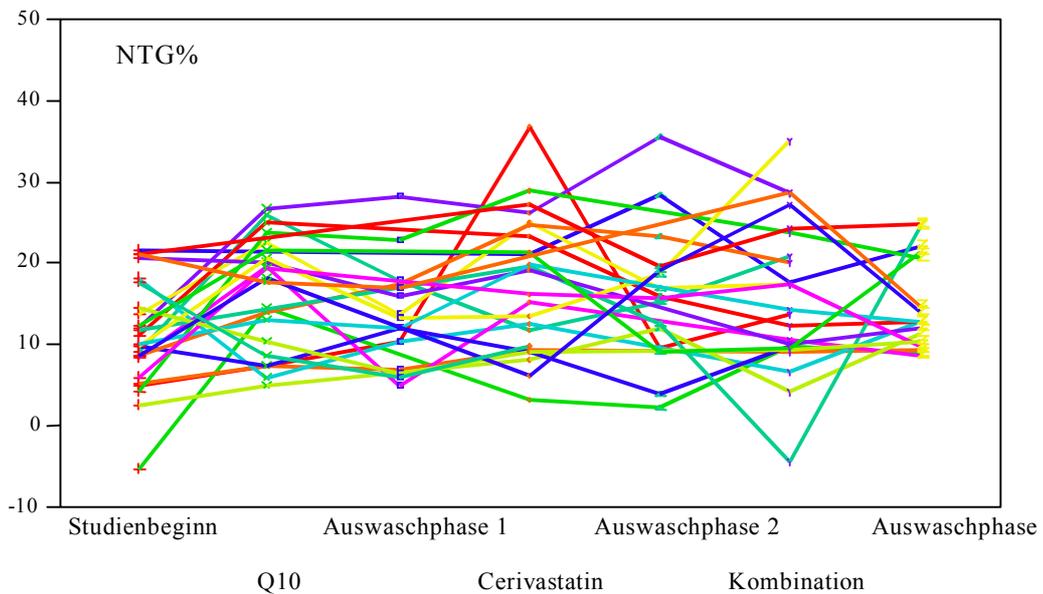
Die Ergebnisse werden grafisch in Häufigkeit einer statistischen Verteilung (Quantile) in **Abb. 19** dargestellt. Die miteingefügten p-Werte in den jeweiligen Medikamentenphasen beziehen sich auf den Studienbeginn.

**Abbildung 19: NTG% bezogen auf die Medikamentenphasen**



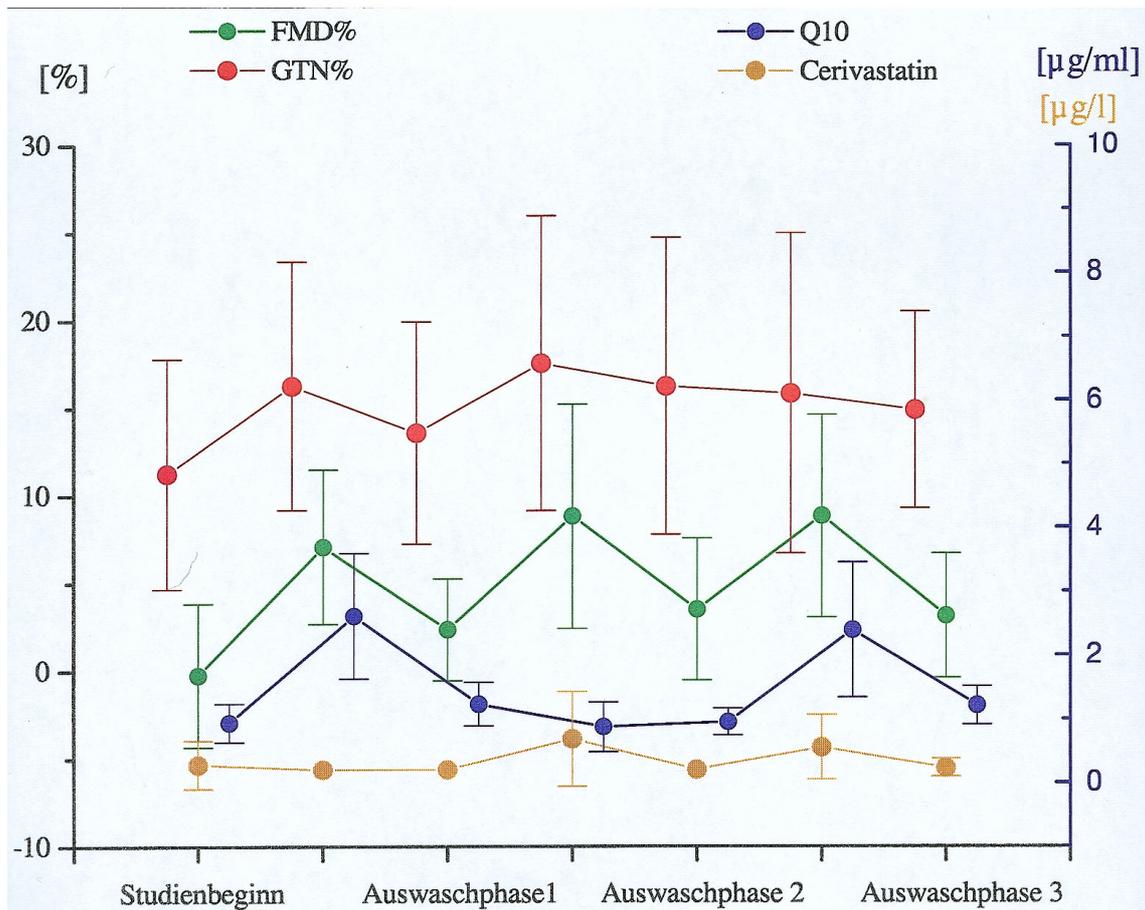
Der Verlauf aller 25 Patienten ist in **Abb. 20** dargestellt. Die einzelnen Linien entsprechen dem NTG% eines jeweiligen Patienten, aufgetragen in den unterschiedlichen Medikamentenphasen.

**Abbildung 20: Verlauf der NTG% für alle 25 Patienten**



In **Abb. 21** werden die Unterschiede der Auswaschphasen von FMD%, NTG%, Coenzym Q10- und Cerivastatin-Spiegel grafisch mit Hilfe der Mittelwerte und Standardabweichung dargestellt. Es werden 7 Messungen eingeschlossen, und die Kurve ist durch fehlende Messbereiche fortgeführt. Auf der Zeitachse sind Einschlußmessung, Medikamentenphasen sowie die daran jeweils angeschlossenen Auswaschphasen abgetragen. Die orange Kurve beschreibt die Cerivastatin-Spiegel, in blau erkennt man die Coenzym Q10-Spiegel, in grün das FMD% und die rote Kurve beschreibt das NTG%, jeweils aufgetragen in den unterschiedlichen Meßphasen.

**Abbildung 21: FMD%, NTG%, Coenzym Q10 und Cerivastatin-Serumspiegel bezogen auf die Medikamentenphasen**



### 3.3 Einfluss der Medikation auf die Endothelfunktion

#### 3.3.1 Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%)

Eine signifikante Differenz zwischen der FMD%-Messung von Coenzym Q10, Cerivastatin und Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination) besteht nicht ( $p=0,369$ ).

Die Messung der FMD%-Werte unter Coenzym Q10 ist signifikant größer im Vergleich zum Messungsbeginn ( $p<0,0001$ ). Der mittlere Unterschied ist 7,30% (**Tab. 9**).

Die Messung der FMD%-Werte unter Cerivastatin unterscheidet sich signifikant in bezug auf den Behandlungsbeginn ( $p<0,0001$ ) und ist im Mittel 9,04% größer.

Die Messung der FMD%-Werte unter Kombination ist signifikant unterschiedlich zur Messung bei Studienbeginn ( $p<0,0001$ ). Die mittlere Zunahme beträgt 9,07%.

**Tabelle 9** beschreibt den Mittelwert, die Standardabweichung sowie den minimalen bis maximalen Wert des FMD%, abhängig von der jeweiligen Meßphase: Bei Studienbeginn, unter Coenzym Q10, unter Cerivastatin und unter Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination).

**Tabelle 9: FMD% bezogen auf Medikation**

(%)	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	-0,25 $\pm$ 4,09	-10,6 – 4,97
Coenzym Q10	7,06 $\pm$ 4,39	-3,01 – 15,63
Cerivastatin	8,80 $\pm$ 6,39	-5,03 – 21,88
Coenzym Q10+Cerivastatin	8,82 $\pm$ 5,78	-2,94 – 26,76

### 3.3.2 Nitroglycerin induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation (NTG%)

Die NTG%-Messung der Medikamentenphasen Coenzym Q10, Cerivastatin und Coenzym Q10 + Cerivastatin ist nicht statistisch signifikant unterschiedlich ( $p=0,7914$ ).

Die Messung der NTG%-Werte unter Coenzym Q10 ist signifikant größer im Vergleich zum Messungsbeginn ( $p<0,0019$ ) mit einer durchschnittlichen Zunahme von 5,02%.

Die Messung der NTG%-Werte unter Cerivastatin unterscheidet sich signifikant in bezug auf den Behandlungsbeginn ( $p=0,0042$ ) mit einer mittleren Zunahme von 6,31% (**Tab. 10**).

Die Messung der NTG%-Werte unter Kombination ist signifikant unterschiedlich zur Messung bei Studienbeginn ( $p=0,037$ ) mit einer durchschnittlichen Zunahme von 4,58%.

**Tabelle 10** beschreibt den Mittelwert, die Standardabweichung sowie den minimalen bis maximalen Wert des NTG%, abhängig von der jeweiligen Meßphase: Bei Studienbeginn, unter Coenzym Q10, unter Cerivastatin und unter Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination).

**Tabelle 10: NTG% bezogen auf Medikation**

(%)	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	11,23 $\pm$ 6,57	-5,11 – 21,62
Q10	16,25 $\pm$ 7,09	5,00 – 26,79
Cerivastatin	17,54 $\pm$ 8,42	3,39 – 36,96
Q10 + Cerivastatin	15,81 $\pm$ 9,14	-4,23 – 35,14

## 3.4 Einfluss der Medikation auf die Laborparameter

### 3.4.1 Lipidwerte

#### 3.4.1.1 Gesamt-Cholesterin

Tabellarisch sind die Cholesterinserumwerte bezogen auf die Medikation dargestellt.

**Tabelle 11** beschreibt den Mittelwert, die Standardabweichung sowie den minimalen bis maximalen Wert der Cholesterinserumwerte, abhängig von der jeweiligen

Messphase: Bei Studienbeginn, unter Coenzym Q10, unter Cerivastatin und unter Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination).

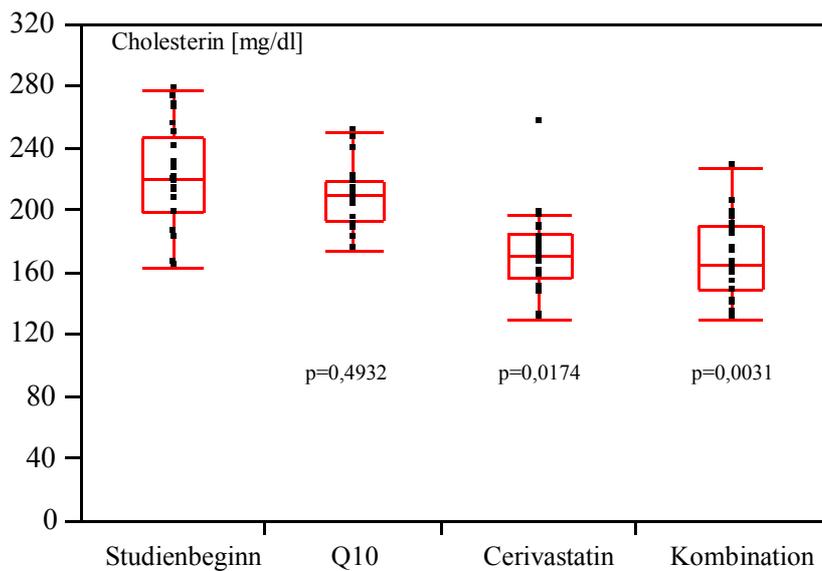
**Tabelle 11: Gesamt-Cholesterin-Serumwerte bezogen auf Medikation**

(mg/dl)	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	222 $\pm$ 32	164 – 278
Coenzym Q10	210 $\pm$ 19	175 – 251
Cerivastatin	173 $\pm$ 25	131 – 257
Coenzym Q10+Cerivastatin	170 $\pm$ 25	130 – 229

Die Cholesterinspiegel unter den 3 Medikamentenphasen und zu Studienbeginn unterscheiden sich signifikant ( $p < 0,0001$ ). Die mittlere Reduktion der Cholesterinspiegel um 12 mg/dl unter Coenzym Q10-Behandlung ist nicht signifikant ( $p = 0,1362$ ). Hingegen erreicht die durchschnittliche Verringerung der Cholesterinspiegel unter Cerivastatin-Behandlung mit 49 mg/dl (22%) und unter Kombinationstherapie mit 52 mg/dl (23%) das Signifikanzniveau jeweils mit  $p < 0,0001$ . Es kann jedoch kein signifikanter Vorteil der Kombination gegenüber Cerivastatin nachgewiesen werden ( $p = 0,5126$ ).

Grafisch sind die Cholesterin-Quantile in bezug auf die Behandlung in **Abb. 22** aufgeführt. Auf der Zeitachse werden die jeweiligen Meßphasen abgetragen, in denen die Cholesterinserumwerte bestimmt werden. Die aufgetragenen p-Werte in den jeweiligen Medikamentenphasen beziehen sich auf den Studienbeginn.

**Abbildung 22: Gesamt-Cholesterin-Quantile bezogen auf Medikation**



### 3.4.1.2 Lipoproteine hoher Dichte (HDL)-Cholesterin

**Tabelle 12** beschreibt den Mittelwert, die Standardabweichung sowie den minimalen bis maximalen Wert der HDL-Cholesterin-Serumwerte, abhängig von der jeweiligen Meßphase: Bei Studienbeginn, unter Coenzym Q10, unter Cerivastatin und unter Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination).

Es sind keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Medikamente und in bezug auf den Studienbeginn vorhanden ( $p=0,2074$ ). Unter Cerivastatin + Coenzym Q10 (Kombination) kann der höchste HDL-Cholesterin-Serumwert erreicht werden, es kam zu einem nicht signifikanten Anstieg um 7,5% im Vergleich zu Studienbeginn ( $p=0,0741$ ).

**Tabelle 12: HDL-Cholesterin-Serumwerte bezogen auf Medikation**

(mg/dl)	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	40 $\pm$ 9	26 – 63
Coenzym Q10	41 $\pm$ 8	27 – 56
Cerivastatin	42 $\pm$ 10	26 – 67
Coenzym Q10+Cerivastatin	43 $\pm$ 10	29 – 66

### 3.4.1.3 Lipoproteine niedriger Dichte (LDL)-Cholesterin

**Tabelle 13** beschreibt den Mittelwert, die Standardabweichung sowie den minimalen bis maximalen Wert der LDL-Cholesterin-Serumwerte, abhängig von der jeweiligen Meßphase: Bei Studienbeginn, unter Coenzym Q10, unter Cerivastatin und unter Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination).

Als Einschlußkriterium dient ein LDL-Cholesterin-Serumspiegel von  $>130$  mg/dl. Ein Patient war jedoch schon kurze Zeit mit einem Statin anbehandelt, sein LDL-Cholesterinwert lag dementsprechend bei 89 mg/dl, das FMD% lag den Einschlußkriterien entsprechend unter 4,5%. Aufgrund von der kurzen Anbehandlungszeit entschieden wir uns den Patienten in die Studie aufzunehmen. Aufgrund dieser Tatsache läßt sich der in **Tab. 13** aufgeführte LDL-Cholesterin-Serumwert von 89 mg/dl erklären.

Der Vergleich der LDL-Cholesterinspiegel in den 3 Medikamentenphasen und des Studienbeginns ergibt einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,0001$ ). Im Vergleich mit dem Studienbeginn fallen die Mittelwerte der LDL-Cholesterin-Serumspiegel unter Kombinationstherapie signifikant um 45 mg/dl ab (32%,  $p < 0,0001$ ) und unter Cerivastatin-Therapie um 37 mg/dl (26%,  $p < 0,0001$ ). Die Messungen unter Cerivastatin-Therapie und unter Kombinationstherapie unterscheiden sich nicht signifikant ( $p = 0,1337$ ).

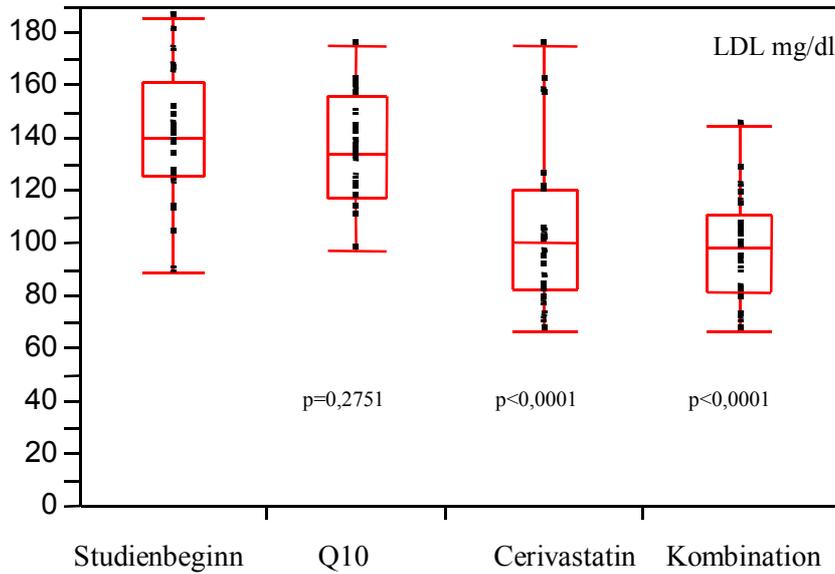
Unter Coenzym Q10-Therapie ändert sich der LDL-Cholesterin-Serumspiegel im Vergleich zum Studienbeginn im Mittel um 7 mg/dl nicht signifikant ( $p = 0,2751$ ). Bei 14 Patienten (61%) fallen die LDL-Cholesterin-Serumspiegel unter Coenzym Q10-Therapie in bezug auf den Studienbeginn ab.

**Tabelle 13: LDL-Cholesterin-Serumspiegel bezogen auf Medikation**

(mg/dl)	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	143 $\pm$ 25	89 – 186
Coenzym Q10	135 $\pm$ 20	98 – 176
Cerivastatin	106 $\pm$ 31	67 – 176
Coenzym Q10+Cerivastatin	98 $\pm$ 20	67 – 145

Grafisch sind die LDL-Cholesterin-Quantile in bezug auf die Behandlung in **Abb. 23** aufgeführt. Auf der Zeitachse werden die jeweiligen Meßphasen abgetragen, in denen die LDL-Cholesterin-Serumwerte bestimmt werden. Die mitaufgetragenen p-Werte in den jeweiligen Medikamentenphasen beziehen sich auf den Studienbeginn.

**Abbildung 23: LDL-Cholesterin-Quantile bezogen auf Medikation**



#### 3.4.1.4 Triglyceride

**Tabelle 14** zeigt den Mittelwert, die Standardabweichung sowie den minimalen bis maximalen Wert der Triglycerid-Serumspiegel, abhängig von der jeweiligen Meßphase: Bei Studienbeginn, unter Coenzym Q10, unter Cerivastatin und unter Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination). Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Coenzym Q10, Cerivastatin und Kombination ( $p=0,6889$ ).

**Tabelle 14: Triglycerid-Serumspiegel bezogen auf Medikation**

(mg/dl)	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	156 $\pm$ 68	70 – 305
Coenzym Q10	180 $\pm$ 111	62 – 478
Cerivastatin	176 $\pm$ 131	49 – 583
Coenzym Q10+Cerivastatin	170 $\pm$ 93	54 – 421

#### 3.4.1.5 Lipoprotein(a) (Lp(a))

**Tabelle 15** beschreibt den Mittelwert, die Standardabweichung sowie den minimalen bis maximalen Wert des Lp(a)-Serumwertes, abhängig von der jeweiligen Meßphase:

Bei Studienbeginn, unter Coenzym Q10, unter Cerivastatin und unter Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination).

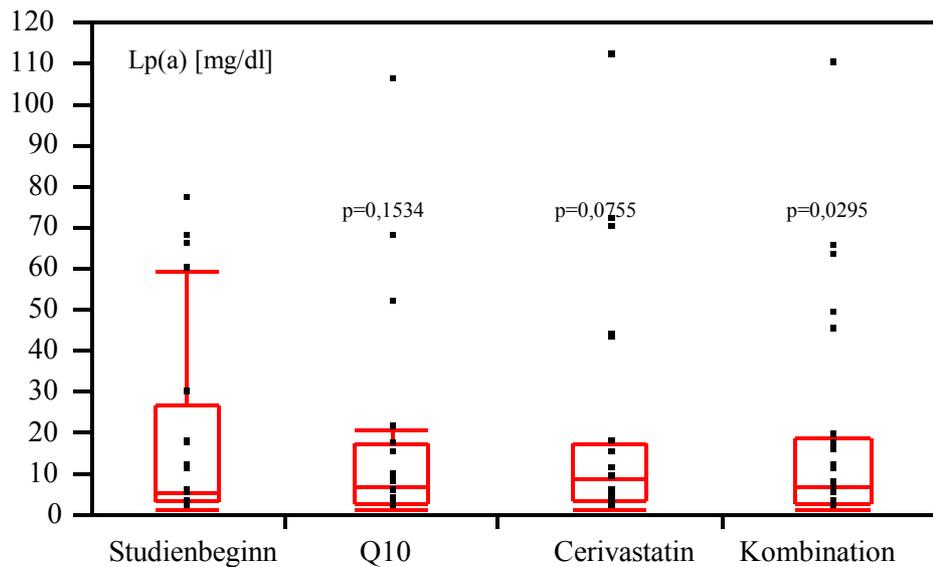
Die Lp(a)-Serumwerte unter Kombination sind signifikant kleiner als zu Studienbeginn ( $p=0,0295$ ), während die Behandlung mit Coenzym Q10 ( $p=0,1534$ ) oder Cerivastatin ( $p=0,0755$ ) keine signifikante Verringerung ergibt.

**Tabelle 15: Lp(a)-Serumspiegel bezogen auf Medikation**

(mg/dl)	Mittelwerte $\pm$ SD	Min – Max
Studienbeginn	20 $\pm$ 26	2 – 77
Coenzym Q10	20 $\pm$ 28	2 – 106
Cerivastatin	21 $\pm$ 29	2 – 112
Coenzym Q10+Cerivastatin	20 $\pm$ 28	2 – 110

Grafisch sind die Lp(a)-Quantile in bezug auf die Behandlung in **Abb. 24** aufgeführt. Auf der Zeitachse werden die jeweiligen Meßphasen abgetragen, in denen die Lp(a)-Serumwerte bestimmt werden. Die entsprechenden p-Werte beziehen sich auf den Studienbeginn.

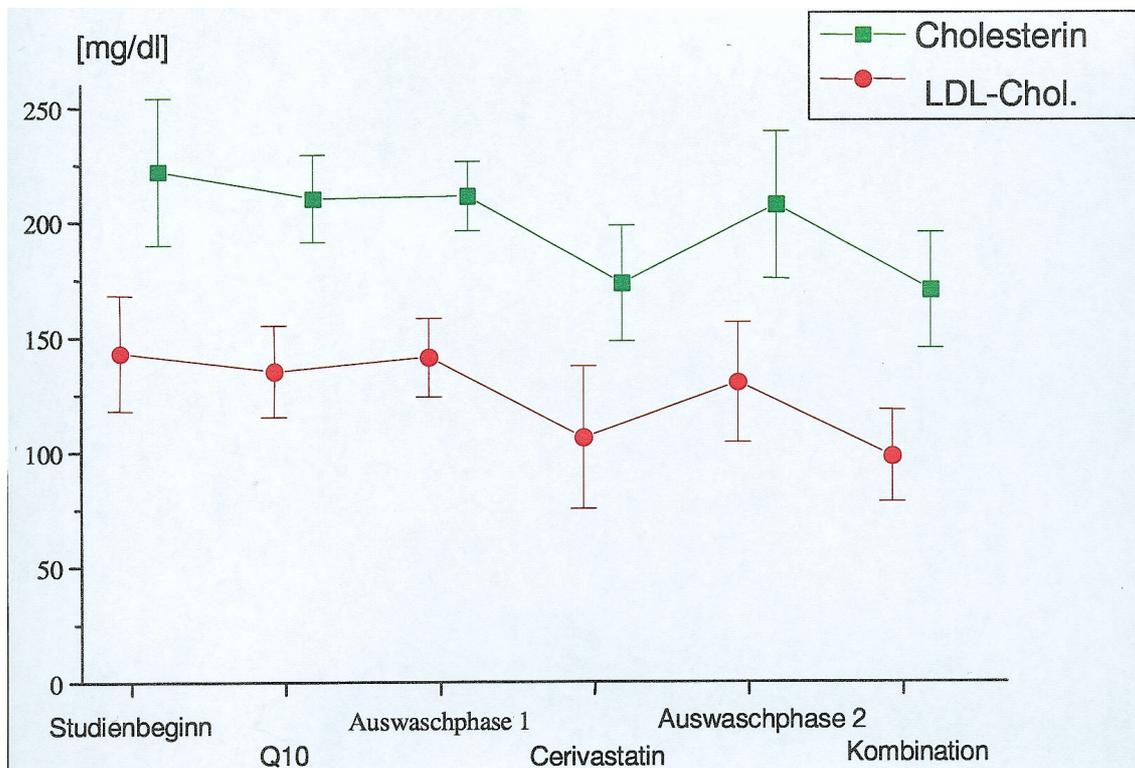
**Abbildung 24: Lp(a)-Quantile bezogen auf Medikation**



### 3.4.2 Veränderungen der Lipidparameter

Sowohl unter Cerivastatin als auch unter Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination) kommt es zu einer hochsignifikanten Reduktion von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin. Zusätzlich lässt sich unter Kombination eine signifikante Reduktion der Lp(a)-Spiegel in bezug auf den Studienbeginn nachweisen. **Abb. 25** fasst den Verlauf von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin unter dem Einfluss der Medikation und den Auswaschphasen zusammen. Aufgetragen ist der Mittelwert und die Standardabweichung.

**Abbildung 25: Verlauf von Gesamt-Cholesterin und LDL-Cholesterin unter Medikation**



### 3.4.3 Sicherheitslaborparameter

**Tabelle 16** beschreibt den Mittelwert, die Standardabweichung sowie den minimalen bis maximalen Wert der Sicherheitslabotparameter, abhängig von der jeweiligen Meßphase: Bei Studienbeginn, unter Coenzym Q10, unter Cerivastatin und unter

Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination). Als Sicherheitslaborparameter werden gewählt:

Kreatinin, Harnstoff, Creatinkinase (CK), Glutamat-Oxalacetat-Transaminases (GOT), Glutamt-Pyruvat-Transaminase (GPT), Lactatdehydrogenase (LDH), Alkalische Phosphatase (AP),  $\gamma$ -Glutamyltranspeptidase ( $\gamma$ -GT).

Der Vergleich der Sicherheitslaborparameter in Abhängigkeit von Studienbeginn, Coenzym Q10, Cerivastatin und Kombination ergibt nur bei GOT einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p=0,0145$ ): Unter Behandlung mit Cerivastatin kommt es zu einer signifikanten Zunahme von GOT im Vergleich zu Studienbeginn. Unter Coenzym Q10- oder Kombinationsgabe wurde keine signifikante Zunahme im Vergleich mit dem Studienbeginn festgestellt ( $p=0,6871$  bzw.  $0,1407$ ).

**Tabelle 16: Sicherheitslaborparameter bezogen auf Medikation**

<b>Parameter</b>	<b>Studienphase</b>	<b>Mittelwerte <math>\pm</math> SD</b>	<b>Min – Max</b>
<b>Kreatinin</b> <b>n=25</b>	Studienbeginn	0,9 $\pm$ 0,2	0,7 – 1,2
	Coenzym Q10	0,9 $\pm$ 0,2	0,6 – 1,6
	Cerivastatin	0,9 $\pm$ 0,2	0,6 – 1,4
	CoenzymQ10+Cerivastatin	0,9 $\pm$ 0,2	0,7 – 1,9
<b>Harnstoff</b> <b>n=25</b>	Studienbeginn	34 $\pm$ 10	15 – 60
	Coenzym Q10	35 $\pm$ 10	20 – 58
	Cerivastatin	36 $\pm$ 11	19 – 64
	Coenzym Q10+Cerivastatin	35 $\pm$ 11	23 – 64
<b>CK</b> <b>n=20</b>	Studienbeginn	49 $\pm$ 29	25 – 87
	Coenzym Q10	63 $\pm$ 64	20 – 237
	Cerivastatin	55 $\pm$ 26	21 – 118
	Coenzym Q10+Cerivastatin	45 $\pm$ 13	22 – 68
<b>GOT</b> <b>n=25</b>	Studienbeginn	9 $\pm$ 3	4 – 16
	Coenzym Q10	9 $\pm$ 2	6 – 14
	Cerivastatin	10 $\pm$ 2	8 – 14
	Coenzym Q10+Cerivastatin	10 $\pm$ 3	5 – 19
<b>GPT</b> <b>n=25</b>	Studienbeginn	13 $\pm$ 7	2 – 36
	Coenzym Q10	13 $\pm$ 5	5 – 23
	Cerivastatin	15 $\pm$ 6	7 – 33
	Coenzym Q10+Cerivastatin	19 $\pm$ 12	6 – 72
<b>LDH</b> <b>n=25</b>	Studienbeginn	137 $\pm$ 21	101 – 186
	Coenzym Q10	150 $\pm$ 31	116 – 266
	Cerivastatin	150 $\pm$ 56	104 – 401
	Coenzym Q10+Cerivastatin	159 $\pm$ 43	110 – 309
<b>AP</b> <b>n=25</b>	Studienbeginn	105 $\pm$ 27	76 – 191
	Coenzym Q10	98 $\pm$ 21	55 – 138
	Cerivastatin	102 $\pm$ 28	52 – 168
	Coenzym Q10+Cerivastatin	101 $\pm$ 23	59 – 158
<b><math>\gamma</math>-GT</b> <b>n=25</b>	Studienbeginn	19 $\pm$ 11	5 – 58
	Coenzym Q10	20 $\pm$ 11	7 – 58
	Cerivastatin	20 $\pm$ 14	6 – 70
	Coenzym Q10+Cerivastatin	25 $\pm$ 32	7 – 172

Die Creatinkinase (CK) wurde anfangs nicht als Standardparameter bei der Blutuntersuchung mitbestimmt. Als dieser Fehler bemerkt wurde, wurde ab Patient 5 korrigierend eingegriffen.

### 3.4.4 Erfassung der Compliance

Die Zuverlässigkeit bezüglich der Medikamenteneinnahme (Compliance) der Patienten wird anhand der Tablettenzählung/Feststellung der Flüssigkeitsmenge sowie über die Coenzym Q10-Serumspiegel erfasst. Die Patienten werden angehalten, die restlichen Medikamente abzugeben, um die Einnahme zu kontrollieren. 6 Patienten können nach Phasenbeendigung ihre Restmenge nicht vorweisen, da diese bereits verworfen ist. Durch Bestimmung der Cerivastatin- und Coenzym Q10-Serumspiegel kann rückblickend auf die regelgerechte Einnahme geschlossen werden.

### 3.5 Einfluss der Cerivastatin-Gabe auf den Coenzym Q10-Spiegel

Der mittlere Coenzym Q10-Spiegel verringert sich signifikant unter Cerivastatin-Therapie von  $1,1 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$  (vor Cerivastatin-Therapie) zu  $0,87 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$  ( $p=0,004$ ). Dies entspricht einer mittleren Abnahme von  $0,23 \mu\text{g/ml}$ . Die durchschnittliche Zunahme in der Auswaschphase nach Cerivastatin ist  $0,08 \mu\text{g/ml}$  und erreicht ebenfalls das Signifikanzniveau ( $p=0,0317$ ).

Unter Kombination steigt der Coenzym Q10-Serumspiegel nicht signifikant um  $0,22 \mu\text{g/ml}$  weniger an, als unter Coenzym Q10-Monogabe ( $p=0,2932$ ).

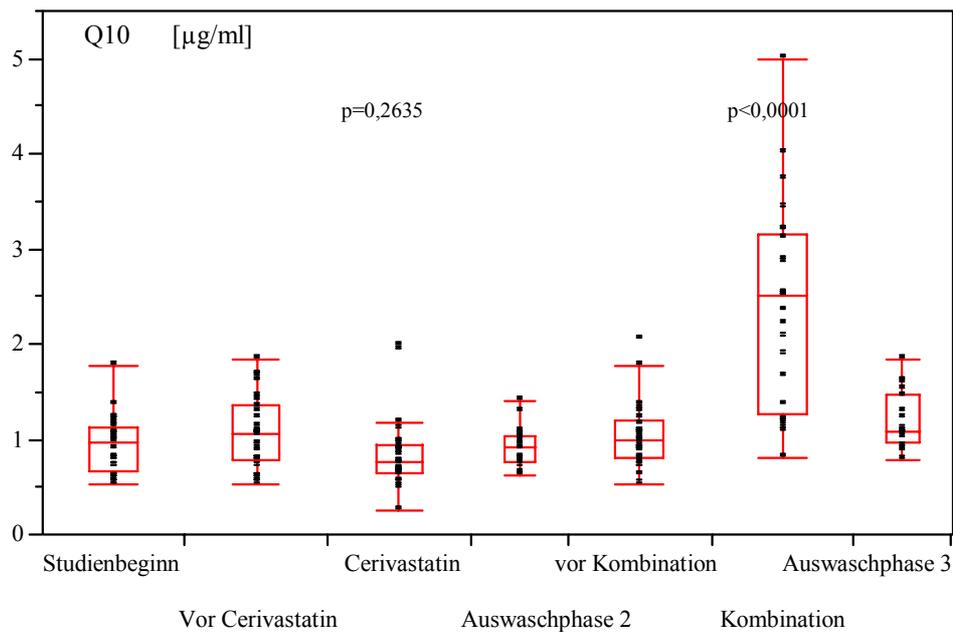
Die Messung des Coenzym Q10-Spiegels unter Cerivastatin und zu Studienbeginn war nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,2635$ ).

Diese Ergebnisse werden grafisch in Häufigkeit einer statistischen Verteilung (Quantile) in **Abb. 26** dargestellt. Die miteingefügten p-Werte unter Cerivastatin und unter Kombination beziehen sich auf den Studienbeginn. Auswaschphase 2 steht für die zweiwöchige Cerivastatinkarenz, Auswaschphase 3 entsprechend für die zweiwöchige Karenz der Kombination. "Vor Cerivastatin" und "Vor Kombination" stellen die Messwerte vor der entsprechenden Medikamentenphase dar.

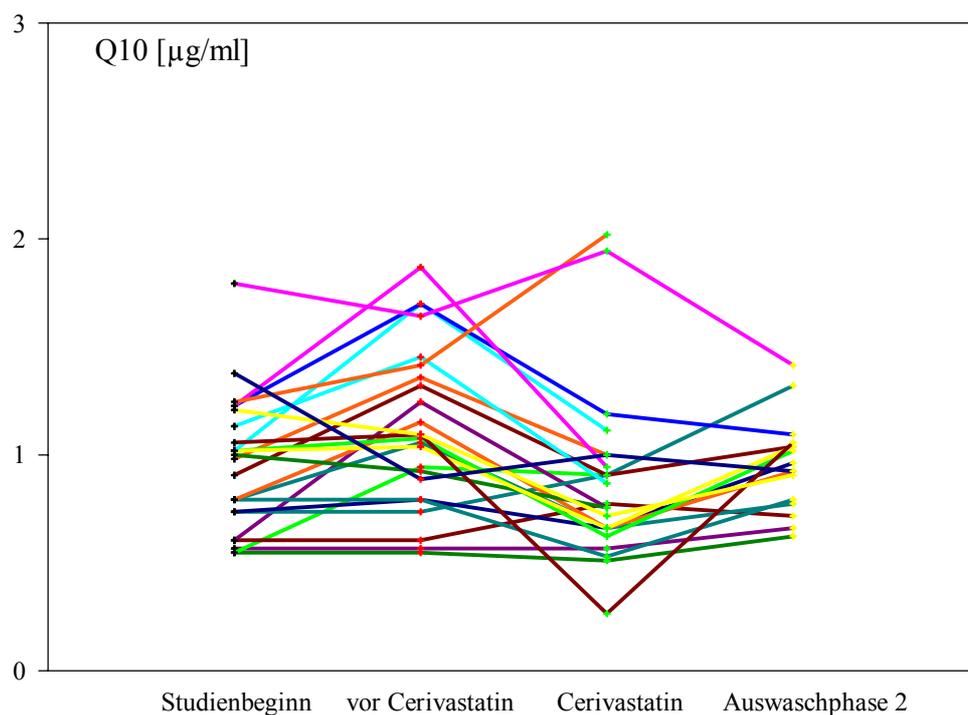
Der Verlauf aller 25 Patienten ist in **Abb. 27** dargestellt. Die einzelnen Linien entsprechen dem Coenzym Q10-Spiegel eines jeweiligen Patienten, aufgetragen in den unterschiedlichen Medikamentenphasen. Die Auswahl der Phasen wird in dieser Abbildung 27 minimiert auf die Werte vor Gabe von Cerivastatin, unter Cerivastatin und nach zweiwöchiger Auswaschphase nach Cerivastatin, da an diesen Medikationsabschnitten das Zusammenspiel von Cerivastatin und Coenzym Q10 am deutlichsten dargestellt werden kann. Manche Linien brechen im Verlauf ab. Darunter befinden sich

alle Patienten, die Cerivastatin-Monotherapie als letzte Medikationsgabe erhalten haben und bei denen somit keine zweiwöchige Auswaschphase messtechnisch festgehalten werden kann.

**Abbildung 26: Coenzym Q10-Serumspiegel-Quantile unter dem Einfluss der Medikation**



**Abbildung 27: Verlauf des Coenzym Q10-Serumspiegels unter Cerivastatin-Behandlung für alle 25 Patienten**



## 4 Diskussion

### 4.1 Coenzym Q10

Coenzym Q10 ist ein Bestandteil der Enzymkomplexe der inneren Mitochondrienmembran, die die oxidative Phosphorylierung steuern. Dieser bioenergetische Prozess ist vor allem für Kardiomyozyten entscheidend, da diese einen hohen metabolischen Umsatz haben, erkennbar auch der deutlich großen Zahl von Mitochondrien. Außerdem ist Coenzym Q10 das einzig bekannte natürlich vorkommende Antioxidanz, das in seiner aktiv-fettlöslichen Form Ubiquinol vom menschlichen Körper durch Enzymsysteme regeneriert werden kann. Coenzym Q10 spielt eine zentrale Rolle im Stoffwechsel von Vitamin E, indem es dazu beiträgt aktives  $\alpha$ -Tocopherol aus Vitamin E zu bilden. Eine andere Wirkungsweise von Coenzym Q10 ist die Beteiligung am extramitochondrialen Elektronentransfer, sowie an der zytosolischen Glykolyse und an dem Membranpotential von Golgi-Apparat und Lysosomen. Coenzym Q10 kann zusätzlich die Membranfluidität verbessern, nachgewiesen anhand einer Verringerung der Blutviskosität nach Coenzym Q10 Substitution (40;43). Da innerhalb der Mitochondrien die meisten freien Radikale entstehen ist Coenzym Q10 mit seinen antioxidativen Eigenschaften ein geeigneter therapeutischer Ansatzpunkt und wirkt dadurch der Oxidation von LDL-Cholesterin und dem damit verbundenen Beginn der Atherosklerose entgegen (91;100).

#### 4.1.1 Flußinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%) und Nitroglycerin-induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation (NTG%)

Anhand dieser klinischer Studie wird eine signifikante Verbesserung der endothelialen Dysfunktion nachgewiesen. Unter Behandlung mit Coenzym Q10 in Form einer dickflüssigen Suspension und nachfolgender Aufnahme über die Mundschleimhaut wird ein signifikanter Anstieg der flussinduzierten Vasodilatation (FMD%)-Werte erreicht, sowohl in bezug auf den Studienbeginn als auch auf die vorherige Auswaschphase. Zu Studienbeginn wird ein mittlerer FMD%-Wert von  $-0,25\%$  gemessen. Dieser negative FMD%-Wert ergibt sich bei Berechnung mit der oben genannten Formel (s. Kap. 2.3), wenn der sich die *Arteria brachialis* unter Belastung (Reaktive Hyperämie) verengt. In diesen Fällen ist der Durchmesser der Arterie unter Belastung kleiner als in Ruhe. Unter Behandlung steigt der anfängliche FMD%-Wert auf  $7,06\%$  an.

Da Coenzym Q10 durch Randomisierung an erster, zweiter oder dritter Stelle der Studienmedikation gegeben wird, muß ein Vergleich zur vorherigen Auswaschphase, d.h. zwei Wochen vor Gabe von Coenzym Q10, unabhängig von der Studienphase, erstellt werden. Es fällt auf, dass der Anstieg unter Behandlung in bezug zu dieser Auswaschphase (Differenz von 3,20%) geringer ist als der Anstieg von Behandlung zu Studienbeginn (Differenz von 7,30%). Der Unterschied zwischen Behandlung und nachfolgender Auswaschphase beläuft sich auf 4,71% und erreicht damit nicht die Differenz zwischen Studienbeginn und Behandlung, ist aber dennoch signifikant ( $p=0,0039$ ). Die Ausgangswerte vor Beginn der Medikation werden folglich nicht mehr erreicht. Dies könnte auf einer längerfristigeren Wirkung außerhalb der für Coenzym Q10 berechneten Auswaschphase beruhen.

Bei 5 von 22 Patienten können wir keinen FMD%-Anstieg unter Coenzym Q10-Behandlung feststellen (23%). Auffallend ist, dass 4 dieser Patienten in der vorherigen Behandlungsphase Coenzym Q10 schon in Kombination mit Cerivastatin verabreicht bekommen haben. Alle 5 Patienten haben in der vorherigen Behandlungsphase Cerivastatin eingenommen. Wird Coenzym Q10 als erste Medikation verabreicht, kommt es immer zu einer Verbesserung der endothelialen Funktion.

Unter Gabe von Nitroglycerin sublingual vergrößert sich der NTG%-Wert signifikant ( $p=0,0032$ ) von Studienbeginn (11,23%) auf 16,25% unter Therapie mit Coenzym Q10. Dies entspricht einer Differenz von 5,02%. In bezug auf die vorherige Auswaschphase kommt es bei 13 Patienten (59%) zur einer Verbesserung der endothelialen Funktion um 5,08% im Mittel. Bei 9 Patienten kommt es zu einer Reduktion der NTG%-Messungen um durchschnittlich 4,49%. In der nachfolgenden Auswaschphase verringert sich der NTG%-Wert um durchschnittlich 2,67%. Bei 5 Patienten (23%) kommt es durch die Coenzym Q10-Behandlung zu keiner größeren Veränderung als  $\pm 2,0\%$ . Im Durchschnitt kommt es nach der vorherigen Auswaschphase nur zu einem geringen, nicht signifikanten Anstieg der NTG%-Werte unter Coenzym Q10.

Nach Raitkari et al. 2000 vermindert sich durch Coenzym Q10-Zufuhr die LDL-Oxidation ohne signifikante Beeinflussung der endothelialen Dysfunktion (68). In der Studie berichten sie über 12 hypercholesterinämische Patienten mit endothelialer Dysfunktion (definiert als FMD% unterhalb des Bevölkerungsdurchschnittes), die nach identischer Coenzym Q10-Behandlung einen nicht signifikanten FMD%-Anstieg von  $4,3 \pm 2,4\%$

auf  $5,1 \pm 3,6\%$  erreichten ( $-0,25 \pm 4,09\%$  auf  $7,06 \pm 4,39\%$  im eigenen Kollektiv). Diese divergierenden Ergebnisse könnte man auf die unterschiedlichen Definitionen der endothelialen Dysfunktion zurückführen, da Raitkari et al. 2000 (68) auch Patienten mit einem FMD%-Wert von mehr als 4,5% wie von Schröder et al. 1999 (78) definiert eingeschlossen hat. In bezug auf NTG% und LDL-Cholesterin-Serumspiegel können sie wie in der vorliegenden Studie keine signifikanten Veränderungen beschreiben.

Watts et al. 2002 (96) können bei 40 Patienten mit *Diabetes mellitus* Typ II unter 12wöchiger Gabe von Coenzym Q10 ebenfalls eine signifikante FMD% Zunahme um 1,6% feststellen. Aus dem eigenen Datenmaterial kann eine signifikante Differenz von 7,3% errechnet werden ( $p < 0,0001$ ).

#### **4.1.2 Lipoproteine niedriger Dichte (LDL)-Cholesterin-Spiegel**

Der Verlauf der LDL-Cholesterin-Serumspiegel unter Coenzym Q10-Therapie lässt zwar einen Abfall der LDL-Cholesterin-Werte in bezug auf die vorherige Auswaschphase bei 11 von 23 Patienten (48%) erkennen und in bezug auf Studienbeginn bei 14 Patienten (61%), aber durchschnittlich tritt im Vergleich zu Studienbeginn nur eine geringe nicht signifikante Reduktion um 7,15 mg/dl auf und in bezug auf die vorherige Auswaschphase ergibt sich sogar eine mittlere Zunahme um 3,27 mg/dl. Dies steht im Einklang mit der Beobachtung von Watts et al. 2002 (96), der ebenfalls keine Veränderung der LDL-Cholesterin-Spiegel unter Coenzym Q10-Behandlung nachweisen kann. Dies lässt sich durch verminderte LDL-Oxidation erklären: erhöhte Coenzym Q10-Plasma-Spiegel verhindern durch ihre antioxidative Wirkung die Peroxidation des LDL-Cholesterins, das deshalb nicht in Schaumzellen aufgenommen wird und im Blut persistiert (5).

Tomasetti et al. 1999 (90) behaupten, dass das Verhältnis von LDL-Cholesterin zu Coenzym Q10 ein ebenso effektiver kardiovaskulärer Risikofaktor ist, wie der Quotient aus Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin. HDL-Cholesterin besitzt eine antiatheroge Wirkung, da es Cholesterin aus den Zellen aufnimmt und an die Leber abgeben kann. Der Quotient aus Gesamtcholesterin zu HDL-Cholesterin sollte dementsprechend möglichst klein sein.

### **4.1.3 Coenzym Q10-Serumspiegel**

Einzel Dosen von 30 mg Coenzym Q10 führen bei Patienten ohne Coenzym Q10-Defizit zu keiner Plasmaspiegelerhöhung. Kaikkonen et al. 2002 (40) berichten über einen dosisbezogenen sechsfachen Coenzym Q10-Anstieg unter Substitution mit 200 mg Coenzym Q10. Bei gleicher Dosierung beobachten Watts et al. 2002 (96) nur bis zu dreifache Anstiege der Coenzym Q10-Serumspiegel. In der Studie von Raitkari et al. 2000 (68) ist der Anstieg der Coenzym Q10-Serumspiegel unter 150 mg Coenzym Q10 signifikant von  $1,1 \pm 0,5$  auf  $5,0 \pm 2,8$   $\mu\text{mol/l}$  erhöht, entsprechend einer 4,5fachen Zunahme. Im eigenen Kollektiv erhöhte sich der Coenzym Q10-Spiegel unter 150 mg Coenzym Q10 von  $0,94 \pm 0,30$   $\mu\text{g/ml}$  auf  $2,61 \pm 0,98$   $\mu\text{g/ml}$ , entsprechend einem 2,8fachen Anstieg, während unter Kombination nur eine 2,5fache Zunahme erreicht wird. Der leicht erhöhte Anstieg von Coenzym Q10 im Plasma unter Coenzym Q10-Monotherapie im Vergleich zum Coenzym Q10-Spiegel unter Kombination läßt sich durch die unter Cerivastatin bekannte Coenzym Q10-Serumspiegelniedrigung erklären.

### **4.1.4 Antioxidantien**

Bei Patienten mit Risiko zur Atherosklerose werden Antioxidantien eingesetzt, da nicht nur die subendotheliale Anreicherung von LDL-Cholesterin sondern auch dessen Oxidation entscheidend ist in der Entwicklung der Atherosklerose (91;100). Erfahrungen von größeren Studien, die antioxidative Substanzen wie die Vitamine E und C sowie Beta-Carotin zur Vorbeugung der Atherosklerose verabreichen stehen noch aus. Prospektive epidemiologische Untersuchungen gehen davon aus, dass durch vermehrte Einnahme vor allem von Vitamin E kardiovaskuläre Risiken vermindert werden können (29;46;52). Sehr oft wird übersehen, dass auch nur kleine Anstiege der Plasmawerte von Vitamin E zu einer erheblichen Abnahme der Mortalität führen (31). Neunteufel et al. 1998 (64) berichtet über 7 Patienten mit Hypercholesterinämie, deren endotheliale Funktion durch die zusätzliche Einnahme von Vitamin E zum bereits verabreichten Hydroxymethylglutaryl-CoenzymA-Reduktase-Hemmer (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) Simvastatin verbessert werden kann.

#### 4.1.5 LDL-Cholesterin-Oxidation

Über 60% von Coenzym Q10 im Plasma ist an LDL-Cholesterin gebunden. In LDL-Cholesterin-Subfraktionen kann nachgewiesen werden, dass erniedrigte Spiegel von Coenzym Q10 mit einem erhöhten Anteil von oxidiertem LDL-Cholesterin einhergehen und dass durch die Behandlung mit Coenzym Q10 dieser signifikant reduziert werden kann (1). Der Gehalt an Coenzym Q10 ist am geringsten in der LDL-Cholesterin 3 Subfraktion (LDL 3) mit der größten spezifischen Dichte. Für LDL 3 konnte gezeigt werden, dass es im Vergleich zu LDL 1 und 2 den höchsten peroxidierten Anteil hat und so die Entstehung einer Atherosklerose am stärksten unterhält. LDL 1-3 stellen Untergruppen des LDL-Cholesterins dar und unterscheiden sich in ihrer spezifischen Dichte.

*In vitro* kann ebenfalls gezeigt werden, dass ansteigende Coenzym Q10-Konzentrationen im LDL-Cholesterin die Kupfer vermittelte oxidative Modifikation des LDL-Cholesterins vermindern können. Nach Kontush et al. 1997 (44) ergibt sich kein Unterschied bezüglich der Oxidation, wenn Coenzym Q10 oder  $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E) LDL-Cholesterin zugesetzt wird. Im Gegensatz dazu beobachten Stocker et al. 1991 (85) *in vitro* einen günstigeren Einfluss von Coenzym Q10 (Ubichinon-10) auf die LDL-Cholesterin-Oxidation als nach Gabe von Lycopene,  $\beta$ -Karoten oder Vitamin E. Letztere stellen fettlösliche Vitamine sowie deren Vorstufen (Provitamine) dar, die mit der Nahrung aufgenommen, in der Leber gespalten und im Fettgewebe gespeichert werden.

Coenzym Q10 vermindert den Verbrauch an Vitamin E während der LDL-Cholesterin-Oxidation, da es selbst schneller verbraucht wird als letzteres. Aufgrund dessen stellt Coenzym Q10 die erste Barriere gegen oxidative Modifikationsvorgänge dar (43). Desweiteren unterdrückt es die oxidationsfördernde Wirkung und fördert die oxidationshemmende Wirkung von  $\alpha$ -Tocopherol (88). Dieser biologisch und chemisch aktivsten Form von Vitamin E kommen zwei Bedeutungen in der LDL-Oxidation zu: zum einen kann durch die erste Reaktion mit einem Radikal die Oxidation innerhalb des Lipoproteins eingeleitet werden, zum anderen kann durch die hohe Konzentration von  $\alpha$ -Tocopherol im LDL-Cholesterin entscheidend die Radikalenbildung in nicht reaktive Lipidhydroperoxide verstärkt werden (89). Deshalb werden sie als Parameter zur Einschätzung des Ausmaßes der Lipidoxidation in der Gefäßwand herangezogen (104).

Thomas et al. 1999 beschreiben die Funktion von Coenzym Q10 als Co-Antioxidanz, da es reduziertes  $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E) regenerieren kann, das den wichtigsten Radikalfänger in der LDL-Cholesterin-Oxidation darstellt. Nur in Gegenwart von reduzierenden Substanzen kann die einleitende Reaktion der LDL-Cholesterin-Oxidation, die durch Vitamin E induziert wird, neutralisiert werden. Weitere Vorteile von Coenzym Q10 bestehen darin, dass es im Gegensatz zu den wasserlöslichen Antioxidantien in Lipoproteine aufgenommen werden kann und dadurch als lokales Co-Antioxidanz wirkt. Vitaminsubstituierung mit Coenzym Q10 bewirkt dessen Zunahme in Lipoproteinen: ohne Substituierung findet sich ein Coenzym Q10-Molekül durchschnittlich in jedem zweiten LDL-Cholesterin-Partikel, nach Zufuhr vergrößert sich die Häufigkeit auf mehr als 1 Molekül pro Partikel (89). Schwerwiegende Nebenwirkungen der Behandlung mit Coenzym Q10 sind nicht bekannt, im eigenen Kollektiv bei Schröder et al. 2002 (87) berichten einige Patienten sogar über ein subjektiv verbessertes Wohlbefinden nach der Behandlung. Steigende Konzentrationen an reduziertem Coenzym Q10 im LDL-Cholesterin verhindern experimentell vollständig den oxidationsfördernden Einfluss von Vitamin E, so dass man davon ausgehen muss, dass alleinige Vitamin E-Substitution die LDL-Cholesterin-Oxidation nicht verhindern kann (7;11;92). Coenzym Q10-Therapie kann den Verbrauch an reduziertem Coenzym Q10 zeitlich verzögern (2).

Kontush et al.1997 (44) kann eine Beziehung zwischen der reduzierten Form von Coenzym Q10 (Ubichinol-10), die während der intestinalen Resorption entsteht, und oxidativem Stress aufstellen. Durch Untersuchung an Patienten mit Hypercholesterinämie wird eine negative Korrelation zwischen reduziertem Coenzym Q10 und Plasmatriglyzeriden gefunden.

Zusammenfassend fördert die alleinige orale Substitution mit Vitamin E den Beginn der LDL-Cholesterin-Oxidation, während die Substitution zusammen mit Coenzym Q10 diese nachteilige Wirkung verhindert und gleichzeitig das LDL-Cholesterin widerstandsfähiger gegen Oxidation macht (87). Lass et al. 1999 (50) kann *in vivo* bei Mäusen zeigen, dass durch die Einnahme von Coenzym Q10 Vitamin E in den Mitochondrien eingespart werden kann. Das Zusammenspiel zwischen Verhinderung der LDL-Cholesterin-Oxidation und verbesserter endothelialer Vasodilatation erklärt man sich durch verlängerte Stickstoffmonoxid (NO)-Wirkung (28;47;65).

#### **4.1.6 Oxidative Phosphorylierung**

Coenzym Q10 führt dazu, dass zytoplasmatische Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH)-Spiegel vermindert werden. Dadurch wird die Reduktionsenergie von NADH verringert, die direkt die Herstellung von Superoxiden im Endothel und in Schaumzellen unterhält. Reduzierte zytoplasmatische NADH-Spiegel sind daher günstig für die Abwehr der LDL-Cholesterin-Oxidation und für die NO-Synthese und damit für die endotheliale Funktion. Ebenso werden mäßig antihypertensive Eigenschaften von Coenzym Q10 beobachtet, die auf einen direkten Einfluss auf die Gefäßwand zurückgeführt werden (56).

Die biologische Oxidation der mitochondrialen Atmungskette besteht aus vier Enzymkomplexen, die in die Innenmembran der Mitochondrien eingebettet sind. Die im Zitratzyklus durch drei Dehydrierungsreaktionen gebildeten NADH-Moleküle gelangen durch Diffusion zur inneren Membran. Dabei spielt  $\text{NAD}^+$  die Rolle des Akzeptors für freiwerdende Elektronen, die aus metabolischen Abbauvorgängen entstehen. Coenzym Q10 überträgt Wasserstoffe (oder Elektronen und Protonen), indem es einerseits als Q und andererseits als  $\text{QH}_2$  zwischen Donator- und Akzeptorzentren von katalytischen Proteinen der Atmungskette in den *Christae mitochondriales* zirkuliert. Die aktivierende Wirkung besteht in der Verstärkung der protonentreibenden Kraft der Atmungskette (Steigerung des Elektronenflusses). Dadurch können Protonen durch die innere Mitochondrienmembran aus dem Matrixraum in die *Christae* gepumpt werden. Dieser elektrochemische Protonengradient schafft die Voraussetzung für die Bildung von ATP (81).

#### **4.1.7 Atheromveränderung unter Coenzym Q10**

Eine experimentelle Studie von Singh et al. 2000 (81) untersucht, wie Kaninchen, die eine mit Fettsäuren angereicherte Nahrung erhalten auf Coenzym Q10-Gabe reagieren. Es kann gezeigt werden, dass es unter Behandlung zu einem Abfall von Substanzen kommt, die bei oxidativem Stress anfallen. Des Weiteren wird ein Anstieg von Vitamin E im Plasma dokumentiert bei unveränderten Lipidspiegeln. Aortale und koronare Plaques sind in der Coenzym Q10-Gruppe kleiner, weniger häufig und verbunden mit weniger Ulzerationen, Thrombosen oder Blutungen. Gesamtcholesterin und Triglyce-

ride im aortalen Plaque sind signifikant niedriger und Vitamin E im Plaque signifikant höher. Dies spricht für eine günstigere chemische Zusammensetzung der Atherome unter Coenzym Q10-Behandlung unabhängig von einer begleitenden Statintherapie.

Mäuse mit Mangel an Rezeptoren für Apolipoprotein und daraus folgender Hypercholesterinämie werden in bezug auf Atherosklerose unter Behandlung mit Vitamin E und Coenzym Q10 analysiert. Unter dieser Kombination und unter alleiniger Coenzym Q10 und Vitamin E-Monotherapie wird nicht nur der Cholesteringehalt der aortalen Plaque vermindert, sondern auch die Lipidhydroperoxidasen im Gewebe. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe reduziert die Gabe von Coenzym Q10 + Vitamin E (Kombination) die Atherosklerose an der Aortenwurzel, im Aortenbogen und an der deszendierenden Aorta. Unter alleiniger Behandlung mit Coenzym Q10 wird die Atherosklerose signifikant an Aortenwurzel und Aortenbogen verhindert. Die Kombination hat folglich stärkere atherosklerosehemmende Eigenschaften als Vitamin E oder Coenzym Q10 alleine, wobei Coenzym Q10 die Atherosklerose besser verhindert als Vitamin E (87).

Diaz et al. 1997 (19) spekulieren, dass die Atherosklerose nicht durch Reduzierung der LDL-Cholesterin-Oxidation verhindert wird (8;66), sondern durch endotheliale Zellfunktionen, durch Thrombozytenaggregation, durch Interaktionen zwischen Endothel und Leukozyten sowie durch entzündungsfördernde Prozesse und Proliferation von Schaumzellen.

#### **4.1.8 Klinische Bedeutung**

Nach ischämiebedingter Reperfusion bei Ratten durch Coenzym Q10-Vorbehandlung stellte sich ein positiver Einfluss auf die durch Bradykinin induzierte Vasorelaxation der Koronarien heraus (106). Entsprechend wird an Kaninchenherzen nach Coenzym Q10-Behandlung eine signifikant verbesserte Reperfusion nach Ischämie nachgewiesen (62). Auch bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) und *Angina pectoris* ist es nachgewiesen, dass sie von einer Coenzym Q10-Substitution profitieren, vor allem in Form einer diastolischen Funktionsbesserung (49). Ebenso werden weniger ischämische Endstreckenveränderungen (ST-Senkungen) im Elektrokardiogramm (EKG), sowie eine verbesserte Belastbarkeit unter Coenzym Q10-Gabe beobachtet.

Mortenson et al. 1993 (59) nehmen diese Ergebnisse zum Anlass, Coenzym Q10 bei Patienten mit Herzinsuffizienz einzusetzen und weisen eine klinische Verbesserung der

Herzinsuffizienzsymptome bei  $\frac{2}{3}$  der Patienten nach. Lipidchromatografisch wird eine signifikant erhöhte Coenzym Q10-Konzentration im Myokard gemessen.

Die günstige Wirkung von Coenzym Q10 bei Patienten mit Bluthochdruck wird durch eine Verbesserung der diastolischen Funktion hervorgerufen, die sich positiv in Form einer verminderten Katecholaminausschüttung auf die Herzkontraktion auswirkt. Unterstützend wirkt sich dabei die durch Coenzym Q10 hervorgerufene Verminderung der Blutviskosität aus (42).

## **4.2 Cerivastatin (Lipobay™)**

Die cholesterinsenkende Therapie mit Hydroxymethylglutaryl (HMG)-CoA-Reduktasehemmer führt bei Patienten mit Hypercholesterinämie oder Koronarer Herzkrankheit (KHK) zu weniger Myokardinfarkten und Schlaganfällen, sowie zu einer Reduktion der Koronar- und Gesamtmortalität. Da frühere epidemiologische Studien zeigen, dass erhöhtes Serumcholesterin mit der Inzidenz arteriosklerotischer Gefäßkrankheiten assoziiert ist, werden die günstigen Effekte der Statine, z.B. Cerivastatin auf die KHK hauptsächlich mit der cholesterinsenkenden Wirkung erklärt. Lipobay™ der Firma Bayer AG wurde im August 2001 vom Markt genommen.. Die vorliegende Studie wurde davon nicht beeinflusst, da die Erhebung der Messreihen bereits abgeschlossen war.

### **4.2.1 Flussinduzierte Vasodilatation (FMD%), Nitroglycerin-induzierte Vasodilatation (NTG%) und Lipide**

Die sechswöchige Behandlung mit Cerivastatin (0,3 mg pro Tag) bei der hier vorliegenden Studie ergibt einen signifikanten Anstieg der flussinduzierten (endothelabhängigen) Vasodilatation (FMD%) von  $-0,25 \pm 4,09$  % bei Studienbeginn auf  $8,80 \pm 6,39$ % unter Therapie ( $p < 0,0001$ ). Die Messung der Nitroglycerin-induzierten (endothelunabhängigen) Vasodilatation (NTG%) unter Cerivastatin unterscheidet sich signifikant in bezug zum Behandlungsbeginn ( $p = 0,0042$ ) mit einer mittleren Zunahme von 6,31%. Das Gesamtcholesterin konnte von 222 mg/dl zu Studienbeginn auf 173 mg/dl nach Cerivastatin-Behandlung verringert werden, d.h. eine Reduktion um 22% in bezug auf den Studienbeginn. Ebenso wird das LDL-Cholesterin Cholesterin unter Cerivastatin-Therapie von 143 mg/dl bei Studienbeginn auf 106 mg/dl unter Therapie gesenkt (26%). Entsprechend kann Alonso et al. 2001 (3) an 25 Patienten mit

familiärer Hypercholesterinämie eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 30% unter 52wöchiger Therapie mit Simvastatin (HMG-CoA-Reduktasehemmer) feststellen. Gleichzeitig verbessert sich die endotheliale Dysfunktion, indem die flussinduzierte endothelabhängige Vasodilatation von  $4,7 \pm 6,2\%$  zu Studienbeginn auf  $12,3 \pm 5,9\%$  unter Therapie ansteigt. Die Nitroglycerin-induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation (NTG%) wird unter Statin-Therapie im Gegensatz zur hier vorliegenden Studie nicht beeinflusst. Neunteufel et al. 1998 (64) behandelt 7 Patienten mit Hypercholesterinämie und beobachteten einen FMD%-Anstieg unter Statin-Monotherapie von  $4,9 \pm 2,5\%$  zu  $7,9 \pm 4,7\%$ . Das LDL-Cholesterin kann signifikant um 20% reduziert werden, das Gesamtcholesterin um 30%. Simons et al. 1998 (80) erreicht einen FMD%-Anstieg unter 40 mg Statintherapie über 30 Wochen von 2,2 auf 5,5%. Weiterhin kann er nach einer Simvastatin-Auswaschphase von 10 Wochen einen LDL-Cholesterin-Anstieg von 32% feststellen. Im Einklang mit der vorliegenden Studie wird ein signifikanter Wiederanstieg nach zweiwöchiger Cerivastatin-Auswaschphase ( $p < 0,0001$ ) von 23% ermittelt und von 37% nach zweiwöchiger Kombinations-Auswaschphase ( $p = 0,0002$ ).

Weitere Untersuchungen mit Lipidsenkern, wie z.B. Ciprofibrate weisen ebenfalls signifikante Verbesserungen der endothelialen Dysfunktion als FMD%-Anstieg von  $3,9 \pm 0,7\%$  auf  $7,0 \pm 1,6\%$  nach. Wie in der vorliegenden Studie wird unter Therapie ein signifikanter Gesamtcholesterin-Abfall und HDL-Cholesterin-Anstieg festgestellt. Entgegen der tendenziellen Zunahme der Triglycerid-Spiegel im vorliegenden Kollektiv werden unter Ciprofibrattherapie erniedrigte Spiegel beschrieben. In der Auswaschphase wird eine signifikante Verschlechterung der endothelialen Dysfunktion auf  $5,8 \pm 1,2\%$  beschrieben, was auch mit dem vorliegenden Datenmaterial für die Auswaschphase nach Cerivastatin nachvollzogen werden kann (45). Im direkten Vergleich von Statinen und Fibraten bleiben Triglyceride durch Cerivastatin unbeeinflusst, das FMD% hingegen kann im Vergleich zur Placebogruppe nur unter Cerivastatin signifikant verbessert werden (102).

#### 4.2.2 Coenzym Q10-Spiegel

Unter Therapie mit Cerivastatin vermindert sich im eigenen Kollektiv die Coenzym Q10-Serumkonzentration signifikant von  $1,1 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$  auf  $0,87 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,004$ ). Nach Behandlung mit Coenzym Q10-Monotherapie und Cerivastatin-Monotherapie sowie nach deren Kombination kommt es nach zweiwöchiger Auswaschphase zu einer Annäherung an die Coenzym Q10-Serumspiegel zu Studienbeginn ( $0,49 \pm 0,30 \mu\text{g/ml}$ ) in Größenordnung der Standardabweichung.

Unter Therapie mit Statinen werden signifikante Abfälle von Coenzym Q10 beschrieben (10;25;34;101), und es wird empfohlen unter Langzeittherapie Coenzym Q10 zu substituieren (60). Dies lässt sich durch den Mevalonsäuremetabolismus erklären: Die Mevalonsäure stellt ein Hauptprodukt der Cholesterinbiosynthese dar, das durch den Hydroxymethylglutaryl (HMG)-CoA-Reduktasehemmer Cerivastatin vermindert wird. Gleichzeitig benötigt Coenzym Q10 Mevalonsäure zum Aufbau der Seitenkette. Hingegen nimmt eine Studie von Appelkvist et al. 1993 (5) an, dass die Reduzierung von Coenzym Q10 unter HMG-CoA-Reduktasehemmern unabhängig von der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase erfolgt.

1990 zeigt Willis et al. (101) erstmals einen signifikanten Coenzym Q10-Abfall in Herz- und Leberzellen von Ratten unter Statintherapie, der durch Coenzym Q10-Substitution behoben werden kann. Drei Jahre später zeigt Ghirlanda et al. (32) in einer kontrollierten Doppelblindstudie mit 40 hypercholesterinämischen Patienten einen signifikanten Abfall von Coenzym Q10 im Plasma nach Behandlung mit Statinen. Dieser Coenzym Q10 senkende Effekt mit einer Verringerung von Coenzym Q10 im menschlichen Plasma und Thrombozyten, sowie in Blut, Leber und Herz bei Ratten ist heutzutage allgemein bekannt. Er könnte erklären weshalb LDL-Cholesterin unter Statintherapie anfälliger gegenüber oxidativem Stress ist (5) und klinische Verschlechterungen bei Patienten mit Kardiomyopathie unter Statinbehandlung auffallen. Im Gegensatz dazu kann eine finnische Studie zeigen, dass der Coenzym Q10-Gehalt im Skelettmuskel unter kurzfristiger Statintherapie ansteigt (48). Jedoch sind kaum Studien über den Gehalt von Coenzym Q10 in Herzmuskelzellen bekannt. Da die Zahl der behandlungsdürftigen Patienten mit Statinen, deren Dosierung und die ständige Verringerung der angestrebten Cholesterinwerte kontinuierlich zunehmen, muss auch der Coenzym Q10 senkende Effekt und damit mögliche Nachteile für den Patienten

verstärkt beachtet werden (49). Das Verhältnis von LDL-Cholesterin zu Coenzym Q10 wird dadurch vergrößert und aufgrund dessen wird zu einer Kombination von Coenzym Q10 mit HMG-CoA-Reduktasehemmern geraten (34).

#### **4.2.3 Antioxidative Wirkung der Statine**

Die Oxidierung von LDL-Cholesterin ist Voraussetzung für dessen Aufnahme durch Makrophagen, die als Cholesterin beladene Schaumzellen einen wesentlichen zellulären Bestandteil einer arteriosklerotischen Läsion darstellen (94). Oxidiertes LDL-Cholesterin besitzt zusätzliche atherogene Eigenschaften: Es wirkt zytotoxisch, stimuliert thrombotische und inflammatorische Prozesse und hemmt die Stickstoffmonoxid (NO)-Synthese in Endothelzellen. *In vivo*- und *in vitro*- Studien zeigen, dass alle Statine die Oxidierbarkeit von LDL-Cholesterin reduzieren. Der inhibitorische Effekt von oxidiertem LDL-Cholesterin auf die NO-Bildung von Endothelzellen kann durch Statine konzentrationsabhängig neutralisiert werden, ebenso wird die Superoxidfreisetzung von Makrophagen und Endothelzellen reduziert. Statine haben auch eine hemmende Wirkung auf die Schaumzellbildung, da sie den Makrophagen-Scavenger-Rezeptor herunterregulieren, der die zelluläre Aufnahme von oxidiertem LDL-Cholesterin reduziert (94).

#### **4.2.4 Direkter antiatherosklerotischer Statin-Effekt**

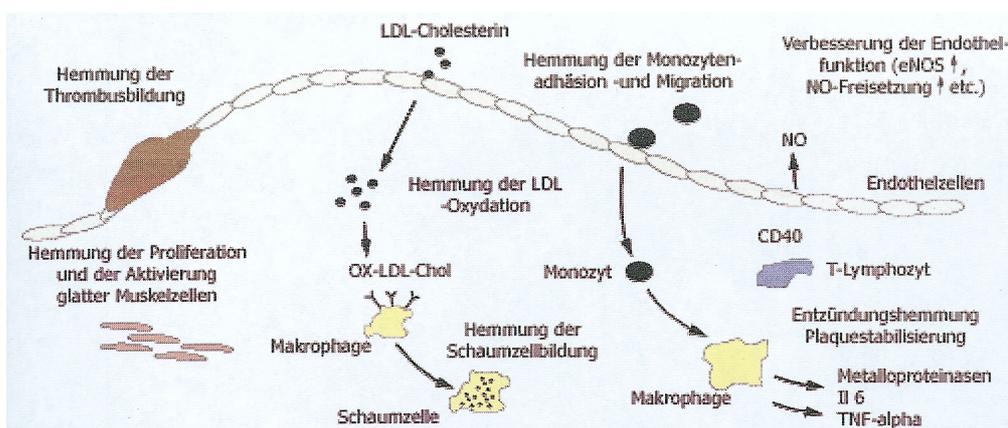
Die Atherosklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung die folgende Merkmale aufweist: Vorhandensein von Monozyten, Makrophagen und T-Lymphozyten in sklerotischen Veränderungen, Proliferation von glatten Muskelzellen, vermehrte Adhäsion an die extrazelluläre Matrix und Gefäßneubildung. Makrophagen nehmen teil an der Aufnahme und Verwertung von Lipiden in frühen Stadien der Atherogenese. (30).

Da frühere epidemiologische Studien zeigen, dass erhöhtes Serumcholesterin mit der Inzidenz arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen assoziiert ist, werden die günstigen Effekte der Statine auf die Koronare Herzkrankheit (KHK) hauptsächlich mit der cholesterinsenkenden Wirkung erklärt (75).

Experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre weisen auf eine zusätzliche, sogenannte pleiotrope Wirkung von Statinen direkt auf die Biologie der Gefäßwand hin. Die cholesterinunabhängigen Effekte der Statine werden im Wesentlichen durch die Hem-

mung weiterer Metaboliten der Cholesterinbiosynthese, besonders der Isoprenoid-derivate, vermittelt (94). Diese Moleküle sind für die zelluläre Signalübertragung und Proliferation maßgeblich verantwortlich. Die möglichen lipidunabhängigen Mechanismen sind die Verbesserung der Endothelfunktion, Entzündungshemmung, antioxidative Wirkung und Hemmung der Schaumzellbildung, Hemmung der Aktivierung glatter Muskelzellen, Plaquestabilisierung und Hemmung der Thrombusbildung (**Abb. 28**). Die verbesserte Endothelfunktion wird durch eine erhöhte Expression der endothelialen NO-Synthase erklärt, deren mRNA-Halbwertszeit durch Statine verlängert werden kann (51).

**Abbildung 28: Antiatherosklerotische Wirkung von Statinen**



CardioVasc 2001, 1(6):12-16

#### 4.2.5 Klinischer Bezug

In großen klinischen Studien kann demonstriert werden, dass die cholesterinsenkende Therapie mit Hydroxymethylglutaryl (HMG)-CoA-Reduktasehemmern bei Patienten mit Hypercholesterinämie und oder Koronarer Herzkrankheit (KHK) zu weniger Myokardinfarkten und Schlaganfällen sowie zu einer Reduktion der Koronar- und Gesamtmortalität führt (94).

Die Effektivität des Einsatzes von Statinen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist momentan noch nicht bewiesen. Bekannt ist, dass Statine zur Plaque-Stabilität beitragen, die Endothelfunktion verbessern und dadurch das Risiko weiterer Infarzie-

zung vermindern. Außerdem geht man davon aus, dass Statine die Gefäßneubildung beeinflussen, die Sensitivität des Antithrombin 1 (AT 1)-Rezeptors erniedrigen, die Aktivität proinflammatorischer Zytokine hemmen und das autonome Nervensystem günstig beeinflussen. Der Beobachtung in der vorliegenden Studie, dass unter Statin-Therapie Coenzym Q10-Spiegel signifikant erniedrigt werden ( $p < 0,0001$ ), wird bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine ungünstige klinische Bedeutung zugesprochen. Ebenfalls führt der niedrige Lipoprotein-Spiegel zu einer verminderten Entgiftung von Endotoxinen, die an Lipoproteine gebunden werden, nachdem sie über den Verdauungstrakt in den Kreislauf gelangt sind. Dies erklärt, warum Patienten mit niedrigeren Cholesterin-Serum-Spiegeln eine schlechtere Prognose ihrer Herzinsuffizienz haben (94).

### **4.3 Kombination von Cerivastatin mit Coenzym Q10**

Durch Kombination kann die flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%) von  $-0,25 \pm 4,09\%$  auf  $8,82 \pm 5,78\%$  signifikant verbessert werden und erzielt somit die höchste FMD%-Steigerung in bezug auf den Studienbeginn. Die Nitroglycerin-induzierte (endothelunabhängige) Vasodilatation (NTG%) wird ebenso signifikant von  $11,23 \pm 6,57\%$  auf  $15,81 \pm 9,14\%$  erhöht.

Im vorliegenden Kollektiv kommt es unter Coenzym Q10-Monobehandlung durchschnittlich zu einem höheren Coenzym Q10-Plasmaspiegel ( $2,61 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$ ) als unter Behandlung mit Kombination ( $2,39 \pm 1,06 \mu\text{g/ml}$ ), wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist ( $p=0,293$ ). Unter Cerivastatin verringert sich der mittlere Coenzym Q10-Spiegel von  $1,1 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$  zu  $0,87 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$ .

Um die Coenzym Q10-Serumspiegelabnahme unter Cerivastatin-Therapie zu verhindern, wird gleichzeitig Coenzym Q10 substituiert und entsprechend ein signifikanter Coenzym Q10-Anstieg in bezug auf den Studienbeginn und in bezug zur Monotherapie mit Cerivastatin dokumentiert. Unter Cerivastatin-Monotherapie erreicht der Coenzym Q10-Serumspiegel  $0,87 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$ , unter Kombinationstherapie steigt dieser dann auf  $2,39 \pm 1,06 \mu\text{g/ml}$  an. Die Hypothese, dass die Kombination aufgrund dessen einen signifikanten Vorteil gegenüber der Cerivastatin-Monotherapie erbringen würde, kann dadurch bestätigt werden. Vergleichbare Studien, die ebenfalls den Einfluss einer

kombinierten Anwendung auf die endotheliale Dysfunktion in Form einer FMD%-Messung untersucht haben liegen derzeit nicht vor.

Bargossi et al. (81) kombiniert 1994 ebenfalls Statine mit Coenzym Q10 und findet heraus, dass unter Substitution der statinbedingte Coenzym Q10-Abfall in Plasma und Thrombozyten verhindert werden kann. Langsjoen et al. 1999 (49) beobachtet sogar eine Verringerung der Coenzym Q10-Spiegel unter Statinbehandlung mit 100 mg Coenzym Q10. Gleichzeitig erkennt er eine signifikante klinische Verschlechterung mit einer Verringerung der Ejektionsfraktion bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Nach Verdopplung der Coenzym Q10-Medikation auf 200 mg kann der Ausgangszustand wieder erreicht werden. Unter Kombination von Vitamin E und Statinen kann gezeigt werden, dass die Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie effektiv ist, und dass durch Zugabe des Antioxidanz Vitamin E die endotheliale Dysfunktion zusätzlich verbessert werden kann mit einem FMD%-Anstieg von  $4,9 \pm 2,5\%$  zu  $16,4 \pm 4,7\%$  (64). In der vorliegenden Studie wird sowohl unter Cerivastatin als auch unter Cerivastatin + Coenzym Q10 (Kombination) eine hochsignifikante Reduktion von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin beobachtet. Zusätzlich lässt sich unter Kombination eine signifikante Reduktion der Lipoprotein a (Lp(a))-Spiegel in bezug auf den Studienbeginn nachweisen, während die Monotherapie von Coenzym Q10 und die Monotherapie von Cerivastatin keine signifikante Abnahme erzielen können. Ein signifikanter Vorteil der Kombination gegenüber der Monotherapie kann jedoch nicht bestätigt werden. Bei hypercholesterinämischen Kindern wird nachgewiesen, dass Lp(a)-Spiegel direkt mit einer Verschlechterung des FMD% einhergehen (83).

Tendenziell senkt die Kombination den LDL-Cholesterin-Serumspiegel und den Gesamtcholesterin-Spiegel am effektivsten. Die Analyse der HDL-Cholesterin-Spiegel ergibt ebenfalls einen tendenziellen Vorteil der Kombination gegenüber den Monotherapien mit einer durchschnittlichen Steigerung um 7,5% in bezug auf den Studienbeginn. Entsprechend wird eine gleichwertige Senkung des Gesamtcholesterinspiegels durch Kombination im Vergleich zu alleiniger Statintherapie beschrieben (81).

#### **4.4 Effektivität der Auswaschphasen**

Bei der Analyse der Coenzym Q10-Spiegel spricht für die Effektivität der Auswaschphasen, dass sowohl in Auswaschphase 1 (nach Coenzym Q10-Gabe) als auch in

Auswaschphase 3 (nach Kombinationsgabe) eine signifikante Verringerung im Vergleich zu der Behandlung stattfindet ( $p < 0,0001$ ). Gegen die Effektivität der Auswaschphasen spricht, dass die Messungen der Coenzym Q10-Spiegel in der Auswaschphase 1 signifikant größer ist als die Messungen zu Studienbeginn ( $p = 0,0121$ ). Wie oben beschrieben könnte das auf eine längerfristige protektive Wirkung von Coenzym Q10 zurückzuführen sein, die nicht den üblichen Eliminationsprozessen folgt. Diese Schlußfolgerung müßte jedoch durch weitere Studien belegt werden.

Die Messungen der Cerivastatin-Spiegel im Serum zeigen, dass in den Auswaschphasen 1 und 3 ein signifikanter Abfall in bezug zur Behandlung stattgefunden hat, und die Messungen der Auswaschphasen nicht signifikant unterschiedlich zum Studienbeginn sind. Somit spricht die Analyse der Cerivastatin-Spiegel für die Effektivität der Auswaschphasen.

Bei der Analyse der flussinduzierten Vasodilatation (FMD%)-Messungen sprechen die Auswaschphasen 1 und 3 für die Effektivität: die Messungen sind signifikant kleiner als unter Coenzym Q10-Gabe und sie unterscheiden sich nicht signifikant vom Studienbeginn. Hingegen ist die Auswaschphase 2 (nach Cerivastatin-Gabe) zwar signifikant kleiner als unter Cerivastatin-Gabe, sie ist jedoch auch signifikant größer als bei Studienbeginn, was nicht für die Effektivität der Auswaschphasen spricht.

Bei den Messungen der Nitroglycerin-induzierten Vasodilatation (NTG%) können nur eingeschränkte Aussagen zur Effektivität der Auswaschphasen gemacht werden, da in Auswaschphase 1, 2 und 3 keine signifikante Reduzierung von NTG% nachgewiesen wird und dies ein Hinweis wäre für eine nicht ausreichend effektive Auswaschphase. Dennoch ist nur die Auswaschphase 2 signifikant größer als der Studienbeginn, während Auswaschphase 1 und 3 nicht signifikant unterschiedlich zum Studienbeginn sind.

In der Literatur ist nur eine Studie mit einem ähnlichen Versuchsaufbau beschrieben (64): Nach Kombination von Simvastatin und Vitamin E für 8 Wochen wird das FMD% und NTG% nach einer vierwöchigen Auswaschphase untersucht. Das FMD% und das NTG% sind unter Kombination signifikant größer als die Auswaschphase ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,05$ ). Ein statistischer Vergleich der Auswaschphase mit dem Studienbeginn wird nicht durchgeführt, tendenziell sprechen die Messungen mit einem FMD% der Auswaschphase von  $3,7 \pm 3,9\%$  in bezug zum FMD% bei Studienbeginn mit

4,9 ± 2,5 % (11,2 ± 2,8% vs. 11,5 ± 2,7% bei NTG%) für die Effektivität dieser Auswaschphase.

#### **4.5 Methodenkritik**

Die intra- und interindividuelle Variabilität ist bei der Messung des Lumendiameters relativ niedrig. Hierfür ist aber sehr große Erfahrung und ständige Praxis eine unabdingbare Voraussetzung, da bei der Durchführung der Ultraschalluntersuchung das Wiederauffinden des exakt gleichen Abschnitts der Arterie bei der wiederholten Bestimmung des Lumendiameters entscheidend ist und so die Größe des notwendigen Ausschnittes reduziert werden kann. Aus diesem Grund wird einige Wochen vor Studienbeginn das Ultraschallverfahren an gesunden Probanden getestet und eingeübt.

##### **4.5.1 Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD%)**

Unter den o.g. Voraussetzungen kann die Bestimmung der flussinduzierten Vasodilatation (FMD%) als ein nicht invasives, kostengünstiges Screeningverfahren in der klinischen Diagnostik zur Vorhersage einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) Verwendung finden (24;74). Darüber hinausgehend kann der Schweregrad der endothelialen Dysfunktion der Brachialarterie als Kriterium zur Beurteilung des Ausmaßes der KHK herangezogen werden (41;63).

Schröder et al. 1999 (78) kann mit Hilfe der *receiver operate curve* (ROC)-Analyse einen Grenzwert für die Bestimmung des FMD% von  $\leq 4,5\%$  ermitteln. Neunteufel et al. 1997 (63) wählt hingegen den Grenzwert zur Vorhersage des Vorliegens einer endothelialen Dysfunktion von  $\text{FMD}\% \leq 10\%$ . Die hohe FMD%-Zunahme im vorliegenden Datenmaterial könnte dadurch bedingt sein, dass definitionsgemäß Patienten mit einer stärker eingeschränkten Endothelfunktion eingeschlossen werden.

Den stark voneinander abweichenden Grenzwerten liegt wahrscheinlich die Benutzung unterschiedlicher anatomischer Marker zu Bestimmung des Lumendiameters der *Arteria brachialis* zugrunde. Die Messung nach der Definition von Wendelhag und Gustavsson 1991 (97), wie sie von Schröder et al. 1999 (77) sowie in der vorliegenden Studie verwendet wird, entspricht dem echten morphologischen Lumendiameter. Der Gefäßdurchmesser wird enddiastolisch von der proximalen (A-Linie) zur distalen (B-Linie) Intima-Lumen-Grenze gemessen. Die A-Linie stellt hierbei den schallkopfnahen

Übergang von Intima zu Gefäßlumen dar, die B-Linie den schallkopffernen Übergang. Messungen von der M- zur M-Linie (schallkopfnaher und schallkopfferner Intima-Media-Übergang), wie bei Neunteufel et al. 1998 (64) praktiziert, scheinen einen höheren Grenzwert, wie auch ein generell höheres durchschnittliches FMD% und NTG% zur Folge zu haben. Celermajer et al. 1992 (16) ist zur Messung von Media zu Media übergegangen, da er die kontinuierliche Messungseinstellung von Intima zu Intima kritisch sieht. Eine allgemeine Schwäche bei der Bestimmung des FMD% im Gegensatz zu neuen computerunterstützten Techniken mit kontinuierlicher Erkennung der Intima-Blut-Grenze in "Echtzeit" ist die manuelle Bestimmung der Gefäßdurchmesser durch Auswertung von Einzelbildern und Verwendung von sonografischen Markern. Die manuelle Auswertung ist signifikant untersucherabhängig und kann aufgrund dessen ungeeignet sein, minimale Reaktionen der brachialen Gefäßwand unter erhöhtem Fluss zu messen. Sie kann in einer Größenordnung von 0,2 bis 0,4 mm angenommen werden und nimmt bei endothelialer Dysfunktion zu (105). Auch Hardie et al. 1997 (35) kritisiert die Reproduzierbarkeit der FMD%-Messung als Aussage zur Beurteilung der endothelialen Dysfunktion. Er hat 19 Patienten in 2 Sitzungen durch 2 Ärzte untersucht und eine durchschnittliche Differenz innerhalb einer Untersuchung von 13%, zwischen den Ärzten von 6% und zwischen den beiden Untersuchungen von 57% gemessen.

Das FMD% wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen Ausgangslumendiameter der *Arteria brachialis*, Alter, Geschlecht, Medikation und Menstruationszyklus der Patienten, aber auch atherogene Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, *Diabetes mellitus* und eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen (14-18;39;83). Bei Patienten mit *Diabetes mellitus* Typ II ist das verminderte FMD% durch Hyperglykämie induzierte Superoxide bedingt, die mit erniedrigten Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase-Werten einhergehen (96). Ähnlich ist bei Patienten mit Hypercholesterinämie bewiesen, dass die Verschlechterung des FMD% durch eine Beeinträchtigung der NO vermittelten Vasodilatation hervorgerufen wird. Dies konnte in Experimenten an menschlichen Endothelzellen gezeigt werden: Oxidiertes LDL-Cholesterin führte zu einer Herabregulation der Expression und Funktion der NO-Synthase (51). Sowohl

Coenzym Q10 als auch Cerivastatin wirken über eine Aktivierung des NO-Stoffwechsels.

#### **4.5.2 Nitroglycerin-induzierte Vasodilatation (NTG%)**

Mit der Gabe von exogenem Stickstoffmonoxid (NO) durch sublinguale Applikation von 400 µg Glyceroltrinitrat (Nitroglycerin) wird die endothelunabhängige Dilatationskapazität der *Arteria brachialis* überprüft. Die verminderte endothelunabhängige Vasodilatation ist auf eine herabgesetzte NO-Sensitivität der glatten Gefäßmuskelzellen zurückzuführen (96). Schröder et al. 1999 (78) kann analog der Ergebnisse von Neunteufel et al. 1997 (63) eine reduzierte Nitroglycerin-induzierte Vasodilatation (NTG%) bei der Patientengruppe mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) gegenüber der Patientengruppe mit Ausschluss KHK finden. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass eine fortgeschrittene Atherosklerose der Koronararterien mit einer fortgeschrittenen systemischen Atherosklerose verbunden ist. Die verminderte Reaktion der *Arteria brachialis* auf Nitroglycerin könnte als beginnende Dysfunktion der glatten Gefäßmuskulatur gedeutet werden. In der Entwicklung der Atherosklerose könnte die Schädigung des Gefäßendothels mit der endothelialen Dysfunktion eine Vorstufe der muskulären Dysfunktion der Arterie darstellen.

Das NTG% in Verbindung mit dem FMD% wäre von daher geeignet, zwischen einem beginnenden Stadium (endotheliale Dysfunktion) und einem fortgeschrittenen Stadium (muskuläre Dysfunktion) der Atherosklerose zu unterscheiden. So können größere Funktionseinschränkungen der Gefäßwand durch bereits vorhandene endothelunabhängige Gefäßschäden wie Gefäßstarrheit durch Plaques oder Mediasklerose bei der Beurteilung der FMD%-Messung berücksichtigt werden.

Man kann davon ausgehen, dass Coenzym Q10 den gestörten endothelabhängigen gefäßerweiternden Tonus der Brachialarterie verbessert, ohne die vasodilatatorische Antwort auf den endothelunabhängigen Agonisten Nitroglycerin zu verändern, was für eine endothelabhängige Dysfunktion sprechen würde. Da eine Maximalkonzentration von NO bis 400 µg verwendet wird, ist die endothelunabhängige Dysfunktion aber nicht vollständig ausgeschlossen. (96).

### 4.5.3 Limitationen der Studie

Das Ziel der Studie besteht darin, den Einfluss von Cerivastatin und Coenzym Q10 auf die Endothelfunktion der *Arteria brachialis* zu untersuchen. Die Patienten setzen sich ausnahmslos aus männlichen Patienten mit Hyperlipidämie zusammen. Bei der Interpretation der Daten muss daher diese Vorauswahl der Patienten berücksichtigt werden. Aufgrund der veränderten anatomischen und hormonellen Verhältnisse können die Ergebnisse nicht auf Frauen übertragen werden. In der Literatur ist jedoch eine verbesserte endothelabhängige und -unabhängige Funktion für Frauen im Vergleich zu Männern beschrieben (76). Im Vergleich mit Studien, die eine höhere Coenzym Q10-Dosierung verwenden, ist eine stärkere Verbesserung der endothelialen Dysfunktion nicht ausgeschlossen, da die vorliegende Studie eine Maximalkonzentration von 150 mg Coenzym Q10 wählt.

Eine Studienlimitation aufgrund ungenügender Dauer der Auswaschphasen ist nicht wahrscheinlich, es werden jedoch Hinweise gefunden, die gegen die Effektivität der Auswaschphasen sprechen: die Messungen der Coenzym Q10-Spiegel in den Auswaschphasen 1 (nach Coenzym Q10-Gabe) und 3 (nach Kombinationsgabe) sind signifikant größer als der Studienbeginn, und bei den Messungen des FMD% ist die Auswaschphase 2 (nach Cerivastatin-Gabe) zwar signifikant kleiner als unter Cerivastatin-Gabe, sie ist jedoch auch signifikant größer als der Studienbeginn, was nicht für die Effektivität der Auswaschphasen spricht.

Laut Studienprotokoll werden drei Medikamentenphasen vereinbart, jedoch nur zwei Auswaschphasen. Eine dritte Auswaschphase ist aufgrund der Randomisierung notwendig und kann im vorliegenden Datenmaterial zwar erhoben werden, es müssen jedoch bei 16 Patienten fehlende Werte für Auswaschphase 1 oder 2 in Kauf genommen werden.

Bei allen Patienten wird die verordnete medikamentöse Therapie am Tag der Ultraschalluntersuchung weitergeführt, wobei die morgendliche Dosis erst nach Ende der Sitzung verabreicht wird. Das heißt, dass vasoaktive Substanzen, wie auch kardiovaskulären Risikofaktoren die sonografischen Ergebnisse beeinflusst haben können.

Die Technik der Ultraschallgeräte entwickelte sich in den letzten Jahren mit enormen Fortschritten weiter. Durch die stark verbesserte Bildqualität können die Schwierigkeiten bei der wiederholten exakten Darstellung des Lumendiameters der *Arteria brachia-*

*lis* verringert werden. Dennoch ist eine ausreichende Trainingsphase erforderlich, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten. Es bieten sich neue sonografische Verfahren an, die eine automatische Erkennung der Blut-Intima-Grenze in „Echtzeit“ beinhalten, und über trackballgesteuerte Software die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit der Messungen erhöhen.



## 5 Zusammenfassung

Die Atherosklerose ist eine Massenerscheinung, basierend auf mindestens zwei wesentlichen Ursachen: die Lebenserwartung ist allgemein gestiegen, sodass mehr Menschen ein Alter erreichen, das die Entwicklung von Atherosklerose erlaubt und Komplikationen manifest werden lässt. Parallel dazu hat sich die wirtschaftliche Lage verbessert: weniger körperliche Anstrengung insbesondere aufgrund der Automatisierung im Arbeitsprozess sowie eine kalorien- und fettreichere Ernährung.

Die Response to injury-“verletzungsbedingte Antwort“-Hypothese von Ross (70) stellt eine Verletzung des Gefäßendothels und daraus ausgelöste Kaskaden interzellulärer Reaktionen in den Mittelpunkt. Noch bevor sich morphologische Veränderungen zeigen, lassen sich bereits reversible Störungen der Endothelfunktion nachweisen. Myokardinfarkt, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit sind klinische Endpunkte, denen eine längere Vorphase angefangen mit der Endothelschädigung bis hin zur Entwicklung atherosklerotischer Plaques und deren Progression vorangeht. Die endotheliale Dysfunktion ist eine generalisierte Erkrankung, die sogar in arteriellen Gefäßen ohne arteriosklerotische Veränderungen vorkommt, wie z.B. in der Brachialarterie (61). Folglich erweist sich die Messung des FMD% als Maß für eine endotheliale Dysfunktion als sensitiver und spezifischer Parameter in der Vorhersage einer KHK (4;78).

In dieser Studie wird der Einfluss von Coenzym Q10 und Cerivastatin auf die Endothelfunktion der *Arteria brachialis* untersucht. In mehreren Studien kann bereits der positive Einfluss lipophiler Antioxidantien (z.B. Vitamin E) gezeigt werden (64).

Coenzym Q10 als potentes Antioxidanz ist bekannt. Unter einer Statintherapie jedoch wird Coenzym Q10 vermindert synthetisiert, dem Körper stehen folglich weniger Antioxidantien zur Verfügung. Dieser Erkenntnis folgend wird in dieser Studie der positive Einfluss der Kombination von Cerivastatin mit Coenzym Q10 gezeigt.

Bei 25 männlichen Patienten mit einer nachgewiesenen Hypercholesterinämie (Gesamt-Cholesterin >250 mg/dl, LDL-Cholesterin >130 mg/dl) wird eine Substitutionstherapie von Coenzym Q10 (3 x 50 mg/Tag), eine cholesterinsenkende Therapie mit dem Hydroxymethylglutaryl-CoenzymA-Reduktasehemmer Cerivastatin (0,3 mg/Tag) sowie die Kombination aus beiden Medikamenten durchgeführt.

Die Messungen werden an der *Arteria brachialis* 10 cm oberhalb der Ellenbeuge in Ruhe, während reaktiver Hyperämie (endothelabhängige Vasodilatation) sowie drei Minuten nach der sublingualen Verabreichung von 400 µg Nitroglycerin (endothelunabhängige Vasodilatation) durchgeführt. Desweiteren werden nach jeder Untersuchung Blutproben entnommen, die auf Coenzym Q10, Cerivastatin und Sicherheitslaborparameter untersucht werden (siehe Kapitel 3.2 und 3.4.3).

Der mittlere Coenzym Q10-Spiegel verringert sich signifikant unter Cerivastatin-Therapie von  $1,1 \pm 0,38$  µg/ml (vor Cerivastatin-Therapie) zu  $0,87 \pm 0,39$  µg/ml ( $p=0,004$ ). Dies entspricht einer mittleren Abnahme von 0,23 µg/ml. Die durchschnittliche Zunahme in der Auswaschphase nach Cerivastatin beträgt 0,08 µg/ml und erreicht ebenfalls das Signifikanzniveau ( $p=0,0317$ ). Unter Kombination steigt der Coenzym Q10-Serumspiegel nicht signifikant um 0,22 µg/ml weniger an, als unter Coenzym Q10-Monogabe ( $p=0,2932$ ). Die Messung des Coenzym Q10-Spiegels unter Cerivastatintherapie und zu Studienbeginn ist nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,2635$ ).

Anhand dieser klinischen Studie wird eine signifikante Verbesserung der endothelialen Dysfunktion nachgewiesen. Unter Behandlung mit Coenzym Q10 in Form einer dickflüssigen Suspension und nachfolgender Aufnahme über die Mundschleimhaut wird ein signifikanter Anstieg der FMD%-Werte erreicht, sowohl in bezug auf den Studienbeginn als auch auf die vorherige Auswaschphase. Zu Studienbeginn wird ein mittlerer FMD%-Wert von  $-0,25\%$  gemessen, der unter Behandlung auf  $7,06\%$  ansteigt. Dieser negative FMD%-Wert ergibt sich bei Berechnung mit der oben genannten Formel (Seite 27), wenn der sich die *Arteria brachialis* unter Belastung (Reaktive Hyperämie) verengt. In diesen Fällen ist der Durchmesser der Arterie unter Belastung kleiner als in Ruhe.

Unter Gabe von Nitroglycerin sublingual vergrößert sich der NTG%-Wert signifikant von Studienbeginn (11,23%) auf 16,25% unter Therapie mit Coenzym Q10, entsprechend einer Differenz von 5,02%.

Der Verlauf der LDL-Cholesterin-Serumspiegel unter Coenzym Q10-Therapie lässt zwar einen Abfall der LDL-Cholesterin-Werte in bezug auf die vorherige Auswaschphase bei 11 von 23 Patienten (48%) erkennen und in bezug auf Studienbeginn bei 14 Patienten (61%), aber durchschnittlich tritt im Vergleich zu Studienbeginn nur

eine geringe nicht signifikante Reduktion um 7,15 mg/dl auf und in bezug auf die vorherige Auswaschphase ergibt sich sogar eine mittlere Zunahme um 3,27 mg/dl.

In der vorliegenden Studie ist anhand des Verlaufs der Coenzym Q10-Plasmaspiegel ein 2,8facher Coenzym Q10-Anstieg unter Coenzym Q10-Monotherapie und ein 2,5facher Anstieg unter Cerivastatin + Coenzym Q10 (Kombination) erkennbar. Der leicht erhöhte Anstieg von Coenzym Q10 im Plasma unter Coenzym Q10-Monotherapie im Vergleich zum Coenzym Q10-Spiegel unter Kombination läßt sich durch die unter Cerivastatin bekannte Coenzym Q10-Serumspiegelniedrigung erklären.

Schwerwiegende Nebenwirkungen der Behandlung mit Coenzym Q10 sind nicht bekannt, im vorliegenden Kollektiv berichten einige Patienten sogar über ein subjektiv verbessertes Wohlbefinden während der Behandlung. Steigende Konzentrationen an reduziertem Coenzym Q10 im LDL-Cholesterin verhindern experimentell vollständig den oxidationsfördernden Einfluss von Vitamin E (87), so dass man davon ausgeht, dass alleinige Vitamin E-Substitution die LDL-Cholesterin-Oxidation nicht verhindern kann (7;11;92). Coenzym Q10-Therapie kann den Verbrauch an reduziertem Coenzym Q10 zeitlich verzögern und dadurch der Oxidation entgegenwirken (2).

Die sechswöchige Behandlung mit Cerivastatin (0,3 mg pro Tag) im eigenen Kollektiv ergibt einen signifikanten Anstieg des FMD% von  $-0,25 \pm 4,09\%$  bei Studienbeginn auf  $8,80 \pm 6,39\%$  unter Therapie ( $p < 0,0001$ ). Die NTG%-Messung unter Cerivastatin unterscheidet sich signifikant in bezug zum Behandlungsbeginn ( $p = 0,0042$ ) mit einer mittleren Zunahme von 6,31%. Das Gesamtcholesterin kann von 222 mg/dl zu Studienbeginn auf 173 mg/dl nach Cerivastatin-Behandlung verringert werden, d.h. eine Reduktion um 22% in bezug auf den Studienbeginn. Ebenso wird das LDL-Cholesterin unter Cerivastatin-Therapie von 143 mg/dl bei Studienbeginn auf 106 mg/dl unter Therapie gesenkt (26%).

Unter Therapie mit Cerivastatin vermindert sich im vorliegenden Kollektiv die Coenzym Q10-Serumkonzentration signifikant von  $1,1 \pm 0,38 \mu\text{g/ml}$  zu  $0,87 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$  ( $p < 0,004$ ). Nach Behandlung mit Coenzym Q10-Monotherapie und Cerivastatin-Monotherapie sowie nach deren Kombination kommt es nach zweiwöchiger Auswaschphase zu einer Annäherung an die Coenzym Q10-Serumspiegel zu Studien-

beginn ( $0,49 \pm 0,30 \mu\text{g/ml}$ ) in Größenordnung der Standardabweichung. Es wird empfohlen unter Langzeittherapie Coenzym Q10 zu substituieren (60).

Durch Coenzym Q10 + Cerivastatin (Kombination) kann das FMD% von  $-0,25 \pm 4,09\%$  auf  $8,82 \pm 5,78\%$  signifikant verbessert werden und erzielt somit die höchste FMD%-Steigerung in bezug auf den Studienbeginn. Das NTG% wird ebenso signifikant von  $11,23 \pm 6,57\%$  auf  $15,81 \pm 9,14\%$  erhöht.

Im eigenen Kollektiv kommt es unter Coenzym Q10-Monobehandlung durchschnittlich zu einem höheren Coenzym Q10-Plasmaspiegel ( $2,61 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$ ) als unter Behandlung mit Kombination ( $2,39 \pm 1,06 \mu\text{g/ml}$ ), wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist ( $p=0,293$ ).

Um die Coenzym Q10-Serumspiegelabnahme unter Cerivastatin-Therapie zu verhindern, wird gleichzeitig Coenzym Q10 substituiert und entsprechend ein signifikanter Coenzym Q10-Anstieg in bezug auf den Studienbeginn und in bezug zur Monotherapie mit Cerivastatin dokumentiert. Unter Cerivastatin-Monotherapie erreicht der Coenzym Q10-Serumspiegel  $0,87 \pm 0,39 \mu\text{g/ml}$ , unter Kombinationstherapie steigt dieser dann auf  $2,39 \pm 1,06 \mu\text{g/ml}$  an. Die Hypothese, dass die Kombination aufgrund dessen einen signifikanten Vorteil gegenüber der Monotherapie erbringen würde, kann dadurch bestätigt werden.

In der vorliegenden Studie wird sowohl unter Cerivastatin als auch unter Cerivastatin + Coenzym Q10 (Kombination) eine hochsignifikante Reduktion von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin beobachtet. Zusätzlich lässt sich unter Kombination eine signifikante Reduktion der Lipoprotein a (Lp(a))-Spiegel in bezug auf den Studienbeginn nachweisen, während die Monotherapie von Coenzym Q10 und die Monotherapie von Cerivastatin keine signifikante Abnahme erzielen können. Ein signifikanter Vorteil der Kombination gegenüber der Monotherapie kann jedoch nicht bestätigt werden.

Tendenziell senkt die Kombination den LDL-Cholesterin-Serumspiegel und den Gesamtcholesterin-Spiegel am effektivsten. Die Analyse der HDL-Cholesterin-Spiegel ergibt ebenfalls einen tendenziellen Vorteil der Kombination gegenüber den Monotherapien mit einer durchschnittlichen Steigerung um 7,5% in bezug auf den Studienbeginn.

Die Bestimmung des FMD% findet als ein nicht invasives, kostengünstiges Screeningverfahren in der klinischen Diagnostik zur Vorhersage einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) Verwendung (24;74). Der Schweregrad der endothelialen Dysfunktion der Brachialarterie kann als Kriterium zur Beurteilung des Ausmaßes der KHK herangezogen werden (41;63).



## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Alleva R, Tomasetti M, Battino M, Curatola G, Littarru GP, Folkers K. The roles of coenzyme Q10 and vitamin E on the peroxidation of human low density lipoprotein subfractions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92(20):9388-9391.
- (2) Alleva R, Tomasetti M, Bompadre S, Littarru GP. Oxidation of LDL and their subfractions: kinetic aspects and CoQ10 content. *Mol Aspects Med* 1997; 18 Suppl(2-4):S105-S112.
- (3) Alonso R, Mata P, De Andres R, Villacastin BP, Martinez-Gonzalez J, Badimon L. Sustained long-term improvement of arterial endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolemia patients treated with simvastatin. *Atherosclerosis* 2001; 157(2):423-429.
- (4) Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrange D et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(5):1235-1241.
- (5) Appelkvist EL, Edlund C, Low P, Schedin S, Kalen A, Dallner G. Effects of inhibitors of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase on coenzyme Q and dolichol biosynthesis. *Clin Investig* 1993; 71(8 Suppl):S97-102.
- (6) Arnold WP, Mittal CK, Katsuki S, Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1977; 74(8):3203-3207.
- (7) Bowry VW, Ingold KU, Stocker R. Vitamin E in human low-density lipoprotein. When and how this antioxidant becomes a pro-oxidant. *Biochem J* 1992; 288 (Pt 2):341-344.
- (8) Brasen JH, Koenig K, Bach H, Kontush A, Heinle H, Witting PK et al. Comparison of the effects of alpha-tocopherol, ubiquinone-10 and probucol at therapeutic doses on atherosclerosis in WHHL rabbits. *Atherosclerosis* 2002; 163(2):249-259.
- (9) Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(2):682-685.
- (10) Brown MS, Goldstein JL. Multivalent feedback regulation of HMG CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res* 1980; 21(5):505-517.
- (11) Burton GW, Ingold KU. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 570:7-22.
- (12) Calver A, Collier J, Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1992; 90(6):2548-2554.

- (13) Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 Suppl 3:S29-S32.
- (14) Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 334(3):150-154.
- (15) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88(5 Pt 1):2149-2155.
- (16) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340(8828):1111-1115.
- (17) Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(2):471-476.
- (18) Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(3):573-579.
- (19) Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF, Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997; 337(6):408-416.
- (20) Drexler H, Zeiher AM. Progression of coronary endothelial dysfunction in man and its potential clinical significance. *Basic Res Cardiol* 1991; 86 Suppl 2:223-232.
- (21) Dzau VJ, Gibbons GH, Morishita R, Pratt RE. New perspectives in hypertension research. Potentials of vascular biology. *Hypertension* 1994; 23(6 Pt 2):1132-1140.
- (22) Enderle MD, Balletshofer BM, Schmulling RM, Haring HU, Pfohl M. [Early detection of atherosclerosis with high resolution ultrasound exemplified by type II diabetic patients]. *Ultraschall Med* 1998; 19(1):16-21.
- (23) Enderle MD, Benda N, Schmuelling RM, Haring HU, Pfohl M. Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients, compared with healthy subjects [see comments]. *Diabetes Care* 1998; 21(2):271-277.
- (24) Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haring HU et al. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998; 80(4):349-354.

- (25) Folkers K, Langsjoen P, Willis R, Richardson P, Xia LJ, Ye CQ et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(22):8931-8934.
- (26) Frei B, Kim MC, Ames BN. Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(12):4879-4883.
- (27) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789):373-376.
- (28) Galle J, Bassenge E. Effects of native and oxidized low-density lipoproteins on endothelium-dependent and endothelium-independent vasomotion. *Basic Res Cardiol* 1991; 86 Suppl 2:127-142.
- (29) Gaziano JM. Antioxidants in cardiovascular disease: randomized trials. *Nutrition* 1996; 12(9):583-588.
- (30) Gerrity RG, Antonov AS. The pathogenesis of atherosclerosis. *Diabetologia* 1997; 40 Suppl 2:S108-S110.
- (31) Gey KF, Puska P, Jordan P, Moser UK. Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* 1991; 53(1 Suppl):326S-334S.
- (32) Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S et al. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1993; 33(3):226-229.
- (33) Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994; 330(20):1431-1438.
- (34) Hanaki Y, Sugiyama S, Ozawa T, Ohno M. Coenzyme Q10 and coronary artery disease. *Clin Investig* 1993; 71(8 Suppl):S112-S115.
- (35) Hardie KL, Kinlay S, Hardy DB, Wlodarczyk J, Silberberg JS, Fletcher PJ. Reproducibility of brachial ultrasonography and flow-mediated dilatation (FMD) for assessing endothelial function. *Aust N Z J Med* 1997; 27(6):649-652.
- (36) Harrison DG. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Basic Res Cardiol* 1994; 89 Suppl 1:87-102.
- (37) Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, Firth BG, Willerson JT. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1981; 304(12):685-691.
- (38) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84(24):9265-9269.

- (39) Iiyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamide K, Higaki J et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J* 1996; 132(4):779-782.
- (40) Kaikkonen J, Tuomainen TP, Nyysönen K, Salonen JT. Coenzyme Q10: absorption, antioxidative properties, determinants, and plasma levels. *Free Radic Res* 2002; 36(4):389-397.
- (41) Kaku B, Mizuno S, Ohsato K, Murakami T, Moriuchi I, Arai Y et al. The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilation of the brachial artery. *Jpn Circ J* 1998; 62(6):425-430.
- (42) Kato T, Yoneda S, Kako T, Koketsu M, Hayano I, Fujinami T. Reduction in blood viscosity by treatment with coenzyme Q10 in patients with ischemic heart disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1990; 28(3):123-126.
- (43) Kontush A, Hubner C, Finckh B, Kohlschutter A, Beisiegel U. Antioxidative activity of ubiquinol-10 at physiologic concentrations in human low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1258(2):177-187.
- (44) Kontush A, Reich A, Baum K, Spranger T, Finckh B, Kohlschutter A et al. Plasma ubiquinol-10 is decreased in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 1997; 129(1):119-126.
- (45) Kovacs I, Tarjan J, Csaszar A. [Effect of ciprofibrate on the endothelial dysfunction of patients with combined dyslipidemia]. *Orv Hetil* 2001; 142(15):775-779.
- (46) Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ et al. AHA Scientific Statement: AHA Dietary Guidelines: Revision 2000: A Statement for Healthcare Professionals From the Nutrition Committee of the American Heart Association. *J Nutr* 2001 Jan ;131 (1 ):132 -146 131(1):132-146.
- (47) Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, Henry PD. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990; 344(6262):160-162.
- (48) Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, Tikkanen MJ, Himberg JJ. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(1):62-66.
- (49) Langsjoen PH, Langsjoen AM. Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease. *Biofactors* 1999; 9(2-4):273-284.
- (50) Lass A, Forster MJ, Sohal RS. Effects of coenzyme Q10 and alpha-tocopherol administration on their tissue levels in the mouse: elevation of mitochondrial alpha-tocopherol by coenzyme Q10. *Free Radic Biol Med* 1999; 26(11-12):1375-1382.

- (51) Laufs U, Endres M, Liao JK. [Regulation of endothelial NO production by Rho GTPase]. *Med Klin* 1999; 94(4):211-218.
- (52) Lonn EM, Yusuf S. Is there a role for antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular diseases? An update on epidemiological and clinical trials data. *Can J Cardiol* 1997; 13(10):957-965.
- (53) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315(17):1046-1051.
- (54) Luscher TF, Tanner FC, Tschudi MR, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 1993; 44:395-418.
- (55) Lüscher TF, Tschudi MR, Wenzel R, Noll G. Endotheliale Dysfunktion und Stickstoffmonoxid (NO, Nitric Oxide). *Internist* 1997; 38:411-419.
- (56) McCarty MF. Coenzyme Q versus hypertension: does CoQ decrease endothelial superoxide generation? *Med Hypotheses* 1999; 53(4):300-304.
- (57) Meredith IT, Anderson TJ, Uehata A, Yeung AC, Selwyn AP, Ganz P. Role of endothelium in ischemic coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1993; 72(8):27C-31C.
- (58) Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329(27):2002-2012.
- (59) Mortensen SA. Perspectives on therapy of cardiovascular diseases with coenzyme Q10 (ubiquinone). *Clin Investig* 1993; 71(8 Suppl):S116-S123.
- (60) Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. *Mol Aspects Med* 1997; 18 Suppl:S137-S144.
- (61) Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83(4):1419-1424.
- (62) Nayler W. The use of coenzyme Q - 10 to protect ischemic heart muscle. In: Yamamura Y, Folkers K, Ito Y, editors. *Biomedical and clinical aspects of coenzyme q10*. Amsterdam: Elsevier, 1980: 409-425.
- (63) Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129(1):111-118.
- (64) Neunteufl T, Kostner K, Katzenschlager R, Zehetgruber M, Maurer G, Weidinger F. Additional benefit of vitamin E supplementation to simvastatin therapy on vasoreactivity of the brachial artery of hypercholesterolemic men. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(3):711-716.

- (65) Neunteufl T, Priglinger U, Heher S, Zehetgruber M, Soregi G, Lehr S et al. Effects of vitamin E on chronic and acute endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(2):277-283.
- (66) Offermann MK, Medford RM. Antioxidants and atherosclerosis: a molecular perspective. *Heart Dis Stroke* 1994; 3(1):52-57.
- (67) Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333(6174):664-666.
- (68) Raitakari OT, McCredie RJ, Witting P, Griffiths KA, Letters J, Sullivan D et al. Coenzyme Q improves LDL resistance to ex vivo oxidation but does not enhance endothelial function in hypercholesterolemic young adults. *Free Radic Biol Med* 2000; 28(7):1100-1105.
- (69) Ranke C, Trappe HJ. [Angiology update]. *Med Klin* 1999; 94(5):251-263.
- (70) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* 1986; 314(8):488-500.
- (71) Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 Suppl 4:S1-14.
- (72) Rutishauser W, Krayebühl H.P. Spezielle Pathophysiologie des arteriellen Systems. In: Siegenthaler W, editor. *Klinische Pathophysiologie*. Stuttgart New York: Thieme Verlag Stuttgart, 1994: 569-570.
- (73) Saenz dT, I, Goldstein I, Azadzo K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989; 320(16):1025-1030.
- (74) Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(3 Suppl):II56-II65.
- (75) Schaefer JR. [Drug therapy of hyperlipidemia. Current status in Germany]. *Herz* 2001; 26(8):507-512.
- (76) Schroeder S. Influence of vessel size, age and body mass index on the flow-mediated dilatation of the brachial artery. *International Journal of Cardiology* 2000; 76:219-225.
- (77) Schroeder S, Enderle MD, Meisner C, Baumbach A, Herdeg C, Oberhoff M et al. [The ultrasonic measurement of the endothelial function of the brachial artery in suspected coronary heart disease (see comments)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999; 124(30):886-890.

- (78) Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999; 138(4 Pt 1):731-739.
- (79) Shults CW, Beal MF, Fontaine D, Nakano K, Haas RH. Absorption, tolerability, and effects on mitochondrial activity of oral coenzyme Q10 in parkinsonian patients. *Neurology* 1998; 50(3):793-795.
- (80) Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998; 137(1):197-203.
- (81) Singh RB, Shinde SN, Chopra RK, Niaz MA, Thakur AS, Onouchi Z. Effect of coenzyme Q10 on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits. *Atherosclerosis* 2000; 148(2):275-282.
- (82) Smits P, Kapma JA, Jacobs MC, Lutterman J, Thien T. Endothelium-dependent vascular relaxation in patients with type I diabetes. *Diabetes* 1993; 42(1):148-153.
- (83) Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994; 93(1):50-55.
- (84) Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74(3):247-253.
- (85) Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88(5):1646-1650.
- (86) Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82(12):1535-1538.
- (87) Thomas SR, Neuzil J, Stocker R. Cosupplementation with coenzyme Q prevents the prooxidant effect of alpha-tocopherol and increases the resistance of LDL to transition metal-dependent oxidation initiation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(5):687-696.
- (88) Thomas SR, Neuzil J, Stocker R. Inhibition of LDL oxidation by ubiquinol-10. A protective mechanism for coenzyme Q in atherogenesis? *Mol Aspects Med* 1997; 18 Suppl:S85-103.

- (89) Thomas SR, Witting PK, Stocker R. A role for reduced coenzyme Q in atherosclerosis? *Biofactors* 1999; 9(2-4):207-224.
- (90) Tomasetti M, Alleva R, Solenghi MD, Littarru GP. Distribution of antioxidants among blood components and lipoproteins: significance of lipids/CoQ10 ratio as a possible marker of increased risk for atherosclerosis. *Biofactors* 1999; 9(2-4):231-240.
- (91) Tribble DL. AHA Science Advisory. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-carotene: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 99(4):591-595.
- (92) Upston JM, Terentis AC, Stocker R. Tocopherol-mediated peroxidation of lipoproteins: implications for vitamin E as a potential antiatherogenic supplement. *FASEB J* 1999; 13(9):977-994.
- (93) Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323(1):27-36.
- (94) von Hodenberg E. Komplexe Effekte auf die Arterienwand. *Cardiovasc 1 A.D.*; 1(6):12-16.
- (95) Ware JA, Heistad DD. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med* 1993; 328(9):628-635.
- (96) 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; 45(3):420-426.
- (97) Wendelhag I, Gustavsson T, Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clin Physiol* 1991; 11(6):565-577.
- (98) Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Intima-media thickness after cholesterol lowering in familial hypercholesterolemia. A three-year ultrasound study of common carotid and femoral arteries. *Atherosclerosis* 1995; 117(2):225-236.
- (99) Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79(2):287-291.
- (100) Willerson JT, Majesky MW, Fuster V. Russell Ross, PhD : Visionary Basic Scientist in Cardiovascular Medicine. *Circulation* 2001 Jan 30 ;103 (4 ):478 - 479 103(4):478-479.
- (101) Willis RA, Folkers K, Tucker JL, Ye CQ, Xia LJ, Tamagawa H. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(22):8928-8930.

- (102) Wilmlink HW, Twickler MB, Banga JD, Dallinga-Thie GM, Eeltink H, Erkelens DW et al. Effect of statin versus fibrate on postprandial endothelial dysfunction: role of remnant-like particles. *Cardiovasc Res* 2001; 50(3):577-582.
- (103) Windler E, Zyriax BC. [Life style changes for prevention of coronary heart disease]. *Herz* 2001; 26(8):513-522.
- (104) Witting PK, Pettersson K, Letters J, Stocker R. Anti-atherogenic effect of coenzyme Q10 in apolipoprotein E gene knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2000 Aug ;29 (3 -4 ):295 -305 29(3-4):295-305.
- (105) Woodman RJ, Playford DA, Watts GF, Cheetham C, Reed C, Taylor RR et al. Improved analysis of brachial artery ultrasound using a novel edge-detection software system. *J Appl Physiol* 2001; 91(2):929-937.
- (106) Yokoyama H, Lingle DM, Crestanello JA, Kamelgard J, Kott BR, Momeni R et al. Coenzyme Q10 protects coronary endothelial function from ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect. *Surgery* 1996; 120(2):189-196.