

Diagnostik und Therapie von Membran- und Rezeptorschäden

Kurt E. Müller

Einleitung

Membranen stellen ein funktionelles System dar, das im gesamten Organismus verteilt, nicht an Organe gebunden, ubiquitär vorkommt und selbst Bestandteil anderer Funktionssysteme wie des Immun-, Nerven- und Endokrinen Systems ist. Man findet sie in Plasmamembranen, Endoplasmatischem Retikulum, Golgi-Apparat, Mitochondrien, Lysosomen, zellulären Vakuolen und Rezeptoren. Grundsätzliche strukturelle Unterschiede der Membranen einzelner Organe und funktioneller Systeme gibt es nicht. Selbst bei verschiedenen Spezies sind die Übereinstimmungen der Membranstrukturen groß. Die Plasmamembranen besitzen dabei Schutzfunktionen, haben die Aufgaben der Regulation des Transports und der Signalübertragung, sie dienen der Zell-Zell-Erkennung, der Verankerung von Zytoskelettelementen und stellen die Verbindung zur extrazellulären Matrix her. Intrazelluläre Membranen trennen funktionelle Räume ab, sichern den selektiven intrazellulären Transport und die Bereitstellung von Proteinen, Antigenen und Enzymen sowie die Motilität von Organellen durch Mikrotubuli.

Aufbau von Membranen

Lipide und Proteine sind die entscheidenden strukturellen Elemente des Aufbaus von Membranen. In deutlich geringerem Umfang findet man Glukoproteine und Glukolipide. Kohlenhydrate sind strukturell nicht verwendet. Bei den Lipiden unterscheidet man Glycerophospholipide (Phosphatidylethanolamin [Cephalin], Phosphatidylcholin [Lecithin], Diphosphatidylglycerol [Cardiolipin], Sphingolipide [Sphingomyelin, Zerebroside, Ganglioside] und Cholesterin. Bei den Proteinen sind extrinsische Proteine bekannt, die im Wesentlichen die wasserlöslichen Enzyme darstellen. Proteolipide und Glukoproteine, die nur durch Detergenzien und organische Lösemittel gelöst werden können, werden intrinsische Proteine bezeichnet. Die Membranarchitektur besteht aus einer Doppelschicht hydrophiler polarer Köpfe, die einen hydrophoben, einander zugewandten inneren Teil besitzen. Dies wird als amphipathische Struktur bezeichnet. Die Verteilung von Lipiden und Proteinen ist in den einzelnen Membranen unterschiedlich. Während beispielsweise der Anteil von Lipiden im Myelin mit etwa 70 % hoch und der der Proteine mit 30 % niedrig ist, findet man an der inneren Membran der Mitochondrien ein umgekehrtes Verhältnis.

Membranproteine stellen die wesentliche Struktur transmembranöser Kommunikation dar und können sowohl auf als auch in der Membran lokalisiert sein. Bei ihrem Transport durch die Membran kommt Glutathion eine wesentliche lenkende Aufgabe zu. Die Membranstruktur kann durch verschiedene Einflüsse geschädigt werden. Freie Radikale führen zu einem starken Verbrauch der in den Membranen gelagerten Antioxidantien (Ubichinon [Coenzym Q 10], Vitamin E), so dass kein ausreichender Schutz gegenüber oxidativen Reaktionen mehr besteht. Die Lipidperoxidation ist die Folge. Chlorierte Kohlenwasserstoffe binden sich leicht in die Membranstrukturen ein, verbrauchen in hohem Umfang Antioxidantien und beschädigen die Lipidbarriere nachhaltig. Hydrophile Schadstoffe passieren die so permeabel gewordenen Membran ohne weiteres und können dadurch den Intrazellulärraum schädigen, den sie nur auf diese Weise erreichen können. Schwermetalle sind insbesondere in der Lage, die transmembranösen Proteinstrukturen durch Beschädigung der strukturellen Disulfid- bzw. der funktionellen S-Hydrylgruppen zu verändern und quasi eine Denaturierung zu bedingen.

Potenziale von Membranen

Glycerophospholipide und Sphingomyelin induzieren eine spezifische elektrische Ladung der Membranoberflächen, die beispielsweise intravasal für die Unterhaltung des physiologischen Blutstroms verantwortlich ist und das Anheften von Zelladhäsionsmolekülen, Cholesterin, Fibrin und Zellen beeinflusst. Durch diesen Mechanismus wird einerseits die Entwicklung von Plaques gesteuert, andererseits wird die Diffusion von Mikronährstoffen und der Austausch von Zytokinen und Zellen aus dem Gefäßlumen in die Gewebe reguliert bzw. verändert.

Möglichkeiten der Diagnostik

Die Lipidperoxidation ist ein wesentlicher Schädigungsmechanismus von Membranen, der diagnostisch durch die Bestimmung von Malondialdehyd einerseits bzw. den raschen Abfall von Ubichinon andererseits erfasst werden kann. Die Messung der Redox-Kapazität gibt Auskunft über die kompensatorischen Möglichkeiten oder Defizite des Organismus. Eine wesentliche Rolle spielt das Auftreten von induzierbarem Stickstoffmonoxid (iNO), das in Anwesenheit von Superoxid eine gesteigerte Produktion des aggressiven Peroxynitrit sowie die Hemmung FeS- und Fe-haltiger Enzyme der Atmungskette bedingt. In diesen Fällen wird eine Erhöhung des Citrullin im Urin bzw. von NO in der Ausatemluft gefunden. Mitochondriale Schäden bedingen unter Belastung eine frühzeitig einsetzende Laktatbildung, die auch nach Belastungsende noch über Stunden hinweg andauern kann. In seltenen Fällen wird statt dessen ein exzessiver Anstieg von Pyruvat gesehen, wenn ein Mangel an alpha-Glukanphosphorylase vorliegt. Dieser kommt nicht nur genetisch vor (McArdle-Schmidt-Pearson-Syndrom) sondern kann auch durch chronische Einwirkung von Chlorkohlenwasserstoffe ausgelöst werden.

Da auch Rezeptoren in Folge der Schädigung ihrer Membran ihre Funktion verlieren können, werden hierdurch sowohl endokrine als auch neurogene Regelkreise gestört. Am Beispiel der dopaminergen D2-Rezeptoren der Basalganglien konnten solche Effekte an postsynaptischen Membranen nach chronischer Schadstoffeinwirkung (Pestizide, Lösemittel, Quecksilber) gezeigt werden. Während Austauschstörungen des Gehirns durch eine SPECT-Hirn-Perfusionsszintigraphie (SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography) dargestellt werden können, kann man die Schädigung der postsynaptischen Membranen der dopaminergen D2-Rezeptoren der Basalganglien mit Iodobenzamid (IBZM) qualitativ und quantitativ erfassen. Eine Veränderung des Glukoseaustausch im Gehirn kann durch Photonen Emmissions- Tomographie (PET) dokumentiert werden.

Therapie

Die Therapie eines solchen komplexen funktionellen Systems stellte eine besondere Herausforderung dar. Ohne die Beseitigung der wesentlichen schädigenden Faktoren ist sie aussichtslos. Zum Ziel hat sie, die Membranprotektion zu verbessern, Membranregeneration in Gang zu setzen, den Elektronentransport zu stimulieren, den Energietransfer zu beleben und hierdurch den Energiespeicherpool zu füllen.

Zum Schutz der Membranen und zur Regeneration struktureller Schäden eignen sich besonders Coenzym Q 10, Tocopherole, Omega-3-Fettsäure und das Phospholipid Phosphatidylserin. Alle Mitochondriopathien können durch L-Carnitin und Coenzym Q10 günstig beeinflusst werden. Bei kardialen Mitochondriopathien haben sich Idebenone, für myogene Mitochondriopathien Kreatin besser bewährt. Für die Atmungskette sind Vitamin C, Riboflavin und Vitamin K₃ von besonderer Bedeutung. Alle diese Substanzen besitzen auch präventive Wirkung. Schwere Laktatazidose wird durch Einsatz von Dichloroazetat gebessert.

Bei Dystonien bewährt sich L-Dopa. Es ist allerdings bei einer Schädigung der dopaminergen D2-Rezeptoren ebenso wenig indiziert wie der Gebrauch von Dopaminagonisten, da die Rezeptorschädigung nur in seltenen Fällen (z. B. Kombination eines Morbus Parkinson mit gleichzeitiger Reduktion der Dichte der D2-Rezeptoren in den Basalganglien) mit einer Produktionsstörung des Dopamins verbunden ist. Werden diese Wirkstoffe dennoch eingesetzt, wie es häufig der Fall ist, kommt es zu einem Dopamin-Syndrom mit teilweise erheblicher Erhöhungen des Dopaminspiegels.

Im Falle von Stroke-like-Episoden ist der Einsatz von Cortison erforderlich. Die Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalopathie erfordert die Reduktion von Thymidin. MELAS (bei Kindern: mypathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like-episodes) ist die dauernde Substitution von L-Arginin erforderlich. Da Interaktionen zwischen dem Ausmaß der Freien Radikale, dem Umfang der Bildung von Stickoxiden sowie die Ausschüttung von Cyclooxygenase und proinflammatorischer Zytokine (Interleukin 1 β , Interleukin 6, Interferon γ und Tumor- nekrosefaktor α bestehen, können ergänzend Vitamin B12 immunmodulierende Therapien bzw. Inflammation hemmende Medikamente von Nutzen sein.