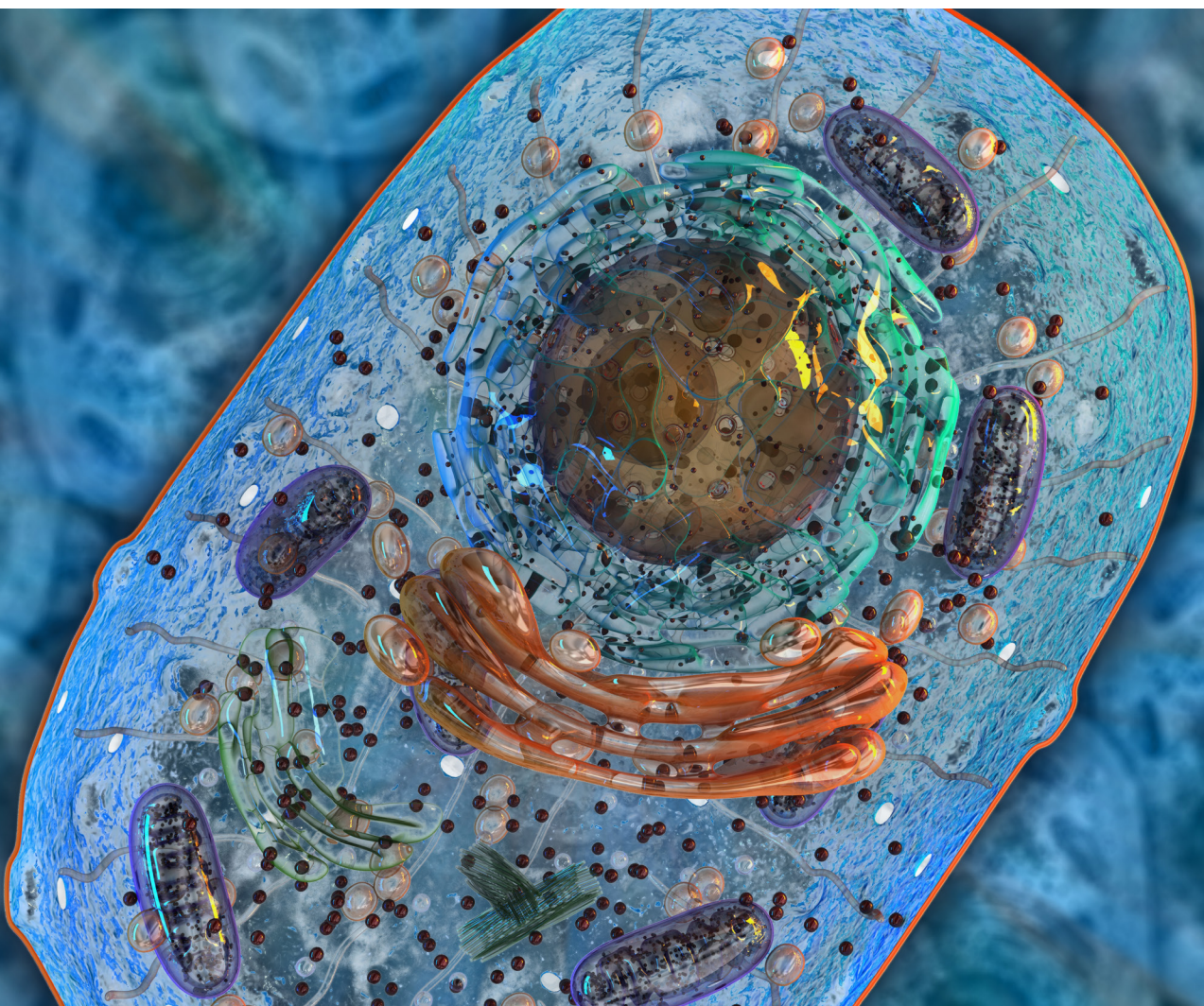


Mitochondriale Diagnostik



Neue Möglichkeiten in der Beurteilung
Mitochondrialer Dysfunktionen

Mitochondriale Diagnostik

Neue Möglichkeiten in der Beurteilung
Mitochondrialer Dysfunktionen





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

Neue Möglichkeiten in der Beurteilung mitochondrialer Dysfunktionen

Neurologische, metabolische, kardiale und onkologische Erkrankungen werden immer häufiger mit einer Dysfunktion der Mitochondrien in Verbindung gebracht. Insbesondere die stark energieabhängigen Gewebe, wie das Nervensystem, Herz und Muskulatur, sind auf eine ausreichende Energieversorgung durch die Mitochondrien angewiesen.

Hierbei verantwortet der mitochondriale Stoffwechsel nicht nur die Umschaltung zwischen Kohlenhydrat- und Fettverwertung, sondern ist auch in die Apoptose involviert und an der Synthese von Steroidhormonen beteiligt. Nicht zuletzt stellen Mitochondrien über den Ketonstoffwechsel sicher, dass in Zeiten eines Glukosemangels eine Unterversorgung des Gehirns verhindert wird.

All diese Aufgaben machen klar, dass der funktionellen und strukturellen Beschaffenheit von Mitochondrien bei der Entstehung und Therapie vieler Erkrankungen eine zentrale Rolle zukommt.

Doch vor jeder erfolgreichen Therapie steht immer die richtige Diagnose. 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.

Mit unseren neuen mitochondrialen Parametern lernen Sie eine neue Generation von Untersuchungsmethoden kennen, mit denen nicht nur Zustand und Funktion der Mitochondrien sicher erfasst, sondern auch Störungen lokalisiert und Ursachen zugeordnet werden können. Sie vervollständigen somit unsere bestehende Mitochondriendiagnostik, wodurch einerseits eine konkrete Hilfestellung für die gezielte und effektive Therapie sowie andererseits eine bessere Kontrolle über den Therapieverlauf gegeben ist.

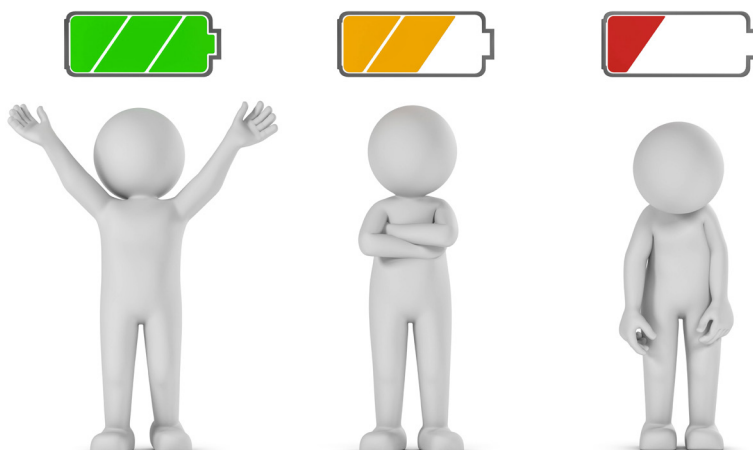
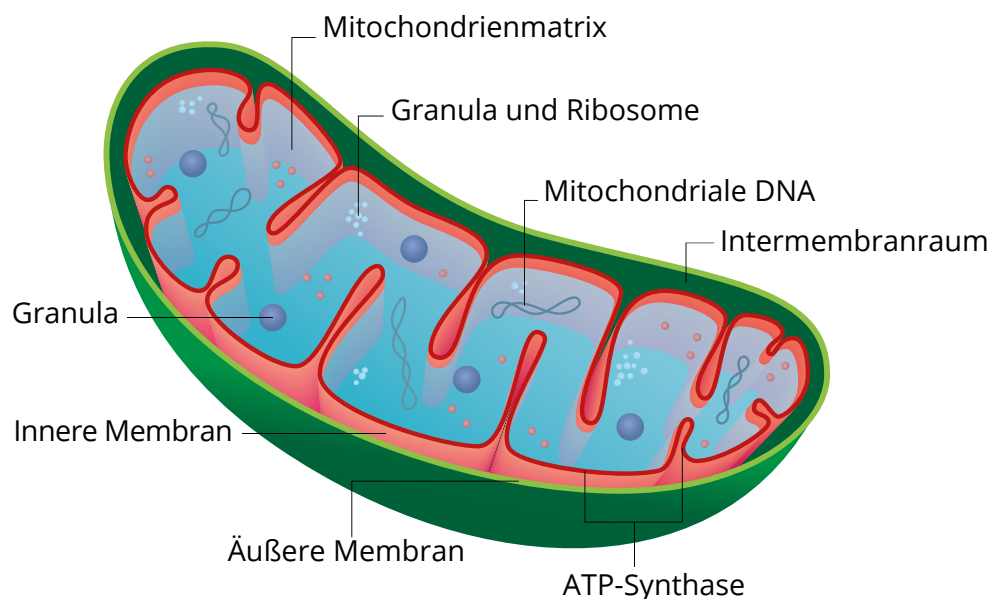


Abb. 1 Leistungsabfall

Umso geschädigter die Mitochondrien, desto geringer die Energieproduktion

**Abb. 2**

Aufbau eines Mitochondriums

Ohne Mitochondrien - keine Energie - kein Leben

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 10.0000 Mitochondrien aufweisen, sind Erythrozyten die einzigen Zellen, die keine besitzen.

Mitochondrien besitzen eine äußere und eine innere Membran (= Doppelmembran), die sich enorm in ihren Eigenschaften und Funktionen unterscheiden.

In der äußeren glatten Membran befinden sich Kanäle aus Proteinen, die den selektiven Austausch von Molekülen und Ionen zwischen dem Cytosol und dem Intermembranraum ermöglichen.

Die innere Membran ist stark aufgefaltet und gefächert, wodurch sie eine extrem große Oberfläche für unzählige biochemische Prozesse bietet. Hier wird während eines komplexen Vorganges Energie produziert. Dies gelingt über Atmungsketten, die jeweils aus vier großen Proteinkomplexen (I-IV) sowie einem weiteren Komplex (V), der ATP-Synthase, bestehen.

Mit Hilfe von Elektronen und Protonen, die aus dem vorgeschalteten Energiestoffwechsel stammen, generiert die ATP-Synthase ADP zu ATP unter Verbrauch von Sauerstoff. ATP (Adenosintriphosphat) fungiert als Energieträger in Zellen und ist unabdingbar für den Ablauf sämtlicher überlebenswichtiger Prozesse im Körper.

Funktioniert dieses System nicht mehr, kann der Körper nicht mehr ausreichend Energie generieren und es kommt zu einem Leistungsabfall. Durchschnittlich wandelt ein gesunder Erwachsener pro Tag ca. 3000mal ADP zu ATP. In Kilogramm entspricht dies in etwa 70 Kg - so viel wie das eigene Körpergewicht!

Die Folgen von ROS und RNS auf Mitochondrien

Allgemein entstehen durch verschiedene Stoffwechselabläufe reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNS). In geringen „normalen“ Konzentrationen modulieren sie diverse physiologische Prozesse.

Problematisch wird es erst, wenn die ROS- bzw. RNS-Produktion entweder zu hoch und / oder die antioxidativen Entgiftungsfunktionen zu gering sind. Gründe für eine erhöhte Radikalbildung können sein: hohe Belastung mit Umweltgiften und Schwermetallen, Medikamenteneinnahme, chronische Entzündungen sowie chronischer Stress, u. v. a.

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

Ein zu hoher Radikal-Anfall birgt vor allem ein hohes Risiko für die Schädigung der mitochondrialen DNA (mtDNA). Die ringförmige mtDNA ist in der Mitochondrienmatrix enthalten und hoch anfällig für schädigende Reagenzien. Darüber hinaus hemmt die Zunahme an Radikalen die Enzymaktivität (insbesondere in dem Fall 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, eine zytotoxische Substanz, die letztendlich die Apoptose bewirkt. Als Konsequenz stehen 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. Diese sogenannten Mitochondriopathien können sowohl Ursache als auch Begleiterscheinung bei folgenden Krankheitsbildern sein:

- Chronisches Müdigkeitssyndrom (engl.: chronic fatigue syndrom, CFS)
- Burnout
- depressiven Verstimmungen
- neurodegenerativen Erkrankungen (M. Alzheimer, M. Parkinson)
- Konzentrationsschwäche
- metabolischen Syndrom (Diabetes, Hypertonie, Adipositas)
- Herz-Kreislauferkrankungen

Bioenergetischer Gesundheitsindex (BHI)

Komplexe und chronische Krankheiten, die mit einer Dysfunktion der Mitochondrien einhergehen, sind ein wachsendes Gesundheitsproblem. Der Konsum kalorienreicher Lebensmittel, ein moderner bewegungsarmer Lebensstil, zunehmender Stress und / oder chronisch subklinische Entzündungen begünstigen die Entstehung chronischer Erkrankungen sowie sich ständig weiterentwickelnder Komorbiditäten.

Der Erfassung des mitochondrialen bzw. bioenergetischen Gesundheitsindex (engl. bioenergetic health index, BHI) kommt daher eine besondere Bedeutung zu. Das Prinzip des bioenergetischen Profils basiert auf der Messung mitochondrialer Sauerstoffverbrauchsraten (Oxygen Consumption Rate: OCR) in PBMCs (Lymphozyten und Monozyten des peripheren Blutes) unter dem Einfluss verschiedener Zusätze wie z. B. Inhibitoren.

Ein Vorteil dieses Tests ist, dass mehrere Parameter (Basalatmung, ATP-Produktion, Protonenleck, maximale Atmung, Reservekapazität, nicht-mitochondriale Atmung, s. Abb. 3A und B) bestimmt werden, die in ihrer Gesamtheit eine prognostische Aussage über die Gesundheit der Mitochondrien erlauben.

Der BHI selbst wird aus den ermittelten Sauerstoffverbrauchsraten der ATP-Produktion, der Reservekapazität, des Protonenlecks und der nicht-mitochondrialen Atmung berechnet. Seine Messung ermöglicht einen Überblick über:

- den aktuellen „Gesundheitszustand“ der Zellen
- den bioenergetischen bzw. mitochondrialen Status der Zellen,
- den oxidativen und / oder nitrosativen Zustand der Zellen
- den Sauerstoffverbrauch der Zellen sowie andere sauerstoffverbrauchende Prozesse (wie Entzündungen, Leaky Gut oder Schwermetallbelastungen)
- die Effizienz der Mitochondrien
- die Verfügbarkeit der mitochondrialen Reservekapazität für die Energiegewinnung

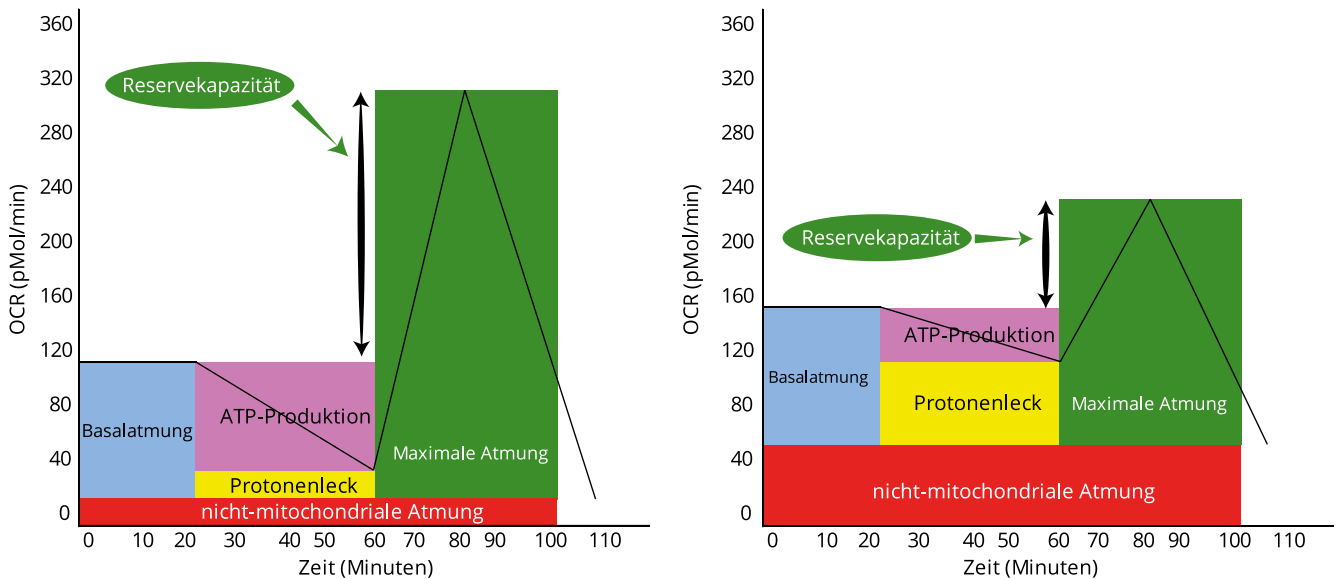


Abb. 3 A + B Der BHI, bestehend aus sechs Parametern

Für den BHI werden die Parameter „Basalatemung, ATP-Produktion, Protonenleck, maximale Atmung, Reservekapazität und nicht-mitochondriale Atmung“ ermittelt. Je nach Zustand des Mitochondriums zeigen sich Veränderungen im Verhältnis der Parameter zueinander.

Abb. 3 A: Der BHI ist optimal. Die ATP-Produktion und Reservekapazität sind ausreichend. Die Werte für das Protonenleck und die nicht-mitochondriale Atmung sind niedrig. Es kann von gesunden Mitochondrien ausgegangen werden.

Abb. 3 B: Der BHI ist vermindert. Es zeigt sich eine mangelnde ATP-Produktion und Reservekapazität. Die Werte für das Protonenleck und die nicht-mitochondriale Atmung sind erhöht. Es besteht der Hinweis auf eine Dysfunktion der Mitochondrien.

Die erste Sauerstoffverbrauchsrate die gemessen wird, stellt die **Basalatemung** dar. Sie ist ein Maß für die benötigte Energiemenge, die zur **Aufrechterhaltung der Grundfunktionen** der Zelle notwendig ist. Die Basalatemung setzt sich aus dem Sauerstoffverbrauch für die mitochondriale ATP-Produktion und der des Protonenlecks zusammen.

Um anschließend bestimmen zu können, wie groß das **Protonenleck** ist, werden die Zellen Oligomycin ausgesetzt. Oligomycin fungiert als Inhibitor der ATP-Synthese, wodurch die ATP-Produktion, die ausschließlich unter O₂-Verbrauch stattfindet, gehemmt wird.

Der Sauerstoffverbrauch nimmt entsprechend ab. Anhand des Abfalls der Sauerstoffverbrauchsrate wird die **mitochondriale ATP-Produktion** bestimmt. Die ATP-gekoppelte Atmung, ist ein Maß für die Kapazität der Zelle, ihre aktiven energetischen Nachfragen zu befriedigen. Die verbleibende Rate der mitochondrialen Atmung stellt das **Protonenleck** dar.

Es zeigt auf, inwieweit die innere Mitochondrienmembran für Protonen durchlässig ist, sodass diese aus dem Intermembranraum in die Matrix zurück diffundieren und nicht für die ATP-Synthese zur Verfügung stehen. Ein Protonenleck vermindert also die mitochondriale Effektivität in Bezug auf die ATP-Erzeugung.

Im Anschluss wird **FCCP** (trifluorocarbonylcyanide phenylhydrazone) zugesetzt. Hierbei handelt es sich um einen Entkoppler (Protonophor) der Atmungskette, wodurch eine Messung der **maximal möglichen Atmung** erfolgen kann.

Die Differenz des Sauerstoffverbrauchs (OCR) zwischen maximaler Atmungskapazität und basaler Atmung wird **Reserveatmungskapazität** genannt. Sie zeigt an, ob und in wie weit die Mitochondrien die Fähigkeit besitzen weiteren Sauerstoff für die ATP-Produktion zu verarbeiten, um bei gesteigerter Nachfrage den Energiebedarf der Zelle aufrecht zu erhalten. Somit ist die Versorgung gewährleistet und eine ATP-Krise wird im Normalfall verhindert.

Schlussendlich werden Hemmstoffe wie **Rotenone** und **Antimycin A** zugeführt, die die Komplexe der Atmungskette komplett inhibieren. Übrig bleiben nun nur noch sauerstoffverbrauchende Prozesse, die außerhalb des Mitochondriums ablaufen. Diese **nicht-mitochondriale Atmung** sind prooxidative Prozesse, die durch Aktivierung prooxidativer und proinflammatorischer Enzyme entstehen und Mitochondrien zerstören können. Der BHI wird negativ beeinflusst.

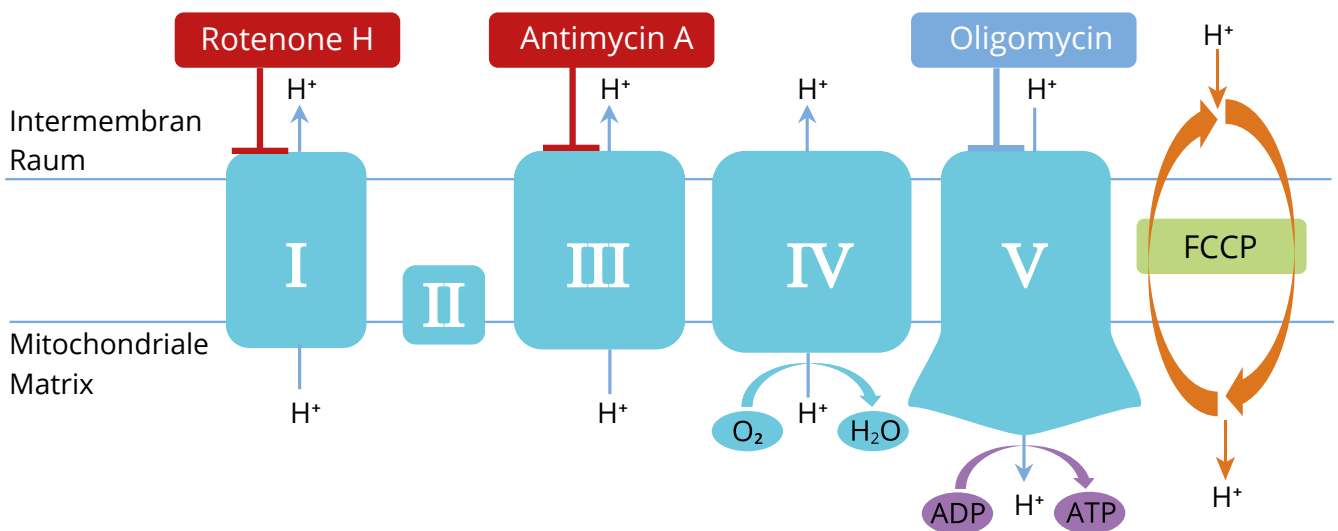


Abb. 4 Zugabe von Inhibitoren und Entkoppler zur Ermittlung des BHI

Nach Messung der basalen Sauerstoffverbrauchsrate der PBMCs wird durch Oligomycin die Atmungskette am Komplex V 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 Rotenone (an Komplex I) und Antimycin A (an Komplex III) vollständig blockiert. Es zeigt sich die Sauerstoffverbrauchsrate außerhalb des Mitochondriums (nicht-mitochondriale Atmung).

Interpretation eines verminderten BHI

Wie bereits erwähnt, ermöglicht der mitochondriale bzw. bioenergetische Gesundheitsindex 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, sollte dies der Fall sein, welche Therapie/-dauer erforderlich ist.

In dem folgenden Schaubild 5 wird gezeigt, wie sich der BHI-Index in Abhängigkeit der Sauerstoffverbrauchsrate der jeweiligen Parameter verändert. Sofern ATP-Produktion und Reservekapazität ausreichend sind und die Werte für das Protonenleck und die nicht-mitochondriale Atmung niedrig, spricht dies für einen optimalen BHI. Es kann von einer funktionstüchtigen mitochondrialen Atmung ausgegangen werden (grüner Bereich).

Zeigen sich hingegen eine mangelnde ATP-Produktion und Reservekapazität sowie erhöhte Werte für Protonenleck und nicht-mitochondriale Atmung, besteht der Hinweis auf eine Dysfunktion der Mitochondrien (roter Bereich). Entzündungen bzw. oxidativer Stress in Form von hohen ROS- und RNS-Konzentrationen führen zu oxidativen Schäden, die in einem hohen Protonenleck resultieren. Zudem steigt die nicht-mitochondriale Atmung. ATP-Synthese und Reserveatmungskapazität nehmen ab, wodurch es den Zellen zunehmend an Energie mangelt. Die Mitochondrien werden letzten Endes „krank“ und die Apoptose tritt ein.

Anhand der Höhe des BHI lässt sich eine Prognose über die Therapiedauer ableiten. Bei einem moderat verminderten BHI genügen meist Interventionen von 3 Monaten, bei stark erniedrigten BHI-Werten sind die erforderlichen Therapien oft sehr langwierig (über 1 Jahr).

Eine ausreichende ATP-Versorgung ist auch bei verminderten bzw. erhöhten Parametern möglich, solange eine Kompensation der anderen Parameter stattfindet. Allerdings ist die ATP-Synthese weniger effizient. Der BHI ermöglicht auch hierbei eine prognostische Aussage.

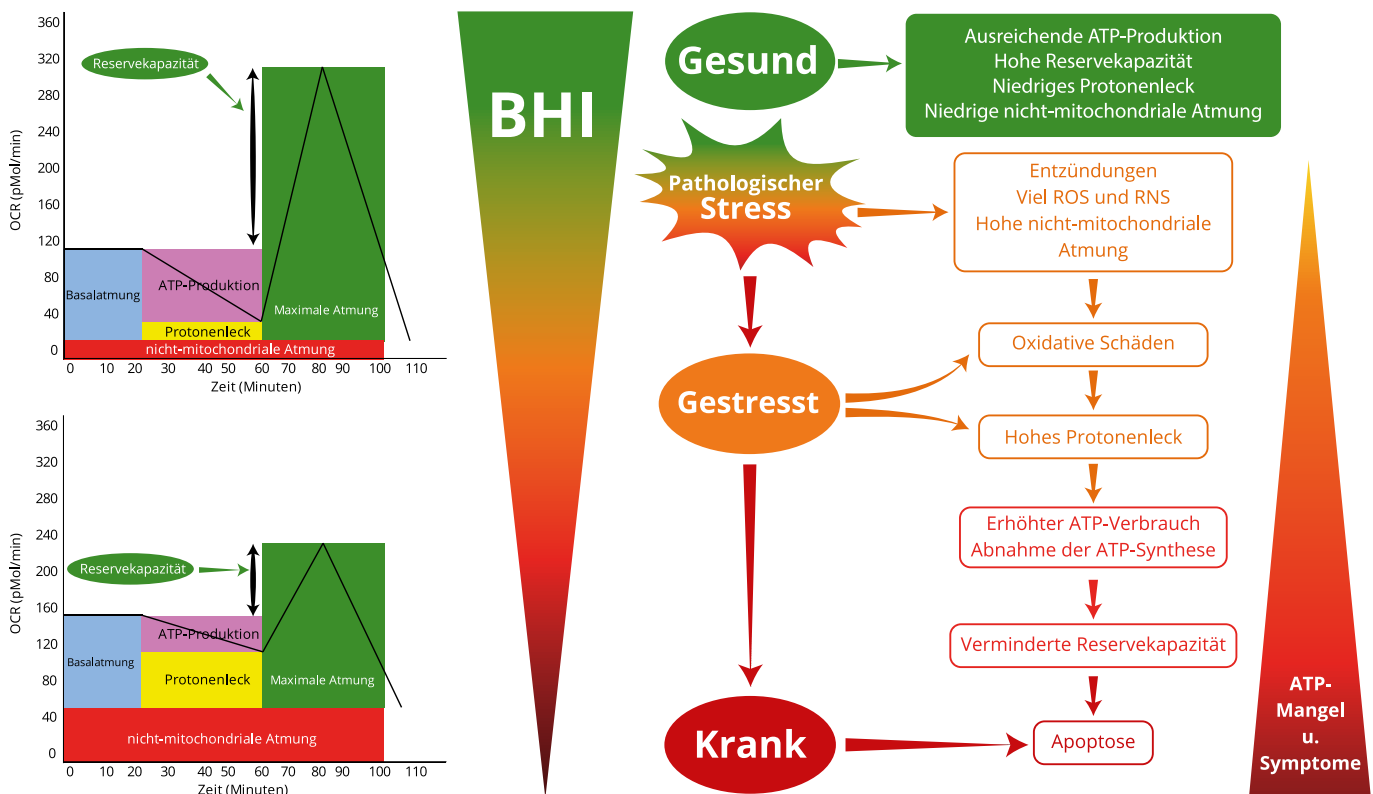


Abb. 5 Die Entwicklung des BHI in Abhängigkeit des bioenergetischen Status der Zelle

Modifiziert nach Chacko et al 2014. Mit abnehmendem BHI gehen oxidative Schäden, ein erhöhtes Protonenleck, ein erhöhter ATP-Verbrauch und eine verminderte Reserveatmungskapazität einher. Der BHI korreliert kontrovers mit der Zunahme des ATP-Mangels und endet im schlimmsten Fall in der Apoptose.

Zusätzlich stehen **weitere mitochondriale Biomarker** zur Verfügung, um die bestmögliche Therapie ermitteln zu können.

mtDNA/nDNA Ratio

Die **mtDNA/nDNA Ratio** (Verhältnis von der mitochondrialen zur nukleären DNA) lässt Rückschlüsse auf die Anzahl der Mitochondrien pro Zelle zu. Diverse metabolische oder neurodegenerative Erkrankungen gehen mit einer verminderten Konzentration an Mitochondrien einher, was Ursache für ATP-Defizite sein kann.

Nrf 2

Nrf 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) ist ein Transkriptionsfaktor und stellt einen Marker für die mitochondriale und zelluläre Abwehr von ROS dar. Daher ist seine Überprüfung insbesondere bei einem auffälligen Protonenleck empfehlenswert.

Ein erhöhter Nrf2-Wert kann allerdings sowohl für oxidative Belastung, als auch für antioxidative Gegenregulationen sprechen. Aus diesem Grund sollte ggf. parallel die Lipidperoxidation (perOx) und evtl. 8-OH-Desoxyguanosin (8OH-DG) gemessen werden, um eine klare Differenzierung gewährleisten zu können (s. Tabelle 1).

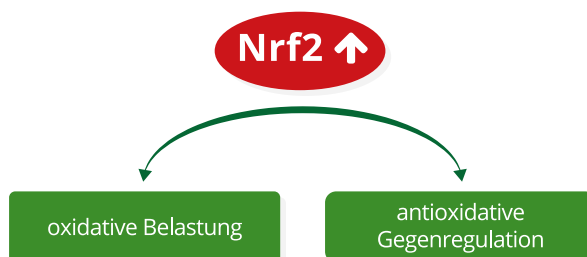


Abb. 6 Gründe für einen erhöhten Nrf2-Wert

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

Tabelle 1 Differenzierung von Nrf2 in Kombination mit perOx und 8OH-DG

Ein erhöhter Nrf2-Wert kann sowohl für oxidative Belastung als auch für antioxidative Gegenregulationen sprechen. In Kombination mit der Lipidperoxidation (perOx) und 8-OH-Desoxyguanosin (8OH-DG) ist eine sehr konkrete Abstufung möglich.

PGC-1α

(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 PGC1α-Wert ist in diesem Fall eine physiologische Reaktion und daher als positiv zu bewerten.

Ein verminderter PGC1 α -Wert spricht für eine Blockierung des Informationsstranges, die entweder auf einen Mangel an notwendigen Substraten oder an einem Überschuss an prozessblockierenden Substanzen zurückzuführen sein kann (s. Abb. 7).

Über eine Erhöhung des PGC-1 α lässt sich die Anzahl an Mitochondrien und damit die ATP-Produktion gemäß des Energiebedarfs der Zelle steigern.

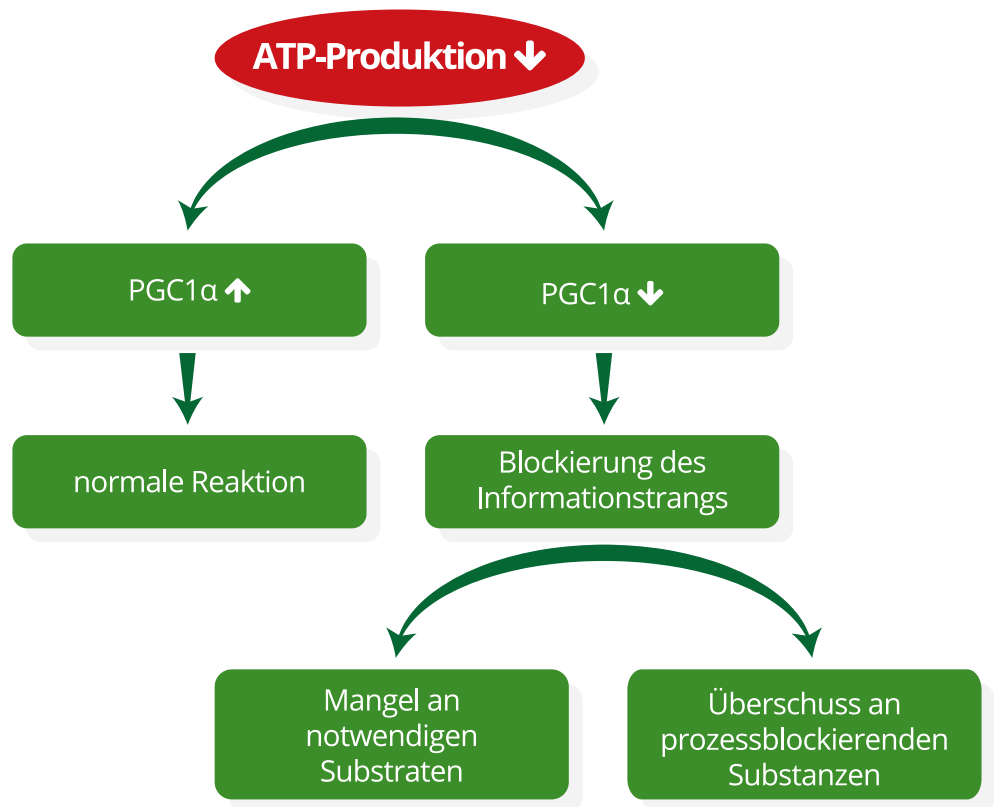


Abb. 7 PGC-1 α als mögliche Ursache einer niedrigen ATP-Produktion

Rhodanase

Auch bekannt als Thiosulfat-Sulfurtransferase oder Schwefeltransferase, ist die Rhodanase ein mitochondriales Enzym, was 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 Kofaktoren an Enzymreaktionen beteiligt sind. Hierzu gehören Enzyme aus Citratzyklus und Atmungskette (Aconitase, NADH-Dehydrogenase, Succinat-Dehydrogenase und Cytochrom-c-Reduktase).

Die Rhodanaseaktivität ist somit ein zentraler Marker für die **mitochondriale Entgiftung** und sollte daher ggf. bei einem erhöhten Protonenleck abgeklärt werden.

Die Erstellung des Therapieplanes basierend auf der/n Ursache/n

Es bestehen mehrere mögliche Gründe für einen niedrigen BHI, die dementsprechend unterschiedlich therapiert werden müssen. Als erste Orientierungshilfe dient das folgende Schaubild Nr 8.

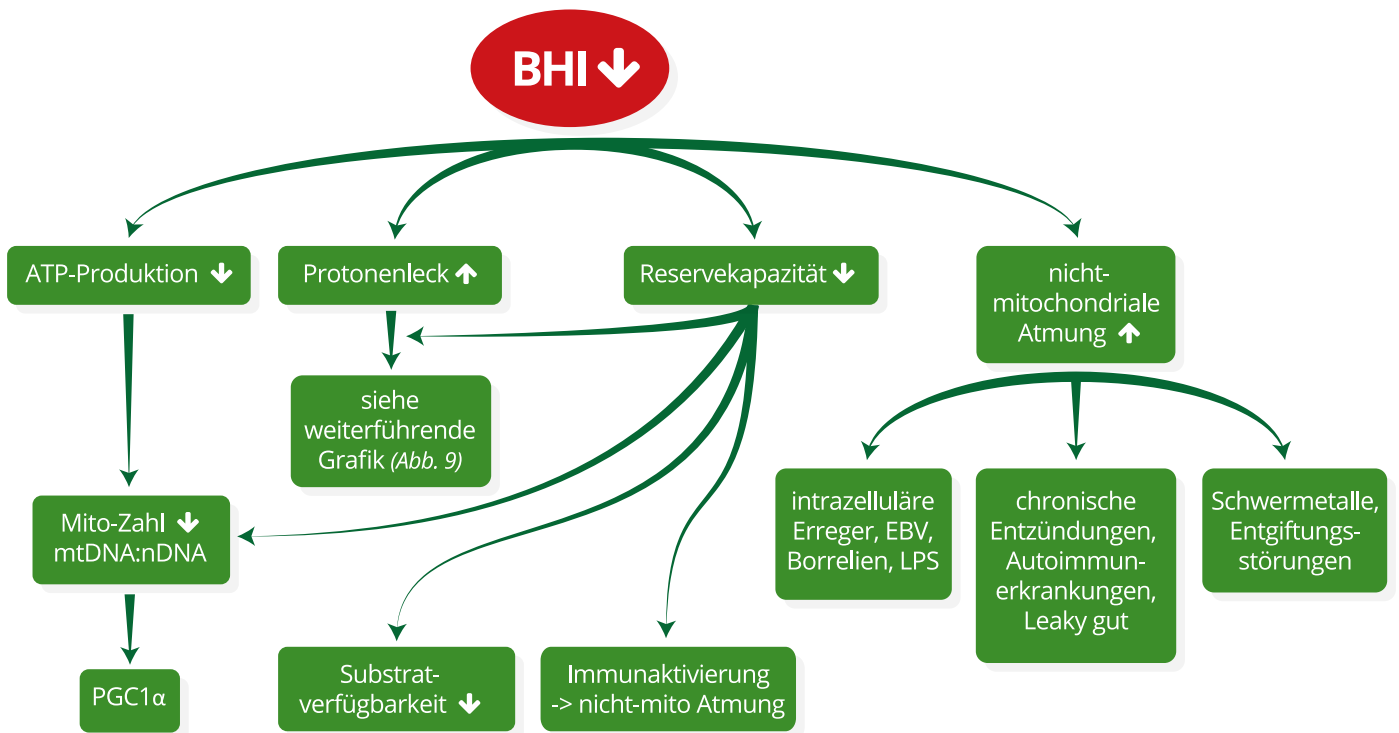


Abb. 8 Vereinfachte Darstellungen für mögliche Ursachen eines verminderten BHI

Die Ursachen eines verminderten BHI-Indexes können sowohl eine veränderte ATP-Produktion und Reservekapazität, ein erhöhtes Protonenleck oder 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. Die hierfür benötigten therapeutischen Interventionen sind in der Tabelle 2 ausführlich zusammengestellt.

Folgende therapeutische Interventionen sind u.a. möglich:

<p>Mitochondrien aktivieren</p> <p>Kreatin</p> <p>CoenzymQ10</p> <p>Vitamin B2</p> <p>Vitamin B3</p> <p>Vitamin B6</p> <p>Vitamin B12</p> <p>Magnesium</p>	<p>Mito. oxidative Abwehr stärken</p> <p>Curcumin</p> <p>Selen</p> <p>CoenzymQ10</p> <p>Vitamin B5</p> <p>Vitamin B12</p> <p>Vitamin C</p> <p>Vitamin D</p> <p>Vitamin E - gemischte Tocopherole</p> <p>NAC oder Glutathion</p>	<p>Energiegewinnung fördern</p> <p>CoenzymQ10</p> <p>Vitamin B1</p> <p>Vitamin B2</p> <p>NADH</p> <p>Vitamin B3</p> <p>Vitamin C</p> <p>Magnesium</p> <p>Melatonin</p> <p>Alpha-Liponsäure</p> <p>Glutamin</p> <p>Taurin</p>
<p>Mitochondriale Biogenese fördern</p> <p>Ggf. Eisen und Schwefel (bei Mangel)</p> <p>PQQ</p> <p>L-Arginin</p> <p>Leucin</p> <p>Ausdauertraining</p> <p>Resveratrol</p> <p>KH-Reduzierung</p> <p>Intermittierendes Fasten</p> <p>Kältetraining</p>	<p>Nrf2 aktivieren</p> <p>Curcuma</p> <p>Grüntee-Extrakt</p> <p>Resveratrol</p> <p>OPC</p> <p>PGC1 alpha erhöhen</p> <p>Ausdauertraining</p> <p>KH-Reduzierung</p>	<p>Zellmembran stabilisieren</p> <p>Vitamin E - gemischte Tocopherole</p> <p>L- Carnitin</p> <p>EPA und DHA</p> <p>Phospholipide</p>

Tabelle 2 Mögliche therapeutische Interventionen bei verschiedenen Indikationen

Darüber hinaus gibt das Ergebnis der nicht-mitochondrialen Atmung einen Hinweis auf die Art der Belastung. Bei einer leicht erhöhten nicht-mitochondrialen Atmung können intrazelluläre Erreger, EBV- und Borrelien-Infektionen sowie andere Lipopolysaccharide (LPS) vermutet werden. Deutlich erhöhte Werte können durch chronische Entzündungen, Autoimmunerkrankungen oder auch durch ein Leaky Gut verursacht werden.

Ein Protonenleck kann auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein. Meist liegen jedoch Schäden an der inneren Mitochondrienmembran und/oder der Atmungskettenkomplexe zugrunde. Die hierbei entstehenden ROS oder RNS können Lipide, Proteine und die mitochondriale DNA schädigen. Seltener können auch ein erhöhter Calciumtransport oder eine vermehrte Aktivität von Uncoupling Proteinen zu einem Anstieg des Protonenlecks führen (s. Abb. 9).

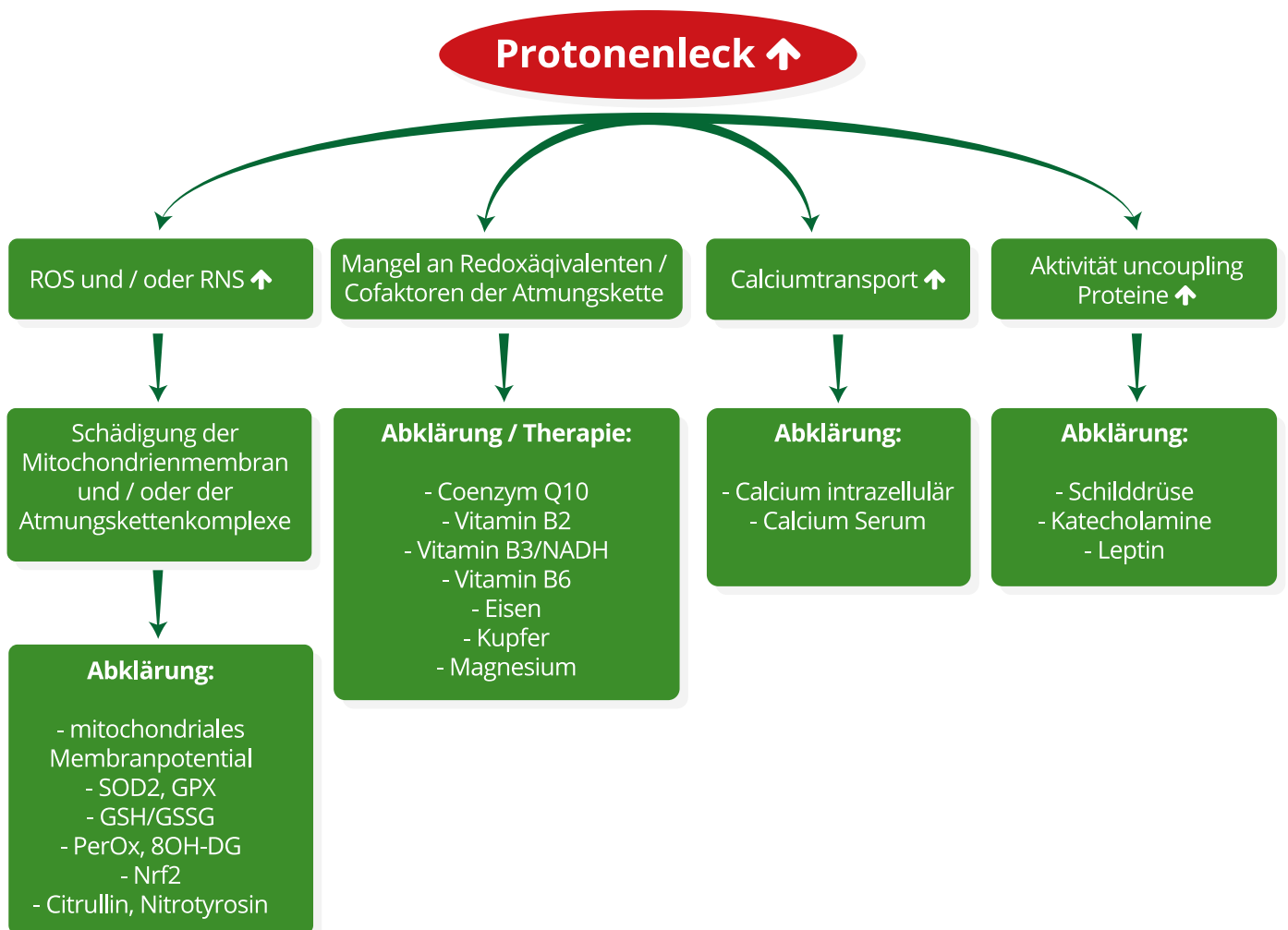


Abb. 9 Mögliche Ursachen eines erhöhten Protonenlecks

Mitochondriale Diagnostik im Überblick:

E328	Bioenergetischer Gesundheitsindex BHI	EXP CPDA
E336	mtDNA/nDNA-Ratio	EXP CPDA
E337	PGC1 α	EXP CPDA
E338	Nrf2	EXP CPDA
E339	Rhodanase	EXP CPDA
E330	Mitochondriale Aktivität (Membranpotential)	EXP CPDA
E380	LDH und LDH-Isoenzyme	S

Ergänzende Untersuchungen

Nitrosativer Stress

E350	Citrullin	2. MU
E340	Nitrotyrosin	EXP EDTA
E400	Nitrophenyllessigsäure	2. MU

Oxidativer Stress

E240	Lipidperoxidation (perOx)	S
E260	8-OH-Desoxyguanosin (8-OH-DG)	U
E230	Profil Glutathionstoffwechsel (GSH/GSSG)	EXP CPDA
E290	Glutathionperoxidase (GPX)	EDTA
E301	Superoxidismutase 2 (SOD 2)	S
E255	Thiol-Status	S

Literatur

Chacko, B. K. (2. May 2014). The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. *Clinical Science*, S. 367-373.

Chacko, B. K. (24. Dec. 2015). The Bioenergetic Health Index is a sensitive measure of oxidative stress in human monocytes. *Redox Biology*, S. 43-50.

Chacko, B. K. (25. March 2013). Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood. *Laboratory Investigation*, S. 690-700.

Rousset, S. e. (Feb. 2004). The Biology of Mitochondrial Uncoupling Proteins. *DIABETES*, S. 130-135.

Nguyen, T. e. (15. May 2009). The Nrf2-Antioxidant Response Element Signaling Pathway and Its Activation by Oxidative Stress. *Journal of biological chemistry*, S. 13291-13295.

Austin, S. e. (2012). PGC1a and mitochondrial metabolism – emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *Journal of Cell Science*, S. 4963-4971.

St-Pierre, J. e. (20. Oct 2006). Suppression of Reactive Oxygen Species and Neurodegeneration by the PGC-1 Transcriptional Coactivators. *Cell Press*, S. 397-408.

Guo, W. e. (1. Jul. 2010). DNA Extraction Procedures Meaningfully Influence qPCR-Based mtDNA Copy Number Determination. *Mitochondrion*, S. 261-265.

Bordo, D. e. (3. Jun. 2002). The rhodanese/Cdc25 phosphatase superfamily. *EMBO reports*, S. 741-746.

Gliubich, F. e. (30. Aug. 1996). Active Site Structural Features for Chemically Modified Forms of Rhodanese. *The Journal of biological chemistry*, S. 21054–21061.

Hildebrandt, T. e. (29. Apr. 2008). Three enzymatic activities catalyze the oxidation of sulfide to thio-sulfate in mammalian and invertebrate mitochondria. *The FEBS journal*, S. 3352-3361.

Haben Sie noch Fragen?

Rufen Sie uns an, wir sind gerne für Sie da!

biovis' Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

info@biovis.de

Bildnachweise:

- © Mopic - stock.adobe.com
- © fotomek - stock.adobe.com
- © Wire_man - 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