

Antibiotika und die Mitochondrien



Marlene E. Kunold
Tel. 040 – 88 09 88 40
hp-mek@gmx.de

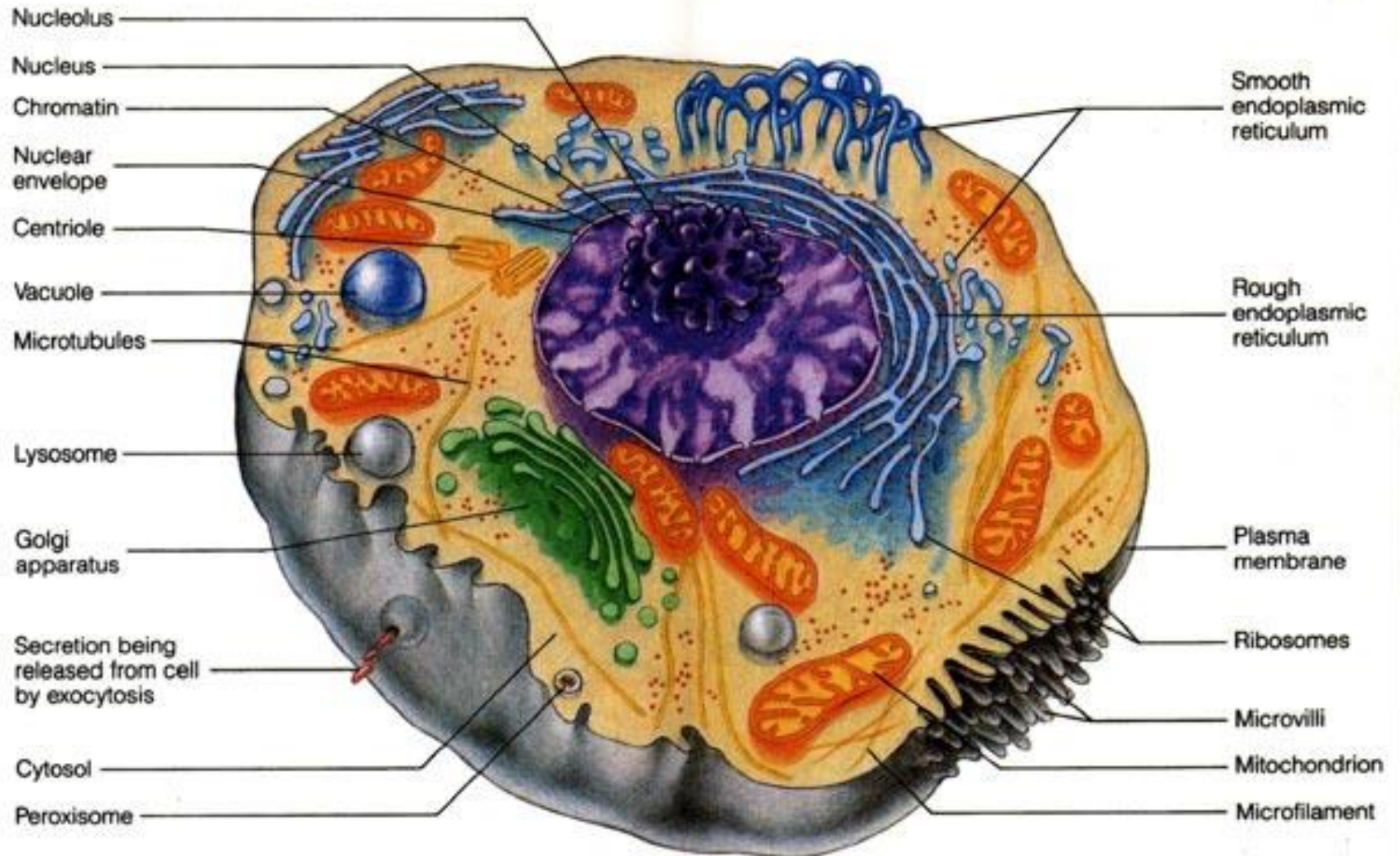
Zum Eingrooven ein paar harte Daten:

- Im menschlichen Körper befinden sich etwa 10 bis 100 Billionen Zellen.
- Pro Zelle finden pro Sekunde ca. 100.000 chemische Reaktionen statt.
- In der Zelle gibt es ca. 1500 - 8000 Mitochondrien, Ausnahme: Eizellen mit ca. 100.000 Mitochondrien
- Im gesamten menschlichen Organismus zählen wir 180 bis 190 Trillionen Mitochondrien.

Zelle



Zelle



Wer sind die Mitochondrien?

- Die Mitochondrien sind längliche Gebilde mit Doppelmembran, also einer äußeren und einer inneren Membran.
- Die moderne Zellbiologie weiß inzwischen, dass Mitochondrien keine einfachen Zellorganellen sind, sondern eigenständige Kleinstorganismen mit eigenem Erbgut: „eingeheiratete Untermieter“ sozusagen, mit denen wir die Zelle symbiotisch teilen.
- Laut Endobiontentheorie sind die Mitochondrien aus Proteobakterien entstanden, und unsere Zellen aus der Verschmelzung der Archaea mit diesen Bakterien.
- Mitochondrien werden ohne Vermischung vererbt. Die genetische Information, die in den Mitochondrien gespeichert ist, erbt man nur von seiner Mutter. (Vielleicht ein Grund, weshalb eine Eizelle bis zu 100.000 Mitochondrien in sich trägt.)

Was machen die Mitochondrien?

- Mitochondrien produzieren ATP in einem hochkomplizierten chemischen und physikalischen Prozess, genannt die *Atmungskette*.
- In der Atmungskette werden in einer 5-stufigen Elektronenübertragung und Phosphorylierung aus Sauerstoff, Zucker und Phosphor das Adenosindiphosphat (ADP) bzw. Adenosintriphosphat (ATP) gebildet. Ca. 90 Prozent des eingeatmeten Sauerstoffs kommen hier zum Einsatz.
- Pro Tag produzieren unsere Mitochondrien unter normaler Belastung so viele Kilogramm ATP, wie der Körper wiegt; bei körperlicher Anstrengung kann diese Menge an ATP vervielfacht werden. Der reibungslose Ablauf der Atmungskette erfordert bestimmte Mikronährstoffe.
- Wenn eine Zelle sich teilt, dann teilen sich auch die Mitochondrien, und zwar nur die, die vorhanden sind. Mitochondrien können sich in der Zelle *nicht* neu bilden; sie pflanzen sich mit unserer Zelle gemeinsam durch Teilung fort.

Ein Mitochondrium

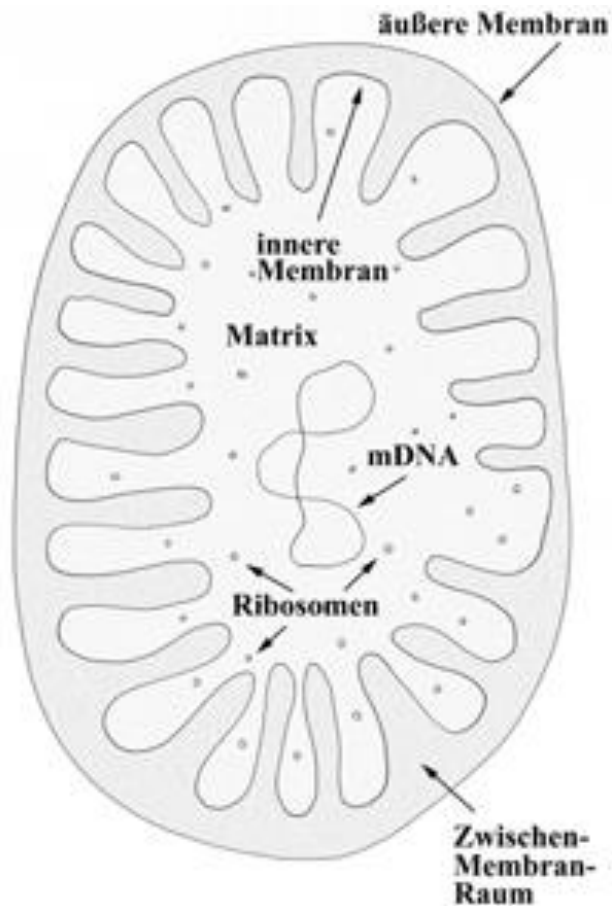


Nochmal Mitochondrien

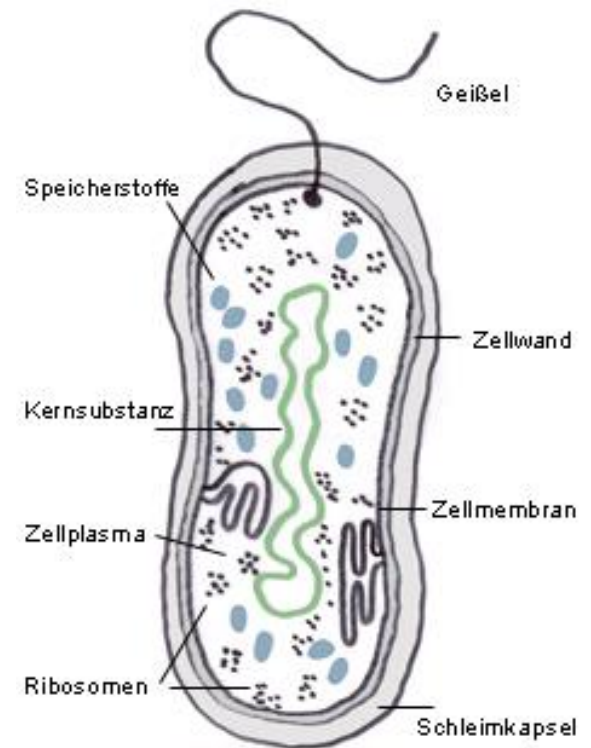


Schematische Darstellung

Mitochondrium



Bakterium



Vergleich Bakterien - Mitochondrien

- Beide besitzen Doppelmembranen mit der gleichen Funktionsweise dieser Membranen im Protonentransfer der ATP-Produktion und im Vitalstofftransfer.
- Mitochondrien enthalten DNS, die wie bei Prokaryoten „nackt“, d.h. nicht mit Proteinen verbunden ist.
- Mitochondrien besitzen einen eigenen Proteinsynthese-Apparat, dessen Bestandteile (Ribosomen, tRNS und RNS-Polymerase) denen der Prokaryoten entsprechen.
- Mitochondrien und Bakterien entstehen nur durch Teilung aus Ihresgleichen. **Die Zelle kann diese Organellen nicht neu bilden, wenn sie verlorengehen– ein Verlust ist folglich irreversibel!**

Vergleich Bakterien - Mitochondrien

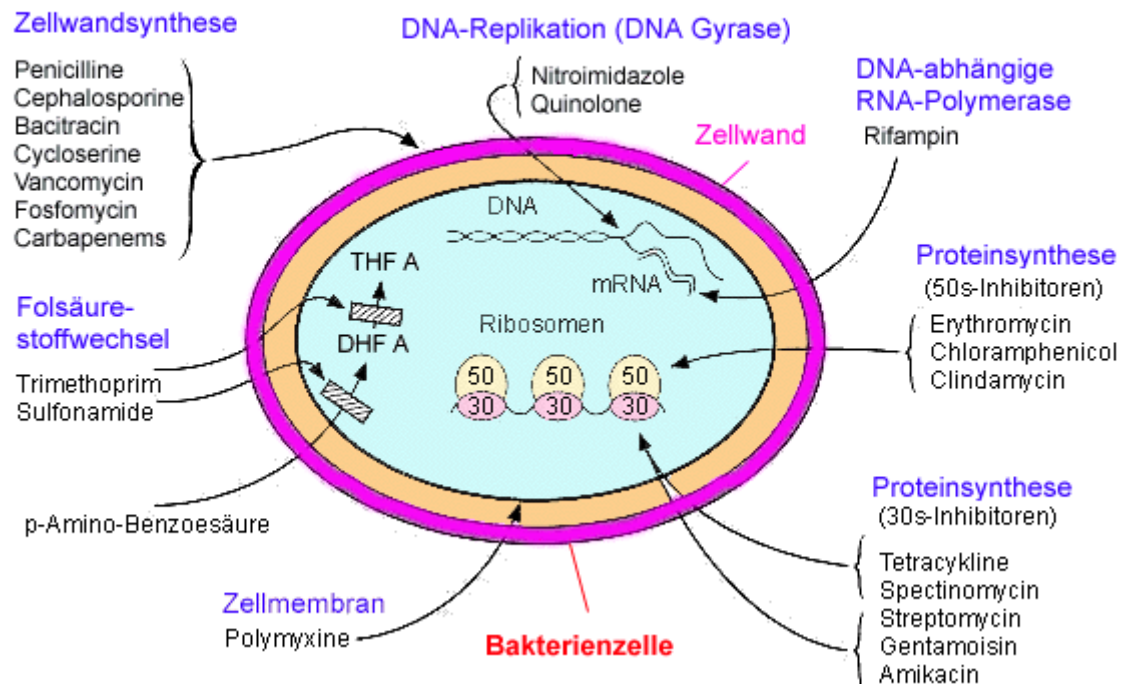
- Mitochondrien haben keine Zellwand. In ihrer inneren Membran enthalten sie bestimmte Lipide, die sonst nur noch bei Bakterien zu finden sind.
- Die DNA der Mitochondrien ist im Unterschied zur körpereigenen DNA nicht durch einen Zellkern geschützt. Die DNA von Bakterien liegt als strangförmiges, in sich geschlossenes Molekül ebenfalls frei im Zytoplasma vor.
- Die für die Atmungskette benötigten Enzyme sind in der Plasmamembran von Bakterien und der inneren Membran der Mitochondrien in gleichartiger Weise angeordnet.
- Die ribosomale RNS der Mitochondrien hat große Ähnlichkeit mit der RNS prokaryotischer Ribosomen.

Vergleich Bakterien - Mitochondrien

- Mitochondrien – und das ist hier der springende Punkt – reagieren aufgrund dieser Ähnlichkeiten auf manche (nicht alle) gegen Bakterien gerichtete Antibiotika und gehen dabei zu Grunde.

Jetzt geht's los

Wirkung von Antibiotika



Aufenthaltort von intrazellulären Keimen

I. Vakuole mit einer Membran vom Zytosol getrennt

II. Frei im Zytosol (Zellplasma)

III. Im Zellkern

Der Weg der Antibiotika in die Zelle

- Die Lipid-Doppelschicht, welche die Membranen der Wirtszelle bilden, stellt für manche Antibiotika ein unüberwindliches Hindernis dar.
- Dagegen können andere antimikrobielle Substanzen diese Barrieren mühelos überwinden, entweder durch passive Diffusion oder durch aktiven Transport.

Viele Wege führen nach Rom

- Antibiotika gelangen nicht nur durch einen einzigen Weg in die Wirtszellen. Sie haben da so einige Panzerknackertricks auf Lager.
- Wie dies nun geschieht, ist einerseits abhängig von der Zellart und ihrem physiologischen Zustand, vom pH-Wert, von zusätzlich verabreichten Medikamenten, von der Schutzschicht, mit denen sich bakterielle Erreger umgeben (Biofilm), vom Wachstumszyklus, etc.

Beispiele von Antibiotika, die **in** die Zelle gelangen

- Cephalosporine wie Ceftibuten
- Clindamycin
- Makroliden (Erythromycin, Spiramycin, Chlarythromycin, Azithromycin, Telithromycin, Roxithromycin)
- Azalide, Ketolide
- Nitroimidazole (Metronidazol)
- fettlösliche Antibiotika, wie zum Beispiel Chloramphenicol, Rifampicin, Trimethoprim oder Brodimoprim
- Chinolone (Ofloxacin, Ciprofloxacin, CI 934)
- Rifampicin
- Penicillin und Penicillinderivate
- Ampicillin
- Cephalosporine
- Imipenem
- Aminoglykoside (Gentamicin, Netilmicin, Amikacin) !!!!
- Glykopeptid-Antibiotika (Vancomycin, Teicoplanin, Penicillin, etc.)
- Tetracycline (Doxycyclin, Minocyclin, Chlortetracyclin und Oxytetracyclin)
- Hydroxychloroquin
- Gemifloxacin
- Sulfonamide (Bactrim, Trimethoprim, Cotrim) !!!!
- Antimycin A, Oligomycin
- Streptomycin

Drinnen angekommen...

- Um eine antimikrobielle Wirkung zu erzielen, muss ein Wirkstoff ein zentrales Element des Stoffwechsels des zu attackierenden Organismus angreifen können. Je universeller die Strategie, desto breiter wirkt das Antibiotikum. Angriffspunkte:
 - die Zellwandsynthese
 - RNA- oder DNA-Polymerasen
 - Folsäurestoffwechsel
 - **Protein-Biosynthese**
 - und viele mehr.

Wenn Antibiotika taub machen

Nebenwirkung entschlüsselt: Warum Aminoglykoside den Hörsinn beeinflussen können.

- Aminoglykoside werden besonders bei schweren und lebensbedrohlichen Infektionen eingesetzt. Auch in der Behandlung der Tuberkulose spielen sie eine zunehmend wichtige Rolle. Als bekannte Nebenwirkung können Aminoglykoside jedoch das Gehör schädigen. Die Folgen reichen von kaum wahrnehmbarem Hörverlust im oberen Frequenzbereich bis zu vollständiger Taubheit, je nach Therapiedauer und Dosierung. Warum das so ist, wurde nun erforscht.
-
- In gewissen Ländern, wie Spanien oder China, gehen bis zu 20 Prozent der Taubheit auf die Antibiotika-Nebenwirkungen zurück. Noch schwerer wiegen die Nebenwirkungen für Menschen mit mitochondrialer Taubheit. Normalerweise führt die entsprechende Genmutation früher oder später zu Hörschäden bzw. Hörverlust. Bei diesen Menschen lösen nun Aminoglykoside praktisch sofort und irreversibel eine völlige Taubheit aus.
- Die mitochondriale Taubheit ist eine der wenigen Krankheiten, die mit dem Ribosom assoziiert ist. Die veränderten Gensequenzen sind im Ribosom des Mitochondriums lokalisiert – ein Thema, mit dem sich Dr. Erik Böttger, Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Universität Zürich, befasste, vor allem mit Ribosomen als Angriffspunkte für Antibiotika.
- Ein Zusammenhang zwischen dem genetisch bedingten Hörverlust und der Antibiotika-Nebenwirkung ließ sich bisher vermuten, konnte aber nicht bewiesen werden, denn mitochondriale Ribosomen können mit herkömmlichen Methoden der Genforschung nicht untersucht werden.
- Es musste daher ein geeignetes experimentelles Modell hergestellt werden, an dem sich die Wirkungsweise untersuchen ließ. Dr. Böttger, dessen Labor weltweit das einzige ist, das Ribosomen derart genetisch modifizieren kann, gelang es, diejenige Gensequenz des Mitochondriums in ein Bakterium einzubringen, an der Aminoglykoside andocken und an der auch die genetische Veränderung zu finden ist.
- **Antibiotikum verwechselt Mitochondrien mit Bakterien**
- Anhand dieses Modells konnte Dr. Böttger nachweisen, dass die Genmutation die Translation beeinträchtigt. Dieses Misreading führt zum Absterben der Haarzellen im Hörorgan und damit zu den Hörschäden. Die gleiche Wirkung zeigten auch Aminoglykoside, die an die entsprechenden Stellen im Ribosom andocken.
- Die Genmutation bewirkt aber auch, dass die betreffenden Ribosomen sehr viel anfälliger werden für Aminoglykoside. „Das bedeutet, dass das Antibiotikum bei diesen Patienten nicht mehr genügend selektiv ist und zwischen Bakterium und menschlichen Zellen nur unzureichend unterscheiden kann“, erklärt Dr. Böttger. Statt wie gewünscht das Bakterium anzugreifen, wirkt das Antibiotikum auch auf die menschlichen Mitochondrien.
- Hinzu kommt, dass sich die beiden Effekte gegenseitig verstärken: Aminoglykoside greifen die genetisch veränderten Ribosomen stärker an als unveränderte und erhöhen zudem das Misreading. Damit erklärt sich die heftige Reaktion von Menschen mit mitochondrialer Taubheit auf Aminoglykoside.
- Die detaillierten Erkenntnisse über die Wirkungsweise sowohl der Genmutation als auch der Aminoglykoside sind die Grundlage für die gezielte Entwicklung eines Aminoglykosids, das diese Nebenwirkung nicht mehr aufweist. Die bisherigen Resultate dieser Forschung sind jedenfalls vielversprechend, so Dr. Böttger. Die Studie dazu ist in *Proceedings of the National Academy of Sciences* vorab online publiziert worden (doi: 10.1073/pnas.0811258106)
-
- Quelle: Aussendung der Universität Zürich

Aminoglykoside

Cave!!

- **Aminoglykoside** können auch aktiv in die Wirtszellen aufgenommen werden. Dies geschieht jedoch über einen völlig anderen Transportmechanismus, nämlich über Fluid-Phase-Pinozytose. Dabei entstehen an der Wirtszelloberfläche ständig winzige Einschnürungen, die sich dann nach innen von der Membran in Form von kleinen Vesikeln absondern. Dabei wird die Extrazellulärflüssigkeit mit allen Inhaltsstoffen, darin gegebenenfalls auch Antibiotika, internalisiert. Obwohl die Menge der Pinozytosevesikel in manchen Zellarten erstaunlich hoch sein kann, ist die absolute Menge an aufgenommenen Antibiotika aber insgesamt nur recht gering. Dennoch muss man damit rechnen, dass bei einer langen Exposition, das heißt, wenn ein Patient über Tage hinweg mit Aminoglykosiden behandelt wird – vor allem wenn keine Einmaldosis, sondern fälschlicherweise Mehrfachgaben pro Tag erfolgt – , kann die absolute Menge der transportierten Antibiotika beachtlich sein und die intrazelluläre Konzentration in toxische Bereiche klettern, was dann zu **Nierenzellschädigung und Hörnervenschädigung** führt.-

Folgen der intrazellulären Antibiose für die Mitochondrien

- Zahl der Mitochondrien wird vermindert, Mitochondrien gehen zugrunde
- Funktion der Mitochondrien ist eingeschränkt
- Energiemangel = ATP-Mangel
- Mitochondriopathien mit immunologischen Folgen
- Nitrostress

Ablauf mitochondrialer Funktionsstörungen

- Bei der O_2 -abhängigen ATP-Bildung der Mitochondrien entstehen freie Sauerstoffradikale O^- und Stickstoffmonoxid NO, die in funktionstüchtigen Mitochondrien durch Antioxidanzien sofort neutralisiert werden.
- Ist dies nicht der Fall, können diese Sauerstoffradikale die Mitochondrienmembranen und die DNA der Zelle stark beeinträchtigen. Eine Kettenreaktion von Membran- und Zellkernschädigungen wird ausgelöst.
- Bei zusätzlicher Dauerstimulation der Zellen durch Infektionen, durch psychische und körperliche Belastungen ist die Folge **nitrosativer Stress**.
- Sauerstoffradikale O^- reagieren mit NO Gas und bilden $ONOO^-$. **Peroxinitrit löst einen biochemischen Circulus vitiosus** aus (Prof. Martin Pall (Washington State University, Institut für Molekularbiologie)/**NO/ONOO-Zyklus**)
- Dadurch entstehen permanente Schädigungen der Zell- und Mitochondrienmembranen und der Gene.

Was die Mitochondrien sonst noch ärgert

- Zigarettenrauch (der mehrere Tausend verschiedene Gifte, u. a. Cadmium und Formaldehyd enthält)
- Schwermetalle (Quecksilber, Cadmium, Blei, etc.)
- Chemikalien (Duftstoffe, Fahrzeugabgase, Desinfektionsmittel, antibakteriell wirksame Konservierungsstoffe in Lebensmitteln, Dentalwerkstoffe, E-Stoffe, Lösemittel, Weichmacher in Plastik, Mineralöllderivate und Chemikalien in Kosmetika, Wohnraumchemikalien, etc.)
- Pestizide, Insektizide (auch die vermeintlich harmlosen Pyrethroide)
- Lösemittel (im Haushalt und in der Industrie)
- intrazelluläre Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten
- Medikamente (Statine, Aspirin, Paracetamol, Betablocker, Potenzmittel, Nitrate, Schmerzmittel, Herzmittel, Rheumamittel, etc.)
- nitratreiche Ernährung (Geräuchertes, grüne Blattgemüse, die mit Kunstdünger bearbeitet wurden, z. B. Rucolasalat)
- kohlenhydratreiche Ernährung (Weizenweißmehl, Zucker)
- Niederfrequenter Elektrosmog, elektromagnetische Felder
- gepulste Frequenzen von Handys und schnurlosen DECT-Telefonen, auch und vor allem WLAN
- Psychischer Dysstress und Überforderung
- körperlicher Stress und Überlastungen
- emotionale und körperliche Traumata (wobei im körperlichen Bereich vor allem die Nackenproblematik eine bedeutende Rolle spielt)
- Erkrankungen des Verdauungssystems, die zu Malabsorption (gestörte Nährstoffaufnahme), Maldigestion (Verdauungsschwäche) und Autointoxikationen (Selbstvergiftung) führen.

Wichtigster Laborparameter

- Intrazelluläres ATP (aus Heparinblut)

Ein verminderter Wert erlaubt Rückschlüsse auf eine gestörte Energieproduktion der Mitochondrien.

Material:

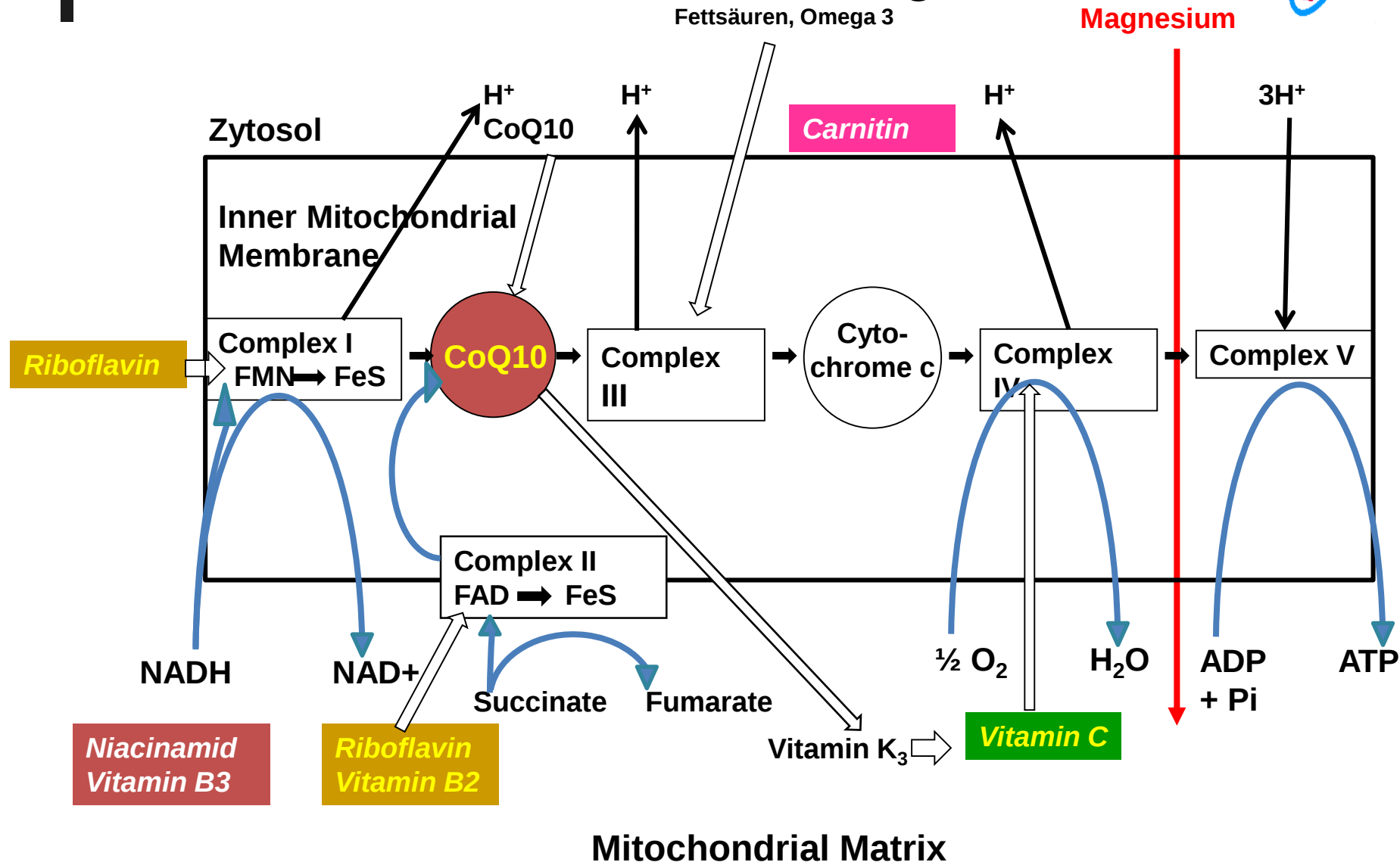
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
ATP intrazellulär (CLIA)	0.80	µM	> 1.0
vermindertes intrazelluläres ATP			

Was kann man tun während oder nach Antibiosen?

- Nochmal: tote Mitochondrien können NICHT wieder zum Leben erweckt werden!! Sind Mitochondrien dezimiert, können sie nur unter bestimmten Umständen sich per Sprossung unabhängig von der Wirtszellteilung vermehren. Jedoch ersetzt dies keine gesunden Verhältnisse, sondern verhindert sozusagen nur das „Schlimmste“.
- Ergo: Möglichst ohne Antibiose therapieren!
- Geschädigte Mitochondrien können eventuell regeneriert werden.
- Mitochondriale Atmungskette mit notwendigen Mikronährstoffen unterstützen und schützen.

ATMUNGSKETTE IN DEN MITOCHONDRIEN

Was wird benötigt?



Mitotrope Substanzen:

- Coenzyme Q10: Ubiquinon, Ubiquinol_(hochdosiert)
- Glutathion (Neutralisation von toxischen Substanzen, Antioxidation von ROS und RNS)
- NADH und B-Vitamine (besonders B2, B3, B12)
- Magnesium
- Omega 3 Fettsäuren, Phospholipide
- Vitamin C, E, D3, K
- Alpha-Liponsäure
- Glutamin, Taurin, Carnitin, Kreatin, Carnosin
- Zink, Selen, Mangan, Kupfer, Chrom, Eisen
- SOD, GPx, KAT
- PQQ (Vesikelbildung und Ausprägung neuer Mitos)

Mitochondriale Therapie nach Schädigung, bzw. bei Mitochondriopathie

- Unter Umständen:

Lebenslang

Jeder chronischen Erkrankung
liegt eine
Mitochondriopathie
zu Grunde!!!



Alles wird gut 😊