

J. Gynäkol. Endokrinol. CH 2022 · 25:78–86  
<https://doi.org/10.1007/s41975-022-00245-z>  
 Angenommen: 13. April 2022  
 Online publiziert: 12. Mai 2022  
 © Der/die Autor(en) 2022



Daniel Schniertshauer · Jörg Bergemann

Biomedical Sciences, Hochschule Albstadt-Sigmaringen, Sigmaringen, Deutschland

# Wie aus Sauerstoff Energie wird und der Funke dabei trotzdem nicht überspringt – die Besonderheiten der Mitochondrien

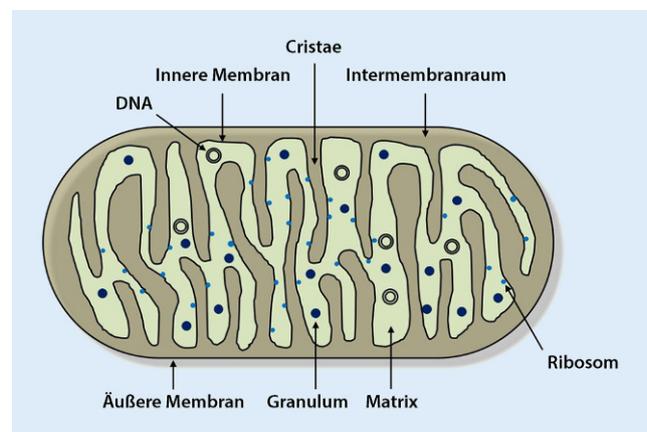
## Mitochondrien

Aufzeichnungen über die Existenz von Mitochondrien stammen bereits aus den 1840er-Jahren [1]. Die Struktur der Mitochondrien wurde jedoch erstmals 1857 von Rudolf Albrecht von Koelliker beschrieben und zwar als Strukturen, die er Sarkosomen nannte. In den folgenden Jahren wurden sie von Richard Altman für intrazelluläre Parasiten gehalten. Ein paar Jahrzehnte später erfolgte 1898 die Namensgebung durch Carl Benda, welcher diesen Organellen aufgrund ihrer Struktur den Namen Mitochondrien gab (griech. mitos „Faden“ und chondros „Korn“). Diese Namensgebung geht auf das Auftauchen in der Spermiogenese zurück [2]. Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts sah Kingsbury einen Zusammenhang zwischen Mitochondrien und zellulärer Respiration [3]. Trotzdem wurde erst 1953 die Hypothese der oxidativen Phosphorylierung aufgestellt [4]. Die populärwissenschaftlich oft verwendete Bezeichnung „Kraftwerk der Zelle“ für das Mitochondrium wurde 1957 von Philip Siekevitz geprägt [5]. Ungefähr zur gleichen Zeit klärte vor allem Albert Claude mithilfe des Elektronenmikroskops die Feinstruktur der Mitochondrien auf. So zum Beispiel das Vorhandensein einer Doppelmembran. Es dauerte wiederum weitere zehn Jahre, bis der Nachweis von mitochondrialer DNA (mtDNA) erbracht werden konnte,

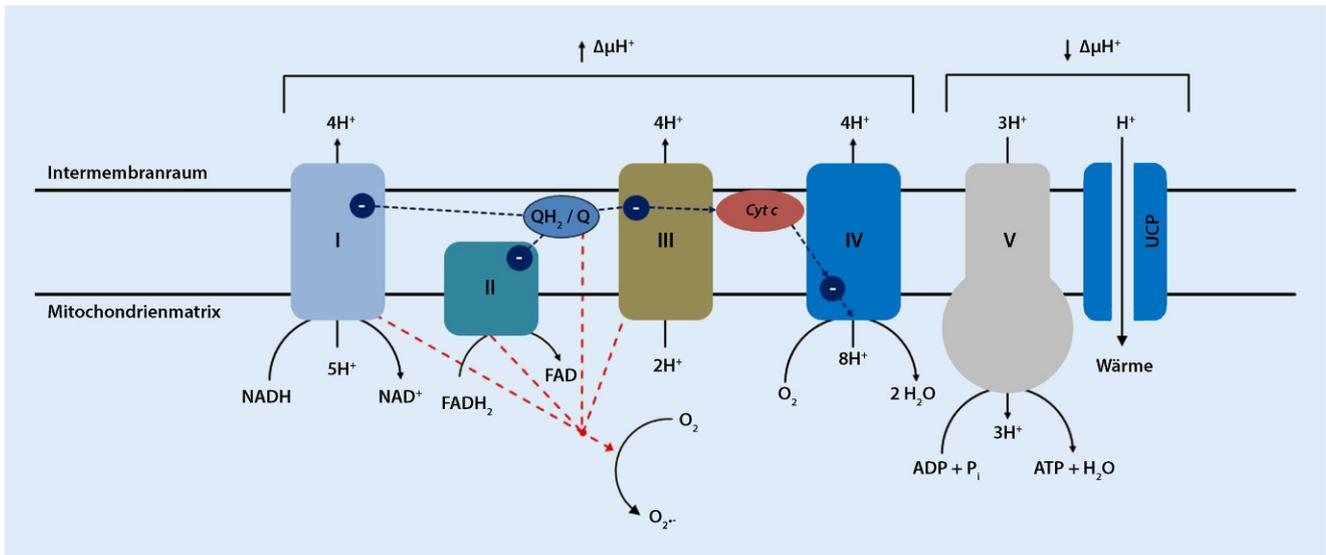
und bis ins Jahr 1981 zu deren vollständiger Sequenzierung durch Sanger [6].

Mit einer durchschnittlichen Grösse von lediglich 0,75 bis 3 µm gehören sie zu den kleinsten Organellen in unseren Zellen und machen in Herzmuskelzellen dennoch ca. 36% des Volumenanteils aus [7]. Die Anzahl der Mitochondrien in einer Zelle variiert je nach Zelltyp und kann zudem entsprechend dem Energiebedarf einer Zelle verändert werden. So arbeiten in einer einzigen Herzmuskelzelle mehrere Tausend Mitochondrien, in einer reifen Eizelle hingegen bis zu 100.000 [8]. Bezogen auf ihr Gewicht produzieren sie 10.000- bis 50.000-mal mehr Energie als die Sonne – Energie

in Form von ATP [9]. Bei einem durchschnittlichen Erwachsenen entspricht die pro Tag generierte Menge an ATP dabei in etwa seinem Körpergewicht. Eine aberwitzige Leistung, wenn man bedenkt, dass der Preis für 1 kg ATP in der stabilisierten Form von Adenosin-5'-triphosphat Dinatriumsalz Hydrat (5'-ATP-Na<sub>2</sub>) in einer Grössenordnung zwischen 50.000 und 150.000€ liegt [10]. ATP wird allerdings so schnell wieder verbraucht, dass wir, wenn die ATP-Produktion abrupt unterbrochen würde, nur noch wenige Sekunden zu leben hätten. Neben der Energieproduktion erfüllen Mitochondrien jedoch auch verschiedene andere Funktionen



**Abb. 1** ▲ Schematischer Aufbau eines Mitochondriums. Die Mitochondrien sind von zwei Membranen umgeben, die den Intermembranraum und die Matrix definieren. Die innere Membran ist zur Vergrößerung der Oberfläche stark gefaltet und bildet Cristae. Hier befinden sich Komplexe der ETC. Die Matrix enthält unter anderem die mtDNA, Ribosomen und Granula



**Abb. 2** Vereinfachte Darstellung der mitochondrialen Atmungskette. Dargestellt sind die innere Mitochondrienmembran und die Kompartimente der Atmungskette. Die Komplexe I–IV erzeugen einen Protonengradienten ( $\Delta\mu\text{H}^+$ ), sodass ATP über den Komplex V (ATP-Synthase) synthetisiert werden kann. Die Elektronen wandern von Komplex I über Komplex II und Ubichinol zu Komplex III. Cytochrom c transportiert das Elektron von Komplex III zu Komplex IV. UCP („uncoupling protein“/ Entkopplungsprotein) lässt Protonen ohne chemiosmotische Kopplung durch die mitochondriale Membran, entkoppelt somit die Atmungskette von der ATP-Generierung und dient u. a. der Thermogenese

in der Zelle und sind unter anderem an der Regulierung des Redoxzustands, der Zellproliferation, der Häm- sowie Steroidsynthese oder der Apoptose beteiligt [11]. Dabei gibt es nicht das eine Mitochondrium, sondern vielmehr verschiedene mitochondriale Organellen wie das „klassische“ Mitochondrium, Mitosomen und Hydrogenosomen. Das gemeinsame Merkmal dieser Organellen ist auch nicht die oxidative Phosphorylierung, sondern die Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern [12].

## Mitochondriale Funktion und Genetik

Bei Mitochondrien handelt es sich um aerobe Proteobakterien, die einst wahrscheinlich durch Endosymbiose aufgenommen wurden (Endosymbiontentheorie) und in fast allen eukaryotischen Zellen zu finden sind. Es wird davon ausgegangen, dass die Endosymbiose der Grund für die zwei Lipiddoppelschichten ist, von denen die Mitochondrien umgeben sind. Diese zwei Membranen werden als äussere und innere Membran bezeichnet. Die äussere Membran hüllt das Mitochondrium vollständig ein und umschliesst dabei den Inter-

membranraum. Sie hat eine höhere Durchlässigkeit als die innere Membran. Sie enthält Porine, die für kleine Moleküle und Ionen mit einer Grösse von bis zu 5 Kilodalton (kDa) durchlässig sind [13]. Der Intermembranraum ist eine nichtplasmatische Phase mit nur wenigen Funktionen. Die innere Membran grenzt an die Matrix und bildet Cristae, deren Anzahl von Zelltyp zu Zelltyp variiert. Dies führt zu einer deutlichen Vergrösserung der Oberfläche der inneren Membran, welche eine erhöhte ATP-Produktion über die hier angesiedelte Elektronentransportkette (ETC) sowie ATP-Synthetasen ermöglicht [14]. Zwischen Zytoplasma und Matrix findet ein reger Metabolitenaustausch statt, weshalb die Mitochondrienmembranen eine hohe Anzahl an Transportproteinen aufweisen, z. B. Translokase der inneren Membran (TIM) und Translokase der äusseren Membran (TOM). Allerdings sind sie für viele Ionen und Moleküle undurchlässig. Die Matrix enthält Ribosomen in mehrfacher Anzahl, mtDNA (in bis zu zehn identischen Kopien) sowie Granula (Abb. 1). Sie beherbergt zudem alle wesentlichen Stoffwechselprozesse der Mitochondrien, einschliesslich der Genomreplikation, Transkription sowie

Translation [13]. Mitochondrien haben, wie bereits erwähnt, ein breites Aufgabenspektrum und spielen neben der Erzeugung von ATP eine zentrale Rolle beim programmierten Zelltod (Apoptose) durch die Freisetzung von Cytochrom c über noch nicht genau bekannte Mechanismen. Sie sind verantwortlich für die Anpassung des Redoxpotenzials der Zelle durch die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und für die Freisetzung und Aktivierung von Proteinen (Caspasen), welche die Apoptose vermitteln. Sie induzieren den Zelltod auch durch Unterbrechung des Energiestoffwechsels über die Elektronentransportkette [15]. Die Synthese von Fe-S-Cluster wird als wesentliche Funktion der Mitochondrien angesehen. Diese Fe-S-Cluster werden als Cofaktoren für eine Vielzahl von Enzymreaktionen benötigt und sind daher für das Überleben einer Zelle von grosser Bedeutung [16].

Das 16,5 Kilobasen (kb) grosse mitochondriale Genom ist doppelsträngig, ringförmig und hat weder Histone noch Introns. In 37 Genen codiert es für zwei organellspezifische ribosomale Ribonukleinsäuren (rRNA), die in ihrer Grösse und Sequenz mit der rRNA von Bakterien verwandt sind, für 22 Transfer-RNAs

(tRNA) und 13 essenzielle mitochondriale Proteine [8, 17]. Dabei wurden in Mitochondrien einige abweichende Codons gefunden. Bei Menschen ersetzt der mitochondriale Code für AUA das normalerweise codierte Isoleucin durch Methionin; AGA und AGG bedeuten „Stopp“ statt, wie normalerweise, Arginin. Diese Unterschiede zwischen dem nukleären und mitochondrialen Genom haben die Ansicht unterstützt, dass Mitochondrien in den eukaryotischen Zellen ursprünglich Symbionten prokaryotischen Ursprungs waren, bevor sie sich zu obligatorischen Bestandteilen eukaryotischer Zellen entwickelt haben. Die „Universalität des genetischen Codes“ ist eine der zentralen Gesetzmäßigkeiten der Molekularbiologie. Sie besagt, dass der Informationsgehalt der Nukleotidsequenz von allen Lebewesen gleich gelesen und umgesetzt wird. Aber auch in diesem zentralen Punkt stellen die Mitochondrien eine bemerkenswerte Ausnahme dar. Mitochondrien sind in der Regel halbautonome Organellen und haben daher ein Genom, das nur für einige wenige mitochondriale Proteine codiert. So werden die meisten Regulationsfaktoren sowie Strukturproteine von der Kern-DNA codiert und müssen nach ihrer Synthese aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien transportiert werden. Selbst Teile der Mitochondrienmembran und viele der in ihnen erforderlichen Enzyme sind im Kern codiert und müssen daher in diese Organellen importiert werden. Deshalb wurde lange davon ausgegangen, dass Mitochondrien ohne den Kern nicht lebensfähig sind. Inzwischen ist aber bekannt, dass funktionelle Mitochondrien nicht nur in den kernlosen Blutplättchen vorkommen, sondern auch in hoher Zahl als zellfreie Mitochondrien im Blut auftreten können [18]. Bei der Zellteilung verteilen sich die Mitochondrien auf die Tochterzellen und vermehren sich nicht durch Neubildung, sondern durch Teilung, welche selbständig und unabhängig von der Zelle geschieht. Die Mitochondrien werden mütterlicherseits vererbt, was eine Rekombination der mtDNA, z. B. in der Meiose, verhindert [8].

J. Gynäkol. Endokrinol. CH 2022 · 25:78–86 <https://doi.org/10.1007/s41975-022-00245-z>  
© Der/die Autor(en) 2022

D. Schniertshauer · J. Bergemann

## Wie aus Sauerstoff Energie wird und der Funke dabei trotzdem nicht überspringt – die Besonderheiten der Mitochondrien

### Zusammenfassung

Mitochondrien, die Kraftwerke der Zelle – diese geläufige Bezeichnung entstammt ihrer bekanntesten Funktion, nämlich der Produktion von Adenosintriphosphat (ATP), dem universellen Energieträger für alle Zellen. Dies spiegelt jedoch nicht mal annähernd das wider, was Mitochondrien imstande sind zu leisten. Neben der täglichen Produktion an Adenosintriphosphat im Kilogrammmasstab spielen sie eine zentrale Rolle beim programmierten Zelltod, der Anpassung des zellulären Redoxpotenzials sowie der Synthese von Eisen-Schwefel-Clustern (Fe-S-Cluster), welche für das Überleben einer Zelle von grosser Bedeutung sind. Dies alles geschieht bei elektrischen Spannungen, die einem buchstäblich die Haare zu Berge stehen lassen müssten, ohne dass wir davon etwas mitbekommen. Mitochondrien –

so winzig, so unscheinbar und dennoch voller Wunder. Daher verwundert es nicht, dass Funktionsstörungen dieser Organellen weitreichende Folgen für die Gesundheit haben können. Die mitochondriale Medizin, welche sich in den letzten Jahren zu einem zentralen Schwerpunkt innerhalb der gesamten Medizin entwickelt hat, versucht, diese Folgen zu verhindern, abzumildern und zu beseitigen. Um dies zu bewerkstelligen, bedarf es einer modernen und innovativen Diagnostik, welche sowohl zu Beginn als auch während einer Therapie Anwendung finden sollte.

### Schlüsselwörter

Adenosintriphosphat · Respiration · Reaktive Sauerstoffspezies · Elektronentransportkette · Coenzym Q<sub>10</sub>

## Comment l'oxygène est transformé en énergie sans déclencher une étincelle – particularités des mitochondries

### Résumé

Les mitochondries sont souvent appelées «centrales énergétiques de la cellule» à cause de leur fonction la plus connue: la production d'adénosine triphosphate (ATP), source d'énergie universelle pour toutes les cellules. Ceci est toutefois loin de refléter tout ce dont les mitochondries sont capables. À côté de la production quotidienne de kilogrammes d'ADT, elles jouent un rôle central pour la mort cellulaire programmée, pour l'adaptation du potentiel d'oxydoréduction cellulaire et pour la synthèse de clusters fer-soufre qui jouent un rôle important pour la survie d'une cellule. Tout cela se déroule à des tensions électriques qui devraient littéralement nous hérissier les cheveux; cependant, nous n'en percevons rien. Les mitochondries, si minuscules

et modestes, et pourtant de véritables merveilles. Il n'est donc pas surprenant que les troubles fonctionnels de ces organites puissent avoir des répercussions importantes sur la santé. La médecine mitochondriale, qui s'est développée au cours des dernières années en tant que concept central au sein de la médecine, s'efforce de prévenir, réduire et éliminer ces conséquences. Pour y parvenir, il faut des méthodes de diagnostic modernes et novatrices qui doivent être utilisées au début et au cours du traitement.

### Mots clés

Adénosine triphosphate · Respiration · Dérivés réactifs de l'oxygène · Chaîne de transport d'électrons · Coenzyme Q<sub>10</sub>

## Die Atmungskette – wie aus Sauerstoff Energie wird

Die Erzeugung von ATP durch oxidative Phosphorylierung, welche an der inneren Mitochondrienmembran stattfindet, wird durch den Transport von Elektronen entlang der Komplexe I bis IV und der mobilen Komponenten

Ubichinon (CoQ) und Cytochrom c (Cyt c) der ETC erreicht (▣ Abb. 2). Die letzten beiden dienen als Elektronen- und Protonenüberträger zwischen diesen Komplexen. Der grösste Enzymkomplex der Atmungskette, Komplex I, die NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase, katalysiert den Transport von zwei Elektronen aus dem 1,4-Dihydrinco-

Hier steht eine Anzeige.



**Infobox 1** Reaktive Sauerstoffspezies (ROS)

Ausgehend von 80 % des von Säugetieren aufgenommenen Sauerstoffs, welcher in den Mitochondrien verwertet wird, werden 1–2 % in reaktive Sauerstoffspezies umgewandelt [20]. Dies wird durch Elektronenlecks zwischen den Komplexen I bis III verursacht [21–23]. Bei ROS handelt es sich um Verbindungen aus molekularem Sauerstoff, welche ein ungepaartes Elektron in ihrer äusseren Elektronenhülle besitzen und als Radikale, Ionen oder Moleküle vorliegen [21, 24]. Mitochondrien gelten als Hauptquelle für diese Verbindungen, insbesondere des mitochondrialen Superoxids (mtSO), eine chemische Verbindung, welche das Superoxidanion enthält. Da es sich bei den Verbindungen ROS und mtSO hauptsächlich um unerwünschte aggressive Nebenprodukte der oxidativen Phosphorylierung handelt, ist deren Bildung erst im letzten Schritt der Energiegewinnung mit dem Schritt der ATP-Synthese korreliert [20, 21, 24–27]. ROS kommen in allen aeroben Organismen vor und erfüllen aufgrund einer nichtlinearen Dosis-Wirkungs-Beziehung in niedrigen Konzentrationen wichtige physiologische Funktionen wie bspw. die Signalübertragung im Gehirn, tragen aber in hoher pathologischer Konzentration zur Entstehung verschiedener Krankheiten wie oxidativem Stress bei (Mitohormesis; [26]).

tinamid-Adenin-Dinukleotid (NADH) zu CoQ sowie den Transport von vier Protonen ( $H^+$ ) aus der Matrix in den Intermembranraum (Q-Zyklus). Dies trägt zur Bildung eines Protonengradienten über die innere Membran bei. Es bildet sich das reduzierte Ubichinol ( $CoQH_2$ ), ein Zwei-Elektronen-Träger, der frei in der Lipiddoppelschicht der inneren Membran diffundieren kann [13]. Am Komplex II (Succinat-Dehydrogenase), ebenfalls Teil des Citratzyklus, erfolgt die Oxidation von Succinat zu Fumarat und damit der Elektronentransfer zu CoQ, wodurch  $CoQH_2$  entsteht. Neben drei Fe-S-Clustern besitzt der Komplex II ein Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD) als prosthetische Gruppe und eine Succinatbindungsstelle. Die Elektronen wandern vom Succinat über FAD und die Fe-S-Cluster zu CoQ [13]. Anschliessend findet am dimeren Komplex III, der Ubichinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase, ein Elektronentransfer von  $CoQH_2$  zu Cytochrom c mit Translokation von

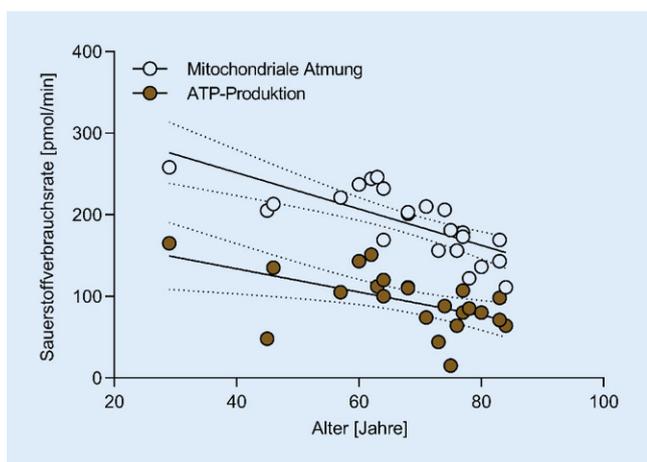
vier Protonen aus der Matrix in den Intermembranraum statt. Cytochrom c, ein Ein-Elektronen-Träger, transportiert diese Elektronen weiter von Komplex III zu Komplex IV und gibt sie an die beiden zweiwertigen Kupferionen ( $Cu^{2+}$ ) der Cytochrom-c-Oxidase (CuA) ab, die sich in Untereinheit II befinden. Diese Untereinheit hat zwei Hämgruppen (Häm a) als prosthetische Gruppe [13]. Komplex IV, die Cytochrom-c-Oxidase, katalysiert den Elektronentransport von Cytochrom c zu Sauerstoff ( $O_2$ ) und reduziert diesen zu zwei Molekülen Wasser ( $H_2O$ ). Die Untereinheit I von Komplex IV hat zwei Hämgruppen (Häm a und Häm a3) und ein weiteres  $Cu^{2+}$ -Ion (CuB). Häm a3 und CuB bilden ein weiteres zweikerniges Zentrum. Der Elektronentransport von Cytochrom c erfolgt also über das CuA-Zentrum, das Häm a und das Häm-a3-CuB-Zentrum an  $O_2$ . Die bei der Reduktion von  $O_2$  zu  $H_2O$  freiwerdende Energie wird genutzt, um weitere vier  $H^+$  pro Sauerstoffmolekül aus der Matrix über Komplex IV und die innere Membran in den Intermembranraum zu pumpen. Um dabei die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS; siehe Infobox) zu verhindern, ist es wichtig, dass das Häm-a3-CuB-Zentrum zunächst mit zwei Elektronen reduziert wird. Nur unter dieser Bedingung ist es dem  $O_2$  möglich, zu binden. So kann der Sauerstoff direkt zu Peroxid reduziert werden, bevor er in seine einzelnen Atome zerlegt werden kann. Der bei diesem Elektronentransport aufgebaute Protonengradient katalysiert die ATP-Synthese aus Adenosindiphosphat (ADP) und anorganischem Phosphat ( $P_i$ ) durch einen Protonenfluss aus dem Intermembranraum zurück in die Mitochondrienmatrix mittels der  $F_0F_1$ -ATP-Synthase (Komplex V). Hierbei muss eine hohe elektrische Spannung über die mitochondriale Membran bei Feldstärken von ca. 1.000.000 V/cm aufrechterhalten werden. Die innere Mitochondrienmembran wirkt dabei als eine Art Isolator, während in der Luft ein elektrischer Funke bereits bei 10.000 V/cm überspringt und so zu einem Kurzschluss führen würde [19].

Die ATP-Synthase in Mitochondrien ist eine ATP-Synthase vom F-Typ und

besteht aus den beiden Komponenten  $F_1$  und  $F_0$ .  $F_1$  ist ein peripheres Membranprotein mit Nukleotidbindungsstellen,  $F_0$  ist in die Membran integriert und besitzt einen Protonenkanal [13]. Nach dem chemiosmotischen Modell treibt die protonenmotorische Kraft die ATP-Synthase an. Die zurückfliessenden Protonen verursachen eine Rotationsbewegung in der  $F_0$ -Einheit des zentralen Stiels. Die daraus resultierende Rotationsbewegung wird auf den  $F_1$ -Teil übertragen. Dies bewirkt über eine Konformationsänderung die ATP-Bildung. Bei einer vollständigen Rotation werden drei ATP-Moleküle gebildet und dabei letztendlich Sauerstoff in Energie umgewandelt. Sauerstoff, mit dem nahezu alle zellulären Prozesse versorgt werden [13].

**Mitochondrien im Alterungsprozess – mitochondriale Theorie des Alterns**

Der Alterungsprozess ist durch eine Zunahme von altersbedingten Störungen und schweren Krankheiten gekennzeichnet. Aufgrund ihrer Rolle bei der oxidativen Phosphorylierung und damit bei der Produktion von ATP, welches für viele zelluläre Prozesse entscheidend ist, könnte ein Grund dafür in den Mitochondrien zu finden sein [28, 29, 29]. Auch wenn das Altern ein multifaktorieller und damit viel komplexerer Prozess ist als bisher angenommen, sollen hier nur die mitochondrialen Mechanismen diskutiert werden, die eine Rolle spielen. In der von Harman 1956 entwickelten „free radical theory of ageing“ (FRTA) identifizierte er freie Radikale als Ursache von Alterungsprozessen, da sie Moleküle schädigen, die für viele wichtige Zellfunktionen wichtig sind, wie DNA, RNA, aber auch Proteine und Lipide. Nach der Entdeckung des mitochondrialen Genoms erweiterte er seine Theorie zur „mitochondrial free radical theory of ageing“ (MFRTA), die sich mit dem altersbedingten Verlust der mitochondrialen Funktion aufgrund einer zunehmenden Akkumulation oxidativer Schäden beschäftigt. Diese Theorie ist auch als „mitochondriale Theorie des Alterns“ bekannt [30]. Nach dieser Theorie kann die Anhäufung von ROS, die die mito-



**Abb. 3** ▲ Einfluss des Spenderalters auf mitochondriale Parameter in Epithelgewebe. Analyse des Respirationsprofils in Biopsien epithelialen Gewebes humaner Spender. Die *weißen Kreise* stellen die mitochondriale Atmung in Abhängigkeit vom jeweiligen Spenderalter dar, die *braunen Kreise* die dazugehörige ATP-Produktion. Abbildung erstellt nach der Vorlage von Schniertshauer et al. 2018 [42]

chondriale DNA und Proteine schädigen, zu mitochondrialen Funktionsstörungen innerhalb der Elektronentransportkette führen. Aufgrund dieser Fehlfunktionen werden weitere ROS gebildet, die wiederum die mtDNA schädigen. Die Anhäufung von mtDNA-Schäden führt dann zu neuen Defekten in der Elektronentransportkette, erhöhter ROS-Produktion und höherem oxidativem Stress. Dies führt schliesslich zu einem Teufelskreis der ROS-Produktion [31–34]. In anderen Theorien, die sich mit den Auswirkungen früherer mitochondrialer Dysfunktionen befassen, spielt der Energiestoffwechsel eine zentrale Rolle. So befasst sich die „maximum slope theory“ von Prinzing mit der Korrelation der Lebensspanne mit der Energieproduktion der Zelle, und Prinzing sagt, dass das Altern eine Folge der begrenzten Fähigkeit der Mitochondrien ist, Energie zu produzieren [35]. In einer anderen Theorie, dem Modell des defekten Kraftwerks, diskutieren Krutmann und seine Kollegen die Rolle von mtDNA-Mutationen und Störungen in der Atmungskette als Faktoren für Funktionsstörungen in den Mitochondrien und damit für eine begrenzte Lebensdauer [36]. Allen Theorien gemein ist letztlich, dass Altern unter anderem als Folge von Störungen der mitochondrialen Funktion angesehen wird und dieses Organell somit eine sehr wichtige Rolle bei Alterungsprozessen

und altersassoziierten Erkrankungen spielt [37–41].

Dies bestätigte sich zuletzt in Versuchen, welche an den Biopsien menschlicher Epidermis durchgeführt wurden. Hier konnte zum ersten Mal direkt *ex vivo* in humanem Gewebe eine Verringerung der mitochondrialen Atmung um etwa 10% pro Jahrzehnt und eine Abnahme der ATP-Produktion mit zunehmendem Spenderalter beobachtet werden, was der „mitochondrialen Theorie des Alterns“ entspricht (■ **Abb. 3**; [42]).

### Mitochondriale Dysfunktionen – klinische Relevanz

Erkrankungen der Mitochondrien, auch Mitochondriopathien genannt, sind Krankheiten, bei denen ein Defekt in den Mitochondrien vorliegt. Bislang sind etwa 50 dieser Erkrankungen bekannt [43]. Der Grund hierfür findet sich häufig im Zellkern sowie im mitochondrialen Genom. Aufgrund ihrer Struktur (fehlende Histone) sowie ihrer Lokalisierung im direkten Umfeld der Atmungskette ist die mtDNA besonders anfällig für schädigende Einflüsse wie reaktive Sauerstoffspezies. Infolgedessen ist die Mutationsrate im mitochondrialen Genom zehnmal höher als in der Kern-DNA, wo die Mutationsrate ohne äussere Einflüsse in Eukaryoten etwa einen Nukleotidaustausch pro  $1,0 \times 10^9$  Basenpaare in jeder Replikationsrunde

beträgt [8, 44]. Aufgrund der Vielzahl von mtDNA-Kopien pro Zelle haben Mitochondrien allerdings – im Gegensatz zum Kern – die Möglichkeit, auch grössere Teile defekter DNA zu eliminieren und durch intakte Kopien zu ersetzen [45].

Kommt es dennoch innerhalb der Zelle in ca. zwei Drittel aller Mitochondrien zu Schäden, welche den Ausfall des Mitochondriums bedeuten, ist der zelluläre Energiebedarf nicht mehr ausreichend gesichert und es ist mit schweren mitochondrialen Dysfunktionen und damit assoziierten Krankheiten zu rechnen. Hierzu gehören Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs sowie altersbedingte neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson – Krankheiten, bei denen überwiegend Zellen mit einem hohen Energiebedarf und folglich einer erhöhten Anzahl von Mitochondrien betroffen sind [35, 36, 46]. Basierend auf dem Wissen, dass viele Krankheiten durch Fehler im Stoffwechsel der Zellen und insbesondere der Mitochondrien verursacht werden, versucht die mitochondriale Medizin genau an diesem Punkt anzusetzen. Diese neue Form der Therapie findet in zahlreichen Feldern der Humanmedizin Anwendung und hat sich in den vergangenen Jahren zu einem zentralen Schwerpunkt innerhalb der gesamten Medizin entwickelt. Mit ihrer Hilfe soll verstärkt auf den gestörten zellulären Energiestoffwechsel des Patienten Einfluss genommen werden. Gemäß dem Motto „Messen, machen, messen“ von Christian Burghardt (Arzt für Mitochondriale Medizin, Gründer BODI Institut München) [47], bildet eine moderne und innovative Diagnostik die Basis der mitochondrialen Medizin. Sie ist ein unverzichtbares Instrument sowohl vor Therapiebeginn als auch zur Therapieüberwachung. Neben einer guten Diagnostik sind ein wichtiges Werkzeug der mitochondrialen Medizin sogenannte Mitoceticals® (MSE Pharmazeutika GmbH, Bad Homburg, Deutschland) [48]. Unter diesem Begriff versammeln sich mitotrope Substanzen, mit deren Hilfe versucht wird, eine vorhandene mitochondriale Dysfunktion auszugleichen. So werden

bspw. Elektronen-/Protonen-Carrier wie Ubichinol/Ubichinon (Coenzym Q<sub>10</sub>; CoQ<sub>10</sub>), Vitamine sowie Mineralstoffe und Spurenelemente eingesetzt, welche ohnehin zum natürlichen Stoffwechselsystem einer Zelle gehören. Dies geschieht sowohl präventiv wie auch therapeutisch zur begleitenden Behandlung.

### Fazit für die Praxis

Da viele Medikamente die Mitochondrien beeinträchtigen und mitotrope Substanzen in vielen Fällen die Nebenwirkungen einer notwendigen Medikation abmildern können, wird als Ergänzung zur klassischen Medizin eine mitochondrial gestützte Begleittherapie empfohlen. So zeigen eindrucksvolle Erfahrungsberichte, dass auch bei schwerwiegenden Mitochondriopathien, bei richtiger Diagnose und Dosierung innerhalb der ersten drei Monate deutliche Besserungen erzielt werden können.

### Korrespondenzadresse



**Dr. rer. nat.  
Daniel Schniertshauer**  
Biomedical Sciences,  
Hochschule Albstadt-  
Sigmaringen  
Anton-Günther-Str. 51,  
72488 Sigmaringen,  
Deutschland  
schniertshauer@hs-albsig.de

**Funding.** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** D. Schniertshauer und J. Bergemann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Alle Experimente an menschlichem Probenmaterial (siehe Abb. 3) wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt und von der Ethikkommission der Landesärztekammer Baden-Württemberg, Deutschland, genehmigt (187-03).

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung,

Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

### Literatur

- Henle J (1841) Allgemeine Anatomie Leipzig. Verlag von Leopold Voss
- Benda C (1898) Über die Spermatogenese der Vertebraten und höherer Evertbraten, II, Theil: Die Histiogenese der Spermien. Arch Anat Physiol 73:393–398
- Kingsbury BF (1912) Cytoplasmic fixation. Anat Rec 6:39–52
- Slater EC (1953) Mechanism of phosphorylation in the respiratory chain. Nature 172:975–978
- Siekevitz P (1957) Powerhouse of the cell. Sci Am 197(1):131–140. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0757-131>
- Nass S, Nass MM (1963) Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. II. Enzymatic and other hydrolytic treatments. J Cell Biol 19(3):613–629. <https://doi.org/10.1083/jcb.19.3.613>
- Klinke R, Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S (2009) Physiologie. Thieme, Stuttgart
- Nordheim A, Knippers R (2018) Molekulare Genetik. Thieme, Stuttgart
- Schatz G (2007) The magic garden. Annu Rev Biochem 76:673–678. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.76.060806.091141>
- <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/sigma/a7699>. Zugegriffen: 29. März 2022
- Zorov DB, Krasnikov BF, Kuzminova AE, Vysokikh MY, Zorova LD (1997) Mitochondria revisited. Alternative functions of mitochondria. Biosci Rep 17(6):507–520. <https://doi.org/10.1023/a:1027304122259>
- van der Giezen M, Tovar J (2005) Degenerate mitochondria. EMBO Rep 6(6):525–530. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400440>
- Alberts B (2015) Lehrbuch der Molekularen Zellbiologie. Wiley-VCH, Weinheim
- Madigan MT (2013) Brock Mikrobiologie. Pearson, London
- Gvozdjaková A (2008) Mitochondrial medicine: Mitochondrial metabolism, diseases, diagnosis and therapy. Springer, Heidelberg, Berlin, New York
- Lill R, Diekert K, Kaut A, Lange H, Pelzer W, Prohl C, Kispal G (1999) The essential role of mitochondria in the biogenesis of cellular iron-sulfur proteins. Biol Chem 380(10):1157–1166
- DiMauro S, Schon EA (2001) Mitochondrial DNA mutations in human disease. Am J Med Genet 106(1):18–26
- Al Amir Dache Z, Otandault A, Tanos R, Pastor B, Meddeb R, Sanchez C, Arena G, Lasorsa L, Bennett A, Grange T, El Messaoudi S, Mazard T, Prevostel C, Thierry AR (2020) Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. FASEB J 34(3):3616–3630. <https://doi.org/10.1096/fj.201901917RR>
- Meinecke M, Wagner R, Kovermann P, Guiard B, Mick DU, Hutu DP, Voos W, Truscott KN, Chacinska A, Pfanner N, Rehling P (2006) Tim50 maintains the permeability barrier of the mitochondrial inner membrane. Science 312(5779):1523–1526. <https://doi.org/10.1126/science.1127628>
- Turunen M, Olsson J, Dallner G (2004) Metabolism and function of coenzyme Q. Biochim Biophys Acta 1660(1–2):171–199. <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2003.11.012>
- Liou GY, Storz P (2010) Reactive oxygen species in cancer. Free Radic Res 44(5):479–496. <https://doi.org/10.3109/10715761003667554>
- Bottje WG (2019) Oxidative metabolism and efficiency: the delicate balancing act of mitochondria. Poult Sci 98(10):4223–4230. <https://doi.org/10.3382/ps/pey405>
- Hunte C, Zickermann V, Brandt U (2010) Functional modules and structural basis of conformational coupling in mitochondrial complex I. Science 329(5990):448–451. <https://doi.org/10.1126/science.1191046>
- Krokan HE, Bjoras M (2013) Base excision repair. Cold Spring Harb Perspect Biol 5(4):a12583. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012583>
- Lambert AJ, Brand MD (2009) Reactive oxygen species production by mitochondria. Methods Mol Biol 554:165–181. [https://doi.org/10.1007/978-1-59745-521-3\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-521-3_11)
- Yang S, Lian G (2020) ROS and diseases: role in metabolism and energy supply. Mol Cell Biochem 467(1–2):1–12. <https://doi.org/10.1007/s11010-019-03667-9> (Erratum in: Mol Cell Biochem. 2020; PMID: 31813106; PMCID: PMC7089381)
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O (2012) Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J 5(1):9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Desler C, Marcker ML, Singh KK, Rasmussen LJ (2011) The importance of mitochondrial DNA in aging and cancer. J Aging Res 30(2011):407536. <https://doi.org/10.4061/2011/407536>
- Wallace DC (2005) A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. Annu Rev Genet 39:359–407
- Harman D (1972) The biologic clock: the mitochondria? J Am Geriatr Soc 20(4):145–147. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1972.tb00787.x>
- Furda AM, Marrangoni AM, Lokshin A, Van Houten B (2012) Oxidants and not alkylating agents induce rapid mtDNA loss and mitochondrial dysfunction. DNA Repair (Amst) 11(8):684–692. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2012.06.002>
- Yoshida T, Goto S, Kawakatsu M, Urata Y, Li TS (2012) Mitochondrial dysfunction, a probable cause of persistent oxidative stress after exposure to ionizing radiation. Free Radic Res 46(2):147–153. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.645207>
- Chinnery PF, Elliott HR, Hudson G, Samuels DC, Relton CL (2012) Epigenetics, epidemiology and mitochondrial DNA diseases. Int J Epidemiol 41(1):177–187. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr232>
- DeBalsi KL, Hoff KE, Copeland WC (2017) Role of the mitochondrial DNA replication machinery in mitochondrial DNA mutagenesis, aging and

Hier steht eine Anzeige.



- age-related diseases. Ageing Res Rev 33:89–104. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.04.006>
35. Prinzinger R (2005) Programmed ageing: the theory of maximal metabolic scope. How does the biological clock tick? EMBO Rep 6(S1):4–9
  36. Krutmann J, Schroeder P (2009) Role of mitochondria in photoaging of human skin: the defective powerhouse model. J Invest Dermatol Symp Proc 14(1):44–49. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2009.1>
  37. Damian MS, Ellenberg D, Gildemeister R, Lauer-mann J, Simonis G, Sauter W, Georgi C (2004) Coenzyme Q10 combined with mild hypothermia after cardiac arrest: a preliminary study. Circulation 110(19):3011–3016. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000146894.45533.C2>
  38. Hazane F, Sauvaigo S, Douki T, Favier A, Beani JC (2006) Age-dependent DNA repair and cell cycle distribution of human skin fibroblasts in response to UVA irradiation. J Photochem Photobiol B 82(3):214–223. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2005.10.004>
  39. Prahl S, Kueper T, Biernoth T, Wohrmann Y, Munster A, Furstenu M, Schmidt M, Schulze C, Wittern KP, Wenck H, Muhr GM, Blatt T (2008) Aging skin is functionally anaerobic: importance of coenzyme Q10 for anti aging skin care. Biofactors 32(1–4):245–255. <https://doi.org/10.1002/biof.5520320129>
  40. Sauvaigo S, Bonnet-Duquennoy M, Odin F, Hazane-Puch F, Lachmann N, Bonte F, Kurfurst R, Favier A (2007) DNA repair capacities of cutaneous fibroblasts: effect of sun exposure, age and smoking on response to an acute oxidative stress. Br J Dermatol 157(1):26–32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07890.x>
  41. Wei YH, Wu SB, Ma YS, Lee HC (2009) Respiratory function decline and DNA mutation in mitochondria, oxidative stress and altered gene expression during aging. Chang Gung Med J 32(2):113–132
  42. Schniertshauer D, Gebhard D, Bergemann J (2018) Age-dependent loss of mitochondrial function in epithelial tissue can be reversed by coenzyme Q10. J Aging Res 2018:6354680. <https://doi.org/10.1155/2018/6354680>
  43. Zeviani M, di Donato S (2004) Mitochondrial disorders. Brain 127:2153–2172
  44. Wirth CJ, Zichner L, Knippers R (2003) Orthopädie und orthopädische Chirurgie: Stoffwechsel- und Systemerkrankungen. Thieme, Stuttgart
  45. Koch H, Wittern KP, Bergemann J (2001) In human keratinocytes the common deletion reflects donor variabilities rather than chronologic aging and can be induced by ultraviolet A irradiation. J Invest Dermatol 117(4):892–897. <https://doi.org/10.1046/j.0022-202x.2001.01513.x>
  46. Bentinger M, Tekle M, Dallner G (2010) Coenzyme Q-biosynthesis and functions. Biochem Biophys Res Commun 396(1):74–79. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.02.147>
  47. <https://mitocare.de/>. Zugriffen: 29. März 2022
  48. <https://www.mse-pharma.de/mitomed-konzept/anwendungsbereiche/>. Zugriffen: 29. März 2022

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Andrea Petermann-Meyer, Jens Panse, Tim H. Brümmendorf

## Leben mit Krebs

Praktischer Ratgeber für Betroffene, Angehörige und Behandelnde

**Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag GmbH 2021, 1. Auflage, 256 S., 18 Abb., (ISBN: 978-3-662-59165-9), Softcover 20,36 EUR**



Der Ratgeber „Leben mit Krebs“ richtet sich an Menschen mit Krebserkrankungen und ist das Resultat einer seit 2011 in Aachen bestehenden Veranstaltungsreihe mit begleitender Internetseite. In dieser Broschüre werden in einfühlsamer Sprache Themen, die Menschen mit einer Krebserkrankung während der Diagnosestellung, im Laufe der Therapie und in der Nachsorge beschäftigen, praxisnah und konkret behandelt. Die 5 inhaltlichen Kapitel beginnen alle mit dem Wort „Hoffnung“ (Hoffnung auf ein gutes Leben während und nach einer Krebserkrankung, Hoffnung auf gesundes Leben, Hoffnung auf ein abgesichertes Leben, Hoffnung für spezielle Gruppen, Hoffnung auf Alltag), was den optimistischen und ganzheitlichen Duktus des Ratgebers verdeutlicht. In Unterkapiteln werden alle denkbaren Themen zu konkreten Alltagsfragen (z.B. Tipps zum Arzt-Patient Gespräch, Bewältigungsstrategien von Nebenwirkungen, Komplementärmedizin, Sozialrecht, Patientenverfügung etc.) konkret adressiert. Daneben werden weiter reichende Themen zu Fragen, die über die Krebsdiagnose hinausgehen, in tröstender und hilfreicher Weise behandelt (z.B. Angst und Angstbewältigung, Spiritualität, Junge Erwachsene mit Krebs, Angehörige, Kinder krebskranker Eltern). Schließlich erhalten potentiell angstbesetzte Themen wie Sexualität oder Palliativmedizin ausreichend Raum, um ausführlich, tiefgründig und sehr einfühlsam behandelt zu werden.

Dem Ratgeber merkt man deutlich an, dass er von erfahrenen ärztlich, psychologisch, seelsorgerlich und sozialrechtlich Tätigen geschrieben ist. Medizinische Tipps sind evidenzbasiert und aktuell aber mit dem oft nötigen Spielraum, um eine persönliche Bewältigung beispielsweise von Nebenwirkungen zu ermöglichen. Die Themen allgemeiner Art sind so breit gehalten, dass für (fast) jeden Geschmack etwas Interessantes zu finden ist. Insgesamt tragen alle Kapitel dazu bei, viel Sicherheit zu schaffen, auch zu den Fragen, die sich viele nicht zu stellen trauen. Komplettiert wird die Broschüre wo möglich mit Hinweisen auf Internetseiten und weiterführende Literatur, Selbsthilfegruppen etc. sowie mit einem schlüssigen und hilfreichen Glossar.

Mir war es ein Vergnügen, diese Ratgeber-Broschüre zu lesen. Während der Lektüre stellte sich wiederholt der Wunsch ein, die Broschüre neben den Patienten und Patientinnen ebenfalls allen Personen, die professionell in der Betreuung von Menschen mit Krebserkrankungen tätig sind, ans Herz zu legen und nicht zuletzt auch in den Unterricht von Studierenden zu integrieren.

**M. von Lilienfeld-Toal, Jena**