

Mitochondriale Medizin

Einleitung

Mitochondriale Erkrankungen, die sogenannten Mitochondriopathien sind in der Regel Multisystemerkrankungen, die mit einer Störung der mitochondrialen Energieproduktion assoziiert sind. Sie können ererbt oder erworben sein. In der Regel sind mehrere Organsysteme betroffen, vor allem das Zentralnervensystem, die Sinnesorgane sowie die Herz- und Skelettmuskulatur. Aufmerksam wurde man auf diese Gruppe von Erkrankungen durch die Entdeckung von Myopathien mit morphologisch veränderten Mitochondrien.

Während vor einigen Jahren noch die wissenschaftliche Meinung vorherrschte, dass es sich bei den Mitochondriopathien um seltene Stoffwechseldefekte handelt, wächst zunehmend die Erkenntnis, dass viele angeborene und erworbene Stoffwechselstörungen auf eine Mutation im mitochondrialen Genom bzw. Störungen der mitochondrialen Atmungskettenphosphorylierung zurückzuführen sind. Eine Vielzahl von Erkrankungen findet in der Störung des zellulären Energiestoffwechsels eine gemeinsame pathophysiologische Ursache. Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem:

- Augenerkrankungen (z.B. AMD, Retinitis pigmentosa),
- chronisch-entzündliche Erkrankungen des ZNS (z. B. Multiple Sklerose),
- endokrin-metabolische Erkrankungen (z. B. Insulinresistenz-Syndrom, Diabetes mellitus Typ-2),
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Kardiomyopathie),
- neurodegenerative Erkrankungen (z.B. Friedreich-Ataxie, Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Morbus Alzheimer),

- neurologische Erkrankungen (z.B. amyotrophe Lateralsklerose, Neuropathien), Myopathien, chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS), Restless-Legs-Syndrom,
- neuropsychiatrische Erkrankungen (z.B. ADHS, Autismus, Depression, Schizophrenie),
- Nierenerkrankungen,
- Parodontopathien,
- primäre Mitochondriopathien (z. B. Kearns-Sayre-Syndrom, Leigh-Syndrom),
- Erkrankungen der Sinnesorgane (z.B. Tinnitus),
- Tumorerkrankungen.

Der Einsatz mitotroper Mikronährstoffe wie L-Carnitin und Coenzym Q₁₀ im Rahmen der mitochondrialen Medizin gewinnt in der Prävention und Therapie von Mitochondriopathien zunehmend an Bedeutung.

Mitochondrien

Ein Mitochondrium (*griech. Mito*: Faden, *Chondros*: Korn) ist ein von einer Doppelmembran umschlossenes subzelluläres Organell mit einem eigenen Genom in Form einer ringförmigen DNA (mtDNA). Mitochondrien kommen im Zytosol aller Körperzellen vor (bis auf reife Erythrozyten). Sie zählen zu den ältesten Bewohnern unseres Planeten, die aus der Verbindung von Archebakterien und Eukaryonten (endosymbiontische Aufnahme) hervorgegangen sind. Sie wurden erstmals 1865 als Zellorganellen der quergestreiften Muskulatur beschrieben. Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zellen, welche die zugeführte Nahrungsenergie in Zellenergie (ATP) umwandeln. Pro Tag werden in den Mitochondrien des menschlichen Körpers über 60 kg ATP gebildet.

In Abhängigkeit der Funktion und des Energiebedarfs finden sich in einer Zelle einige Hundert bis mehrere Tausend Mitochondrien. Die meisten Organe enthalten zwischen 500 bis 2000 Mitochondrien pro Zelle (etwa 15–20% des Gesamtvolumens, GZV). Zellen mit hohem Energiebedarf wie Muskelzellen (z. B. äußere Augenmuskeln etwa 60% des GZV), Herzmuskelzellen (etwa 35–40% des GZV), Nervenzellen, Sinneszellen (z. B. Farbrezeptoren in der Retina etwa 80% des GZV) und Eizellen (bis zu 100000 Mitochondrien pro Zelle) sind besonders reich an Mitochondrien. Das mitochondriale Genom wird nahezu ausschließlich maternal vererbt,

obwohl in seltenen Einzelfällen auch paternale mtDNA nachweisbar sein kann. Zu den wichtigen Funktionen zählen:

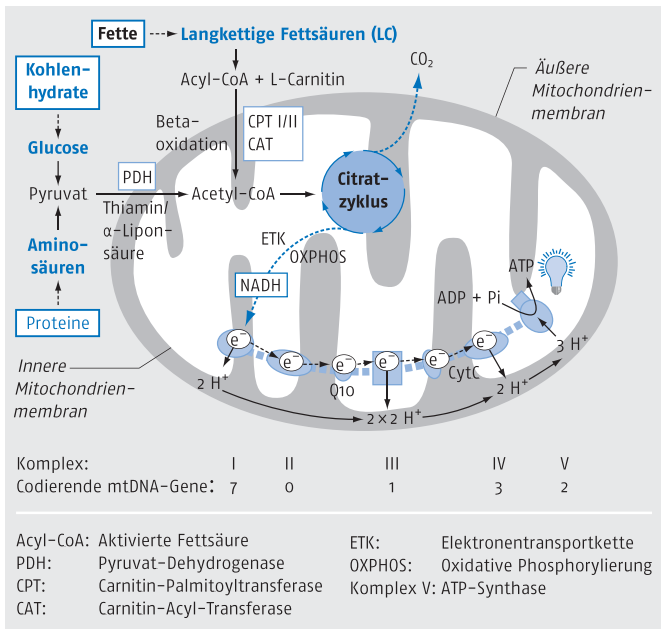
Energiegewinnung, Regulation des Citratzyklus, der Betaoxidation, der mitochondrialen Atmungskette (Elektronentransportkette, oxidative Phosphorylierung) und der Apoptose sowie die Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern für die Synthese von Atmungskettenenzymen.

Mitochondriale Atmungskette

In der mitochondrialen Atmungskette (Atmungskettenphosphorylierung, Komplexe I-V) werden Elektronen, von den aus der Oxidation von Glucose und Fettsäuren entstehenden Redoxäquivalenten NADH, auf Sauerstoff unter Bildung von Wasser übertragen. Die Elektronen (e^-) gelangen über die Elektronen-Carrier NADH und FADH₂ aus dem Citratzyklus in die Elektronentransportkette (ETK). Während des Elektronentransfers werden dabei Protonen (H^+) aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum (zwischen äußerer und innerer Mitochondrienmembran) transportiert. Dabei entsteht ein elektrochemischer Protonengradient, der von der ATP-Synthase in der inneren Mitochondrienmembran dazu genutzt wird ATP aus ADP und anorganischem Phosphat (Pi) zu synthetisieren. Die Konservierung der hierbei freiwerdenden Energie in Form von ATP wird auch oxidative Phosphorylierung genannt (> Abb.1.5). Das neu synthetisierte ATP wird durch die Adenin-Nukleotid-Translokase (ANT) im Austausch gegen ADP zur erneuten ATP-Synthese von der Matrix ins Zytosol befördert.

Mitochondriale Dysfunktion und Mitochondriopathien

Mitochondriale Erkrankungen sind biochemisch, genetisch und klinisch heterogen und präsentieren sich häufig mit einer neurologischen Symptomatik. Epidemiologische Daten zeigen, dass Mitochondriopathien eine minimale Prävalenz von bis zu 13 pro 100000 haben. Das klinische Spektrum reicht von milden monosymptomatischen Verläufen im Erwachsenenalter bis zu schweren Multiorganerkrankungen im frühen Kindesalter. Ursache für Mitochondriopathien können Defekte in nukleären Genen oder mtDNA-Mutationen sein. Am häufigsten treten singuläre mtDNA-Deletionen und mtDNA-tRNA-Punktmutationen auf. Als morphologisches Korrelat der mitochondrialen Funktionsstörung lassen sich häufig charakteristische Befunde in der Skelettmuskelbiopsie darstellen.



Der mitochondriale Energiestoffwechsel

Die erste Erkrankung aufgrund einer mitochondrialen Dysfunktion wurde 1962 von Rolf Luft beschrieben (Luft Disease). Dabei handelte es sich um eine 35-jährige Frau (Körpergröße: 1,59 m, Körpergewicht: 38 kg) mit normaler Schilddrüsenfunktion, bei der seit dem 7. Lebensjahr ein schwerer Hypermetabolismus mit Polydipsie, Polyurie, abnormaler Transpiration, progressiver Muskelschwäche und Myopathie bestand. Ihr täglicher Kalorienbedarf lag bei etwa 3000 kcal. Der Grundumsatz dieser Patientin war um nahezu das Doppelte auf 180% erhöht. Eine Untersuchung isolierter Mitochondrien im Rahmen der Muskelbiopsie zeigte eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, eine erhöhte Akti-

vität der Cytochrom-c-Oxidase und erniedrigte Coenzym-Q₁₀-Spiegel. In einer elektronenmikroskopischen Untersuchung fand sich zudem eine Akkumulation von Mitochondrien mit stark variierender Größe und parakristallinen Einschlüssen (→ Lipofuszin-Granula).

Die wesentliche Funktion der Mitochondrien besteht darin, mittels Fettsäureverbrennung und Abbau von Acetyl-CoA sowie oxidative Phosphorylierung in der Atmungskette aus Nahrungsenergie zelluläre Energie in Form von ATP zu produzieren. Mitochondriopathien sind Erkrankungen, die sich auf dem Boden von Mutationen eines oder mehrerer Strukturproteine der Betaoxidation, des Citratzyklus oder der Atmungskette entwickeln. Im engeren Sinne werden hierunter primäre und sekundäre Störungen von Enzymen (z. B. Pyruvat-Dehydrogenase, Carnitin-Palmitoyl-Transferase, NADH-Dehydrogenase) zusammengefasst, die an der zellulären Energiegewinnung beteiligt sind. Die **primären** Mitochondriopathien werden vererbt, die **sekundären** mtDNA-Mutationen werden erworben und entwickeln sich im Laufe des Lebens (z. B. mit zunehmendem Alter durch oxidative Schäden).

Mitochondriale Mutationen werden überwiegend mütterlicherseits vererbt (**Punktmutationen**: Austausch eines Bausteins der mtDNA, z. B. MELAS; **Deletionen**: Verkürzungen der mtDNA, z. B. CPEO). Primäre Atmungskettendefekte führen häufig zu progredienten neurodegenerativen Erkrankungen. Häufige Symptome: Muskelschwäche, Muskelatrophie,

Angeborene (primäre) Mitochondriopathien (Auswahl)

Primäre (vererbte) Mitochondriopathien	Klinische Symptome
Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) → Defekt im Coenzym-Q ₁₀ -Haushalt	Fortschreitende Augenbewegungsstörung mit externer Ophthalmoplegie (Lähmung der äußeren Augenmuskulatur), degenerative Veränderungen der Netzhaut bis zur Erblindung, Kardiomyopathie mit Reizleitungsstörungen, zerebrale Ataxie, Liquoreiweißerhöhung, Innenohrschwerhörigkeit, Kleinwuchs, Demenz, Kachexie
Leber'sche hereditäre Optikus-neuro-retinopathie (LHON) → Defekt im mitochondrialen Komplex I	Spezielle Form der Sehnervschädigung mit retinalen Mikroangiopathien und schmerzlosem Sehverlust, EEG-Abnormalitäten

Angeborene (primäre) Mitochondriopathien (Fortsetzung)

Primäre Mitochondriopathien	Klinische Symptome
Myoklonus-Epilepsie mit Ragged Red Fasern (MERF); → Defekt der mitochondrialen Komplexe I und IV	Myoklonale Epilepsie, schwere Erkrankung des Gehirns mit fortschreitendem geistigen Abbau (Demenz), Muskelschwäche mit einem typischen Bild in der Histologie, neurosensorische Taubheit
MELAS-Syndrom → Defekt der mitochondrialen Komplexe I und IV	Mitochondriale Enzephalomyopathie (Hirn-/Muskelstörung), Lactatazidose, schlaganfallähnliche Episoden, Kleinwuchs, häufig auch Migräne und Diabetes mellitus.
Ophthalmoplegia progressiva externa (CPEO)	Neuroophthalmologische Erkrankung mit progredienter Lähmung aller äußeren Augenmuskeln und herabhängenden Augenlidern (Ptosis), Retinitis pigmentosa (Netzhautdegeneration mit Zerstörung der Photorezeptoren)
Ophthalmoplegia plus (CPEO plus)	Lähmung der äußeren Augenmuskeln, Muskelschwäche, Wachstumsstörungen, Diabetes mellitus, Polyneuropathie, Demenz, Pigmentretinopathie (fließender Übergang zum KSS)
Leigh-Syndrom → etwa 70 % Defekt der mitochondrialen Komplexe I und IV, weitere 15–20 % auch Mangel an Pyruvat-Dehydrogenase (PDH), auch Coenzym-Q ₁₀ -Defizienz	Subakute nekrotisierende Enzephalomyelopathie, neben geistigem Zurückbleiben und Verlust erworbener Fähigkeiten, allgemeine Muskelschwäche, Ataxie, Hirnstammschädigung (→ Augenbewegungs-, Atem- und Schluckstörungen), Krankheit kann sich nach banalen Infekten akut verschlechtern

Muskelschmerzen bei Belastung, CK-Erhöhung, Muskelfaserzerfall (Rhabdomyolyse) mit dunkel gefärbtem Urin und Risiko der Nierenschädigung. Weitere: Erblindung (Retinopathie), Neuropathien, Diabetes mellitus und Kardiomyopathie.

Mitochondriopathien können viele Organsysteme betreffen, vor allem solche mit einem hohen Energie- und Sauerstoffumsatz, wie das Gehirn, das Herz, die Muskulatur und die Sinnesorgane. Für die ATP-Synthese verbrauchen Mitochondrien über 90% des zellulären Sauerstoffs. 0,5% bis 5% davon werden im Rahmen der Atmungskettenphosphorylierung in Superoxidanion-Radikale ($\bullet\text{O}_2^-$) umgewandelt (\rightarrow altersabhängige Zunahme). Bemerkenswert ist, dass die mitochondriale DNA (mtDNA) im Gegensatz zur nukleären DNA deutlich weniger effektive Reparaturmechanismen besitzt und daher besonders vulnerabel ist für oxidative Schäden. Von radikalinduzierten Mutationen sind vor allem der Komplex I (NADH-Dehydrogenase) und der Komplex IV (Cytochrom-c-Oxidase) betroffen, da diese überwiegend von der mtDNA codiert werden.

Die Entwicklung sekundärer mtDNA-Mutationen und Mitochondriopathien wird durch verschiedene Faktoren begünstigt: Unzureichende mitochondriale DNA-Reparaturmechanismen, asymmetrische Replikation der mitochondrialen DNA, Störungen der Elektronentransportkette sowie alterbedingte Abnahme der ATP-Produktion und Zunahme der ROS-/NOS-Belastung. Mit dem Alter nimmt auch der Anteil der durch Punktmutation oder Deletion veränderten mtDNA in verschiedenen Geweben zu. Mitochondriale Schäden spielen bei der Pathogenese zahlreicher Erkrankungen eine Rolle: Demenz vom Alzheimer-Typ, Diabetes mellitus, chronisches Müdigkeitssyndrom (CMS), Fibromyalgie, kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz), nichtalkoholische Hepatitis, Krebs, Makuladegeneration (AMD), Migräne, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Schizophrenie, etc.

Die mitochondriale Medizin versucht durch den labordiagnostisch validierten Einsatz (z. B. nitrosativer Stress) von mitotropen Mikronährstoffen primäre und sekundäre Mitochondriopathien zu lindern.

Arzneimittel und mitochondriale Toxizität

Verschiedene Arzneimittel können toxische Effekte auf die Mitochondrienfunktion ausüben. Dies gilt insbesondere für Antibiotika, Antidiabetika (z. B. Metformin, Glitazone), antiretrovirale Virustatika (z. B. Didanosin, Zidovudin), Zytostatika (z. B. Anthrazykline) und Statine.

Die **nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren** (NRTI) sind Prodrugs, die nach Aufnahme in die Körperzellen zum Triphosphat phosphoryliert (aktiviert) werden und die reverse Transkriptase des HI-Virus

Mitotrope Mikronährstoffe und Mitochondriopathien

Mikronährstoff	Empfohlene Tagesdosierung (p. o.)
α -Liponsäure	600–2400 mg (initial auch i. v.)
Coenzym Q ₁₀ (Ubichinol/Ubichinon)	200–1000 mg (z. B. 3 × 100 mg/d)
L-Carnitin	2000–6000 mg (z. B. 3 × 1000 mg/d, p. o., auch langsam i. v.), bevorzugt Acetyl-L-Carnitin
Benfotiamin (lipidlösliches Vitamin B ₁)	300–900 mg (z. B. 3 × 150 mg/d)
Riboflavin (Vitamin B ₂)	50–400 mg
Niacinamid (Vitamin B ₃)	500–3000 mg
Vitamin B ₁₂	1–6 mg
Folsäure (5-Methyl-THF)	0,4–1 mg
Magnesium (z. B. als Orotat)	200–900 mg
Taurin	1000–4000 mg
Kreatin	1000–5000 mg
Omega-3-FS (EPA, DHA)	1000–2000 mg
Vitamin C	1000–3000 mg (z. B. 3 × 1000 mg/d)
Vitamin E (Tocopherole/-rienole)	500–1000 I. E.
Vitamin A	2000–10 000 I. E.
Vitamin D	1000–2000 I. E.
Vitamin K	0,1–40 mg

hemmen. Die NRTI-Triphosphate können jedoch nicht nur die Reverse Transkriptase inhibieren, sondern auch die sogenannte DNA-Polymerase- γ . Diese Polymerase ist für die Replikation der mitochondrialen DNA (mtDNA) essenziell. Die Inhibition der Polymerase- γ durch NRTI führt zu einer weitgehenden Depletion der mitochondrialen DNA (mtDNA) und damit zu einer Einschränkung der oxidativen Phosphorylierung und der zellulären ATP-Synthese (Atmungskettendefekt). Die mitochondriale To-

xizität des Zidovudins (AZT) dürfte primär auf der oxidativen Schädigung der mitochondrialen DNA durch Peroxide und Glutathion-Depletion beruhen. Das aktive Triphosphat des AZT interagiert nur wenig mit der Polymerase- γ . Allerdings kann ein Teil des oral aufgenommenen Zidovudins in einigen Zellen in Stavudin (D4T) umgewandelt werden.

Anthrazykline sind tetrazyklische Antibiotika, die häufig in der Therapie von Mammakarzinomen, Sarkomen, Hodgkin'scher Krankheit und bei akuter Leukämie eingesetzt werden. Die klinisch eingesetzten Anthrazykline (z. B. Doxorubicin, Epirubicin) sind redoxzyklisierende Anthrachinone, die durch das Flavocoenzym NADPH-Cytochrom-P450-Reduktase zum Anthrazyklin-Semichinon-Radikal reduziert werden. Das nach Ein-Elektronen-Reduktion entstandene Semichinon kann ein Elektron, das nach Zwei-Elektronen-Reduktion entstandene Dihydrochinon kann zwei Elektronen auf molekularen Sauerstoff übertragen, sodass Superoxidation-Radikale ($\bullet\text{O}_2^-$) und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) entstehen. H_2O_2 ist besonders gefährlich aufgrund seiner Reaktion mit Eisen, die zu den hochgenotoxischen Hydroxyl-Radikalen ($\bullet\text{OH}$) führt (Fenton-Reaktion). Ein weiterer Weg der Radikalgenese erfolgt über die Bildung von Anthrazyklin- Fe^{3+} -Komplexen. Dies sind starke Oxidanzien mit der Fähigkeit der direkten Lipidperoxidation ohne die Anwesenheit von freien Sauerstoffspezies. Anthrazyklin- Fe^{3+} -Komplexe haben eine hohe Affinität zum Phospholipid Cardiolipin, das in der inneren Membran des mitochondrialen und sarkoplasmatischen Retikulums vorkommt. Aufgrund seines hohen Gehalts an ungesättigten Fettsäuren ist es sehr oxidationsempfindlich. Die Cardiolipin-Oxidation führt zu Störungen von Komplex I und zu Cytochrom-C-Verlusten. Cardiolipin ist zudem ein wichtiger Faktor für die optimale Funktion der mitochondrialen Atmungskette und der Adeninnukleotid-Translokase (ANT). Die Adeninnukleotid-Translokase ermöglicht den Austausch von Matrix-ATP gegen cytosolisches ADP. Die Bindung an Cardiolipin und die damit verbundenen Störungen der mitochondrialen Atmungskette (z. B. Kreatinkinase) scheinen wesentlich zur kardiotoxischen Wirkung der Anthrazykline beizutragen. Die Prämedikation mit L-Carnitin vor einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie kann das kardiotoxische Risiko verringern.

Das Nebenwirkungsprofil der **Statine** beinhaltet neben gastrointestinalen Beschwerden vor allem Störungen der Skelettmuskelfunktion, die physiologisch eng mit dem Coenzym- Q_{10} -Status und dem mitochondrialen

Manifestationsorte mitochondrialer Toxizität

Manifestationsort	Merkmal
Skelettmuskel	Mitochondriale Myopathie, belastungsabhängige Skelettmuskelschwäche
Peripheres Nervensystem, untere Extremitäten	Distal symmetrische Polyneuropathie
Herzmuskel	Kardiomyopathie
Pankreas	Pankreatitis
Leber	Vermehrte Fetteinlagerung (Steatose), Hepatitis
Niere	Mitochondriale Tubulustoxizität (z. B. Tenofovir)
Fettgewebe	Lipoatrophie (ausgeprägter Verlust an subkutanem Fettgewebe), Lipodystrophie (metabolische und morphologische Veränderungen): Dyslipidämie mit Hypercholesterinämie, Triglyceridämie und niedrigem HDL-Cholesterin sowie periphere und hepatische Insulinresistenz

Energiestoffwechsel assoziiert ist. Zu den typischen Symptomen zählen Müdigkeit, Schwäche, Muskelschmerzen (vor allem bei körperlicher Aktivität) und Myopathien. Ein biochemisch und pharmakologisch plausibler Erklärungsansatz könnte dabei die statininduzierte mitochondriale Dysfunktion als Folge der Coenzym- Q_{10} -Depletion spielen. Eine aktuelle Meta-Analyse von 13 randomisierten Studien mit 91 140 Teilnehmern weist darüber hinaus auf eine 9% erhöhte Risiko für Diabetes mellitus unter einer Statintherapie hin, insbesondere bei älteren Personen (Lancet, 2010).

Mitotrope Mikronährstoffe, die aufgrund ihrer zentralen Stellung im mitochondrialen Energiestoffwechsel protektive Eigenschaften gegen metabolische Störungen der Zelle besitzen können die mitochondriale Toxizität (z. B. Neuropathien, Lactatazidose) von Arzneimitteln verringern