

PD Dr. med. Wilfried Bieger  
Privat-Praxis für Neurostress - München  
Mehr Info: [www.Dr-Bieger.de](http://www.Dr-Bieger.de)  
Kontakt: [wilfried.bieger@t-online.de](mailto:wilfried.bieger@t-online.de) – 089 -5432 170

PD Dr. med.  
Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Neurostress  
München

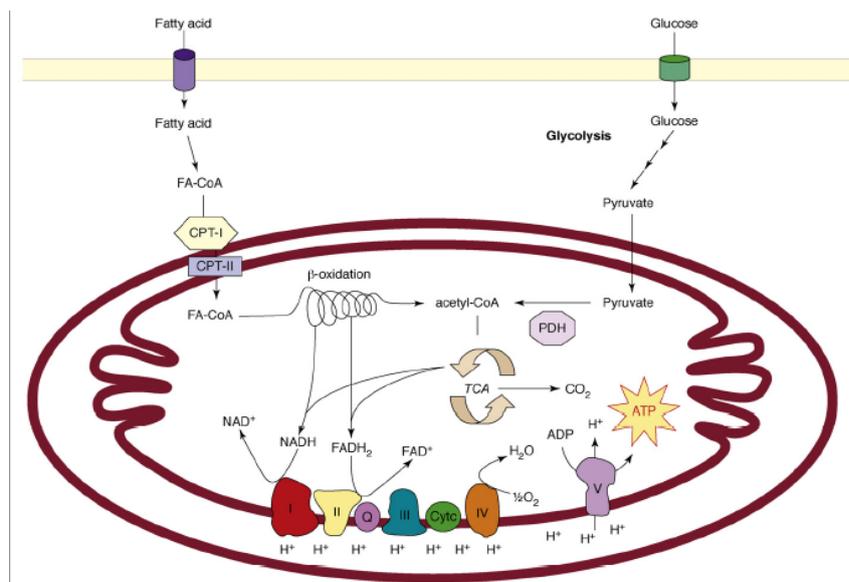
## **Mitochondriopathie Eine aktuelle Übersicht**

Juli 2010

## Mitochondriopathie

Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zelle, in der Muskulatur z.B. bis zu 5000 pro Zelle. Sie reduzieren den Sauerstoff der Atmung über die Atmungskette zu Wasser, wobei über den Zitronensäurezyklus aus Fettsäuren und Glucose die Reduktionsäquivalente beigesteuert werden.

Die bei diesen Reaktionsschritten gewonnene Energie wird zur oxidativen Phosphorylierung von ADP zu ATP eingesetzt. Glucose wird über Pyruvat unter Mitwirkung des PDH (Pyruvatdehydrogenase)-Komplexes, Fettsäuren über die  $\beta$ -Oxidation zu Acetyl-CoA umgewandelt und in den Krebszyklus eingeschleust.



Legende? / Quelle?

**Mitochondrien sind andererseits auch eine der Hauptgefahrenquellen für den Organismus!**

Schon unter physiologischen Bedingungen ist die Sauerstoffreduktion zu Wasser entlang der fünf Enzymkomplexe der Atmungskette nicht vollständig.

1-3 % der O<sub>2</sub>-Moleküle fallen vorzeitig als hochreaktive Radikale aus der Atmungskette heraus und können oxidative Schäden induzieren.

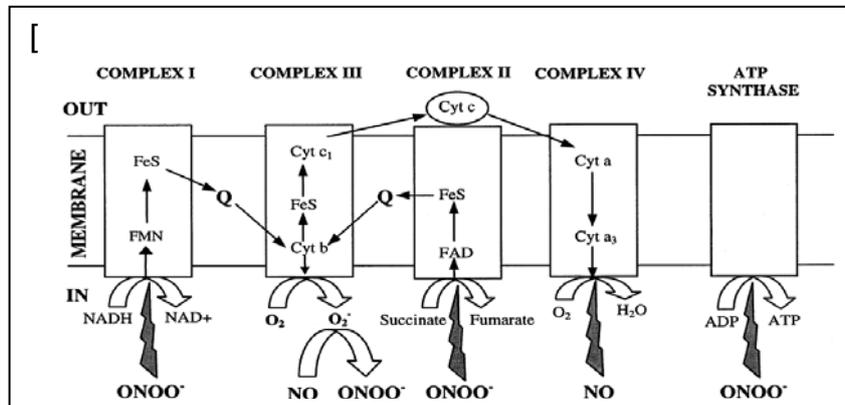
An erster Stelle das Superoxid-anion  $O_2^{\cdot-}$ , für dessen „Entgiftung“ zwar ein spezifisches mitochondriales Enzym bereitsteht, die Mn-SOD (Mangan-Superoxiddismutase), die es jedoch nur zum ebenfalls noch reaktiven  $H_2O_2$  reduziert. Das Wasserstoffsuperoxid kann katalytisch (Haber-Weiss- und Fenton-Reaktion) zu zwei extrem reaktiven Hydroxylradikalen gespalten werden, die Makromoleküle in den Mitochondrien, dem Zellinneren und in der Umgebung oxidativ schädigen.

Andererseits erfüllen die Sauerstoffradikale (ROS) wichtige physiologische Funktionen wie Signalübermittlung, Aktivierung des zentralen Schutzsystems der Zelle, des NF- $\kappa$ B-Komplexes, der neben Entzündungsreaktionen auch zahlreiche vitale Schutz- und Erhaltungsmechanismen aktiviert. Auch die Bakterienabtötung im oxidativen Burst der Phagozyten (Monozyten, Makrophagen, Granulozyten) gehört zu den physiologisch wertvollen Radikalwirkungen.

Außer den ROS entstehen in den Mitochondrien auch Stickstoff-Sauerstoffradikale (NOS). Die Mitochondrien verfügen über eine eigene Stickoxidsynthetase (mtNOS), die die Bildung des stabilen Radikals Stickoxid ( $NO^{\cdot}$ ) aus Arginin katalysiert. Da die zellulären Membranen für NO durchlässig sind, kann auch extramitochondrial und extrazellulär gebildetes NO in die Mitochondrien gelangen.

Die physiologische Funktion von NO in den Mitochondrien liegt in der Regulation der Atmungskettenaktivität, indem NO in Konkurrenz zu Sauerstoff die Aktivität von Cytochromoxidase reversibel hemmt. Höhere NO-Konzentrationen hemmen allerdings auch die anderen Enzyme der Atmungskette.

Gleichzeitig können bei NO-Überschuss durch Reaktion mit Sauerstoffradikalen (Superoxid-anion) hochreaktive NO-Derivate wie Stickstoffdioxid, Nitrosothiole und vor allem Peroxynitrit ( $NO^{\cdot} + O_2^{\cdot-} \Rightarrow ONOO^{\cdot}$ ) gebildet werden, die zu überwiegend irreversiblen Enzymhemmungen führen, zur Entkopplung der Atmungskettenenzyme (Complex II – IV), Öffnung der sog. mitochondrialer Transitions-poren (PTP; Permeability Transition Pores) und Austritt von Cytochrom C bis zum Zelltod durch Apoptoseaktivierung.



Legende? Quelle?

Allerdings können nicht nur die Atmungskettenenzyme durch ROS/NOS geschädigt werden sondern auch die Enzyme der anderen mitochondrialen Stoffwechselsysteme wie des Zitronensäurezyklus, der  $\beta$ -Oxidationskette und der Pyruvatmetabolisierung. Vor allem Peroxynitrit (nicht NO) kann zahlreiche Enzymsysteme (ir)reversibel schädigen: z.B. die für den Pyruvatmetabolismus essentielle PDH oder reversibel die für den Krebszyklus essentielle Aconitase, die durch Glutathion wieder regeneriert werden kann. Während NO nur funktionsmodulierend wirkt, sind oxidative Schädigungen durch Stickstoffradikale wesentlich auf Peroxynitrit zurückzuführen.

**Das wichtigste mitochondriale Schutzsystem für die makromolekularen Funktionseinheiten ist Glutathion**, das über Transportersysteme wie MDR1 (Multi-Drug-Resistance Transporter) aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien gelangt. Glutathion kontrolliert maßgeblich das Ausmaß zellulärer ROS/NOS Konzentrationen, die funktionelle Integrität der Zellen, entgiftet Schadstoffe und blockiert den nekrotischen oder apoptotischen Zelltod. Glutathion entgiftet NO/NOS durch Bildung von Nitroso-Glutathion und NOS/ROS durch Reduktion, wobei es zum Dimeren GSSG oxidiert wird.

Auch Vitamin B12 kann über den Kobaltkern des Cobalamin-moleküls NO/NOS binden und entgiften. In den Mitochondrien liegt Vitamin B12 als Adenosyl-Cobalamin vor, während im Zytoplasma Methyl-Cobalamin dominiert.

Mitochondriopathien sind im engeren medizinischen Sinne hereditäre oder erworbene, somatische Mutationen, die zu Gendefekten und zur progressiven Funktionseinbuße der Atmungskette und im Laufe der Jahre zu schweren Schäden bis zum Tode führen können: Kardio/Myopathien, Enzephalopathien, Neuropathien.

Somatische Mutationen des mitochondrialen Genoms sind infolge der hohen lokalen Radikalkonzentrationen häufig und nehmen mit dem Alter immer mehr zu. Mitochondriale Mutationen können unabhängig vom Zyklus der „Wirts“zelle auftreten, da die Mitochondrien ihr eigenes Genom besitzen und sich unabhängig vom Zellzyklus teilen können. Die somatischen Mutationen, die zunächst nur einzelne Mitochondrien betreffen und wegen der hohen Anzahl von Mitochondrien in jeder Zelle in dieser Phase ohne Wirkung sind, können in weiteren Teilungszyklen wieder eliminiert werden oder auch zunehmen, um dann für die Aktivität des zellulären Mitochondrienpools ein relevantes Problem werden und die Funktion der Zelle selbst beeinträchtigen.

***Neben den ggf. schwerwiegenden hereditären oder somatischen Mutationen spielt die reversible oder irreversible Inaktivierung bzw. Schädigung mitochondrialer Enzymsysteme durch ROS/NOS eine weitaus größere Rolle.*** Sie sind inzwischen Gegenstand vieler Diskussionen und werden als erhebliches Problem angesehen für die Entstehung und den Verlauf chronischer gesundheitlicher Störungen wie die postinfektiösen oder idiopathischen Fatiguesyndrome (CFSA, FMS, MCS, Tumorfatigue, etc.); Umwelterkrankungen (Schadstoffbelastung); metabolisches Syndrom, Diabetes, Arteriosklerose, Cardiomyopathien, Hochdruck; chronische Infektionen; chronische Entzündungen, Autoimmunerkrankungen, Parodontitis; Tumorerkrankungen; Neuropathien, neurodegenerative Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer oder ALS; Depressionen, bipolare Erkrankungen, Schizophrenie; Altern.

Bei Schädigung des PDH-Komplexes kommt es zum Pyruvatrückstau im Zytoplasma und Zunahme der anaeroben Glycolyse mit Lactatanstieg. Allerdings kann in dieser Situation durch vermehrte Zufuhr von Fettsäuren (z.B. durch fettreiche Ernährung, „Ketodiät“), die über den Carnitin-Shuttle unabhängig vom Glucose/Pyruvat-Transfer in die Mitochondrien . Dieser absatz ist nicht eingeleitet, PDH Komplex, raus?

**Was kann man messen?**

1. *Bestimmung der Funktion wichtiger zellulärer/mitochondrialer Schutzfaktoren*

**Glutathion** zellulär

**GPX**/Glutathionperoxidase-Aktivität

**Vitamin B12**, das als wichtigster körpereigener NO/NOS-Scavenger fungiert. Meist ist es sinnvoll, auch die Konzentration des B12-Carriersystems *Holo-Transcobalamin* zu bestimmen, um die tatsächlich verfügbare funktionelle B12-Konzentration festzustellen; oder Bestimmung von *Methylmalonat* im Urin, dessen Konzentration bei B12-Mangel stark ansteigt!

Zusätzlich Messung von **Vitamin B1 (B3), C, K1**, die alle in die Regulation der Atmungskettenaktivität involviert sind.

**Coenzym Q10**, das Teil der Atmungskette selbst ist und dessen Ausfall die Effizienz der Energiegewinnung empfindlich stört. Außerdem fungiert Q10 als sehr wertvolles, lipidlösliches Antioxidans.

**Selen**, das Bestandteil zahlreicher Selenoproteine wie u.a. der GPX ist. Außerdem **Zink** (Vollblut) als Bestandteil der zytoplasmatischen Cu, Zn-SOD; und Magnesium

**Freie Fettsäuren**, die nach Glucose (Pyruvat) das wichtigste Substrat für das Mitochondrion sind.

2. *Messung toxischer Metaboliten*

In erster Linie das hochtoxische Peroxynitrit, das allerdings nicht direkt sondern nur über das Folgeprodukt **Nitrotyrosin** im Plasma gemessen werden kann.

Peroxynitrit nitrosyliert bevorzugt den Tyrosinrest von Proteinen, die daraufhin abgebaut werden, und freies Tyrosin. Nitrotyrosin wird weiter zu Nitrophenyllessigsäure metabolisiert, das im Urin gemessen wird, größtenteils jedoch (bis 80%) aus peripheren Nitrierungsreaktion stammt.

3. *Bestimmung der Energieeffizienz der Mitochondrien*

mit dem **ATP-Check**, wobei der ATP-Gehalt von Blutzellen mittels Durchflusszytometrie gemessen wird.

4. *Analyse von Substraten der Energiesysteme*

**L-Carnitin**, das als Carrier fungiert und freie Fettsäuren aus dem Zytoplasma in die die Mitochondrien transportiert;

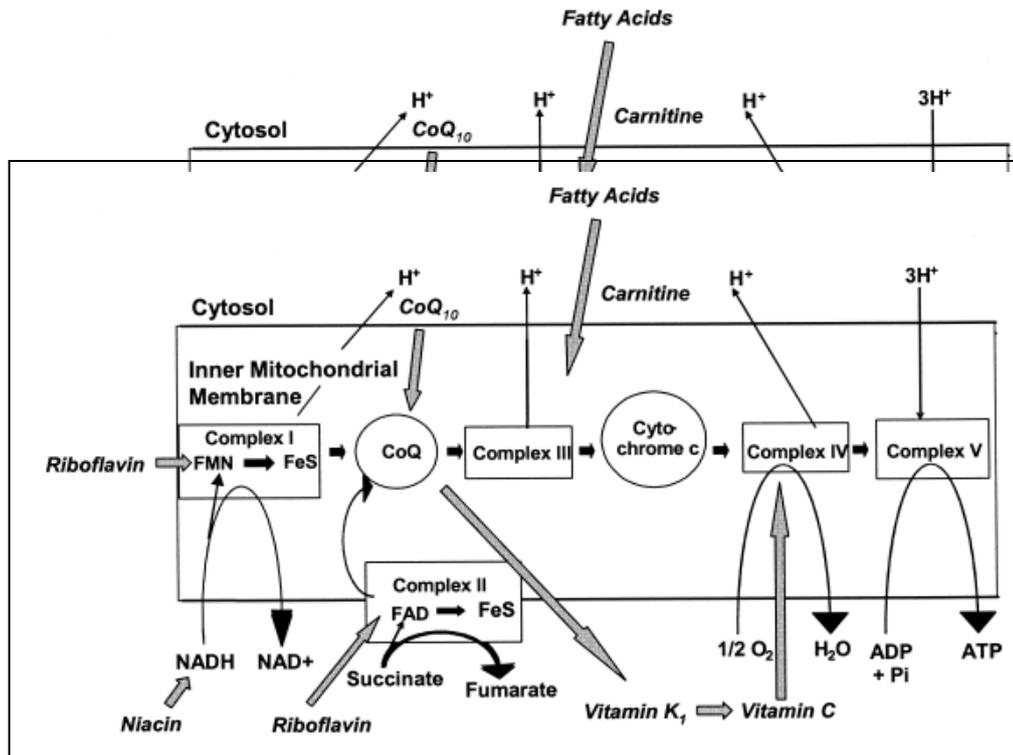
**Pyruvat, Lactat** und P:L-Quotient: Pyruvat steigt im Blut bei Aktivitätsverlust der PDH (Pyruvatdehydrogenase) mit Rückstau von Pyruvat im Plasma an. Lactat steigt bei vermindertem Sauerstoffangebot und geschwächter mitochondrialer Energieeffizienz oder reduzierter Pyruvatutilisation infolge PDH-Schädigung in den Mitochondrien an.

5. *Inflammationsmarker*

Entzündungsprozesse sind immer mit erhöhter ROS/NOS-Bildung verbunden und führen zur unterschiedlich ausgeprägten mitochondrialen Funktionsstörung. Basistest ist das **hochsensitive CRPs**. Außerdem kommt die Messung der Entzündungszytokine in Betracht: **Interleukin 6, TNF $\alpha$** . In Einzelfällen muss auch die rel. aufwendige, molekulargenetische Bestimmung des zellulären Entzündungsschalters **NF-kB** geprüft werden.

***Kernprofil:***

ATP-Check, Glutathion zellulär, Nitrotyrosin, Pyruvat/Lactat, Vitamin B12/Transcobalamin, Selen, Magnesium, CRPs.



### *Therapie?*

Die Mitochondriopathien sind eine Domäne der orthomolekularen Therapie.  
(siehe BN Ames et al. Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging. Molecular Aspects of Medicine 26 (2005) 363–378).

Funktionsdefekte einzelner Enzymsysteme können durch höher dosierte Substrat-substitution wirksam behandelt werden. Hierzu zählen (s. Abbildung) u.a. Coenzym Q10, L-Carnitin, Thiamin (alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase/KGDH-Kofaktor), Vitamin B2 (Riboflavin; Kofaktor der Protoporphyrinogenoxidase), Vitamin B3, Vitamin B5/Pantothensäure (Vorstufe von Coenzym A), Vitamin B6 und Biotin (Kofaktoren der Hem-Biosynthese), Vitamin B12 (Methyl/Adenosylcobalamin), Vitamin C, Vitamin K1, N-Acetylcystein, alpha-Liponsäure (Glutathionreduktion, Kofaktor der PDH und der KGDH), Selen, Omega 3-Fettsäuren, Eisen, Kupfer, Zink, Mangan, Cobalt, Magnesium (Kofaktor der Atmungskette und zahlreicher mitochondrialer Enzyme).