



# Coenzym Q10 zur Migräneprophylaxe



Migräne stellt eine der häufigsten Formen von Kopfschmerzen dar, bei der es zur vermehrten Ausschüttung entzündungsfördernder und gefäßerweiternder Botenstoffe, wie dem Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) kommt. Als neue Therapieoption wurde ein, gegen den CGRP-Rezeptor gerichteter Antikörper entwickelt, dessen Wirksamkeit in klinischen Studien bestätigt werden konnte. Es konnte ebenfalls eine Senkung der CGRP-Spiegel und eine Verbesserung der Migränesymptome durch eine Supplementation mit Coenzym Q10 aufgezeigt werden. Als körpereigener Stoff zeichnet sich das Coenzym durch die Freiheit von Nebenwirkungen aus.

**A**ls eine der häufigsten Kopfschmerzformen ist die Migräne gekennzeichnet durch heftige, meist einseitige pulsierend-pochende Schmerzen, die bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen. Die einzelnen Attacken können zwischen 4 und 72 Stunden andauern und sind begleitet von Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80%), Erbrechen (40-50%), Lichtscheu (60%), Lärmempfindlichkeit (50%) und Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10%)<sup>[1]</sup>. Die Anzahl der Personen, die innerhalb eines Jahres an Migräne leiden (Ein-Jahres-Prävalenz), ist zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr am höchsten, wobei Frauen bis zu dreimal häufiger betroffen sind als Männer (Abbildung 1).<sup>[2]</sup>

Bei der Migräne führt eine Dilatation (Erweiterung) zerebraler Blutgefäße zu einer Aktivierung von Schmerz- und Dehnungsrezeptoren des Nervus trigeminus. Dadurch wird ein Schmerzreiz ausgelöst und die Ausschüttung

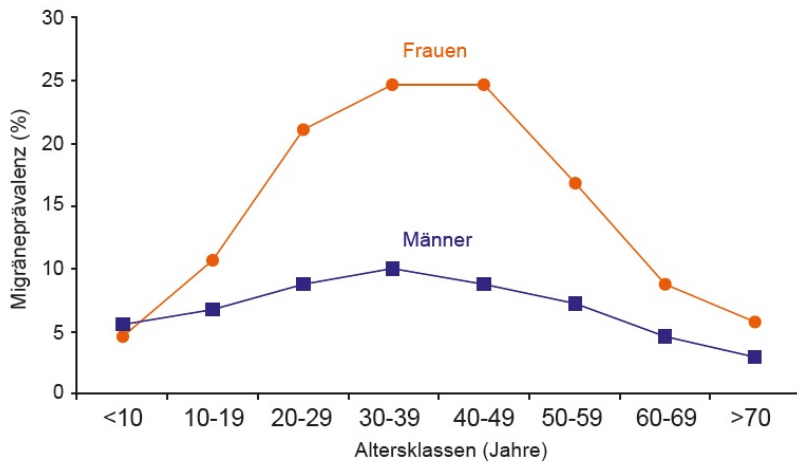


Abbildung 1: Migräneprävalenz in Europa nach Altersklassen [2]

gefäßerweiternder Botenstoffe, wie des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), angeregt. Das aus 37 Aminosäuren bestehende Neuropeptid CGRP zählt zu den stärksten Blutgefäß-erweiternden Substanzen. Es wird durch dasselbe Gen wie das calciumsenkende Calcitonin codiert und wird vor allem im zentralen und peripheren Nervensystem exprimiert [3].

CGRP verstärkt die Vasodilatation und bewirkt eine Degranulation von Mastzellen, wodurch vermehrt Entzündungsmediatoren wie der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) freigesetzt werden. Da TNF- $\alpha$  die CGRP-Ausschüttung weiter stimuliert, kommt es zu einem sich selbst verstärkenden Krisenzustand mit den typischen Migränesymptomen. Über die zunehmende Reizung sensorischer Nerven kommt es zur Schmerzverstärkung und zu einer Überempfindlichkeit auf Umweltreize (Abbildung 2) [4, 5].

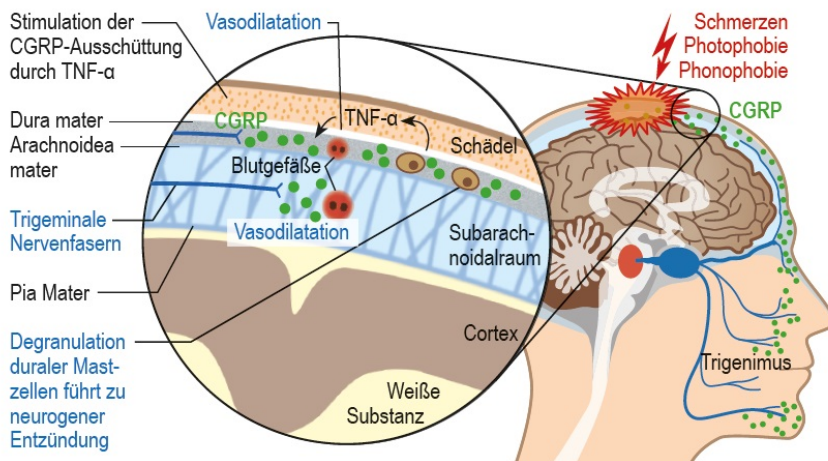


Abbildung 2: Während einer Migräneattacke wird CGRP aus trigeminalen Nervenfasern ausgeschüttet. Es resultiert eine Vasodilatation und eine neurogene Entzündungsreaktion mit Degranulation von Mastzellen. Der dabei vermehrt freigesetzte Entzündungsmediator TNF- $\alpha$  stimuliert die Ausschüttung von CGRP weiter, so dass es zur zunehmenden Gefäßerweiterung und Reizung sensorischer Nerven kommt [4, 5].

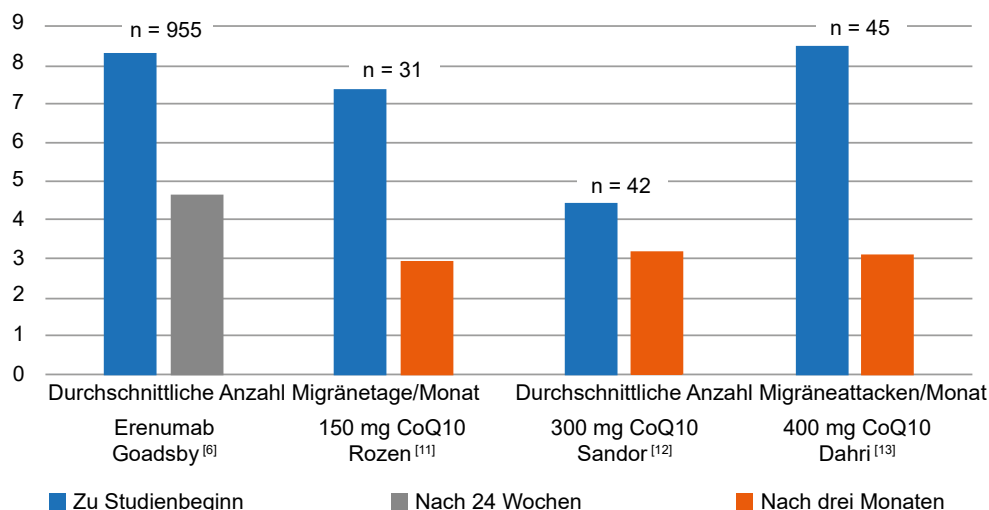


Abbildung 3: Wirksamkeit von Erenumab (links) gegenüber Coenzym Q10 in der Migräneprophylaxe.

### Erenumab als erster Antikörper gegen Migräne

Aufgrund der Schlüsselrolle des CGRPs in der Entstehung der Migräne wurden gegen das Peptid bzw. dessen Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper entwickelt, die sich zur prophylaktischen Anwendung eignen. Als erster Vertreter dieser neuen Wirkstoffklasse wurde Erenumab, ein gegen den CGRP-Rezeptor gerichteter Antikörper, im Juli 2018 in Deutschland zugelassen. Die Wirksamkeit von Erenumab konnte in zwei Phase-III-Studien bestätigt werden. In einer Studie mit 955 Teilnehmern führte dabei die höchste Dosis über 24 Wochen zu einer Reduktion der mittleren, monatlichen Anzahl an Migränetagen von 8,3 auf 4,6 Tage<sup>[6]</sup>. Bei einer zweiten Studie mit 577 Teilnehmern konnte Erenumab die Anzahl an Migränetagen von 8,3 auf durchschnittlich 5,4 reduzieren<sup>[7]</sup>.

### Coenzym Q10 zur Migräneprophylaxe

Auch Substanzen, die natürlicherweise im Körper vorkommen, wurden hinsichtlich ihrer Wirkung zur Migräneprophylaxe untersucht. Coenzym Q10 ist in allen Zellen unseres Körpers vorhanden. Es ist von zentraler Bedeutung für den Energiestoffwechsel, da es Elektronen und Protonen zwischen den Atmungskettenkomplexen überträgt. Über die in den Mitochondrien lokalisierte Atmungskette werden dabei mehr als 90% der Energie in Form von ATP generiert. Aufgrund seines lipophilen Charakters kann sich Coenzym Q10 in zelluläre und mitochondriale Membranstrukturen einfügen. Als starkes Antioxidans kann es Sauerstoffradikale abfangen und dadurch Membranstrukturen und Atmungskettenkomplexe vor radikalinduzierten Schäden schützen<sup>[8]</sup>.

Coenzym Q10 hat zudem antiinflammatorische Wirkungen. Eine deutlich senkende Wirkung auf die Spiegel des Entzündungsmediators TNF- $\alpha$  konnte in klinischen Studien nachgewiesen werden<sup>[9, 10]</sup>.

Aufgrund dieser Eigenschaften bietet sich Coenzym Q10 zum prophylaktischen Einsatz bei Migräne an. In einer offenen Studie (2002) mit 31 Teilnehmern führte die Supplementation von täglich 150 mg Coenzym Q10 über drei Monate zu einer Reduktion der durchschnittlichen monatlichen Migränetage von 7,34 auf 2,95. Es wurden dabei keine Nebenwirkungen berichtet<sup>[11]</sup>.



In einer randomisierten Doppelblindstudie (2005) erhielten 42 Teilnehmer täglich entweder 300 mg Coenzym Q10 oder ein Placebo. Nach drei Monaten konnte die Anzahl der Migräneattacken dabei von 4,4 auf 2,5 reduziert werden. Coenzym Q10 war dabei gut verträglich [12].

In einer neueren randomisierten Doppelblindstudie (2018) wurde ebenfalls der Einfluss einer Coenzym Q10-Supplementation auf die Spiegel des CGRP und TNF- $\alpha$  untersucht. Dabei erhielten 45 weibliche Studienteilnehmerinnen mit Migräne täglich entweder 400 mg Coenzym Q10 oder ein Placebo. Während sich die Konzentrationen in der Placebogruppe erhöhten, konnten nach drei Monaten signifikant niedrigere CGRP- sowie TNF- $\alpha$ -Werte in der Verumgruppe nachgewiesen werden. Bei den Teilnehmern, die Coenzym Q10 erhielten, reduzierte sich die Migränefrequenz im Studienzeitraum von durchschnittlich 8,47 auf 3,10 monatliche Migräneattacken (Abbildung 3) [13].

### Fazit und Ausblick

Coenzym Q10 zeichnet sich zur Migräneprophylaxe vor allem dadurch aus, dass bei der Anwendung keine Nebenwirkungen zu erwarten sind. In klinischen Studien konnte eine, gegenüber einem neueren pharmakologischen Therapeutikum überlegene Wirksamkeit aufgezeigt werden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen können jedoch im Bezug zu den geringen Teilnehmerzahlen in Frage gestellt werden. Aufgrund der dargestellten Vorteile sollte die therapeutische Anwendung von Stoffen, die natürlicherweise im Körper vorkommen in breit angelegten Studien untersucht werden. Für die Industrie ist die Wirkstoffforschung jedoch nur dann sinnvoll, wenn daraus ein neues,



**Autor**

**Philipp Gebhardt**

MitoTherapie

[www.mitotherapie.de](http://www.mitotherapie.de)

patentgeschütztes Produkt entstehen kann. Ein Unternehmen hat dann die Möglichkeit, das Produkt exklusiv zu vertreiben, so dass die Forschungskosten wieder hereingeholt werden können. Da ein Patent jedoch nur für eine Erfindung erteilt werden kann, die neu ist, ist es für die Pharmaindustrie interessanter, gänzlich neue Wirkstoffe zu entwickeln, als auf dem Gebiet der Naturstoffe zu forschen. Voraussichtlich wird sich die Forschung im Bereich der Nahrungsergänzungsmittel deshalb auch in Zukunft auf kleinere Studien beschränken. So wie durch die Untersuchung von Dahri et al.[13], die die Reduktion der CGRP- sowie TNF- $\alpha$ -Spiegel durch Coenzym Q10 aufzeigen konnten, werden dabei jedoch auch ständig neue, interessante Ergebnisse publiziert werden. «

### Literatur

- [1] Diener, H. C., Gaul, C., & Kropp, P. (2018). Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. *Nervenheilkunde*, 37(10), 689-715.
- [2] Stovner, L. J., Zwart, J. A., Hagen, K., Terwindt, G. M., & Pascual, J. (2006). Epidemiology of headache in Europe. *European journal of neurology*, 13(4), 333-345.
- [3] Brain, S. D., & Grant, A. D. (2004). Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiological reviews*, 84(3), 903-934.
- [4] Bowen, E. J., Schmidt, T. W., Firm, C. S., Russo, A. F., & Durham, P. L. (2006). Tumor necrosis factor stimulation of calcitonin gene related peptide expression and secretion from rat trigeminal ganglion neurons. *Journal of neurochemistry*, 96(1), 65-77.
- [5] Durham, P. L. (2006). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46, S3-S8.
- [6] Goadsby, P. J., Reuter, U., Hallström, Y., Broessner, G., Bonner, J. H., Zhang, F., ... & Lenz, R. A. (2017). A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *New England Journal of Medicine*, 377(22), 2123-2132.
- [7] Dodick, D. W., Ashina, M., Brandes, J. L., Kudrow, D., Lanteri-Minet, M., Osipova, V., ... & Lenz, R. A. (2018). ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*, 38(6), 1026-1037.
- [8] Littarru, G. P., & Tiano, L. (2007). Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q 10: recent developments. *Molecular biotechnology*, 37(1), 31-37.
- [9] Fan, L., Feng, Y., Chen, G. C., Qin, L. Q., Fu, C. L., & Chen, L. H. (2017). Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*, 119, 128-136.
- [10] Zhai, J., Bo, Y., Lu, Y., Liu, C., & Zhang, L. (2017). Effects of coenzyme Q10 on markers of inflammation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*, 12(1), e0170172.
- [11] Rozen, T. D., Oshinsky, M. L., Gebeline, C. A., Bradley, K. C., Young, W. B., Shechter, A. L., & Silberstein, S. D. (2002). Open label trial of coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia*, 22(2), 137-141.
- [12] Sándor, P. S., Di Clemente, L., Coppola, G., Saenger, U., Fumal, A., Magis, D., ... & Schoenen, J. (2005). Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology*, 64(4), 713-715.
- [13] Dahri, M., Tarighat-Esfanjani, A., Asghari-Jafarabadi, M., & Hashemilar, M. (2018). Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with migraine: Effects on clinical features and inflammatory markers. *Nutritional neuroscience*, 1-9.