

Mitochondrien, (Schwer-)Metalle und Phospholipide

Dr. Rainer Mutschler

Heutzutage sind (Schwer-)Metalle allgegenwärtig: Amalgam besteht zu mindestens 50% aus Quecksilber (weitere Bestandteile sind Silber, Kupfer Zinn und Zink sowie in Spuren andere Schwermetalle) und ist leider immer noch der meistverwendete Dentalwirkstoff, Zigarettenrauch enthält Cadmium aber auch die Abgase von Verbrennungen (Kohle, Müllverbrennungsanlagen) und vieles aus unserer Ernährung. Zahnpasta und Antazida können Aluminium enthalten, ebenso wird Aluminium und Verbindungen damit als Lebensmittelzusatzstoffe genutzt (z. B. als silberner Farbstoff (E173), als Festigungsmittel (E520–523), Backtriebmittel (E541) oder Trennmittel (E554–556),

Wasserrohre beinhalten in vielen alten Häusern immer noch Kupfer, dieses Metall ist darüber hinaus in der Biolandwirtschaft als Pflanzenschutz erlaubt und wird auch häufig angewendet. Nickel kommt nicht nur in Schmuck vor sondern auch in Brillengestellen, Kochtöpfen, Küchengeräten Türklinken, Münzen u. a. Lasertoner können alle nur denkbaren Schwermetalle enthalten und Büroluft giftig machen ... – die Liste könnte noch lang fortgeführt werden.

Das Schlimme ist, dass viele Metalle lipidlöslich und damit sehr gut membrangängig sind. Damit werden sie zu einem großen Problem – auch und vor allem für Mitochondrien. Denn viele Metalle agieren als mächtige Verstärker des oxidativen Stresses. Dieser greift Proteine, Lipide und genetisches Material an, wodurch Enzyme und Membranstrukturen (nicht nur) der Mitochondrien und somit auch deren Membranpotenzial geschädigt wird. Dadurch wird die wohl wichtigste Funktion der Mitochondrien, die Energiebildung über ATP, deutlich beeinträchtigt. Darüber hinaus führen bestimmte Metalle zur Veränderung der Calciumhomöostase, was nicht nur intrazelluläre Signalketten erschwert sondern auch das Startsignal der Apoptose auslösen kann.

Die Auflistung der Metallwirkungen ist bei Weitem nicht vollständig. Sie soll nur Hinweise auf die zellulären Ereignisse geben, mit denen der Körper konfrontiert ist, wenn Metalle im Übermaß in ihm vorkommen. Nicht vergessen werden darf bei diesen Überlegungen, dass es sich meist nicht um Belastungen mit nur einem Metall handelt. Obige Auflistung von nur ein paar Quellen macht das schon mehr als deutlich. „Sichere“ Grenzwerte können hier nicht gelten, da zu deren Festsetzung immer nur Einzelbelastungen zugrundegelegt werden. Die Forschung zu Wirkungen von Metall-Kombinationen steht noch recht sehr am Anfang [5, 6, 7]. In den nächsten Jahren wird dazu sicher viel Neues zu erfahren sein. Ebenso bedenken muss man, dass neben Metallen auch viele andere schädliche Substanzen in der Umwelt vorkommen, über deren Wechselwirkungen untereinander und mit Metallen wir noch weniger wissen. Es ist auch da nicht auszuschließen, dass sich die Wirkungen gegenseitig verstärken können.

Viele Erkrankungen stehen mit Metallbelastungen und Mitochondrienschäden in Verbindung. Der folgende Überblick verdeutlicht die Brisanz dieses Themas nochmals. Natürlich kann auch dieser Überblick nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erheben:

Beispiele für (Schwer-)Metallwirkungen [1–4]	
Aluminium (Al)	<ul style="list-style-type: none"> ROS-Produktion Gesteigerte Lipidoxidation Fördert Apoptose der Lymphozyten
Arsen (As)	<ul style="list-style-type: none"> ROS-Produktion Thiol-Bindungen Schädigung Na-K-Pumpe
Blei (Pb)	<ul style="list-style-type: none"> Schädigung Na-K-Pumpe Verringerung B- und T- sowie NK-Zellen Erhöhte Autoantikörper gegen Bestandteile des Nervensystems Schädigender Einfluss auf Fruchtbarkeit
Cadmium (Cd)	<ul style="list-style-type: none"> ROS-Produktion Deletionen der mtDNA, v.a. in den Genen der ATPase und der Cytochromoxidase Erhöhter Glutathion-Verbrauch Erhöhte Bildung von IgE, Antikörpern und Zytokinen Schädigender Einfluss auf Fruchtbarkeit Erhöhte Autoantikörper gegen Zellkernbestandteile
Chrom (Cr)	<ul style="list-style-type: none"> ROS-Produktion
Cobalt (Co)	<ul style="list-style-type: none"> ROS-Produktion
Eisen (Fe)	<ul style="list-style-type: none"> ROS-Produktion Deletionen der mtDNA
Kupfer (Cu)	<ul style="list-style-type: none"> ROS-Produktion Sinkende Anzahl T-Helferzellen Verringerung IgA und IgG
Nickel (Ni)	<ul style="list-style-type: none"> Erhöhter Glutathion-Verbrauch Erhöhte Autoantikörper gegen Zellkernbestandteile
Quecksilber (Hg)	<ul style="list-style-type: none"> Erhöhter Glutathion-Verbrauch Schädigung Na-K-Pumpe Senkt Beweglichkeit der Leukozyten Verringerung von T_{SUPP}- und NK-Zellen Erhöhte Autoantikörperbildung gegen Bestandteile des Nervensystems
Vanadium (V)	<ul style="list-style-type: none"> ROS-Produktion Schädigung Na-K-Pumpe

Erkrankungen, die mit (Schwer-)Metall-Belastungen in Verbindung stehen [8]		
ADHS	Hauterkrankungen	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
ADS	Herzinsuffizienz	Psychosen
Allergien	Herzrhythmusstörungen	Reizhusten
Anämie	Hormonstörungen	Riechstörungen
Anorexie	Immunschwäche	Schäden an den Atemwegen
Asthma	Impotenz	Schädigung des Ungeborenen
Autoimmunerkrankungen	Karies	Schilddrüsenerkrankungen
Bewegungsstörungen	Knochenerkrankungen	Schlafprobleme
Bluthochdruck	Konzentrationsstörungen	Schwerhörigkeit
Darmprobleme	Kopfschmerzen	Schwindel
Depressionen	Koronare Herzerkrankungen	Sehstörungen, Blindheit
Diabetes mellitus	Lähmungen	Sinusitis
Durchblutungsstörungen	Leberschäden	Störungen des Blutbildes
Entwicklungshemmungen	Lungenentzündung	Tremor
Entzündungen allgemein	Lungenfibrose	Tumoren
Epileptische Anfälle	Magenprobleme	Unfruchtbarkeit
Erschöpfungszustände	Meningoenzephalitis	Unruhe
Exantheme	Morbus Alzheimer	Verhaltensstörungen
Fehlgeburten	Morbus Crohn	Vermehrtes Schwitzen
Gedächtnisstörungen	Morbus Parkinson	Verwirrtheit
Gelenkschmerzen	Multiple Sklerose	Wachstumsstörungen
Gewichtsverlust	Muskelschwäche und -schmerzen	Wahnvorstellungen
Gicht	Neurotoxizität	Wetterempfindlichkeit
Gleichgewichtsstörungen	Nierenerkrankungen, -dysfunktion, -versagen	Zahnausfall
Haarausfall (Alopezie)	Ohrgeräusche, Tinnitus	Zerebralparese

Bei der Therapie all dieser Erkrankungen sollte das Chemiecocktail, das jeden Patienten über seine Umwelt erreicht immer mit bedacht werden. Genauso wie seine individuelle Fähigkeit zur Entgiftung. Und ganz besonders Augenmerk müssen wir dabei auf die Metalle legen, da der Körper zwar auf deren Entgiftung eingerichtet ist, unser Industriezeitalter jedoch die Metall-Mengen derart ansteigen ließ, dass nur noch der Gesündeste damit zurechtkommen kann.

Die Therapie von Metallbelastungen

Vor jeder Therapie sollte natürlich eine gute Diagnose stehen. Metalle sind im Körper jedoch schwierig nachzuweisen. Neben einer akuten Vergiftung, die sich leicht im Blut finden lässt, ist die schleichende, chronische Belastung mit Metallen nur über Umwege zu diagnostizieren. Metalle werden vom Körper recht schnell aus dem Blut in das Bindegewebe oder die Organe aufgenommen und in den Zellen meist in die Lysosomen verpackt, damit sie dort möglichst wenig Schaden anrichten. Ist die Kapazität dieser Zellorganelle erschöpft, gelangen die giftigen Stoffe doch in die Zellen – unter anderem in die Mitochondrien. Im

Blut oder im Urin ist von diesem Geschehen erst einmal nichts messbar. Das mag auch der Hintergrund sein, warum die herkömmliche Medizin die schleichenden Belastungen mit (Schwer-)Metallen seit vielen Jahren nicht anerkennen will. Dabei zeigen Autopsien sehr klar, dass enorme Metallmengen z.B. in Gehirn und den Nieren zu finden sind, ohne dass sich diese Belastungen in Blut oder Urin widerspiegeln [9]. Schon seit Langem werden in der Medizin akute Schwermetallvergiftungen mit Chelatbildnern therapiert. Diese „fangen“ Metallionen wie eine gut passende Greifzange und lassen einen größeren Komplex entstehen. In dem Moment entgiften sie schon, da die Metalle im Chelatkomplex bereits ihre oxidierenden Eigenschaften verlieren. Wie gut die Chelatierer entgiften hängt davon ab, wie stabil der entstandene Komplex ist und wie schnell diese Komplexe den Körper verlassen können.

Zur Metallentgiftung werden Chelatbildner meist oral oder per Infusion verabreicht, manchmal auch als Salbe. Die bekanntesten sind DMPS (Dimercaptopropansulfonsäure), DMSA (Dimercaptobernsteinsäure) und EDTA (Ethylendiamintetraacetat). Von ihnen hat

DMPS das breiteste Spektrum an Metallen, die es ausleiten kann. Daher wird es auch inzwischen am häufigsten genutzt. Das Spektrum von DMSA ist etwas schmaler als bei DMPS, EDTA hingegen leitet nur recht wenige Metalle aus (Blei, Kupfer, Nickel und Calcium, nicht gegen Quecksilber geeignet!).

Die wirksamste Methode ist nach unseren Erfahrungen die Infusion. Doch sie sollte nicht isoliert eingesetzt werden. Es ist von großer Bedeutung, in welchem Zustand sich der Patient befindet und wie seine Behandlung durch individuell passende orthomolekulare Therapie begleitet wird. Doch als Erstes muss eine chronische, schleichende Vergiftung erst einmal nachgewiesen werden. Dies geschieht über eine erste Test-Chelatierung mit DMPS und vergleichende Untersuchungen von Urinproben.

Austestung einer chronischen Schwermetall-Belastung

1. Keine Einnahme von Mineralstoffen oder chelatierenden Mitteln am Vortag oder Morgen der Diagnostik
2. Patient kommt in die Praxis und gibt frische Urinprobe ab.
3. Patient erhält eine Chelatinfusion mit DMPS
4. Patient bleibt in der Praxis und sammelt den Urin der nächsten zwei Stunden.

Zeigt der Vergleich der beiden Urinproben, dass in der 2. Probe nach der Chelatierung mehr Schwermetalle ausgeschieden werden, muss von einer chronischen Belastung ausgegangen werden.

Gibt dieser Test den Hinweis auf eine Schwermetallbelastung ist es sinnvoll mit einer Chelatierungstherapie zu beginnen. Diese sollte jedoch im Vorfeld gut vorbereitet werden. An erster Stelle steht dabei eine mindestens zweiwöchige Phase einer Basenkost-Diät. Diese Kost sollte auch während der Dauer der Therapie unbedingt beibehalten werden. Hintergrund dieser Maßnahme ist, dass sich erfahrungsgemäß in einem übersäuerten Organismus Schwermetalle deutlich schlechter aus den Geweben herauslösen als im basisch-ausgeglichenen Milieu. Meist ist die Basenkost eine hohe Hürde für die Patienten, die aber für einen guten Therapieerfolg dringend notwendig ist. Unterstützend können entsprechende Basenpulver gegeben werden.

Basenkost in Kürze

Gegessen werden sollte

- Gemüse (Hauptanteil der Ernährung)
- Kartoffeln (nur geringe Mengen)
- Hülsenfrüchte
- Samen und Nüsse

- Obst (nur geringe Mengen)
- hochwertige Pflanzenöle

Gemieden werden sollte

- Fleisch
- Fisch
- Getreideprodukte (Brot, Nudeln, Reis, Müsli, Pizza, Kuchen etc.)
- Zucker, Honig und Süßigkeiten

Es ist sehr wichtig den Patienten über die Basenkost genau zu informieren und ihm die Hinweise auch schriftlich mitzugeben, damit er jederzeit zuhause nachlesen kann. Dabei sollte seine Motivation dafür gestärkt werden, indem man die Zusammenhänge zwischen Übersäuerung und dem Erhalt der Schwermetallbelastung verständlich erläutert.

Vor Beginn der Therapie sollte darüber hinaus der Status der Mikronährstoffversorgung des Patienten bestimmt und ggf. mit einer ergänzenden Verabreichung begonnen werden. Je nach Zustand des Patienten und insbesondere seines Darmes ist eine Infusion der Einnahme vorzuziehen. Nur so wird sichergestellt, dass die benötigten Substanzen auch sicher im Körper ankommen. Besondere Bedeutung haben dabei die Mineralstoffe und Spurenelemente (v.a. Magnesium, Kalium, Zink und Selen). Sie werden – als unerwünschte Nebenwirkung des breiten Spektrums des Chelatbildners – bei der Chelatierungstherapie z. T. mit ausgeschwemmt. Daher sollte vor Beginn der Behandlung eine gute Versorgung mit allen essenziellen Mineralien sichergestellt sein und auch im Verlauf der Behandlungsdauer unter Beobachtung bleiben. Darüber hinaus muss eine gute Nierenfunktion gesichert sein sowie der HB-Wert. Beides sind Ausschlusskriterien für den Beginn einer Chelattherapie. Mindestens zwei Tage vor einer Infusion mit Komplexbildnern dürfen jedoch keinesfalls Mineralstoffe oder Spurenelemente verabreicht oder eingenommen werden. Sie würden die Chelatierung stören, die Komplexbildner besetzen und die eigentlich anvisierten Schwermetalle im Körper belassen. Etwa zwei Stunden nach der Chelatierung und ggf. der Abgabe der Urinprobe (s.u.) kann und sollte direkt wieder damit begonnen werden, es sei denn, es wird mehr als einmal pro Woche infundiert. Dann sollten während der gesamten Therapiezeit mineralische Nahrungsergänzungen oder Infusionen vollständig gemieden werden. Ist der Patient auf diese Weise gut vorbereitet kann die erste Chelatierung stattfinden. Es empfiehlt sich, den Therapieverlauf durch Urinuntersuchungen nach mindestens jeder zweiten Infusion zu beobachten.

Achtung!

Akute Infekte, ebenso wie Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sind Kontraindikationen für Chelatierungsbehandlungen und auch für eine Phospholipid-Infusionstherapie. Eine Alternative ist dann die orale Gabe von Phosphatidylcholin.

Die Komplexbildner greifen sich die Metalle, auf die sie treffen. Dies können nur jene Metalle sein, die extrazellulär frei vorliegen. Herkömmliche Chelatbildner können Membranen nicht passieren. Sie können die intrazellulären Metallspeicher nicht direkt angreifen. Mit einer Chelatierungsinfusion werden also die Metalle aus dem extrazellulären Raum beseitigt. Danach füllt sich dieser Raum wieder mit Metallen an durch die Diffusion aus den weiterhin belasteten Zellen heraus. Daher müssen Chelatierungsinfusionen häufig wiederholt werden und das je nach Belastungsgrad über einen recht langen Zeitraum hinweg bis die Zellspeicher an giftigen Metallen entleert sind. Je nach Krankheitszustand können da schon mal 20 – 50 Infusionen notwendig sein, bis sich der Zustand des Patienten ausreichend und nachhaltig gebessert hat. Unterstützend in dieser Zeit sind intervallmäßig durchgeführte Infusionen mit α -Liponsäure.

Inzwischen gibt es glücklicherweise neue Möglichkeiten, die die Ausleitungstherapie deutlich effizienter gestalten und das auch noch bei einer sehr guten Verträglichkeit. Der Hintergrund ist, dass man die Diffusion beschleunigt. Möglich ist dies mit liposomalen Phospholipiden und ganz besonders mit Phosphatidylserin, das selbst chelatierende Eigenschaften hat. Doch das ist nicht der Punkt, die Wirkung der liposomalen Phospholipide beruht auf einer ganz anderen Eigenschaft: Phospholipide in liposomaler Formulierung sind in der Lage, viel „Bewegung“ in Membranen zu bringen. Der Membranumbau wird beschleunigt. Liposomale Phospholipide steigern den Austausch von Membranbausteinen, führen durch ihre Integration in die Membranen dort zu Verschiebungen, bringen ggf. in ihnen innen liegende kleinere Liposomen (multilamellare Liposomen) auf diese Art in die Zelle und bringen auch an den Zellorganellen die Membranen „in Bewegung“ und zu verstärkten Umbaumaßnahmen [10]. Mit liposomalen Phospholipiden ist es daher möglich die belasteten Mitochondrien in den Zellen schnell zu erreichen und zu entlasten.

Infusionen mit liposomalen Phospholipiden gehören daher schon seit einiger Zeit zu unserem Protokoll für eine Ausleitungstherapie. Nach der Vorbereitung des Patienten und der ersten Chelatierung wird eine Infusion mit liposomalen Phospholipiden durchgeführt. Ein paar Tage später schließt sich die zweite DMPS-Infusion an, diese leitet deutlich stärker aus als ohne die Phospholipidbehandlung. Das Ergebnis

der Untersuchung der Schwermetallfreisetzung mit dem Urin nach jeder zweiten Chelatierung bestimmt, ob weitere Runden mit liposomalen Phospholipiden und einer anschließenden Chelatierung durchgeführt wird. Insgesamt benötigen wir bei dieser Behandlung durchschnittlich etwa zehn Chelat-Infusionen je nach Belastungsgrad des Patienten.

Morbus Wilson – ein Metallbelastungsmodell

Eine andere, hochinteressante Alternative zu einer Ausleitung mit Komplexbildnern stellte Priv. Doz. Dr. Hans Zischka vom Institut für Molekulare Toxikologie und Pharmakologie des Helmholtz Zentrum München 2017 in unserem Curriculum vor: Er arbeitet schon seit Längerem an der Krankheit Morbus Wilson. Bei dieser genetisch bedingten Erkrankung fällt eine Kupfer transportierende ATPase aus. Kupfer wird dadurch nicht mehr von der Leber in die Gallenflüssigkeit abgegeben und mit dem Stuhl ausgeschieden. Stattdessen reichert es sich in den Leberzellen an. Dort liegt es dann in hohen Konzentrationen vor – u.a. in den Mitochondrien. Die Therapie des Morbus Wilson besteht aus der lebenslangen Gabe von oralen Chelatbildnern sowie weiteren unterstützenden Maßnahmen (z.B. Meiden besonders kupferreicher Lebensmittel und Zinksupplementierung). Dr. Zischka und sein Team haben Lebern von Wilson-Patienten nach einer Transplantation sowie entsprechend erkrankte Ratten als Modellorganismen untersucht. Ein Teil der Krankheitsentwicklung (Leberzirrhose) beruht auf der Zerstörung der Mitochondrien-Struktur der Leberzellen durch den hohen Kupfergehalt. Die Krankheitssymptome korrelierten mit dem Kupfergehalt der Mitochondrien. Diese Beobachtungen konnte sowohl an den menschlichen Lebern als auch an den Lebern der Ratten bestätigt werden.

Die Forscher haben sich für die Entwicklung neuer Therapiemethoden ein Bakterium zum Helfer gemacht: *Methylosinus trichosporium*. Dieses Bakterium hat durch seinen Methan-Stoffwechsel einen sehr hohen Kupferbedarf. Es sammelt dieses Metall in seiner Umgebung mithilfe des Proteins Methanobactin. Dr. Zischka setzte Methanobactin bei erkrankten Ratten ein und konnte damit tatsächlich eine enorme Kupferausleitung bewirken. Im Vergleich mit der herkömmlichen Chelatierung konnten deutlich bessere Ergebnisse erzielt werden. Insbesondere ließ sich nachweisen, dass gerade die Mitochondrien der Leberzellen durch das kupferbindende Protein von der Metalllast befreit wurden und sich regenerieren konnten. Tatsächlich konnten die Wissenschaftler zeigen, dass bei Krankheitsstadien mit schon schweren Schädigungen durch diese Intervention die Leberzellen vor ihrem Untergang gerettet werden konnten [11].

Dr. Zischka wird auch in diesem Jahr als Referent bei unserem Curriculum sprechen und die neusten Entwicklungen seiner Forschungen darstellen.

Dr. Rainer Mutschler
 Carl-Dupré-Straße 1
 67346 Speyer | Deutschland
 info@mito-medizin.de
 www.mito-medizin.de

Literatur

- [1] Matthes T, Rustin P, Trachsel H, et al. (2006): Different pathophysiological mechanisms of intramitochondrial iron accumulation in acquired and congenital sideroblastic anemia caused by mitochondrial DNA deletion. *Eur J Haematol (Denmark)* 77(2): 169–174
- [2] Valko M1, Morris H, Cronin MT Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005;12(10):1161–208
- [3] TAKEBAYASHI S, JIMI S, SEGAWA M, et al. (2003): Mitochondrial DNA deletion of proximal tubules is the result of itai-itai disease. *Clin Exp Nephrol (Japan)* 7(1): 18–26
- [4] Jennrich, P.: *Schwermetalle*, Comed-Verlag 2007, S. 25 ff
- [5] Andrade VM, Aschner M, Marreilha Dos Santos AP Neurotoxicity of Metal Mixtures *Adv Neurobiol.* 2017;18:227-265. doi: 10.1007/978-3-319-60189-2_12
- [6] Karri V, Schuhmacher M, Kumar V, Heavy metals (Pb, Cd, As and MeHg) as risk factors for cognitive dysfunction: A general review of metal mixture mechanism in brain. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016 Dec;48:203–213
- [7] Wu X, Cobbina SJ, Mao G, Xu H, Zhang Z, Yang L, A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment, *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016 May;23(9):8244–59
- [8] Jennrich, P.: *Schwermetalle*, Comed-Verlag 2007, S. 72 ff
- [9] Mutter, J.: *Entgiftung: Effektiv bei vielen Krankheiten*, Zeitschrift für Orthom. Med. 2016; 4: 5–15
- [10] Nicolson GL, Ash ME.: Membrane Lipid Replacement for chronic illnesses, aging and cancer using oral glycerolphospholipid formulations with fructooligosaccharides to restore phospholipid function in cellular membranes, organelles, cells and tissues. *Biochim Biophys Acta.* 2017 Sep;1859(9 Pt B):1704–1724
- [11] Lichtmannegger J, Leitzinger C, Wimmer R, Schmitt S, Schulz S, Kabiri Y, Eberhagen C, Rieder T, Janik D, Neff F, Straub BK, Schirmacher P, DiSpirito AA, Bandow N, Baral BS, Flatley A, Kremmer E, Denk G, Reiter FP, Hohenester S, Eckardt-Schupp F, Dencher NA, Adamski J, Sauer V, Niemiets C, Schmidt HH, Merle U, Gotthardt DN, Kroemer G, Weiss KH, Zischka H.: Methanobactin reverses acute liver failure in a rat model of Wilson disease. *J Clin Invest.* 2016 Jul 1;126(7):2721-35. doi: 10.1172/JCI85226. Epub 2016 Jun 20