

## 5 Mitochondriale Toxizität von Arzneimitteln

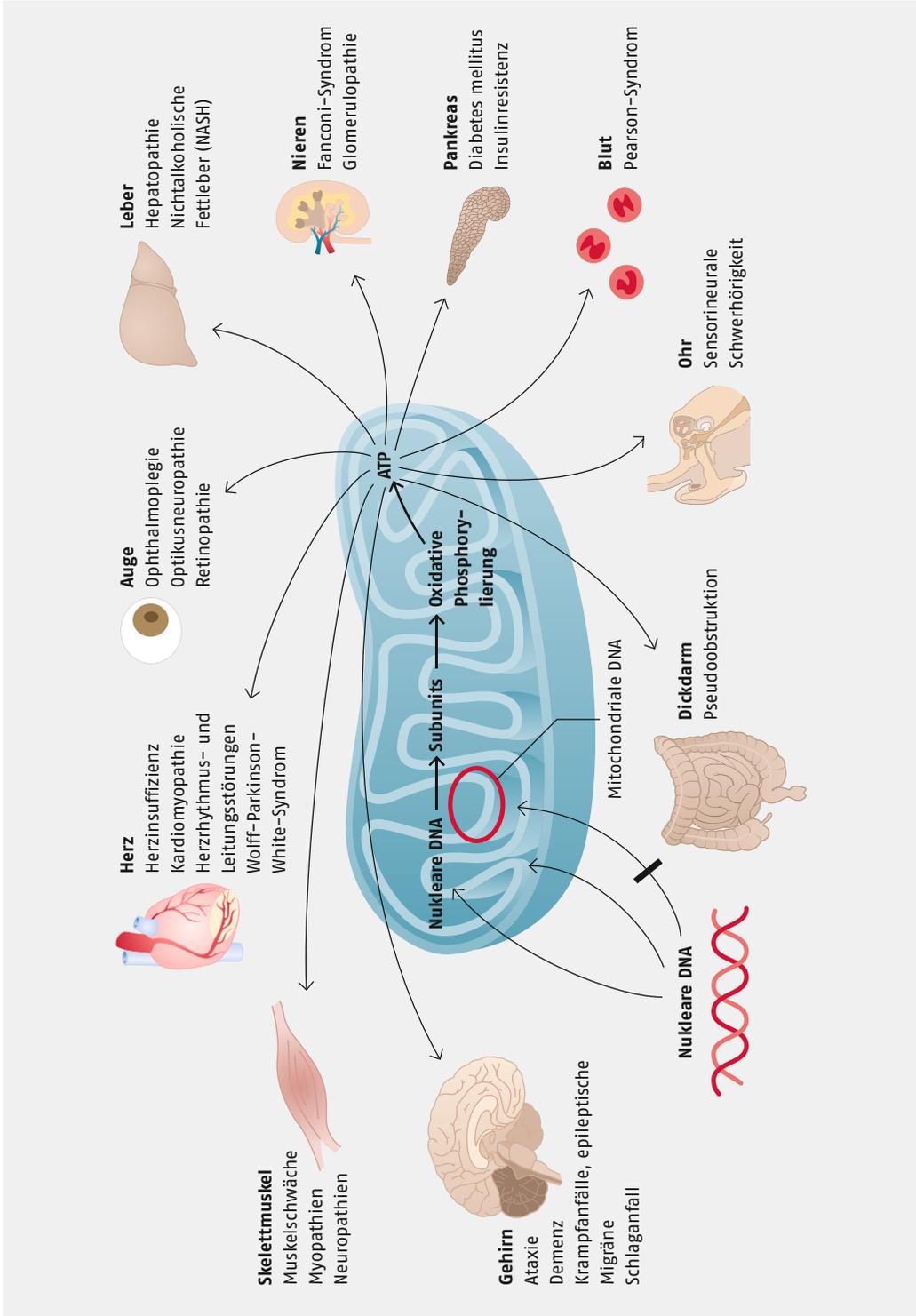
### 5.1 Mitochondriale Funktionsstörungen

Änderungen in der Morphologie und Funktionsstörungen der Mitochondrien sind mit zahlreichen Krankheiten beim Menschen assoziiert. Mitochondriale Erkrankungen, die sogenannten Mitochondriopathien stellen in der Regel Multisystemerkrankungen dar, die mit einer Störung der mitochondrialen Energieproduktion einhergehen. Sie können angeboren oder erworben sein. In der Regel sind mehrere Organsysteme betroffen, vor allem das Zentralnervensystem, die Sinnesorgane, die Leber, die Nieren, das Pankreas sowie die Herz- und Skelettmuskulatur. Aufmerksam wurde man auf diese Gruppe von Erkrankungen durch die Entdeckung von Myopathien mit morphologisch veränderten Mitochondrien.

Während vor einigen Jahren noch die wissenschaftliche Meinung vorherrschte, dass es sich bei den Mitochondriopathien um seltene Stoffwechseldefekte handelt, wächst zunehmend die Erkenntnis, dass viele der angeborenen und erworbenen Stoffwechselstörungen auf eine Mutation im mitochondrialen Genom bzw. Störungen der mitochondrialen Atmungskettenphosphorylierung zurückzuführen sind. Defekte der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) führen nicht nur zu einem zellulären Mangel an ATP, sondern auch zu vermehrter Produktion schädlicher Radikale und zur Apoptoseindukti-

on. Eine Vielzahl von Erkrankungen findet in der mitochondrialen Dysfunktion eine gemeinsame pathophysiologische Ursache (Abb. 5.1). Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem:

- Augenerkrankungen (z. B. AMD, Retinitis pigmentosa),
- chronisch-entzündliche Erkrankungen des ZNS (z. B. Multiple Sklerose),
- endokrin-metabolische Erkrankungen (z. B. Insulinresistenz-Syndrom, Diabetes mellitus),
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Kardiomyopathie),
- neurodegenerative Erkrankungen (z. B. Friedreich-Ataxie, Morbus Parkinson, Chorea Huntington, Morbus Alzheimer),
- neurologische Erkrankungen (z. B. Amyotrophe Lateralsklerose, Migräne, Neuropathien), Myopathien, chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS), Restless-Legs-Syndrom
- neuropsychiatrische Erkrankungen (z. B. ADHS, Autismus, Depression, Schizophrenie),
- Nieren-, Lebererkrankungen, (z. B. Niereninsuffizienz, Fettleber),
- Parodontopathien,
- primäre Mitochondriopathien (z. B. Kearns-Sayre-Syndrom, Leigh-Syndrom, Tab. 5.1),
- Erkrankungen der Sinnesorgane (z. B. Tinnitus) und
- Tumorerkrankungen.



• **Abb. 5.1** Jedes Symptom, jedes Organ, jedes Lebensalter (Phänotypen der Mitochondriopathien). Nach Rolf Luft 1995



einen Atmungskettendefekt hin, eine normale Ratio gibt eher Hinweise auf einen PDH-Mangel. Die Aussagekraft der Lactat:Pyruvat-Ratio ist jedoch nur bei erhöhtem Lactat gegeben, dann aber häufig sehr hilfreich. Das Plasma-Alanin ist zusätzlich ein guter Indikator für eine lang dauernde Pyruvat-Lactat-Akkumulation. Leider sind Lactat und/oder auch Pyruvat keine eindeutigen diagnostischen Biomarker für Mitochondriopathien, da manche mitochondrialen Krankheiten ohne eine Erhöhung von Lactat einhergehen.

In den letzten beiden Jahrzehnten hat es deutliche Fortschritte in der Diagnostik der Mitochondriopathien gegeben, einerseits bei den enzymatisch biochemischen Untersuchungen inklusive funktioneller Studien, andererseits auch bei der Entdeckung verschiedenster Mutationen sowohl im nukleären als auch im mitochondrialen Genom. Unbedingt notwendig ist eine komplette biochemische Analytik mit Messung sowohl von Atmungskettenenzymen inklusive der ATP-Synthase als auch des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex (PDHC). Nach wie vor ist es in den meisten Fällen bei der Abklärung eines Verdachts auf eine Mitochondriopathie notwendig, eine Muskel- oder Organbiopsie durchzuführen. Da die Skelettmuskulatur reich an Mitochondrien ist, können ausreichende Enzymaktivitäten gemessen und pathologische Befunde meist klar diskriminiert werden. Es ist grundlegend, dass bei der biochemischen Analytik des Muskelgewebes alle Bereiche der Pyruvat-Oxidation vom Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex (PDHC) über die Atmungskettenenzyme inklusive der ATP-Synthase untersucht werden. Wichtig ist auch die Einbindung einer profunden genetischen Diagnostik. Häufig können Kombinationen von Enzymdefekten Hinweise auf die Genetik liefern. So kann beispielsweise ein Mangel an Komplex I, Komplex III oder Komplex IV (mit normalem oder erhöhtem Komplex II) auf eine mitochondriale DNA-Depletion hinweisen. Die Diagnostik von Mitochondriopathien bleibt insofern ein komplexer und multidisziplinärer Stufenprozess, der in Zusammenarbeit mit dem betreuenden Kliniker

und einem erfahrenen international vernetzten Diagnosezentrum erfolgen sollte.

### Pharmakotherapeutische und nutritive Therapieansätze

Der Einsatz mitotroper Mikronährstoffe wie Coenzym Q<sub>10</sub>, Thiamin, Riboflavin, L-Carnitin, oder  $\alpha$ -Liponsäure im Rahmen der mitochondrialen Medizin gewinnt in der Prävention und Therapie von Mitochondriopathien zunehmend an Bedeutung. Einige Beispiele werden im Folgenden vorgestellt:

#### Coenzym Q<sub>10</sub> (Ubiquinol/Ubiquinon), Idebenon

Bei zahlreichen Patienten mit Atmungskettendefekten konnte eine Stabilisierung oder Verbesserung des klinischen Zustands unter Supplementierung von Coenzym Q<sub>10</sub> dokumentiert werden. Wahrscheinlich ist dies auf eine unspezifische Wirkung des Coenzym Q<sub>10</sub> als Radikalfänger und Elektronentransporter zurückzuführen. Bei Patienten mit angeborenen Coenzym-Q<sub>10</sub>-Defekten, die sich klinisch unterschiedlich manifestieren (z. B. Myopathie-Typ, Ataxie-Typ), ist die Wirksamkeit einer Coenzym-Q<sub>10</sub>-Supplementierung gut dokumentiert. Ebenso gibt es Studien bezüglich der Wirksamkeit von Coenzym Q<sub>10</sub> auf die Kardiomyopathie bei Friedreich-Ataxie und auf sein synthetisches Analogon Idebenon bei Sehstörungen von Patienten mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON). Dabei kann Idebenon vermutlich Elektronen direkt auf den mitochondrialen Atmungsketten-Komplex III übertragen, wodurch der bei Patienten mit LHON defekte Komplex I umgangen wird. Dadurch kann Idebenon lebensfähige, aber inaktive retinale Ganglienzellen reaktivieren, was die Sehkraft der Betroffenen verbessert. Darüber hinaus gibt es zahlreiche Studien mit Coenzym Q<sub>10</sub> in der Therapie von Mitochondriopathien, unter anderem bei Morbus Parkinson und Chorea Huntington.

#### Riboflavin

Riboflavin ist in Form von FAD und FMN Wirkungsbestandteil von etwa 60 Enzymen. Beide

Coenzyme sind entweder als prosthetische Gruppe reversibel und dissoziabel an Apoenzyme gebunden (z. B. Xanthin-Oxidase, Glutathion-Reduktase) oder aber kovalent über die 8 $\alpha$ -Methylgruppe sehr fest mit dem Apoproteinanteil verbunden, wie zum Beispiel bei der Succinat:Ubiquinon-Oxidoreduktase (Komplex II) in der inneren und die Monoaminoxidase in der äußeren Mitochondrienmembran. Darüber hinaus sind Flavoproteine auch prosthetische Gruppen des Komplexes I in der mitochondrialen Elektronentransportkette. Bei einem Mangel an Komplex I, der sogenannten Komplex-I-Defizienz, wurde die klinische Wirksamkeit einer Supplementierung von Riboflavin gut dokumentiert. Zudem gibt es verschiedene Interventionsstudien die seine Wirksamkeit in der Anfallsprophylaxe der Migräne belegen. Übrigens: Alle Hydroxylasen im Vitamin-D-Stoffwechsel sind abhängig von Riboflavin.

### Thiamin und $\alpha$ -Liponsäure

Defekte des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes (PDHC) sind häufige Ursachen von angeborener Milchsäure-Azidose. Sie machen bis zu 25 % aller Mitochondriopathien aus. Die häufigsten PDHC-Defekte sind E1 $\alpha$ -Mutationen und betreffen die erste Untereinheit des PDHC-Komplexes, die thiaminabhängige Pyruvatdehydrogenase (PDH). Es scheint, dass derartige Mutationen, welche die Thiamin-Bindungsstelle flankieren, sensitiv auf die Supplementierung von Thiamin oder Benfotiamin sind. Das klinische Ansprechen ist eindrucksvoll und kann auch zur Rückbildung von pathologischen Leigh-ähnlichen Läsionen im ZNS führen. Bei Defekten des PDHC ist zudem eine ketogene Diät indiziert. Zwei Wirkmechanismen kommen dabei zum Tragen. Zum einen das Angebot eines alternativen energiereichen Substrats in Form von Ketokörpern und freien Fettsäuren, zum anderen die Reduktion von Lactat und Pyruvat infolge reduzierter Zufuhr exogener Kohlenhydrate. Eine klinische Verbesserung und Rückgang der ZNS-Läsionen unter einer ketogenen Diät sind zum Beispiel gut dokumentiert beim Leigh-Syndrom.

Bei Patienten mit Morbus Alzheimer ist die Aktivität des Pyruvat-Dehydrogenase- (PDHC) und des  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes (KGDHC) um 40–60 % verringert. Aktuelle Studien mit Benfotiamin und  $\alpha$ -Liponsäure bescheinigen den beiden mitotropen Substanzen als krankheitsmodifizierende Pharmakotherapie eine gute Wirksamkeit in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Patienten mit moderatem Alzheimer.

## 5.2 Aufbau und Aufgaben des Mitochondriums

Ein Mitochondrium (griech. Mitos: Faden, chondros: Korn) ist ein von einer Doppelmembran umschlossenes subzelluläres Organell mit einem eigenen Genom in Form einer ringförmigen DNA (mtDNA). Mitochondrien sind lang gestreckte bis sphärisch-ovoidförmige Zellorganellen, mit einem Durchmesser von 0,5–0,8  $\mu$ m und einer Länge von 1–4  $\mu$ m. Mitochondrien kommen im Zytosol aller Körperzellen vor (bis auf reife Erythrozyten), können sich in der Zelle bewegen und ihre Form verändern. In den Zellen zahlreicher Organismen bilden sie ein dynamisches tubuläres Netzwerk aus, das durch ein Gleichgewicht von Fusions- und Teilungsprozessen aufrechterhalten wird. Mitochondrien zählen zu den ältesten Bewohnern unseres Planeten, die aus der Verbindung von Archebakterien und Eukaryoten (endosymbiontische Aufnahme) hervorgegangen sind. 1865 wurden sie erstmals als Zellorganellen in der quer gestreiften Muskulatur beschrieben.

Mitochondrien sind die Kraftwerke der Zellen, welche die zugeführte Nahrungsenergie in Zellenergie (ATP) umwandeln. Ausgedrückt in Kilogramm übertrifft die Menge des täglich produzierten ATP bei einem Normalgewichtigen das Körpergewicht: Pro Tag werden in den Mitochondrien des menschlichen Körpers über 60 kg ATP gebildet. Die durchschnittliche tägliche ATP-Produktion von Frauen liegt bei etwa 67 kg und von Männern bei etwa 87 kg ATP. Anhand von Muskelbiopsien konnte bei Hochleis-

tungssportlern im Rahmen eines Höhentrainingslagers eine signifikante Zunahme der Mitochondriendichte nachgewiesen werden. Die trainierte Skelettmuskulatur ist besser kapillariert und enthält eine um 40% höhere Mitochondriendichte. Hochleistungssportler können in einer Minute mehr als 1 kg ATP produzieren! Neben dem zellulären Energiestoffwechsel üben Mitochondrien in eukaryotischen Zellen zahlreiche weitere essenzielle Funktionen aus. Bedeutende Stoffwechselwege wie der Citrat-Zyklus, die Häm-Biosynthese, die Beta-Oxidation von Fettsäuren, die Synthese einiger Aminosäuren und von Eisen-Schwefel-Zentren sind in diesen Zellorganellen lokalisiert. Auch beim programmierten Zelltod spielen Mitochondrien eine zentrale Rolle.

Ein Mitochondrium besitzt zwei Membranstrukturen, die sich in ihrem Aufbau deutlich unterscheiden. Die glatte Außenmembran grenzt das Organell zum Zytoplasma hin ab und enthält verschiedene Transportproteine, die u. a. den Austausch von Nährstoffen und ATP zwischen Zytosol und Matrix regulieren. Ein schmaler Membranzwischenraum trennt die äußere Membran von der hoch strukturierten inneren Membran. Diese enthält zahlreiche Einstülpungen, sogenannte Cristae, die in die innere Matrix des Mitochondriums hineinreichen. In der mitochondrialen Matrix befinden sich unter anderem die Enzyme des Citrat-Zyklus und des Fettsäureabbaus (Beta-Oxidation). In der mitochondrialen Innenmembran sind die Enzyme der Elektronentransportkette (ETK) und der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) lokalisiert. Die Innenmembran enthält zudem einen hohen Anteil an Cardiolipin. Cardiolipin ist ein strukturelles Phospholipid der inneren Mitochondrienmembran, das für die optimale Funktion der mitochondrialen Atmungskette durch Wechselwirkung mit Cytochrom C und der Adeninnukleotid-Translokase (ANT) für die mitochondriale Energieversorgung essenziell ist. Änderungen der Zusammensetzung und Verringerung des Cardiolipins sind mit einer mitochondrialen Dysfunktion und nachfolgend Störungen des zellulären Energiestoffwechsels

assoziiert. Eine zelluläre Calcium-Überladung führt zur Aktivierung der Phospholipase A2 und in der Folge zum Abbau von Cardiolipin. Aufgrund seines hohen Gehalts an mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist Cardiolipin sehr oxidationsempfindlich. Eine Cardiolipin-Oxidation führt zu Störungen im Komplex I und zu Cytochrom-C-Verlusten. Die klinische Bedeutung dieses Phospholipids zeigt sich z. B. beim Barth-Syndrom ( $\rightarrow$  X-chromosomal rezessiv vererbt, Symptome: Kardiomyopathie, Wachstumsverzögerungen, kognitive Störungen, Neutropenie). Auch bei Diabetes mellitus ist ein verminderter Cardiolipingehalt im Myokard beobachtet worden. Die anthrazyklininduzierte Kardiotoxizität ist mit der Oxidation von Cardiolipin assoziiert.

Das mitochondriale Genom besteht aus einer ringförmigen Doppelstrang-DNA, die aus 16 569 Basenpaaren zusammengesetzt ist. Die humane mitochondriale DNA (mtDNA) kodiert für 13 Polypeptideneinheiten der mitochondrialen Atmungskettenkomplexe I bis V, zwei ribosomale RNAs (rRNA) und 22 Transfer-RNAs (tRNA). Diese ermöglichen zum einen die in den Mitochondrien stattfindende Replikation der mtDNA, zum anderen die Translation der 13 Atmungsketten-Gene. Die Komplexe I, III, IV und V enthalten mitochondrial und nukleär kodierte Polypeptide, der Komplex II nur nukleär kodierte Polypeptide. Mithilfe der mtDNA werden etwa 15% der mitochondrialen Proteine kodiert, die übrigen Proteine werden nukleär kodiert. Die mtDNA macht ungefähr 1% der zellulären DNA aus und ist die einzige extranukleäre DNA. Sie weist eine 10–20-fach höhere Mutationsrate gegenüber der nukleären DNA (nDNA) auf, da sie einer höheren Konzentration an reaktiven Sauerstoffnebenprodukten der oxidativen Phosphorylierung ausgesetzt ist, was erwartungsgemäß zu einem hohen Polymorphismus führt. Überdies wird die mtDNA, ähnlich wie die bakterielle DNA, nicht durch Histone geschützt und besitzt auch nicht alle Regulierungs- (z. B. Introns) und Reparaturmechanismen des Zellkerns. Somit können durch nicht behobene Replikationsfehler oder durch exogene DNA-

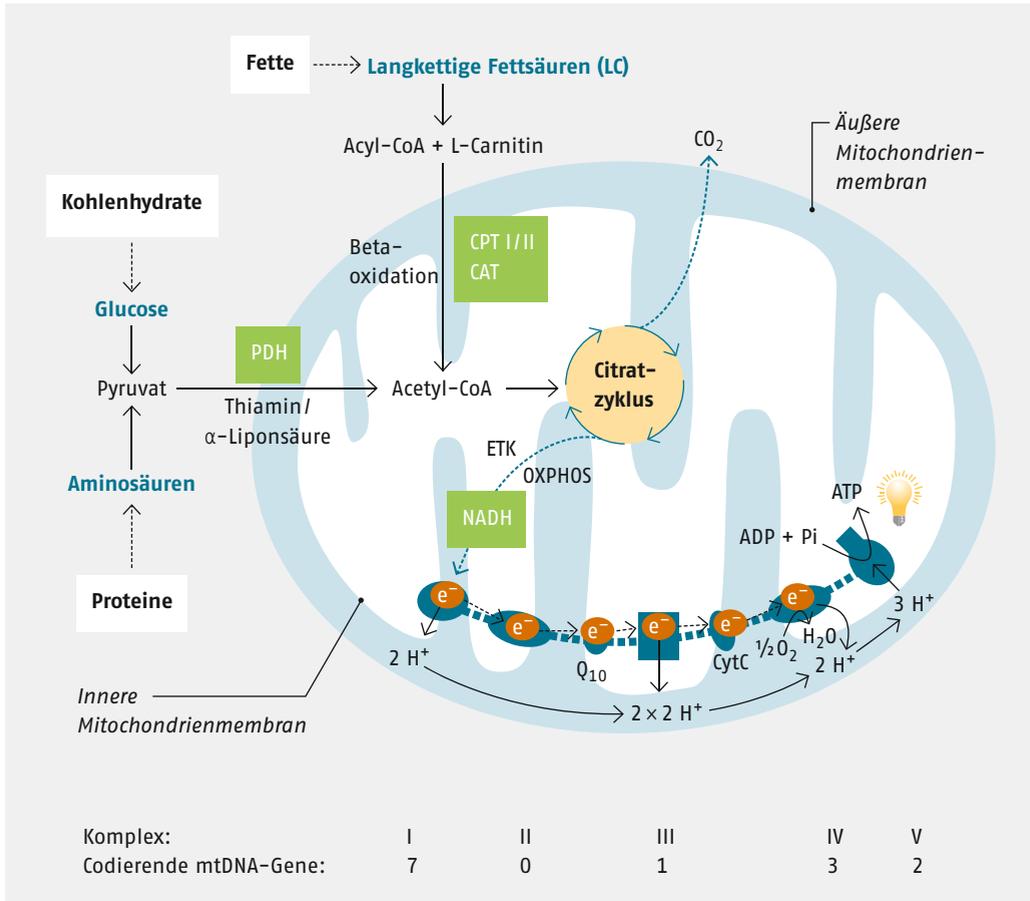
Schäden vermehrt Mutationen entstehen. Wird durch den Anteil an mutanter mtDNA ein kritischer Schwellenwert überschritten, führt dies zu einer Funktionseinschränkung der mitochondrialen Atmungskette der betroffenen Zelle bzw. des betroffenen Gewebes. Klinischer Phänotyp und Erkrankungsbeginn mitochondrialer Erkrankungen sind selbst bei nachgewiesener Mutation häufig schwierig vorhersagbar, da sowohl der Heteroplasmiegrad (= Anteil mutanter mtDNA an der gesamten mtDNA einer Zelle bzw. eines Gewebes) als auch der nukleäre Hintergrund die mitochondriale Funktionsfähigkeit beeinflussen können. Wird die Beeinträchtigung der ATP-Produktion und der erhöhte oxidative bzw. nitrosative Stress sowie die gestörte Regulation des zellulären Apoptoseverhaltens in den betroffenen Zellen nicht länger ausreichend kompensiert, kommt es zunächst in Geweben und Organen mit hoher Mitochondriendichte zur Symptommanifestation. Häufig betroffen sind das Gehirn, die Retina, Herz- und Skelettmuskulatur, das endokrine System und die Nieren. Die Symptome sind vielfältig und reichen von endokrinologischen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus), Blind- und Taubheit, sensorineuraler Hörverlust, Kardiomyopathien, Myopathien, Augenmuskelparesen und Bewegungsstörungen wie z. B. ataktischen Gangstörungen und parkinsonähnlichen Krankheitsbildern hin zu epileptischen Anfällen und demenziellen Syndromen.

In Abhängigkeit der Funktion und des Energiebedarfs finden sich in einer Zelle einige Hundert bis mehrere Tausend Mitochondrien. Die meisten Organe enthalten zwischen 500 bis 2000 Mitochondrien pro Zelle (etwa 15–20 % des Gesamtzellvolumens, GZV). Zellen mit hohem Energiebedarf wie Muskelzellen (z. B. äußere Augenmuskeln etwa 60 % des GZV), Herzmuskelzellen (etwa 35–40 % des GZV), Nervenzellen, Sinneszellen (z. B. Farb-Rezeptoren in der Retina etwa 80 % des GZV) und Eizellen (bis zu 100 000 Mitochondrien/Zelle) sind besonders reich an Mitochondrien. Das mitochondriale Genom wird nahezu ausschließlich maternal vererbt, obwohl in seltenen Einzelfällen auch

paternale mtDNA nachweisbar sein kann. Zu den wichtigsten mitochondrialen Funktionen zählen: Regulation des Citratzyklus, der Beta-Oxidation, der mitochondrialen Atmungskette (Elektronentransportkette, oxidative Phosphorylierung) und der Apoptose sowie die Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern für die Synthese von Atmungskettenenzymen.

### 5.3 Mitochondriale Atmungskette und Membranpotenzial

Die mitochondriale Atmungskette ist das Herzstück der Zellatmung bzw. des zellulären Energiestoffwechsels, da die Hauptmenge des ATP durch die sogenannte Atmungskettenphosphorylierung (Kplx I–V) gebildet wird. In der mitochondrialen Atmungskette werden Elektronen, von den aus der Oxidation von Glucose und Fettsäuren entstehenden Redoxäquivalenten NADH auf Sauerstoff unter Bildung von Wasser übertragen. Die Elektronen ( $e^-$ ) gelangen über die Elektronen-Carrier NADH/ $H^+$  und  $FADH_2$  aus dem Citratzyklus in die Elektronentransportkette (ETK). Coenzym  $Q_{10}$  und Cytochrom C (CytC) stellen die Verknüpfung zwischen den vier elektronentransportierenden Multienzymkomplexen I–IV der Atmungskette her. Während des Elektronentransfers werden dabei Protonen ( $H^+$ ) aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum (zwischen äußerer und innerer Mitochondrienmembran) transportiert. Dabei entsteht ein elektrochemischer Protonengradient, der von der ATP-Synthase ( $F_1 F_0$ -ATPase: Kplx V) in der inneren Mitochondrienmembran dazu genutzt wird, ATP aus ADP und anorganischem Phosphat ( $P_i$ ) zu synthetisieren. Als terminaler Elektronenakzeptor fungiert Sauerstoff ( $O_2$ ). Dieser reduzierte Sauerstoff reagiert schließlich unter Freisetzung von Energie mit den gewonnenen Wasserstoffprotonen zu Wasser (Knallgasreaktion). Die Konservierung der hierbei freiwerdenden Energie in Form von ATP wird auch oxidative Phosphorylierung genannt (Abb. 5.3). Der grundlegende Mechanismus



• **Abb. 5.3** Mitochondriale Umwandlung von Nahrungsenergie in Zellenergie. Acyl-CoA: aktivierte Fettsäure, PDH: Pyruvat-Dehydrogenase, CPT: Carnitin-Palmitoyltransferase, CAT: Carnitin-Acyl-Transferase, ETK: Elektronentransportkette, OXPHOS: oxidative Phosphorylierung

der oxidativen Phosphorylierung beruht also auf der Koppelung von Elektronenfluss durch die Enzyme der ETK und Verlagerung von Protonen (H<sup>+</sup>) aus der Matrix in den intermembranösen Zwischenraum, wodurch neben einem Protonengradienten auch ein Membranpotenzial (Matrix negativ) und ein pH-Gradient (Matrix alkalisch) entsteht. Das neu synthetisierte ATP wird durch die Adenin-Nukleotid-Translokase (ANT) im Austausch gegen ADP zur erneuten ATP-Synthese von der Matrix ins Zytosol befördert.

Der elektrochemische Protonengradient setzt sich aus dem sogenannten mitochondrialen

Membranpotenzial und den pH-Gradienten zusammen. Das mitochondriale Membranpotenzial beinhaltet den Großteil der Energie dieses elektrochemischen Gradienten. Demnach kann das mitochondriale Membranpotenzial als ein Indikator für den Energiestatus des Mitochondriums betrachtet werden. Die Aufrechterhaltung des Membranpotenzials ist für die Funktion und Integrität von Zellen mit hohem Energieverbrauch von großer Bedeutung. Abweichungen vom normalen Membranpotenzial geben wertvolle Hinweise über den Einfluss von Erkrankungen, aber auch von Arzneimitteln und therapeutischen Maßnahmen auf den Zustand dieser

▣ **Tab. 5.1** Klinische Symptome von Mitochondriopathien (Auswahl)

Organ	Symptom
Leber	Leberinsuffizienz, mikrovesikuläre Steatose, nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), medikationsinduzierte Leberinsuffizienz
Niere	Tubulopathie, Fanconi-Syndrom, nephrotisches Syndrom
Herzmuskulatur	Dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, Barth-Syndrom
Sinnesorgane	Auge: Retinopathie, Optikusatrophie, Ptose, Augenmuskellähmung, Nystagmus; Ohren: sensorineuraler Hörverlust, Tinnitus; Nase: Anosmie
Skelettmuskulatur	Myoklonien, Muskelschmerzen, Rhabdomyolyse, muskuläre Hypotonie
Endokrine Organe	Endokrin-metabolische Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Hypothyreoidismus, Hypoparathyreoidismus)
Nervensystem, Gehirn	Neuropathien, Ataxie, zerebrale Krampfanfälle, Dyszephalie

Zellen. Ein beeindruckendes Schauspiel der Natur für intakte Mitochondrien ist das Liebesglücken der Glühwürmchen in einer warmen Sommernacht. Die eigentlichen Leuchtzellen des *Lampyris noctiluca* können durch eine große Anzahl von Mitochondrien die nötige Energie hierfür erzeugen.

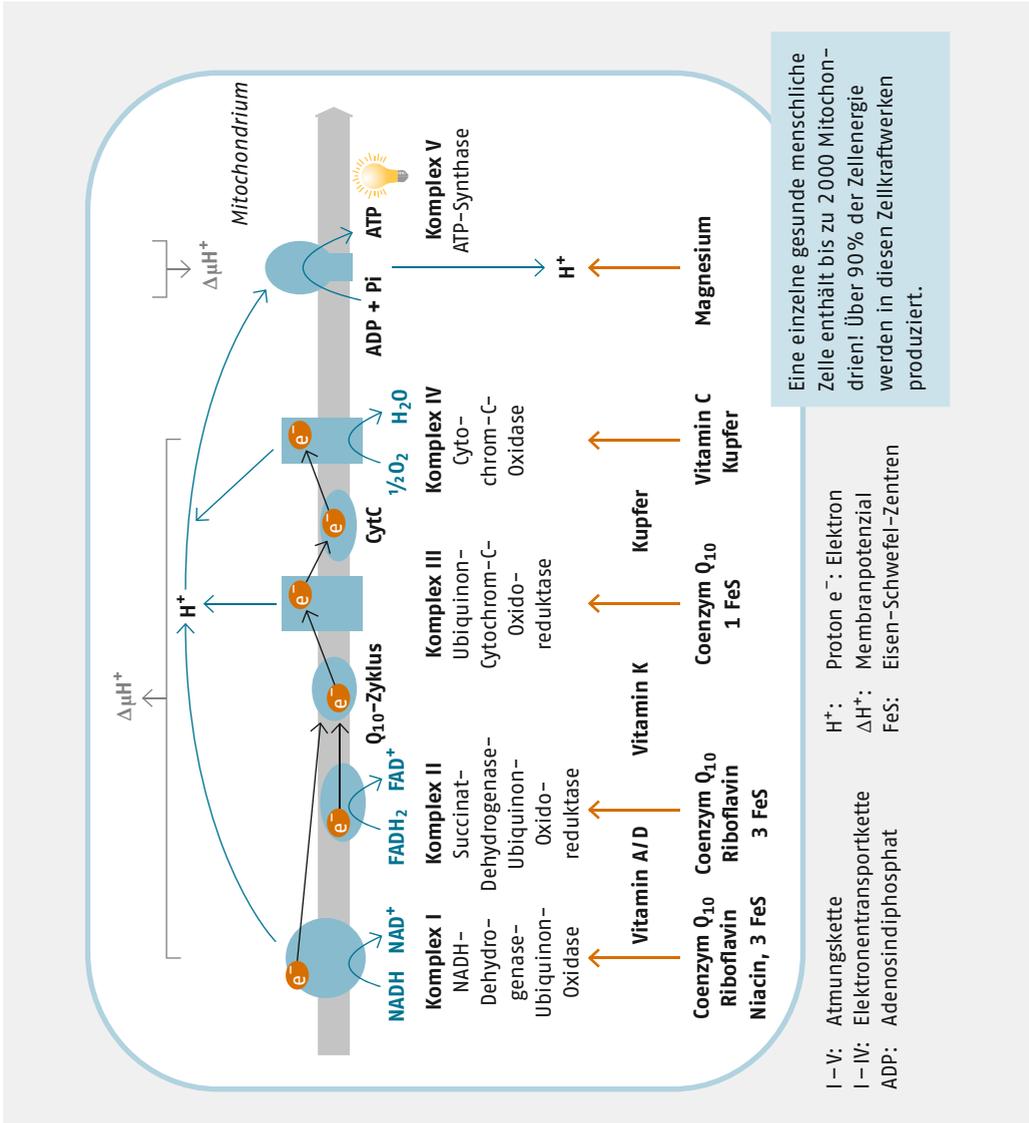
#### 5.4 Mitochondriale Dysfunktion und Mitochondriopathien

Mitochondriale Erkrankungen sind biochemisch, genetisch und klinisch heterogen und präsentieren sich häufig mit einer neurologischen Symptomatik. Epidemiologische Daten zeigen, dass Mitochondriopathien eine minimale Prävalenz von bis zu 13 von 100 000 haben. Das klinische Spektrum reicht von milden monosymptomatischen Verläufen im Erwachsenenalter bis zu schweren Multiorganerkrankungen im frühen Kindesalter (▣ Tab. 5.1). Ursache für Mitochondriopathien können Defekte in nukleären Genen oder mtDNA-Mutationen sein. Am häufigsten treten singuläre mtDNA-Deletionen und mtDNA-tRNA-Punktmutationen auf. Als morphologisches Korrelat der mitochondrialen Funktionsstörung lassen sich häu-

fig charakteristische Befunde in der Skelettmuskelbiopsie darstellen.

Die erste Erkrankung aufgrund einer mitochondrialen Dysfunktion wurde 1962 von Rolf Luft „Luft Disease“ beschrieben. Dabei handelte es sich um eine 35-jährige Frau (Körpergröße: 1,59 m, Körpergewicht: 38 kg) mit normaler Schilddrüsenfunktion, bei der seit dem 7. Lebensjahr ein schwerer Hypermetabolismus mit Polydipsie, Polyurie, abnormaler Transpiration, progressiver Muskelschwäche und Myopathie bestand. Ihr täglicher Kalorienbedarf lag bei etwa 3 000 kcal. Der Grundumsatz dieser Patientin war um nahezu das Doppelte auf 180 % erhöht. Eine Untersuchung isolierter Mitochondrien im Rahmen der Muskelbiopsie zeigte eine Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung, eine erhöhte Aktivität der Cytochrom-c-Oxidase und erniedrigte Coenzym-Q<sub>10</sub>-Spiegel. In einer elektronenmikroskopischen Untersuchung fand sich zudem eine Akkumulation von Mitochondrien mit stark variierender Größe und parakristallinen Einschlüssen (→ Lipofuszin-Granula).

Die wesentliche Funktion der Mitochondrien besteht darin, mittels Fettsäureverbrennung und Abbau von Acetyl-CoA sowie oxidative Phosphorylierung in der Atmungskette aus Nah-



● **Abb. 5.4** Mikronährstoffe in der mitochondrialen Atmungskette

rungsenergie zelluläre Energie in Form von ATP zu produzieren. Bei der mitochondrialen Energietransformation spielen mitotrope Mikronährstoffe als Cofaktoren bzw. Coenzyme eine essenzielle Rolle (●Abb. 5.4). Mitochondriopathien sind Erkrankungen, die sich auf dem Boden von Mutationen eines oder mehrerer Strukturproteine der Beta-Oxidation, des Citratzyklus oder der Atmungskette entwickeln. Im enge-

ren Sinne werden hierunter primäre und sekundäre Störungen von Enzymen (z. B. Pyruvat-Dehydrogenase, Carnitin-Palmitoyl-Transferase, NADH-Dehydrogenase) zusammengefasst, die an der zellulären Energiegewinnung beteiligt sind. Die primären Mitochondriopathien werden vererbt, die sekundären mtDNA-Mutationen werden erworben und entwickeln sich im Laufe des Lebens (z. B. mit zunehmendem Alter