Herzinsuffizienz – eine mitochondriale Dysfunktion

Hans-Peter Friedrichsen

Schlüsselwörter
Herzinsuffizienz, mitochondriale Dysfunktion, Energiestoffwechsel, Nährstoff

Zusammenfassung
Die ATP-Synthese der Kardiomyozyten kann bei Herzinsuffizienz um bis zu 30 % reduziert sein. Daher scheint die Optimierung des Energiestoffwechsels der Herzmuskelzellen ein ursächlicher Ansatz zur Prävention und Therapie der Herzinsuffizienz zu sein. Die mitochondriale ATP-Synthese stellt dabei die Schlüsselfunktion dar, für die eine optimale Versorgung mit verschiedenen Mikronährstoffen limitierend ist. Die frühzeitige Diagnose eines Nährstoffmangels, der über eine mitochondriale Dysfunktion zum myokardialen Energiedefizit führen kann, ist somit ein wichtiger Faktor für die Prognose des Patienten mit Herzinsuffizienz.

Die klassischen Ansätze in der Behandlung der Herzinsuffizienz konzentrieren sich auf die medikamentöse Reduktion der Druck- oder Volumenbelastung des Myokards durch β-Blocker, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Diuretika oder die Ökonomisierung der Herzarbeit durch Glykoside. Zahlreiche Studien der letzten Jahre zeigen, dass auch die Herzinsuffizienz wie viele andere chronische Krankheiten unter dem Aspekt eines zellulären Energiedefizits betrachtet werden muss und dadurch der mitochondriale Energiestoffwechsel in den Mittelpunkt des Interesses rückt.

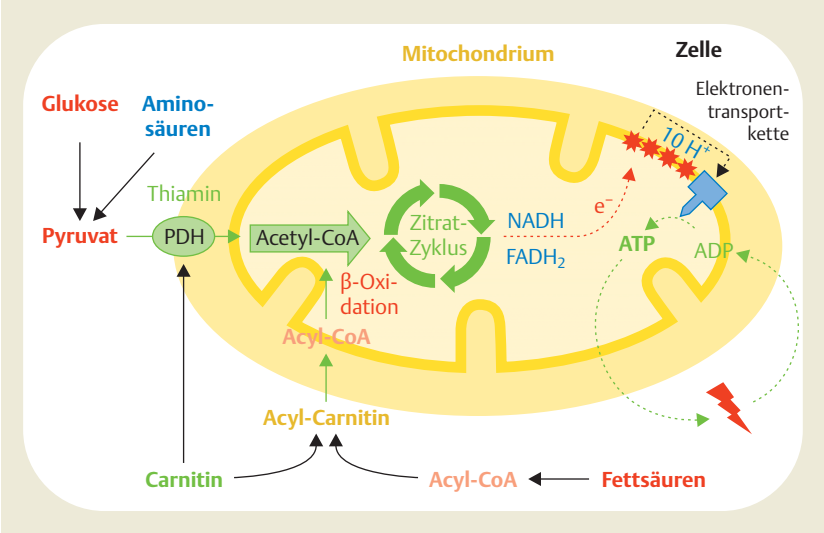

Abb. 1 Zitratzyklus. © Dr. Hans-Peter Friedrichsen

Mitochondrialer Energiestoffwechsel

Über die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien wird mehr als 90 % der Zellenergie produziert. Dies erfolgt durch das enge Zusammenwirken der mitochondrialen Stoffwechselprozesse im Zitratzyklus (➡ **Abb. 1**) und in der Elektronentransportkette (ETC). Das vor allem aus der Metabolisierung von Kohlenhydraten und einigen Aminosäuren gewonnene Pyruvat wird aktiv vom Zytosol in die Mitochondrien transportiert. Das aus der Glukoseverstoffwechselung (über Pyruvat) durch die PDH-Reaktion sowie aus der β-Oxidation der Fettsäuren stammende Acetyl-CoA versorgt den Zitratzyklus mit den wichtigen Acetylresten, die der Ausgangspunkt für die stufenweise Oxidation der energiereichen Substrate sind. Die dabei freiwerdenden Elektronen werden auf NAD bzw. FAD übertragen und in die ETC eingeschleust. Dort wird im Rahmen der oxidativen Phosphorylierung ATP erzeugt.

Dieser Prozess beruht auf der Koppelung von Elektronenfluss durch die Enzyme der ETC und Verlagerung von Protonen (H^+) aus der Matrix in den intermembranösen Zwischenraum. Dadurch entstehen neben einem Protonengradienten auch ein Membranpotenzial (Matrix negativ) und ein pH-Gradient (Matrix alkalisch). Der Rückfluss der Protonen aus dem Zwischenraum in die Matrix stellt die Energie für die Ankoppelung eines dritten Phosphatrests an ADP durch die ATP-Synthase zur Verfügung. Das neu synthetisierte ATP wird durch die ANT (Adenin-Nukleotid-Translokase) im Austausch gegen ADP zur erneuten ATP-Synthese von der Matrix ins Zytosol befördert (➡ **Abb. 2**).

Heruntergeladen von: Karl-Heinz Deuser. Urheberrechtlich geschützt.

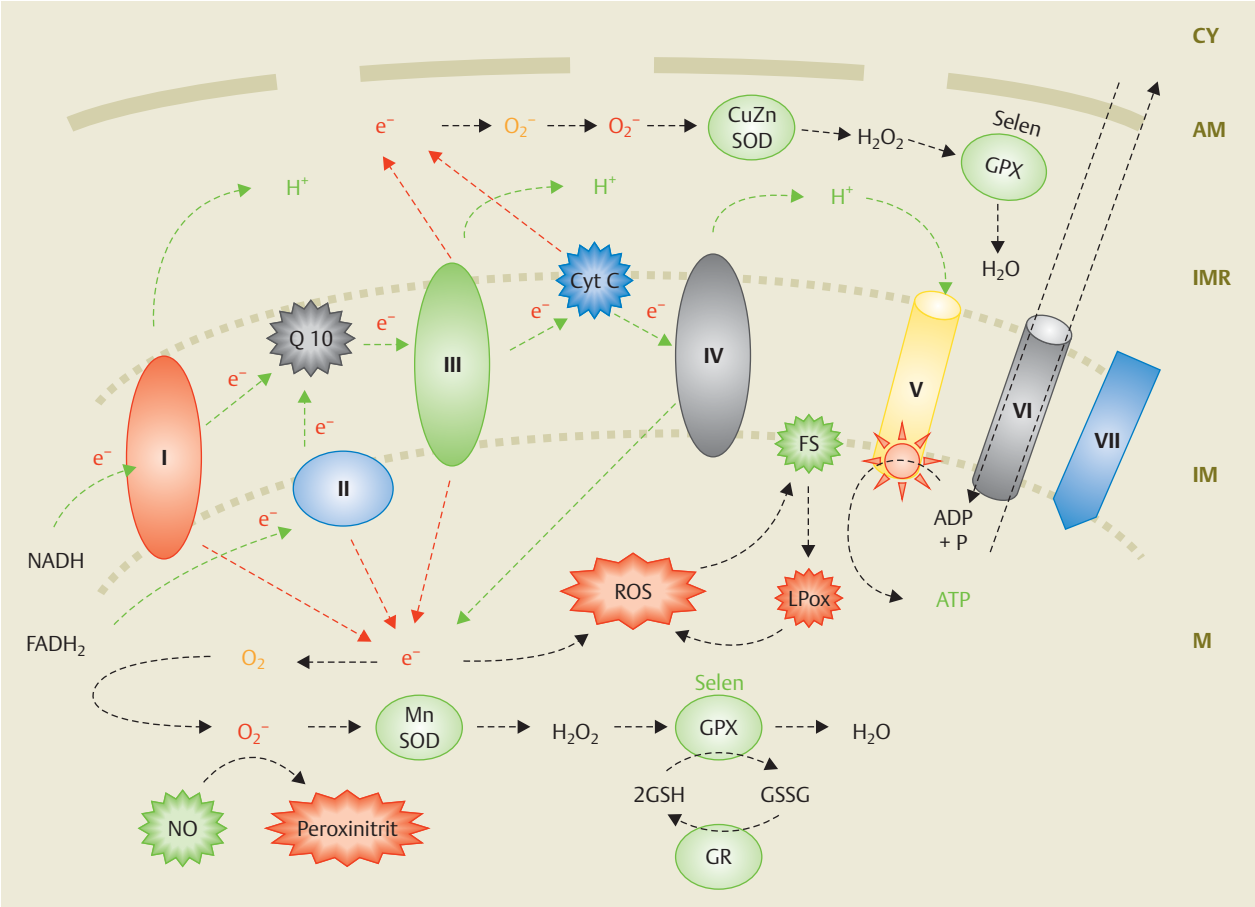

Abb. 2 Oxidative Phosphorylierung. CY = Cytosol, AM = äußere Mitochondrienmembran, IMR = intermembranöser Raum, IM = innere Membran, M = Matrix. I = Enzymkomplex 1 (NADH-Dehydrogenase), II = Enzymkomplex 2 (Succinat Dehydrogenase), III = Enzymkomplex 3 (Ubiquinol-Cytochrom-C-Reduktase), IV = Enzymkomplex 4 (Cytochrom-Oxidase), V = ATP-Synthase, VI = ANT (Adenin-Nukleotid-Translokase), VII = UP (Entkoppelungsprotein), SOD = Superoxiddismutase, GPX = Glutathionperoxidase, GR = Glutathion-Reduktase, GSH = reduziertes Glutathion, GSSG = oxidiertes Glutathion, grüne Pfeile = physiologischer Lauf der Elektronen, die über NADH und FADH2 aus dem Zitratzyklus in die EDTC eingespeist werden, Rote Pfeile = Elektronenleakage → kann zu oxidativem Stress führen, vor allem bei Mangel an Q10, Selen, Glutathion, SOD, GPX. © Dr. Hans-Peter Friedrichsen.

Mitochondriale Dysfunktion

Sie ist charakterisiert durch eine Dysbalance zwischen ATP-Synthese, also Energieproduktion einerseits, und ROS (Reactive Oxygen Species)-Bildung, also oxidativer Belastung andererseits. Die Ursachen dafür sind vielfältig und reichen von angeborenen Störungen z. B. bei den Enzymkomplexen der ETC wie beim Down-Syndrom bis zu neurotoxischen Schädigungen z. B. durch Quecksilber. Es resultiert ein Energiedefizit und/oder eine erhöhte oxidative Belastung in dem betroffenen Gewebe als Ursache und Auslöser vielfältiger Störungen und Erkrankungen.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Verfügbarkeit wichtiger Antioxidanzien durch erhöhten Verbrauch und/oder reduzierte Zufuhr ab. Dies gilt für

- antioxidative Nährstoffe wie Vitamin C, Vitamin E, Glutathion, Coenzym Q10, α-Liponsäure o. a. und
- Enzyme mit antioxidativer Wirkung wie Glutathionperoxidase oder Superoxiddismutase und deren Cofaktoren Selen bzw. Mangan und Zink.

Wie aus **Abb. 2** nachvollzogen werden kann, stellt das Coenzym-Q10-Redoxsystem (Ubiquinol/Ubiquinon) einen zentralen und limitierenden Teil des kontrollierten Elektronenflusses innerhalb der Elektronentransportkette dar. Störungen dieses Systems z. B. durch ein Coenzym-Q10-Defizit führen zwangsläufig zu einer mitochondrialen Dysfunktion, insbesondere durch Unterbrechung des Elektronentransports über die Atemkettenenzyme. Von großer Bedeutung für die regelrechten Abläufe der oxidativen Phosphorylierung sind das antioxidative Glutathionsystem (GSH, GPX, GRD und Selen) sowie die Superoxiddismutase. Störungen in diesen Bereichen führen ebenfalls zur mitochondrialen Dysfunktion durch oxidativen Stress. In beiden Fällen ist die ATP-Synthese gestört und es resultiert ein Energiedefizit im betroffenen System.

Heruntergeladen von: Karl-Heinz Deuser. Urheberrechtlich geschützt.

Deckung des ATP-Bedarfs der Herzmuskelzelle

Der ATP-Bedarf der aktiven Herzmuskelzelle ist etwa 10 000-mal größer als der Bestand. Eine kontinuierliche und vor allem ungestörte ATP-Synthese zur Deckung des Energiebedarfs ist daher limitierend für die kardiale Funktion. Je nach Anforderung kann der gesunde Kardiomyozyt verschiedene Substrate und verschiedene Stoffwechselwege für die ATP-Synthese wählen. Die Fettsäureoxidation ist dabei der primäre Mechanismus, über den mehr als 70% der benötigten Energie für den Herzmuskel generiert werden. Steigt die kontraktile Aktivität, so werden Glykolyse und Kreatinphosphat als weitere Ressourcen genutzt. Die verschiedenen Wege der ATP-Synthese unterscheiden sich stark in ihrer vor allem zeitlichen Effektivität. Die ATP-Gewinnung aus Kreatinphosphat ist ca. 10-mal schneller als aus oxidativer Phosphorylierung und diese etwa 20-mal schneller als die Glykolyse.

Myokardialer Energiestoffwechsel

An explantierten Herzen von Patienten mit Kardiomyopathie konnte gezeigt werden, dass die Mitochondrien einen reduzierten maximalen Sauerstoffdurchsatz hatten und die Atemkettenproteine in Komplex 1–4 in Menge und Aktivität reduziert waren. Mitochondrien aus Herzmuskelzellen ohne Insuffizienzzeichen zeigen auch nach langfristiger Druck- oder Volumenbelastung keine Veränderungen an den Proteinen der Atemkettenenzyme.

Das „insuffiziente“ Myokard ist charakterisiert durch eine mitochondriale Strukturschädigung (Atemkettenproteine) mit gestörter ATP-Synthese und erhöhtem oxidativem Stress, also eine mitochondriale Dysfunktion der Kardiomyozyten.

Druck- oder Volumenbelastung oder gar Substratmangel (Fettsäuren) sind nicht die wesentlichen primären Ursachen der Herzinsuffizienz, sondern ein Energiedefizit der Kardiomyozyten als Folge der mitochondrialen Dysfunktion. Druck- und Volumenbelastung wirken sich dann im Verlaufe der Erkrankung, d. h. bei bereits bestehender Insuffizienz, zusätzlich erschwerend aus.

Bei erhöhter Anforderung werden die verschiedenen erforderlichen Schritte zur Regulation der ATP-Synthese wie Glykogenolyse, Glukosetransport, Kreatinkinase-Aktivität und oxidative Phosphorylierung den Anforderungen angepasst. Diese metabolische Flexibilität fehlt dem Myokard bei Herzinsuffizienz. Die Kardiomyozyten zeigen am insuffizienten Herz eine

- erhöhte Glukose-Utilisation,
- reduzierte Fettsäureoxidation und
- verringerte Kreatinkinase-Reaktion (es wird weniger Kreatinphosphat als schneller Energiespeicher gebildet).

Es fehlt die zelluläre Energiereserve für eine kurzfristige Leistungsanpassung.

Die myokardiale mechanische Effektivität (Pumpleistung im Vergleich zum Energieaufwand) ist bei der Verstoffwechslung von Glukose höher als bei der β-Oxidation der Fettsäuren. Ein Fettsäuremolekül generiert ca. 105 ATP in der ETC unter Verbrauch von 46 Sauerstoffatomen, 1 Glukosemolekül generiert zwar nur 31 ATP in der ETC, verbraucht aber nur 12 Atome Sauerstoff. Die Energiegewinnung aus Glukose ist also günstiger, dies ist besonders für das insuffiziente Herz von Bedeutung.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Optimierung des Energiestoffwechsels der Kardiomyozyten als ursächlicher, vielversprechender Ansatz zur Prävention und Therapie der Herzinsuffizienz. Dabei stellt die mitochondriale ATP-Synthese die Schlüsselfunktion dar, für die eine optimale Versorgung mit verschiedenen Mikronährstoffen limitierend ist. In zahlreichen Untersuchungen konnte bei Patienten mit Herzinsuffizienz ein Mangel an wichtigen Nährstoffen gezeigt werden.

Funktionen von Carnitin

Eine der wesentlichen Funktionen des Carnitins besteht in dem Transport von Fettsäuren durch die Mitochondrienmembran zur β-Oxidation (Generierung von Acetyl-CoA für den Zitratzyklus) sowie der gleichzeitigen Entsorgung von Fettsäuremetaboliten. Carnitin erhöht über die β-Oxidation die Energiegewinnung aus Fettsäuren und gleichzeitig über eine Aktivitätserhöhung der Pyruvatdehydrogenase (PDH) auch die Energiegewinnung aus Glukose und Aminosäuren. Einen zusätzlichen positiven Effekt hat die Gabe von Propionyl-Carnitin durch Einschleusung des mit aufgenommenen Propionats in den Zitratzyklus, da die anschließende Umwandlung zum Succinat ohne Energieaufwand erfolgt. Carnitin stellt mit seinen Derivaten (Acteyl-Carnitin und Propionylcarnitin) eine Schlüsselsubstanz zur Generierung energiereicher Substrate im Zitratzyklus für die ATP-Synthese in der Elektronentransportkette dar.

Carnitin

Die Versorgung mit Carnitin erfolgt primär über die Nahrung, insbesondere Fleisch. Pflanzliche Nahrungsmittel enthalten kaum Carnitin. Von dem täglichen Bedarf in Höhe von 100–300 mg können nur etwa 10% durch die körpereigene Biosynthese aus Lysin und Methionin abgedeckt werden. Eine ausreichende Zufuhr mit der Nahrung – d. h. Fleisch – ist also unabdingbar. Über 90% des Carnitins befinden sich im Skelett bzw. Herzmuskel.

Ein Carnitinmangel wirkt sich daher immer negativ auf den zellulären Energiestoffwechsel aus. Masumura (1990) und Regitz (1990) zeigten an Muskelbiopsien eine deutliche Reduktion von Carnitin im insuffizienten Herzmuskel [17, 23]. Verbesserungen der myokardialen Funktion bei Herzinsuffizienz durch Carnitinsupplementation konn-

Heruntergeladen von: Karl-Heinz Deuser. Urheberrechtlich geschützt.

ten z.B. Ferrari (2004) oder Serati (2010) nachweisen [7,25].

Die Dosierung in den Studien lag zwischen 1,5 und 3 g L-Carnitin/d und wurde gut vertragen.

Taurin

Taurin kann vom Körper aus Methionin und Cystein gebildet werden und macht bis zu 25% des gesamten Aminosäurebestands des Herzens aus. Der größte Teil wird allerdings über die Nahrung (Fleisch, Milchprodukte) zugeführt. Mit zunehmendem Alter sinkt die körpereigene Biosynthese aus Methionin und Cystein. Zusätzlich erhöht sich der Cysteinverbrauch (z.B. Glutathionsynthese). Über seine SH-Gruppen entfaltet Taurin antioxidative Wirkungen. Die wesentliche Funktion am Myokard besteht aber in der Membranstabilisierung durch Kontrolle der Kalziumbalance. Dadurch wird die Zelle vor Kalziumüberladung geschützt und die Erregungsabläufe stabilisiert. Dies begründet die antiarrhythmische und positiv inotrope Wirkung, die Taurin auch am insuffizienten Myokard zeigt. Patienten mit Herzinsuffizienz haben häufiger reduzierte Taurinplasmaspiegel als Personen ohne Herzinsuffizienz. In mehreren Studien konnte ein positiver Effekt einer Taurinsupplementation auf das insuffiziente Herz gezeigt werden, der sich vor allem als verbesserte Belastbarkeit zeigte [5]. Die eingesetzten Dosierungen liegen zwischen 1,5 und 3 g Taurin/d.

Vitamin B_1 (Thiamin)

Thiamin ist in seiner aktiven Form (Thiaminpyrophosphat) ein wichtiger Cofaktor der Pyruvatdehydrogenase (PDH) und damit von großer Bedeutung für den mitochondrialen Energiestoffwechsel. Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen häufig ein Thiamindefizit. Dies kann u.a. durch die häufig verordneten Schleifendiuretika bedingt sein, die eine vermehrte renale Ausscheidung induzieren. Verschiedene Studien konnten positive Effekte einer Thiaminsubstitution zeigen, wie Shimon [27], der von einer 22%igen Verbesserung des linksventrikulären Auswurfvolumens nach 7-wöchiger Thiaminsupplementation (200 mg/d) berichtet.

Vitamin D

Die inverse Korrelation zwischen Vitamin-D-Spiegel und Herzinsuffizienz wurde in mehreren Untersuchungen gezeigt. Dabei fällt eine gewisse Linearität auf, wobei das Ausmaß des Vitamin-D-Defizits mit der Ausprägung der Herzinsuffizienz korreliert. Vitamin-D-Wirkungen am Myokard wie Kontrolle des Myozytenwachstums und damit Schutz vor einer Hypertrophie, Regulation des Kalziumeinstroms und damit Kontrolle der Kontraktilität (Verstärkung der Relaxation), Reduktion der RAS-Aktivierung (RAS = Renin-Angiotensin-System) lassen vermuten, dass ein Vitamin-D-Defizit eher Ursache als Folge einer Herzinsuffizienz und die Vitamin-D-Supplementation neben dem therapeutischen insbesondere einen präventiven Wert hat. Die Dosierung richtet sich nach dem Blutspiegel und muss deutlich höher sein als bisher in Deutschland propagiert, um niedrige Blutspiegel zu normalisieren. Nach der internationalen Literatur und umfangreichen eigenen Messungen liegt der Tagesbedarf bei 3000–6000 IE/d.

Selen

Die Zusammenhänge zwischen Herzinsuffizienz und Selen wurden sehr deutlich an der in bestimmten Gebieten in China endemisch auftretenden Kardiomyopathie (Keshan-Krankheit). Kennzeichen der betroffenen Personen waren deutlich erniedrigte Blutspiegel von Selen und Glutathionperoxidase. Die im Herzmuskel gemessenen Selenwerte waren um das 10-Fache niedriger als bei nicht betroffenen Vergleichspersonen [11].

Selen ist nicht nur wichtiger Cofaktor der Glutathionperoxidase, sondern auch der Thioredoxin-Reduktase, die für den Erhalt der antioxidativen Wirkung des Vitamin C verantwortlich ist, sowie der Coenzym-Q10-Regeneration (Reduktion der Dehydroascorbinsäure, Neutralisation des Ascorbyl-Radikals).

Vitamin C

Auch für Vitamin C konnten ursächliche Zusammenhänge mit dem Herzinsuffizienzrisiko gezeigt werden. Pfister (2011) zeigte an 202 099 Teilnehmern der EPIC-Studie eine inverse Korrelation zwischen dem Vitamin-C-Plasmaspiegel und dem Herzinsuffizienzrisiko [21]. Danach führt ein Anstieg des Vitamin-C-Plasmaspiegels um 20 µmol/l zu einer RRR (relative risk reduction) um 9%.

Vor dem Hintergrund der Bedeutung von Selen für die interne Vitamin-C-Regeneration (Thioredoxin-Reduktase) ist neben einer suffizienten Vitamin-C-Aufnahme vor allem ein ausreichender Selenspiegel von Bedeutung.

Coenzym Q10

Coenzym Q10 ist eine der wichtigsten Substanzen für die Mitochondrienfunktion sowie im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz. Die körpereigene Biosynthese nimmt ab dem 3. Lebensjahrzehnt stetig ab. Aufgrund der Bedeutung von Coenzym Q10 bei Erkrankungen, die insbesondere mit zunehmendem Alter auftreten (kardiovaskulär, neurodegenerativ), ist eine ausreichende Versorgung in höherem Alter von großer Bedeutung und kann wahrscheinlich nur über Supplemente sichergestellt werden.

Über die Thioredoxin-Reduktase besteht eine Interdependenz zwischen Coenzym Q10, Selen und Vitamin C. Alle 3 Nährstoffe haben eine große Bedeutung in der Prävention von Herzerkrankungen wie der Insuffizienz.

Heruntergeladen von: Karl-Heinz Deuser. Urheberrechtlich geschützt.

Funktion von Coenzym Q10

Als Ubiquinol/Ubiquinon-System übernimmt Coenzym Q10 die Elektronenübertragung in den Enzymkomplexen I, II und III der Elektronentransportkette und kontrolliert den Protonenstrom. Es ist daher ein wesentlicher, limitierender Faktor für die ATP-Synthese der Atemkette. Das Ubiquinol/Ubiquinon-Redoxsystem stellt zusätzlich ein hochwirksames, lipophiles, antioxidatives System dar und schützt die mitochondrialen Membranen und Proteinstrukturen vor oxidativer Schädigung und Apoptose. Die Regeneration des Ubiquinon zu Ubiquinol erfordert eine ausreichende Aktivität des Selenoproteins Thioredoxin-Reduktase, das als endständige Aminosäure Selenocystein enthält.

Ein Coenzym-Q10-Defizit entsteht auch durch die regelmäßige Einnahme von Statinen, die das für die Coenzym-Q10-Synthese entscheidende Enzym HMG-CoA-Reduktase hemmen – dies ist das Wirkprinzip der Statine. Eine längerfristige Statineinnahme erhöht daher durchaus das Herzinsuffizienzrisiko. Neben der Blockierung der Coenzym-Q10-Synthese durch die Statine ist auch deren Hauptwirkung, nämlich die Senkung des Cholesterinspiegels, für ein erhöhtes Risiko in Bezug auf Herzinsuffizienzentwicklung und Sterberate verantwortlich. In verschiedenen Studien [1, 13, 22] konnte gezeigt werden, dass Patienten mit niedrigem Cholesterinspiegel ein erhöhtes Sterberisiko durch Herzinsuffizienz haben. Die Studie von Horwich umfasste 17 701 Patienten aus 236 Krankenhäusern [13]. Die Versorgung des Körpers mit Coenzym Q10 erfolgt überwiegend durch eigene Biosynthese aus Mevalonsäure (HMG-CoA-Reduktase-abhängig) und L-Tyrosin. Sie nimmt ab dem 3. Lebensjahrzehnt stetig ab. Die erste klinische Studie über positive Wirkungen der Coenzym-Q10-Substitution bei Herzinsuffizienz wurde bereits 1976 von T. Ishiyama veröffentlicht. Viele weitere Studien folgten und zeigten erniedrigte Coenzym-Q10-Plasmaspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz sowie statistisch signifikante Verbesserungen der Herzinsuffizienz (Auswurfvolumen, Belastungsfähigkeit, NYHA-Klasse) durch Coenzym-Q10-Substitution (z. B. [8, 9, 15, 16, 18, 24]).

Die in Studien eingesetzten Dosierungen liegen zwischen 50 und 300 mg Coenzym Q10/d.

50 %ige Reduktion der kardiovaskulären Mortalität durch Coenzym Q10 und Selen – Die KISEL-10-Studie aus Schweden

In einer aktuellen Interventionsstudie konnte die Arbeitsgruppe um Alehagen [2] von der kardiologischen Abteilung der Klinik Linköping, Schweden, zeigen, dass die kombinierte Gabe von Coenzym Q10 und Selen die kardiovaskuläre Mortalität um 47% reduzieren konnte (Verum 5,9% versus Placebo 12,6% nach 5,2 Jahren). Die Blutspiegel des Herzinsuffizienzmarkers NT-pro BNP lagen bei der Verumgruppe mit 215 ng/l deutlich niedriger als in der Placebogruppe mit 304 ng/l. In dieser Studie wurde eine Kombination aus 200 mg Coenzym Q10 (Bio-Quinone Q10 Pharma Nord) plus 200 µg Selenhefe (SelenoPrecise Pharma Nord) eingesetzt. Wie weiter oben ausgeführt, erscheint diese Kombination sehr sinnvoll, da Selen für die Regeneration von Ubiquinon sowie auch Dehydroascorbat von großer Bedeutung ist.

Die Studie liefert einen weiteren Beleg für die Bedeutung und die Notwendigkeit des Einsatzes von Nährstoffen in sinnvoller Kombination zur Prävention und Therapie chronischer Erkrankungen.

Weitere wichtige Nährstoffe

Auch andere Nährstoffe sind in Bezug auf die Herzinsuffizienz von Bedeutung, dazu zählen

- Omega-Fettsäuren,
- die Vitamine B_2 und B_3,
- die Mineralstoffe Kalium, Magnesium, Mangan und Zink sowie
- sekundäre Pflanzenstoffe wie Resveratrol.

Fazit

Die möglichst frühzeitige Aufdeckung eines Nährstoffmangels, der über eine mitochondriale Dysfunktion zum myokardialen Energiedefizit führen kann, muss nach heutigem Wissensstand als wichtiger Faktor für die Prognose des Patienten mit Herzinsuffizienz betrachtet werden. Daher ist bei einem entsprechenden Verdacht neben den üblichen Untersuchungen auch die Laboranalyse wichtiger Nährstoffe unbedingt zu empfehlen. Dazu zählen

- Coenzym Q10,
- Carnitin,
- Taurin,
- Vitamin B_1, B_2, B_3, Vitamin C und D,
- Kalium (Vollblut), Magnesium (Vollblut), Selen (Vollblut), Zink (Vollblut) und
- Omega-3-Fettsäuren.

Auf Grundlage dieser Labordaten kann dann, über Laborkontrollen gestützt, eine optimale Substitution mit sinnvollen Nährstoffkombinationen erfolgen und der Verlauf der Erkrankung positiv beeinflusst werden.

Literatur

[1] Afsarmanesh N. Total cholesterol levels and mortality risk in nonischemic systolic heart failure. Am Heart J 2006; 152: 1077–1083

[2] Alehagen U et al. Cardiovascular mortality and N-terminal-proBNP reduced after combined selenium and coenzyme Q10 supplementation. Int J Cardiol 2012; May 22 [Epub ahead of print]

[3] Allard ML, Jeejeebhoy KN, Sole MJ. The management of conditioned nutritional requirements in heart failure. Heart Fail Rev 2006; 1: 75–82

Heruntergeladen von: Karl-Heinz Deuser. Urheberrechtlich geschützt.

[4] Aquilani R, Viglio S, Iadarola P et al. Oral amino acid supplements improve exercise capacities in elderly patients with chronic heart failure. Am J Cardiol 2008; 101: 104E–10E
[5] Azuma J. Usefulness of taurine in chronic congestive heartfailure. Jpn Circ J 1992; 52: 95–99
[6] Belardinelli R, Mucaj A, Lacalaprice F et al. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. Eur Heart J 2006; 27: 2675–2681
[7] Ferrari R. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. Ann N Y Acad Sci 2004; 1033: 79–91
[8] de Lorgeril M, Salen P, Accominotti M et al. Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure. Insights into the potential importance of seleniumin heart failure. Eur J Heart Failure 2001; 3: 661–669
[9] Folkers K, Langsjoen P, Langsjoen PH. Therapy with coenzyme Q10 of patients in heart failure who are eligible or ineligible for a transplant. Biochem Biophys Res Commun 1992; 182: 247–253
[10] Folkers K, Vadhanavikit S, Mortensen SA. Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 901–904
[11] Ge K, Yang G. The epidemiology of selenium deficiency in the etiological study of endemic diseases in China. Am J Clin Nutr 1993; 57 (Suppl. 2): 259S–263S
[12] Gustafsson AB, Gottlieb RA. Heart mitochondria: gates of life and death. Cardiovasc Res 2007; 77: 334–343
[13] Horwich TB. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. Am Heart J 2008; 156: 1170–1176
[14] Ingwall JS, Weiss RG. Is the failing heart energy starved? Circ Res 2004; 95: 135–145
[15] Khatta M, Alexander BS, Krichten CM et al. The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. Ann Intern Med 2000; 132: 636–640
[16] Langsjoen PH, Vadhanavikit S, Folkers K. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82: 4240–4244
[17] Masumura Y. Myocardial free carnitine and fatty acylcarni-tine levels in patients with chronic heart failure. Jpn Circ J 1990; 54: 1471–1476
[18] Molyneux SL, Florkowski CM, George PM et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1435–1441
[19] Munkholm H. Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure. Bio Factors 1999; 9; 285–289
[20] Murray AJ, Edwards LM, Clarke K. Mitochondria and heart failure. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007; 10: 704–711
[21] Pfister R. Plasma vitamin C predicts incident heart failure in men and women in European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk prospective study. Am Heart J 2011; 162: 246–253
[22] Rauchhaus M. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1933–1940
[23] Regitz V. Metabolic alterations in end-stage heart failure. J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28: 611–617
[24] Sander S, Coleman CI, Patel AA et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006; 12: 464–472
[25] Serati AR. L-carnitine treatment in patients with mild diastolic heart failure is associated with improvement in diastolic function and symptoms. Cardiology 2010; 116: 178–182
[26] Sheeran FL, Pepe S. Energy deficiency in the failing heart: linkingincreased reactive oxygen species and disruption of oxidative phosphorylation rate. Biochem Biophys Acta 2006; 1757: 543–552
[27] Shimon I. Improved left ventricular function after thiamine supplementation. Am J Med 1995; 98: 485–490
[28] Sica DA. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. Congest Heart Fail 2007; 13: 244–247
[29] Smithline HA. Thiamine for the treatment of acute decompensated heart failure. Am J Emerg Med 2007; 25: 124–126
[30] Sole MJ, Jeejeebhoy KN. Conditioned nutritional requirements and the pathogenesis and treatment of myocardial failure. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2000; 3: 417–424
[31] Tsutsui H. Mitochondrial oxidative stress and heart failure. Intern Med 2006; 45: 809–813
[32] Weber KT et al. Macro- and micronutrient dyshomeostasis in the adverse structural remodelling of myocardium. Cardiovasc Res 2009; 81: 500–508
[33] Witte KK et al. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2005; 26: 2238–2244
[34] Zhang M, Shah AM. Role of reactive oxygen species in myocardial remodeling. Curr Heart Fail Rep 2007; 4: 26–30
[35] Zittermann A et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? J Am Coll Cardiol 2003; 41: 105–112

online: http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1315318

Dr. med. Hans-Peter Friedrichsen
Schönbergstraße 11 a
79291 Merdingen

Heruntergeladen von: Karl-Heinz Deuser. Urheberrechtlich geschützt.