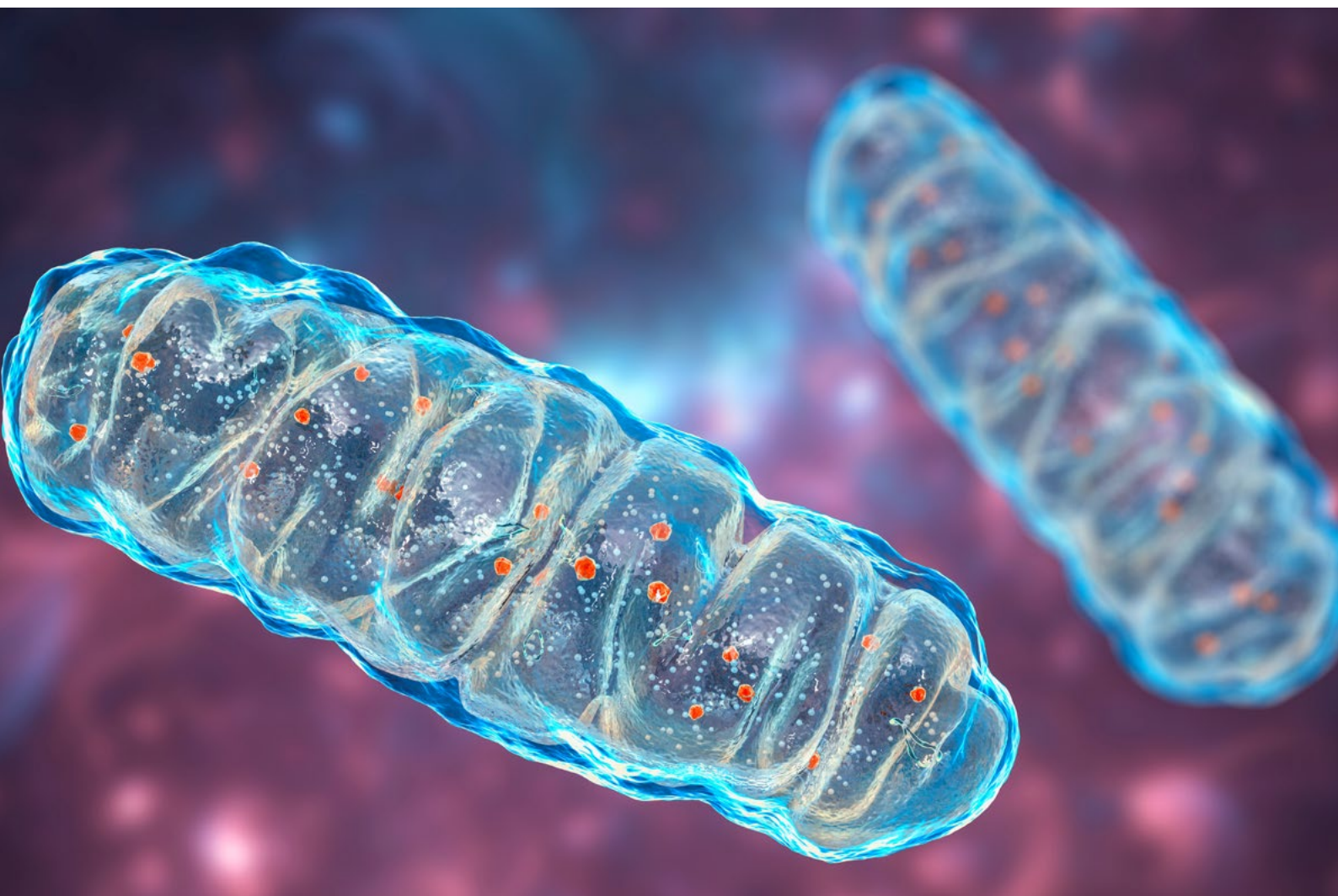


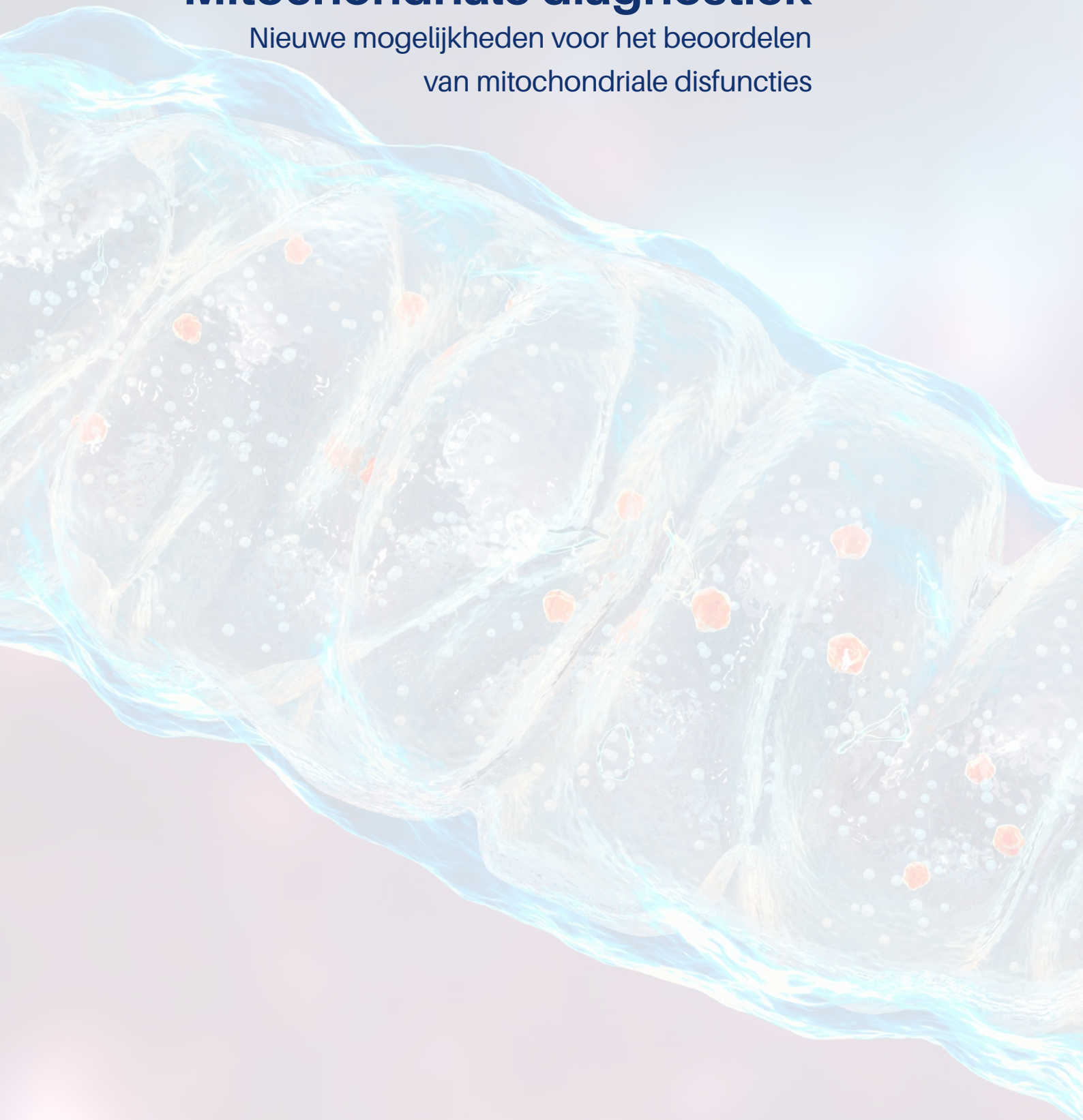
Mitochondriale diagnostiek




Nieuwe mogelijkheden voor het beoordelen
van mitochondriale disfuncties

Mitochondriale diagnostiek

Nieuwe mogelijkheden voor het beoordelen
van mitochondriale disfuncties



- 
- Mitochondriën zijn de energiecentrales van nagenoeg alle levende wezens. Daarnaast vervullen mitochondriën ook andere essentiële functies voor de cel. Zo uitgebreid als de taken van deze organellen zijn, zo gevarieerd zijn ook de vereisten voor een juiste diagnostiek en de daaropvolgende therapie.

Nieuwe mogelijkheden voor het beoordelen van mitochondriale disfuncties

Mitochondriale disfuncties zijn een groeiend probleem in de huidige samenleving. Neurologische, metabole, oncologische aandoeningen en hartziekten worden steeds vaker geassocieerd met een mitochondriale disfunctie. Of ze nu de oorzaak zijn van verschillende (vooral chronische) ziekten of dat ze een gevolg zijn van de huidige westerse levensstijl: In elk geval hebben ze een grote invloed op ons leven. Aangezien mitochondriën hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor de energieproductie, heeft een disfunctie voornamelijk invloed op het prestatievermogen. Met name de sterk energieafhankelijke weefsels, zoals het zenuwstelsel, het hart en de spieren, zijn afhankelijk van een voldoende energievoorziening vanuit de mitochondriën. Naast de energieproductie nemen zij echter ook vele andere belangrijke taken op zich en spelen zij een belangrijke rol in bijna elk metabolisch proces [1, 2].

Voor de diagnose van mitochondriale disfunctie worden moderne, solide en vooral functionele mitochondriale analyses toegepast, die berusten op voortdurende ontwikkeling van onderzoek. Dit maakt het mogelijk om stoornissen te lokaliseren en de oorzaken van mitochondriale disfunctie te achterhalen. Daarnaast wordt de ontwikkeling van een doelgerichte en effectieve therapie mogelijk gemaakt.

MITOCHONDRIOPATHIE

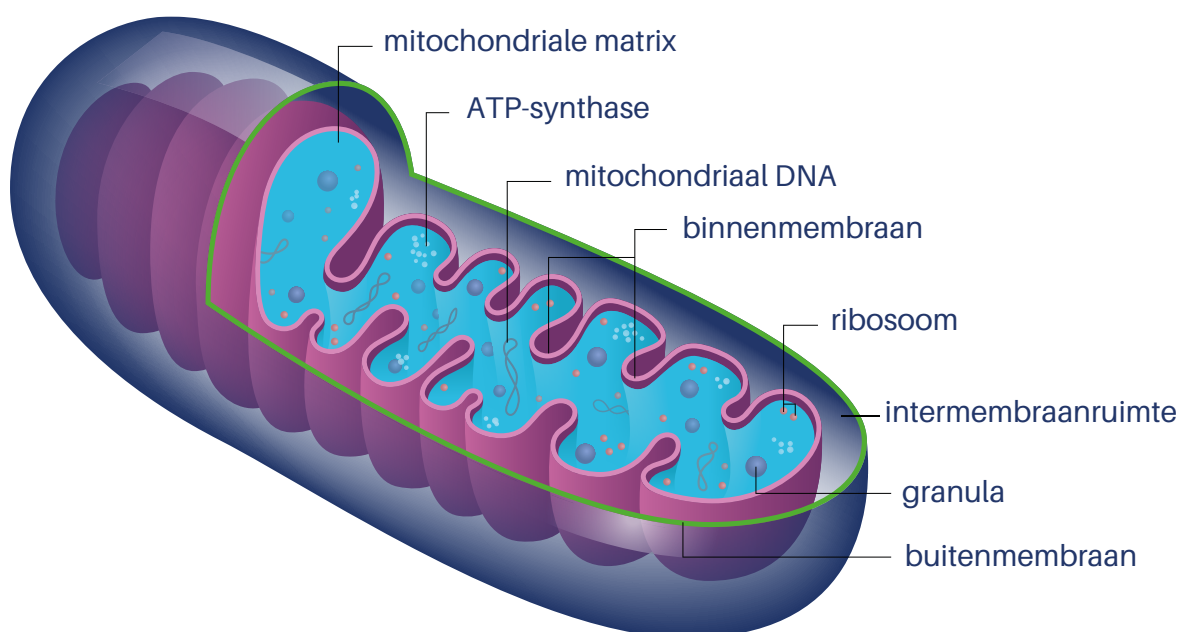
Een verworven mitochondriopathie of mitochondriale disfunctie moet worden onderscheiden van de genetisch bepaalde primaire mitochondriopathie.

Een primaire mitochondriopathie is het gevolg van een storing van de mitochondriën. De oorzaken zijn erfelijke genetische mutaties die betrekking hebben op de enzymen van het energiemetabolisme. Daarbij kan de genetische mutatie zowel in het nucleaire DNA als in het mitochondriale DNA aanwezig zijn. Deze genetische defecten zijn al bij de geboorte aanwezig. Aangezien verschillende enzymen hierdoor getroffen kunnen zijn, zijn de symptomen zeer divers en zijn er verschillende ziektebeelden.

Een mitochondriale disfunctie is een verworven mitochondriopathie, d.w.z. deze wordt niet veroorzaakt door een erfelijke genetische mutatie.

MITOCHONDRIËN

Mitochondriën zijn de energiecentrales van alle levende wezens. Het zijn ongeveer 1–5 μm grote celorganellen, die in verschillende dichtheden in bijna elke lichaamscel voorkomen, afhankelijk van de energiebehoefte. Terwijl hart-, lever- en hersencellen elk tussen de 2000 en 100.000 mitochondriën kunnen bevatten, hebben bijvoorbeeld erythrocyten of keratinocyten er geen één.

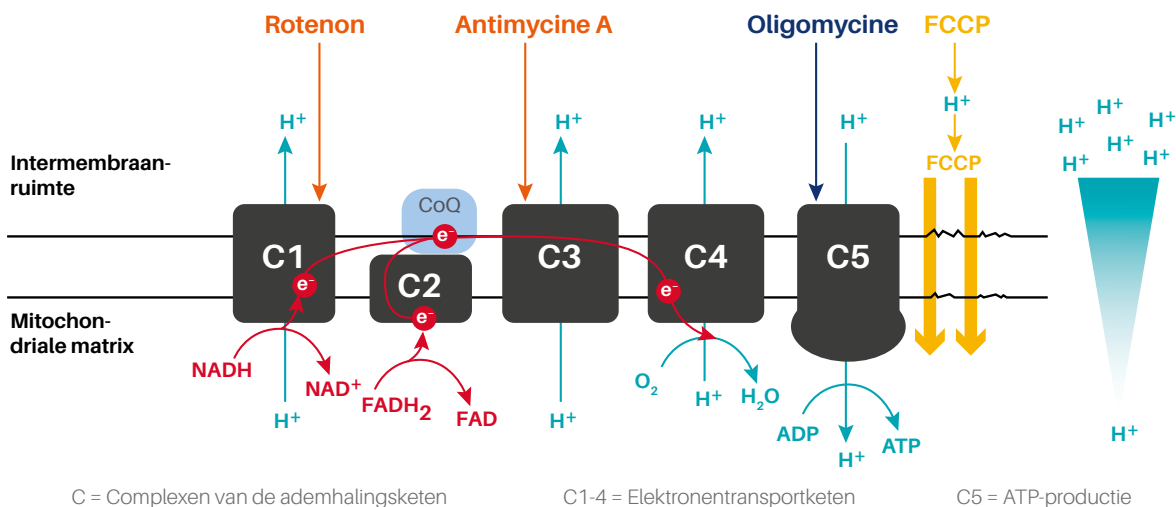


Afb. 1 Bouwtekening van een mitochondrium

Mitochondriën bestaan uit een binnen- en een buitenmembraan, waarbij het buitenmembraan het mitochondrium scheidt van het cytoplasma. Het binnenmembraan is sterk uitgevouwen en uitgewaaierd, waardoor het een extreem groot oppervlak biedt voor talloze biochemische processen. Onder andere de complexen I - V van de ademhalingsketen bevinden zich hier. De binnenste ruimte, die wordt omgeven door het binnenmembraan, wordt de mitochondriale matrix genoemd. In de matrix bevinden zich onder andere de enzymen van de citroenzuurcyclus en de β -oxidatie. Zowel het buitenmembraan als het binnenmembraan bevatten transporteiwitten die metabolieten en andere stoffen van en naar het mitochondrium transporteren. Daarbij is het binnenste mitochondriale membraan aanzienlijk minder permeabel dan het buitenmembraan [3].

Ademhalingsketen

De ademhalingsketen of elektronentransportketen (electron transport chain ofwel ETC) is een onderdeel van de celademhaling, waarin elektronen worden getransporteerd via verschillende complexen. Deze complexen bevinden zich op het binnenste mitochondriale membraan. Bij het elektronentransport komt energie vrij die wordt gebruikt om aan de binnenmembraan een protonengradiënt op te wekken. Terwijl complexen I-IV betrokken zijn bij de elektronenoverdracht, genereert complex V, de ATP-synthase, de energie in de vorm van ATP [3].



Afb. 2 Grafiek van de ademhalingsketen. De complexen I-IV vormen de elektronentransportketen, terwijl complex V (ATPase) verantwoordelijk is voor de productie van ATP. Om het zuurstofverbruik te meten, worden de cellen achtereenvolgens blootgesteld aan verschillende inhibitoren (Oligomycine, FCCP, Rotenon en een andere specifieke, door eigen onderzoek geïdentificeerde inhibitor alsmede Antimycine A).

De getransporteerde elektronen zijn afkomstig van het energiemetabolisme dat vooraf plaatsvindt. NADH en FADH₂ transporteren de elektronen. Zij nemen de elektronen op tijdens de citroenzuurcyclus en brengen ze over naar de complexen I en II van de ademhalingsketen. De elektronen worden vervolgens via coenzym Q10 en complex III doorgegeven aan complex IV. Daar worden ze overgedragen op moleculaire zuurstof en er ontstaat water. Tijdens het transport van de elektronen ontstaat energie. Deze energie wordt door de complexen I, III en IV gebruikt om H⁺-ionen uit de matrix naar de intermembraanruimte te pompen. Hierdoor hopen H⁺-ionen zich op in de intermembraanruimte en er ontstaat een protonengradiënt langs de binnenste mitochondriale membraan. Dit betekent dat zich aan de zijkant van de intermembraanruimte aanzienlijk meer protonen (H⁺-ionen) bevinden. Door het grote verschil in concentratie hebben de protonen de neiging om terug te stromen door de ATPase naar de matrix. De energie van deze gradiënt wordt - net als bij een waterkrachtcentrale - door het ATP-synthase gebruikt om opnieuw ATP te genereren uit ADP [3].

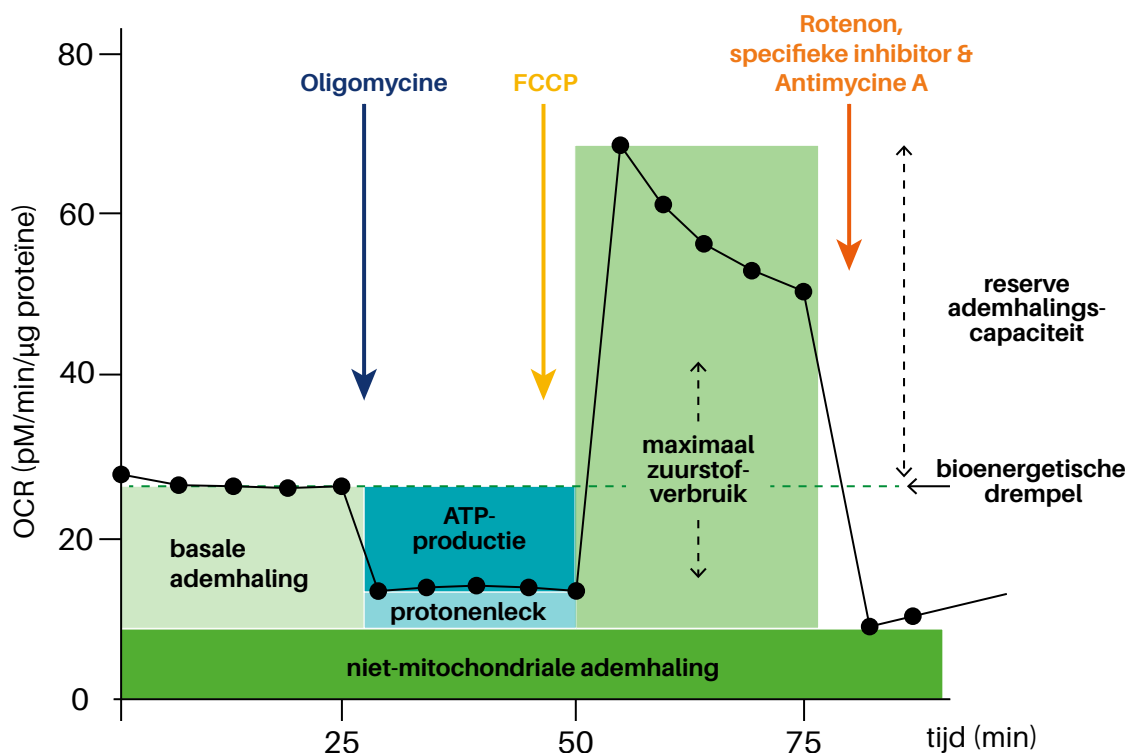
Als dit systeem niet meer goed functioneert, kan het lichaam niet langer voldoende energie opwekken en zullen de prestaties afnemen. Een gezonde volwassene zet elk molecuul ADP in het lichaam gemiddeld 3000 keer om in ATP. Dit komt overeen met ongeveer 70 kg ATP!

BHI - de bio-energetische gezondheidsindex

Tal van complexe en chronische aandoeningen gaan gepaard met een mitochondriale disfunctie. Nieuwe inzichten tonen aan, dat defecten in de ademhalingsketen ook een rol spelen bij een SARS-CoV-2 infectie [4]. De bepaling van de bio-energetische gezondheidsindex (BHI) is daarom van bijzonder belang. Met behulp van de BHI is het mogelijk om de capaciteit van de mitochondriën om energie te produceren, te bepalen. Het resultaat maakt dan een gerichte uitspraak over de mitochondriale gezondheid van de onderzochte cellen mogelijk [5].

HET MEETBEGINSEL

Het beginsel van de BHI is gebaseerd op het meten van het zuurstofverbruik in perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) [5]. Voor deze meting worden witte bloedcellen uit het bloed van de patiënt geïsoleerd en vervolgens wordt het mitochondriale zuurstofverbruik van deze cellen onder gedefinieerde experimentele omstandigheden bepaald. Hiervoor worden de complexen van de mitochondriale ademhalingsketen geremd met verschillende chemische stoffen [6]. Tegelijkertijd worden verschillende parameters bepaald die gezamenlijk een prognose over de gezondheid van de mitochondriën mogelijk maken.



Afb. 3 Na meting van het basale zuurstofverbruik van de PBMC's wordt de ademhalingsketen met Oligomycine geblokkeerd. Aan de hand van het resterende zuurstofverbruik kan de grootte van het protonenleek worden bepaald. De mitochondriale ATP-productie wordt berekend op basis van het verschil tussen de basale ademhaling en het protonenleek. Vervolgens wordt de maximale ademhaling bepaald door FCCP toe te dienen. Het verschil tussen deze waarde en de basale ademhaling geeft de reserve ademhalingscapaciteit weer. Om tenslotte onderscheid te kunnen maken tussen het zuurstofverbruik binnen en buiten de mitochondriën, wordt de ademhalingsketen met verdere inhibitoren volledig stilgelegd. Zo wordt duidelijk wat het zuurstofverbruik is buiten de mitochondriën (niet-mitochondriale ademhaling).

Het eerste zuurstofverbruik dat wordt gemeten, is de **basale ademhaling** en de niet-mitochondriale ademhaling. De basale ademhaling is de hoeveelheid energie die nodig is om in de instandhouding van de basisfuncties van de cellen te voorzien, en bestaat uit het zuurstofverbruik voor de mitochondriale ATP-productie en dat van het protonenlek [5].

Vervolgens wordt de **mitochondriale ATP-productie** bepaald door de ATPase met oligomycine te remmen. Hierdoor wordt het protonentransport door de ATPase (die uiteindelijk ATP produceert) verhinderd, en het zuurstofverbruik van de cellen neemt af. Aan de hand van het verschil met de laatste meetpunten, waarop de volledige mitochondriale ademhaling is geblokkeerd, kan tevens het **protonenlek** worden bepaald [5, 6].

Vervolgens wordt de **reserve ademhalingscapaciteit** gemeten. Deze geeft het verschil weer tussen het zuurstofverbruik van de maximale ademhaling en de basale ademhaling. Hiervoor wordt FCCP (carbonylcyanid-p-trifluormethoxyphenylhydrazon), een ontkoppelaar, toegediend, waardoor de maximaal mogelijke ademhaling kan worden gemeten. De reserve ademhalingscapaciteit laat zien hoe de ATP-productie van de mitochondriën verloopt wanneer de vraag toeneemt [5, 6, 7].

Naast het remmen van de ATPase worden de complexen I en III van de ademhalingsketen door rotenon en antimycine A geremd. Hierdoor wordt het zuurstofverbruik door mitochondriale processen volledig verhinderd. Gemeten worden dan de zuurstof verbruikende processen die plaatsvinden buiten het mitochondrium. Deze **niet-mitochondriale ademhaling** zijn pro-oxidatieve processen die ontstaan door de activering van pro-oxidatieve en pro-inflammatoire enzymen, en die schade kunnen toebrengen aan mitochondriën. Een hoge niet-mitochondriale ademhaling heeft een negatief effect op de BHI [5, 6, 7].

Doordat meerdere parameters worden gemeten, geeft de BHI een overzicht van de volgende statussen en processen van de cel:

- de mitochondriale status van de cellen
- de oxidatieve/nitrosatieve stress in de cellen
- het zuurstofverbruik van de cellen
- de efficiëntie van de mitochondriën
- de beschikbaarheid van de mitochondriale reservecapaciteit voor de aanmaak van energie

De nieuwe BHI Plus van biovis

Precisie tijdens het laboratoriumproces

De BHI Plus-onderzoeken worden met behulp van de nieuwste generatie Seahorse-XF Pro Analyzers uitgevoerd. Deze zijn aanzienlijk beter dan de apparaten, die tot nu toe werden gebruikt, omdat ze over een hogere meetprecisie en gevoeligheid beschikken. Daarnaast werd ook het aantal replica's verhoogd, waardoor de meetnauwkeurigheid nog verder toeneemt. Door extra inhibitoren te gebruiken, wordt het remmende effect van de eerder gebruikte inhibitoren versterkt, zodat de afzonderlijke parameters nog nauwkeuriger kunnen worden bepaald.

- nieuwste generatie apparaten
- aanvullende replica's
- aanvullende inhibitoren

Optimalisatie van de formule op basis van gegevens

In een onderzoek met 183 behandelde monsters van proefpersonen hebben we mitochondriën onder oxidatieve stresscondities onderzocht – analoog aan Chacko et al. Hiervoor werden de cellen in een in vitro-onderzoek blootgesteld aan geïnduceerde stress en werd vervolgens het effect op de verschillende parameters (ATP-productie, protonenlek, reserve ademhalingscapaciteit, niet-mitochondriale ademhaling) geanalyseerd. Op basis van het effect van de stress op de individuele parameters werden aanpassingen in de weging van de BHI-parameters doorgevoerd. Dit resulteert in een nieuwe formule die de betekenis van de BHI vergroot.

- herweging van parameters op basis van in vitro-gegevens uit ons eigen onderzoek
- nieuwe formule vergroot de betekenis

Geautomatiseerd analyse-algoritme

Met behulp van de grote hoeveelheid gegevens uit het onderzoek kon een algoritme worden getraind. Daarmee werd een op gegevens gebaseerde procedure ontwikkeld die de menselijke analyse van de gegevens ondersteunt. Hierdoor worden uitschieters automatisch geregistreerd en weergegeven. Zodoende kunnen onjuiste metingen veel sneller en betrouwbaarder worden herkend.

- objectieve AI-analyse
- automatische herkenning van onjuiste metingen
- ondersteuning bij verificatie door de mens

HET PROTONENLEK EN UCP'S

Het bleek dat de geïnduceerde stress nauwelijks effect heeft op het protonenlek [eigen gegevens biovis]. Deze bevinding suggereert dat het protonenlek niet zo'n sterk effect heeft op de mitochondriale gezondheid, als tot nu toe werd verondersteld. Het protonenlek geeft de hoeveelheid protonen weer, die door de binnenste mitochondriale membraan diffunderen en niet beschikbaar zijn voor ATP-productie. Een mogelijke manier, waarop de protonen door de membraan kunnen diffunderen, zijn uncoupling proteïne (UCP's). Het lichaam kan het protonenlek vergroten door UCP's in de membraan op te nemen [8]. Dit fenomeen is waargenomen bij o.a. thermogenese en bij getrainde sporters [9, 10]. Het schildklierhormoon T3 beïnvloedt bijvoorbeeld de expressie van UCP's en daarmee het energiemetabolisme en de thermogenese in bruin vetweefsel [11]. UCP's zijn ook belangrijk voor de redoxsignaalroutes van de cel. Door de UCP's te activeren en te deactiveren kan de elektronenoverdracht op de complexen van de ademhalingsketen en daarmee ook de productie van zuurstofsuperoxide worden gereguleerd [12].

Bij het berekenen van de BHI nam het protonenlek in eerdere beschouwingen een belangrijke plaats in. Het protonenlek werd daarbij gebruikt als marker voor een inefficiënte elektronentransportketen, die tot een verminderde ATP-productie leidde. In principe is dit uitgangspunt nog steeds juist. Het is echter niet mogelijk om te onderscheiden of het protonenlek te wijten is aan pathologische of aan fysiologische processen veroorzaakt door uncoupling proteïne (UCP's). Daarom ligt de voorkeur voor de berekening nu bij andere parameters (zoals de ATP-productie). Dit maakt het mogelijk om de klinische symptomen veel gedetailleerder weer te geven.

Oorzaken van een "deficitaire" BHI Plus

- tekort aan cofactoren
- oxidatieve stress
- verouderingsprocessen

Focus op oxidatieve stress

Over het algemeen creëren verschillende metabole processen reactieve zuurstofspecies (ROS) en reactieve stikstofspecies (RNS). Als signalerende moleculen moduleren zij verschillende fysiologische processen in lage, "normale" concentraties. Het wordt pas problematisch als de ROS- of RNS-productie ofwel te hoog is en / of de antioxidant-ontgiftingscapaciteit te laag is.

Mogelijke redenen voor verhoogde radicaalvorming:

- hoge blootstelling aan milieutoxines en zware metalen
- medicatie
- chronische ontstekingen
- chronische stress
- slaapgebrek of slecht slapen

Radicalen zijn uiterst reactieve verbindingen of oxidanten die de vorming van giftige tussenproducten kunnen bevorderen (bijv. waterstofperoxide, peroxyneitriet, enz.).

Een te hoge radicaalvorming brengt vooral een hoog risico op beschadiging van het mitochondriaal DNA (mtDNA) met zich mee. Het ringvormige mtDNA zit in de mitochondriale matrix en is zeer vatbaar voor schadelijke reagentia. Bovendien remt de toename van radicalen de enzymactiviteit, met name die van de ademhalingsketen, en verhoogt het de permeabiliteit van het binnenste mitochondriale membraan. Een verhoogde permeabiliteit van het binnenmembraan bevordert op zijn beurt de afgifte van cytochroom C in het cytosol, een cytotoxische stof die uiteindelijk apoptose veroorzaakt. Als gevolg hiervan is het mitochondrium of de cel niet langer beschikbaar voor ATP-productie. Dit energieverlies leidt tot tal van symptomen die vaak samenhangen met fysieke uitputting, vermoeidheid en lusteloosheid.

Mitochondriale disfuncties kunnen zowel een oorzaak als een begeleidend symptoom zijn van de volgende ziektebeelden:

- chronisch vermoeidheidssyndroom (chronic fatigue syndrome, CFS)
- Long-COVID
- burn-out
- depressieve gevoelens
- neurodegeneratieve ziekten (M. Alzheimer, M. Parkinson)
- concentratieproblemen
- metabool syndroom (diabetes, hoge bloeddruk, obesitas)
- hart- en vaatziekten

Effecten op de BHI Plus en interpretatie

De BHI Plus maakt een prognostische verklaring mogelijk over de gezondheid van de mitochondriën. Dit omvat enerzijds een beoordeling van de efficiëntie van de mitochondriën voor het genereren van ATP. Aan de andere kant kan het vermogen van de mitochondriën om energie te leveren wanneer er een verhoogde behoefte aan ATP is, worden beoordeeld. Dit maakt het mogelijk om te bepalen of mitochondriale disfunctie aanwezig is en, indien dit het geval is, welke welke therapie / therapieduur nodig is.

Als ATP-productie en reservecapaciteit voldoende zijn en de waarden voor protonenlek en niet-mitochondriale ademhaling laag zijn, spreekt dit voor een optimale BHI Plus. Er kan worden uitgegaan van een functionele mitochondriale ademhaling.

Als er daarentegen een tekort is aan ATP-productie en reservecapaciteit alsmede een verhoogde waarde voor de niet-mitochondriale ademhaling, wijst dit op een disfunctie van de mitochondriën. Ontstekingen of oxidatieve stress in de vorm van hoge ROS en RNS concentraties leiden tot een toename van de niet-mitochondriale ademhaling. ATP-synthese en de reserve ademhalingscapaciteit nemen af, wat betekent dat de cellen steeds meer energie missen.

Andere mitochondriale parameters

Naast de BHI Plus kunnen nog andere parameters worden bepaald om een nog uitgebreider beeld te krijgen van de gezondheidstoestand van cellen en mitochondriën.

mtDNA/nDNA ratio

Niet alleen een ineffectieve ATP-productie, maar ook een verminderde nieuwe vorming (biogenese) van mitochondriën kan leiden tot disfunctie. Op basis van de verhouding tussen mitochondriaal DNA (mtDNA) en nucleair DNA (nDNA) is het mogelijk het aantal mitochondriën per cel te bepalen. Het aantal mitochondriën neemt fysiologisch af met toenemende leeftijd [2]. Er gaan echter ook tal van metabole of neurodegeneratieve ziekten gepaard met een verminderde hoeveelheid van mitochondriën. Een verlaagde mtDNA/nDNA-ratio wijst op een laag aantal mitochondriën per cel.

Nrf2

Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) is een transcriptiefactor en vertegenwoordigt een marker voor de mitochondriale en cellulaire verdediging tegen ROS [13]. Een verhoogde Nrf2-waarde kan echter zowel voor oxidatieve stress als voor anti-oxidatieve tegenregulatie spreken. Om deze reden is het raadzaam om lipideperoxidatie (perOx) en 8-OH-deoxyguanosine (8OH-DG) parallel te meten, om een duidelijke differentiatie te kunnen aanbrenge.

	optimale toestand	bescherming, anti-oxidatieve capaciteit van Nrf2	beschermend, maar voorzichtigheid is geboden	oxidatieve stress
perOx	-	-	↑↑	↑↑
Nrf2	-	↑↑	↑↑	- / ↑
8OH-DG	-	-	-	↑↑

Tabel 1 Differentiatie van Nrf2 in combinatie met perOx en 8OH-DG.

PGC-1 α

PGC-1 α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1alpha) is een transcriptionele co-activator die leidt tot inductie van mitochondriale biogenese en ademhaling. Door de expressie van talrijke ROS-ontgiftende enzymen (waaronder SOD2 en GPX1) te reguleren, is hij bovendien in belangrijke mate betrokken bij het neutraliseren van ROS. In dit geval is een hoge PGC1 α -waarde een fysiologische reactie en moet daarom als positief worden beoordeeld [14]. Een verlaagde PGC1 α -waarde spreekt voor een blokkering van de informatiecascade, wat kan worden veroorzaakt door een gebrek aan noodzakelijke substraten of door een overmaat aan proces blokkerende stoffen. Via PGC-1 α kan de biogenese van mitochondriën worden verhoogd. PGC-1 α is daarom een goed aanknopingspunt voor een therapie.

Oorzaken van een tekort aan PGC-1 α :

- tekort aan essentiële substraten
- overmaat aan blokkerende substraten

Rhodanase

Rhodanase, ook bekend als thiosulfaat-sulfurtransferase of zwaveltransferase, is een mitochondriaal enzym dat zwavelgroepen, zogenaamde thiolgroepen, overdraagt. Met name in het derde complex van de ademhalingsketen speelt rhodanase een belangrijke rol als zwavel donor bij de vorming van ijzer-zwavelclusters. Dit zijn meervoudige complexen bestaand uit ijzer en zwavel die een belangrijke rol spelen als cofactoren in enzymatische reacties. Deze omvatten enzymen uit de citroenzuurcyclus en de oxidatieve fosforilering (aconitase, NADH-dehydrogenase, succinaatdehydrogenase en cytochroom-C-reductase) [20].

Breder scala aan waarden maakt selectie van geschikte therapieën mogelijk

Terwijl de meeste BHI waarden voorheen tussen 1,5 en 2,0 lagen, reikt de scala aan waarden nu van 0,3 t/m 3,3. Het breder scala aan waarden maakt een betere weergave van klinische symptomen mogelijk. De BHI Plus vormt een dynamische index, die bestaat uit verschillende parameters. Aan de hand van het niveau van de BHI Plus kan een voorspelling van de therapieduur worden gedaan en kunnen geschikte therapieën worden geselecteerd. Bij een licht verlaagde BHI Plus zijn interventies van 1 tot 3 maanden meestal voldoende. In geval van sterk verlaagde BHI Plus-waarden duren de vereiste therapieën vaak erg lang (meer dan 1 jaar).

IHHT bij BHI Plus-waarden van > 1,5

Er is gebleken dat een IHHT (Intermittent Hypoxie Hyperoxie Therapie) een mogelijke effectieve interventie is om het aantal en de efficiëntie van mitochondriën te verhogen. Daarbij moeten duur, frequentie en intensiteit op individuele basis worden bepaald. Voor patiënten met een BHI Plus tussen 1,5 - 2,2 is het raadzaam de therapie, afhankelijk van de uitslagen, te combineren met bijvoorbeeld anti-oxidatieve suppletie. De IHHT is echter ook geschikt voor sporters, bij wie de mitochondriale functie weliswaar voldoende is, maar toch een wens tot verbetering aanwezig is.

Medische effecten:

- verbetering van de zuurstoftoevoer naar de cellen en mitochondriën
- vernietiging van beschadigde mitochondriën → mitochondriale biogenese wordt gestimuleerd
- verbetering van de prestatie van de bestaande mitochondriën
- verbetering van de microcirculatie
- verwijding van de bloedvaten → verlaging van de bloeddruk, verbetering van de stromingseigenschappen van het bloed
- stimulering van de angioneogenese door verhoging van de vasculaire groeifactor VEGF
- toename van het mentale en fysieke prestatievermogen
- versterking van het immuunsysteem
- optimalisatie van stressbestendigheid



IHT bij een lagere BHI Plus-waarde tussen 1,3 en 1,5

Als de BHI Plus-waarde wijst op een verminderde mitochondriale functie, is gebleken dat een IHT (Intermittent Hypoxie Therapie) een mogelijke effectieve interventie is om de mitochondriale prestaties te activeren. Ook hier moeten duur, frequentie en intensiteit op individuele basis worden bepaald.

Medische effecten:

- regeneratie van de mitochondriën: positieve veranderingen in de ademhalingsketen
- verhoogde productie in nagenoeg elk weefsel van de transcriptiefactor HIF-1 α (hypoxie-induceerbare factor), die gezondheidsbevorderende processen in het lichaam induceert (optimalisatie van capillarisatie, erytrocytenvorming, bevordering van glucosetransport en metabolisme, toename van neurotransmittervorming, verbetering van het antioxidatieve vermogen)
- regeneratievermogen: versneld begin van regeneratie na inspanning
- prestatievermogen: verbeterde concentratie en geheugen, langer fysiek uithoudingsvermogen
- slaapkwaliteit: herstellend effect in de ochtend, vermindert slaapstoornissen en het aantal nachtelijke toiletbezoeken
- stressbestendigheid: verminderde stressperceptie, beter algemeen gevoel

Toepassing van een ozon- of CO₂-therapie bij gebrekkige mitochondriale prestaties en BHI Plus-waarden van < 1,3

Als de BHI Plus-waarde erg laag is, is gebleken, dat een ozon-therapie of een CO₂-therapie een mogelijke effectieve interventie is.

Daarbij moeten duur, frequentie en intensiteit op individuele basis worden bepaald.

Medische effecten:

- desinfecterende en ontstekingsremmende werking
- virucidaal, schimmeldodend en bacteriedodend
- bevordert de bloedsomloop
- verwijdert de bloedvaten
- prestatieverhogend
- pijnverlichtend
- ontgiftend
- versterking van het immuunsysteem
- inductie van alle enzymen die betrokken zijn bij het zuurstofmetabolisme

Andere therapeutische interventies

De oorzaken van een verlaagde BHI Plus-index kunnen zowel een verandering zijn in de ATP-productie en reservecapaciteit alsook een verhoogde niet-mitochondriale ademhaling. Vaak komt echter een combinatie van de verschillende oorzaken voor. In wezen bestaat de therapie uit het verbeteren van de kwantiteit of kwaliteit van de mitochondriën en het verminderen van de niet-mitochondriale ademhaling tot een zo laag mogelijk niveau. Dit wordt bereikt door de biogenese van de mitochondriën, bijvoorbeeld via PGC-1 α , te bevorderen, hun activiteit en oxidatieve afweercapaciteit, bijvoorbeeld via Nrf2, te verhogen en het celmembraan te stabiliseren. De mogelijke therapeutische interventies zijn hieronder per indicatie opgesomd:

Mitochondriën activeren:

Creatine
Coenzym Q10
Vitamine B2
Vitamine B3
Vitamine B6
Vitamine B12
Magnesium

Oxidatieve afweer versterken:

Curcumine
Selenium
Coenzym Q10
Vitamine B12
Vitamine C
Vitamine D
Vitamine E – gemengde tocoferolen
NAC of glutathion

ATP-productie bevorderen:

Coenzym Q10
Vitamine B1
Vitamine B2
NADH
Vitamine B3
Vitamine C
Magnesium
Melatonine
Alfa-liponzuur
Glutamine
Taurine

Mitochondriale biogenese bevorderen:

IJzer en zwavel (indien tekort)
PQQ
L-Arginine
Leucine
Duurtraining
Resveratrol
KH-reductie
Intermitterend vasten
Koude-training

Nrf2 activeren:

Curcumine
Groene thee-extract
Resveratrol
OPC

PGC-1 α verhogen:

Duurtraining
KH-reductie

Celmembraan stabiliseren:

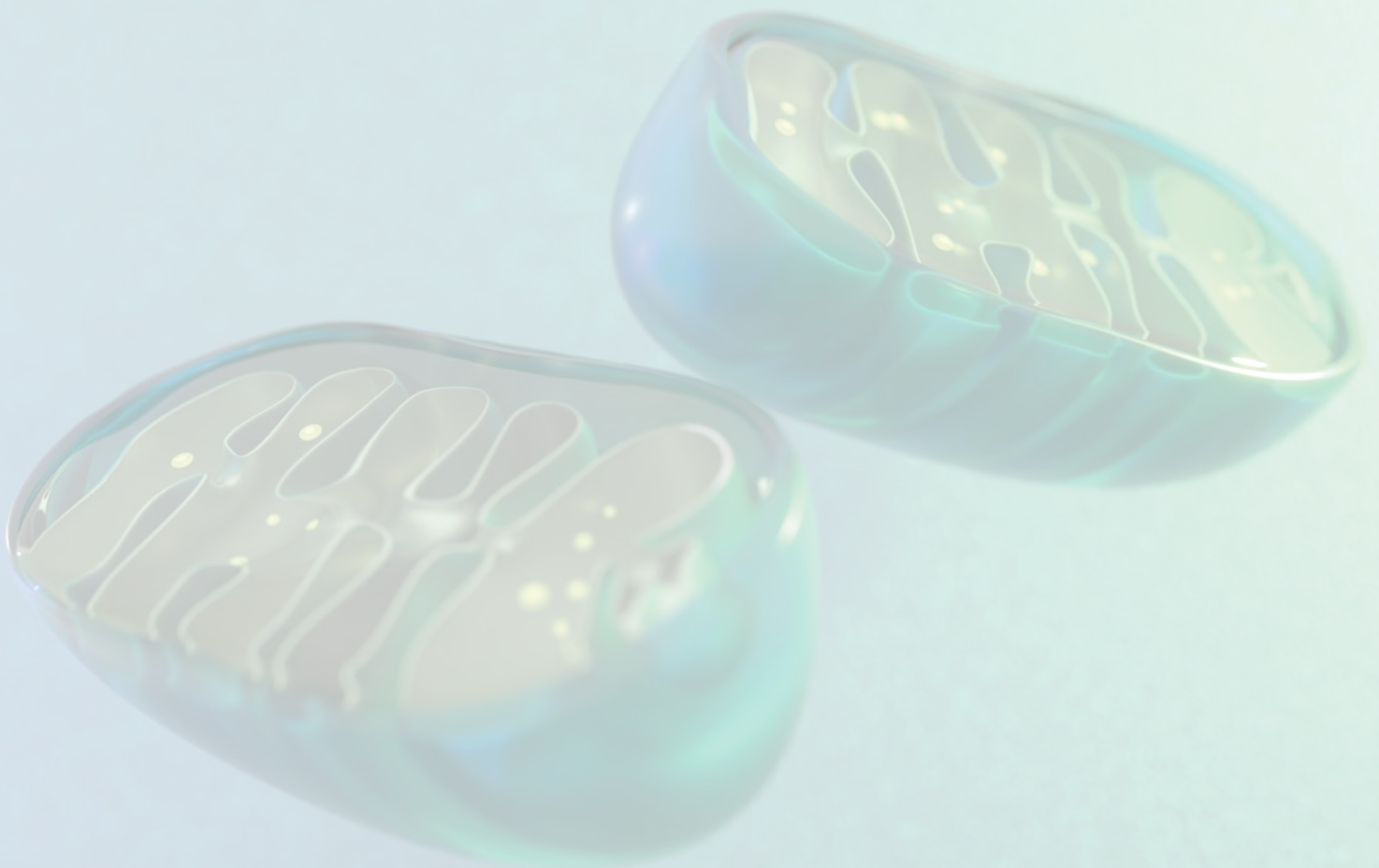
Vitamine E – gemengde tocoferolen
L-carnitine
EPA und DHA
Fosfolipiden

Beïnvloeding van de parameters

Verschillende factoren kunnen de meetparameters van de BHI Plus positief of negatief beïnvloeden en moeten daarom worden vermeden voordat er bloedmonsters worden afgenomen. Bijvoorbeeld kan sportbeoefening op de dag voordat het monster wordt afgenomen of een bepaalde medicatie de uitslag (meestal negatief) beïnvloeden. De inname van anti-oxidatieve stoffen kan daarentegen een positief effect hebben op de gemeten waarde. Daarom is het belangrijk, bij het interpreteren van de uitslagen met bepaalde aspecten rekening te houden.

Houd rekening met het volgende:

- Oxidatieve stress heeft een negatieve invloed op de mitochondriale prestaties [16].
- Sportbeoefening veroorzaakt oxidatieve stress op korte termijn, wat nodig is om een trainingseffect te bereiken [17, 18].
- Op de lange termijn heeft sport echter een beschermend effect tegen oxidatieve stress [19].
- Sommige antibiotica zoals amoxicilline en cefazoline veroorzaken oxidatieve stress [20].
- Een anti-oxidatieve therapie verbetert de mitochondriale prestaties [21]



Overzicht mitochondriale diagnostiek:

- E328** BHI Plus
- E335** Aanvullende biomarkers ter verduidelijking van oorzakelijke factoren
- E336** mt/n DNA
- E337** PGC-1 α
- E338** Nrf2
- E339** Rhodanase
- E330** Mitochondriale activiteit
- E332R** O₂-radicalen vorming

Aanvullende onderzoeken

Nitrosatieve stress

- E320** Profiel nitrosatieve stress + mitochondriën
- E325** Profiel nitrosatieve stress
- E340** Nitrotyrosine
- E400** Nitrofenylezijnzuur
- E350** Citrulline in urine
- E360** Proteïne S100
- E370** Proteïne S100 belastingtest
- E380** LDH en LDH-iso-enzymen
- E390N** Lactaat / pyruvaat ratio

Oxidatieve stress

- E210** Profiel oxidatieve belasting
- E220** Profiel anti-oxidanten
- E230** Profiel glutathionstofwisseling
- E235** Glutathion intracellulair
- E240** Lipidenperoxidatie
- E250** Anti-oxidatieve capaciteit
- E255** Thiol status
- E260** 8-hydroxydesoxyguanosine
- E290** Glutathionperoxidase
- E301** Superoxidedismutase Mn
- E305** Ox. LDL (geoxideerd LDL)

Literatuurvermelding:

- [1] Bhatti, Jasvinder Singh et al. "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies." *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* vol. 1863,5 (2017): 1066-1077. doi:10.1016/j.bbadis.2016.11.010
- [2] Chen, Wen et al. "Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets." *Signal transduction and targeted therapy* vol. 8,1 333. 6 Sep. 2023, doi:10.1038/s41392-023-01547-9
- [3] Berg JM, Thymoczko JL, Gregory JGJ, Stryer L. *Biochemie*. 8. Auflage. Spektrum-Verlag; 2018. doi:10.1007/978-3-662-54620-8
- [4] Guarnieri, Joseph W et al. "Targeted down regulation of core mitochondrial genes during sars-cov-2 infection." *bioRxiv: the preprint server for biology* 2022.02.19.481089. 22 Feb. 2022, doi:10.1101/2022.02.19.481089. Preprint.
- [5] Chacko, Balu K et al. "The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research." *Clinical science (London, England : 1979)* vol. 127,6 (2014): 367-73. doi:10.1042/CS20140101
- [6] Chacko, Balu K et al. "Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood." *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* vol. 93,6 (2013): 690-700. doi:10.1038/labinvest.2013.53
- [7] Chacko, Balu K et al. "The Bioenergetic Health Index is a sensitive measure of oxidative stress in human monocytes." *Redox biology* vol. 8 (2016): 43-50. doi:10.1016/j.redox.2015.12.008
- [8] Ardalan, Afshan et al. "Uncoupling Proteines and Regulated Proton Leak in Mitochondria." *International journal of molecular sciences* vol. 23,3 1528. 28 Jan. 2022, doi:10.3390/ijms23031528
- [9] Xue, Kaili et al. "The mitochondrial calcium uniporter engages UCP1 to form a thermopporter that promotes thermogenesis." *Cell metabolism* vol. 34,9 (2022): 1325-1341.e6. doi:10.1016/j.cmet.2022.07.011
- [10] Kutsche, Hanna Sarah et al. "Uncoupling Proteines in Striated Muscle Tissue: Known Facts and Open Questions." *Antioxidants & redox signaling* vol. 37,4-6 (2022): 324-335. doi:10.1089/ars.2021.0258
- [11] Lanni, A et al. "Thyroid hormone and uncoupling proteins." *FEBS letters* vol. 543, 1-3 (2003): 5-10. doi:10.1016/s0014-5793(03)00320-x
- [12] Ježek, Petr et al. "Mitochondrial Uncoupling Proteines: Subtle Regulators of Cellular Redox Signaling." *Antioxidants & redox signaling* vol. 29,7 (2018): 667-714. doi:10.1089/ars.2017.7225
- [13] Gröber, Uwe. *Arzneimittel und Mikronährstoffe: medikationsorientierte Supplementierung; mit 54 Tabellen*. Wiss. Verlag-Ges., 2007.
- [14] Austin, Shane, and Julie St-Pierre. "PGC-1 α and mitochondrial metabolism--emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders." *Journal of cell science* vol. 125,Pt 21 (2012): 4963-71. doi:10.1242/jcs.113662
- [15] Gliubich, F. e. (30. Aug. 1996). *Active Site Structural Features for Chemically Modified Forms of Rhodanese*. *The Journal of biological chemistry*, S. 21054-21061.
- [16] Kowalczyk, Paweł et al. "Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases." *International journal of molecular sciences* vol. 22, 24 13384. 13 Dec. 2021, doi:10.3390/ijms222413384
- [17] Powers, Scott K, and Malcolm J Jackson. "Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production." *Physiological reviews* vol. 88, 4 (2008): 1243-76. doi:10.1152/physrev.00031.2007
- [18] Hadžović-Džuvo, Almira et al. "Oxidative stress status in elite athletes engaged in different sport disciplines." *Bosnian journal of basic medical sciences* vol. 14, 2 (2014): 56-62. doi:10.17305/bjbm.2014.2262
- [19] Gomez-Cabrera, Mari-Carmen et al. "Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training." *Free radical biology & medicine* vol. 44,2 (2008): 126-31. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001
- [20] Savci, Ahmet et al. "The Effects of Amoxicillin, Cefazolin, and Gentamicin Antibiotics on the Antioxidant System in Mouse Heart Tissues." *Proteine and peptide letters* vol. 27,7 (2020): 614-622. doi:10.2174/0929866526666191112125949
- [21] Jiang, Qian et al. "Mitochondria-Targeted Antioxidants: A Step towards Disease Treatment." *Oxidative medicine and cellular longevity* vol. 2020 8837893. 3 Dec. 2020, doi:10.1155/2020/8837893

Illustratieverantwoording:

© iStock.com/Sci-Monde

© gstockstudio - stock.adobe.com

© Dr_Microbe - stock.adobe.com

© L.Darin - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

biovis Diagnostik MVZ GmbH

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de