

Neue Möglichkeiten in der Mitochondrien-Analytik

von Dr. Burkhard Schütz, Andrea Thiem, Hans-Jürgen Müller

Mitochondrien werden zunehmend als wichtige Targets in der medizinischen Therapie erkannt¹. Neurologische, metabolische, kardiale, aber auch onkologische Erkrankungen werden mehr und mehr mit einer Dysfunktion der energieliefernden Mitochondrien in Verbindung gebracht. Besonders wenn stark energieabhängige Gewebe wie das Nervensystem, das Herz oder die Muskulatur von Symptomen betroffen sind, sollten diese Zellorganellen einer funktionellen Diagnostik unterzogen werden. Denn sie sind für die ausreichende Energieproduktion auf zellulärer Ebene unabdingbar und spielen damit eine zentrale Rolle für die zur Verfügung stehende Energie in Gewebe und Organen insgesamt. Dies ist auch der Grund, warum die stark um sich greifenden Erschöpfungserkrankungen durch eine mitochondriale Therapie meist gut zu behandeln sind^{2,3,4}. Doch das ist nur die Hälfte der Wahrheit. Der Stoffwechsel der Mitochondrien beheimatet auch noch viele andere, für medizinische Therapien wichtige Abläufe. So enthalten sie den Schalter für die Umschaltung zwischen Kohlenhydrat- und Fettverwertung, den Pyruvat-Dehydrogenase-Multienzymkomplex⁵, sie sind in apoptotische Prozesse involviert und führen Teile der Synthesen von Häm, Harnstoff und Steroidhormonen durch. Und nicht zuletzt stellen die Mitochondrien mit sicher, dass eine Unterversorgung des Gehirns durch Glukosemangel ausgeschlossen wird (Ketonstoffwechsel)⁶. All diese Aufgaben der Mitochondrien machen neben der Energieerzeugung mit aus, dass die Funktion oder Dysfunktion dieser Zellorganellen bei der Entwicklung und später bei der Therapie von vielen – vorwiegend chronischen – Erkrankungen eine bedeutende Rolle zukommt bzw. zukommen sollte.

Doch vor jeder erfolgreichen Therapie steht immer die richtige Diagnose, dies gilt auch für die Mitochondrien. Und dafür wird eine moderne und solide Mitochondrien-Analytik gebraucht, die sich an der stetigen Fortentwicklung der Forschung orientiert. Neue Untersuchungsmethoden eröffnen naturgemäß immer neue Sichtweisen auf die Mitochondrien und helfen, sie und ihre (Dys-)Funktionen besser zu verstehen. Im besten Falle eröffnen neue Untersuchungsmethoden auch neue therapeutische Ansatzpunkte, die eine gezieltere und effektivere Einflussnahme möglich machen. In diesem Zusammenhang sollen an dieser Stelle drei neue Untersuchungsmethoden präsentiert werden, die geeignet sind, den Zustand und die Funktion der Mitochondrien von Patienten realistischer abzubilden als dies bisher möglich war. Zusätzlich bieten diese neuen Methoden konkrete Hilfestellungen für eine gezieltere Therapie und eine verbesserte Kontrolle über den Therapieverlauf.

Die drei neuen Untersuchungsmethoden klären auf über:

- **die funktionelle Struktur der Mitochondrienmembran und deren Schädigungsgrad,**
- **die ATP-Bildung bei und nach zellulären Belastungen und**
- **die Produktion und den Verbrauch von Reaktiven-Sauerstoff-Spezies (ROS) sowie das antioxidative Potenzial der Zellen.**

Außerdem liefern die neuen Analysemethoden konkrete Hilfen für den Therapeuten bei der Wahl geeigneter Therapeutika sowie verständliche Informationen auch für den Patienten, der sich darin besser widergeben fühlt und somit besser animiert werden kann, das Therapieregime zu befolgen.

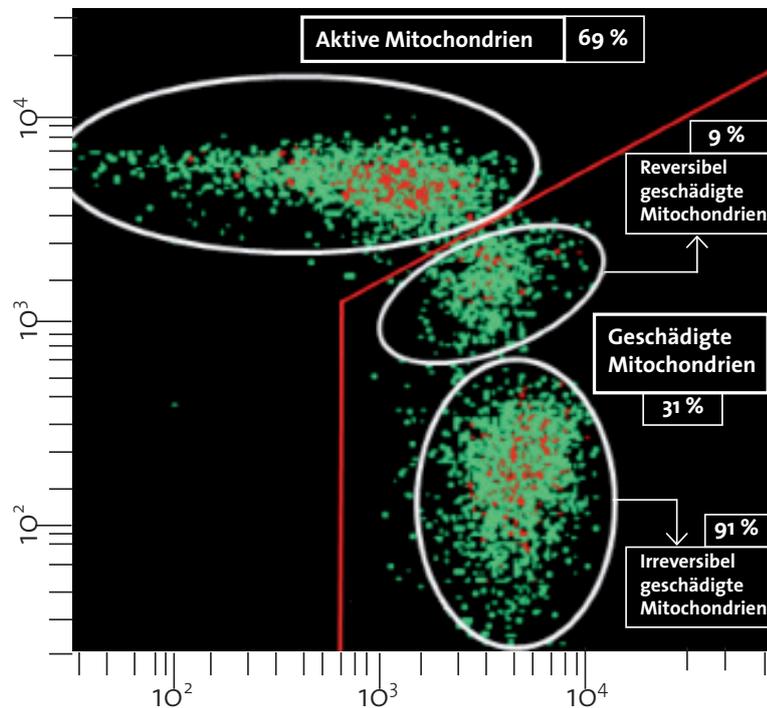
Die neuen Diagnoseoptionen vom Labor *biovis*' sind:

- 1. Untersuchung des Membranpotentials der Mitochondrien: „Mitochondriale Aktivität“**
- 2. Untersuchung der Belastungs- und Regenerationfähigkeit der Mitochondrien: „ATP-Belastungstest“**
- 3. Untersuchung der mitochondrialen ROS-Produktion und deren Therapie: „Mitochondriale Sauerstoff-Radikalproduktion“ und „Mitochondrialer Radikal-Sensitivitätstest“**

Die Analyse der Mitochondrienstruktur

Die Aktivität von Mitochondrien ist auf eine strukturelle Unversehrtheit seiner enormen Membranmengen angewiesen. Nur wenn die mitochondrialen Membranen innen wie außen und damit auch der Intermembranraum intakt sind, kann die oxidative Phosphorylierung korrekt und mit maximaler, ATP-Produktion ablaufen. Eine Methode, die Schäden an der mitochondrialen Membranstruktur erkennbar macht und darüber hinaus eine Einschätzung zulässt, inwieweit Mitochondrien geschädigt sind, ist die Untersuchung „Mitochondriale Aktivität“: Dafür werden die Mitochondrien aus der Gesamtheit der Leukozyten isoliert und mit verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffen gefärbt. Anschließend kann dann das Membranpotential der Zellorganellen durchflusszytometrisch bestimmt werden. Daher ist es bei dieser Untersuchung möglich, den Schädigungsgrad der Mitochondrien zu bestimmen und zwischen reversibel und irreversibel geschädigten Mitochondrien zu unterscheiden (siehe Grafik, nächste Seite). Wenig geschädigte Mitochondrien können durch eine geeignete mitochondriale Therapie regeneriert werden. Bei stark geschädigten Mitochondrien ist dies nicht mehr möglich. Eine geeignete Therapie inklusive einer Lebensstiländerung kann jedoch den Abbau der irreversibel geschädigten Zellorganellen unterstützen sowie auch die Bildung neuer Mitochondrien anregen^{7,8}.

Fallbeispiel - Geschädigte Mitochondrien



Folgendes Diagnose- und Therapiekonzept kann nach den Ergebnissen der „Mitochondrialen Aktivität“ umgesetzt werden:

Die Untersuchung der „Mitochondrialen Aktivität“ kann als Nachweis von Mitochondrienschädigungen bei schon bestehenden Symptomen und Erkrankungen zur Erstdiagnose eingesetzt werden. Therapiebegleitend eignet sie sich zur Verlaufs- und Erfolgskontrolle. Sie ist darüber hinaus sehr hilfreich in der Prävention von Erkrankungen, denn mit ihrer Hilfe ist es möglich, Mitochondrienschäden zu diagnostizieren bevor Symptome oder gar degenerative Prozessen einsetzen. Dann kann frühzeitig eine unterstützende Therapie der Mitochondrien eingeleitet werden. Diese Methode eröffnet also folgende Möglichkeiten

- 1. bereits erkrankte Patienten werden behandelt und der Genesungsverlauf überwacht,**
- 2. bei Patienten mit noch schwacher Symptomatik wird das Fortschreiten der Erkrankung begrenzt,**
- 3. bei Gesunden kann man schon vor dem Auftreten erster Symptome therapieren und eine Krankheitsentwicklung verhindern. (Prävention).**

Diese Anwendung der neuen Untersuchungsmethode „Mitochondriale Aktivität“ ist besonders dann interessant, wenn Patienten nach einer erfolgreichen mitochondrialen Therapie (z. B. nach Burn-out) ein erneutes Aufflammen der Erkrankung frühestmöglich erkennen und gegensteuern wollen. Regelmäßige jährliche Kontrollen des Zustandes der Mitochondrien mit dieser neuen Untersuchungsmethode kommen diesem Patientenwunsch nach.

Die ATP-Synthese während und nach Belastungen

Die Bestimmung der ATP-Konzentration von Zellen ist eine wichtige Methode, um die Funktionsfähigkeit der energiebereitstellenden Atmungskette und der ATPase in Mitochondrien zu untersuchen. Eine einzelne Messung einer ATP-Konzentration sagt aber nur bedingt etwas über die tatsächliche Energieversorgung des Patienten in seinem Alltag aus. Denn in Belastungs- oder Stresssituationen, wie sie im Leben regelmäßig vorkommen, kann die Energieversorgung durch die Mitochondrien stark vermindert sein. Eine einzelne Bestimmung der ATP-Konzentration lässt darauf kaum Rückschlüsse zu.

Ein neuer Test bietet jetzt die Möglichkeit, nicht nur die ATP-Konzentration zu messen, sondern die ATP-Synthese auch während und nach Belastungen abzubilden. Dieser neue ATP-Test ermöglicht es, die tatsächliche Belastbarkeit und Regenerationsfähigkeit der Mitochondrien einzuschätzen.

Für diesen ATP-Belastungstest werden aus drei einzusendenden Proben je die Gesamtheit der Leukozyten isoliert. Aus Probe 1 wird ohne weitere Behandlung das in den Zellen zur Verfügung stehende ATP gemessen. Diese Bestimmung stellt den Basiswert dar mit dem die Werte unter und nach Belastung zu vergleichen sind.

Bei den Leukozyten der zweiten Probe wird die Atmungskette reversibel, nicht-toxisch inhibiert, ohne dass es zu Schädigungen an den Zellen und deren Mitochondrien kommt. Die Inhibierung ist so ausgelegt, dass im Durchschnitt etwa zwei Drittel des vorhandenen ATP verbraucht werden.

Mit den Leukozyten aus der dritten Probe wird wie mit der zweiten Probe verfahren. Hier wird aber die Inhibierung nach einer bestimmten Zeit aufgehoben und anschließend die ATP-Konzentration nach Wiedereinsetzen der ATP-Synthese bestimmt. Damit kann die Regenerationsfähigkeit der Mitochondrien nach einer Belastung veranschaulicht werden.

Aus den Ergebnissen der ersten und der zweiten Probe (Basismessung und während Belastung) wird das sogenannte Residualpotential errechnet. Dieser Wert gibt an, wie viel Energie dem Patienten in einer konkreten Belastungssituation zur Verfügung steht.

Aus den Ergebnissen der ersten und der dritten Probe (Basismessung und nach Belastung) wird die Regenerationsleistung der Mitochondrien des Patienten nach Belastung errechnet. Sie liegt bei Gesunden zwischen 40 und 60% des Basiswertes. Alle niedrigeren Werte zeigen eine bestehende Mitochondriopathie an, die eine Behandlung erfordert.

Der neue ATP-Belastungstest bietet den Vorteil, dass seine drei Messergebnisse inklusive einer in-vitro-Belastung die tatsächliche Leistungsfähigkeit der Mitochondrien des Patienten realistischer abbildet als eine einzelne Bestimmung der ATP-Konzentration. Zeigt sich das Residualpotenzial überproportional reduziert und/oder die Regenerationsleistung der Mitochondrien vermindert, ist eine mitochondriale Therapie empfehlenswert.

Dieser Test zeigt eindrücklich, wie viel Energie dem Patienten in Alltagssituationen zur Verfügung steht. Die aufeinander aufbauenden Ergebnisse sind auch für Laien gut verständlich. Erfahrungsgemäß fühlen Patienten sich in ihrer Lebenswirklichkeit von den Testergebnissen gut wiedergegeben.

Daher unterstützt dieser Test die Patienten-Compliance für die anschließende mitochondriale Therapie optimal. Im Therapieverlauf und der damit zunehmenden Energie des Patienten kann der Test den Fortschritt gut verdeutlichen und auch quantifizieren, wie weit der Patient noch von einer optimalen Energieversorgung entfernt ist. Nach den ersten Therapieerfolgen kann dieser Test außerdem als Verlaufskontrolle anzeigen, ob eine Anpassung der Therapie notwendig ist. Und der ATP-Belastungstest ist geeignet mit seinen Ergebnissen eine möglicherweise nachlassende Bereitschaft des Patienten für weiterhin notwendige Lebensstil- oder Ernährungsänderungen oder für die regelmäßige Einnahme von Therapeutika anzuregen bis die Mitochondrienfunktion nachweisbar wiederhergestellt und eine stabil verbesserte ATP-Bildung und Belastbarkeit erreicht ist.

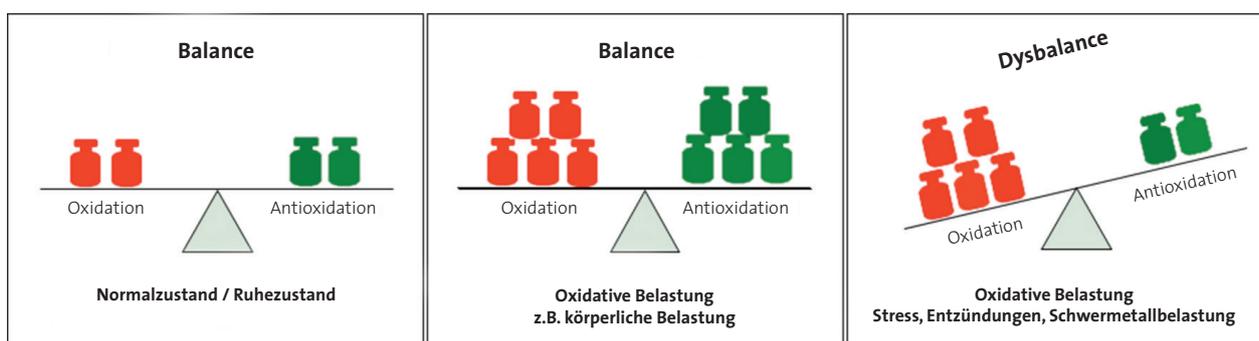
Die mitochondriale Bildung von Reaktiven-Sauerstoff-Spezies (ROS)

Die Bildung von Sauerstoff-Radikalen in den Mitochondrien ist ein physiologischer Vorgang. ROS (hier: Superoxid-Anion) werden bei der oxidativen Phosphorylierung der inneren Mitochondrienmembran als Reaktionspartner jener Wasserstoffionen gebraucht, die den Enzymkomplex ATPase wie ein Wasserfall das Mühlrad zur ATP-Produktion antreiben. Dabei werden Wasserstoffionen in das Mitochondrien-Innere zurückgeschleust und treffen dort direkt auf die gezielt erzeugten Superoxid-Anionen⁹.

Darüber hinaus haben ROS vielerlei Funktionen als Regulative bei anderen Zellfunktionen, z. B. in der Pathogenabwehr, bei der Zelldifferenzierung, der Autophagie, der Hypoxie u. a. m¹⁰.

Die Bildung und der Verbrauch von ROS halten sich in einer gesunden Zelle immer die Waage. Um schädliche Auswirkungen der physiologischen Radikale unter Kontrolle zu halten, setzen Zellen außerdem Antioxidantien (z. B. reduziertes Glutathion, Vitamin C, Vitamin E, Coenzym Q10 u. a.) und antioxidativ wirkende Enzyme ein (Katalasen, Peroxidasen, Superoxiddismutasen).

Liegt die Bildung von ROS über der Summe des physiologischen Verbrauchs und der Kapazität des antioxidativen Schutzsystems der Zellen, bleiben nicht gebundene und somit freie Radikale übrig. Sie greifen die Zellstrukturen sofort an, v. a. Proteine und Fettsäuren als Bestandteile der Membranen sind bevorzugte Ziele dieser Attacken. Eine solche, für die Zelle nicht mehr auszubalancierende und übersteigerte ROS-Bildung kann z. B. durch chronischen Stress, eine verstärkte Entzündungslage, Umweltbelastungen wie Rauchen, Sonneneinstrahlung o. a. sowie auch durch eine starke körperliche Aktivität (Leistungssport) erzeugt werden.

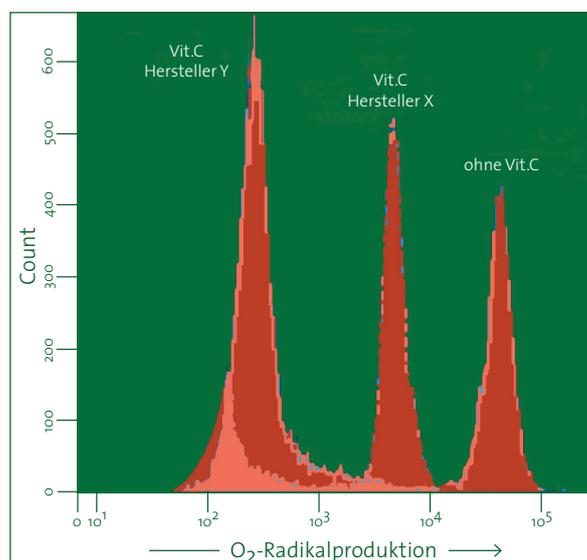


In der neuen Untersuchungsmethode „Mitochondriale ROS-Bildung“ wird die Radikalproduktion direkt am Entstehungsort, also in den Mitochondrien bestimmt. Zusätzlich wird der zur Verfügung stehende antioxidative Zellschutz als auch der physiologische Verbrauch von ROS gemessen. Für die Untersuchung der „Mitochondrialen ROS-Bildung“ werden die Leukozyten aus der Blutprobe des Patienten isoliert und durch eine gezielte Stimulation zur physiologischen Radikalbildung ihrer Mitochondrien angeregt. In diesem Zustand ist es möglich, sowohl die Radikalproduktion der Mitochondrien als auch den Radikalverbrauch in den Zellen zu ermitteln.

Als weitergehenden Schritt liefert diese neue Methode die Möglichkeit, eine Differenzierung vorzunehmen zwischen einer für den Patienten physiologischen ROS-Situation und einer für seine Zellphysiologie sowie seine Zellschutzsysteme übersteigerten ROS-Bildung. Es lässt sich also anhand einer Blutzellprobe die ROS-Bindungskapazität der körpereigenen Schutzsysteme bestimmen.

Mit diesen Ergebnissen kann der Therapeut die Stärke des vorliegenden oxidativen Stresses und die daraus resultierenden mitochondrialen und zellulären Schäden abschätzen und eine geeignete Therapie einleiten.

Die Untersuchung „Mitochondriale ROS-Bildung“ ist aufgrund weiterer Eigenschaften für einen Therapeuten von hohem Wert: Die Testanordnung ist geeignet, konkrete Therapeutika in die Untersuchung mit aufzunehmen und deren Wirksamkeit für den Patienten bei einer übersteigerten ROS-Bildung zu bestimmen. Mit diesem „Mitochondrialen Radikal-Sensitivitätstest“ kann genau bestimmt werden, welche Antioxidantien und welche Produktformulierungen den bestehenden oxidativen Stress bestmöglich beseitigen helfen. Es ist eine häufig gemachte Beobachtung, dass die Wirkstoffformulierung bei orthomolekularen Therapeutika von großer Bedeutung für den Therapieerfolg sein kann. So kann z. B. ein Vitamin-C-Präparat eines Herstellers wirksamer sein als das eines anderen, obwohl die dargebrachte Wirkstoffmenge identisch ist (s. Grafik). Mithilfe des „Mitochondrialen Radikal-Sensitivitätstests“ kann schon vor Beginn der Therapie bestimmt werden, welche Wirkstoffe in welcher Formulierung für die Therapie des konkreten Patienten optimal geeignet sind. Mit diesem empfindlichen und individuellen Hilfsmittel kann viel Zeit in der Therapie gewonnen und die Gesamtdauer der Therapie verkürzt werden.



Eine „Patientengruppe“, die aus ganz anderen Gründen erheblich von dieser neuen Testung profitieren kann, sind die (Leistungs-)Sportler. Bei Sportlern ist durch die hohe körperliche Aktivität meist von einer übersteigerten ROS-Produktion auszugehen. Wie stark die Belastung tatsächlich ist und wie gut die Eliminierung durch Verbrauch und antioxidativem Schutz funktioniert, kann mithilfe des Tests „Mitochondriale ROS-Bildung“ ermittelt werden. Liegt die ROS-Produktion erheblich über der Eliminierung, können die daraus resultierenden Schädigungen der Muskelzellen die Leistung des betreffenden Sportlers enorm herabsetzen und seine Wettkampfziele unerreichbar machen. Hier lohnt es sich unbedingt mithilfe der Untersuchungen der „Mitochondrialen ROS-Bildung“ und des „Mitochondrialen Radikal-Sensitivitätstest“ gezielt gegen Leistungstiefs, Verletzungen oder gar Krankheitssymptome die Lage rechtzeitig zu klären, die effektivsten Produkte zu ermitteln und der bestehenden Gefahr damit effektiv entgegenzuwirken.

Literatur

- 1 Picard M, Wallace DC, Burrell Y: *“The rise of mitochondria in medicine”*, Mitochondrion. 2016 Jul 13. pii: S1567-7249(16)30098-8. doi: 10.1016/j.mito.2016.07.003. [Epub ahead of print]
- 2 Kuklinski, Bodo: *“Mitochondrien”*, Aurum-Verlag 2015
- 3 Erpenbach, K., Schröder, H.: *„Voll fertig“*, VAK-Verlag 2016
- 4 Eichinger, U., Hoffmann, K.: *“Burn-out-Irrtum“*, systemed-Verlag 2016
- 5 Kuklinski, B.: *„Pyruvatdehydrogenase-Kinase – ein Schlüsselenzym zum Verständnis von CFS, Multiorgankrankheiten und Krebs“*, OM & Ernährung Nr. 150, 2015, F2-F10
- 6 Kuklinski, Bodo: *“Mitochondrien”*, Aurum-Verlag 2015
- 7 Picard M, Wallace DC, Burrell Y: *“The rise of mitochondria in medicine”*, Mitochondrion. 2016 Jul 13. pii: S1567-7249(16)30098-8. doi: 10.1016/j.mito.2016.07.003. [Epub ahead of print]
- 8 Kuklinski, Bodo: *“Mitochondrien”*, Aurum-Verlag 2015
- 9 Berg, Tymoczko, Stryer: *Biochemie*, Springer Spektrum, 2014
- 10 Sena LA, Chandel NS.: *“Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species”*; Mol Cell 2012 Oct 26;48(2):158-67. doi: 10.1016/j.molcel.2012.09.025

**Haben Sie noch Fragen?
Bitte rufen Sie uns an, wir freuen uns auf Sie!**

biovis Diagnostik M V Z GmbH
Justus-Staudt-Straße 2
65555 Limburg

Tel.: +49/6431/21248-0
Fax: +49/6431/21248-66
info@biovis.de