

# ATP-Metabolismus bei mitochondrialer Zytopathie

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski  
DDR. med. Dietmar Rösler

Auslöser für mitochondriale Zytopathien sind Medikamente wie Xenobiotika, Gewerbegifte, Schwermetalle, Biocide, chronischer Sympathicusstress, defizitäre Ernährungsweisen, Diabetes mellitus, Hypo- und Hyperoxien, UV-Licht, Ischämien, radioaktive Strahlen.

Die frühestmögliche Störung beginnt auf Elektronenebene, zu viele oder zu wenige Elektronen. Der Organismus benötigt den Ping-Pong-Mechanismus zwischen Reduktion (= Elektronenaufnahme) und Oxidation (= Elektronenabgabe).

(Eselsbrücke für Oxidation: „nur ein Ochse gibt Elektronen ab“).

Oxidativer Stress wäre ein Mangel an Elektronen. Reduktiver Stress entsteht durch ein Zuviel an Elektronen und ist gleichbedeutend mit Erstickung.

Eine naturnahe saisongerechte Mischernährung mit regionalen Produkten bietet den besten Schutz gegen Ungleichgewichte.

Eo (Millivolt)	System
+ 2.300	OHo-Radikal
+ 2.000	O3 - Ozon
+ 2.000	Cl – Chlor
+ 1.300	NO/ONOOo
+ 1.000	HOOo
+ 820	O2/H2O
basisches Milieu	
+ 386	Selenit
+ 300	Vitamin-E-Radikal/Vitamin E
+ 100	Ubiquinon/Ubiquinol (Coenzym Q10)
+ 80	Ascorbat/Dehydroascorbat (Vitamin C)
+ 160 bis - 20	Flavonoide (wirken nur reduzierend)
- 120	Riboflavin-PH2/Riboflavin P (Vitamin B2)
- 190	Laktat/Pyruvat
- 200	Thioredoxin ox./red.
- 220	Cystin/Cystein
- 230	Glutathiondisulfid/Glutathion
- 290	Dihydroliponsäure/Liponsäure
- 320	NAD <sup>+</sup> /NADH (Vitamin B3) und NADP

- 420	H <sup>+</sup> /H <sub>2</sub> O
- 430	Ferredoxin
- 670	Succinat/Alpha-Ketoglutarat
saures Milieu	
- 740	Selenit

Tab. 1 Hierarchie einiger Redoxsysteme (Millivolt) gegenüber einer Wasserstoffelektrode)

Pro Zelle und Tag müssen 50.000 (!) Schäden durch Radikale repariert und beseitigt werden. Hierzu sind Proteine, Lipide, Enzyme, Spurenelemente, Elektrolyte und Metabolite eingebunden. Die Redoxkaskade ist so stark wie ihr schwächstes Glied. Vitamin C bei Coenzym-Q10-Mangel zu schlucken bringt nichts. Stark reduzierend wirkt Selenit im sauren Milieu. Es kann hier seine sechs Wertigkeitsstufen ausspielen. Organisch gebundenes Selen wie Selenmethionin ist hierzu nicht in der Lage. Selenit ist folglich bei Entzündungsprozessen indiziert. Die Selenmangelkrankheit Keshan-Disease geht mit starken Gonarthrosen und Kardiomyopathien einher. Wir konnten in den 90er Jahren damit die Letalität der akuten nekrotisierenden Pankreatitis von über 50% auf null Prozent senken, ohne dass Operationen erforderlich waren. Die Selenotherapie musste innerhalb von zwei Tagen beginnen. Die Methode setzte sich nicht durch. Eine größere westdeutsche Klinik bestätigte unsere Ergebnisse nicht. Ihr wurden jedoch Akutpatienten zu spät überwiesen und auch operiert.

Nikotinsäureamid wirkt antioxidativ. Es entsteht im Zitratzyklus aus Kohlenhydraten, Lipiden und Aminosäuren.

Alpha-Liponsäure (Thioctsäure) und Alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase wirken ähnlich reduzierend. Die Pyruvat- und Alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenasen benötigen als Cofaktoren gleichermaßen Alpha-Liponsäure und Vitamin B1 für die Bildung von Acetyl-CoA bzw. Succinat. Einziger Unterschied: Alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase kann nicht durch Phosphorylierung gehemmt werden.

Ein weites Spektrum der Redoxwirkungen decken Pflanzeninhaltsstoffe ab. Es sind Polyphenole, Flavonoide, Isothiocyanate u. v. a. Sie schützen unsere Gesundheit. Die tägliche Einnahme einiger Vitamine deckt das breite Pflanzenspektrum nicht ab. All diese Pflanzeninhaltsstoffe sind elektronenreich. Ihre optimale Wirkung entfalten sie bei morgendlicher Ernte und mittäglichem Verzehr. Je länger Lagerung, Trans-

portzeiten, je mehr küchentechnische Verarbeitung vor dem Verzehr, desto stärker ist der Elektronenverlust. Wir essen tote Nahrungsmittel. Sie sättigen zwar, schützen uns aber nicht vor oxidativem Stress. Die heutige Pizza- und Spaghetti-Generation, die die Kochkünste ihrer Vorfahren nicht übernimmt, wird eine bittere Gesundheitsrechnung bezahlen.

### Chronisches ATP-Defizit (Adenosintri-phosphat)

Der Organismus benötigt täglich die ATP-Menge seines Gewichtes. Sie entsteht nicht durch Neusynthese, sondern durch Recycling. Unter aeroben Bedingungen entsteht ATP aus der oxidativen Phosphorylierung. Unter anaeroben wird ATP enzymatisch (Substratkettenphosphorylierung) gebildet. Dieser Weg ist weniger effektiv. Am Ende entsteht Laktat, welches sofort energetisch genutzt wird. Dieser Nebenweg zeigt sich im Anstieg der M2PK (Norm < 15 U/ml) und wird in den Erythrozyten zur ATP-Synthese genutzt. Erythrozyten haben ja keine Mitochondrien.

Bei unzureichender ATP-Synthese steigt ADP an. Durch Fusion zweier ADP-Moleküle kann ein Molekül ATP und ein Molekül AMP bilden. Das zuständige Enzym ist die Adenylylkinase. Für die Rücksynthese ADP zu ATP ist Magnesium essentiell. Infolge des gestörten Verhältnisses ATP zu ADP und AMP ist der Körper gezwungen, überschüssiges AMP abzubauen. AMP wird durch die 5-Nucleotidase zu Adenosin, Inosin und Hypoxanthin abgebaut. Die Harnsäure steigt an.

Nach Phosphatabspaltung entsteht aus ATP ADP. Durch Phosphatanlagerung wird ADP zu ATP recycelt. Phosphat kann auch vom Kreatinphosphat stammen. Bei Energiemangel werden aus zwei Molekülen ADP je ein Molekül ATP und AMP gebildet. AMP aktiviert die AMP-Kinase. Adenin muss über den Harnsäure-

weg ausgeschieden werden. Die Harnsäure steigt an. AMP kann nicht zu ADP oder ATP recycelt werden.

Sie signalisiert einen Purinabbau und nicht einen zu hohen Konsum an Fleisch und Bier. Letztere können zwar einen Gichtanfall als letzten Tropfen in ein volles Fass auslösen. Ursache aber ist der chronische Verlust an Adenin. Der ATP-Verbrauch übersteigt die Kapazität des ATP-Recyclings. Therapeutisch muss die ATP-de-novo-Synthese angegangen werden (Phosphat, D-Ribose).

### Stimulation der AMP-abhängigen Proteinkinase (AMPK)

Der Anstieg von AMP ist ein Zeichen des zellulären Energiemangels. Es wird die AMP-aktivierte Proteinkinase aktiviert. Sie ist ein intrazelluläres Signalprotein, um den Stoffwechsel an den Energiemangel anzupassen. Sie aktiviert zahlreiche Enzymphosphorylierungen (zwei Drittel aller Enzyme benötigen Metallionen). Durch Phosphorylierungen werden folgende Enzyme inaktiviert:

- HMG-CoA-Reduktase (Cholesterinsynthese sinkt)
- Acetyl-CoA-Carboxylase (Fettsäuresynthese sinkt)
- Glycogensynthese sinkt

Aktiviert werden Enzyme

- der Glycolyse
- der  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren
- Fruktose Phosphat-2-Kinase (zur enzymatischen ATP-Synthese)

Es werden also Synthesen von Stärke, Fetten, Eiweißen und Cholesterin gehemmt, Energie liefernde Prozesse werden aktiviert.

Die AMP-Kinase wird auch durch Stress, Hypoxie und Hunger stimuliert.

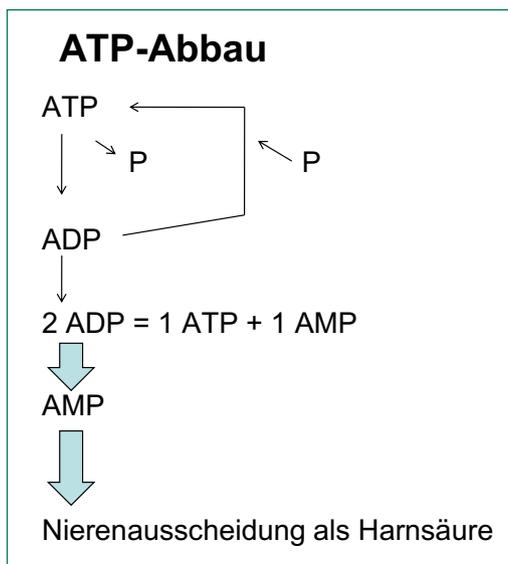


Abb. 1 ADP-AMP-Metabolismus

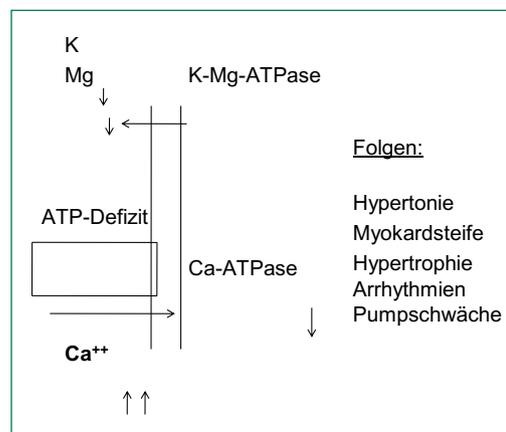


Abb. 2 Hoher Kalziumeinstrom bei ATP-Mangel

### ATP-Mangel und ATPasen

Ca. 60% und mehr des ATP dienen den Elektrolyt-ATPasen zur Aufrechterhaltung der Membranpotentiale. Nach Depolarisation der Zell- oder Mitochondrienmembran müssen  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Na}^+$  heraus- und  $\text{Mg}^{++}$  und  $\text{K}^+$  in die Zelle hineintransportiert werden.

60 bis 70% des ATP wird für Elektrolyt-ATPasen benötigt. Nach Zellmembran-entladung muss Kalium und Magnesium in die Zelle hinein- und  $\text{Ca}^{++}$  herausgepumpt werden. Im Älterwerden überwiegt mit zunehmendem ATP-Mangel die intrazelluläre Ca-Überlastung.

Die Felddichte zwischen den Zellen liegt bei 150.000 bis 200.000 Volt je Zentimeter. Alle Krankheiten des Menschen beginnen an den Membranen, wenn ATP für die ATPasen nicht mehr ausreicht. Dies ist der Moment, auf den das extrazelluläre  $\text{Ca}^{++}$  wartet. Es liegt extrazellulär in 10.000-fach höherer Konzentration als intrazellulär vor. Die niedrige  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration wird gesichert durch den Export:

- Ca-ATPasen aus der Zellmembran
- $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -Antiport
- eine  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase im endoplasmatischen Retikulum

Der  $\text{Ca}^{++}$ -Einstrom läuft ab durch:

- Inositoltriphosphat-aktivierte Ca-Kanäle des endoplasmatischen Retikulums
- spannungsabhängige  $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle aus dem extrazellulären Raum
- Liganden-regulierte Ca-Kanäle aus dem Extrazellulärraum, z. B. durch Leukotriene, Vasopressin
- Zellmembranrisse, neuere Forschungen zeigten Membranrisse in durch Entzündung geschädigten Zellen im Nanobereich, z. B. bei Multipler Sklerose

$\text{Ca}^{++}$  wirkt als Secondmessenger und entfaltet seine Wirkungen über Ca-bindende Proteine wie Troponin und Calmodulin. Es existiert ein mitochondriales  $\text{Ca}^{++}$ -Transportprotein. Es wird vom mt-Membranpotential angetrieben. Als hochselektives Membranprotein

kann es 3 mmol Ca pro Milligramm Mt-Protein aufnehmen. Es wirkt nur kurzzeitig und auf kleine Bereiche begrenzt. Lokal induziert es den Zusammenbruch der oxidativen Phosphorylierung. Hohes zytosolisches  $\text{Ca}^{++}$  aktiviert den Kanal. Es kurbelt den mitochondrialen Energiestoffwechsel an. Es aktiviert die

- Pyruvatdehydrogenase
- Alpha-Ketoglutaratdehydrogenase
- Isocitratdehydrogenase

Bei exzessivem Ca-Einstrom wirken Coenzym Q10 und Taurin als Ca-Fänger.

Der kurzfristigen Auffüllung der ATP-Speicher dient Phosphokreatin. Die Kreatinkinase (CK) überträgt Phosphat auf ADP. Die Synthese von Kreatin startet mit Glycin und benötigt Methylgruppen aus dem S-Adenosylmethionin für Guanidiacetat in Leber, Niere, Pankreas und Milz.  $\text{Mg}^{++}$  ist hier essentiell.

Sympathicusstress steigert den  $\text{Ca}^{++}$ -Einstrom in die Mitochondrien. Die Dehydrogenasen des Zitratzyklus werden aktiviert.

### $\text{Ca}^{++}$ und Muskulatur

Eingeströmtes  $\text{Ca}^{++}$  reagiert mit Calmodulin. Dieses aktiviert die Leichtketten-Myosinkinase. Diese phosphoryliert Myosin, welches mit Acetinfilamenten reagiert. Dieses löst Faserkontraktionen aus.

Glatte Muskelzellen bilden keine Myofibrillen und enthalten kein Troponin. Im Myokard wird der Ca-Input ATP-abhängig reguliert. Myosin der glatten Muskulatur besitzt nur 1/10 der ATPasen-Aktivität der gestreiften Ca-Ionen. Sie lösen langsame, aber starke Kontraktionen aus.

Neben der  $\text{Ca}^{++}$ -abhängigen Kontraktion der glatten Muskulatur existiert der  $\text{Ca}^{++}$ -unabhängige Weg über die Proteinkinase C nach dem Schema (Abb. 3).

Allmählich überwiegt die intrazelluläre  $\text{Ca}^{++}$ -Belastung infolge ATP-Mangels. Sie löst eine Kontraktion der Arterien aus, Hypertonien entwickeln sich über Jahre zu Hypertonien, Arterien können nicht mehr ausreichend erschlaffen und reagieren überempfindlich auf Sympathicusreize.

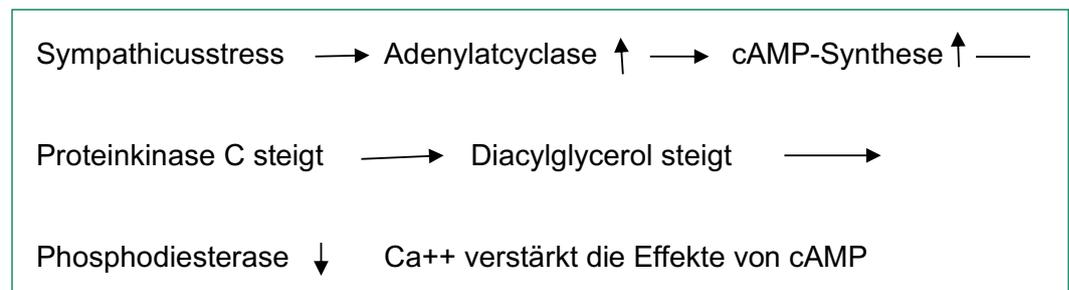


Abb. 3

- Die Myokardsteife nimmt zu. Das Myokard kann nicht mehr ausreichend erschlaffen, entspannen, was als s. g. Relaxationsstörung bezeichnet wird.
- Herzklappen schließen nicht mehr dicht.
- Vorzeitige Membranentladungen, da auch  $K^+$ -,  $Mg^{++}$ -ATPasen unzureichend wirken, Extrasystolen häufen sich.

Das gesamte Leben ist ein Kampf gegen die  $Ca^{++}$ -Überladung der Zellen. Die Erschlaffbarkeit des Myokards (Diastole) und der Arterien benötigt täglich viel ATP. Eine Sisyphusarbeit lebenslang!

Myokardsteife echokardiografisch nachweisbar, pathologisch verlängerte QTc-Zeiten im EKG und ansteigende Blutdruckwerte sind handfeste Belege einer sich progredient entwickelnden mitochondrialen Zytopathie. Die Muskelentspannung (Relaxation) verbraucht mehr Energie als die Kontraktion. Im Herzen ist es die Diastole-Phase. Bei ATP-Mangel bleibt die Muskelzelle lieber kontrahiert.

Die evidenzbasierte Medizin ordnet Ca-Antagonisten,  $\beta$ -Blocker, Antihypertonika bei Bluthochdruck, Angina pectoris, Epilepsien usw., während die Ursache weiterschwelt.

Mit dem Tod bricht die ATP-Produktion zusammen. Die Ca-ATPasen pumpen kein Ca mehr auswärts. Der Ca-Einstrom in die Zelle überwiegt und löst Muskelkontraktionen aus. Im Tod ist der Muskel nicht schlaff, sondern starr („Totenstarre“).

## Therapeutische Konsequenzen

### Allgemeine Maßnahmen

Verzehr eines Spätstückes vor der Nachtruhe, um nächtliche Alpträume und Erwachen zu vermeiden. Durchschlafstörungen steigern den Sympathicustress am Folgetag. Bei diabetischer Stoffwechsellage ist diese Sympathicotonie für die morgendlich hohen Blutzuckerwerte verantwortlich.

Moderate tägliche Muskelbelastungen von 30 Minuten Dauer oder mehr. Die erhöhte  $O_2$ -Aufnahme blockiert die NO-Bindung an FeS-Enzyme und aktiviert die Mitochondrienteilung. Geschädigte Mitochondrien werden phagozytiert. Je aktiver ein Muskel ist, desto größer ist seine Mitochondrienzahl.

Moderate Ernährung als Mischkost mit regionalem, saisonabhängigem Gemüse frisch geerntet und verzehrt. Biokost ist vorzuziehen.

Brotwaren mit Fodmap-armen Backmethoden bevorzugen. Fodmaps werden durch Übernatreifung des Teiges enzymatisch abgebaut. Großbäckereien nutzen oft gentechnisch hergestellte Backbeschleuniger. Dadurch werden Fodmaps nicht abgebaut und lösen Reizdarm, Blähungen, Koliken aus.

Meiden glykämischer Nahrungsmittel. Deren induzierter Insulinanstieg löst Hungerattacken und Gierphasen auf Süßigkeiten aus. Nur wenig fruktosehaltiges Obst (Apfel, Birne, Pflaume), Obstsäfte, Marmelade, Honig. Fruktose hemmt den Glukosestoffwechsel und begünstigt die Lipogenese.

Bei Übergewicht nur zwei Mahlzeiten täglich als intermittierendes Fasten. Bauchspeck aktiviert unspezifische Entzündungen (TNF $\alpha$ -Anstieg), Zuckerkrankheit und das metabolische Syndrom.

Spermidinzufuhr zur mitochondrialen Reparatur über Weizenkeimlinge, -keimöl, harten Käse, Hülsenfrüchte.

### Mikronährstoffe

Spurenelemente in Höhe des Tagesbedarfes als Mischpräparat. Damit werden Überdosierungen vermieden. Bei Analysen der Spurenelemente Verordnung nach Defiziten. Überdosierungen sind zu vermeiden (zu viel Kupfer senkt Zink, zu viel Zink senkt Kupfer). Das Gleiche gilt für die Vitamine. Initial höher dosiert, aber ca. 3. bis 4. Woche geringere Dosis oder nur noch jeden zweiten Tag. Zu viel Vitamin B6 hemmt die Pyruvatdehydrogenase und senkt die Zinkkonzentration. Zu viel Zink wiederum senkt Vitamin B6.

Bei allen schweren Verläufen mit ATP-Mangel ist D-Ribose Mittel der Wahl.

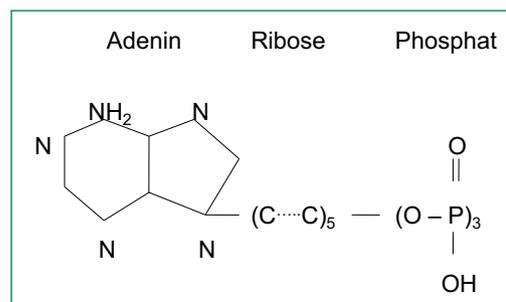


Abb. 4 Struktur des ATP-Moleküls

Sie ist Bestandteil des ATP-Moleküles, das aus Phosphat, D-Ribose und Adenosin gebildet wird.

Adenosinmonophosphat startet mit Inosinmonophosphat. D-Ribose entsteht über den Hexosemonophosphatweg. Glukose wird auf zwei Hauptwegen verbraucht:

- aerobe und anaerobe Glykolyse
- im Pentose-Phosphatweg

Je ausgeprägter der Energiemangel, desto mehr wird Glukose enzymatisch anaerob verbraucht und damit weniger Glukose für die D-Ribosesynthese bereitgestellt.

Phosphat und Adenin werden über die Nahrung aufgenommen. Bei schon nachweisbarer Harnsäure-

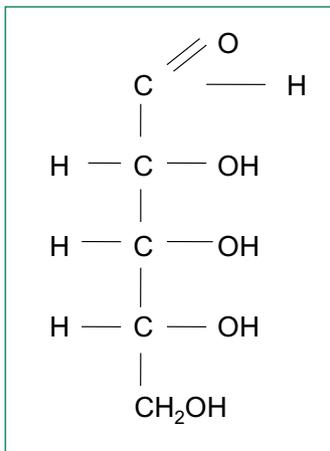


Abb. 5 Strukturformel der Ribose

erhöhung kommt die D-Ribose-Neubildung dem ATP-Bedarf und -verbrauch nicht mehr nach.

Wir empfehlen dann 3x5 Gramm D-Ribose. Bei Bedarf wie Angina pectoris steigern wir auf 3x10 Gramm in Wasser gelöst. Die Wirkung setzt nach zwei bis drei Wochen ein, z. B. am Herzmuskel. Die ATP-verbrauchenden Prozesse laufen ja weiter.

Ubiquinol und Taurin müssen parallel weitergegeben werden, u. a. auch als intrazelluläre und mitochondriale Ca<sup>++</sup>-Fänger. Bei Patienten mit cervico-encephalem Syndrom infolge Genickgelenksschädigung ist die Osmoregulation im Hypothalamus fehlreguliert. Osmorezeptoren im Hypothalamus geben ihre Signale auf die ADH-(Aldosterin)-produzierenden Zellen des N. paraventricularis und des N. supraopticus weiter. Diese Osmorezeptoren steuern das Durstgefühl. Bei Störungen ist auch an Angiotensin II und Phosphat zu denken. Sie haben großen Durst und trinken täglich fünf Liter und mehr. Ein Diabetes insipidus kann jedoch ausgeschlossen werden. Taurin in hoher Dosis ab 1 g/Tag verstärkt die Ödemneigung und Wasserretention.

Bei CFS und Fibromyalgie treten Durchschlafstörungen, Kopfschmerzen, extreme Müdigkeit und Schwäche auf. Die aerobe Glykolyse ist durch Hemmung der Pyruvatdehydrogenase blockiert. Alternativ muss der Organismus die anaerobe Glykolyse zur ATP-Bildung nutzen (M2-PK steigt). Der Ertrag an ATP ist gering, es kumuliert Laktat. Es bleibt kein ATP und keine Glukose zur Bildung von D-Ribose übrig. Deshalb die Gabe von D-Ribose, auch wenn es keine kausale Therapie ist, bei MCS, CFS, FMS indiziert.

Oral aufgenommene Ribose gelangt zu 97% in das Blut. Sie beeinflusst nicht den Glukose- oder Insulinmetabolismus. Sie ist bei jeder Kohlenhydratrestriction einzunehmen (!), also bei Palaeo- oder Logi-Kost oder Kohlenhydratintoleranzen.

Hinweise auf nachlassende mitochondriale Aktivität sind die seltener gewordenen Fieberreaktionen mit 39 bis 40° C. Manche Leute können sich nicht mehr an derartige Reaktionen entsinnen und falls diese auftreten, ist ja der Bürger so über die Massenmedien orientiert, sofort Antifiebermittel einzunehmen. Vom Standpunkt der mitochondrialen Funktionsstörung ist diese Fieberdämpfung absolut kontraindiziert.

Die durchschnittliche Körpertemperatur in der Bevölkerung liegt gegenüber den Vorjahren auch deutlich niedriger und ist Hinweis auf eine geringere ATP-Produktion infolge veränderter Ernährungs-, Verhaltensweisen.

DDr. Dietmar Rösler  
 Institut für Nährstofftherapie Lungau  
 Moosham 29  
 5585 Unternberg | Österreich  
 T +43 (0)6476.805-600  
 F +43 (0)6476.805-666  
 office@intl.at

Doz. Dr. sc. med. Bodo Kuklinski  
 Diagnostik- & Therapiezentrum  
 für umweltmedizinische Erkrankungen  
 Wielandstraße 7  
 18055 Rostock | Deutschland