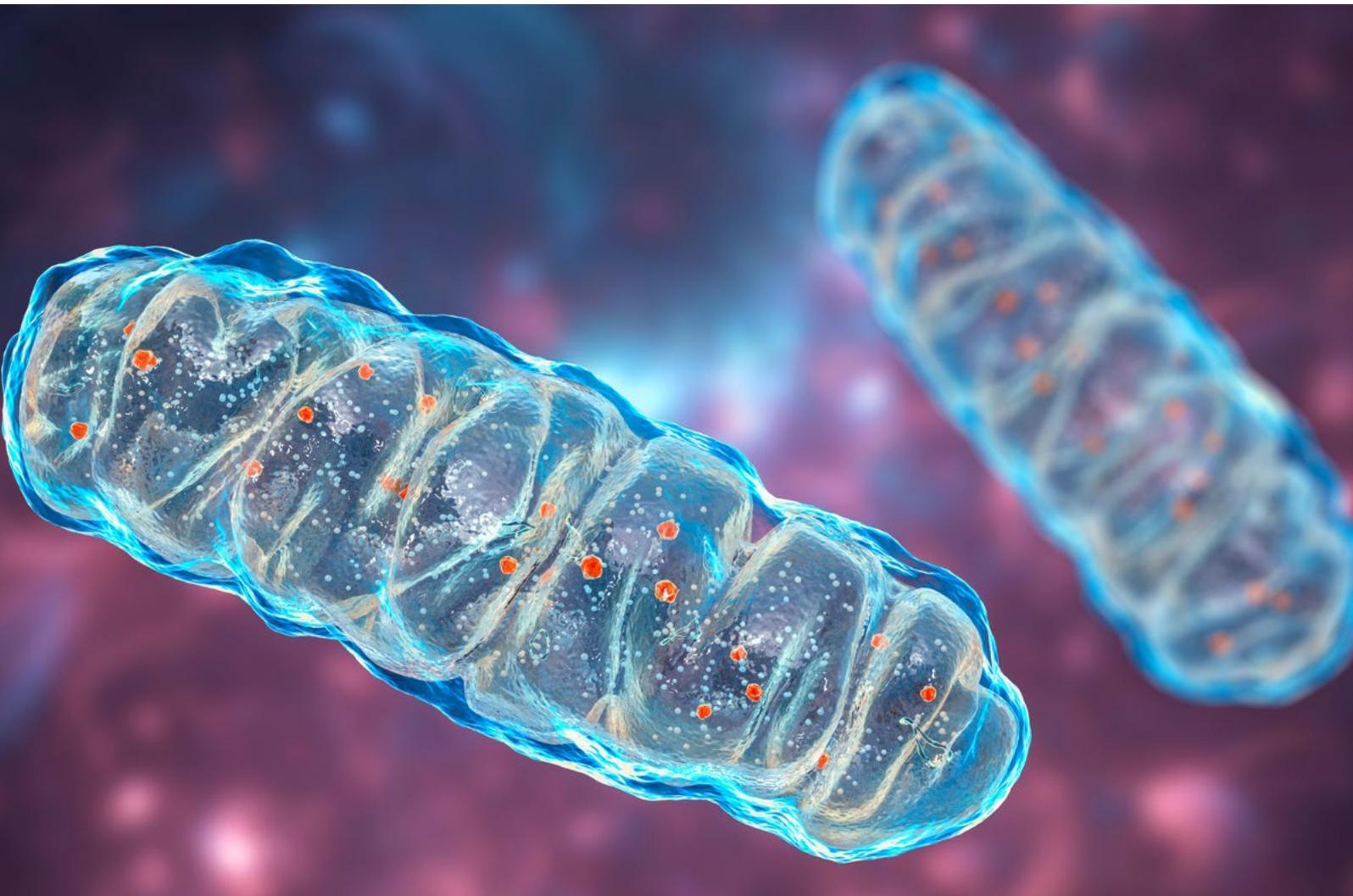


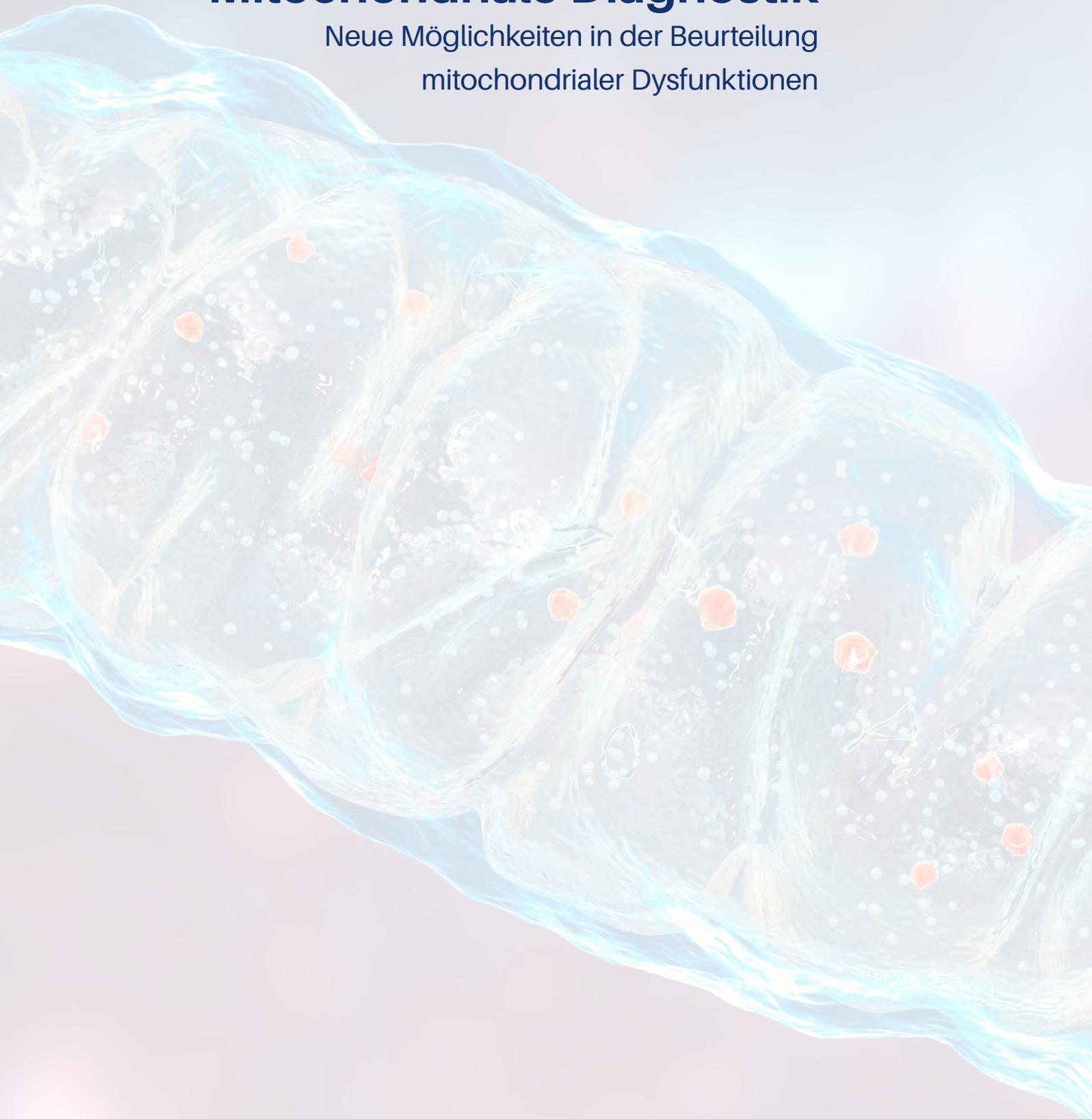
Mitochondriale Diagnostik



Neue Möglichkeiten in der Beurteilung
mitochondrialer Dysfunktionen

Mitochondriale Diagnostik

Neue Möglichkeiten in der Beurteilung
mitochondrialer Dysfunktionen



- 
- Mitochondrien sind die Kraftwerke fast aller Lebewesen. Darüber hinaus erfüllen Mitochondrien weitere essentielle Funktionen für die Zelle. So umfangreich die Aufgaben dieser Organellen sind, so vielfältig sind auch die Anforderungen an eine entsprechende Diagnostik und die anschließende Therapie.

Neue Möglichkeiten in der Beurteilung mitochondrialer Dysfunktionen

Mitochondriale Dysfunktionen sind ein zunehmendes Problem in der heutigen Gesellschaft. Neurologische, metabolische, kardiologische und onkologische Erkrankungen werden immer häufiger mit einer Dysfunktion der Mitochondrien in Verbindung gebracht. Ob sie als Ursache für verschiedenste Erkrankungen (v. a. chronische Erkrankungen) oder als Folge des heutigen westlichen Lebensstils auftreten: Sie haben in jedem Fall große Auswirkungen auf unser Leben. Da Mitochondrien hauptsächlich für die Energieproduktion verantwortlich sind, schlägt sich eine Dysfunktion insbesondere auf die Leistungsfähigkeit nieder. Besonders die stark energieabhängigen Gewebe, wie das Nervensystem sowie Herz und Muskulatur, sind auf eine ausreichende Energieversorgung durch die Mitochondrien angewiesen. Neben der Energieproduktion übernehmen sie allerdings noch viele weitere bedeutsame Aufgaben und spielen bei fast jedem Stoffwechselfvorgang eine wichtige Rolle [1, 2].

Für die Diagnostik einer mitochondrialen Dysfunktion wird eine moderne, solide und vor allem funktionelle Mitochondrien-Analytik angewendet, die sich an der stetigen Fortentwicklung der Forschung orientiert. Diese ermöglicht es, Störungen zu lokalisieren und somit den Ursachen der mitochondrialen Dysfunktion auf den Grund zu gehen. Außerdem wird die Entwicklung einer zielgerichteten und effektiven Therapie erleichtert.

MITOCHONDRIOPATHIE

Eine erworbene Mitochondriopathie oder mitochondriale Dysfunktion muss von der genetisch bedingten primären Mitochondriopathie abgegrenzt werden.

Eine primäre Mitochondriopathie wird durch eine Fehlfunktion der Mitochondrien hervorgerufen. Die Ursachen dafür sind erbliche Genmutationen, welche die Enzyme des Energiestoffwechsels betreffen. Dabei kann die Genmutation sowohl in der nukleären DNA als auch in der mitochondrialen DNA vorliegen. Die Gendefekte liegen schon bei der Geburt vor. Da verschiedene Enzyme betroffen sein können, sind die Symptome sehr vielfältig und es ergeben sich verschiedene Krankheitsbilder.

Eine mitochondriale Dysfunktion ist eine erworbene Mitochondriopathie, das heißt ihr liegt keine erbliche Genmutation zugrunde.

MITOCHONDRIEN

Mitochondrien sind die Energiekraftwerke aller Lebewesen. Sie sind ca. 1–5 µm große Zellorganellen, die je nach Energiebedarf in unterschiedlicher Dichte in fast jeder Körperzelle vorkommen. Während einzelne Herz-, Leber- und Gehirnzellen jeweils zwischen 2000 und 100.000 Mitochondrien aufweisen, besitzen beispielsweise Erythrozyten oder Keratinozyten kein einziges Mitochondrium.

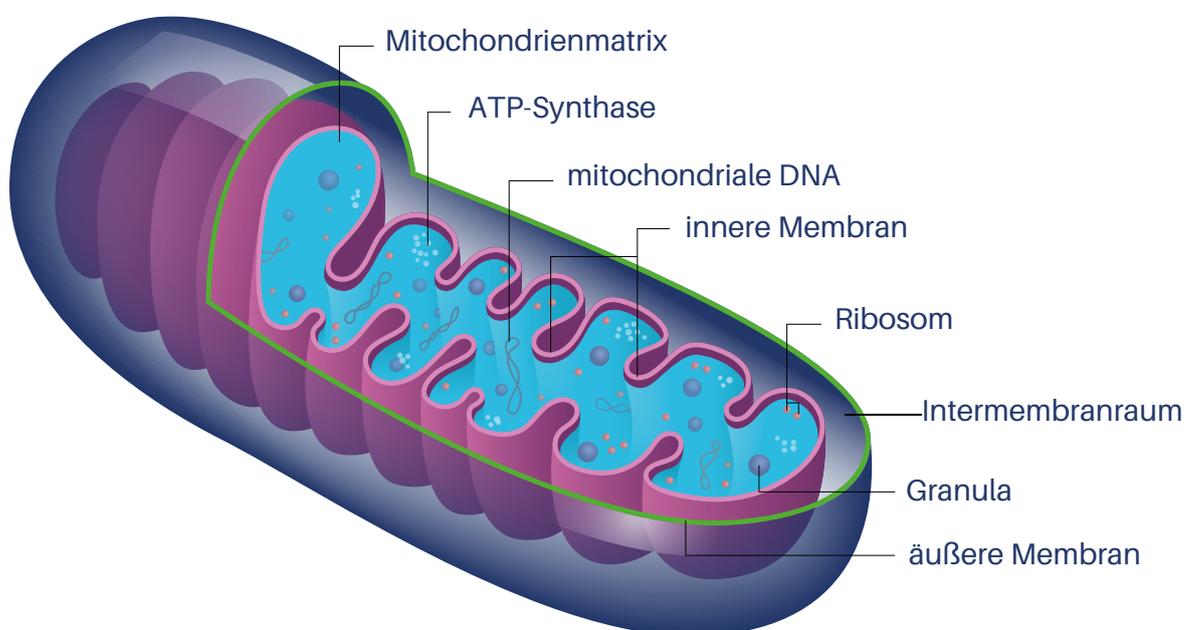


Abb. 1 Aufbau eines Mitochondriums.

Mitochondrien bestehen aus einer inneren und einer äußeren Membran, dabei grenzt die äußere Membran das Mitochondrium vom Zellplasma ab. Die innere Membran ist stark aufgefaltet und gefächert, wodurch sie eine extrem große Oberfläche für unzählige biochemische Prozesse bietet. Hier sind u. a. die Komplexe I - V der Atmungskette lokalisiert. Der Innenraum, welcher von der inneren Membran umgeben ist, wird als mitochondriale Matrix bezeichnet. In der Matrix sind unter anderem die Enzyme des Citratzyklus und der β -Oxidation vorzufinden. Sowohl die äußere als auch die innere Membran enthalten Transportproteine, welche Metaboliten und andere Stoffe in das Mitochondrium hinein oder aus dem Mitochondrium heraus transportieren. Die innere Mitochondrienmembran ist dabei deutlich weniger durchlässig als die äußere Membran [3].

Atmungskette

Die Atmungskette oder auch die Elektronentransportkette (engl. electron transport chain, ETC) ist ein Teil der Zellatmung, bei welchem Elektronen über verschiedene Komplexe transportiert werden. Die Komplexe befinden sich auf der inneren Mitochondrienmembran. Durch den Elektronentransport wird Energie freigesetzt, die zur Erzeugung eines Protonengradienten an der inneren Membran genutzt wird. Während die Komplexe I-IV an der Elektronenübertragung beteiligt sind, produziert Komplex V, die ATP-Synthase, die Energie in Form von ATP [3].

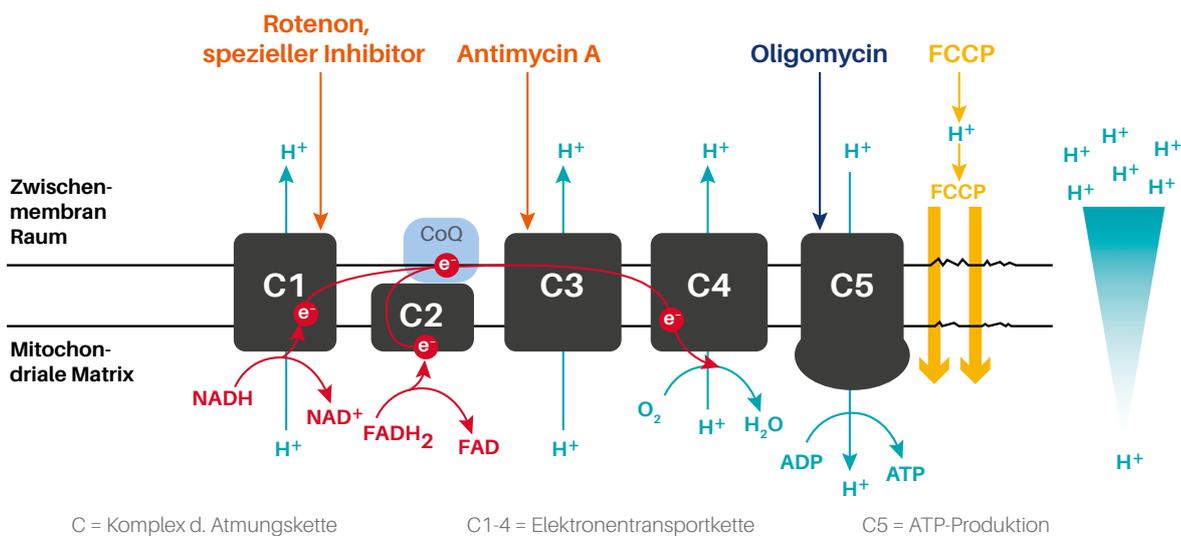


Abb. 2 Grafische Darstellung der Atmungskette. Die Komplexe I-IV bilden die Elektronentransportkette, während der Komplex V (ATPase) für die Produktion von ATP zuständig ist. Zur Messung der Sauerstoffverbrauchsrate werden die Zellen nacheinander verschiedenen Inhibitoren (Oligomycin, FCCP, Rotenon und einem weiteren speziellen Inhibitor, identifiziert durch inhouse Studien, sowie Antimycin A) ausgesetzt.

Die transportierten Elektronen stammen aus dem vorgeschalteten Energiestoffwechsel. Als Elektronenüberträger dienen NADH und FADH₂. Diese nehmen die Elektronen im Laufe des Citratzyklus auf und übertragen sie auf die Komplexe I und II der Atmungskette. Die Elektronen werden dann über Coenzym Q10 und Komplex III zu Komplex IV weitergeleitet. Dort werden sie auf molekularen Sauerstoff übertragen und Wasser entsteht. Bei dem Transport der Elektronen entsteht Energie, diese wird von den Komplexen I, III und IV genutzt um H⁺-Ionen von der Matrix in den Intermembranraum zu pumpen. Dadurch sammeln sich H⁺-Ionen im Intermembranraum an und es entsteht ein Protonengradient entlang der inneren Mitochondrienmembran. Das heißt, auf der Seite des Intermembranraums sind deutlich mehr Protonen (H⁺-Ionen) lokalisiert. Durch den großen Konzentrationsunterschied streben die Protonen dazu, wieder durch die ATPase zurück in die Matrix zu fließen. Die Energie dieses Gradienten wird wie bei einem Wasserwerk von der ATP-Synthase genutzt, um aus ADP wieder ATP zu generieren [3].

Funktioniert dieses System nicht mehr richtig, kann der Körper nicht mehr ausreichend Energie generieren und es kommt zu einem Leistungsabfall. Durchschnittlich wandelt ein gesunder Erwachsener jedes im Körper vorhandene Molekül ADP 3000-mal zu ATP um. Dies entspricht etwa 70 kg!

BHI – Der bioenergetische Gesundheitsindex

Viele komplexe und chronische Erkrankungen gehen mit einer mitochondrialen Dysfunktion einher. Neue Erkenntnisse zeigen, dass Defekte in der Atmungskette auch bei einer SARS-CoV-2 Infektion eine Rolle spielen [4]. Der Erfassung des bioenergetischen Gesundheitsindex (engl. bioenergetic health index, BHI) kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Mithilfe des BHI ist es möglich, die Leistungsfähigkeit der Mitochondrien in Bezug auf die Energiegewinnung zu bestimmen. Das Ergebnis ermöglicht dann eine gezielte Aussage über die mitochondriale Gesundheit der untersuchten Zellen [5].

DAS MESSPRINZIP

Das Prinzip des BHIs beruht auf der Messung von Sauerstoffverbrauchsraten in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) [5]. Zur Messung werden weiße Blutkörperchen aus dem Patientenblut isoliert und anschließend deren mitochondrialer Sauerstoffverbrauch unter definierten Versuchsbedingungen bestimmt. Dafür werden die Komplexe der mitochondrialen Atmungskette mit mehreren chemischen Substanzen inhibiert [6]. Zeitgleich werden diverse Parameter bestimmt, die in ihrer Gesamtheit eine prognostische Aussage über die Gesundheit der Mitochondrien erlauben.

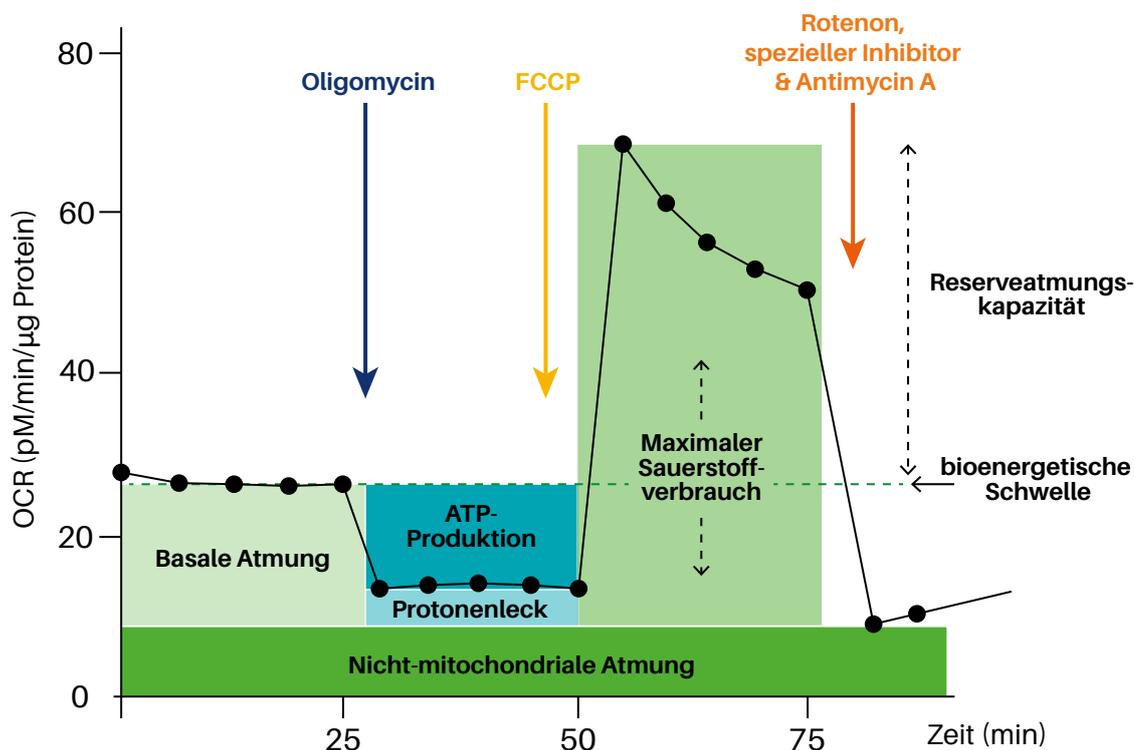


Abb. 3 Nach Messung der basalen Sauerstoffverbrauchsrate der PBMCs wird durch Oligomycin die Atmungskette blockiert. Über die verbleibende Sauerstoffverbrauchsrate lässt sich das Ausmaß des Protonenlecks bestimmen. Die mitochondriale ATP-Produktion errechnet sich aus der Differenz der Basalatmung und des Protonenlecks. Im Anschluss wird die maximale Atmung unter Zugabe von FCCP ermittelt. Die Differenz zwischen diesem Wert und der Basalatmung stellt die Reserveatmungskapazität dar. Um letztendlich zwischen dem Sauerstoffverbrauch innerhalb und außerhalb der Mitochondrien unterscheiden zu können, wird die Atmungskette mit weiteren Inhibitoren vollständig blockiert. Es zeigt sich die Sauerstoffverbrauchsrate außerhalb des Mitochondriums (nicht-mitochondriale Atmung).

Die anfängliche Sauerstoffverbrauchsrate, die gemessen wird, ist die **Basalatmung** und die Nicht-mitochondriale Atmung. Die Basalatmung stellt diejenige Energiemenge dar, die zur Aufrechterhaltung der Grundfunktion der Zelle notwendig ist, und setzt sich aus dem Sauerstoffverbrauch der mitochondrialen ATP-Produktion und des Protonenlecks zusammen [5].

Anschließend wird die **mitochondriale ATP-Produktion** bestimmt, indem die ATPase durch Oligomycin inhibiert wird. Dadurch wird der Protonentransport durch die ATPase verhindert (welche das ATP final herstellt) und der Sauerstoffverbrauch der Zelle nimmt ab. Anhand der Differenz zu den letzten Messpunkten, bei denen die gesamte mitochondriale Atmung blockiert wird, kann ebenfalls das **Protonenleck** bestimmt werden [5, 6].

Im Anschluss wird die **Reserveatmungskapazität** gemessen. Diese wird aus der Differenz zwischen dem Sauerstoffverbrauch der maximalen Atmung und der Basalatmung bestimmt. Dazu wird FCCP (Carbonylcyanid-p-trifluormethoxyphenylhydrazon), ein Entkoppler, zugesetzt, was eine Messung der maximalen möglichen Atmung erlaubt. Die Reserveatmungskapazität zeigt an, wie sich die ATP-Produktion der Mitochondrien bei einer gesteigerten Nachfrage verhält [5, 6, 7].

Zusätzlich zur Inhibition der ATPase werden durch die Inhibitoren Rotenon und Antimycin A die Komplexe I und III der Atmungskette gehemmt. Dadurch wird der Sauerstoffverbrauch durch mitochondriale Prozesse vollständig unterbunden. Gemessen werden hier die sauerstoffverbrauchenden Prozesse, die außerhalb der Mitochondrien ablaufen. Diese **nicht-mitochondriale Atmung** sind prooxidative Prozesse, die durch die Aktivierung prooxidativer und proinflammatorischer Enzyme entstehen und Mitochondrien schädigen können. Eine hohe nicht-mitochondriale Atmung beeinflusst den BHI negativ [5, 6, 7].

Durch die Erfassung mehrerer Parameter ermöglicht der BHI einen Überblick über folgende Zustände und Prozesse der Zelle:

- mitochondrialer Status der Zellen
- oxidativer/nitrosativer Stress in den Zellen
- Sauerstoffverbrauch der Zellen
- Effizienz der Mitochondrien
- Verfügbarkeit der mitochondrialen Reservekapazität für die Energiegewinnung

Der neue BHI Plus von biovis

Präzision im Laborprozess

Die BHI Plus Untersuchungen werden mit der neuesten Generation der Seahorse-XF Pro Analyzer durchgeführt. Diese sind den bisher verwendeten Geräten überlegen, da die Messpräzision und Sensitivität höher ist. Außerdem haben wir die Anzahl der Replikate erhöht, was die Messgenauigkeit zusätzlich erhöht. Durch den Einsatz zusätzlicher Inhibitoren wird der inhibitorische Effekt der bisher verwendeten Inhibitoren verstärkt, sodass die einzelnen Parameter noch genauer bestimmt werden können.

- neueste Geräte-Generation
- zusätzliche Replikate
- zusätzliche Inhibitoren

Datenbasierte Formeloptimierung

In einer Studie mit 183 behandelten Probandenproben haben wir Mitochondrien unter oxidativen Stressbedingungen analog zu Chacko et al. untersucht. Dafür wurden in einer in vitro-Untersuchung die Zellen induziertem Stress ausgesetzt und anschließend die Auswirkung auf die verschiedenen Parameter (ATP-Produktion, Protonenleck, Reserveatmungskapazität, nicht-mitochondriale Atmung) untersucht. Anhand der Auswirkung des Stresses auf die einzelnen Parameter wurde die Gewichtung der BHI-Parameter angepasst. Daraus ergibt sich eine neue Formel, welche die Aussagekraft des BHIs erhöht.

- Neugewichtung der Parameter basierend auf in vitro-Daten aus eigener Studie
- Neue Formel erhöht die Aussagekraft

Automatisierter Auswertungsalgorithmus

Mithilfe der großen Datenzahl durch die Studie konnte ein Algorithmus trainiert werden, welcher als objektives datengetriebenes Verfahren die menschliche Auswertung der Daten unterstützt. Dadurch werden Ausreißer automatisch erfasst und angezeigt. Fehlmessungen können somit viel schneller und zuverlässiger erkannt werden.

- Objektive KI-Analyse
- Automatische Erkennung von Fehlmessungen
- Unterstützung der menschlichen Überprüfung

DAS PROTONENLECK UND UCPs

Es konnte festgestellt werden, dass der induzierte Stress kaum Auswirkungen auf das Protonenleck hat [Eigene Daten biovis]. Dieses Ergebnis legt nahe, dass sich das Protonenleck nicht so stark auf die mitochondriale Gesundheit auswirkt, wie bisher angenommen. Das Protonenleck beschreibt die Menge an Protonen, welche durch die innere Mitochondrienmembran gelangt und nicht zur ATP-Produktion zur Verfügung steht. Ein möglicher Weg, durch welchen die Protonen durch die Membran gelangen können, sind Uncoupling-Proteine (UCPs). Der Körper kann durch den Einbau von UCPs in die Membran das Protonenleck erhöhen [8]. Dieses Phänomen wurde unter anderem bei der Thermogenese und bei trainierten Sportlern beobachtet [9, 10]. Das Schilddrüsenhormon T3 beeinflusst beispielsweise die Expression der UCPs und beeinflusst somit den Energiestoffwechsel und die Thermogenese in braunem Fettgewebe [11]. Auch für die Redoxsignalwege der Zelle sind UCPs wichtig. Durch die Aktivierung und die Inaktivierung der UCPs kann die Elektronenübertragung an den Komplexen der Atmungskette und damit auch die Produktion von Sauerstoffsuperoxid reguliert werden [12].

In früheren Betrachtungen wurde bei der Berechnung des BHIs dem Protonenleck ein hoher Stellenwert beigemessen. Das Protonenleck wurde hierbei als Marker für eine ineffiziente Elektronentransportkette verwendet, aus der eine verminderte ATP-Produktion resultiert. Grundsätzlich ist diese Betrachtung nach wie vor korrekt. Jedoch kann nicht unterschieden werden, ob das Protonenleck aufgrund von pathologischen oder aber physiologischen Prozessen durch UCPs zustande kommt. Daher liegt die Präferenz bei der Berechnung nun bei anderen Parametern (wie der ATP-Produktion). Dadurch ist es möglich, die klinische Symptomatik deutlich detaillierter abzubilden.

Ursachen für einen „mangelhaften“ BHI Plus

- Cofaktor-Mangel
- Oxidativer Stress
- Alterungsprozesse

Fokus auf oxidativen Stress

Allgemein entstehen durch verschiedene Stoffwechselabläufe reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNS). In geringen, „normalen“ Konzentrationen modulieren sie als Signalmoleküle diverse physiologische Prozesse. Problematisch wird es erst, wenn die ROS- bzw. RNS-Produktion entweder zu hoch und/oder die antioxidative Entgiftungsfunktion zu gering ist.

Mögliche Gründe für eine erhöhte Radikalbildung:

- Hohe Belastung mit Umweltgiften/Schwermetallen
- Medikamenteneinnahme
- Chronische Entzündungen
- Chronischer Stress
- Schlafmangel bzw. schlechter Schlaf

Radikale sind extrem reaktionsfreudige Verbindungen, welche die Bildung von toxischen Zwischenprodukten (z. B. Wasserstoffperoxid, Peroxinitrit, etc.) begünstigen können.

Ein übermäßiges Anfluten von Radikalen birgt vor allem ein hohes Risiko für die Schädigung der mitochondrialen DNA (mtDNA). Die ringförmige mtDNA ist in der Mitochondrienmatrix lokalisiert und hoch anfällig für schädigende Reagenzien. Darüber hinaus hemmt die Zunahme an Radikalen die Enzymaktivität, insbesondere die der Atmungskette, und erhöht die Permeabilität der inneren Mitochondrienmembran. Eine erhöhte Durchlässigkeit der inneren Membran begünstigt wiederum die Freisetzung von Cytochrom C ins Cytosol, einer zytotoxischen Substanz, die letztendlich die Apoptose (Zelltod) bewirkt. Als Konsequenz steht das Mitochondrium oder die Zelle nicht mehr für die ATP-Produktion zur Verfügung. Dieser Energieverlust führt zu zahlreichen Symptomen, die häufig mit körperlicher Erschöpfung, Abgeschlagenheit und Antriebslosigkeit einhergehen

Mitochondriale Dysfunktionen können sowohl Ursache als auch Begleiterscheinung folgender Krankheitsbilder sein:

- Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS)
- Long-COVID
- Burnout
- Depressive Verstimmungen
- Neurodegenerative Erkrankungen (M. Alzheimer, M. Parkinson)
- Konzentrationsschwäche
- Metabolisches Syndrom (Diabetes, Hypertonie, Adipositas)
- Herz-Kreislaufkrankungen

Auswirkungen auf den BHI Plus und Interpretation

Der BHI Plus ermöglicht eine prognostische Aussage über die Gesundheit der Mitochondrien. Das beinhaltet zum einen die Beurteilung über die Effizienz der Mitochondrien ATP zu generieren. Zum anderen kann die Kapazität der Mitochondrien, Energie bei erhöhtem ATP-Bedarf zur Verfügung zu stellen, begutachtet werden. Somit lässt sich erkennen, ob eine mitochondriale Dysfunktion vorliegt und welche Therapie bzw. Therapiedauer erforderlich ist.

Sind die ATP-Produktion und die Reservekapazität ausreichend und der Wert für die nicht-mitochondriale Atmung niedrig, spricht dies für einen optimalen BHI Plus. Es kann von einer funktionstüchtigen mitochondrialen Atmung ausgegangen werden.

Zeigen sich hingegen eine mangelnde ATP-Produktion und Reservekapazität sowie ein erhöhter Wert für die nicht-mitochondriale Atmung, besteht der Hinweis auf eine Dysfunktion der Mitochondrien. Entzündungen bzw. oxidativer Stress in Form von hohen ROS- und RNS-Konzentrationen führen zu einem Anstieg der nicht-mitochondrialen Atmung. ATP-Synthese und Reserveatmungskapazität nehmen ab, wodurch es den Zellen zunehmend an Energie mangelt.

Weitere mitochondriale Parameter

Ergänzend zum BHI Plus können weitere Parameter bestimmt werden, um ein noch umfangreicheres Bild über den Gesundheitszustand der Zellen und der Mitochondrien zu erhalten.

mtDNA/nDNA Ratio

Nicht nur eine ineffektive ATP-Produktion, sondern auch eine verringerte Neubildung (Biogenese) von Mitochondrien kann zu einer Dysfunktion führen. Anhand des Verhältnisses von mitochondrialer DNA (mtDNA) zu nukleärer DNA (nDNA) kann die Menge der Mitochondrien pro Zelle bestimmt werden. Die Mitochondrienanzahl nimmt mit zunehmendem Alter physiologisch ab [2]. Allerdings gehen auch viele metabolische oder neurodegenerative Erkrankungen mit einer verminderten Mitochondrienanzahl einher. Eine verminderte mtDNA/nDNA-Ratio weist auf eine niedrige Mitochondrienanzahl pro Zelle hin.

Nrf2

Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) ist ein Transkriptionsfaktor und stellt einen Marker für die mitochondriale und zelluläre Abwehr von ROS dar [13]. Ein erhöhter Nrf2-Wert kann allerdings sowohl für oxidative Belastung als auch für antioxidative Gegenregulation sprechen. Aus diesem Grund sollte parallel die Lipidperoxidation (perOx) und 8-OH-Desoxyguanosin bestimmt werden, um eine klare Differenzierung gewährleisten zu können.

	optimaler Zustand	Schutz, antioxidative Kapazität von Nrf2	Schutz aber mit Vorsicht	oxidativer Stress
perOx	-	-	↑↑	↑↑
Nrf2	-	↑↑	↑↑	- / ↑
8OH-DG	-	-	-	↑↑

Tab. 1 Differenzierung von Nrf2 in Kombination mit perOx und 8-OH-Desoxyguanosin.

PGC-1 α

PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1Alpha) ist ein transkriptioneller Coaktivator, der zu einer Induktion der mitochondrialen Biogenese und Atmung führt. Zudem ist er durch die Regulierung der Expression zahlreicher ROS-entgiftender Enzyme (u. a. SOD2 und GPX1) maßgeblich an der Neutralisation von ROS beteiligt. Ein hoher PGC-1 α -Wert ist in diesem Fall eine physiologische Reaktion und daher als positiv zu bewerten [14]. Ein verminderter PGC-1 α -Wert spricht für eine Blockierung des Informationsstranges, die entweder auf einen Mangel an notwendigen Substraten oder auf einen Überschuss an prozessblockierenden Substanzen zurückzuführen sein kann. Über PGC-1 α lässt sich die Biogenese der Mitochondrien steigern. Daher stellt PGC-1 α ein guter Angriffspunkt für eine Therapie dar.

Ursachen eines PGC-1 α -Mangels:

- Mangel an notwendigen Substraten
- Überschuss an prozessblockierenden Substanzen

Rhodanase

Auch bekannt als Thiosulfat-Sulfurtransferase oder Schwefeltransferase, ist die Rhodanase ein mitochondriales Enzym, das Schwefelgruppen, sogenannte Thiolgruppen, überträgt. Vor allem am dritten Komplex der Atmungskette übernimmt die Rhodanase eine wichtige Funktion als Schwefeldonor bei der Bildung von Eisen-Schwefel-Clustern. Eisen-Schwefel-Cluster sind Mehrfachkomplexe aus Eisen und Schwefel, die als wichtige Cofaktoren an Enzymreaktionen beteiligt sind. Hierzu gehören Enzyme aus Citratzyklus und Atmungskette (Aconitase, NADH-Dehydrogenase, Succinat-Dehydrogenase und Cytochrom-C-Reduktase) [20].

Breiteres Werte-Spektrum ermöglicht die Auswahl geeigneter Therapien

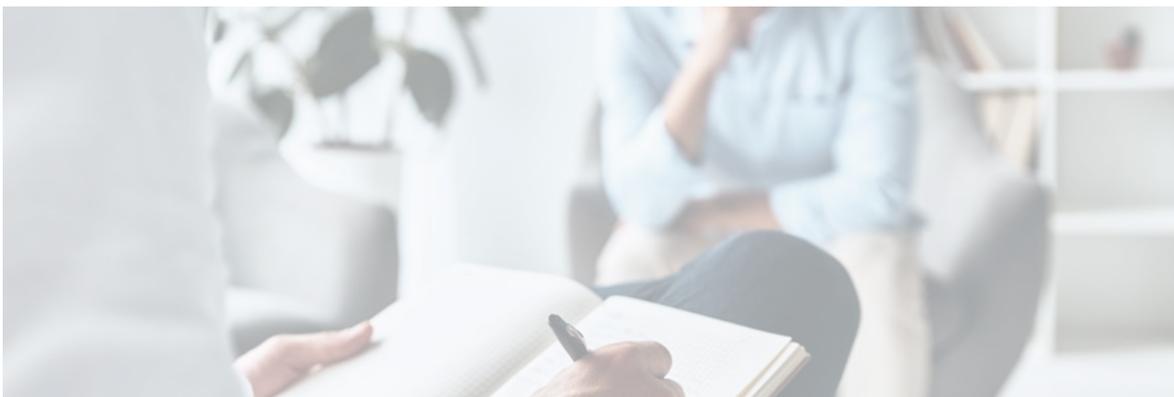
Während der Großteil der BHI-Werte bisher zwischen 1,5 und 2,0 lag, ist das Wertespektrum des BHI Plus nun auf 0,3 bis 3,3 ausgeweitet. Das breite Werte-Spektrum ermöglicht eine bessere Abbildung der klinischen Symptomatik. Der BHI Plus stellt einen dynamischen Index dar, der sich aus den verschiedenen Parametern zusammensetzt. Abhängig von der Höhe des BHI Plus lässt sich eine Prognose für die Therapiedauer und auch die Auswahl geeigneter Therapiearten ableiten. Bei einem leicht verminderten BHI Plus genügen meist Interventionen von 1–3 Monaten. Bei stark erniedrigten BHI Plus-Werten sind erforderliche Therapien oft sehr langwierig (über 1 Jahr).

IHHT bei BHI Plus-Werten von > 1,5

Zur Steigerung der Mitochondrienanzahl und -effizienz hat sich eine Intervall-Hypoxie-Hyperoxie-Therapie (IHHT) als mögliche wirkungsvolle Intervention herausgestellt. Die Dauer, Häufigkeit und Intensität sind dabei individuell zu entscheiden. Bei Patienten, die beim BHI Plus im Bereich von 1,5–2,2 liegen, sollte die Therapie je nach Befund z. B. mit anti-oxidativer Supplementierung kombiniert werden. Die IHHT eignet sich jedoch auch bei Sportlern, die zwar bereits eine ausreichende Mitochondrienfunktion aufweisen, bei denen aber dennoch der Wunsch nach einer Verbesserung besteht.

Medizinische Effekte:

- Verbesserung die Sauerstoffversorgung der Zellen und der Mitochondrien
- Zerstörung von geschädigten Mitochondrien → mitochondriale Biogenese wird angeregt
- Vorhandene Mitochondrien werden leistungsstärker
- Verbesserung der Mikrozirkulation
- Erweiterung der Blutgefäße → blutdrucksenkend, Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes
- Angioneogenese wird durch Erhöhung des Gefäßwachstumsfaktors VEGF angeregt
- Psychische und physische Leistungsfähigkeit nimmt zu
- Stärkung das Immunsystem
- Optimierung der Stressresilienz



IHT bei einem reduzierten BHI Plus-Wert im Bereich von 1,3-1,5

Bei einem BHI Plus-Wert, der auf eine eingeschränkte Mitochondrienfunktion hinweist, hat sich zur Aktivierung der Mitochondrienleistung eine intermittierende-Hypoxie-Therapie (IHT) als mögliche wirkungsvolle Intervention herausgestellt. Auch hier sind Dauer, Häufigkeit und Intensität individuell zu entscheiden.

Medizinische Effekte:

- Regeneration der Mitochondrien: positive Veränderungen in der Atmungskette
- Vermehrte Produktion in nahezu jedem Gewebe des Transkriptionsfaktors HIF-1 α (Hypoxie-induzierbarer Faktor), welcher gesundheitsfördernde Prozesse im Körper induziert (Optimierung der Kapillarisierung, Erythrozytenbildung, Förderung des Glukosetransports und -stoffwechsels, Steigerung der Neurotransmitterbildung, Verbesserung der antioxidativen Kapazität)
- Erholungsfähigkeit: beschleunigtes Einsetzen der Regeneration nach einer Belastung
- Leistungsfähigkeit: verbessertes Konzentrations- und Erinnerungsvermögen, längere körperliche Ausdauer
- Schlafqualität: Erholungseffekt am Morgen, reduziert Schlafstörungen sowie die Anzahl der nächtlichen Toilettengänge
- Stresstoleranz: reduziertes Stressempfinden, besseres Allgemeingefühl

Behandlung mit Ozon oder CO₂-Bädern bei mangelhafter Mitochondrienleistung und BHI Plus-Werten von < 1,3

Bei einem sehr defizitärem BHI Plus-Wert, hat sich eine Behandlung mit Ozon oder auch CO₂-Bäder als mögliche wirkungsvolle Intervention herausgestellt.

Dauer, Häufigkeit und Intensität sind dabei individuell zu entscheiden..

Medizinische Effekte:

- Desinfizierende und entzündungshemmende Wirkung
- Viruzid, fungizid und bakterizid
- Durchblutungsfördernd
- Gefäßerweiternd
- Leistungssteigernd
- Schmerzlindernd
- Entgiftend
- Immunsystem stärkend
- Induktion aller am Sauerstoffmetabolismus beteiligter Enzyme

Weitere therapeutische Maßnahmen

Die Ursachen eines verminderten BHI Plus Indexes können sowohl eine veränderte ATP-Produktion und Reserveatmungskapazität als auch eine erhöhte nicht-mitochondriale Atmung sein. Die Kombination von mehreren Ursachen ist jedoch häufig. Grundlegend besteht die Therapie, darin die Quantität oder Qualität der Mitochondrien zu verbessern und die nicht-mitochondriale Atmung auf ein möglichst niedriges Niveau zurückzuführen. Dies gelingt, indem die Biogenese der Mitochondrien, z. B. über PGC-1 α gefördert, deren Aktivität sowie oxidative Abwehrkapazität, z. B. über Nrf2, gesteigert und die Zellmembran stabilisiert wird. Mögliche therapeutische Interventionen sind nachfolgend je nach Indikation aufgelistet:

Mitochondrien aktivieren:

Kreatin
Coenzym Q10
Vitamin B2
Vitamin B3
Vitamin B6
Vitamin B12
Magnesium

Oxidative Abwehr stärken:

Curcumin
Selen
Coenzym Q10
Vitamin B12
Vitamin C
Vitamin D
Vitamin E – gemischte Tocopherole
NAC oder Glutathion

ATP-Produktion fördern:

Coenzym Q10
Vitamin B1
Vitamin B2
NADH
Vitamin B3
Vitamin C
Magnesium
Melatonin
Alpha-Liponsäure
Glutamin
Taurin

Mitochondriale Biogenese fördern:

ggf. Eisen und Schwefel (bei Mangel)
PQQ
L-Arginin
Leucin
Ausdauertraining
Resveratrol
KH-Reduzierung
Intermittierendes Fasten
Kältetraining

Nrf2 aktivieren:

Curcumin
Grüntee-Extrakt
Resveratrol
OPC

PGC-1 α erhöhen:

Ausdauertraining
KH-Reduzierung

Zellmembran stabilisieren:

Vitamin E – gemischte Tocopherole
L-Carnitin
EPA und DHA
Phospholipide

Beeinflussung der Messparameter

Verschiedene Faktoren können die Messparameter des BHI Plus positiv wie negativ verzerren und sollten daher vor der Blutentnahme ggf. gemieden werden. Beispielsweise können Sport am Tag vor der Probenentnahme oder bestimmte Medikamente das Ergebnis (meist negativ) beeinflussen. Die Einnahme antioxidativer Substanzen kann sich dagegen positiv auf den Messwert auswirken. Daher ist es wichtig, bestimmte Aspekte bei der Interpretation der Ergebnisse zu beachten.

Folgendes gilt es zu beachten:

- Oxidativer Stress beeinflusst die mitochondriale Leistung negativ [16]
- Sport löst kurzzeitig oxidativen Stress aus, dieser ist nötig um einen Trainingseffekt zu erzielen [17, 18]
- Dauerhaft wirkt Sport allerdings protektiv gegen oxidativen Stress [19]
- Einige Antibiotika wie Amoxicillin und Cefazolin lösen oxidativen Stress aus [20]
- Eine Anti-oxidative Therapie verbessert die mitochondriale Leistung [21]



Mitochondriale Diagnostik im Überblick:

- E328** BHI Plus
- E335** Ergänzende Biomarker zur Klärung ursächlicher Faktoren
- E336** mt/n DNA
- E337** PGC-1 α
- E338** Nrf2
- E339** Rhodanase
- E330** Mitochondriale Aktivität
- E332R** Mitochondriale O₂-Radikalbildung

Ergänzende Untersuchungen

Nitrosativer Stress

- E320** Profil Nitrosativer Stress + Mitochondrien
- E325** Profil Nitrosativer Stress
- E340** Nitrotyrosin
- E400** Nitrophenyllessigsäure
- E350** Citrullin im Urin
- E360** Protein S100
- E370** Protein S100 Belastungstest
- E380** LDH und LDH-Isoenzyme
- E390N** Lactat/Pyruvat Ratio

Oxidativer Stress

- E210** Profil Oxidative Belastung
- E220** Profil Antioxidantien
- E230** Profil Glutathionstoffwechsel
- E235** Glutathion intrazellulär
- E240** Lipidperoxidation
- E250** Antioxidative Kapazität
- E255** Thiol-Status
- E260** 8-Hydroxydesoxyguanosin
- E290** Glutathionperoxidase
- E301** Superoxiddismutase Mn
- E305** Ox. LDL (oxidativ modifiziertes LDL)

Literaturverzeichnis:

- [1] Bhatti, Jasvinder Singh et al. "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies." *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* vol. 1863,5 (2017): 1066-1077. doi:10.1016/j.bbadis.2016.11.010
- [2] Chen, Wen et al. "Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets." *Signal transduction and targeted therapy* vol. 8,1 333. 6 Sep. 2023, doi:10.1038/s41392-023-01547-9
- [3] Berg JM, Thymoczko JL, Gregory JGJ, Stryer L. *Biochemie*. 8. Auflage. Spektrum-Verlag; 2018. doi:10.1007/978-3-662-54620-8
- [4] Guarnieri, Joseph W et al. "Targeted down regulation of core mitochondrial genes during sars-cov-2 infection." *bioRxiv: the preprint server for biology* 2022.02.19.481089. 22 Feb. 2022, doi:10.1101/2022.02.19.481089. Preprint.
- [5] Chacko, Balu K et al. "The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research." *Clinical science (London, England : 1979)* vol. 127,6 (2014): 367-73. doi:10.1042/CS20140101
- [6] Chacko, Balu K et al. "Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood." *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* vol. 93,6 (2013): 690-700. doi:10.1038/labinvest.2013.53
- [7] Chacko, Balu K et al. "The Bioenergetic Health Index is a sensitive measure of oxidative stress in human monocytes." *Redox biology* vol. 8 (2016): 43-50. doi:10.1016/j.redox.2015.12.008
- [8] Ardalan, Afshan et al. "Uncoupling Proteins and Regulated Proton Leak in Mitochondria." *International journal of molecular sciences* vol. 23,3 1528. 28 Jan. 2022, doi:10.3390/ijms23031528
- [9] Xue, Kaili et al. "The mitochondrial calcium uniporter engages UCP1 to form a thermoporter that promotes thermogenesis." *Cell metabolism* vol. 34,9 (2022): 1325-1341.e6. doi:10.1016/j.cmet.2022.07.011
- [10] Kutsche, Hanna Sarah et al. "Uncoupling Proteins in Striated Muscle Tissue: Known Facts and Open Questions." *Antioxidants & redox signaling* vol. 37,4-6 (2022): 324-335. doi:10.1089/ars.2021.0258
- [11] Lanni, A et al. "Thyroid hormone and uncoupling proteins." *FEBS letters* vol. 543, 1-3 (2003): 5-10. doi:10.1016/s0014-5793(03)00320-x
- [12] Ježek, Petr et al. "Mitochondrial Uncoupling Proteins: Subtle Regulators of Cellular Redox Signaling." *Antioxidants & redox signaling* vol. 29,7 (2018): 667-714. doi:10.1089/ars.2017.7225
- [13] Gröber, Uwe. *Arzneimittel und Mikronährstoffe: medikationsorientierte Supplementierung; mit 54 Tabellen*. Wiss. Verlag-Ges., 2007.
- [14] Austin, Shane, and Julie St-Pierre. "PGC-1 α and mitochondrial metabolism--emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders." *Journal of cell science* vol. 125,Pt 21 (2012): 4963-71. doi:10.1242/jcs.113662
- [15] Gliubich, F. e. (30. Aug. 1996). *Active Site Structural Features for Chemically Modified Forms of Rhodanese*. *The Journal of biological chemistry*, S. 21054-21061.
- [16] Kowalczyk, Paweł et al. "Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases." *International journal of molecular sciences* vol. 22, 24 13384. 13 Dec. 2021, doi:10.3390/ijms222413384
- [17] Powers, Scott K, and Malcolm J Jackson. "Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production." *Physiological reviews* vol. 88, 4 (2008): 1243-76. doi:10.1152/physrev.00031.2007
- [18] Hadžović-Džuvo, Almira et al. "Oxidative stress status in elite athletes engaged in different sport disciplines." *Bosnian journal of basic medical sciences* vol. 14, 2 (2014): 56-62. doi:10.17305/bjbm.2014.2262
- [19] Gomez-Cabrera, Mari-Carmen et al. "Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training." *Free radical biology & medicine* vol. 44,2 (2008): 126-31. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001
- [20] Savci, Ahmet et al. "The Effects of Amoxicillin, Cefazolin, and Gentamicin Antibiotics on the Antioxidant System in Mouse Heart Tissues." *Protein and peptide letters* vol. 27,7 (2020): 614-622. doi:10.2174/092986652666619112125949
- [21] Jiang, Qian et al. "Mitochondria-Targeted Antioxidants: A Step towards Disease Treatment." *Oxidative medicine and cellular longevity* vol. 2020 8837893. 3 Dec. 2020, doi:10.1155/2020/8837893

Bildnachweise:

© iStock.com/Sci-Monde

© gstockstudio - stock.adobe.com

© Dr_Microbe - stock.adobe.com

© L.Darin - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de