

DR. SC. MED. BODO KUKLINSKI

Mitochondrien



arkana

Dr. sc. med. Bodo Kuklinski

Mitochondrien

Symptome, Diagnose und Therapie



Der Autor präsentiert in diesem Buch seine Patientenbeobachtungen und Therapieerfahrungen. Bei den in diesem Buch vorgestellten Therapiemaßnahmen handelt es sich um Beispiele, die Anstoß für neue Therapiemöglichkeiten bieten sollen. Die Therapie von Erkrankungen über das Stoffwechselgeschehen gehört in die Hände von erfahrenen und biochemisch gut ausgebildeten Ärzt:innen und Heilpraktiker:innen, die die Behandlungsverläufe individuell über Kontrollen und Anpassungen an die Fortschritte der Patient:innen optimieren können.

Autor und Verlag übernehmen trotz sorgfältiger Recherche und Beobachtung keine rechtliche Verantwortung für etwaige Folgen (Personen-, Sach- oder Vermögensschäden) aus der Anwendung oder Weiterentwicklung der in diesem Buch geschilderten Therapiemaßnahmen. Jeder Therapeut und Patient ist gehalten, eigenverantwortlich und angemessen mit dem hier geschilderten Wissen umzugehen.

Der Verlag behält sich die Verwertung der urheberrechtlich geschützten Inhalte dieses Werkes für Zwecke des Text- und Data-Minings nach § 44 b UrhG ausdrücklich vor.
Jegliche unbefugte Nutzung ist hiermit ausgeschlossen.



Penguin Random House Verlagsgruppe FSC® N001967

2. Auflage

Deutsche Ausgabe Januar 2024

Copyright © 2015 der Originalausgabe: Aurum in Kamphausen Media GmbH, Bielefeld

Copyright © 2024 dieser Ausgabe: Arkana, München,
in der Penguin Random House Verlagsgruppe GmbH,

Neumarkter Str. 28, 81673 München

Projektleitung: Anne Petersen

Lektorat: Dr. Anja Schemionek

Umschlag und Satz: Sabine Schiche, ad department

Druck und Bindung: Alföldi Nyomda Zrt., Debrecen

Printed in Hungary

ISBN 978-3-442-34567-0

www.arkana-verlag.de

Vorwort	7
Behandelt in einem der besten Gesundheitssysteme der Welt ...?! 12	
Kapitel 1 Worum es geht: Mitochondrien.....	18
1.1 Mt-Stoffwechsel	24
1.1.1 Pyruvat-Decarboxylierung	25
1.1.2 Citratzyklus	27
1.1.3 Atmungskette und oxidative Phosphorylierung (OxPhos-Reaktion)	30
1.1.4 β-Oxidation der Fettsäuren	39
1.1.5 Glukoneogenese	43
1.1.6 Ketonkörpersynthese und -abbau	46
1.1.7 Harnstoffzyklus	48
1.1.8 Apoptose (= programmierte Zelltod)	50
1.1.9 Ein kurzer Überblick über weitere Stoffwechselwege in den Mt	51
1.1.10 Bedeutende Stoffwechselwege außerhalb der Mt	52
1.2 Mt-Schutzsysteme – oxidativer und nitrosativer Stress und die Folgen	57
1.3 Symptome der Sekundären Mitochondriopathie (= mt-Zytopathie)	92
Kapitel 2 Die Diagnostik sekundärer Mitochondriopathien	108
2.1 Anamnese	108
2.2 Laboruntersuchungen	111
2.2.1 Kohlenhydratverwertung	111
2.2.2 ATP-Bildung und -Transport	114
2.2.3 Oxidativer Stress	115
2.2.4 Nitrosativer Stress	117
2.2.5 Mt-Beurteilung	121
2.2.6 Spurenelemente	122
2.2.7 Mineralstoffe	123
2.2.8 Vitamine	124
2.2.9 Weitere Untersuchungen	129
Kapitel 3 Therapie der sekundären Mitochondriopathien	135
3.1 Ernährungsumstellung	135
3.1.1 Welche Lebensmittel?	138
3.1.2 Die Kunst des Essens: das Spätstück	139
3.1.3 Hungern ist Therapie	141

3.2 Körperliche Aktivitäten	150
3.3 Stressreduktion.....	153
3.4 Der gute Nachschlaf	156
3.5 Reduktion exogener mitotroper Belastungen	158
3.6 Mikronährstoffe.....	165
3.6.1 Erste Etappe der Mikronährstofftherapie: Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamin D	167
3.6.2 Zweite Etappe der Mikronährstofftherapie: Unterstützung der PDH	178
3.6.3 Dritte Etappe der Mikronährstofftherapie: Senkung des nitrosativen und oxidativen Stresses	181
3.6.4 Vierte Etappe der Nährstofftherapie: Omega-3-Fettsäuren.....	197
3.6.5 Weitere Mikronährstoffe	200
3.6.6 Weitere Optionen der Mt-Therapie	206
Kapitel 4 Mt-Therapie spezieller Erkrankungen.....	209
4.1 Adipositas, Übergewicht, Diabetes Typ 2 und Metabolisches Syndrom inkl. Chronische Hypoglykämie	209
4.2 Atmungstrakt	234
4.3 Augen	240
4.4 Bewegungsapparat	245
4.5 Chronic fatigue syndrom (CFS), Multiple Chemikalien- Sensitivität (MCS) und Fibromyalgie (FMS)	253
4.6 Haut	289
4.7 Herz und Gefäße	291
4.8 Krebs	306
4.9 Nerven, Gehirn, Psyche und Neurodegeneration	322
4.10 Schwangerschaft und Geburt	412
4.11 Stress, Erschöpfung und Burn-out	415
4.12 Urogenitaltrakt	417
4.13 Verdauungstrakt	419
Kapitel 5 Schlussworte	434
Abkürzungsverzeichnis	439
Literaturverzeichnis	443
Sachregister.....	494

Vorwort

Der Medizinstudent absolviert in seinen ersten Studienjahren naturwissenschaftliche Disziplinen, u. a. Biophysik und -chemie. Sie sind wichtig für das Verständnis, wie bei Körpertemperaturen von 37°C milliardenfach Reaktionen fernab vom thermodynamischen Gleichgewicht ablaufen können. Enzyme, die Katalysatoren für chemische Abläufe, benötigen Vitamine, Spurenelemente, Elektrolyte u. a. Mikronährstoffe, um optimal zu funktionieren. Manche chemischen Abläufe liefern außerdem die Energie für biophysikalische Prozesse wie Aufrechterhaltung von Membranpotenzialen, Oszillationen, Konversionen elektromagnetischer in chemische Energien und umgekehrt.

Bis zum Physikum lernt der Student den Zitronensäurezyklus und die Sauerstoffatmung in den Mitochondrien (= OxPhos-Reaktion), die β -Oxidation der Fettsäuren, die Zuckerbildung (Glukoneogenese) usw. Er lernt sie aber völlig abstrakt, büffelt Formeln und Stoffwechselabläufe, losgelöst von Zusammenhängen mit Erkrankungen. Zwangsläufig fliegt das Biochemie-Lehrbuch nach bestandenem Examen mit Widerwillen und Erleichterung in die hinterste Ecke. Und dort bleibt es liegen. Fragten wir Medizinstudenten und Ärzte in Österreich und in Deutschland, bestätigten sie ihr mangelhaftes biochemisches Wissen. Nach dem Physikum beginnt ja erst die „eigentliche, echte Medizinausbildung“ – die Krankheitslehre und die Pharmakotherapie. Darauf wartet der angehende Arzt sehnstüchig. Das ist die Medizin, die er betreiben will!

In der Krankheitslehre wird der Mensch dann in einzelne Organe zergliedert. Darauf bauen sich die Lehrinhalte auf. Es sind Krankheiten der Augen, der Haut, der Lunge, des Herzens, des Verdauungstraktes, des Urogenitaltraktes, des Bewegungsapparates, des Nervensystems usw. Jeder Spezialist behandelt sein Organ, vergessend, dass der Mensch eine Einheit aller Organsysteme darstellt. Doch ein chronisch krankes Organ entwickelt

sich nur in einem Organismus, in dem biochemisch etwas schiefläuft. Aber für andere Organe ist ja der andere Spezialist zuständig. Flugs wird dann der Überweisungsschein ausgestellt.

Die Pharmakotherapie tut ein Übriges. Der Arzt lernt von der Pieke an, seine Patienten mit Medikamenten zu behandeln. Niemand bringt ihm bei, welche Stoffwechselabläufe nicht funktionieren, welche Maßnahmen er ergreifen könnte, um das, was vom Gesunden abweicht, wieder in die richtigen Bahnen zu lenken. Solche echten Ursachen werden in der Medizin viel zu selten gesucht. Stattdessen behandelt der Arzt mit Medikamenten meist nur die Symptome einer Krankheit! Er behandelt sogenannte Surrogatparameter mit Medikamenten, die stets Nebenwirkungen auslösen. Es sind für den Körper Fremdstoffe (Xenobiotika), die abgebaut und ausgeschieden werden müssen, den Körper also zusätzlich belasten.

Der Kardiologe senkt den Blutdruck und reduziert Herzrhythmusstörungen. Gegen erhöhtes Cholesterin setzt er Cholesterinsynthesehemmer ein. Der Blutzucker wird vom Hausarzt durch Antidiabetika gesenkt. Gegen Migräne, Gelenk-, Kopfschmerzen oder Depressionen wirken Schmerzmittel und Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Der Rheumatologe freut sich über die gute Wirkung von Antirheumatika, der Hautarzt über die effektive Ekzembeseitung durch Cortison, der Gastroenterologe über das Verschwinden des Sodbrennens durch Protonenpumpenhemmer oder Salzsäureantagonisten. So hat jedes Fachgebiet seine speziellen Pharmaka. Nach den wahren, biochemischen Ursachen für die Störungen wird nicht gesucht – sie wirken jedoch trotz Medikamentenbehandlung weiter!

Als Beispiel betrachten wir hier einen Kardiologen. Er wird bei hohen Blutdrucklagen, Herzrhythmusstörungen oder Tachykardien nach Herzmuskelkrankungen oder Verengungen der Herzkranzgefäße suchen. Dass dahinter eine erhöhte Sympathikusaktivität z. B. infolge einer Genickgelenksinstabilität stecken kann, liegt außerhalb seines Fachgebietes. Findet er bei seinen Untersuchungen keine Ursache, wird symptomatisch therapiert, oder der Patient wird an einen Psychiater überwiesen. Dass Kalium-, Magnesium- oder Coenzym-Q10-Defizite auslösend sein

können, bleibt unbeachtet. Falls der Kardiologe an diese Möglichkeiten denkt, analysiert er Kalium und Magnesium im Serum, nicht wissend, dass diese Werte irreführend sind. Die beiden Elektrolyte kommen überwiegend intrazellulär vor, daher sind nur intrazelluläre Analysen aussagekräftig. Finden sich im Serum schon pathologisch niedrige Werte, dann erst recht intrazellulär. Dann aber ist auch höchste Gefahr im Verzug.

Noch geringer ist das Wissen über mitochondriale Störungen. Die Ärzte verstehen hierunter angeborene schwere Mitochondriopathien. Sie können mit Erblindung, Muskel- und Nervenlähmungen ab Kindheit oder Jugendalter einhergehen. Häufig führen sie schon vor dem dritten Lebensjahrzehnt zum Tod der Betroffenen. Die Ursachen der Erkrankungen liegen in Genmutationen der mitochondrialen Gene. Sie werden in verschiedenen Syndromen wie MELAS, LEIGH, MERRF u. Ä. erfasst. Die Diagnostik und Therapien laufen in spezialisierten, neurologischen und pädiatrischen Kliniken ab. Wissenschaftliche Publikationen über Mitochondriopathien befassen sich mit diesen mütterlich-vererbten Formen. Laufend werden neue Erkenntnisse publiziert. Leider bestehen jedoch nach wie vor viele Unklarheiten über die Funktionsabläufe in Mitochondrien.

Dass mitochondriale Funktionsstörungen darüber hinaus Auslöser für zahlreiche chronische Erkrankungen sind, ist den meisten Ärzten vollkommen unbekannt. Sie haben es nicht gelernt. Dabei sind die Wartezimmer voll mit diesen Patienten! Es sind nicht die oben genannten klassischen, primären Mitochondriopathien, sondern behandelbare ererbte oder erworbene Formen, sekundäre Mitochondriopathien. In ihrer Entdeckung und Behandlung liegt die Chance eines Paradigmenwechsels in der Medizin – nicht mehr und nicht weniger!

Den heutigen Ärzten kann man ihr defizitäres Wissen nicht vorwerfen. Stellen wir unsere Resultate auf ärztlichen Kongressen vor, ist das Erstaunen der zuhörenden Mediziner über unsere kausale Diagnostik und Therapie groß. Viele sind interessiert. Doch leider hören wir immer wieder resignierende Kommentare wie „Ihre Darlegungen sind interessant, aber wir haben das nicht gelernt“ oder: „Uns fehlt die Zeit, uns damit zu

beschäftigen“ oder auch: „Die Krankenkassen zahlen diese Diagnostik und Therapie nicht“. Die Konsequenz? In der Praxis läuft es weiter wie gehabt: Multisystem-Erkrankte sind bei diversen Fachärzten in Behandlung und jeder therapiert „seine“ fachspezifische Ebene. Letztendlich endet dies in der Verabreichung viel zu vieler unterschiedlicher Medikamente (Polypragmasie), die die Patienten schädigt, ineffektiv und sehr teuer ist, die Chronizität der Multiorganschädigung nicht beseitigt und sogar neue Erkrankungen induziert, die wiederum medikamentös behandelt werden. Denn viele Medikamente schädigen oder stören direkt oder indirekt die Mitochondrienfunktion. Bei Polypragmasie sind Interaktionen zwischen den Medikamenten nicht mehr überschaubar und in den meisten Fällen unbekannt.

Fall...

Fall Frau W., geb. 1952

Frau W. stellte sich 2007 bei uns vor. Sie war adipös, litt unter Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, Cholesterin- und Triglyceridämie (Metabolisches Syndrom), Fibromyalgien (FMS), chronischem Müdigkeitssyndrom (CFS) und vertrug stärkere Gerüche nicht mehr. Von diversen Ärzten erhielt sie 18 verschiedene Medikamente: Metformin, Modafinil, L-Thyroxin, Ramipril, Fibrat, Indometacin, Calcitriol, Spironolacton, Domperidon, Simvastatin, Allopurinol, Torasemid, Paracodin, Pankreatin, Miconazol, Salbutamol, Carvedilol, Retinal, Retinopalmitat und Hypromellose.

Unsere Diagnostik ergab mitochondriale Funktionsstörungen, Muskelerkrankungen, Nerven- und Gliazellschäden, sensible, periphere symmetrische Polyneuropathie, Hemmung der Mitochondrien-Funktion und eine Erschöpfung der Vitamin B₁₂-Reserven, die metabolische Störungen erzeugt. Die Patientin war also ein „Mitochonder“. Unsere Behandlung führte zur Besserung aller Symptome. Anschließend brauchte Frau W. keines der oben genannten Medikamente mehr.

Aus unserer Sicht steigt die Zahl der interessierten Ärzte und Heilberufler stetig. Sie merken, dass die Mitochondrien-Medizin von der symptomatischen zur kausalen Medizin hinführt, die den Menschen als Einheit bewertet. Sie schafft Erfolgserlebnisse für Patienten und Ärzte. Bei Akut-erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenentzündung, Blutdruckanstiege u. v. a. sind Medikamente lebensrettend und notwendig.

Bei chronischen Erkrankungen lindern und bessern sie lediglich die Surrogatparameter, die für die eigentlichen Erkrankungsursachen keine Relevanz haben.

Die aktuelle, evidenzbasierte Medizin wird die Mitochondrien-Medizin in absehbarer Zeit einbeziehen müssen. Damit werden die finanziellen Kosten des Gesundheitswesens sinken und für die Gesellschaft tragbar werden. Voraussetzung ist jedoch eine praxisorientierte, biochemische Aus- und Weiterbildung der Ärzte und anderer Heilberufe. Sie müssen die Bedeutung der Spuren- und Mengenelemente, Vitamine und Mikronährstoffe kennen. Nur damit beherrschen sie die Klaviatur in der Behandlung Abertausender „Mitochondre“ in ihren Praxen.

*„Nichts ist stärker als eine Idee,
deren Zeit gekommen ist.“* (V. Hugo)

Behandelt in einem der besten Gesundheitssysteme der Welt...?!

Fall

Fall Frau P., geb. 1939

Frau P. stellte sich 2004 bei uns vor. Die Anamnese ergab:

Vorschulalter	rezidivierende Otitis media
Schulzeit	oft krank, häufig Fieber, Tinnitus, Menarche 17. Lebensjahr, Nasennebenhöhlenentzündungen, schwere Arbeit auf Bauernhof, kälteempfindliche Harnblase
Beruf	Friseurin
Partus	24. und 27. Lebensjahr, regelrecht
ab 35. Lebensjahr (1974)	
ZNS	chronische Müdigkeit, hohes Schlafbedürfnis
Schlaf	Ein-, Durchschlafstörungen, Nykturie dreimal, Angst-, Albträume, nächtliche Attacken: Herzjagen, Schwitzen, mehrmals pro Nacht, Parästhesien, Taubheit der Finger
Morgensymptome	Benommenheit, Anlaufzeit 1 Stunde, Nacken-, Occipitalschmerzen mit Ausstrahlung in die Augen, Augenrötung, geplatzte Konjunktivalgefäß, Niesen, Schneuzen, Schmerzen: Finger-, Knie-, Sprung-, Schulter-, Ellenbogengelenke, Steifigkeit
Tagessymptome	Karenz ↓, Esszwang zweistündig, auch nachts, Schluckstörungen, Essen und Reden → Bissverletzungen, Treppab unsicher, HWS-Drehen: Occipitalschmerzen, Radfahren: Occipitalschmerzen, Pollakisurien, Stolper-, Anstoßneigung, Ausfallschritte, schnelle Bildfolgen: Schwindel, nicht erfassbare Kopfschmerzen täglich, „wahnsinnig“, Ethanol-Intoleranz, Attacken täglich: Herzjagen, Schwitzen, Erschöpfung, Blässe, Erschöpfung nach ½ Stunde Hausarbeit, Gier nach Schokolade: täglich, geringe Schwitzneigung, stets kalte Füße
Nervensystem	

Extreme Empfindlichkeiten	
Licht	Augenschmerzen
Zugluft	Niesen, Glieder-, Rachenschmerzen
Lärm	Geschirr, Musik, Kinder, Papierknistern, Apfel essen, Schnee fegen, Hunde bellen, mehr als zwei Stimmen, Weckerticken
Stress	Arztbesuche, Familienbesuch
Schreckhaftigkeit	jedes Geräusch, Tür-, Telefonklingeln
Gedächtnis	Vergessen durch Ablenkung
Ängste	Fahrstuhl, Höhen, Telefonzelle
Sprache	weitschweifig, Wortfindung
Ohren	Tinnitus, Stress steigert, Hintergrundgeräusche: kein Verstehen, schaltet auf Durchzug, stichartige Schmerzen
Nase	Tropfnase, trockene Schleimhaut, Nasenbluten links > rechts, Riechen: gesteigerte Empfindlichkeit
Augen	hohe Licht- und Blendempfindlichkeit, Augenrötung, Konjunktivalblutung, Trockenheit, Augentropfen, Glaukom seit 2001, Irritation durch schnelle Bilder, Visus inkonstant, Brille passt, passt mal nicht (braucht vier verschiedene Brillenstärken)
Mundhöhle	Gingivitis, Kiefersperre, jahrelang extreme Zahnschmerzen im Unterkiefer, Zähne extrahiert, waren gesund, Schmerzen unverändert, kalte Getränke: Stirnkopfschmerz, Pharyngitis
Schilddrüse	kalte Knoten, 1988 Strumektomie
Immunsystem	seit > 15 Jahren kein Fieber, bei Erschöpfung Frieren, Frösteln, Herpes zoster 1975, Pollinose seit 1976
Haut	Alopecie, Nägel: weiße Flecken, Zitrusfrüchte: Ekzem
Herzkreislauf	Stress-Stenokardien, jahrelang Hypotonie, dann Hypertonie, Tachykardie- Attacken nachts, tags, Linkslage induziert Herzdruck
Mammae	Mastodynie
Verdauungsorgane	Völlegefühl unter Stress, täglich massiv Meteorismus, Reizdarmsyndrom, Koliken, sehr hohes Cholesterin, hohe Triglyceride, Intoleranz: Fett, Zitrusfrüchte, Fruktose, Diabetes mellitus Typ II seit 1994
Harnorgane	kälteempfindliche Harnblase seit Kindheit
Gynäkologie	Dysmen-, Hypermenorrhoe ab 1974, Operation: Straffung Mutterbänder (1974)
Bewegungsapparat	HWS-Occipitalschmerzen, LWS-Sakralschmerzen verstärkt durch Stress, Kälte, längeres Liegen, Gelenkschmerzen: beide Schultern, beide Ellenbogen, Hände, Fingergelenke, Heberden-Arthrose seit 1984, Hüftgelenke rechts > links, Kniegelenke rechts > links, Sprunggelenke

- Dauerbehandlung seit 1975

Rheumatologie	Gastroenterologie
Orthopädie	Kardiologie
Gynäkologie	Neurologie
Dermatologie	Stomatologie
Psychiatrie	HNO
Diabetologie	Ophthalmologie
Allergologie	Hausarzt

- Medikamente vom

Kardiologen	ASS, Nitropräparate, β -Blocker, Vitamin E, CSE-Hemmer (Statin)
Ophthalmologen	Glaukom-Tropfen
Neurologen	Galantamin, Trimipramin, Lendormin
Hausarzt	Calcium, Magnesium, Diazepam, Migrätan
Gastroenterologen	Protonenpumpenhemmer
HNO	Panthenol-Tabletten, Imidin, Tonsilgon, Ohropase

- Unsere Befunde im März 2004

HWS-Traumata	Kindheit schwere Arbeit in Landwirtschaft, 1969: LWS-Fraktur, Sturz senkrecht auf Schiffsplanke, 1974 Vollnarkose, „Mutterbänder gestrafft“, Aussage der Patientin: „Ab 1974 begann alles.“
NO•-	
Exspirationsluft	837 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (< 200)
Cystathionin i. U.	624 $\mu\text{g}/0,1 \text{ g Crea}$. (< 580) = Vitamin-B6-Mangel
CrP	2,17 mg/l (< 5)
S-100	0,10 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Norm $< 0,07 \mu\text{g}/\text{l}$)

- Unsere Therapie ab 08. März 2004

Ernährung nach der LOGI-Kost und vor der Nachtruhe ein Spätstück (Vollkorn-Butterbrot o. Ä.)	
Vitamin B12	tgl. 1 Ampulle a 1.000 μg 7 Tage lang, dann 1x 1 pro Woche
Vitamin B2	250 mg/Tag
Coenzym Q10	2 x 60 mg/Tag
flüssig (Ubiquinol) Ginkgo biloba	3 x 40 mg/Tag
Vitamin C	2 x 500 mg/Tag
Vitamin-E-Komplex	1 Teelöffel Weizenkeimöl
Vitamin B6	100 mg/Tag
Omega-3-Polyenfettsäuren	3 x Hochseefisch pro Woche
Biotin	2,5 mg/Tag
Kraniosakrale Therapie	3 x

Resultate am 20.4.2004

- absolutes Wohlbefinden, Gelenkschmerzen „alle weg“, guter, erholsamer Schlaf, keine Kopfschmerzen mehr, Magen-, Darm-, Herzsymptome weg, Blutfette normal, Blutzucker normal, sensorische Empfindlichkeit gebessert, Tinnitus gebessert
- Die Patientin hat von sich aus ab Anfang April (nach drei Wochen) selbständig alle Medikamente außer den Mikronährstoffen abgesetzt und spritzt sich einmal pro Woche 1 Ampulle Vitamin B12 subkutan. Vitamin B2 und B6 wurden abgesetzt, stattdessen niedrig dosierter Vitamin-B-Komplex dreimal pro Woche, Coenzym Q10 30 mg/Tag.
- Die Patientin kommt allein zurecht und benötigt keine Ärzte mehr. Die Jahre von 1975 bis 2004 (36. bis 65. Lebensjahr) waren eine Qual, trotz (oder gerade wegen?) zahlreicher medizinischer Behandlungen.

Fall

Fall Herr B., geb. 1958

Herr B. ist Maschinenbauingenieur. Seine Mutter litt an Migräne. Auch bei ihm trat sie ab dem 31. Lebensjahr auf. Stress, Alkohol oder Wetterwechsel konnten sie auslösen. Medikamente nahm er nicht ein.

- 1997 erlitt er einen PKW-Unfall mit Halswirbelsäulen-Schleudertrauma. Hinterhaupts-, Nackenschmerzen klangen nach einigen Wochen ab. 1999 erlitt er einen zweiten PKW-Unfall mit HWS-Schleuderung. Ab dieser Zeit litt er öfter an Nackenschmerzen.
- Lästig waren jedoch die Herzjagensattacken, Blutdrucksteigerungen, Herzstolpern und erhöhter Ruhepuls, die nachts, lageabhängig und bei abrupten Kopfbewegungen auftraten (typische Symptome der Genickgelenksinstabilität).
- 2002 verordnete der Hausarzt einen β -Blocker und einen ACE-Hemmer. Sein Vorgehen war evidenzbasiert.
- An den Folgetagen traten Verwirrtheitszustände und zeitlich-örtliche Desorientierungen auf. Die Arbeitsaufgaben blieben unerledigt. Der Hausarzt setzte die Medikamente ab,
- Herr B. erholte sich und konnte wieder arbeiten. Bis zum Jahre 2008. Da auch weiterhin Herzattacken und Blutdruckkrisen auftraten, wurden 2008 erneut β -Blocker und zwei Antihypertonika verordnet. Innerhalb einer Woche kam es zu Black-outs mit Verlust des Kurz-, Langzeit- und Arbeitsgedächtnisses. Zu Hause irrte er umher und war zu keiner sinnvollen Tätigkeit fähig. Leseversuche scheiterten, selbst einfachste Rechenaufgaben konnte er nicht mehr lösen.

- Herr B. wurde wegen Demenz in eine Neurologische Universitätsklinik eingewiesen.
- Liquor-(Hirnwasser-)Untersuchungen ergaben folgende Resultate:

	Wert	Referenzbereich
Gesamt-Tau-Protein	531 pg/ml	< 450
Phosphat-Tau	117 pg/ml	< 61
A β 1-42	573 pg/ml	< 450
S100 β/β	2,1 μ g/l	< 0,07

- Das Tau-Eiweiß ist ein Strukturprotein, welches mit Tubulin zur Induktion von Mikrotubuli kopolymerisiert. Die Filamente zählen zum Cytoskelett. Die Überphosphorylierung des Tau-Proteins ist ebenso wie das erhöhte β -Amyloid ein Marker für Alzheimer-Demenz.
- Der hohe S-100-Spiegel (sogenanntes Hirnschrankenprotein) signalisierte Störungen und Schädigungen der Gliazellen. Diese machen etwa 80 % der Hirnmasse aus (weiße Hirnmasse). Die neurologische Diagnose lautete: Creutzfeldt-Jakob-Syndrom.
- Ein „Hammer“ für die Angehörigen – führt doch diese Erkrankung innerhalb von acht Monaten bis zu zwei Jahren mit totaler Demenz zum Tode. Als eine der Ursachen wird ja der Verzehr von Produkten BSE-kranker Rinder diskutiert. Eine Therapie gibt es nicht, die Prognose schien infaust. Die Ehefrau wollte sich mit der Diagnose nicht abfinden.
- Sie stellte uns ihren Ehemann vor. Folgende Befunde wurden ermittelt:

	gemessener Wert	Normwert
Pathologisch niedrig lagen:		
Vitamin D3	8 nmol/l	> 75 nmol/l
intrazelluläres ATP	0,62 μ M	> 2 μ M
intrazelluläres Kalium	- 24 %	
intrazelluläres Magnesium	- 14 %	
intrazelluläres Vitamin B1	- 30 %	
intrazelluläres Vitamin B6	- 24 %	
L-Carnitin	21,9 μ mol/l	24 – 51 μ mol/l
Serotonin	30 μ g/l	80 – 150 μ g/l
Pathologisch hoch lagen:		
NO (Stickstoffmonoxid in der Exspirationsluft)	400 μ g/m ³	< 100 μ g/m ³
Citrullin im Urin	454 μ mol/g Creatinin	< 100 μ mol/g Creatinin
Pyruvat im Blut	7,4 mg/l	< 5,8 mg/l
NSE im Blut	8,8 μ g/l	< 6,0 μ g/l
Nitrotyrosin im Blut	73,6 nmol/l	< 10,0 nmol/l

- Die Therapie bestand im Ausschleichen der β -Blocker. Unter HWS-Stabilisierung, Kalium-, Magnesium-Substitution sanken die sympathikotonen Blutdruckanstiege, sodass auch die Antihypertonika abgesetzt werden konnten. Zusätzlich verordneten wir folgende Mikronährstoffe pro Tag:

- Nikotinsäureamid 3 x 100 mg
 - Biotin 5 mg
 - α-Ketoglutarat 2 x 300 mg
 - Methylcobalamin 1.000 µg
 - Vitamin C 2 x 500 mg
 - Magnesiumcitrat 300 mg abends
 - Kaliumcitrat 300 mg abends
 - Coenzym Q10 reduziert (Ubiquinol): 150 mg
 - Vitamin D 4.000 IE
 - Omega-3-Fettsäuren: 1.000 mg
 - L-Carnitin 250 mg
- Vier Wochen nach Beginn der Behandlung waren Kurz-, Langzeit- und Arbeitsgedächtnis wieder da. Die Mikronährstoffdosierungen wurden reduziert.
- Der Oberarzt der Neurologischen Klinik äußerte: „Ich möchte wissen, was hier passiert ist“. Also – „nix mit Creutzfeldt-Jakob-Syndrom“.
- Sowohl die Anamnese als auch die von uns ermittelten Befunde belegten bei Herrn B. eine mitochondriale Funktionsstörung. Ihre Therapie war nur durch Mikronährstoffe, Vitamine und Mineralien möglich.
- Die neurologischen Analysen bestätigten lediglich die floriden Hirnschäden, die zur Demenz führen. Die wahre Ursache blieb seitens der Neurologie jedoch ungeklärt.
- Die im Zeitraffertempo abgelaufene Demenz des Herrn B. verdeutlicht, was hunderttausenden Senioren in Deutschland passiert und passieren kann, wenn auch meist in langsamerer Progredienz, falls stereotyp oben genannte Hochdruck-Medikamente verordnet werden – wie es leider viel zu oft geschieht.

Kapitel 1

Worum es geht: Mitochondrien

Wörter bzw. Wortteile wie Mitochondrien, mitochondrial etc. werden in diesem Buch konsequent mit Mt bzw. mt abgekürzt, um den Text nicht unnötig zu verlängern. Wir bitten um Ihr Verständnis.

Mitochondrien (Mt) werden schon im Schulunterricht als die Organellen vorgestellt, die für die Energieversorgung der Zellen verantwortlich sind. Das ist richtig, doch tatsächlich haben Mt noch weit mehr Aufgaben und damit eine noch größere Bedeutung für den Stoffwechsel der Zellen und Organe. Um den Mt-Stoffwechsel und Mt-Funktionsstörungen zu verstehen, sind Grundkenntnisse über deren Struktur und Funktionen erforderlich, die hier ansatzweise vorgestellt werden sollen [Literatur dazu: 1.1 bis 1.8 u. a.].

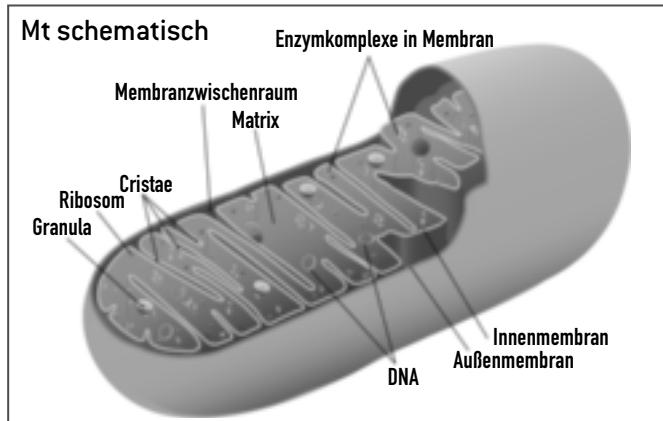
Mt sind ca. 2 bis 5 µm lang, ihr Durchmesser beträgt etwa 0,5 bis 2 µm. Je energiebedürftiger und stoffwechselaktiver ein Organ ist, desto größer ist die Mt-Anzahl in seinen Zellen. Thrombocyten enthalten je 2 bis 6, Nervenzellen etwa 10.000 und die Eizelle 2.000 bis mehrere 100.000 Mt.

Die sogenannte **Endosymbiontentheorie**, die inzwischen weitgehend anerkannt ist, besagt, dass Mt einst aerob lebende Bakterien waren, die vor ca. einer Milliarde Jahren durch Archebakterien aufgenommen wurden. Damit waren Letztere zu einer effizienteren Energiebildung fähig und konnten sich evolutionär besser durchsetzen. Aus dieser Verwandtschaft der Mitochondrien zu Bakterien erklärt sich z. B. die hohe Anfälligkeit der Mt für Antibiotika.

Die Mt des Herzmuskels machen ca. 36 % des Gesamt-Herzgewichtes aus. Reife Erythrozyten hingegen enthalten keine Mitochondrien.

Mt haben eine relativ glatte äußere und eine stark aufgefaltete innere Membran mit Einstülpungen (= Cristae). An und in der inneren Mt-Membran sind die meisten Enzyme des Mt-Stoffwechsels lokalisiert. Die Faltung der inneren Mt-Membran ergibt eine große

Funktionsfläche. Ein Gramm Lebergewebe enthält anhand der Cristae-Faltung eine Membran-Fläche von etwa 3 m^2 . Der menschliche Organismus besteht aus ca. 10^{16} Zellen. Bei mehreren Tausend Mt pro Zelle ergibt sich eine enorm große Oberfläche.



Der Innenraum der Mt wird als Matrix bezeichnet, der Raum zwischen den beiden Membranen als Intermembranraum. Da ständig Protonen (H^+ , erzeugen sinkenden, sauren pH-Wert) aus der Matrix durch die innere Mt-Membran in diesen Membranspalt gepumpt werden (s. Atmungskette), liegt in der Mt-Matrix der pH-Wert mit 8 im leicht alkalischen Bereich (H^+ -Verlust), im Membranspalt und im Cytosol dagegen etwa bei 7. Beide Räume weisen eine hohe Pufferkapazität auf (Phosphat, organische Säuren, Proteine), um ihre pH-Werte konstant zu halten.

Die äußere Mt-Membran ist in ihrem Aufbau der Membran einer Eukaryontenzelle sehr ähnlich. Sie ist gut durchlässig für kleinere Moleküle wie Zucker oder Ionen. Für gefaltete Proteine ist sie undurchlässig, enthält aber spezifische Transportkanäle (Porine) für bestimmte ungefaltete Proteine.

Der Intermembranraum zwischen äußerer und innerer Mt-Membran ist aufgrund der guten Durchlässigkeit der äußeren Membran für kleine Moleküle in seiner Zusammensetzung dem Cytosol ähnlich, die Protein-zusammensetzung weicht jedoch stark davon ab. Im Intermembranraum ist eine Adenylatkinase lokalisiert. Das Enzym wird bei unzureichender ATP-Bildung in den Mt aktiv und katalysiert die Reaktion von zwei

$\text{ADP} \rightleftharpoons \text{ATP} + \text{AMP}$, dabei muss ein ADP an Magnesium gebunden vorliegen. AMP geht dem Energiekreislauf jedoch verloren, es kann nicht mehr dorthin zurück.

Enzym	Cofaktoren	Ort
Adenylatkinase 2	Magnesium	Intermembranraum der Mt

Die **innere Mt-Membran** besteht zu 70 % aus Proteinen und zu 30 % aus den Phospholipiden Phosphatidylcholin (= Lecithin), -serin, -ethanolamin, Diphosphatidylglycerol (= Cardiolipin) und Phosphatidylinositol. Diese Phospholipide enthalten hohe Anteile an mehrfach ungesättigten Fettsäuren, z. B. Docosahexaensäure (DHA). Die Phospholipide und ihre Fettsäuren in den Membranen erfüllen wichtige strukturelle und funktionelle Aufgaben für die Mt.

Ungesättigte Fettsäuren reagieren empfindlich auf oxidative oder peroxidative Belastungen. Sie können z. B. toxische Lipidperoxide und Aldehyde [S. 64ff] bilden, die – einmal gezündet – im Dominoprinzip die gesamte Membranstruktur schädigen. Damit treten gravierende Schäden aller Stoffwechselwege auf, deren Enzyme an Membranen lokalisiert sind. Vor allem sinkt die Energiebildung aus der Nahrung, das heißt, die gegessenen Kalorien können nicht mehr verwertet werden, stattdessen werden sie abgelagert, die Folgen sind Übergewicht trotz Diäten und Energielosigkeit trotz ausreichender Kalorienzufuhr. Ähnlich empfindlich reagieren Membranen auch auf Tenside, wie sie in Geschirrspülmitteln, Fenster-, Glasreinigern und Waschmitteln vorkommen. Und deren Rückstände sind allgegenwärtig [S. 31]!

Die innere Mt-Membran ist nur für Wasser und Gase durchgängig. Alle anderen Substanzen werden über sogenannte Carrier- und Translokator-Proteine transportiert. Dabei unterscheidet man verschiedene Gruppen z. B.:

Carriergruppe/ Carrier der inneren Mt-Membran	Funktion Bedeutung für
elektrogene Carrier	
ATP/ADP-Translokase (AAC)	ADP-ATP-Austausch
Aspartat/Glutamat Carrier	Malat/Aspartat-Austausch
Glukoneogenese	Harnstoffzyklus
Thermogenin	Ausgleich H+-Gradient, Thermogenese im braunen Fett (s. S. 3?)
elektroneutrale Carrier, protonenkompensierte Carrier	
Phosphat/H ⁺	alle energieliefernden Schritte
Pyruvat C (Ketonkörper/H ⁺)	Glukoneogenese/ox. Decarboxylierung
Glutamat/H ⁺ -Carrier	Harnstoffzyklus der Leber
verzweigtkettige Aminosäuren	Skelett, Herzmuskel
elektronenneutrale Austausch-Carrier	
Ketoglutarat/Malat-Carrier	Glukoneogenese
Dicarboxylat/Phosphat-Carrier	Glukoneogenese und Harnstoffzyklus
Citrat/Malat-Carrier	Lipo- und Glukoneogenese
Ornithin/Citrullin-Carrier	Harnstoffzyklus
neutrale Carrier	
Carnitin-/Acylcarnitin-Carrier	β-Oxidation der Fettsäuren
Glutamin-Carrier	Glutaminabbau, Proteinbiosynthese

In der inneren Mt-Membran sitzt auch die Atmungskette, die für die Energiebildung verantwortlich ist. Sie läuft in vier Enzymkomplexen ab und wird durch einen Komplex V (Bildung von Adenosintriphosphat ATP) ergänzt. Die Komplexe liegen nicht getrennt, sondern zusammengelagert als Superkomplex vor. Nur in diesem sind sie stabil und funktionsfähig. Die getrennte Darstellung der Komplexe in unserer Abbildung und auch in Lehrbüchern o. Ä. dient nur der besseren Übersichtlichkeit, sie entspricht jedoch nicht den realen Bedingungen. Die Komplexe transportieren Elektronen durch die Membran und pumpen Protonen in den Intermembranraum. Dabei wird schrittweise Energie abgegeben und schließlich Wasserstoff auf Sauerstoff übertragen, Wasser entsteht.

Im Schulunterricht lernt man diesen Vorgang als Knallgasreaktion kennen, die laut, heftig und unter kräftiger Hitzeentwicklung stattfindet. In der Atmungskette wird diese Energie in kleine Energiemengen aufgeteilt und kann daher langsam und bei 37° C Körpertemperatur ablaufen.

Mt besitzen eine eigene zirkuläre **mt-DNA**, sowie eigene mt-RNA und mt-Ribosomen. Sie sind damit zur Proteinbiosynthese fähig. Jedoch entstehen nur 13 Proteine bei der mt-Synthese. Die anderen Mt-Proteine sind im Zellkern kodiert, werden in der Zelle gebildet und in die Mt importiert. Die mt-DNA hat keinen schützende Proteinbesatz (Histone) und keine „sinnlosen“ DNA-Abschnitte zwischen den Genteilen (Introns). Ihre Reparaturkapazität ist im Gegensatz zur Kern-DNA sehr gering. Mutationen treten deshalb im Mt-Genom 10- bis 20-fach häufiger auf als in der Zellkern-DNA. Alle klassischen (primären) Mitochondriopathien gehen auf solche Mt-Genomschäden zurück. Von den 13 mt-kodierten Proteinen sind allein schon 100 Punktmutationen bekannt, diese werden stets maternal vererbt. Die männliche Samenzelle enthält nur im Schwanzteil Mt. Bei der Befruchtung dringt dieser meist nicht in die Eizelle ein und geht verloren. Doch da das Mt vor allem Proteine enthält, die zellkern-kodiert und dann in Mt importiert werden, können Mt-Schäden auch von Vätern vererbt werden. Aufgrund dieser Besonderheit der fehlenden männlichen Mt war es möglich, den menschlichen Stammbau in die Vergangenheit zu verfolgen. Die Urmutter – die menschliche „Eva“ – stammt aus Ostafrika.

Es sind nicht nur die geerbten Mt-Genomschäden, die Probleme bereiten. Durch Einflüsse wie Gifte, Medikamente, Umweltnoxen, Stress u. a kommt es auch im Laufe des Lebens zu Schäden am Mt und seiner DNA. Treffen diese schädlichen Einflüsse junge Frauen vor Schwangerschaften, können bereits erworbene Schäden an den Mt an die nächste Generation weitergegeben werden. Wir werden im Laufe des Buches noch viel davon hören.

Jede mt-DNA enthält insgesamt 37 Gene. Jedes Gen besitzt glücklicherweise 2 bis 15 Kopien. Sind einige Kopien geschädigt, werden diese durch die übrigen kompensiert. Man nimmt an, dass erst bei einem Anteil von insgesamt 60 % geschädigter Kopien ein Schwellenwert erreicht wird, der sich in einer klinisch bemerkbaren, verminderten Energiebildung äußert.

20 % sind kompensierbar. Bei 40 % würden Betroffene eine Abnahme der Belastbarkeit allgemein, der Alkoholtoleranz, evtl. eine Gewichtszunahme bei unverändertem Kostregime u. a. Symptome spüren. 60 % Schäden in der mt-DNA gehen mit chronischer Müdigkeit (CFS, S. 253) einher. Die Energiereserven reichen dann nur noch für das Überleben und Funktionieren lebenswichtiger Organe aus. Der Mt-Metabolismus läuft auf Sparflamme, „nichts geht mehr“. Personen mit einem Mt-Schädigungsgrad von 40 bis 50 % leben gefährlich. Sie und ihr Arzt wissen es nicht. Psychostress, ex- und intensive Belastungen, Infektionen, Impfungen, Medikamenteneinnahme u. Ä. können schnell dazu führen, dass der Mt-Schwellenwert überschritten wird. Chronische Müdigkeit und Erschöpfung werden zu häufig als mangelnde Kondition fehlgedeutet.

Bewegung ist gut und wichtig. Wehe, wenn sie in Langlauf- und Marathonbelastungen umschlägt, die dann zur Überschreitung von Schwellenwerten führen. Mt-Genschäden, Immunsuppression und Apoptoseaktivierungen sind die Folgen [1.9 – 1.13]. Der Mensch braucht tägliche Muskelbelastungen, aber er ist kein Renntier!

Der Schädigungsgrad in Mt ist von Gewebe zu Gewebe und von Zelle zu Zelle unterschiedlich. Ein Oozyt kann 10.000 Mt-Gene und bis zu 100.000 Mt-Genkopien enthalten. Die eine Eizelle ist 100%ig gesund. Eine benachbarte kann schon 10 bis 20 % Schäden aufweisen. Es kann also rein zufällig ein gesundes oder ein mt-geschädigtes Kind geboren werden. Bei Myopathien können völlig gesunde Muskelbezirke neben mt-geschädigten vorkommen. Auch im Verlauf des Älterwerdens nehmen die Mt-Schäden zu. Begünstigt werden sie z. B. durch einseitige Ernährungsweisen, durch Xenobiotikabelastungen der Nahrungsmittel, der Atemluft, von Gegenständen des täglichen Bedarfs, Schlafdefizite u. Ä.

Bei den Mt-Genschäden existiert kein klarer Zusammenhang zwischen Geno- und Phänotyp. Unterschiedliche Gendefekte können zu ähnlichen Symptomen führen. Häufig lässt sich nur eine unspezifische Abnahme der ATP-Synthese nachweisen. Ob sie im eigenen Leben erworben oder ob sie ererbt wurde, kann man nur selten nachweisen. Mit abnehmender Mt-Leistung zeigt sich auch der „Januskopf“ der Mt: Sie produzieren gefährliche Sauerstoff- und Nitrogenradikale. Bei insuffizienter

Radikale-Abwehr werden Mt zu „Radikale-Kanonen“, die die Mt und ihre Zellen in Grund und Boden schießen können. Daraufhin freigesetzte proinflammatorische Cytokine und die Cytochrom-c-Freisetzung sind für die Zelle hoch gefährlich.

Mt teilen sich alle fünf bis zehn Tage. Veränderte und geschädigte Mt-Kopien vermehren sich dabei auch. Sie scheinen sogar einen gewissen Teilungsvorteil zu haben. Doch defekte Mt können glücklicherweise mit gesunden fusionieren. Pathologisch veränderte Genkopien werden dann abgespalten (fission) und verdaut (Mitophagie) [1.14]. In diesen Prozess sind zahlreiche hemmende und stimulierende Enzyme und Proteine eingebunden. Auslöser des Vorganges kann eine niedrige ATP-Bildung, eine zu starke Belastung mit Radikalen oder ein Absinken des Mt-Membranpotenzials sein. Die gesunden Mt-Anteile mit hohem Membranpotenzial fusionieren wieder mit anderen gesunden Mt. Letztendlich schützt die Mitophagie vor dem Zelltod und sichert eine hohe ATP-Produktion. Zusätzlich werden potenziell toxische Proteinaggregate beseitigt. Die Mitophagieaktivität sinkt jedoch mit steigendem Alter. In Gehirn, Myokard und in der Muskulatur wurde dies nachgewiesen. Die Mitophagie lässt sich aber in jedem Alter stimulieren, und zwar durch (moderate!) muskuläre Belastung und hypokalorische Ernährung.

1.1 Mt-Stoffwechsel

Folgende Stoffwechselwege laufen gesamt oder in Teilen in Mt ab:

Energieversorgung

Abbau von Pyruvat, Citratzyklus, Atmungskette und oxidative Phosphorylierung (OxPhos-Reaktion = ATP-Bildung), β -Oxidation der Fettsäuren, Beginn der Glukoneogenese, Ketonkörper-Bildung

Abbau und Entsorgung

Abbau von Keto-, und Aminosäuren sowie Teile des Harnstoff- und des Ammoniak-Abbaus

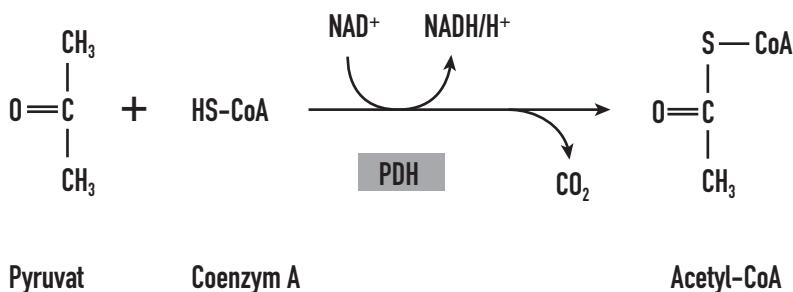
Bildung von Baumaterial u. a.

Bildung von Proteinanteilen der Atmungskette sowie von Bauelementen der inneren Membran (Cardiolipin, S. 43), Aminosäuren-Synthesen, Beginn der Steroidhormonsynthese, Ende der Cortisol- und Aldosteron-Synthesen sowie Beginn und Ende der Häm-Synthese sowie die Einleitung der Apoptose (programmierter Zelltod)

1.1.1 Pyruvat-Decarboxylierung

Pyruvat (Brenztraubensäure) entsteht als Endprodukt bei der Glykolyse (S. 52), dem wichtigsten Abbauweg der Glukose. Es kann aber auch aus Laktat (Milchsäure), Oxalacetat und anderen α -Ketosäuren hervorgehen. Im nächsten Schritt zum energiegewinnenden Abbau des Pyruvates wird es unter CO_2 -Abspaltung und Anlagerung eines Coenzyms A (CoA; s. Kasten) im Mt zu Acetyl-CoA oxidiert. Diese Umsetzung geschieht am Pyruvat-Dehydrogenasekomplex (PDH). Es ist ein Multienzymkomplex, der aus drei Untereinheiten (E_1 , E_2 , E_3) besteht, die jeweils mehrfach im Komplex vorkommen: im Kern 60 E_1 -Einheiten, die von 30 E_2 - und 6 E_3 -Dimeren umgeben sind. Darin befinden sich außerdem die Enzyme PDH-Kinase und PDH-Phosphatase. Die Kinase lagert Phosphat an die PDH an. Damit wird das Enzym inaktiv. Die PDH-Phosphatase spaltet Phosphat wieder ab und aktiviert damit erneut die PDH. Sie benötigt Magnesium als Cofaktor. Acetyl-CoA und NADH im Übermaß aktivieren die PDH-Kinase und hemmen damit den Abbau von Pyruvat, also die Zuckerverwertung.

Pyruvat-Decarboxylierung



Enzymkomplex PDH	Cofaktoren/Energie	Ort
E ₁ = Pyruvat-Dehydrogenase (PDH)	Vitamin B1	Mt-Matrix
E ₂ = Dihydroliponamid-Acetyl-Transferase	α-Liponsäure	Mt-Matrix
E ₃ = Dihydroliponamid-Dehydrogenase	α-Liponsäure, Vitamin B2 als FAD	Mt-Matrix
PDH-Kinase (PDK)		Mt-Matrix
PDH-Phosphatase (PDP)	Magnesium	Mt-Matrix

Mangelzustände der Cofaktoren hemmen den oxidativen Pyruvatabbau. Dann wird, wie auch unter anaeroben Bedingungen, Pyruvat zu Laktat reduziert. Pyruvat und/oder Laktat steigen im Blutserum an und werden über den Urin ausgeschieden, statt der Energiebildung zu dienen (Ausnahme: Laktat wird in der Leber energetisch genutzt). Die erhöhte Pyruvat- und/oder Laktatausscheidung kann diagnostisch genutzt werden. Gelenk-, Muskelschmerzen und massive Müdigkeit sind die klinischen Folgen.

Die Pyruvat-Dehydrogenase ist ein sehr empfindliches Enzym. Ihre Aktivitätsminderung geht mit Mt-Depletionen einher. Schon virale Infekte können zu ihrer Downregulation führen [1.14a - c].

Coenzym A (CoA) ist im Energiestoffwechsel von großer Bedeutung. Es wird aus Pantothenensäure (Vitamin B5), der Aminosäure Cystein und einer Adenosylgruppe gebildet, die über eine Schwefel-Brücke mit Essigsäure verbunden sind, eine sogenannte Thioesterbindung. Die SH-(Sulphydryl-)Gruppe ist entscheidend für seine Wirkung. Sie liegt am Pantotheinrest.

Enzyme Bildung Coenzym A		
Pantothenat-Kinase	ATP	Cytosol/Mt-Intermembranraum
Phosphopantothenat-Cystein-Ligase	ATP	Cytosol
Phosphopantethoyl-Cystein-Decarboxylase	Vitamin B2 als FMN	Cytosol
Pantothein-Phosphat-Adenylyl-Transferase	ATP	Cytosol außen auf Mt-Außenmembran
Dephospha-CoA-Kinase	ATP	Cytosol außen auf Mt-Außenmembran

Der wichtigste Ester des CoA ist Acetyl-CoA, die aktivierte Essigsäure. Sie stellt das Zentrum des Kohlenhydrat-, Fett- und Aminosäurenstoffwechsels dar. Folgende Reaktionen werden durch Acetyl-CoA katalysiert:

- ▶ Addition an Oxalacetat, es entsteht Citrat. Hiermit werden Fette, Kohlenhydrate und Aminosäuren in den Citratzyklus eingeschleust.
- ▶ Reaktion mit Cholin zu Acetylcholin (Nervenbotenstoff)
- ▶ Acetylierung von Xenobiotika wie Medikamente (Entgiftung)
- ▶ Bildung von Succinyl-CoA. Dieses entsteht aus der Decarboxylierung von α -Ketoglutarat. Succinyl-CoA und Glycin bilden α -Aminolävulinsäure als erstes Zwischenprodukt der Häm-Biosynthese. Ein Pantothenensäure-Mangel kann folglich auch eine Anämie und eine Mitochondriopathie auslösen.
- ▶ ATP-abhängige Kopplung von Fettsäuren an CoA. Es entsteht Acyl-CoA. Diese Reaktion ist der erste Schritt bei der β -Oxidation der Fettsäuren. Die dabei stattfindende Abtrennung von Acetylresten benötigt wiederum CoA.

1.1.2 Citratzyklus

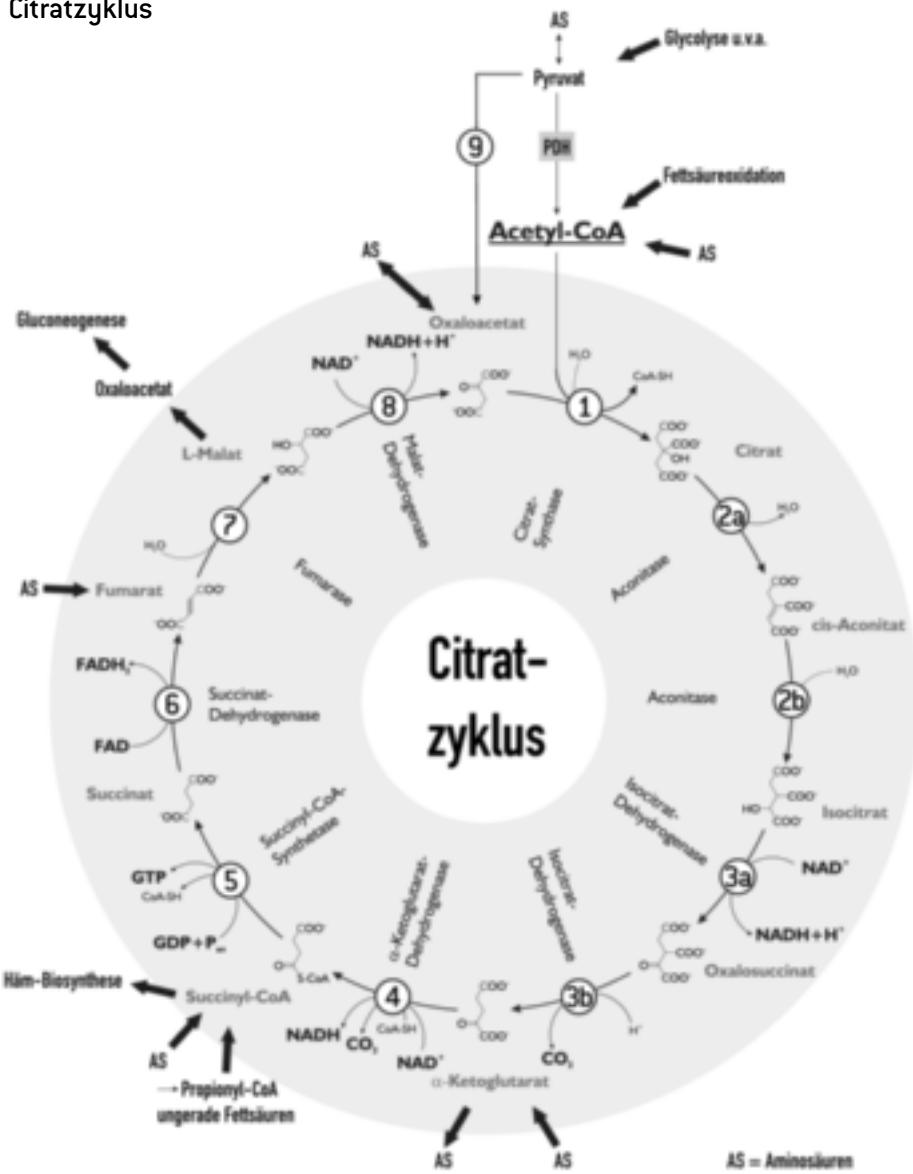
Der Citratzyklus nimmt im Stoffwechsel eine zentrale Stellung ein. Er erfüllt dabei gleich zwei Funktionen:

Erstens greift er als kataboler Stoffwechselweg das Acetyl-CoA auf, das beim Abbau von Kohlenhydraten (s. o.) und Fetten (s. u. β -Oxidation der Fettsäuren) entsteht und er nimmt die Kohlenstoff-Grundgerüste von Aminosäuren nach deren Abbau über verschiedene Metabolite in sich auf. Letztendlich baut er sie alle zu Kohlendioxid (CO_2) ab. Dabei gewinnt er Energie (als GTP = Guanosintriphosphat) und Protonen (H^+), die auf NAD (aus Vitamin B3) und FAD (aus Vitamin B2) übertragen werden. NADH_2 und FADH_2 fließen später in die Atmungskette (s. u.) ein.

Zweitens ist der Citratzyklus Bausteinlieferant für die Synthese von Fettsäuren, Porphyrinen (Häm), nicht essenzielle Aminosäuren und für die Glukoneogenese (s. u.) sowie die Glykogenbildung in der Leber und den Muskeln. Damit erfüllt er anabole Funktionen. Um diesen Abzug von Intermediaten aus dem Citratzyklus auszugleichen, finden sogenannte

anaplerotische Reaktionen statt (z. B. Bildung von Oxalacetat aus Pyruvat, CO_2 und Wasser unter Energieverbrauch durch die *Pyruvat-Carboxylase*, die als Cofaktoren Biotin und Mangan benötigt).

Citratzyklus



	Enzyme Citratzyklus	Cofaktoren	Ort
1	<i>Citratsynthase</i>		Matrix MT
2a/b	<i>Aconitase</i>	Eisen	Matrix MT
3a/b	<i>Isocitrat-Dehydrogenase</i>	Vitamin B3 als NAD, Mangan oder Magnesium	Matrix MT
Es gibt eine zweite Form des Enzyms im Cytosol (NADP-abhängig).			
4	<i>α-Ketoglutarat-Dehydrogenase</i>	Vitamin B1, B2, α-Liponsäure, CoA, NAD, Magnesium	Matrix MT
	Dieses Enzym ist nahezu identisch mit dem <i>Pyruvat-Dehydrogenase Komplex</i> (s.o.). Die Aktivität der <i>α-Ketoglutarat-Dehydrogenase</i> wird jedoch nicht durch Kinasen bzw. Phosphatierungen reguliert.		
5	<i>Succinyl-CoA-Synthetase</i>	GTP	Matrix MT
6	<i>Succinat-Dehydrogenase</i>	Eisen, Vitamin B2	Matrix MT
	Dieses Enzym ist gleichzeitig Bestandteil der Atmungskette (Komplex II s. u.)		
7	<i>Fumarase</i>		Matrix MT
8	<i>Malat-Dehydrogenase</i>		Matrix MT
9	<i>Pyruvat-Carboxylase</i>	ATP, Mangan, Biotin	Matrix MT

Bei Mängeln der benötigten Cofaktoren läuft der Citratzyklus nur schleppend ab. Die Energiebildung und die Lieferung von Bausubstanz ist folglich gehemmt.

Zur Einschleusung von glukogenen Aminosäuren in den Citratzyklus müssen diese in Pyruvat, Oxalacetat, α -Ketoglutarat, Succinyl-CoA oder Fumarat umgewandelt werden. Dazu werden als Cofaktoren benötigt: Vitamin B6 als aktives P5P (Transaminierung), Biotin, Magnesium, Cobalt, Mangan, Eisen und Vitamin B12. Bei Defiziten dieser Mikronährstoffe staut sich das Zwischenprodukt Propionyl-CoA auf. Beste hende Abbauwege (S. 41) reichen nicht aus.

Glukogene Aminosäuren sind Alanin, Arginin, Asparagin, Aspartat, Cystein, Glutamin, Glutamat, Glycin, Histidin, Isoleucin, Methionin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin. Der erste Schritt der Umsetzung ist immer die Abspaltung der Aminogruppe (Transaminierung). Nicht glukogene Aminosäuren sind Leucin und Lysin.

Durch dieses Überangebot entsteht Methylzitronensäure, die renal ausgeschieden wird und zur Diagnostik genutzt werden kann. Auch im Liquor finden sich bei Vitamin-B12-Mangel sehr hohe Methylzitronensäurekonzentrationen. Damit ist eine Demenzentwicklung vorprogrammiert [1.15].

1.1.3 Atmungskette und oxidative Phosphorylierung (OxPhos-Reaktion)

Aus dem Citratzyklus (und der β -Oxidation der Fettsäuren, s. u.) freigesetzter Wasserstoff bindet in der Mt-Matrix an die Wasserstoffträger NAD und FAD. Diese werden dadurch zu NADH_2 und FADH_2 und wandern so zur Atmungskette (s. u.) in der inneren Mt-Membran. Dort übertragen sie den Wasserstoff auf verschiedene Enzymkomplexe. Die H^+ -Protonen werden von den membrandurchspannenden Enzymkomplexen (genauer: an deren Eisen-Schwefel-Zentren) von ihren Elektronen getrennt und in den Intermembranraum transportiert. Die Elektronen nehmen eine Wanderung durch die innere Mt-Membran auf. Elektronen-Überträger zwischen den einzelnen Enzymkomplexen der Atmungskette sind Coenzym Q10 (s. u.) und Cytochrom c (mit Hämkerne, der zwischen Fe^{3+} und Fe^{2+} wechselt). Am Ende der Atmungskette werden sowohl die H^+ als auch die Elektronen auf Sauerstoff übertragen, es entsteht Wasser.

Manch einer kennt diese Reaktion zwischen Wasserstoff und Sauerstoff vielleicht noch aus dem Chemieunterricht in der Schule: die Knallgasreaktion. Dabei wird viel Energie als Knall und Hitze frei. Nichts anderes macht die Atmungskette, sie verteilt jedoch an ihren Enzymkomplexen die Gesamtenergie der Reaktion in mehrere kleine Portionen, so kann die Energie bei Körpertemperatur gewonnen werden. Mithilfe dieser kleinen Energie-Portionen werden die Protonen (H^+) zunächst von den Enzymkomplexen in den Intermembranraum befördert. Ansonsten ist die Membran für Protonen undurchlässig. Durch diese Verlagerung von positiver Ladung auf die andere Seite der Membran baut sich eine elektrochemische Potenzialdifferenz auf. Sie wird bei der sich an die Atmungskette anschließenden OxPhos-Reaktion wieder ausgeglichen, H^+ kommt

durch diesen Komplex zurück in das Mt-Innere, setzt dabei einen „Enzym-Motor“ in Bewegung und dadurch kann die Energie durch Bildung von ATP gespeichert werden (s. u.).

Das Mt-Membranpotenzial oszilliert von der Depolarisation bis zum normalen Membranpotenzial einmal pro Minute. Bei abfallendem Potenzial werden die Mt-Calcium-Speicher entleert. Von diesen gehen wichtige Signalfunktionen aus. Bei normalem Membranpotenzial wirken die Mt als Calcium-Puffer. Die Calcium-Fluktuationen werden vom ATP-ADP-Verhältnis stabilisiert, Männer „ticken“ dabei in ihren Mt übrigens langsamer als Frauen [1.16].

Wichtig für den Elektronentransport ist die Art der Fette, die die innere Mt-Membran aufbauen: Cardiolipin (Phosphatidylglycerin), Lecithin (Phosphatidylcholin) und ein hoher Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren der Omega-3-Polyen-Familie (EPA, DHA). Diese Phosphatide umhüllen die Enzymproteine der Atmungskette, wirken als Gleitschiene für den Sauerstoff zum Häm-Eisen und sichern die Funktion der Transporter (s. o.), insbesondere des ATP-ADP-Transporters. Ohne diese intakten Phosphatide funktioniert die ATP-Synthese nicht. Doch diese Fette sind empfindlich gegen reaktive Sauerstoffradikale (ROS), chlororganische Xenobiotika und Lösungsmittel (Tri-, Perchlorethylen u. a.) sowie Tenside (Fensterputz-, Geschirrspülmittel, s. Kasten).

Mt besitzen ein **Membranpotenzial** von ca. 180 mV. Bei einer Wanddicke von 25 nm bei 10 nm Zwischenraum entspricht dies einer Feldstärke von 7,2 Mio Volt pro Meter. Im Vergleich [1.17]:
gesunde Zellen: 10 Mio Volt/Meter
Hirn-Tumorzelle intrazellulär: 15 Mio Volt/Meter
Blitz 3 Mio Volt/Meter

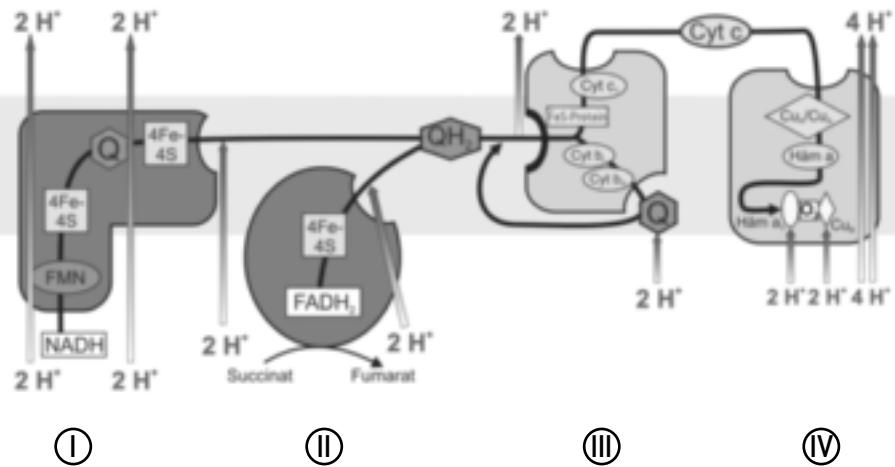
Tenside und Gesundheit: Mitte der 70er Jahre untersuchte W. Reuter (Leiter des Fachbereichs Gerontologie/Lipidstoffwechsel der Medizinischen Klinik und Poliklinik an der Universität Leipzig) den Einfluss der Tenside auf Polyenfettsäuren in einem simplen Test [1.18]: Mit Geschirrspülmittel gewaschene Gläser – entweder mit Wasser nachgespült oder an der Luft getrocknet – wurden anschließen mit Pflanzenöl gefüllt. Nach 30 min wurde das Öl im Gaschromatographen analysiert. Bei den nicht nachgespülten Gläsern mit eingetrockneten Tensid-Resten am Glas sank der Gehalt an mehrfach ungesättigten Omega-3-Fettsäuren. Je mehr Doppelbindungen sie enthielten, desto dramatischer der Schwund.

Tenside sind heute in den Mt nachweisbar [1.19], besonders viele im Nordseefisch. Sie blockieren Translokator-Enzyme, die den ATP/ADP-Austausch zwischen Mt und Cytoplasma absichern.

Kein Restaurant, keine Großküche, kein Privathaushalt verzichtet heute mehr auf diese modernen Geschirrspülmittel. Chemie spart Zeit – aber auf Kosten unserer Gesundheit! (S. 158ff)

Über viele Funktionsabläufe in der Atmungskette und den Mt überhaupt ist das Wissen nach wie vor leider lückenhaft. Der bekannte österreichische Mt-Forscher G. Schatz resümierte nach 40-jähriger intensiver Forschungsarbeit, dass Mt seine Vorstellungskraft überfordern [1.20].

Komplexe I bis IV der Atmungskette



Komplexe Atmungskette		Cofaktoren/Energie	Ort
I	NADH-/Ubichinon-Oxidoreduktase	Vitamin B2, Eisen, Q10	innere Mt-Membr.
II	Succinat-/Ubichinon-Oxidoreduktase	Vitamin B2, Eisen, Q10, (Häm 650)	innere Mt-Membr.
III	Ubichinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase	Eisen, Q10, Häm c1, bL, bH	innere Mt-Membr.
IV	Cytochrom-c-Oxidase	Kupfer, Häm a	innere Mt-Membr.
Den Elektronentransport zwischen den Komplexen bewerkstelligen die Überträger Cytochrom c (Komplex III auf IV) und Coenzym Q10 (Komplex I auf III und Komplex II auf III):			
Ubihydrochinon (= Ubichinol, QH_2) \longleftrightarrow Ubisemichinon (QH) \longleftrightarrow Ubichinon (Q) (mit zwei Elektronen, reduziert)		(mit einem Elektron)	(ohne Elektronen, oxidiert)
Für die Reduktion des oxidierten Ubichinon außerhalb der Atmungskette werden benötigt:			
<i>Thioredoxin-Reduktase</i>	Selen, FADH, NADPH	Cytosol/Mt-Matrix	
<i>Lipoamid-Dehydrogenase</i> (= <i>Dihydrolipoyl-Dehydrogenase</i>)	Zink, FAD	Cytosol/Mt-Matrix	
<i>Glutathion-Reduktase</i>	Vitamin B2 und B3	Cytosol/Mt-Matrix	
In den Komplexen I und II ist Vitamin B2 als FMN (Flavinmononukleotid) und FAD an der Übertragung beteiligt. FMN übernimmt vom NADH zwei Elektronen und überträgt sie einzeln auf eine lineare Kette der FeS-Zentren von Komplex I, da sie jeweils nur 1e aufnehmen können.			
I. NADH-/Ubichinon-Oxidoreduktase	FMN	2e-Transport	
II. Succinat-/Ubichinon-Oxidoreduktase	FAD	1e-Transport	
III. Ubichinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase	FeS-Zentrum	1e-Transport	
IV. Cytochrom-c-Oxidase	Cu4-Zentrum	2e-Transport	

Mängel an den benötigten Cofaktoren lassen zwangsläufig einen Energiemangel entstehen. Die Atmungskette benötigt für ihre korrekte Funktion alle genannten Cofaktoren sowie mehrfach ungesättigte Omega-3-Polyenfettsäuren. Müdigkeit, Erschöpfung, Frieren, hohes Schlafbedürfnis bei Eisen-Mangel beruhen nämlich nicht nur auf einem schlechten Sauerstofftransport im Blut, sondern auch auf einer reduzierten Mt-Funktion, also einer geringen Energiebildung. Auch ein Coenzym-Q10-Mangel durch eine strenge vegetarische Ernährung, ein chronischer

Vitamin-B12-Mangel oder eine Statintherapie zur Cholesterinsenkung ziehen eine Mt-Funktionsstörung nach sich (Statine hemmen die endogene Coenzym-Q10-Synthese. Myopathien und Herzinsuffizienz sind die Folgen, S. 189.)

Komplex I: NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase:

Dieser Komplex oxidiert NADH aus dem Citratzyklus (S. 27), der β -Oxidation der Fettsäuren (s. u.) und der Pyruvat-Decarboxylierung (S. 25), dabei wird Ubichinon reduziert. Die freiwerdende Energie transportiert vier Protonen (H^+) aus der Mt-Matrix in den Intermembranraum.

Eine Blockade des Komplexes I kann durch Rotenon (Biozid, Insektizid, fischgiftig, in Deutschland verboten, in der Schweiz und anderen europäischen Ländern im Einsatz) oder durch einen Glutathionmangel auftreten. NADH kann dann nicht genutzt werden. Glücklicherweise kann aber das $FADH_2$ aus dem Citratzyklus und der Fettsäureoxidation über Komplex II (s. u.) in die Atmungskette eingeschleust werden und den Fortgang der Energiebildung in dieser Situation sicherstellen.

Symptome einer Komplex-I-Hemmung sind geringe Hungertoleranz, rasche Erschöpfbarkeit, lange Erholungsphasen nach schon geringen Belastungen. Es findet sich eine Laktazidose in Urin oder Blut. Während in einem ersten Belastungstest auf dem Ergometer die Laktatauslenkung noch moderat erhöht sein kann, zeigt sich in der anschließenden und evtl. tagelang anhaltenden Erschöpfungsphase bei einem weiteren Test ein drastischer Laktatanstieg (bes. bei CFS).

Komplex II: Succinat-Ubiquinon-Oxidoreduktase:

Komplex II ist identisch mit der *Succinat-Dehydrogenase* des Citratzyklus, der dort $FADH_2$ generiert. Damit besteht an dieser Stelle also eine direkte Verbindung zum Citratzyklus in der Mt-Matrix. Über diesen Komplex II kann $FADH_2$ seine Protonen auf Coenzym Q10 und Komplex III übertragen. An Komplex II werden keine Protonen in den Intermembranraum gepumpt. Komplex II nimmt auch das $FADH_2$ aus der Fettsäureoxidation (s. u.) auf.

Andere Lieferanten für den Komplex II sind

- ETF, ein kleines elektronentransferierendes Flavoprotein. Es stammt aus der β -Oxidation (s. u. *Acyl-CoA-Dehydrogenase*) und kann ebenfalls Elektronen auf Q10 übertragen.

- der Glycerophosphatstoffwechsel (*Glycerophosphat-Ubiquinon-Oxidoreduktase*): Im Cytoplasma wird in der Glykolyse Dihydroxyacetonphosphat (DHA-P) durch die NADH-abhängige Glycerophosphat-Dehydrogenase zu α -Glycerophosphat (aktiviertes Glycerin) reduziert. Dieses dringt durch die äußere Mt-Membran und wird durch die mt-*Glycerophosphat-Dehydrogenase* oxidiert. Es entsteht FADH₂. Das Enzym liegt an der inneren Mt-Membran an.

Isolierte Komplex-II-Defekte sind selten, sie sind meist mit Störungen der *Aconitase* und der *Succinat-Dehydrogenase* des Citratzyklus (s. o.) verbunden. Laktat und Pyruvat sind pathologisch erhöht. Die Relation von Laktat zu Pyruvat ist < 20 : 1. Der Komplex II kann darüber hinaus durch Malonsäure gehemmt werden. Sie entsteht bei der Spaltung von Barbitursäurederivaten (Thiopental und Phenobarbital), Malonsäure konkurriert dann mit Succinat um die Bindung im aktiven Zentrum.

Komplex III: Ubichinon-Cytochrome-c-Oxidoreduktase:

Dieser Komplex enthält b- und c-Cytochrome. Durch ihn werden zwei Protonen in den Intermembranspalt gepumpt. Antimycin hemmt diesen Komplex wie auch Fungizide (Strobilurine). Hemmung des Komplexes III führen zur massiven Bildung von Radikalen, wenn die anderen Komplexe weiterarbeiten.

Komplex IV: Cytochrome-c-Oxidase (Komplex COX):

An Komplex IV findet die Wasserbildung statt. Es werden zwei Elektronen auf O₂ übertragen, wobei ein Kupferzentrum je nur ein Elektron aufnehmen oder abgeben kann. Kupfer fängt außerdem Wasserstoffionen ab und bildet Kupferhydrid (CuH). Dieses bildet schließlich mit aktiviertem Sauerstoff Wasser.

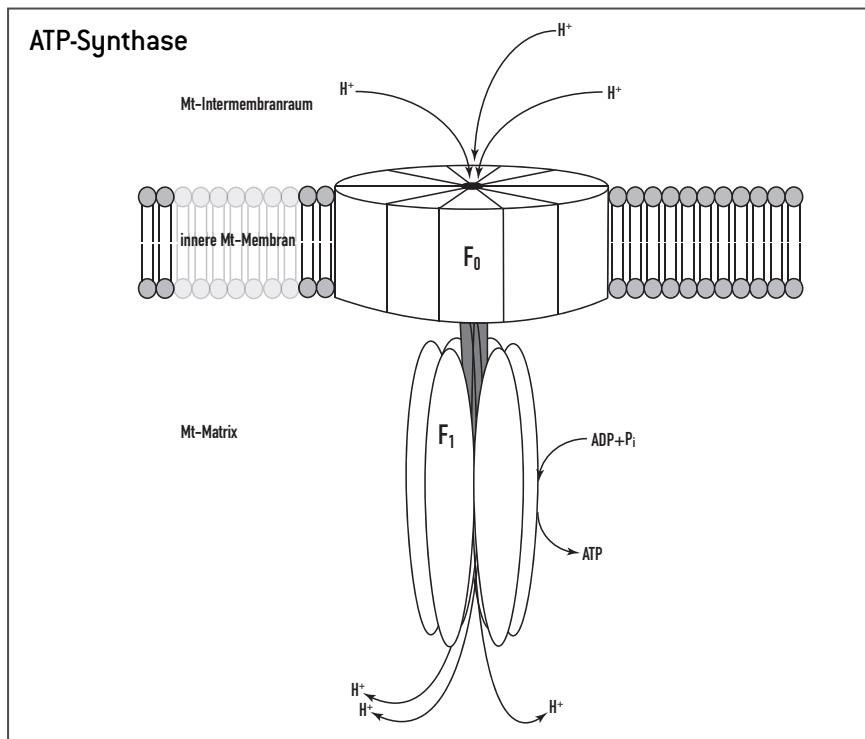
Der Komplex IV kann durch Stickstoffmonoxid (S. 67ff), Cyanide, Schwefelwasserstoffe, Azide und Kohlenmonoxid gehemmt werden. Sie blockieren die Bindungsstelle für Sauerstoff im aktiven Zentrum und damit die gesamte Atmungskette.

Bilanz der Protonen in der Atmungskette: In den Komplexen I, III und IV werden pro eingeschleustem Molekül NADH₂ zehn Protonen in den Intermembranraum transportiert.

ATP-Synthase (auch Komplex V oder F₁-F₀-ATPase):

Die *ATP-Synthase* belädt ADP mit einem weiteren Phosphat, sodass energiereiches ATP entsteht. Der Komplex besteht aus dem F₀-Teil mit mehreren Untereinheiten, der die Membran durchsticht. Durch ihn fließen die H⁺ aus dem Überschuss im Intermembranraum in den runden F₁-Teil, der in die Mt-Matrix hineinragt. Auch dieser enthält zahlreiche Untereinheiten. Jedes durchtretende H⁺ treibt eine Drehbewegung des F₀-Teils mit an. Durch Konformationsänderungen ist dann im F₁-Teil die ATP-Bildung möglich. Pro gesamter Rotation von F₀-F₁ werden drei ATP gebildet. Wie ein Ventilator dreht sich die *ATPase* ca. 2.600 Mal pro Minute.

Oligomycin hemmt das F₀-Segment. Ohne Q10-Schutz sterben daher viele Patienten unter dieser Chemotherapie an Myokardversagen.



Der erwachsene Mensch bildet pro Tag etwa die Hälfte seines Körpergewichtes an neuem ATP. Bei Maximalanforderungen kann die Menge auf 100 kg ansteigen. ATP wird sofort wieder für Organfunktionen verbraucht, sodass die messbare Menge an AMP, ADP und ATP nur 3 bis 5 Gramm beträgt. Dies bedeutet, dass jeden Tag über 1.000-mal die Konversion ATP \leftrightarrow ADP erfolgen muss. Mt sprechen außerordentlich schnell auf Umweltreize an. Sie reagieren sofort mit gesteigerter ATP-Synthese bei körperlichen Belastungen, Essen oder Sympathikusaktivierung. In der Evolution war diese Eigenschaft überlebenswichtig.

Bilanz der Energie: Aus einem Mol Glukose entstehen via Glykolyse, Pyruvat-Decarboxylierung, Citratzyklus und Atmungskette inkl. OxPhos 38 Mol ATP.

Entkopplung der ATP-Synthese:

Die Ausbeute der ATP-Synthese ist stark von der Dichtheit der inneren Mt-Membran abhängig. Die innere Membran ist normalerweise nicht für Protonen durchlässig. Wird das durch sogenannte Entkoppler geändert, hebt sich das Membranpotenzial auf. Die gespeicherte Energie dient nicht mehr der ATP-Synthese, sie wird kontrolliert als Wärme freigesetzt. Diese Möglichkeit wird zur Thermogenese im Organismus genutzt. Das Entkopplungsprotein heißt Thermogenin und kommt in fast allen Geweben vor. Es wird u. a. über Guanosindiphosphat (GDP) und Coenzym Q10 reguliert. Damit kann zwischen ATP- und Wärmebildung umgeschaltet werden. Schilddrüsenhormone (v. a. T3), Adrenalin und Noradrenalin sowie Leptin lassen Entkoppler entstehen. Die gesteigerte Lipolyse setzt Fettsäuren zur β -Oxidation frei. Die gesteigerte Transkription der Gene für Thermogenin bewirkt die Entkopplung. Auch Sirtuin 3 reguliert die Thermogenese (S. 142) [1.21].

Menschen besitzen weißes und braunes Fettgewebe. Das weiße dient als Fettspeicher, das braune ist reich an Mt und dient der Thermogenese. Neugeborene haben reichlich braunes Fett. Es ist ihr Schutz gegen den Kälteschock nach der Geburt. Die warme Haut des Säuglings ist selbst bei Kälteexposition immer wieder erstaunlich. Im Laufe des Lebens sinkt jedoch die Masse des braunen Fettgewebes, besonders bei fehlenden

äußerem Kältereizen. Ganzjährig geheizte Räume, Bäder, warmes Wasch- und Duschwasser begünstigen den Rückgang. Erwachsene haben Reste braunen Fettgewebes entlang der großen Arterien, in der Nackenregion und supraclavicular, Tiere unter den Schulterblättern. Das Genickgelenk als außerordentlich wichtiges Sinnesorgan braucht demnach seine „Betriebstemperatur“. Damit werden die sensiblen nozizeptiven Abläufe und der Tonus der dorsalen Arterien abgesichert. Frauen besitzen mehr braunes Fett als Männer. Auch ist die Aktivität ihres Fettgewebes höher als bei Männern. Je höher der Body-Mass-Index (S. 215), je höher das Alter, desto geringer das braune Fettgewebe. Bewohner nördlicher Breiten mit mehr braunem Fett fühlen sich in unseren Regionen unwohl. Es ist ihnen zu heiß und sie schwitzen viel.

Liegen Mt-Funktionsstörungen vor, verliert das braune Nackenfett seine Thermogenfunktion. Auch β -Blocker hemmen diese Mt-Funktion (Neigung zum Frieren, kalte Füße). Betroffene reagieren empfindlich auf Zugluft mit Nackenmyalgien, Rhinitis oder Zystitis. Schon die abkühlende schweißfeuchte Haut im Sommer wird als unangenehm empfunden. Sie brauchen winters wie sommers ihren Schal, ihr Tuch, kaschiert als modisches Schmuckelement.

Der einfachste Weg, braunes Fett zu generieren, ist die Kälteexposition. PET-Untersuchungen ergaben bei Probanden nach zweistündiger 16°C-Exposition vermehrt braunes Fett. Schlanke reagierten besser als Adipöse. Kälteversuche bei Männern verhinderten postprandiale Triglycerid- und Blutzuckeranstiege. Diese Wirkung fand sich auch bei insulinresistenten und adipösen Männern. [1.22 – 1.26].

Kinder haben oft noch einen gesunden Instinkt. Die Kriegs- und Nachkriegskinder spielten bei Wind und Wetter im Freien. Im Winter waren die nassen Hosen steif gefroren, die Finger und Lippen blau vor Kälte. Bis zum Zähnekklappern wurde gebibbert. Nach Hause ging es abends aber erst auf den letzten Pfiff. Das warme Fußbad war eine Tortur. Ein Berg Bartkartoffeln und sechs Schmalzstullen waren weg wie nichts. Trotzdem waren alle schlank und rank, keiner hatte Fett auf seinen Rippen. Heute sitzt das Kind am PC oder spielt mit seinem Gameboy im warmen Zimmer ...

1.1.4 β -Oxidation der Fettsäuren

Die β -Oxidation, also der Abbau von Fettsäuren, läuft in der Mt-Matrix ab. Um Fettsäuren abbauen zu können, müssen diese zuerst in die Mt hineintransportiert werden. Dafür werden die im Cytosol gebildeten Acyl-CoA (Fettsäure mit Coenzym CoA) an einen speziellen Carrier, *die Carnitin-Acyl-Transferase I* (= *Carnitin-Palmitoyl-Transferase*) gebunden. Durch Umesterung entsteht so Acyl-Carnitin. Die *Carnitin-Acylcarnitin-Translokase* schleust langkettige und an Carnitin gebundene Fettsäuren durch die innere Mt-Membran. Der Fettsäurenrest des Acyl-Carnitins wird durch die *Carnitin-Acyl-Transferase II* wieder auf Coenzym A übertragen. Dabei entsteht in den Mt Acyl-CoA und freies Carnitin. Ein freies Carnitin geht bei jedem Eintransport von beladenem Acyl-Carnitin als Antiport zurück durch die innere Mt-Membran. Kurz- und mittelkettige Fettsäuren (< 16 C-Atome, z. B. in Kokosöl) benötigen kein Carnitin, um in die Mt zu kommen.

Enzyme	Cofaktor/Energie	Ort
<i>Carnitin-Acyl-Transferase I</i> [= <i>Carnitin-Palmitoyl-Transferase</i>]	freies Carnitin	äußere Mt-Membran
<i>Carnitin-Carnitinacyl-Translokase</i>		innere Mt-Membran
<i>Carnitin-Acyl-Transferase II</i>	CoA, freies Carnitin	innere Mt-Membran, innen

Der Körper benötigt für die Carnitin-Synthese sieben verschiedene Enzyme sowie Methionin, Lysin, Vitamin C, Eisen, Niacin, Vitamin B6 und α -Ketoglutarat. Fehlt einer dieser Stoffe, ist die Carnitin-Eigensynthese und der Fettsäuretransport behindert, was besonders bei Menschen mit schlechter nutritiver Carnitin-Versorgung (Vegetarier oder Veganer) zu Problemen führen kann. Hämodialyse-Patienten verlieren Carnitin durch die Blutwäsche. Die antiepileptische Therapie mit Valproinsäure führt ebenso zum Carnitinmangel. Bei damit therapierten schwangeren Epileptikerinnen erhöht sich daher das Risiko für Kindesmissbildungen.

Bei einem Mangel an Carnitin akkumulieren Acyl-CoA-Ester im Cytosol, da sie nicht in die Mt transportiert werden können. Acyl-Carnitin-Ester

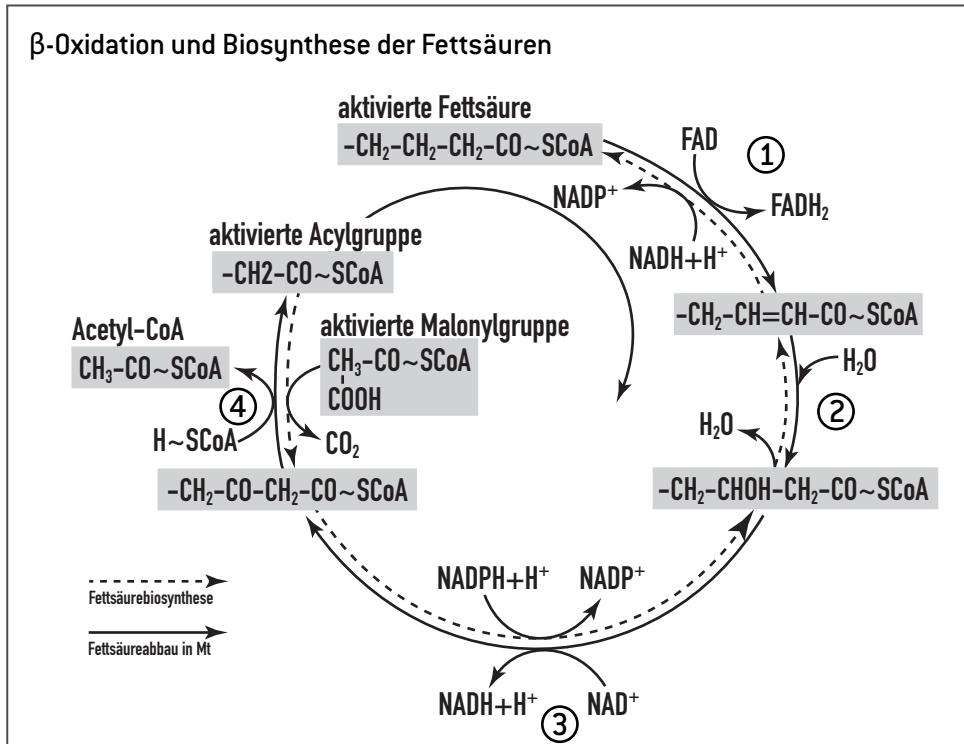
mit langkettigen Fettsäuren hemmen den ATP/ADP-Transporter. Damit kann ATP nicht ausreichend aus den Mt in das Cytosol und ADP nicht aus dem Cytosol in die Mt transportiert werden. Die Energieversorgung ist gebremst. Außerdem werden darüber die *Citrat synthetase* des Citratzyklus und die *Pyruvat-Dehydrogenase* gehemmt. Als Folge wird zu wenig Acetyl-CoA gebildet, was jedoch die *Pyruvat-Carboxylase* der Glukoneogenese stimuliert. So leeren sich bei gehemmter Fettsäurenoxidation die Glykogenreserven. Betroffene sind daher nur für kurze Zeit belastbar, erleiden häufig Hypoglykämien, müssen in immer kürzeren Intervallen essen und benötigen immer längere Erholungszeiten nach geistig-körperlichen Belastungen. Da Pyruvat nicht metabolisiert werden kann, entsteht zwangsläufig eine Laktazidose mit Muskelschmerz- und -schwäche-syndrom. Typisch sind in Muskelbiopsien tröpfchenförmige Neutralfett- und Triglyceridablagerungen in den Typ-I-Muskelfasern. Es sind unge nutzte mit Glycerin veresterte Fettsäuren, die im Sarkoplasma abgelagert werden.

Carnitindefizite können auch sekundär entstehen: Bei gestörter β -Oxidation der Fettsäuren kumulieren in den Mt CoA-Fettsäuren. Sie werden in Acyl-Carnitinverbindungen überführt, können dadurch die Membranen der Mt und der Zelle passieren, renal ausgeschieden und damit „entgiftet“ werden. Hier muss natürlich neben Carnitingaben auch die Ursache therapiert werden.

	Enzyme β-Oxidation	Cofaktor/Energie	Ort
1	<i>Acyl-CoA-Dehydrogenase</i>	FAD (Vitamin B2)	Mt-Matrix
1	<i>Acyl-CoA-Oxidase</i>		Mt-Matrix
1	<i>Butyryl-CoA-Dehydrogenase</i>		Mt-Matrix
2	<i>Enoyl-CoA-Hydrolase</i>		Mt-Matrix
3	<i>3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase</i>	NAD (Vitamin B3)	Mt-Matrix
4	<i>Acetyl-CoA-C-Acyl-Transferase</i> (= β -Keto thiolase)	CoA (Pantothensäure)	Mt-Matrix

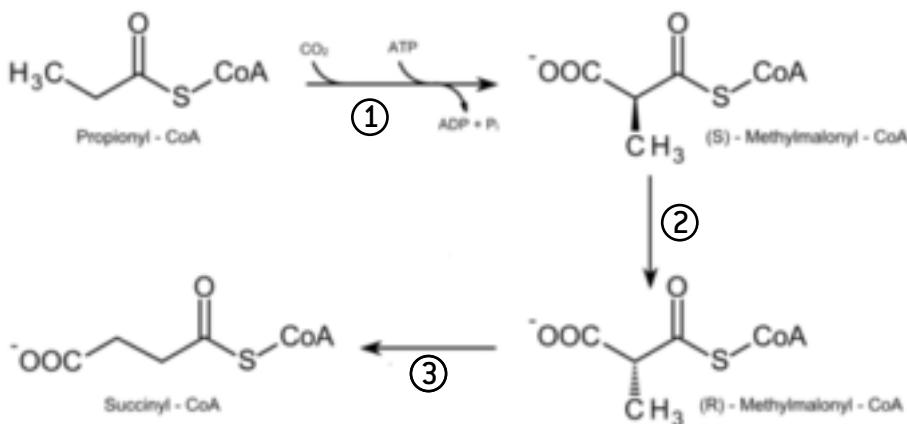
Um Fettsäuren als Energiequelle zu nutzen sind aerobe Bedingungen im Mt notwendig. Da alle Fettsäuren reaktionsträge sind, müssen sie ATP-abhängig zu Acyl-CoA aktiviert werden. In jedem Durchlauf der β -Oxidation entsteht ein Acetyl-CoA (aktivierte Essigsäure) und eine um

zwei C-Atome verkürzte Fettsäure, die ebenfalls an CoA gebunden ist und erneut in die β -Oxidation eintritt. Dieser schrittweise Abbau läuft bis die Fettsäure vollständig in Acetyl-CoA-Stücke überführt ist.



Ungeradzahlige Fettsäuren gehen auch in die β -Oxidation der Mt ein. Beim letzten Durchgang bleibt dabei nicht ein Acetyl-CoA (aus zwei Kohlenstoff-Atomen) übrig, sondern das drei C-Atome enthaltende Propionyl-CoA. Dessen Einschleusung in den Citratzyklus benötigt drei Enzymschritte: Eine Carboxylierung von Propionyl-CoA zu D-Methylmalonyl-CoA (abhängig von Biotin und Magnesium), eine Umlagerung des D- in das L-Methylmalonyl-CoA und den B12-abhängigen Umbau zu Succinyl-CoA, das Bestandteil des Citratzyklus ist.

Abbau Propionyl-CoA beim Abbau ungerader Fettsäuren



Enzyme Abbau Propionyl-CoA	Cofaktor/Energie	Ort
1 <i>Propionyl-CoA-Carboxylase</i>	Biotin, Magnesium, ATP	Mt-Matrix
2 <i>Methylmalonyl-CoA-Epimerase</i>	Cobalt, Mangan, Eisen	Mt-Matrix
3 <i>L-Methylmalonyl-CoA-Mutase</i>	Biotin, Magnesium, Adenosylcobalamin (B12)	Mt-Matrix

Info: Auch der Abbau der Aminosäuren Valin, Isoleucin, Methionin und Threonin geschieht über Propionyl-CoA zu Succinyl-CoA und dessen Einschleusung in den Citratzyklus (S. 27).

Bei der β-Oxidation der Fettsäuren entstehen je Acetyl-CoA-Abspaltung ein NADH₂ und ein FADH₂. Im Citratzyklus (s. o.) entstehen beim Abbau des Acetyl-CoA je vier NADH₂ und ein FADH₂-Molekül. In jedem Mt laufen Tausende Zyklen dieser beiden Stoffwechselwege ab. NADH₂ und FADH₂ werden in den Mt also in großen Mengen gebildet. Sie gehen dann z. B. in die Atmungskette ein oder auch in andere Stoffwechselwege.

Die **Synthese der Fettsäuren** läuft im Cytoplasma mit anderen Enzymen ab. Dabei wird grundsätzlich Palmitinsäure gebildet, die durch weitere Umsetzungen (*Elongasen, Desaturasen*) zu allen weiteren nicht essenziellen Fettsäuren umgebaut werden kann.

In den Membranen der Mt finden sich hohe Gehalte an langketigen Omega-3-Polyenfettsäuren mit fünf oder sechs Doppelbindungen

(Eicosapentaensäure = EPA und Docosahexaensäuren = DHA). Für den korrekten Ablauf der Atmungskette sind sie unabdingbar. Beide Fettsäuren kann der Mensch bilden. EPA auch in recht großer Menge. DHA jedoch nur zu einem geringen Teil. Daher wird derzeit empfohlen, die Nahrung mit Linolensäure in Kombination mit DHA zu ergänzen (Leinöl mit Algen- oder Fischöl) [1.26a - c]

Cardiolipine (= Diphosphatidylglycerine), die speziellen Phospholipide der inneren Mt-Membran, haben eine sehr große Bedeutung für das Funktionieren der Atmungskette. Sie sind die einzigen Phospholipide, die in den Mt synthetisiert werden. Sie unterscheiden sich von den Triglyceriden, indem sie vier statt drei Fettsäuren und drei Glycerine je Molekül tragen.

Wichtige Fettsäuren

* = essenzielle Fettsäuren

Gesättigte Fettsäuren:

Stearinsäure	C18 : 0
Lignocerinsäure	C24 : 0
Palmitinsäure	C16 : 0
Myristinsäure	C14 : 0

Einfach ungesättigte Fettsäuren:

Myristoleinsäure	C14 : 1
Palmitoleinsäure	C16 : 1
Ölsäure	C18 : 1
Nervonsäure	C24 : 1

Omega-6-Polyenfettsäuren:

*Linolsäure	C17 : 2 n6
γ-Linolensäure	C18 : 3 n6
Eicosatriensäure	C20 : 3 n6
Arachidonsäure	C20 : 4 n6

Omega-3-Polyenfettsäuren:

*α-Linolensäure	C18 : 3 n3
Eicosapentaensäure	C20 : 5 n3
Docosapentaensäure	C22 : 5 n3
Docosahexaensäure	C22 : 6 n3

1.1.5 Glukoneogenese

Die Aufrechterhaltung des Glukosespiegels im Blut ist essenziell. Besonders das Gehirn verträgt keinen Blutzuckerabfall, es benötigt eine kontinuierliche Versorgung durch insgesamt ca. 160 bis 180 g Glukose täglich. Auch die Erythrozyten sind auf eine stetige Glukosezufuhr angewiesen, da sie keine Mt enthalten. In Zeiten, da länger keine Nahrung aufgenommen wird, ist die Glukoneogenese (neben dem schnellen Glykogenabbau) eine Möglichkeit, zur Aufrechterhaltung der Blutzuckerkonstanz Glukose zu bilden. Material dafür sind je nach Verfügbarkeit andere Zucker (Fruktose, Galaktose), Pyruvat (Glykolyse), Oxalacetat (Citratzzyklus), Laktat (über Pyruvat und Oxalacetat), Glycerin (Fettabbau) oder glukogene Aminosäuren, die zu Zwischenprodukten des Citratzyklus umgesetzt werden.

Die Glukoneogenese ist zu großen Teilen eine Umkehrung der Glykolyse (S. 52). Aber es gibt zwei irreversible Schritte in der Glykolyse, die umgangen werden müssen. Der erste, hier relevante Schritt läuft in den Mt ab und ist die Umsetzung von Pyruvat zu Phosphoenolpyruvat. Für die Umgehung wird Pyruvat unter Energieverbrauch zu Oxalacetat umgebaut. Diese Reaktion katalysiert die *Pyruvat-Carboxylase*, die ausschließlich in den Mt vorkommt. Das Enzym benötigt für seine Arbeit Mangan, ATP, Biotin sowie die Anwesenheit von Acetyl-CoA. Bei Glukosemangel aktiviert besonders die Leber die β -Oxidation der Fettsäuren. Damit steigen die Konzentrationen an Pyruvat und Acetyl-CoA, die beide für den ersten Schritt der Glukoneogenese nötig sind.

Oxalacetat wird durch das Enzym *Phosphoenol-Pyruvat-Carboxykinase* decarboxyliert und phosphoryliert. Das Enzym benötigt Mangan und GTP als Phosphatlieferanten. Es entsteht Phosphoenolpyruvat (PEP). Die Umsetzung findet sowohl in den Mt als auch im Cytosol der Zelle statt. PEP kann die innere Mt-Membran durchdringen. Das Oxalacetat muss dagegen über den Malat-/Aspartat-Shuttle in das Cytosol transportiert werden. Alle weiteren Glukoneogenese-Schritte laufen im Cytosol ab.

Enzyme Glukoneogenese = reverse Glykolyse (S. 52) plus	Cofaktor/Energie	Ort
Pyruvat-Carboxylase (S. 28 f.)	Mangan, ATP, Biotin, Acetyl-CoA	Mt-Matrix
Phosphoenol-Pyruvat-Carboxykinase	Mangan, GTP	Mt-Matrix und Cytosol

Glycerin: Während der Lipolyse setzt das Fettgewebe Glycerin und Fettsäuren frei. Leber und Nieren bilden über das Enzym Glycerokinase- α -Glycerophosphat aus Glycerin Dihydroxyacetonphosphat, das auch der Glukoneogenese dienen kann.

Fettsäuren können nicht direkt in die Glukoneogenese einfließen, nur indirekt über Intermediate des Citratzyklus oder als Glycerinsäure. Die katalysierende *Glycerat-Enolase* benötigt als Cofaktoren Magnesium, Mangan und Zink. Eine gebremste Fettsäureoxidation infolge eines Carnitinmangels kann die Glukoneogenese stören.

Galaktose kann der Glukoneogenese dienen. Die *Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase* katalysiert den Schritt zur UDP-Galaktose, diese wird zu UDP-Glukose umgewandelt und durch die von Magnesium abhängige *Transferase* zu Glukose-1-Phosphat metabolisiert.

Fruktose dient als weiterer Zucker der Glukoneogenese. In der Darmschleimhaut, den Nieren und der Leber setzt die *Fruktokinase* den Zucker zu Fruktose-1-Phosphat um. Über die *Fruktose-Biphosphat-Aldolase B* entsteht dann Dihydroxyaceton. Dieses fließt über Glycerinaldehyd sowohl der Glycogenbildung, der Glukoneogenese, aber auch der Pyruvatbildung zu. Die Muskeln wandeln Fruktose in Fruktose-6-Phosphat um. Aus ihr entsteht durch eine *Kinase* Fruktose-1,6-Diphosphat, das ebenfalls in die Glykolyse oder die Glukoneogenese eintreten kann. Bei Insuffizienz der *Fruktose-Biphosphat-Aldolase B* der Leber staut sich Fruktose-1-Phosphat. Dieses hemmt die *1,6-Biphosphatase* und die *Biphosphat-Aldolase* – und damit auch die Glykolyse und die Glukoneogenese, Unterzuckerungen sind die Folge. Betroffene Personen vertragen auch keine Mannose und kein Sorbit, selbst nicht als Füllsubstanz in Tabletten, Dragees oder im Kaugummi.

Bei Hemmung der *Fruktose-1,6-Biphosphatase* ist auch die Glykogenbildung behindert. Die Stärkereserven sind gering und schnell verbraucht. Muskuläre Belastungen sind nur kurz möglich. Das Enzym kann auch durch einen Magnesium- und/oder Manganmangel unwirksam sein. Sie sind essenziell für die Enzymwirkung. Schon bei der Anamneseerhebung Betroffener geben diese an, bereits in der Schulzeit in Schnellsportarten miserabel schlecht gewesen zu sein (Glukose-, Glykogenverbrauch). Bei Ausdauerbelastungen wie Langlauf (Fettsäurenutilisation) zeigten sich dagegen gute Leistungen. Das kann auch in Muskelbiopsien sichtbar werden: Schnelle, glykolytisch arbeitende ft-II-Muskelfasern (fast twitch) sind degeneriert, während ft-I-Fasern unverändert sind.

Laktat: Auch Milchsäure (Laktat), das Produkt des unvollständigen Glukoseabbaus, kann über Oxidation zu Pyruvat in der Leber der Glukoneogenese zugeführt werden.

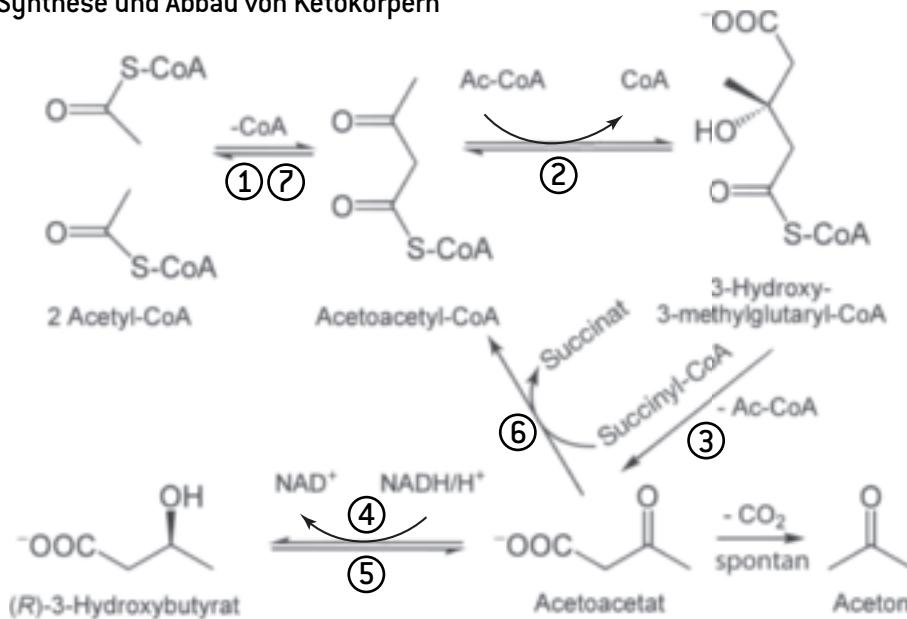
Im erweiterten Sinne müssen **Störungen der Stoffwechselwege in den Mt** (Citratzyklus, -Oxidation u. a.) zu den Mitochondriopathien gezählt werden, da sie immer zu einer reduzierten ATP-Synthese führen. Diese Erkrankungsformen bezeichnet man jedoch besser als mt-Zytopathie oder als sekundäre Mitochondriopathie.

Da zahlreiche Vitamine, Spurenelemente und andere Nährstoffe für Enzymabläufe essenziell sind, können deren Defizite ebenfalls zu mt-Zytopathien führen. Dies betrifft z. B. Defizite von Spurenelementen [Cu, Mn, Zn, Se, Fe, Mb, Cr], wasserlöslichen Vitaminen [C, B1, B2, B3, B5, B6, B12, Folsäure, Biotin], fettlöslichen Vitaminen [E, D, A, K] und anderen Stoffen (Coenzym Q10, Carnitin, Aminosäuren, Glutathion, Omega-3-Polyenfettsäuren). Um diese sekundären Mitochondriopathien geht es heutzutage, da sie Auslöser und Promotoren der meisten chronischen Erkrankungen sind.

1.1.6 Ketonkörpersynthese und -abbau

Eine weitere wichtige Möglichkeit der Energiegewinnung in Hungerzeiten (und bei unbehandeltem Diabetes Typ I) ist die Ketonkörpersynthese, die in den Mt der Leber abläuft. Liegt durch den gebremsten Citratzyklus nicht ausreichend Oxalacetat vor, um C2-Körper aufzunehmen, da es in den Leber-Mt für die Glukoneogenese verbraucht wird, dann erlaubt eine Ketonkörperbildung aus Acetyl-CoA des Fettsäureabbaus die Energieversorgung von Herz, Nebennieren und Gehirn. Dafür werden in den Mt drei Acetyl-CoA nacheinander durch die *Acetyl-CoA-C-Acetyl-Transferase* und die *HMG-CoA-Synthase* zu 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA (HMG-CoA) verbunden. Die *HMG-CoA-Lyase* spaltet von HMG-CoA wiederum ein Acetyl-CoA ab und lässt den Ketonkörper Acetoacetat (3-Oxo-Butansäure) entstehen. Die *β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase* verarbeitet weiter zum Ketonkörper β-Hydroxybutyrat (3-Hydroxy-Buttersäure). Der Ketonkörper Aceton (Propan-2-on) entsteht aus Acetoacetat spontan. Er ist jedoch ein Verlust für den Körper, da er nicht mehr als Energiequelle genutzt werden kann, sondern über Atem und Urin ausgeschieden wird.

Synthese und Abbau von Ketokörpern



Enzyme Ketonkörpersynthese		Cofaktor/Energie	Ort
1	Acetyl-CoA-C-Acetyl-Transferase		Mt
2	HMG-CoA-Synthase	Acetyl-CoA	Mt
3	HMG-CoA-Lyase		Mt
4	β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase	NADH ₂	Mt
Enzyme Ketonkörperabbau			
5	3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase		Mt-Matrix
6	Acetoacetat-Succinyl-CoA-Transferase		Mt
7	Acetyl-CoA-Acetyl-Transferase	Kalium	Cytosol/Mt

Auch der Abbau der Ketonkörper findet in den Mt der verbrauchenden Organe statt. Der erste Schritt ist der Transfer von CoA von Succinyl-CoA zu Acetoacetat. Da die Leber-Mt diese spezielle *Transferase* nicht in ausreichender Menge haben, stehen die Ketonkörper anderen Organen als Acetyl-CoA- und damit Energie-Lieferanten zur Verfügung. In den

Das Gehirn ist sehr stoffwechselaktiv. Es macht 2 % des Körpergewichtes aus, braucht 15 % des Herzminutenvolumens, also 750 ml Blut/Minute, und 70 % der aufgenommenen Kohlenhydrate. Nach 120-stündigem Fasten schaltet das Hirn auf die Verbrennung von Ketonkörpern um. Sie steigt auf das 120-fache an.

Die Glukoseaufnahme sinkt. Über 60 % der Hirnglukose werden als Laktat zur Glukoneogenese abgegeben. Die Ketonkörperverbrennung hat dem Menschen als einzige Spezies seine evolutionäre Spitzenposition gesichert. Der Neandertaler, Primaten und andere Tiere waren/sind hierzu nicht in der Lage. Nach Einwanderung unserer Vorfahren in nördliche Gefilde hatten jene Menschen Evolutionsvorteile, die ...

- ▶ durch Entwicklung der weißen Haut eine bessere Vitamin-D-Bildung hatten.
- ▶ aus Kohlenhydraten Fettspeicher für die kargen Wintertmonate ausbilden konnten.
- ▶ Ketonkörper zerebral nutzen konnten. Damit blieben ihre Hirnleistung, Intelligenz, Kognition auch unter Hungerzuständen stabil.
- ▶ eine hohe *Transketolase*-Aktivität aufwiesen (s. Pentosephosphatweg, S. 53).

Zielorganen läuft der Citratzyklus, da er nicht durch eine massive Glukoneogenese belastet ist, daher kann dort das Acetoacetyl-CoA (β -Oxidation) zu Acetyl-CoA werden und als solches in den örtlichen Citratzyklus eingehen.

1.1.7 Harnstoffzyklus

Dem Harnstoffzyklus (= Ornithinzyklus) als Entgiftungsmöglichkeit für das Ammoniak (NH_3), das durch den Abbau von Aminosäuren, Purinen und Pyrimidinen (S. 55f) entsteht, kommen darüber hinaus noch weitere Funktionen zu. In ihm wird Aspartat in Fumerat umgewandelt. Der Citratzyklus wird aufgefüllt (= anaplerotische Reaktion). Für Muskeln mit hohem Energiebedarf ist dies von besonderer Bedeutung (s. u.). Die Entgiftung des Ammoniaks findet v. a. in den Leberzellen statt, teilweise läuft der Harnstoffzyklus in den Mt ab:

Harnstoffzyklus

