

Info!

Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik ausschließlich durch den Behandler oder das Krankenhaus erfolgt.

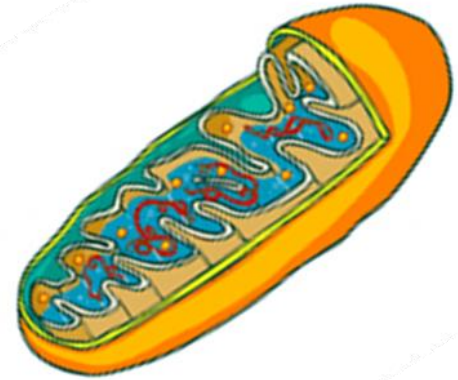
Mitochondriopathie

Klinik, Diagnostik, Therapie

Andrea Thiem

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

Mitochondrien

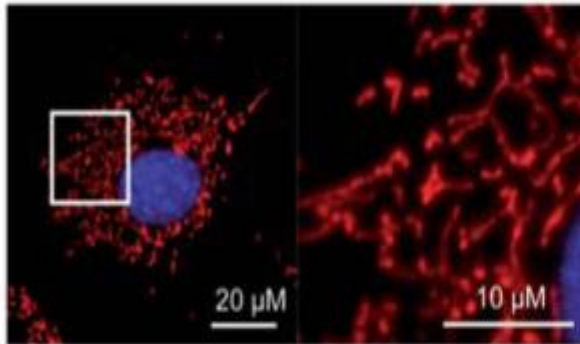


- ↑ Mitochondrien in Zellen mit ↑ Energieverbrauch:
Muskelzellen, Nervenzellen, Sinneszellen und Eizellen
- In Herzmuskelzellen erreicht der Volumenanteil von Mitochondrien 36 %
- Mitochondrien werden über das Plasma der Eizelle in der Regel nur von der Mutter (maternal) vererbt
- Nur selten dringen väterliche Mitochondrien in die Eizelle
- Krankheiten, die durch Mutationen in mitochondrialen Genen verursacht werden, werden maternal vererbt

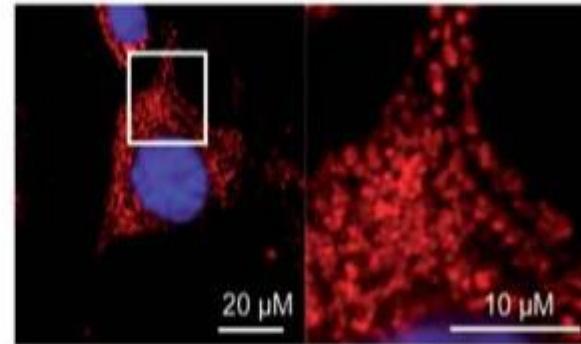
Mitochondrien

- Die Mitochondrien-DNA liegt frei und ungeschützt im Matrixinnenraum
- Die Mitochondrien-Strukturen sind sehr oxidationsempfindlich
- Durch Reparatur wird die Ring-DNA kleiner (Problem: diese geschädigten Formen vervielfältigen sich schneller)
- Bei der Zellteilung Weitergabe von Mutter auf Tochterzelle
- Keine *de novo Synthese* möglich (Diaz and Moraes, 2008)
- Beweglich
- **Dynamische tubuläre Netzwerke**, die durch ein Gleichgewicht von:
 - Fission (Teilung)
 - Fusion (Verschmelzung) aufrechterhalten werden (Egner et al., 2002)

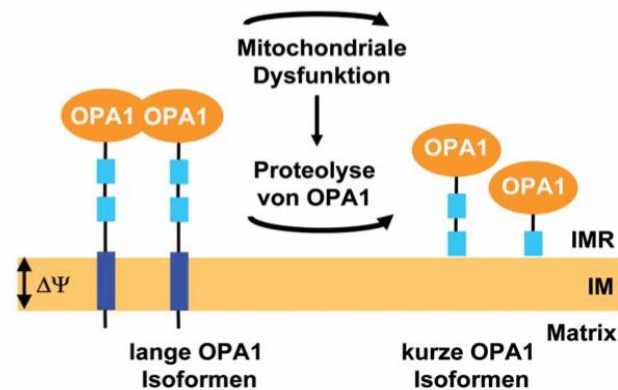
Tubuläre Mitochondrien



Isolierte Mitochondrien



Mitochondrien rot
Zellkern blau



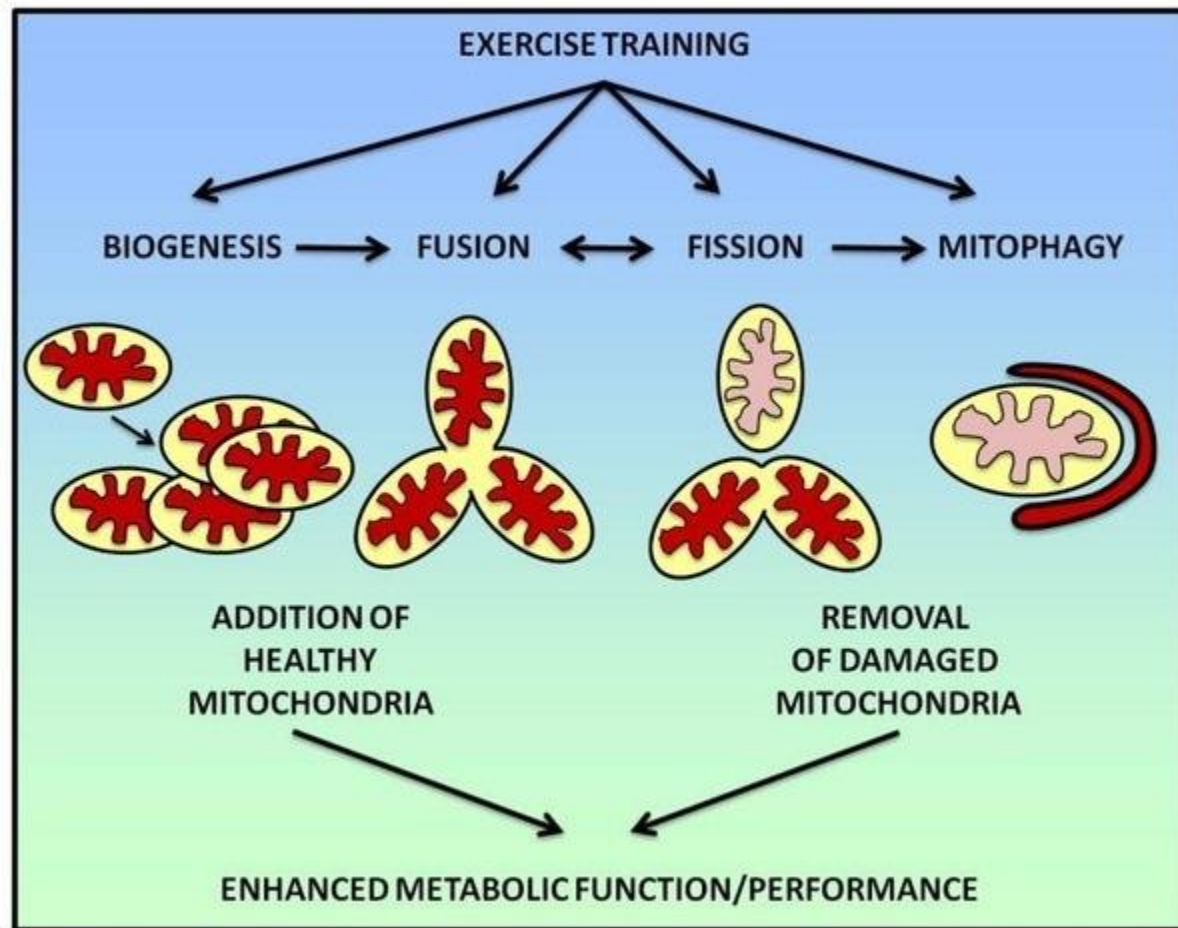
Mitochondriale Dysfunktion

- keine Fusion mit dem Netzwerk
- räumliche Separierung
- Minimierung weiterer Schädigungen (z.B. durch ROS)
- Autophagie möglich

Mitochondrien

- Übergewicht in Fission → Fragmentierung (Rapaport et al., 1998)
- Übergewicht von Fusion → extrem verzweigte mitochondriale Netzwerkstrukturen (Bleazard et al., 1999)
- Nicht nur für wachsende und sich teilende Zellen ist die mitochondriale Dynamik notwendig, um die Anzahl von Mitochondrien pro Zelle aufrecht zu erhalten.
- Auch für nicht proliferierende Zellen scheinen Teilungs- und Fusionsprozesse für ein Überleben essenziell zu sein (Chen and Chan, 2010).
- Fehlregulationen konnten in einen direkten Zusammenhang mit humanen Erkrankungen gebracht werden (Amiott et al., 2008).
- Ein mögliches Erklärungsmodell ist die fusionsabhängige Heteroplasmie von Mitochondrien, welche Mutationsungleichgewichte ausgleicht.

Mitochondrien - Training



Exercise training-induced regulation of mitochondrial quality

Zhen Yan ^{et al} PMID: 22732425 PMCID: PMC3384482 DOI: 10.1097/JES.0b013e3182575599

Mitochondrien

- Das mt-Genom liegt innerhalb der Mitochondrien in vielen Kopien vor.
- Mutationen der mt-DNA zeigen die Besonderheit, dass sie oft in einer Art Mosaikstatus von mutierten neben nicht-mutierten Kopien vorliegen.
- Man spricht hier von **Heteroplasmie**.
- Dieser Heteroplasmiegrad kann zwischen den Geweben variieren.
- Die klinische Manifestation einer Mitochondropathie kann abhängig sein vom Grad der Heteroplasmie in unterschiedlichen Geweben.

Mitochondrien - Störungsebenen

1 - Pyruvatoxidation: z.B. Pyruvatdehydrogenasekomplex, Thiaminpyrophosphatimport

2 - Zitratzyklus: z.B. Aconitase, Fumarase, ...

3 - Atmungskette: Komplex I, II, III, IV

**4 - ATP-Synthese: ATPase – Komplex V
Adenin-Nucleotid-Translokase – ANT
Phosphat-Carrier - PiC**

5 - Transportvorgänge: Redoxtransporte, Substrattransporte, Proteinimporte

6 – Cofaktoren: Coenzym Q10, Thiamin, Kupfer, Eisen, ...

7 - Lipidzusammensetzung - Phosphaditylserin, Omega-3-Fettsäuren

8 – Mitochondriendynamik: Teilung und Fusion

Mitochondropathie

Primär

- mehr als 200 verschiedene Mutationen der mtDNA,
- Defekte zahlreicher nukleärer Gene
- primäre Atmungskettendefekte die z.T. sporadisch auftreten, oder maternal, autosomal-rezessiv, autosomal-dominant oder X-chromosomal vererbt werden können.

Sekundär

- Erworbene Dysfunktion der Mitochondrien, die einen Energiemangel zur Folge haben

Primäre Mitochondriopathie

Genetische Klassifikation von Mitochondriopathien

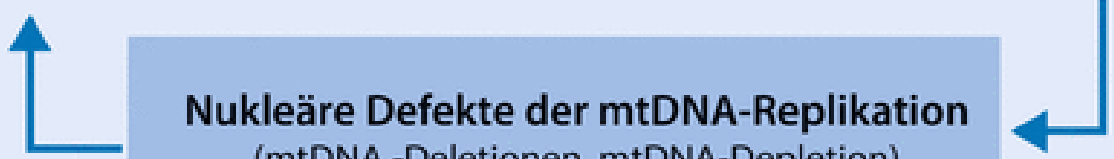
Defekte der mtDNA

- Mutationen in **Proteinsynthesegenen**
 - tRNA, rRNA, Rearrangements
 - KSS, CPEO, MELAS, MERRF
- Mutationen in **proteinkodierenden Genen**
 - Multisystemisch (LHON, NARP/MILS)
 - Gewebespezifisch

Defekte der nDNA

- Mutationen in **Untereinheiten der Atmungskette**
 - Komplex I, Komplex II
- Mutationen von **Assemblierungsgenen**
 - Komplex I-V
- Defekte der **mt Translation**
 - Kombinierte I, III, IV, V Defekte
 - Defekte von **Proteinimport, Kofaktoren, Lipiden, Substraten**
- Defekte der **Motilität/Fusion**

Nukleäre Defekte der mtDNA-Replikation
(mtDNA -Deletionen, mtDNA-Depletion)



Sekundäre Mitochondropathie

Mitochondropathie durch:

- **Mutationen**
- Chronische Entzündung
- Funktionsstörungen (Enzymblockaden, Schwermetalle, Medikamente, ...)
- Substratmangel (Q10, Carnitin, B2, ...)
- Oxidativer Stress
- Nitrosativer Stress

Mitochondrien - Mutationen

Mutationen entstehen durch:

- Mitochondriengenom schädigende **Toxine** (z.B. Zigarettenrauch, Benzpyrene, UV-Strahlung, Aflatoxine, Röntgenstrahlung, Nitrosamine, ...)
- Mitochondriengenom schädigende **Medikamente** (Ciprofloxacin, Stavudin, Didanosin (Nucleosidanaloga)

Mitochondriale Toxizität von Arzneimitteln

- Oxidativen Stress
- Nitrosativen Stress

Uwe Gröber, Essen

Tab. 3. Marktrücknahme von Arzneimitteln mit mitochondrialer Toxizität (Beispiele)

Jahr	Wirkstoff (Wirkstoffgruppe)	Toxizität
1978	Phenformin (orales Antidiabetikum, Biguanid)	Laktazidose
1997	Troglitazon (orales Antidiabetikum, Insulinsensitizer)	Hepatotoxizität
1998	Tolcapon (Parkinson-Therapeutikum, COMT-Hemmer)	Hepatotoxizität
2001	Cerivastatin (Cholesterinsenker, CSE-Hemmer)	Myotoxizität
2010	Rosiglitazon (orales Antidiabetikum, Insulinsensitizer)	Kardiotoxizität

COMT: Catechol-O-Methyl-Transferase;
CSE: Cholesterol-Synthese-Enzym

Mitochondrien

Mitochondrien haben ihre eigene DNS, die sehr anfällig für Mutationen durch ROS ist, haben aber auch ihre eigenen Schutzmechanismen:

Mitochondriale, mangan-abhängige SOD2
neutralisiert diese ROS

Mutationen der SOD2

haben Kommunikationsprobleme mit dem Zellkern zur Folge:

- Störungen im Reproduktionszyklus
- Wachstumsstörungen,
- Differenzierungsstörungen
- Regenerationsstörungen

Energiemangel

Schutz-Enzyme der Mitochondrien

Stoffwechselaktivität ↑ - ROS ↑

ROS ↑ NO ↑ → Calcium-Ionen Freisetzung (Mitochondrien) ↑ → Entkopplung der Atmungskette → Mt-Membranpotential ↓ → Ca-ATPase wird gehemmt → ATP ↓

- Superoxiddismutase SOD Zn, Cu, (SOD-1) Mn (SOD-2) Cu (SOD-3)
- Katalase gehemmt durch ROS, Quecksilber und Blei
- Glutathion-Peroxidase (GPX) red. Glutathion, Se
- Glutathion-Transferase red. Glutathion
- Cytochrom-c-Peroxidase Cyt c

Superoxiddismutase

Nachweis genetischer Polymorphismen

SOD-2 - V16V - deutlich eingeschränkte antioxidative Kapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
SOD-2						

Molekulargenetische Untersuchung des Superoxiddismutase 2 (SOD2)-Gens (OMIM*147460)

Methode: Nach Extraktion wurde die genomische DNA mittels PCR und Sequenzierung auf das Vorliegen der genetischen Variante C47T (Ala16Val, rs4880) im SOD2-Gen analysiert.

Ergebnis:

T47T (Val16Val)

Beurteilung:

Das Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung ergab einen Hinweis auf eine genetisch bedingte Veränderung der Aktivität der Superoxiddismutase 2. Der ermittelte SOD2-Genotyp ist mit einer deutlich reduzierten Enzymaktivität assoziiert.

Allgemeine Informationen:

Das Enzym Superoxiddismutase 2 ist ein Radikalfänger. Die hier untersuchte Sequenzvariante wird im Zusammenhang mit erhöhtem oxidativen Stress und einem erhöhten Risiko für zelluläre Alterungsprozesse und Herzerkrankungen diskutiert.

SOD - Polymorphismen

- Wilddtyp
- Heterozygot reduziert
- Homozygot reduziert
- Blockiert durch Pestizide, Chemotherapeutika, Wasserstoffperoxid
- Frauen produzieren 50 % weniger ROS und Peroxidase (höhere SOD2 und GSH-Px-Aktivität)
- Bei Östrogenmangel geht dieser Schutz verloren

- Mögliche Therapie
- Zink, Kupfer, Mangan, Ginko (bindet ROS)

Glutathion-S-Transferase

GST M1 P1 T1

Nachweis genetischer Polymorphismen

CYP1A1 - *1/*2A - induzierbare/erhöhte Aktivität

NAT2 - *4/*5C oder *5D/*12A - Intermediär-Acetylierer (IA)

GST-M1 - *0/*0 - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität

GST-P1 - V105V - deutlich eingeschränkte Entgiftungskapazität

GST-T1 - *1/*1 - normale Entgiftungskapazität

Mit den vorliegenden Genpolymorphismen sind die dargestellten Enzymaktivitäten assoziiert:

	keine	hom. reduz.	het. reduz.	normal	het. erhöht	hom. erhöht
CYP1A1				■	●	■
GST-M1	●			■		
GST-P1		●	■	■		
GST-T1	■			●		
NAT2		■	●	■		

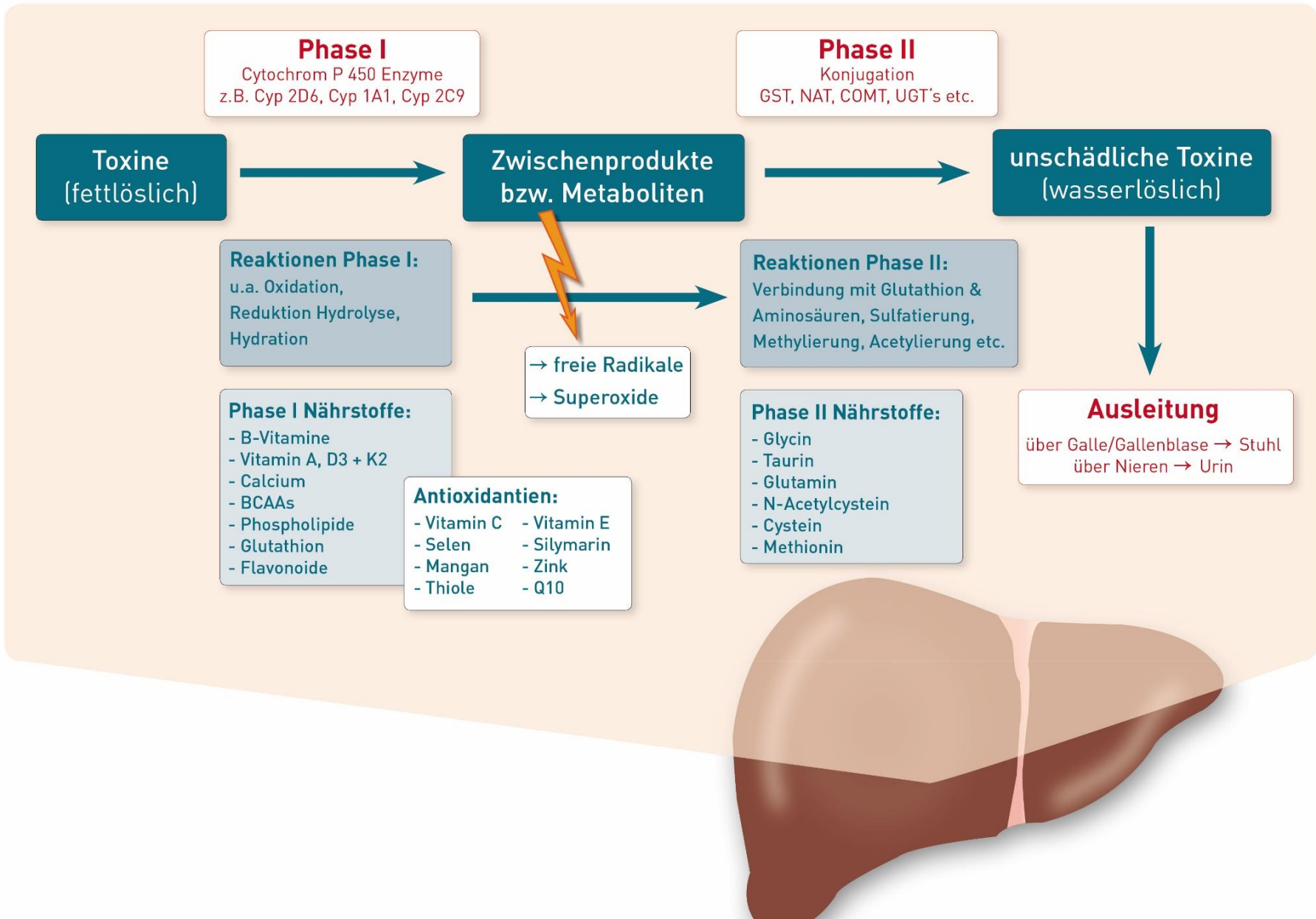
GST M1 P1 T1

GST-M1-Substrate:		
Alkylhalogenide	<u>Chinone</u>	<u>Styroloxid</u>
Azathioprin	Chlorambucil	4-Nitrobenzylchlorid
<u>Benzo(a)pyren</u>	Cisplatin	Polyzyklische <u>Aromate</u>
<u>Benzylhalogenide</u>	<u>Dichlor-Nitrobenzol</u>	Schwermetalle (z.B. Quecksilber)
<u>Bleomycin</u>	Epoxide polyzyklischer <u>Aromate</u>	<u>Stilben (1,2 Diphenylethen)</u>
Carboplatin	Ethylenoxid	Weitere...

GST-T1-Substrate:		
<u>Bromodichlormethan</u>	Methylbromid	Schwermetalle (z.B. Quecksilber)
<u>Dibromethan</u>	Methylchlorid	Styren-7,8-oxid
<u>Diepoxybutan</u>	Methyliodid	Trichlorethylen
<u>Epoxybutan</u>	<u>Organophosphate</u>	<u>1,2-Epoxy-3-(p-nitrophenoxy)propan</u>
<u>Ethylendibromid</u>	Propylenoxid	1,3-Butadien
weitere halogenierte Kohlenwasserstoffe wie <u>Dichlormethan</u> , <u>Halomethane</u> , <u>Ethylenoxid</u> , <u>Haloethane</u>	Zytostatika wie <u>Doxorubicin</u> , <u>Cyclophosphamid</u> , <u>Etoposid</u> , <u>Anthrazykline</u> & andere Alkylanzien	Weitere...

GST-P1-Substrate:		
<u>Chlordinitrobenzol</u>	<u>Ethacrynsäure</u>	Epoxide
Polyaromatische Kohlenwasserstoffe (<u>Benzo(a)pyren</u> , <u>Diolepoxide</u> , Acrolein)	Schwermetalle (z.B. Quecksilber)	<u>Zytostatika wie Melphalan</u> , <u>Ifosfamid</u> , <u>Cyclophosphamide</u> , <u>Vincristine</u> , <u>Adriamycin</u> , <u>Cisplatin</u> , <u>Etoposide</u> , <u>Thiotepa</u> (Mut: 2x langsamer), <u>Chlorambucil</u> (Mut: 15x langsamer), <u>Busulfan</u>

Entgiftungsleistung eingeschränkt?



Reduziertes Glutathion (GSH) in kernhaltigen Blutzellen als ein Gradmesser der zellulären Entgiftungskapazität

Glutathion (GSH) intrazellulär

in T-Lymphozyten (CD3)	11213	mfi	> 21600
in Monozyten (CD14)	76323	mfi	> 66600
in NK-Zellen (CD16/56)	56164	mfi	> 30500

Befund

In Monozyten und NK-Zellen ist das reduzierte Glutathion (GSH) im Normbereich, in T-Zellen vermindert. Da T-Zellen im Unterschied zu Monozyten mehrfach aus dem Gewebe ins Blut rezirkulieren, spricht der Befund eher für einen Verbrauch als für einen Synthesemangel.

Viele Antibiotika stören die mitochondriale Energiebildung

PZ ZEITUNG DIE ZEITSCHRIFT DER DEUTSCHEN APOTHEKER

Mitochondrien

Massive DNA-Schäden durch Ciprofloxacin

Ciprofloxacin, eines der am häufigsten eingesetzten Breitspektrum-Antibiotika, schädigt die DNA von Mitochondrien, den Kraftwerken menschlicher Zellen. Proliferation und Differenzierung der Zellen werden dadurch gehemmt. Der von Forschern der University of Eastern Finland im Fachjournal »Nucleic Acids Research« erstmals beschriebene Effekt ist wahrscheinlich für viele Nebenwirkungen von Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonen verantwortlich.

✉ Annette Mondt 📅 02.10.2018

📱 📺 📺 [Datenchutz bei der PZ](#) >



Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of Topoisomerase 2

Anu Hangas, Koit Aasumets, Nina J Kekäläinen, Mika Paloheinä, Jaakko L Pohjoismäki, Joachim M Gerhold, Steffi Goffart
Nucleic Acids Research, Volume 46, Issue 18, 12 October 2018, Pages 9625–9636,

Andrea Thiem, Ärztin

Bactericidal Antibiotics Induce Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Damage in Mammalian Cells

Sameer Kalghatgi^{1,*}, Catherine S. Spina^{1,2,3,*}, James C. Costello¹, Marc Liesa³, J. Ruben Morones-Ramirez¹, Shimyn Slomovic¹, Anthony Molina^{3,4}, Orian S. Shirihai³ and James J. Collins^{1,2,3,†}

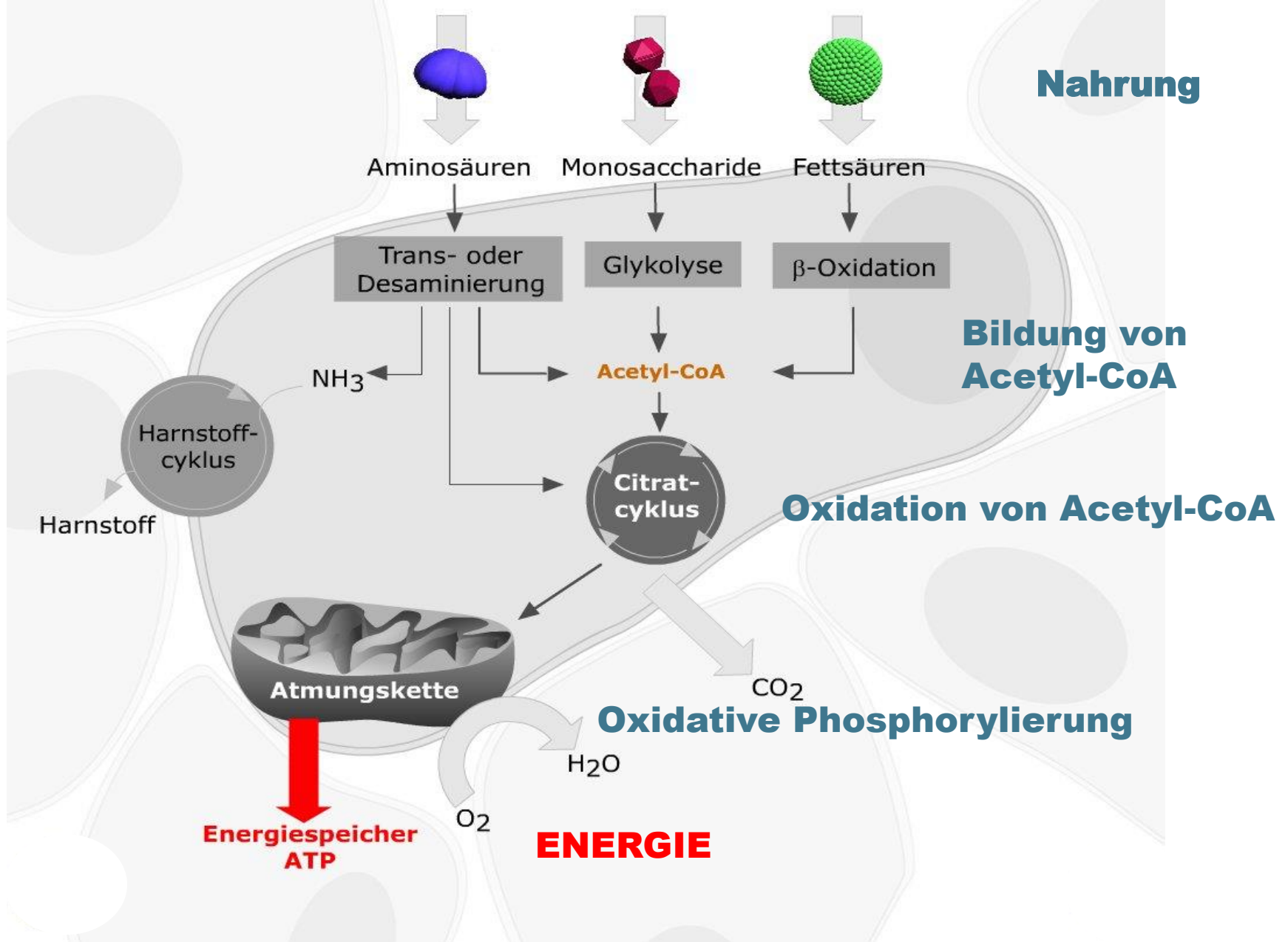
Bereits nach 4 Tagen Behandlung mit Chinolonen, Aminoglycosiden und Beta-Laktamantibiotika kam es zu Funktionsstörungen der Mitochondrien, durch Vermehrte Sauerstoffradikalbildung, die sich an DNA, Proteinen und Lipiden nachweisen ließ.

Leitsymptome der Mitochondrien- Dysfunktion

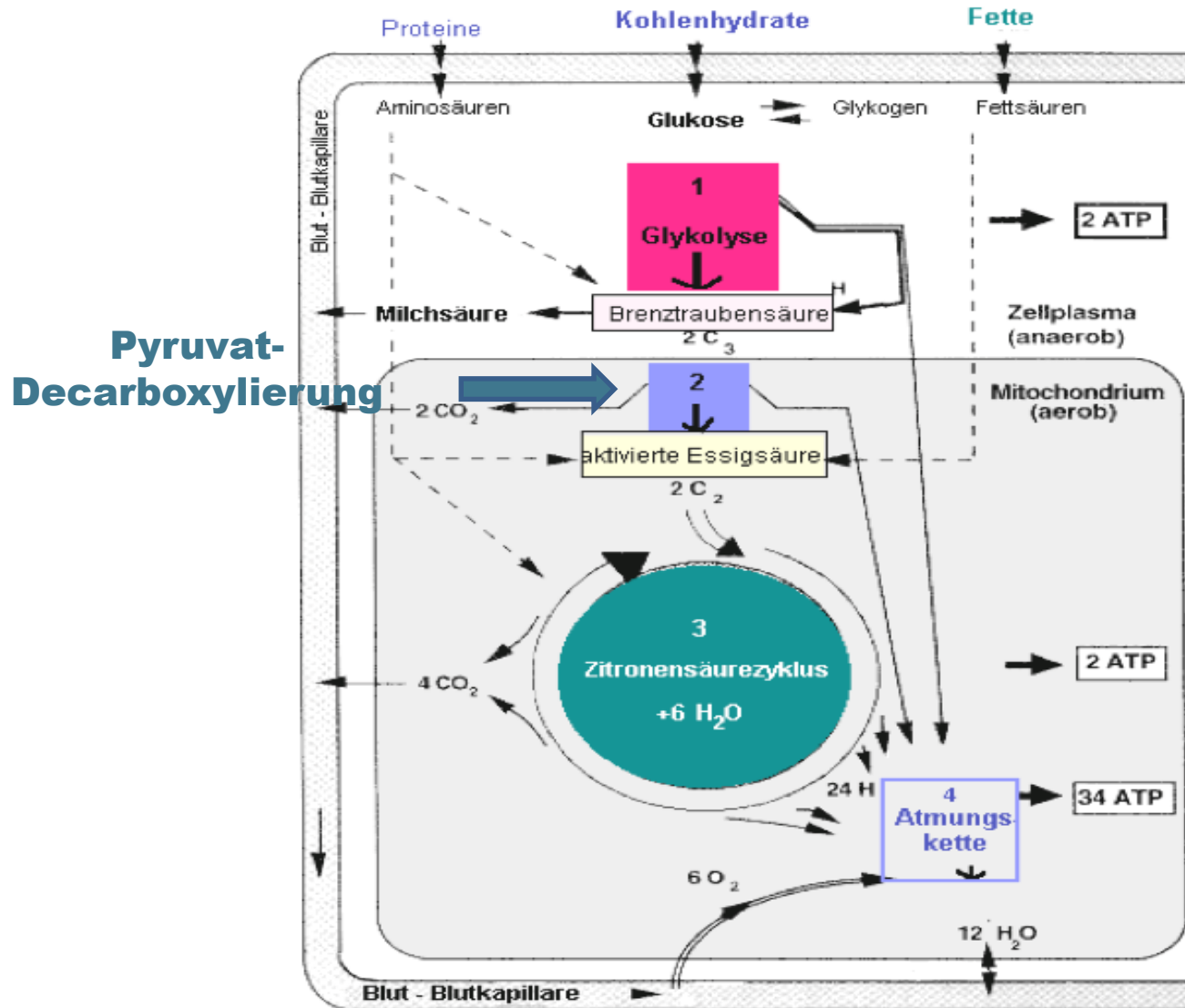
Dr. Bodo Kuklinski

- Erschöpfung, Schwäche
- Chronische Multiorgansymptome
- Kurze Essintervalle
- Postprandiale Müdigkeit (Freßnarkose)
- Alkoholintoleranz
- Durchschlafstörung (Schwitzen, Herzrasen, Apnoe, Angstträume, Nykturie, Zähneknirschen)
- Muskelkrämpfe, nächtliches erwachen 3.00 Uhr
- Morgendlich lange Anlaufzeit, kaputt, zerschlagen, Gelenksteifigkeit, LWS-Schmerzen
- Langschläfer, morgentliche Inappetenz
- „Fressattacken“ auf Süßes

Nahrung

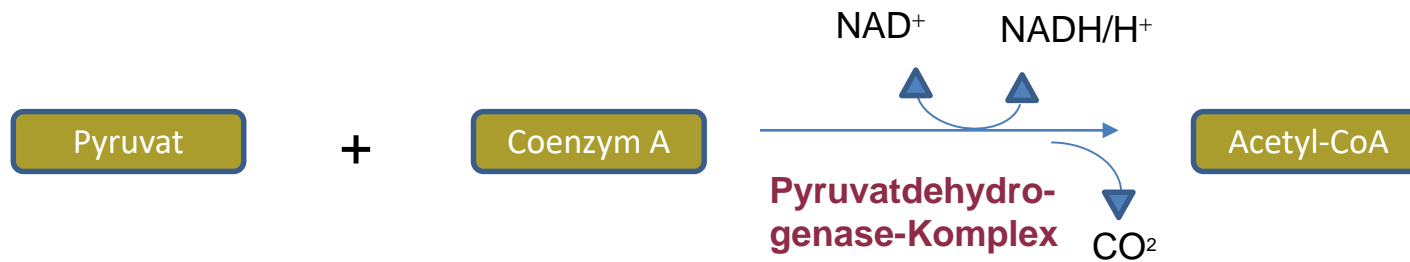


Energiegewinnung



34 ATP's

Pyruvat-Decarboxylierung



Pyruvatdehydrogenase-Komplex

Multienzymkomplex

Sehr empfindlich, mögliche Downregulation bei viralen Infekten

Kofaktoren: **Vitamin B1, Vitamin B2, Magnesium, Alpha-Liponsäure**

Coenzym A

Wird aus **Pantothensäure** und **Cystein** gebildet

Zitratzyklus

Pyruvat-Carboxylasenase:
Mangan, Biotin

Acetyl-CoA

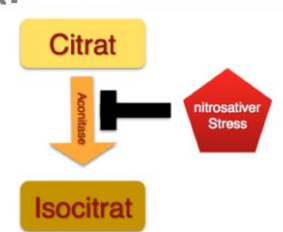
Glycolyse
u.v.a.
Pyruvat
Acetyl-CoA
Pyruvat-Dehydrogenase
Fettsäure-Oxidation
u.v.a.

Pyruvat-Decarboxylase:
Vitamin B1, Vitamin B2,
Magnesium, Alpha-Liponsäure



Succinat-Dehydrogenase:
Eisen, B2

Aconitase:
Eisen



Isocitrat-Dehydrogenase:
B3, Mangan, Magnesium

Alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase:
B1, B2, Magnesium, Alpha-Liponsäure



Mitochondropathie durch:

- Mutationen
- **Chronische Entzündung**
- Funktionsstörungen (Enzymblockaden, Schwermetalle, Medikamente, ...)
- Substratmangel (Q10, Carnitin, B2, ...)
- Oxidativer Stress
- Nitrosativer Stress

Mitochondropathie - Entzündung

➤ **Aktivierte T-Zellen verbrauchen mehr ATP**

Straub RH. The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. Nat Rev Rheumatol. 2017;13

➤ **Aktivierte T-Zellen zeigen niedrigere ATP-Spiegel**

Chen J, T cells display mitochondria hyperpolarization in human type 1 diabetes. Sci Rep. 2017;7

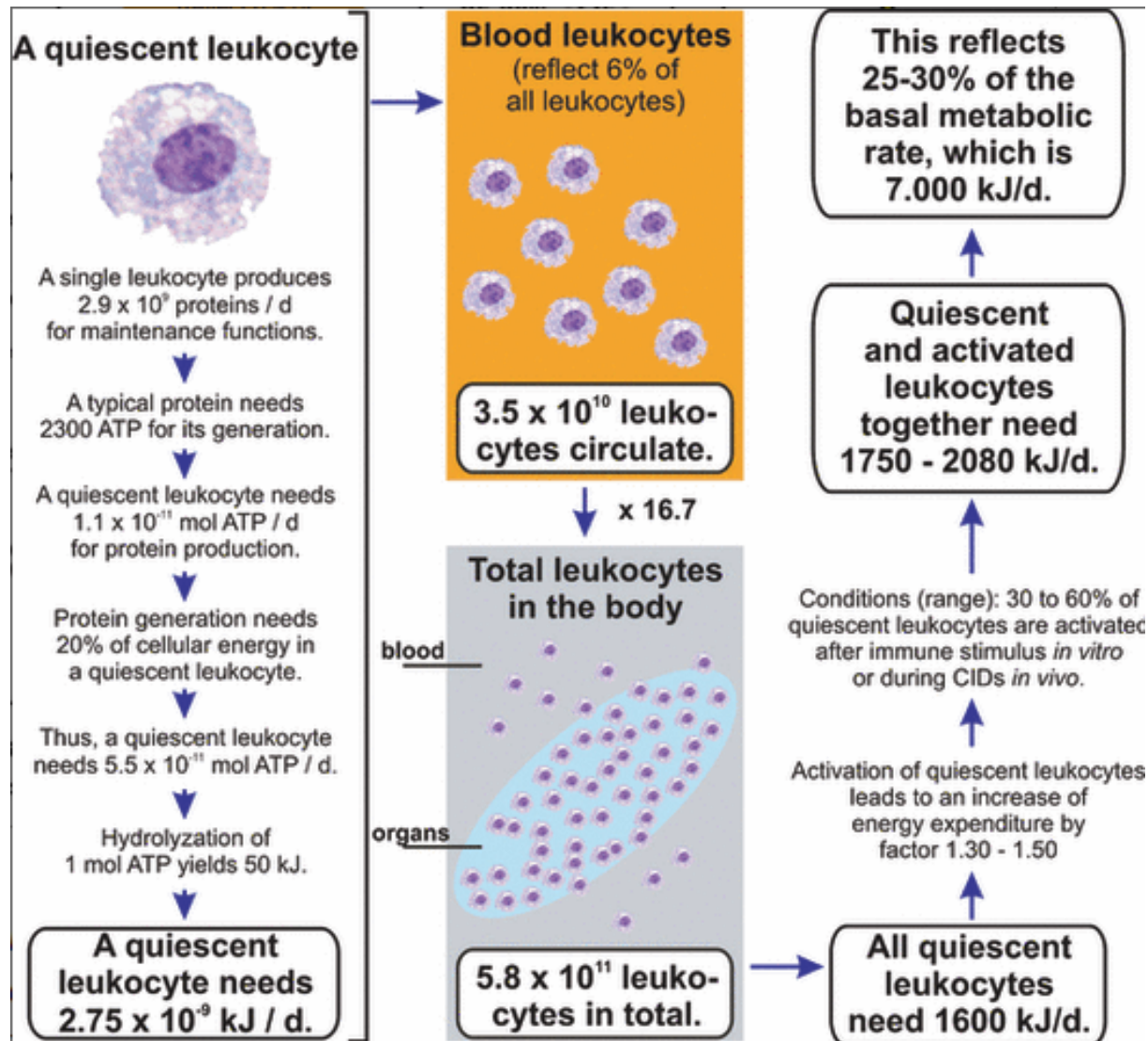
Perl A. Assessment of mitochondrial dysfunction in lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus. Methods Mol Biol. 2012;900

Gergely P Mitochondrial hyperpolarization and ATP depletion in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2002 Jan;46(1):175-90.

➤ **Nitrosativer Stress, NFkB-Aktivierung, intrazellulärer Calciueinstrom und proentzündliche Zytokine hemmen die ATP-Bildung in Mitochondrien**

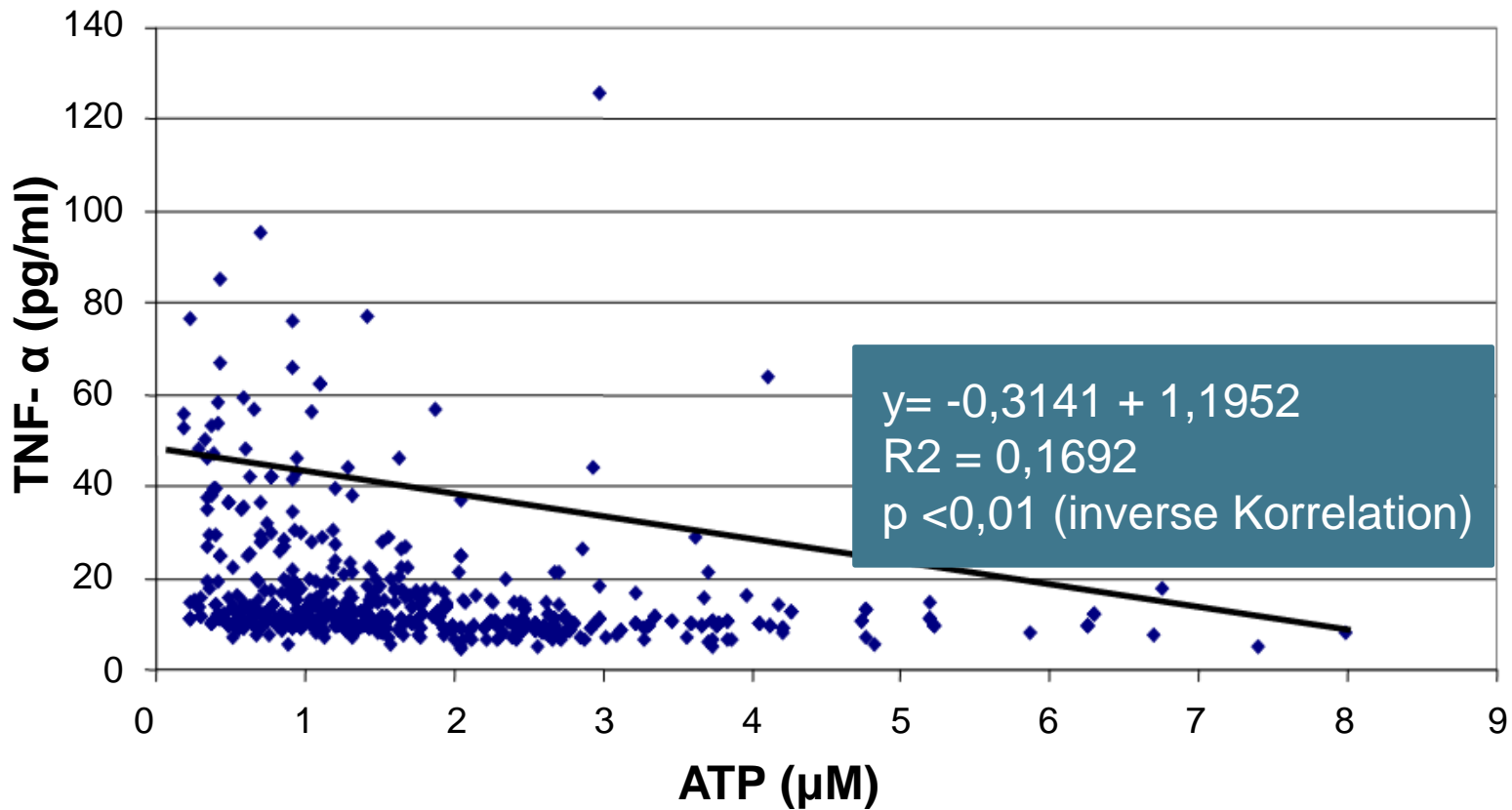
PALL, M.L. (2007): Explaining „Unexplained Illnesses“: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, PostTraumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park Press

Aktivierte T-Zellen verbrauchen 30-50% mehr ATP



Entzündung ↑ ATP-Basal-Spiegel ↓

Hohe Serum-TNF- α -Spiegel gehen mit vermindertem ATP als Hinweis Auf eine Mitochondrienstörung einher (n=455 Patienten)



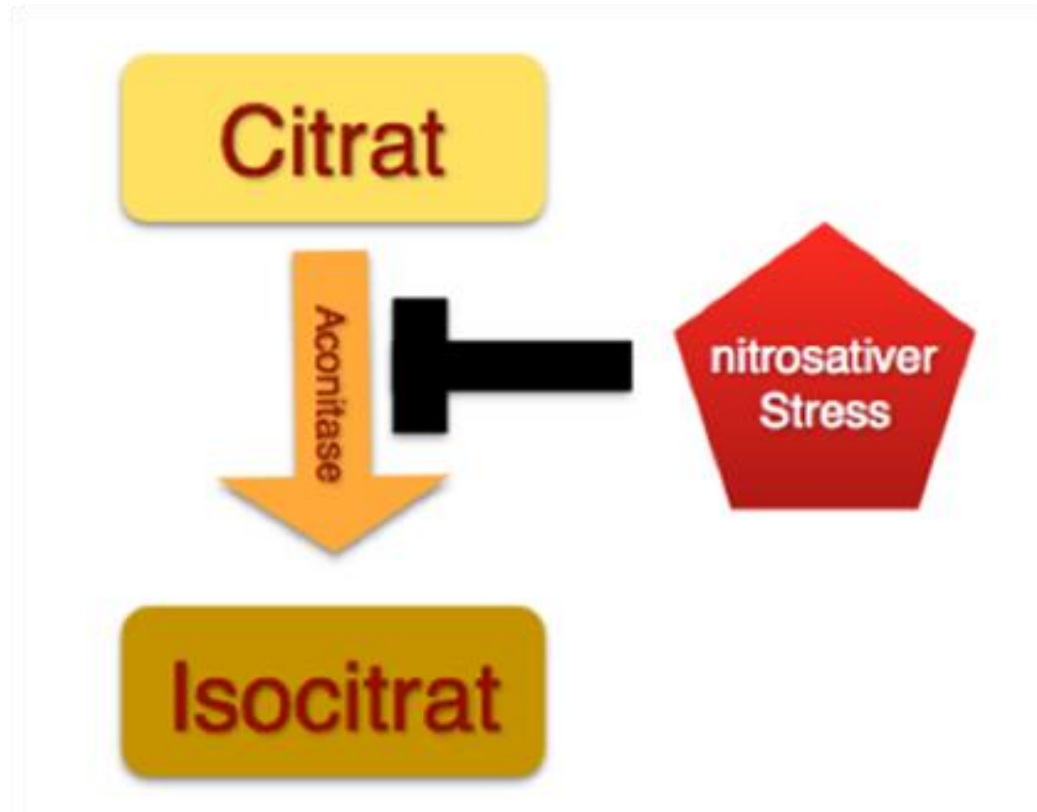
Mitochondropathie durch:

- Mutationen
- Chronische Entzündung
- Funktionsstörungen (Enzymblockaden, Schwermetalle, Medikamente, ...)
- Substratmangel (Q10, Carnitin, B2, ...)
- Oxidativer Stress
- **Nitrosativer Stress**

Nitrosativer Stress

- NO hat eine höhere Affinität zu **Superoxidradikalen** als die entgiftende Superoxiddismutase in Mitochondrien oder im Zellplasma
- Aus NO und Superoxydradikalen entsteht das toxische **Peroxynitrit (ONOO)**.
- **Mit der Peroxynitrit-Bildung wird die Mitochondrienfunktion irreversibel gehemmt**

Nitrosativer Stress



Nitrosativer Stress und Vitamin B12-Mangel

- **Vitamin B12**, das zur Entgiftung von NO-Radikalen verabreicht wird, wird oxidiert und weitgehend ausgeschieden und ist daher nicht mehr für seine weiteren Vitaminfunktionen verfügbar.
- Nitrosativer Stress kann daher der Auslöser **eines Vitamin-B12-Mangels** sein, ↑ NO-Exposition → ↓Vitamin B12
- Dementsprechend sind die zur Behandlung von Nitro-Stress erforderlichen Vitamin B12-Dosierungen höher als der tägliche Bedarf; Injektionen oder sehr hohe orale Dosen werden oft verwendet.

Mitochondropathie durch:

- Mutationen
- Chronische Entzündung
- **Funktionsstörungen** (Enzymblockaden, Schwermetalle, Medikamente, ...)
- Substratmangel (Q10, Carnitin, B2, ...)
- Oxidativer Stress
- Nitrosativer Stress

Korrelation zwischen Metallbelastung und Basal-ATP (Mitochondrienfunktion) bei HPU-Patienten

Huesker, Thiem und Assheuer, OM & Ernährung 2019; SH14: 26-28.

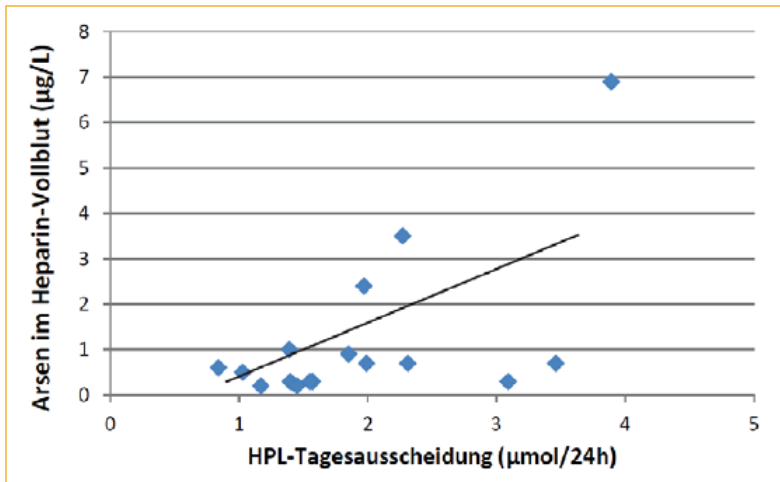


Abb. 1 In der HPU-Patientengruppe korrelierte die HPL-Tagesausscheidung mit der Arsenbelastung.

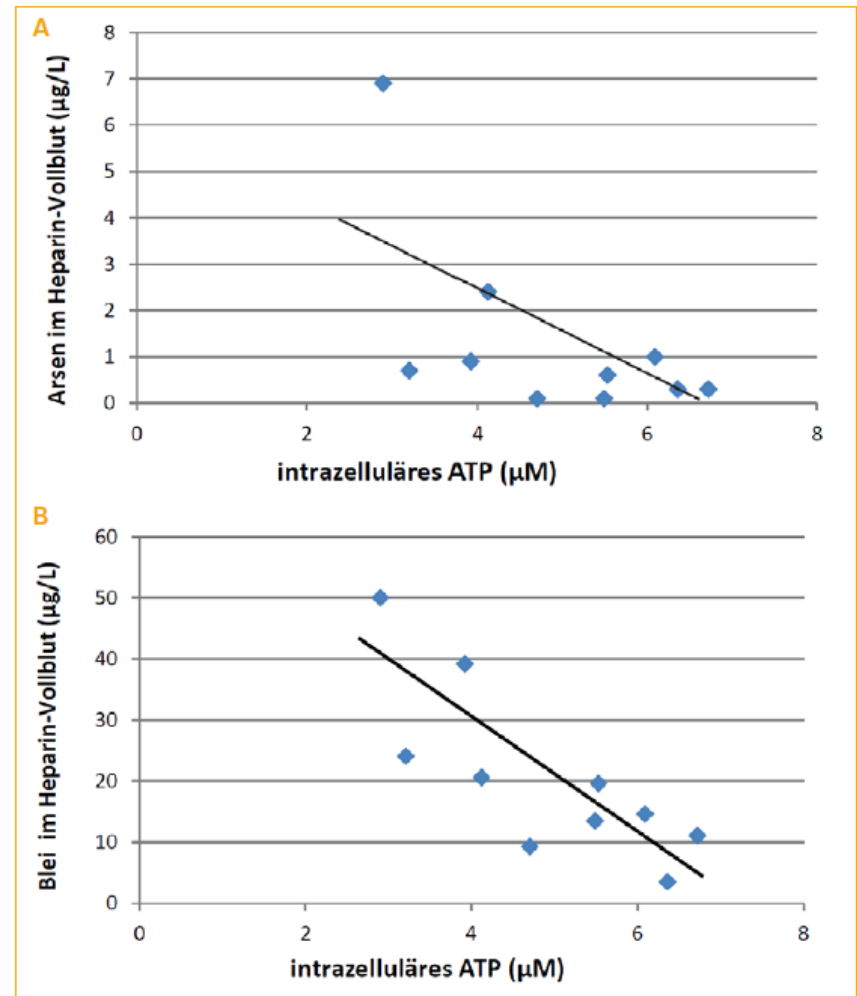


Abb. 2 HPU-Patienten (n=10) zeigten eine negative Korrelation des intrazellulären ATPs zu (A) Arsen, $k = -0,61$ und (B) Blei, $k = -0,79$

Vollblutmineralanalyse



Labor Berlin-Potsdam

Ärztlicher Befundbericht

Mineralstoffanalyse im Vollblut - erweitertes Profil "11 + 6" (ICP-MS)


















Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Abweichung vom Median *
Magnesium	33,2 mg/l	30 - 40		-3 %
Selen	65,6 µg/l	90 - 230		-39 %
Zink	3,4 mg/l	4,5 - 7,5		-37 %
Calcium	64 mg/l	55 - 70		5 %
Kalium	1602 mg/l	1386 - 1950		1 %
Natrium	1756 mg/l	1500 - 1850		7 %
Phosphor	441 mg/l	403 - 577		2 %
Chrom	0,3 µg/l	0,14 - 0,52		25 %
Kupfer	0,9 mg/l	0,70 - 1,39		10 %
Mangan	8,7 µg/l	8,3 - 15,0		-22 %
Molybdän	0,5 µg/l	0,3 - 1,3		0 %
Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:				
Aluminium	<10,0 µg/l	< 11,4		
Arsen	0,2 µg/l	< 1,2		
Blei	4,3 µg/l	< 28		
Cadmium	3,5 µg/l	< 0,6		
Nickel	0,2 µg/l	< 3,8		
Quecksilber	11,2 µg/l	< 1,0		

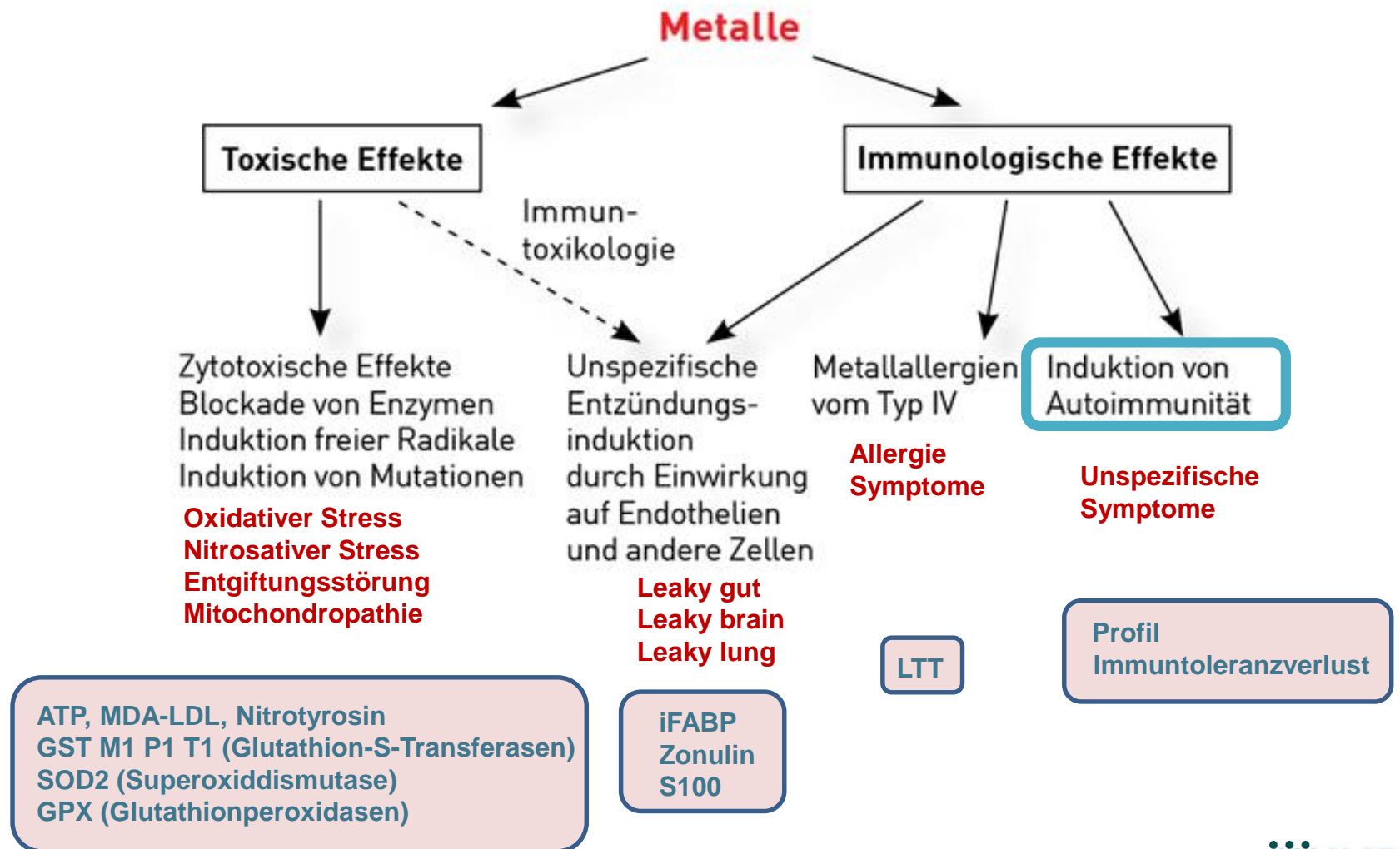
Mitochondropathie durch toxische Metalle

Mineralstoffanalyse im Vollblut - erweitertes Profil "11 + 6" (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulär lokalisierten Spurenelemente.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich		Abweichung vom Median *
Magnesium	32,3 mg/l	30 - 40		-6 %
Selen	75,6 µg/l	90 - 230		-29 %
Zink	6,4 mg/l	4,5 - 7,5		19 %
Calcium	62 mg/l	55 - 70		2 %
Kalium	1597 mg/l	1386 - 1950		1 %
Natrium	1632 mg/l	1500 - 1850		0 %
Phosphor	441 mg/l	403 - 577		2 %
Chrom	0,44 µg/l	0,14 - 0,52		83 %
Kupfer	0,9 mg/l	0,70 - 1,39		10 %
Mangan	9,4 µg/l	8,3 - 15,0		-16 %
Molybdän	0,5 µg/l	0,3 - 1,3		0 %
Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:				
Aluminium	<10,0 µg/l	< 11,4		
Arsen	4,5 µg/l	< 1,2		
Blei	59,4 µg/l	< 28		
Cadmium	0,2 µg/l	< 0,6		
Nickel	0,2 µg/l	< 3,8		
Quecksilber	6,1 µg/l	< 1,0		

Enzymblockaden



Funktionsstörung durch Medikamente

Mechanismus	Medikament
Hemmung von Atmungskettenenzymen	Simvastatin (CSE-Hemmer) Metformin (Antidiabetikum) Amiodaron (Antiarrhythmikum) Haloperidol (Neuroleptikum)
Entkopplung oxPhos	Ibuprofen, Diclofenac (NSAID) Tamoxifen (Antiestrogen)
Hemmung der FS-Oxidation	Tetrazykline Tamoxifen
Lipidperoxidation Mitochondriale Glutathion-Depletion	Epirubicin, Cisplatin Valproinsäure Paracetamol
Depletion der mitochondrialen DNS	Epirubicin, Doxorubicin (Zytostatika)

Funktionsstörung durch Medikamente

Komplex	Inhibitor
Komplex I	Amiodaron, Haloperidol, Isofamid, Metformin, Simvastatin, Troglitazon
Komplex II	Isoniazid
Komplex III	Amiodaron, Antimycin A, Chlorpromazin, Tamoxifen
Komplex IV	Amiodaron, Nefazodon, Simvastatin, Tamoxifen
Komplex V	Chlorpromazin, Oligomycin, Paroxetin, Tamoxifen, Tolcapon
Entkoppler	Diclofenac, Fluoxetin, Pentamidin, Propofol, Tamoxifen, Tolcapon

Mitochondropathie durch:

- Mutationen
- Chronische Entzündung
- Funktionsstörungen (Enzymblockaden, Schwermetalle, Medikamente, ...)
- **Substratmangel** (Q10, Carnitin, B2, ...)
- Oxidativer Stress
- Nitrosativer Stress

Mitotrope Substanzen

Energie	Membran	Antioxidantien Entgiftung	Spurenelemente
Ubiquinol	Phospholipide	SOD	Selen
Ubiquinon		KAT	Zink
Vitamin B2	Tocopherole	GPx (GSH)	Chrom
Vitamin B3	Omega-3-FS	Vitamin C	Mangan
Magnesium		Vitamin E	Kupfer
Vitamin B1		Ubiquinol	
Glutamin		Ubiquinon	
Liponsäure		Carnitin	
Kreatin		Vitamin B12	
Carnitin		Vitamin D3	
Taurin			

Lipide

Mitochondrienmembranen

Äussere Mitochondrienmembran

- Phospholipid zu Protein von 1:1

Innere Mitochondrienmembran

- sehr hohes Protein-zu-Phospholipid-Gewichtsverhältnis (mehr als 3:1, womit auf 1-Protein etwa 15 Phospholipide kommen).
- Reich an Cardiolipin

Lipide

Mitochondrienmembranen

Die wichtigsten Untergruppen der Glycerophospholipide sind:

- Phosphatidylethanolamin (Kephalin)
- Phosphatidylinosit
- Phosphatidylcholin (Lecithin)

Phosphatidylcholin

Pflanzliche Lebensmittel:

- Sojabohnen
- Erdnüsse
- Vollkornprodukte

Besonders reich an Phosphatidylcholin sind jedoch tierische Lebensmittel

- Eigelb
- Schweinefleisch
- Hühnerfleisch
- Fisch
- Obst und Gemüse sind dagegen eher arm an diesem Stoff.

„Bioverfügbare B-Vitamine normalisieren“

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
--------------	----------	---------	-----------------

Bioaktive Vitaminanalytik

Der Test erfasst den Gehalt an bioaktivem Vitamin im Patientenblut durch Messung des Wachstums selektiv vitaminabhängiger Indikatormikroorganismen.

Vitamin B1 bioaktiv (EDTA Blut)	22.4	µg/l	> 39.8
Vitamin B2 bioaktiv (Serum)	105	µg/l	> 85.4
Vitamin B6 bioaktiv (Serum)	4.33	µg/l	> 10.1
Vitamin B12 bioaktiv (Serum)	372	µg/l	> 358
Folsäure bioaktiv (Serum)	10.5	µg/l	> 8.8
Biotin bioaktiv (Serum)	12.2	µg/l	> 17
Niacin bioaktiv (Serum)	2170	µg/l	> 1250
Pantothensäure bioaktiv (Serum)	72.8	µg/l	> 36

Die Vitamine B1, B6 und Biotin liegen funktionell auf zu niedrigem Niveau.
Bei den anderen Vitaminen liegt aus funktioneller Sicht eine ausreichende Versorgung vor.

Medikamente, die Ubichinon (Q10) reduzieren

- Amitryptilin, Trimipramim (trizyklische Antidepressiva)
- Atenolol, Bisoprolol, Propanolol, Sotalol (Beta-Blocker)
- Atorvastatin, Simvastatin (Statine)
- Benzothiazid (Diureticum)
- Valsartan
-

Coenzyme Q10 deficiency and isolated myopathy

R Horvath ¹, P Schneiderat, B G H Schoser, K Gempel, E Neuen-Jacob, H Plöger, J Müller-Höcker, D E Pongratz, A Naini, S DiMauro, H Lochmüller PMID: **16434667** DOI: 10.1212/01.wnl.0000194241.35115.7c

Abstract

Three unrelated, sporadic patients with muscle coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency presented at 32, 29, and 6 years of age with proximal muscle weakness and elevated serum creatine kinase (CK) and lactate levels, but without myoglobinuria, ataxia, or seizures. Muscle biopsy showed lipid storage myopathy, combined deficiency of respiratory chain complexes I and III, and CoQ10 levels below 50% of normal. Oral high-dose CoQ10 supplementation improved muscle strength dramatically and normalized serum CK.

Drei nicht verwandte, Patienten mit Muskel-Coenzym-Q10 (CoQ10) -Mangel zeigten sich im Alter von 32, 29 und 6 Jahren mit proximaler Muskelschwäche und erhöhten Serumkreatinkinase- (CK) und Laktatspiegeln, jedoch ohne Myoglobinurie, Ataxie oder Krampfanfälle.

Die Muskelbiopsie zeigte eine Lipidspeichermyopathie, einen kombinierten Mangel an Atmungskettenkomplexen I und III und CoQ10-Spiegel unter 50% des Normalwerts.

Die orale hochdosierte CoQ10-Supplementierung verbesserte die Muskelkraft dramatisch und normalisierte die Serum-CK.

Carnitin

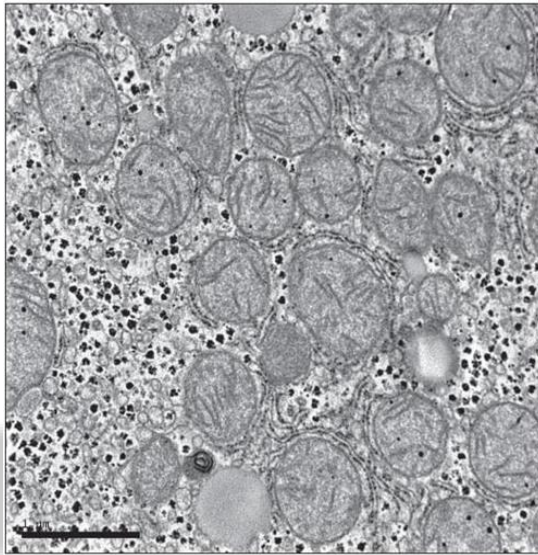
- Der Transport der langkettigen Fette in die Mitochondrien ist abhängig von Carnitin
+ Kofaktoren: Vitamin C, Eisen, Vitamin B3, B6
- Carnitin entsteht aus Methionin und Lysin
- Vegetarier und Veganer haben oft einen Mangel

Mitochondropathie durch:

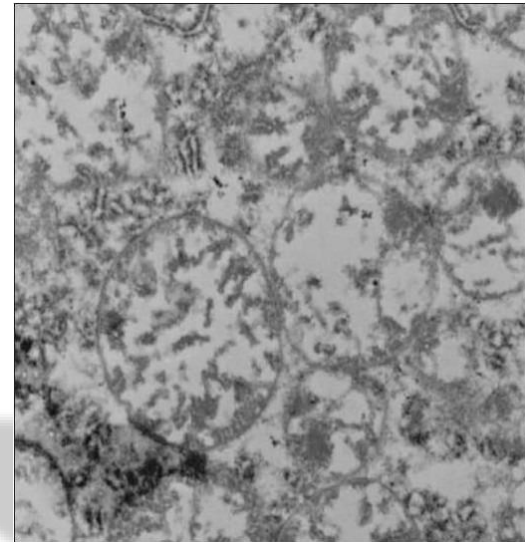
- Mutationen ✓
- Chronische Entzündung ✓
- Funktionsstörungen (Enzymblockaden, Schwermetalle, Medikamente, ...) ✓
- Substratmangel (Q10, Carnitin, B2, ...) ✓
- **Oxidativer Stress**
- Nitrosativer Stress ✓

Lipidperoxidation in Mitochondrien

Peroxidation der Lipide zerstört die Mitochondrienmembranen, mit der Folge: **Apoptose**
Diese Abfolge von Ereignissen ist unter den biochemischen Folgen reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) bekannt.

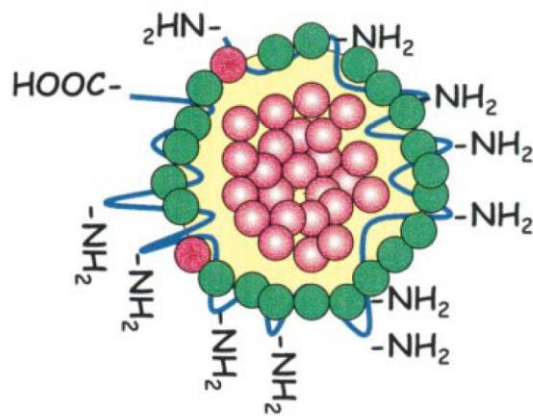


Healthy primate mitochondria



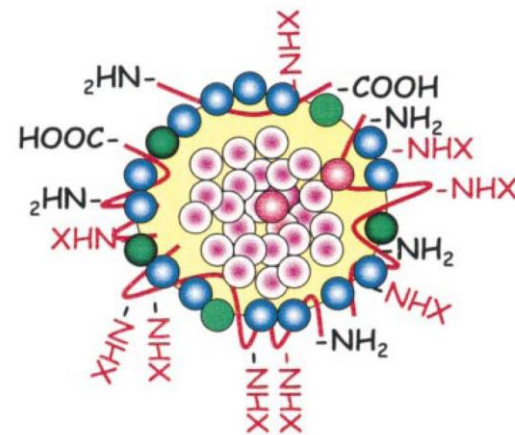
Primate mitochondria after exposure to extremely high doses of intravenous alpha lipoic acid. Note gross swelling and damage to cristae

Oxidierter LDL-Partikel entstehen im oxidativen Stress



natives LDL

Oxidativer
Stress
→ → →



oxidiertes LDL,

MDA-LDL
(malondialdehyd-
Modifiziertes LDL)

Mitochondrien

IMD Labor Berlin-Potsdam		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ATP intrazellulär (CLIA)	1,30	µM	> 2,0
Interpretation Deutlich vermindertes intrazelluläres ATP in Leukozyten. Der Befund spricht für eine sekundär gestörte Mitochondrienfunktion der Leukozyten. Wir empfehlen ggf. den Ausschluss einer dafür ursächlichen systemischen Entzündung (TNF-α und hsCRP im Serum) sowie die Bestimmung des Coenzym Q10 (ubichinon), die essentiell für die Funktionalität der Atmungskette ist. Verminderte Serumspiegel an Coenzym Q10 können ursächlich für einen ATP-Mangel sein. Bitte 2 ml Vollblut/Serum einsenden.			

- verbrauchen ca. 90% des Sauerstoffes des Systems für oxidative Phosphorylierung
- wandeln Nahrungsenergie unter O₂- Verbrauch in Zellenergie (ATP) um
- Zu jedem Zeitpunkt beträgt der ATP Gehalt des Körpers ca. 250g
- Ein Erwachsener verbraucht ca. 3×10^{18} Moleküle ATP pro Sekunde
- Frauen ca. 67Kg ATP/d
- Männer ca. 87Kg ATP/d
- Hochleistungssportler können pro Min. bis zu 1 kg ATP produzieren
- unser Gehirn verbraucht 70% des produzierten ATP!

Mitochondrien

- 200 - 5000 Mitochondrien pro Zelle
- Oberfläche der Mitochondrien aller Körperzellen 14.000 m² (2 Fußballfelder)
- ATP-Synthese in den Mitochondrien
- ATP ist der wichtigste Energielieferant der Zelle
- Der menschliche Körper besitzt faktisch **kein ATP-Reservoir** (wie z.B. die Glycogenspeicher)
- Die Energiegewinnung erfolgt fast ausschließlich aus der ständigen Neusynthese von ATP

Mitochondrienfunktion

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<u>Mitochondrienfunktion</u>			
<u>Klinische Immunologie</u>			
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma	835	nmol/l	<630
ATP intrazellulär	1.1	µM	> 2.5
<u>Mikronährstoffe</u>			
Coenzym Q10 i.S. <small>Präventiv sollen Werte >2,5 mg/l angestrebt werden</small>	0,6	mg/l	>1.7
Carnitin, gesamt i.S. (LC-MS/MS)	35,2	µmol/l	22,9 – 53.3
Vitamin B1 bioaktiv i. EDTA Blut	21,3	µg/l	>39.8
Vitamin B2 bioaktiv i.S.	93,4	µg/l	>85.4
Vitamin B12 bioaktiv i.S.	456	µg/l	>358
Vitamin B3 (Nicotinamid) bioaktiv	19,0	µg/l	>17.0

ATP-Räuber

- **Bewegungsmangel** - sportliche Tätigkeit erhöht die Anzahl der Mitochondrien
- **Zigarettenrauch** - senkt die Anzahl der Mitochondrien
- **Schwermetalle** - Enzymblockaden
- **gepulste Frequenzen** - (Handy, Telefon)
- **Übergewicht** - Fettzellen haben 90 % weniger Mitochondrien als Muskelzellen
- **akuter Stress** - hohe ATP-Konz. bei niedriger Regenerationsfähigkeit

ATP-Räuber

chronischer Stress - hoher Substratverbrauch

Übertraining beim Sportler - hoher Substratverbrauch

nitrosativer Stress - z.B. intrazelluläre Infektionen (NO – NK-zellen, HWS-Instabilität)

oxidativer Stress - gestörte Reproduktion, Membranschäden...

Strahlung - Mutationen im Mitochondrien-Genom

Substratmangel - (Q10, B2, B6, Selen, Magnesium,)

Enzymstörungen - (Pyruvat-Dehydrogenase, Carnitin-Palmitoyl-Transferase)

Mitochondrien Diagnostik

Ⓟ Mitochondrienfunktion **24h** S, H, 2E, Sz
ATP intrazellulär, Coenzym Q10, Nitrotyrosin, Carnitin
bioaktive Vitamine B1, B2, B3, B12

- ATP intrazellulär
- Laktat/Pyruvat
- M2PK
- Coenzym Q10
- Liponsäure
- Bioaktive B-Vitamine
- VMA + toxische Metalle
- Homocystein
- SOD
- Glutathion
- GST M1 P1 T1
- hsCRP
- Nitrotyrosin

Mitochondrien Diagnostik

Sind ein Teil des Gesamtsystems und sollten nicht isoliert betrachtet werden. Da mehrere Systeme beteiligt sind, sollten sie immer in therapeutische Überlegungen einbezogen werden:

- Immun(toleranz)system
- Antientzündliches System
- Antioxidatives Schutzsystem
- Anti-nitrosatives Schutzsystem
- Entgiftungsmechanismen
- Vegetatives Nervensystem
- Hormonsystem
- Ernährung (Vitalstoffdefizite)

Ⓟ Immuntoleranz-Verlust S
IgA, IgE, SX1, ANA, RF (IgA/IgM), CCP-AAk, TPO-AAk, Transglutaminase IgA

Ⓟ Multisystemerkrankung 24h S, E, 2H
TNF- α , IP-10, Histamin, ATP, MDA-LDL, Nitrotyrosin

Ⓟ Oxidativer Stress
MDA-LDL, Nitrotyrosin, AGE

Ⓟ Antioxidative Kapazität
Glutathion intrazellulär, Coenzym Q10
Cu, Mn, Mo, Se, Zn + Hg

Ⓟ Prädisposition oxidativer Stress genetisch
SOD2, GST M1/P1/T1, GPX1

VNS-Analyse

Ⓟ B-Vitamin Status bioaktiv
B1, B2, B3, B5, B6, Biotin, Folsäure, B12

Mitochondrien Ernährung

- Kaltgepresste Pflanzenöle, Phosphatidylcholin
- Sekundäre Pflanzenstoffe
- Pflanzenkost
- Fleisch bio
- Fisch bio
- Nüsse und Samen
- Weglassen von blockierenden Substanzen (z.B. Schwermetalle, Medikamente, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, ...)

Therapie – nach Diagnostik

- Magnesium
- B12 500 – 3000 µg
- Biotin 500 µg
- Folsäure 400 µg
- B1 50 mg – 2 g
- Liponsäure 200 mg
- Q10 100 mg (auf 2,5 mg/l Blutspiegel anheben)
- Zink 15 – 30 mg
- B2 250 mg
- B5 2 x 100 mg
- B3 200 – 500 mg
- Vitamin D 2000 – 4000 i.E.
- Carnitin 750 – 3000 mg
- Vitamin C 200 – 1000 mg
- Vitamin E
- Aminosäuren 1 – 2 g
- B6 P5P 50 mg
- Omega-3-FS / MCT-Fette
- Glutathion 3 x 100 mg
- Sek. Pflanzenstoffe

Kältetraining induziert PGC-1
Es stimuliert darüber die
mitochondriale Biogenese und die
mitochondriale Atmungskette in den
Muskelzellen



<http://placeofpersistence.com/wim-hof-method-explained-benefits-of-cold-exposure/>

ICE-Man Wim Hof

Das Protein AMPk
dient als Sensor für den aktuellen Energiestatus der Zelle
Zusammen mit Sirt1 aktiviert AMPk das PGC1-alpha.
Ein Protein, das für die Vermehrung der Mitochondrien verantwortlich
ist und Gene aktiviert, die den Fettstoffwechsel regulieren.

Ausdauertraining vermehrt Mitochondrien in der Muskulatur und dem Gehirn
Die Einnahme von Antioxidantien nach körperlichem Training kann die mitochon-
driale Biogenese reduzieren

Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain

Jennifer L. Steiner,¹ E. Angela Murphy,² Jamie L. McClellan,¹ Martin D. Carmichael,¹
and J. Mark Davis¹

¹Department of Exercise Science, Arnold School of Public Health, University of South Carolina; and ²Department
of Pathology, Microbiology, and Immunology, School of Medicine, University of South Carolina, Columbia, South Carolina

Submitted 21 March 2011; accepted in final form 28 July 2011

Mitochondrien brauchen Training



- IHHT (intermittierende Hypoxie-Hyperoxie)
- Höhentaining
- ketogene Ernährung
- Ernährung mit sekundären Pflanzenstoffen
- intermittierendes Fasten
- moderates Training (aerob)
- Kältetraining – Kalte Dusche - Sauna

intermittierendes Fasten

- Es verbessert unter anderem die Fähigkeit der Mitochondrien zur Fettsäure-Oxidation (CAVE – Mitochondropathie)
- es vermindert oxidativen Stress, fördert die Insulinsensitivität und verlangsamt dadurch die Zellalterung.