AKOM

NATURHEILKUNDLICH.
ALTERNATIV.
INTEGRATIV.

06
2020

IHR FACHMAGAZIN FÜR ANGEWANDTE KOMPLEMENTÄRMEDIZIN

Omega-3-Fettsäuren

Integrative Krebstherapie

Versuch einer Standortbestimmung

Energiemedizin

Pioniere der Naturheilkunde

AKOM.media GmbH • Rüdesheimer Str. 40 • 65239 Hochheim • www.akom.media • service@akom.media • Jahrgang 5 • ISSN 2367-3745

Mitochondrientherapie

Integrative Krebstherapie | Mikronährstoffe zur Unterstützung des Energiestoffwechsels

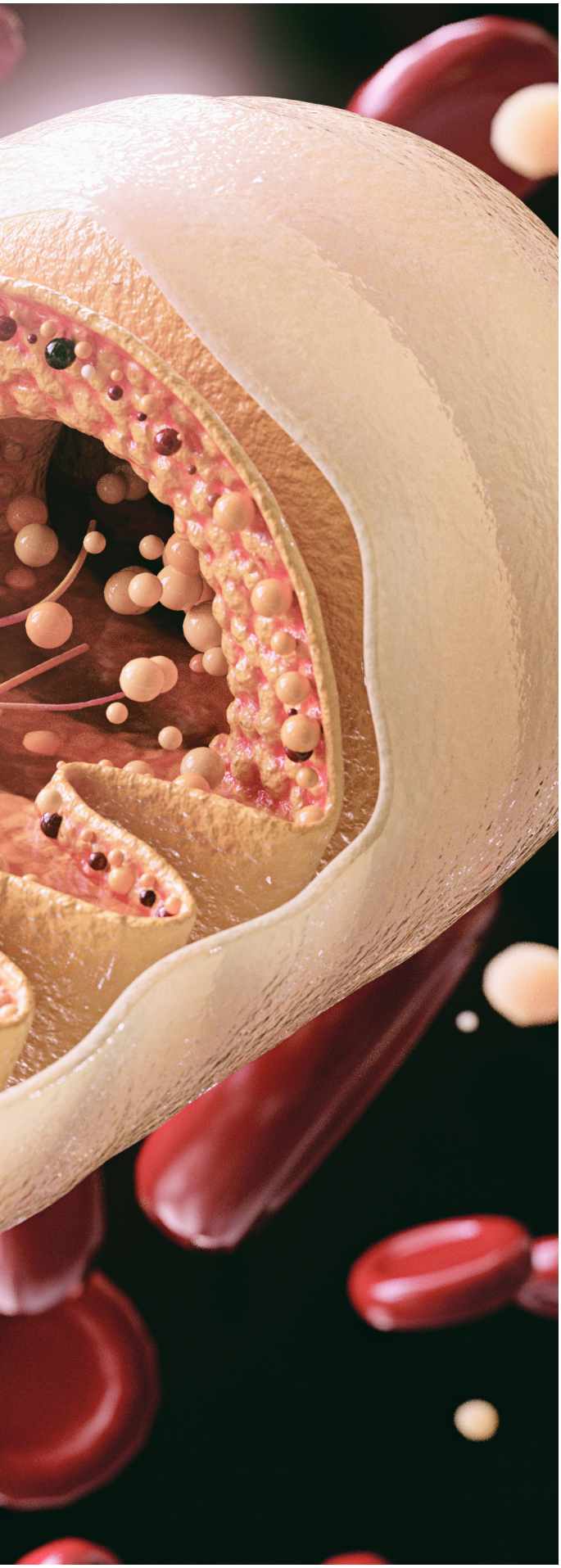
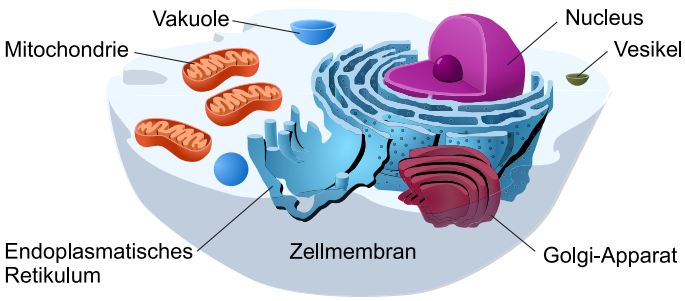


Foto: ©crevis - stock.adobe.com

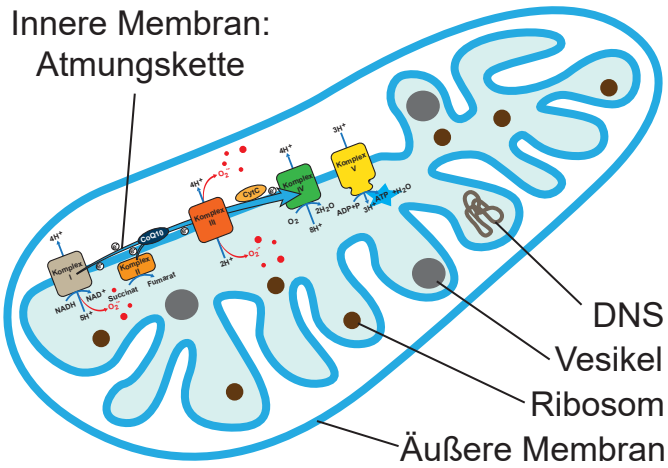
Philipp Gebhardt

Vor etwa drei Milliarden Jahren entwickelten sich auf der Erde Mikroorganismen, die eine neue Form der Photosynthese nutzten, bei der Sauerstoff als Abfallprodukt entsteht. Der gebildete Sauerstoff wurde anfangs in der Oxidation von Stoffen wie gelöstem Eisen vollständig gebunden. Die sog. „Große Sauerstoffkatastrophe" vor etwa 2,4 Milliarden Jahren war der Zeitpunkt, zu dem das Fe2+ weitgehend oxidiert war. Der gebildete Sauerstoff begann sich nun im Meerwasser und in der Atmosphäre anzureichern. Man nimmt heute an, dass der steigende Sauerstoffgehalt einen großen Teil der obligat anaeroben Organismen auslöschte, die zu dieser Zeit den Planeten bevölkerten. Sauerstoff ist mit dem Leben obligat anaerober Organismen nicht vereinbar, da nicht an O_2 angepasste Lebewesen im Zuge ihres Stoffwechsels tödliche Mengen an Sauerstoffradikalen bilden. Der steigende Sauerstoffgehalt ermöglichte gleichzeitig die Entstehung höherentwickelter Lebewesen, die die Vorteile ihrer neuen Umgebung nutzten.

Mitochondrien sind Zellorganellen (Abb. 1), in denen die oxidative Phosphorylierung, die Energiegewinnung unter Sauerstoffverbrauch, stattfindet. Die Anzahl der Mitochondrien pro Zelle liegt typischerweise bei einer Größenordnung von 1.000 bis 2.000, bei einem Volumenanteil von etwa 25%. Während durch anaerobe Gärung 2 Mol ATP je Mol Glucose gewonnen werden können, ermöglicht die aerobe Energiegewinnung über die in den Mitochondrien lokalisierte Atmungskette (Abb. 2) 36 Mol ATP je Mol Glucose.



1 Mitochondrien sind rundliche Gebilde im Inneren der Zellen („Zellorganellen").



2 Die innere Mitochondrienmembran trägt die Atmungskette (Abb. 3)

Wissenswert

Mitochondrien sind Zellorganellen, die in unseren Zellen für vielfältige Stoffwechselfunktionen verantwortlich sind. In ihrer Rolle als „Kraftwerke der Zelle" erzeugen sie dabei 90% der Energie unseres Körpers in Form von ATP. Daneben stellen sie eine zentrale Drehscheibe verschiedener anaboler und kataboler Prozesse dar. Als Ort der oxidativen Phosphorylierung, der Energieerzeugung unter Sauerstoffverbrauch, entstehen in ihnen größere Mengen an Sauerstoffradikalen, die durch antioxidative Schutzenzyme und Antioxidantien neutralisiert werden. Aufgrund ihrer zentralen Funktion sind Mitochondrien in die Pathogenese verschiedener Erkrankungen involviert. Die Mitochondrientherapie eröffnet in diesem Zusammenhang neue Therapiemöglichkeiten.

Aufgrund der hohen Effizienz der oxidativen Phosphorylierung werden etwa 90% der Energie des Organismus in den Mitochondrien gebildet. Da ATP nicht in nennenswerten Mengen gespeichert werden kann, muss es in den Zellen ständig aus ADP regeneriert werden. Der tägliche Umsatz an ATP liegt dabei im Bereich des Körpergewichts eines Menschen. Daneben stellen Mitochondrien eine zentrale Drehscheibe des Stoffwechsels dar. Sie sind von essentieller Bedeutung für den Aminosäurestoffwechsel, die Aufrechterhaltung der Calcium-Homöostase und die Bildung von Porphyrinen, die für Cytochrome und Hämbasierte Proteine benötigt werden.

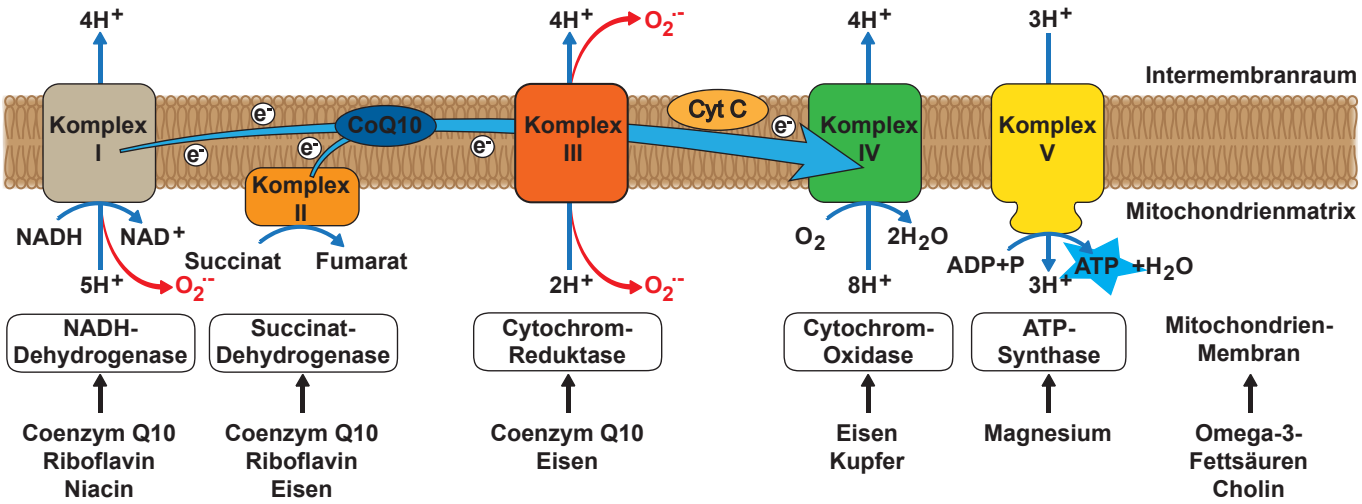
Mitochondrien besitzen ein eigenes Genom, das aufgrund des einfachen Aufbaus vergleichsweise empfindlich gegenüber Umwelteinflüssen ist.

Gendefekte der Mitochondrien führen zu Mitochondriopathien, bei denen es durch fehlerhafte Atmungskettenproteine zur verstärkten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) kommt, die wiederum weitere Genomschäden verursachen können. Angeborene mitochondriale Gendefekte führen zu Erkrankungen, die sich bereits in jungen Jahren manifestieren. Den weitaus größeren Teil mitochondrialer Erkrankungen stellen jedoch erworbene, sogenannte sekundäre Mitochondriopathien dar. Eine wesentliche Beteiligung einer mitochondrialen Schädigung ist dabei unter anderem bei Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Amyotrophe Lateralsklerose, Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs nachweisbar. Die Erkenntnis, dass mitochondriale Funktionsstörungen im Lauf des Lebens erworben werden können und eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese verschiedener Erkrankungen spielen, geht auf den schwedischen Mediziner Rolf Luft zurück, der 1994 den ersten Artikel über Mitochondriale Medizin verfasste [1].

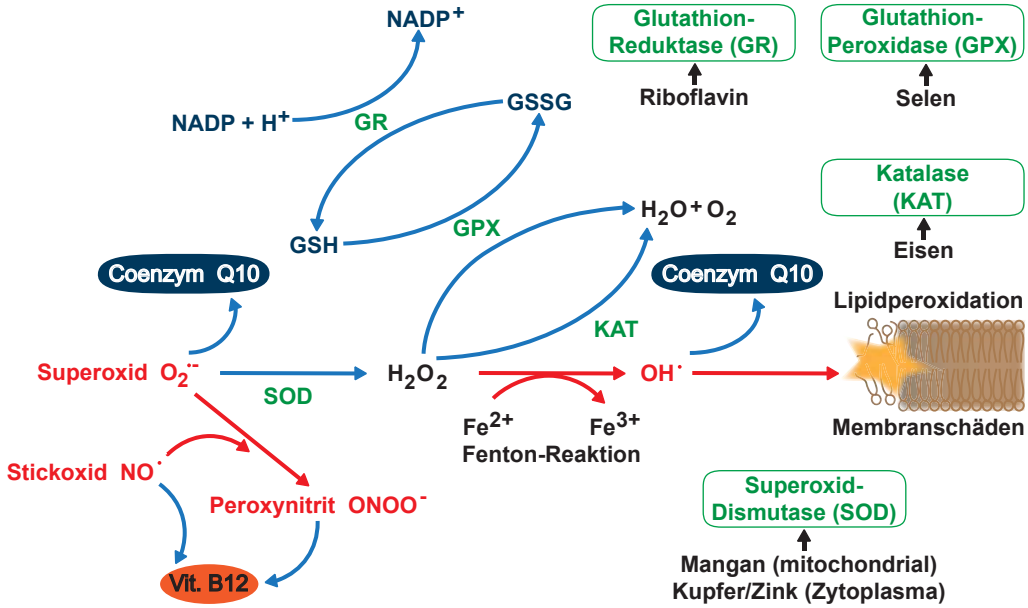
Mitochondrien wurden lange Zeit lediglich als Kraftwerke der Zelle betrachtet. Durch die Weiterentwicklung molekularbiologischer Untersuchungsmethoden konnten jedoch immer weitere Aspekte ihrer Bedeutung für den Organismus aufgezeigt werden.

So sind Mitochondrien etwa in der Lage, miteinander zu kommunizieren, die Genexpression des Zellkerns zu beeinflussen („Mito-Nuclear Cross Talk" [2]), synaptische Signaltransmissionsprozesse zu modulieren sowie über Signalmoleküle auf onkogene und inflammatorische Prozesse Einfluss zu nehmen.

Während das Interesse der Forschung im Bereich des Zellkerns nach der vollständigen Entschlüsselung des menschlichen Genoms wieder abgenommen hat, steigt das Wachstum wissenschaftlicher Publikationen zum Thema Mitochondrien seit den 1980er-Jahren kontinuierlich an [3]. Das zunehmende Wissen im Zusammenhang mit bioenergetischen Aspekten eröffnet dabei neue Möglichkeiten, sowohl für Diagnostik und Therapie als auch für den Bereich der Prävention.



3 Atmungskette und Cofaktoren. Bei der oxidativen Phosphorylierung werden Elektronen von Komplex I und II der Atmungskette auf Coenzym Q10 übertragen, das diese auf Komplex III und über Cytochrom C letztendlich auf Komplex IV überträgt. Die Elektronen werden dabei auf ein niedrigeres Energielevel gebracht und die freiwerdende Energie dazu genutzt, Protonen durch die Membran zu pumpen, um einen elektrochemischen Gradienten aufzubauen. An Komplex IV werden die Elektronen auf Sauerstoff übertragen, um unter Protonenverbrauch Wasser zu bilden. Der Protonenüberschuss auf der Membraninnenseite wird an Komplex V abgebaut. Das hier lokalisierte Enzym ATP-Synthase nutzt die Energie des Protonenflusses, um ATP aus ADP und Phosphor zu regenerieren. Vor allem an Komplex I und III können Elektronen jedoch auch auf Sauerstoff übertragen werden, wodurch Superoxidradikale entstehen. Schätzungen zufolge liegt die Superoxidbildung im Bereich von 2% des Sauerstoffumsatzes der oxidativen Phosphorylierung. Für die Funktion der Atmungskette sind verschiedene Cofaktoren nötig, die in ausreichenden Mengen vorhanden sein müssen.



4 Antioxidative Schutzmechanismen und benötigte Cofaktoren. Das als Nebenprodukt oxidativer Stoffwechselprozesse entstehende Superoxid wird durch SOD zu Peroxid dismutiert und durch die Enzyme Katalase bzw. Glutathionperoxidase zu Wasser und Sauerstoff abgebaut. Die Regeneration des Redox-Puffers Glutathion (GSH) wird dabei durch das Riboflavin-abhängige Enzym Glutathion-Reduktase (GR) katalysiert. Superoxid kann mit Stickoxid zu Peroxynitrit reagieren. Cobalamin (Vit. B12) kann sowohl Stickoxid- als auch Peroxinitrit-Radikale abfangen. Unter der Anwesenheit von Eisen können aus Peroxid (H2O2) Hydroxylradikale (OH) entstehen, die besonders Lipidstrukturen von mitochondrialen sowie zellulären Membranen schädigen können. Daneben induzieren Radikale Schäden an Atmungskettenproteinen, was zur Freisetzung enthaltener Eisen-Ionen führen kann. Aufgrund seines lipophilen Charakters lagert sich Coenzym Q10 in Membranstrukturen ein. In den Mitochondrien fungiert es dabei als Elektronenüberträger zwischen Komplex I, II und III. Coenzym Q10 ist gleichzeitig ein potentes Antioxidans, das Radikale direkt an ihrem Entstehungsort unschädlich machen kann.

Philipp Gebhardt

nach einem naturwissenschaftlichen Studium und zwölf Jahren Berufserfahrung in der Lebensmittel- und Pharmaindustrie, davon mehr als fünf Jahre in der Entwicklung von Nahrungsergänzungsmitteln, gründete er sein eigenes Unternehmen, das sich auf Produkte für die Unterstützung und den Schutz der Mitochondrien, der „Kraftwerke der Zelle", spezialisiert hat.

Kontakt: p.gebhardt@mitotherapie.de

Erworbene Mitochondrienfunktionsstörungen

Als Ort der Energieerzeugung unter Sauerstoffverbrauch entstehen in den Mitochondrien bedeutende Mengen an Sauerstoffradikalen. Die Entstehung von Superoxidradikalen (O2-) durch Übertragung von Elektronen auf Sauerstoff liegt bei gesunden Mitochondrien im Bereich von zwei Prozent des umgesetzten Sauerstoffs. Verschiedene antioxidative Mechanismen sorgen für die Entgiftung der Sauerstoffradikale. Wenn jedoch die Radikalbildung die antioxidativen Kapazitäten übersteigt, können Schäden an Atmungskettenenzymen zu einer sich weiter verstärkenden Radikalbildung führen, sodass ein sich selbst verstärkender Krisenzustand entsteht.

Wissenswert

Der schweizerisch-deutsche Anatom und Physiologe Rudolf Albert von Kölliker beschrieb 1857 rundliche Gebilde entlang der quergestreiften Muskulatur, die später als Mitochondrien (griechisch: mitos = Faden, chondros = Korn) bezeichnet wurden. Der deutsche Pathologe und Histologe Richard Altmann führte den Ursprung der Zellorganellen 1898 auf Bakterien zurück, die im Zuge des Evolutionsprozesses eine Endosymbiose mit einer anderen Zelle eingegangen waren. Der britische Chemiker Peter Dennis Mitchell (1920-1992) veröffentlichte 1961 seine Hypothese der chemiosmotischen Kopplung, für die er 1978 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet wurde. Mitchell erkannte, dass durch die in den Mitochondrien lokalisierte Atmungskette ein elektrochemisches Potential aufgebaut wird, indem Elektronen und Protonen über eine isolierende Membran gepumpt werden. Die benötigten Ladungsträger werden dabei durch den oxidativen Abbau der vom Organismus aufgenommenen Nährstoffe gewonnen. Der entstehende Protonengradient liefert schließlich die Energie für die Phosphorylierung von ADP zu ATP, das den universellen Energieträger der Zelle darstellt.

Superoxid reagiert mit dem kontinuierlich im Stoffwechsel entstehenden Stickoxid (•NO) zu Peroxynitrit ($ONOO^-$), welches eine lange Halbwertszeit besitzt und das antioxidative Schutzenzym Superoxiddismutase (SOD) inaktivieren kann [4]. Eine durch nitrosativen Stress verursachte Mitochondrienfunktionsstörung wird als ein auslösender Faktor neurodegenerativer Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson angesehen [5]. Daneben sind auch Autismus-Spektrum-Störungen mit Mitochondriendefekten assoziiert, die mit einer erhöhten Stickoxidradikalbildung einhergehen [6].

Neben Pflanzenschutzmitteln [7] und anderen Umweltgiften können ebenfalls verschiedene Medikamente [8] entsprechende Mitochondrienschäden induzieren. Eine mitochondriale Schädigung kann darüber hinaus auch auf dem Boden von Virusinfektionen entstehen [9].

Für ihre Funktion sind die Mitochondrien auf die Verfügbarkeit essentieller Nährstoffe angewiesen. Ein Mangel an mitochondrialen Cofaktoren kann ebenfalls Mitochondrienschäden bzw. eine erhöhte oxidative Belastung zur Folge haben [10].

Die Rolle von Mikronährstoffen im Energiestoffwechsel

Für den Energiestoffwechsel werden verschiedene Cofaktoren benötigt, die die Funktion der Mitochondrien unterstützen und therapeutisch zumeist in höherer Dosierung eingesetzt werden. Für die Energiegewinnung aus Kohlenhydraten stellt Thiamin (Vitamin B1) einen essentiellen Cofaktor dar. Die Supplementation von Thiamin hat vor allem bei Glucose-assoziierten Stoffwechselstörungen einen hohen Stellenwert. Demnach kann eine Thiamin-Supplementation das Voranschreiten einer Hyperglykämie hin zu einem Diabetes mellitus Typ 2 verzögern [11].
Als Cofaktor der Atmungskette ist Riboflavin (B2) von entscheidender Bedeutung für die Energiegewinnung aus Nährstoffen. Zudem wird es für die Funktion der Glutathion-Reduktase benötigt, die oxidiertes Glutathion regenerieren kann. Durch die Supplementation von Riboflavin konnte ein günstiger Einfluss auf die Pathogenese verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen aufgezeigt werden [10].

Der Atmungskettencofaktor Niacin (B3) spielt in Form seiner Metaboliten NAD und NADP eine Schlüsselrolle für Oxidations- und Reduktionsreaktionen in Zellen.

Neben der Energiegewinnung aus Nährstoffen wird Pyridoxin (B6) für fast 100 enzymatische Reaktionen benötigt und ist in diesem Zusammenhang besonders für den Protein- und Aminosäurestoffwechsel von Bedeutung.

Cobalamin (B12) ist ein essentielles Vitamin für Methylierungsreaktionen und für die Energiegewinnung aus bestimmten Fett- und Aminosäuren. Daneben trägt es zur Neutralisation von Stickstoffradikalen bei.

Magnesium bildet einen Cofaktor für mehr als 300 enzymatische Reaktionen. Es spielt eine Schlüsselrolle bei der Regenera-

Glossar	
Adenosindiphosphat (ADP	Diphosphat des Adenosins. Es entsteht bei der Hydrolyse von ATP
Adenosintriphosphat (ATP)	Universeller und unmittelbar verfügbarer Energieträger der Zelle
Atmungskette	Elektronentransportkette des aeroben Energiestoffwechsels
Carboxylase	Enzym, das Kohlendioxyd als COOH-Gruppe in Substrate einbauen kann
Mitochondriopathie	Mitochondrienfunktionsstörung
Oxidative Phosphorylierung	Energiegewinnung unter Sauerstoffverbrauch
Prosthetische Gruppe	mit dem Eiweißanteil fest verbundene, nicht eiweißartige Gruppe eines Enzyms
Superoxiddismutase (SOD)	Enzym, das an der Entgiftung von Sauerstoffradikalen beteiligt ist
Zellorganellen	Spezielle Kompartimente innerhalb einer Zelle

tion von ATP aus ADP. Es konnte gezeigt werden, dass sich reversibel geschädigte Mitochondrien durch Magnesium reaktivieren lassen.

Kupfer stellt einen essentiellen Cofaktor der Cytochromoxidase (Atmungskettenkomplex 4) dar. In antioxidativen Schutzenzymen wird es für die Neutralisation von Sauerstoffradikalen benötigt.
Eisen ist essentiell für die Funktion von Porphyrinen, die als Häm-Proteine den Sauerstofftransport im Blut ermöglichen sowie im Bereich der Atmungskette für Enzymfunktionen benötigt werden.

Mangan stellt einen Cofaktor für verschiedene Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels dar. Als Schlüsselatom der mitochondrialen Superoxiddismutase ist es von besonderer Bedeutung für den Abbau des in den Mitochondrien entstehenden Superoxids.

Zink ist ein Bestandteil von mehr als 100 Enzymen, von denen einige in den Energiestoffwechsel involviert sind. Im Enzym Kupfer/Zink-SOD spielt es eine Rolle beim Abbau von Superoxid außerhalb der Mitochondrien.

Im Schilddrüsenstoffwechsel wird die Aktivierung der Schilddrüsenhormone durch die selenabhängigen Iodothyronin-Deiodinasen (DIO) gesteuert. In antioxidativen Enzymsystemen (Glutathionperoxidasen) wirkt Selen als Cofaktor bei der Neutralisation reaktiver Sauerstoffradikale (ROS). Eine adäquate Selenversorgung kann die Entstehung neuer Blutgefäße (Angiogenese), die Immunfunktion sowie die Wundheilung begünstigen.

In der Atmungskette fungiert Coenzym Q10 als Elektronenüberträger zwischen Atmungskettenkomplexen (Abb. 3). Daneben stellt es ein wichtiges, lipophiles Antioxidans dar, das sowohl Peroxid- als auch Hydroxylradikale neutralisieren kann (Abb. 4). Die körpereigene Bildung des Coenzyms nimmt mit zunehmendem Alter ab. Auch die Einnahme von Statinen kann die körpereigene Coenzym Q10-Bildung beeinflussen. Statine hemmen das Enzym HMG-CoA-Reduktase und inhibieren so die Bildung der Mevalonsäure, die neben Cholesterin auch eine Vorstufe für die Coenzym Q10-Synthese darstellt. Als häufigste, statinassoziierte Nebenwirkung treten Muskelschmerzen auf, die jedoch durch eine Coenzym Q10-Supplementation gemildert werden können. In einer Studie (2016) mit 135 Patienten mit Muskel- und Gelenkschmerzen unter Statintherapie zeigte sich nach der Gabe von täglich 100 mg Coenzym Q10 bei 55% eine komplette sowie bei 31% eine teilweise Schmerzremission. Bei den verbleibenden 19 Teilnehmern konnte die Schmerzursache degenerativen Gelenkerkrankungen zugeordnet werden, sodass dabei ein Coenzym Q10-Mangel nicht als primäre Ursache angesehen wurde [12].

In einer Risikobewertung (2006) wurden orale Tagesdosen von bis zu 1.200 mg Coenzym Q10 als sicher angesehen. Demnach wurden auch bei Tagesdosen von 3.000 mg keine schädlichen Effekte beobachtet [13]. Coenzym Q10 kommt in zwei Formen vor. Das weiße bis leicht gelbliche Ubiquinol oxidiert an der Luft zu dem orangefarbenen Ubiquinon. Ubiquinol stellt die reduzierte, bioaktive Form des Coenzyms dar. Ubiquinol zeichnet sich zudem dadurch aus, dass es eine höhere Bioverfügbarkeit aufweist. Aufgrund seiner Rolle im Energiestoffwechsel bietet sich eine Coenzym Q10-Supplementation bei verschiedenen Erkrankungen an, die mit einer verminderten Energiebildung bzw. einer erhöhten oxidativen Belastung einhergehen.

AKOM

Mehr zum Thema

[1] Luft, R. Proceedings of the National Academy of Sciences, 91(19), 8731-8738 (1994)
[2] Herst, P. M., et al., Frontiers in Endocrinology, 8 (2017)
[3] Picard, M., et al., Mitochondrion, 30, 105-116 (2016)
[4] Liaudet, L., et al., Frontiers in bioscience: a journal and virtual library, 14, 4809 (2009)
[5] Gu, Z., et al., Molecular neurobiology, 41(2-3), 55-72 (2010)
[6] Rossignol, D. A., et asl., Molecular psychiatry, 17(3), 290-314 (2012)
[7] Chen, T. et al. Int. J. Mol. Sci. 2017, 18(12), 2507 (2017)
[8] Dykens, J. A., et al., Drug discovery today, 12(17), 777-785 (2007)
[9] Wnęk, M., et al., Acta neuropathologica, 132(3), 433-451 (2016)
[10] Udhayabanu, T., et al., Journal of clinical medicine, 6(5), 52 (2007)
[11] Shahmiri, F. A., et al., European journal of nutrition, 52(7), 1821-1824 (2013)
[12] Kiesewetter, H. Deutsches Ärzteblatt International, 113(19), 344 (2016)
[13] Hathcock, J. N., et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology, 45(3), 282-288 (2006)