

nutrition-press

Fachzeitschrift für Mikronährstoffe



Früher Raubritter
und Wegelagerer

... heute
Abmahn-
vereine??

Mikronährstoffe

Vitalstoffe

Nahrungsergänzungsmittel

Hersteller und Vertriebe

Mit Nahrungsergänzungsmitteln
können Sie *gesund älter werden!*



Die Wahrheit über Coenzym Q10 und ihren vielen Aufbereitungen – Teil 2

Neue Q10 Formulierungen mit hoher Bioverfügbarkeit bei ungewöhnlicher Effektivität

Q10 Revolution® – als neuartige CoQ10 Formulierung

Q10 Revolution® stellt eine Formulierung (in Polen erhältlich) dar, die nur natürliche Vitamine enthält (Vit E, den Vit B-Komplex, Vit K mit seiner Unterfraktionen K1 und K2, das Nachtkerzenöl, Coenzym 1 oder NADH, und Ubiquinon Q10, sowie die Elemente Zink und Selen sowie den Zucker D-Ribose (Abb. 5).

Hier bringt der Zusatz von NADH insofern eine deutliche Funktionsverbesserung als der Stoff am Komplex I innerhalb der elektrischen Transportkette (Abb. 2) angreift und somit zusätzlich für die Synthese des energiereichen ATPs sorgt. Die Wasserlöslichkeit wird u.a. durch den Zusatz von Nachtkerzenöl erreicht und im Gegensatz zu den üblichen In-vitro Tests^[18] konnte die schnelle Passage durch die Darmbarriere am Menschen nachgewiesen werden, indem nach 60 min. eine signifikante ($p < 0.05$) Zunahme der Plasmakonzentration um 34% nachzuweisen war. Von einem bei dieser Patientengruppe niedrigen Ausgangswert von 1.4 mg/L Q10 stieg der Wert nach der Einnahme auf einen Mittelwert >1.7 mg/L an (Abb. 6).

Zwarstwo	w 100ml	w 25ml	%*
Koenzym Q10 10	1000 mg	420 mg	17
NADH Q10	80 mg	30 mg	1
olej z wiesiolki	4000 mg	1000 mg	17
Witamina E mg	243 mg	60 mg	500%
Witamina B1 ug	29 mg	8 mg	100%
w tym B1-1 ug	600	150	200%
w tym B1-2 ug	300	75	100%
Witamina B2 mg	4.4	1.1	100%
Witamina B3 mg	5.6	1.4	100%
Witamina B5 mg	5.6	1.4	100%
Witamina B6 mg	5.2	1.3	50%
Niacyna (B3) mg	44	11	100%
Kwas pantotyczny mg	24	6	100%
Witamina B12	10	2.5	25%
Cytek mg	320	80	100%
Selen mg	100	25	100%
Wartość energetyczna			
kJ	123	31	17
kcal	29	7	17
Tłuszcz g	4.3	1.1	17
w tym tłuszcze nasycone g	0.6	0.1	17
Węglowodory g	19.3	4.8	17
Białko g	0.8	0.2	17
Sól g	< 0.01	< 0.01	17

Abb. 5 Die Inhaltsstoffe in der Formulierung Q10 Revolution®

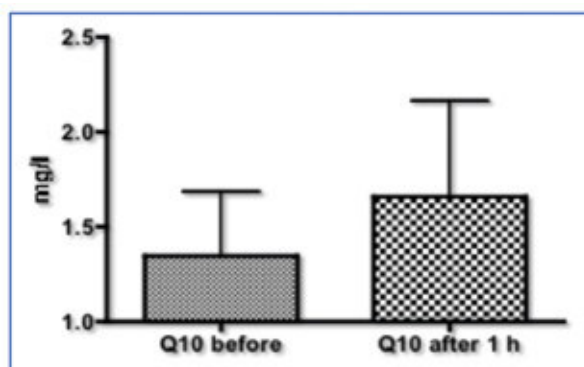


Fig. 6 Die mittlere Q10 Plasmakonzentration (mg/L) bei Patienten mit Herzinsuffizienz (n=10; Mittelwert \pm SD) vor und 60 min. nach der Einnahme von 25 ml Q10 Revolution^{®[43]}.



D-Ribose in Q10 Formulierungen- Rationale für Optimierung der Wirkung von Q10

Das besondere an den Formulierungen Q10 Greenspeed® und Q10 Revolution® besteht auch darin, dass beide den Zucker D-Ribose, ein aus 5 Kohlenstoffatomen bestehendes Zuckermolekül, aufweisen, das im Gegensatz zu dem üblichen Tafelzucker (eine Mischung aus Glukose und Fruktose) nicht (!) den Insulinspiegel ansteigen lässt. Damit ist die Formulierung auch für Diabetiker geeignet. Die eigentliche Bedeutung von D-Ribose liegt jedoch in einer Förderung der Synthese von ATP, das in seiner molekularen Struktur diesen Zucker beinhaltet (Abb.6). Indem der Zucker innerhalb der Zelle sich mit Adenin zum Adenosin verbindet, wird der Vorläuferstoff das ADP für das energiereiche ATP gebildet, dass die Regeneration von ATP weiter angekurbelt (Abb. 6). Obgleich der Organismus selber Ribose herstellen kann, ist jedoch dieser Prozess sehr langsam und erst durch die zusätzliche äussere Zufuhr wird eine Optimierung der Synthese von ATP im Mitochondrium erreicht.

Ribose alleine gegeben bringt auch einen Vorteil bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen, der Herzinsuffizienz oder bei dem chronischen Müdigkeitssyndrom, wobei Dosen bis zu 5g empfohlen werden^[44]. Interessanterweise enthält Q10 Revolution® ebenso wie Greenspeed® alle die notwendigen B-Vitamine die zur Generierung von ATP in den Mitochondrien benötigt werden (Abb.2) und weil im Herzinfarkt oder beim Schlaganfall die Blutzufuhr abgeschnitten und die im Zentrum des Infarkts noch nicht untergegangenen Zellen an der Peripherie (die Penumbra) ein Defizit an Sauerstoff aufweisen um genügend ATP zu bilden, kann diese Phase von einer Q10-Lösung mit ausreichend hohen Anteilen an D-Ribose zu einem entscheidenden Überlebensfaktor werden. Denn nur mit Hilfe von Energie kann aus dem verbrauchten ADP das höherwertige ATP innerhalb der Mitochondrien synthetisiert werden, damit die an Energiemangel leidenden, in vorliegenden Fall Herzmuskel- oder Gehirnnervenzellen, die fehlende Energie bekommen, um zu überleben.

Auch ist es empfehlenswert, speziell bei Personen im fortgeschrittenen Alter, dass neben der D-Ribose das Q10 eingenommen wird, weil es oft an beiden Stoffe mangelt und sich beide Substanzen in den Formulierungen Q10 Revolution® und Greenspeed® befinden. Wird auf D-Ribose alleine zurückgegriffen, so können in solchen Fällen sogar bis zu 10 und 15 Gramm ohne nachteilige Folgen eingesetzt werden, was besonders nach extremer körperlicher Belastung von Vorteil ist, weil hierdurch eine schnellere Regeneration mit Erholung erreicht wird. Somit profitieren besonders Sportler von diesen Lösungen, die ihnen in Pausen zwischen den Wettkämpfen wieder die ausreichende Energie zur Verfügung stellt und ihnen somit einen Vorteil gegenüber den Mitkonkurrenten gibt^[29]. Andererseits sind alle die Personen, die ihr Gewicht mit Hilfe einer niedrigen Kohlenhydratdiät bei gleichzeitigem

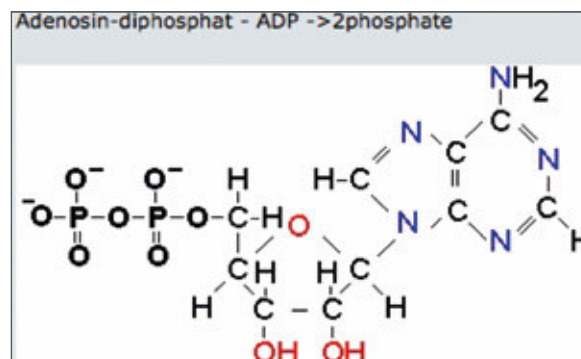
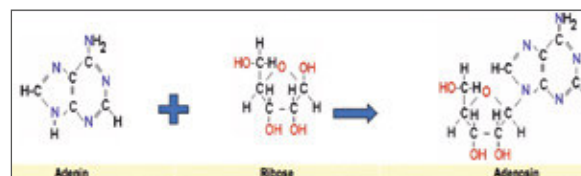


Abb. 6 Die verschiedenen molekularen Anteile im Adenosin-diphosphat (ADP), dem Vorläufer von Adenosin-triphosphat (ATP), der Energielieferant für alle Zellen und wo der Zucker D-Ribose einen wichtigen Anteil in der Bildung von ATP einnimmt

hoher Fettkonsum (fette Fische wie Makrele, Sprotte, Hering, die Frucht Avocado, hochwertigen Ölen wie Kokosnuss, Oliven-, Hanf- Walnuss- oder Leinöl sowie Butter) anstreben, bringt diese zusätzliche D-Riboseinnahme nur Vorteile, weil hierdurch eine schnelle Regeneration energiereicher Substrate (ATP) innerhalb der Zelle mit vermindertem Hungergefühl die Folge ist ^{[27] [28] [29]}. Ja selbst bei vermehrter geistiger Tätigkeit und geforderter erhöhter Konzentration, wie z.B. bei einer Besprechung, werden die Hirnnervenzellen mit ausreichend Energie versorgt, so dass Konzentrationsvermögen und Wachheit, schnell zu denken und Entscheidungen zu fällen, zunehmen. Diese Zunahme der geistigen Leistungsfähigkeit konnte insofern dokumentiert werden, als im Elektroenzephalogramm, eine Steigerung der Hirnnervenaktivität sowohl nach der Einnahme von Greenspeed® als auch nach Q10 Revolution® nachgewiesen werden konnte.

Zunahme der neuronalen Aktivität im Gehirn sowohl nach Greenspeed® als auch nach Q10 Revolution®

Weil neben einer ausreichenden Bioverfügbarkeit und Resorption über dem Darm auch die Überwindung der Membranzelle eine weitere wichtige Eigenschaft einer Q10-Formulierung darstellt, genügt es nicht, alleine die Plasmakonzentration einer Q10-Formulierung darzustellen. Denn diese Konzentration nimmt am eigentlichen Geschehen innerhalb der Zelle nicht direkt teil und die jeweiligen im Blut schwimmenden Nahrungsanteile, wie Mineralien, Fette, Glukose, Proteine usw. müssen erst in die Zelle geschleust werden, um an den Mitochondrien ihre eigentliche Wirkung zu entfalten (Abb. 3). So hat aufgrund der höheren Q10 Anteile in der Q10 Revolution®-Formulierung dieser Betriebsstoff die Möglichkeit, die Blut-Hirn-

schanke eher zu überwinden, wobei das Nachtkerzenöl als Fett die notwendigen Nahrungsanteile gleich mitliefert und die B-Vitamine als auch das NADH als Verstärker im Rahmen der mitochondrialen Atmungskette zu einer höheren Ausbeute an ATP führen. Bei dem Produkt Greenspeed® wird ein anderer Weg insofern beschrieben, als über sog. Pumpenhemmer sowohl die Bluthirnschranke leichter überwunden, als auch mehr von dem eingeschleusten Q10 innerhalb der Zelle verbleibt, Mengen die ansonsten gleich wieder über die PGP Efflux-Pumpe ausgeleitet werden^[45]. Trotz der scheinbar geringen Menge von 80mg/25ml an Q10-Anteile verbleiben mehr Q10 Anteile innerhalb der Zelle, wodurch er zur Verbesserung der Funktion der elektrochemischen Atmungskette mit seinen Komplexen I-V kommt. Diese vorteilhaften Effekte, sowohl bei Q10 Revolution® als auch bei Greenspeed®, konnten eindeutig an Hand von elektroenzephalographischen Studien nachgewiesen werden, wo im Vergleich zur Ausgangslage nach der Einnahme sowohl von Greenspeed® als auch von Q10 Revolution® signifikant höhere Anteile in den schnellen EEG-Wellen nachweisbar waren. Dieser Effekt weist auf eine höhere Aktivität der Nervenzellen hin, weil auf Grund der vermehrten Energiesynthese von ATP die Zellen auch schneller und mehr feuern als im Vergleich zur Ausgangslage (Abb. 7).

Diese Ergebnisse wurden im Rahmen von Versuchen an freiwilligen Probanden gewonnen, indem nach einer Gewöhnungsphase von ca. 30 min mit Hilfe einer computergesteuerten EEG-Aufbereitung die verschiedenen Leistungsspektren von der Kopfhaut der Probanden über Ag/AgCl-Elektroden (Ableitungspunkte Fp1-A1, entsprechend dem internationalen 10/20-System) abgeleitet wurden^[46]. Die EEG-Rohdaten wurden anschliessend einer mikroprozessorgesteuerten EEG Maschine zugeführt (Lifescan®, Diatek, San Diego/USA), die mit Hilfe der Fast Fourier Transformation über eine Zeitepoche von 60 sec, die EEG-Rohdaten in Leistungsspektren umwandelte (Abb. 7). Aus den unterschiedlichen Leistungsspektren konnten dann die Leistungsanteile im EEG mit den Bezeichnungen Delta (0.5-3 Hz), Theta (3-7 Hz), Alpha (7-13 Hz) und Beta (13-30 Hz) dargestellt werden, aus denen sich Rückschlüsse auf die jeweilige Aktivitäten der Nervenzellen in der Grosshirnrinde ableiten liessen (Abb. 9). Im Vergleich zur Ausgangslage mit Spitzenwerte im Alpha-Bereich (Abb. 7), weist dies auf einen entspannten Zustand bei den Probanden hin. Jedoch schon 30 min nach der Einnahme von Q10 Revolution® (hierbei fungiert die polnische Formulierung als repräsentatives Beispiel) ist eine hochsignifikante Zunahme ($p < 0.005$) in den schnellen EEG-Leistungsbändern Alpha und Beta nachweisbar war (Abb. 8), die sich dann nach der 60. min noch mehr zu Gunsten der schnellen Beta-Anteile verstärkte (Abb.9). Ähnliche Ergebnisse wies auch das Produkt Greenspeed® auf, wobei hier jedoch zusätzlich der mittlere schnelle Anteil Alpha eine zum Ausgangswert signifikante ($p < 0.01$) Zunahme offenbarte, während der Beta-Anteil, ähnlich wie bei dem Produkt Q10

Revolution®, eine hochsignifikante ($p < 0.001$) Zunahme aufwies. Diese Veränderungen im den Hirnströmen unter beiden Q10 Formulierungen lassen folgen Schlussfolgerungen zu:

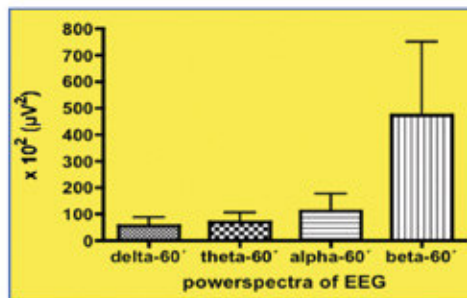


Abb. 7
Weitere hochsignifikante ($p < 0.001$) Zunahme der EEG-Leistungsspektren im beta-Bereich im Vergleich zur Ausgangssituation, eine Stunde nach Aufnahme von Q10 Revolution®. Nach [47]

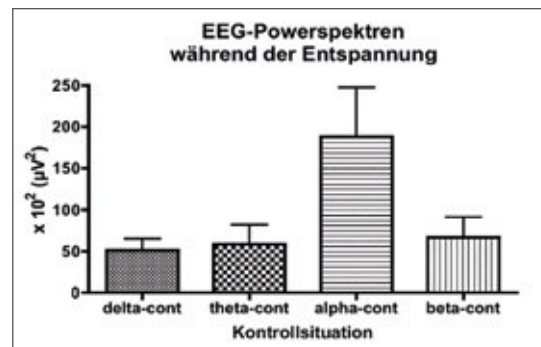


Abb. 8
Die mittleren Anteile in den Frequenzspektren des Elektroenzephalogramms bei 12 Probanden im Ruhezustand. Es besteht ein entspannter bis dösiger Zustand, der sich in einer hohen Alpha-Akzentuierung (7-12 Hz) niederschlägt

Bei der Abwendung von Q10 Revolution® und Greenspeed® weisen somit die am Menschen abgeleiteten EEG-Veränderungen auf folgende Besonderheiten hin:

a) Es erreichen bei diesen Produkten ausreichende Mengen der Wirkstoffe Q10 (und NADH) das zentrale Nervensystem innerhalb von 60 Minuten. Dies steht im krassen Gegensatz zu Studien mit anderen Q10 Formulierungen, wo zwar der Plasmaspiegel innerhalb von einer Stunde stark ansteigt, jedoch aus guten Gründen nichts dazu gesagt wird, ob dieses Q10 auch innerhalb der Zelle seine Wirkung entfaltet. So sind bei den anderen oralen Formulierungen wiederholte Gaben von bis zu 500 mg Q10 über einen längeren Zeitraum von einem und bis zu zwei Monaten notwendig, um überhaupt einen Anstieg der therapeutisch wirksamer Q10-Konzentrationen im Gehirn zu erreichen^[48].

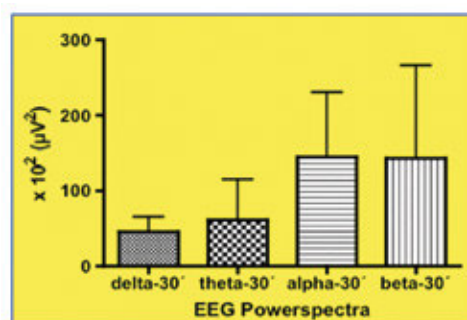


Abb. 9
Veränderungen in den verschiedenen mittleren Anteilen in den verschiedenen Frequenzspektren im Elektroenzephalogramm von 12 Probanden, 30 Minuten nach Einnahme von Q10 Revolution®. Die Zunahme im Alpha- und Beta-Band im Vergleich zum Ausgangswert, weist auf eine höheres Vigilanzniveau mit besserer Konzentration und fokussierter Aufmerksamkeit hin. Nach [47]

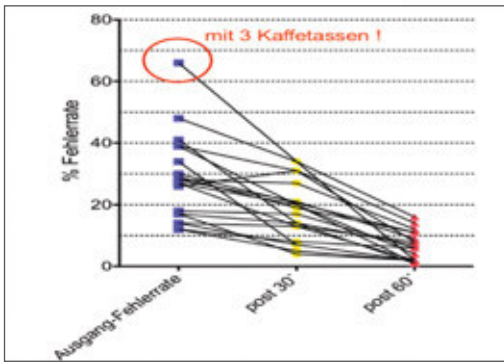


Abb. 10 Die im d2-Konzentrations- und Belastungstest (auch Durchstreichtest genannt) gemachte Fehlerrate die nach der Einnahme von Q10 Revolution eine merkliche Verbesserung von im Mittel 30% erfährt. Beachte: 3 Tassen Kaffee mit Coffein, entsprechend ca. 3 x 350 mg Coffein, führten dagegen zu einer Zunahme der Fehlerrate, denn obgleich die Aufgabe schneller gelöst wurde, so war jedoch die Konzentration geringer, was sich letztendlich in einer höheren Fehlerrate niederschlug.^[50]

b) Das Q10 in der Formulierung von Q10 Revolution® gelangt auch in das Innere der Zelle und veranlasst erst hierdurch, eine gesteigerte Synthese von dem Energieträger ATP, ein Effekt der sich in der sichtbaren Zunahme von Aktivitäten im schnellen Beta-Band des EEGs (13-30 Hz) um den Faktor 610% im Vergleich zum Ausgangswert niederschlägt.

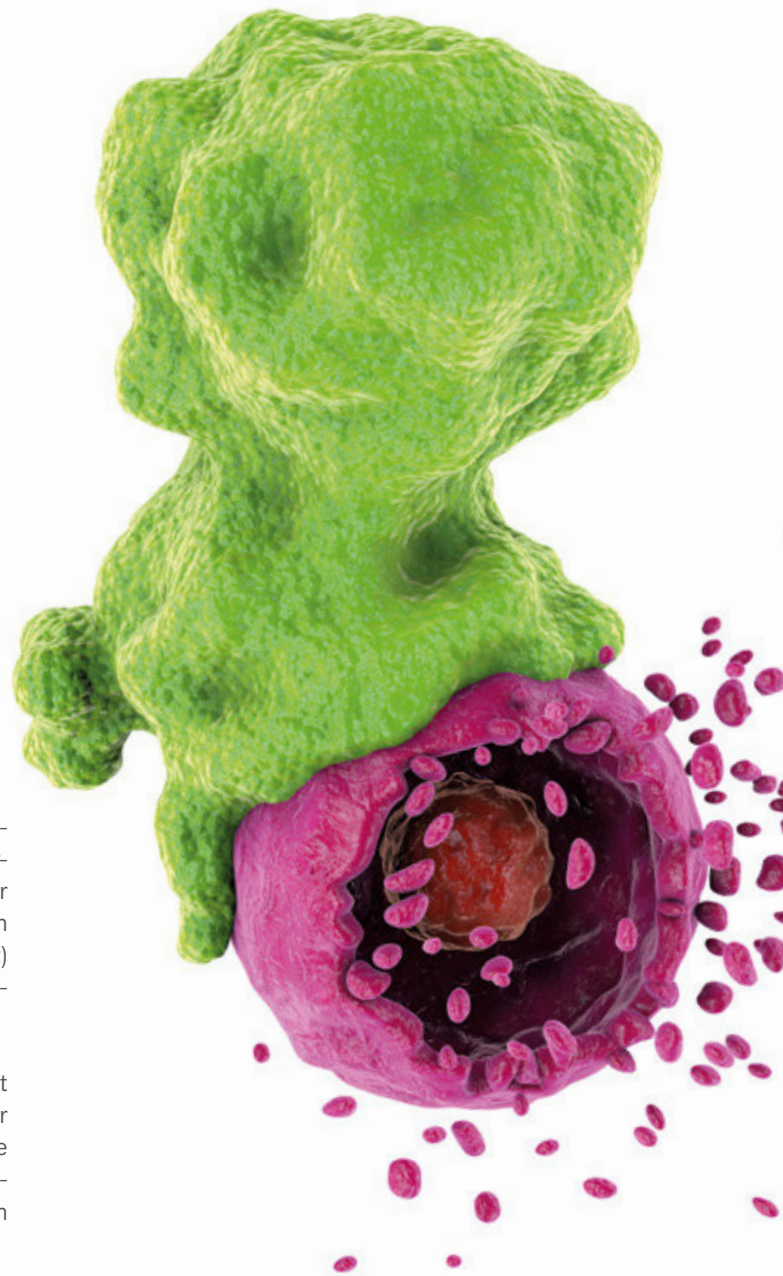
c) Diese Zunahme in der der EEG Aktivität korrespondiert mit einer Zunahme an Aufmerksamkeit und fokussierter Konzentration, ein Effekt der in einer separaten Studie an Probanden mit Hilfe des standardisierten d2-Aufmerksamkeits- und Belastungstests^[49] nachgewiesen werden konnte (Abb.10)

d). Die Zunahme der schnellen Frequenzen im Elektroenzephalogramm erreicht seinen Höhepunkt nach 60 Minuten. Dies steht im krassen Gegensatz zu den anderen oralen Formulierungen, wo erst nach 4-5 Std eine Wirkung zu verzeichnen ist^[51].

e) Eine Aktivierung neuronaler Zellen im zentralen Nervensystem des Gehirns sind dann von Vorteil, wenn chronische Müdigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen vorliegen und Wachheit reduziert sind und eine rasche Auffüllung der Q10-Speicher im Gehirn es erst wieder erlaubt, die volle Spannbreite geistiger Funktionen abzurufen.

Q10-Nahrungsergänzung als Supplement bei Krebs – neue Ansätze

Obleich CoQ10 aktuell bei vielen Erkrankungen chronischer Natur eingesetzt wird, wie z.B. bei der Herzinsuffizienz, so sind in letzter Zeit auch weitere Anwendungen in der Medizin bekannt geworden. So wurden bei Krebspatienten in einer erst kürzlich veröffentlichten Untersuchung festgestellt, dass CoQ10 die Krebszellen dazu veranlasst sich selbst zu töten, einen quasi Selbstmord zu



begehen (=Apoptose), so dass hieraus neue Hoffnungen aus der gleichzeitigen Anwendung von Q10 im Rahmen einer Kombination mit Chemotherapie abzuleiten sind, das Krebswachstum zum Stillstand zu bringen^[52]. Hier hat die JAG Gruppe Polska insofern Pionierarbeit geleistet, indem sie anlässlich eines speziellen auf Krebs ausgerichteten Kongresses in der Stadt Zielona Gora eine neue Therapierichtung vorgestellt hat, wo Q10 Revolution® in der Kombination mit dem Opiat D,L-Methadon verabreicht wird (Tabelle 4). Hierdurch wird erreicht, dass Q10 einen Zellschutz für die gesunden Zellen bei gleichzeitiger Chemotherapie darstellt^[53] ^[54]. Ein weiterer Vorteil dieser Therapie ist die deutlich verringerte Dosierung in der Chemotherapie die notwendig ist, um die Krebszellen abzutöten^[55]. Ursächlich wird die durch das Opiat induzierte Hemmung der Efflux-Pumpe innerhalb der Zellmembran diskutiert^[56] ^[57], was zu höheren Konzentrationen von dem Chemotherapeutikum und von Q10 führt. Gestützt werden solche Überlegungen durch eine aus Deutschland

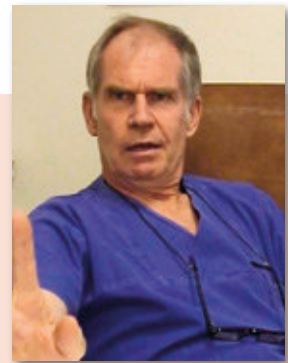
stammende Veröffentlichung, wo unter D,L-Methadon die Krebszelle in eine Art Selbstmord getrieben wurde^[58]. Der Vorteil Q10 bei Tumorkranken in hohen Dosen einzusetzen, wird auch durch eine weitere internationale Studie untermauert, wo im Gegensatz zum umgebenden normalen Gewebe, der Anteil von Q10 im Tumorgewebe deutlich reduziert ist^[59]. «

Autor

Prof. Dr. Enno Freye

Universität Düsseldorf/Deutschland

Arzt: Spezialgebiete Spezielle Schmerztherapie, Anästhesiologie, Intensivmedizin und Suchttherapie, Nutraceuticals, Mikronährstoffe, Zivilisationskrankheiten, Renaturierung und Fachlicher Beirat des NEM e. V.



Stufenweise Auftitrierung mit D,L-Methadon innerhalb von 2-3 Wochen

Start mit 5 Tropfen bid (= 5mg)

Dosissteigerung jeweils am 5.Tag um 5 mg bis zu einem Maximum von 20 mg/Tag

Nebenwirkungen beachten und dann Dosisreduktion: Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Schwindel, Lethargie, Juckreiz, Schwitzen, Angst, Müdigkeit, Herzfrequenzzu- oder abnahme, Veränderungen im hämatopoetischen System

Tabelle 4 Die Dosierung von D,L-Methadon HCl bei Krebspatienten in Kombination mit Q10. modifiziert nach^[60]

Referenzen:

18. Craft, N.E., et al., Assessment of coenzyme Q10 bioavailability using a coupled in vitro digestion/Caco 2 human intestinal cell model. *FASEB J* 2005. 19: p. A.
27. Lu, Y., et al., Food Emulsifier Polysorbate 80 Increases Intestinal Absorption of Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate in Rats. *Tox Sci*, 2014. 139: p. 317-327.
28. Liu, Z.X. and C. Artmann, Relative bioavailability comparison of different coenzyme Q10 formulations with a novel delivery system. *Altern Ther Health Med*, 2009. 15: p. 42-46.
29. Freye, E. and H.P. Strobel, Faster Recovery after Exercise with Phytochemicals aimed at Mitochondria Energy Turnover - A double blind randomized placebo control study in college female soccer players - *Int J Pharmacol Phytochem Ethnomed*, 2015. 1: p. 65-73.
43. Danielic, R., Zwi ksenie st enia Koenzymu Q10 w osoczu krwi u pacjentów z niewydolno ci serca (Increase of plasma concentration of Q10 following administration of a new formulon of Q10 in patients with myocardial insufficiency). 2015, JAG Group Polska: Boguszyn, Polska. p. 4.
44. Teitelbaum, J.E., C. Johnson, and J. St Cyr, The use of D-ribose in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: a pilot study. *J Altern Complement Med*, 2006. 12: p. 857-862.
45. P-glycoprotein Inhibition for Optimal Drug Delivery. *Drug Target Insights*, Lutful, A. 7: p. 27-34.
46. Jasper, H.H., The ten twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1958. 10: p. 371-375.
47. Freye, E. and H.P. Strobel, Changes within the Electroencephalogram and Increase in Mental Concentration are related to Differences in Solubilisation and Composition of Different Q10-Formulations. *Nat Prod Chem Res*, 2016. 4: p. 233-238.
48. Matthews, R.T., et al., Coenzyme Q10 administration increases brain mitochondrial concentrations and exerts neuroprotective effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998. 95.
49. Brickenbach, R., d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test. Vol. 9.Auflage. 2002, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag.
50. Freye, E., et al., Konzentrations- und Aufmerksamkeitszunahme unter verschiedenen Ubiquinon Formulierungen im Gegensatz zu Ubiquinol- eine Untersuchung mit Hilfe des d2 Tests -. 2013, Eberg Development. p. 4.
51. Bhagavan, H.N. and R. Chopra, Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radic Res*, 2006. 40: p. 445-453.
52. Rodriguez, M., et al., Effect of P-glycoprotein inhibition on methadone analgesia and brain distribution in the rat. *J Pharm Pharmacol* 2004. 56: p. 367-374.
53. Greenlee, H., et al., Effect of Coenzyme Q10 on Doxorubicin Cytotoxicity in Breast Cancer Cell Cultures. *Integr Cancer Ther*, 2012. 11: p. 0.1177 / 1534735412439749. .
54. El-Sheikh, A.A.K., et al., Effect of Coenzyme-Q10 on Doxorubicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. *Adv Pharmacol Sci*, 2012. 2012: p. 10.1155/2012/981461.
55. Perumal, S.S., P. Shanthy, and P. Sachdanandam, Combined efficacy of tamoxifen and coenzyme Q10 on the status of lipid peroxidation and antioxidants in DMBA induced breast cancer. *Mol Cell Biochem*, 2005. 273: p. 151-160.
56. Rodriguez, M., Effect of P-glycoprotein inhibition on methadone analgesia and brain distribution in the rat. *J Pharm Pharmacol* 2004. 56: p. 367.
57. Gohel, M.C., Novel Drug Delivery Approaches to bypass P-Glycoprotein Efflux Pump. *Pharmaceut Info Rev*, 2011.
58. Onken, J., et al., Safety and tolerance of D,L-Methadone in Combination. with Chemotherapy in Patients with Glioma. *Anticanc Res*, 2017. 37: p. 21227-1235.
59. Portakal, O., et al., Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clin Biochem*, 2005. 33: p. 279-284.
60. Onken, J., et al., Safety and Tolerance of D,L-Methadone in Combination with Chemotherapy in Patients with Glioma. *Anticanc Res*, 2017. 37: p. 1227-1235.