Zelluläre Energiegewinnung in Immunzellen

Hintergrund und diagnostische Bedeutung der bioenergetischen Funktionsdiagnostik (M2)

mit Bioenergetischem Gesundheitsindex (BHI) und modularen Funktionsanalysen in PBMC

Einführung

Mitochondrien liefern den Großteil der zellulären Energie. Immunzellen passen ihre Energiegewinnung laufend an Aktivierung, Entzündung und Nährstoffangebot an. Bei Post-COVID, ME/CFS, chronischer Entzündung und metabolischer Belastung finden sich Hinweise auf eine eingeschränkte mitochondriale Leistungsfähigkeit und eine Verschiebung zur Glykolyse.

Das M2-Profil misst die Energiegewinnung lebender peripherer mononukleärer Blutzellen (PBMC) in Echtzeit. Es erfasst Atmung, Glykolyse und Substratnutzung und fasst sie im Bioenergetischen Gesundheitsindex (BHI) zusammen. Je nach Stufe kommen die quantitative ATP-Bildung sowie molekulare Marker für mtDNA-Schaden, Biogenese und antioxidative Antwort hinzu. Gezielte Funktionsanalysen und die Plasma Challenge klären weiter, wo der Engpass liegt.

Klinische Einsatzgebiete

- Post-COVID-Syndrom
- Post-Vakzin-Syndrome
- ME/CFS und chronische Fatigue-Syndrome
- Belastungsintoleranz und verzögerte Regeneration
- Chronisch-entzündliche und autoimmune Erkrankungen
- Insulinresistenz und metabolisches Syndrom
- Toxische und medikamentöse Belastung (z. B. Schwermetalle, Statine)
- Prävention, Healthy Aging und Longevity-Medizin
- Verlaufskontrolle unter Mikronährstoff- und Regulationstherapie

Büroanschrift:

MMD GmbH & Co. KG
Breiter Weg 10A
39104 Magdeburg

Telefon:
(0391) 5353797

E-Mail:
mmd@mmd-web.de

Laboranschrift:

MMD GmbH & Co. KG
Im ZENIT II
Brenneckestr. 20
39118 Magdeburg

Telefon:
(0391) 6117 209

E-Mail:
labor@mmd-web.de

Geschäftsführer:

Prof. Dr. habil. Brigitte König
Rüdiger Berndt

www.mmd-labor.de

Praktischer Nutzen in der ärztlichen Anwendung

- **Objektivierbarkeit:** subjektive Erschöpfung und Belastungsintoleranz auf zellulärer Ebene messbar machen.
- **Differenzierung:** Unterscheidung zwischen eingeschränkter Reserve, Entkopplung, glykolytischer Verschiebung und globaler Energiedepression.
- **Ursachenklärung:** Lokalisation des Engpasses – Substratangebot, Pyruvatdehydrogenase, Atmungskettenkomplex oder zirkulierende Plasmafaktoren.
- **Therapielenkung:** Entscheidungshilfe für mikronährstoffbasierte, bewegungs- und regulationsmedizinische Therapieansätze.
- **Verlaufskontrolle:** Wiederholung nach 3–6 Monaten erlaubt die Beurteilung von Therapieeffekten auf Grundlage messbarer Veränderungen.

Messprinzip

Die PBMC werden aus dem Vollblut isoliert und in einer Mikroplatte lebend vermessen (extrazelluläre Flux-Analyse). Ausgelesen werden die Sauerstoffverbrauchsrate (OCR) als Maß der mitochondrialen Atmung und die extrazelluläre Ansäuerungsrate (ECAR) bzw. der Protonenausstrom (PER) als Maß der Glykolyse. Durch die schrittweise Zugabe von Oligomycin, FCCP sowie Rotenon/Antimycin A werden die einzelnen Anteile der Atmung voneinander getrennt (Abbildung 1).

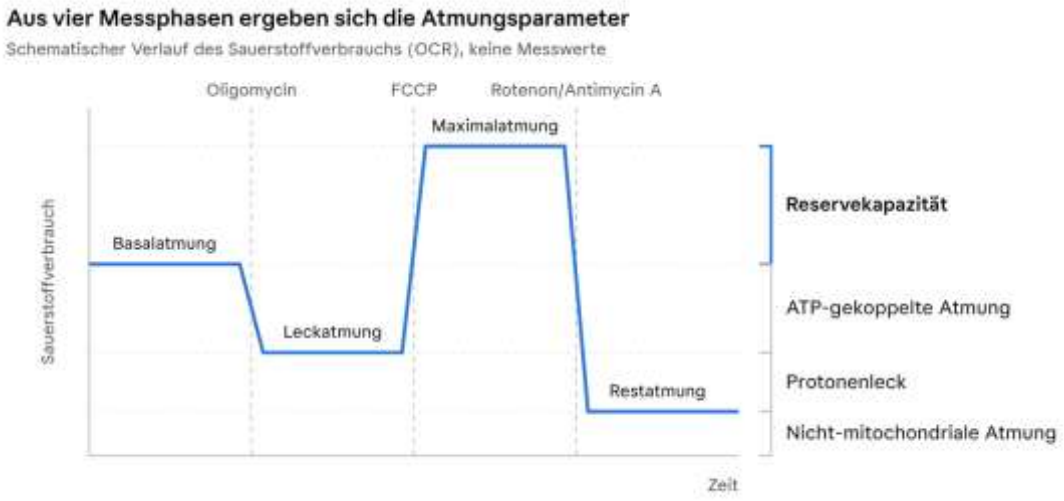


Abbildung 1: Schematischer Verlauf der Atmung. Oligomycin hemmt die ATP-Synthase, FCCP entkoppelt die Atmungskette, Rotenon und Antimycin A blockieren sie. Die Abstände zwischen den Plateaus ergeben die einzelnen Parameter.

Der **Bioenergetische Gesundheitsindex (BHI)** fasst die Einzelparameter zusammen: Reservekapazität und ATP-gekoppelte Atmung gehen günstig, Protonenleck und nicht-mitochondriale Atmung ungünstig ein (Chacko et al. 2014). Die **Mitochondrial Performance (MP)** ist eine individuelle MMD-Bewertung der Atmungsleistung im Verhältnis zu Referenzwerten und zum metabolischen Phänotyp. (Tessema B, Haag J, Sack U, König B. The Determination of Mitochondrial Mass Is a Prerequisite for Accurate Assessment of Peripheral Blood Mononuclear Cells' Oxidative Metabolism. Int J Mol Sci. 2023 Oct 2;24(19):14824. doi: 10.3390/ijms241914824. PMID: 37834272; PMCID: PMC10573504.)

Stufenprofile – Bioenergetischer Gesundheitsindex (BHI)

Die drei Stufen bauen aufeinander auf; jede höhere Stufe enthält den vollständigen Umfang der darunterliegenden.

Profil / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
BHI Light *M2.1 · CPDA 1 × 8 ml*	Atmungsprofil (OCR/ECAR), Reserve- und Kopplungsparameter, metabolischer Phänotyp, Nutzung von Glukose, Amino- und Fettsäuren, BHI, Mitochondrial Performance	Basisdiagnostik und Screening: zeigt, ob die zelluläre Energiegewinnung eingeschränkt ist; geeignet für die Verlaufskontrolle
BHI Professional *M2.2 · CPDA 2 × 8 ml*	wie Light, zusätzlich quantitative ATP-Bildung: Gesamt-ATP, mitochondriales, glykolytisches und Reserve-ATP	zeigt, wie stark die ATP-Versorgung betroffen ist und woher die Zelle ihr ATP bezieht; sinnvoll bei Fatigue und Belastungsintoleranz
BHI Deep *M2.3 · CPDA 3 × 8 ml*	wie Professional, zusätzlich mtDNA-Common-Deletion (mtDNAΔ 4977 bp) sowie Expression von PGC-1α, Rhodanese und Nrf2	fragt nach der Ursache: mtDNA-Schaden, gestörte Biogenese oder fehlende antioxidative Gegenregulation; für komplexe und therapierefraktäre Verläufe

Zu jeder Stufe können die Funktionsanalysen Signalwege und OxPhos-Komplexe optional ergänzt werden (je 1 × 8 ml CPDA zusätzlich).

Funktionsanalysen – gezielte Einzelfragen

Die Funktionsanalysen sind einzeln anforderbar und lassen sich mit einer BHI-Stufe kombinieren.

Analyse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
Glykolyse *M2.4 · CPDA 1 × 8 ml*	Glykolyse, glykolytische Kapazität, glykolytische Reserve, nicht-glykolytische Ansäuerung	Wie viel Energie kann die Zelle ohne Mitochondrien bereitstellen? Quantifiziert eine kompensatorische Glykolyse bei niedrigem BHI
Brennstoffe *M2.5 · CPDA 1 × 8 ml*	Abhängigkeit, Kapazität und Flexibilität für Glukose, Fettsäuren und Glutamin	Metabolische Flexibilität; einseitige Substratabhängigkeit z. B. bei Insulinresistenz oder Fettstoffwechselstörung
Signalwege *M2.6 · CPDA 1 × 8 ml*	Pyruvatdehydrogenase-Komplex (PDH), mitochondriale Oxidation/Antioxidation, Ketonkörperstoffwechsel	Engpass vor der Atmungskette, z. B. PDH-Hemmung; Grundlage für Substrat- und Cofaktor-Therapie
OxPhos-Komplexe *M2.7 · CPDA 1 × 8 ml*	Funktion der Komplexe I, II und IV	Lokalisation eines Komplexdefekts bei verminderter Maximalatmung trotz unauffälliger Substratzufuhr

Ergänzung – Plasma Challenge

Analyse / Modul	Parameter	Interpretation / klinische Relevanz
Plasma Challenge *M2.8 · CPDA 1 × 8 ml*	Wiederholung des gewählten Tests mit Eigenplasma im Testansatz	Zeigt, ob zirkulierende Faktoren (z. B. Zytokine, Autoantikörper, Mikropartikel) die Zellenergetik beeinträchtigen; besonders bei postviralen und entzündlichen Krankheitsbildern

Die Plasma Challenge ist nur in Verbindung mit M2.1, M2.2 oder M2.3 anforderbar und wird gemeinsam mit dem Grundprofil interpretiert.

Befundlogik

Für jede Probe werden die Einzelparameter, der BHI und der metabolische Phänotyp angegeben. Die Parameter werden nicht einzeln, sondern als Muster interpretiert:

Muster	Konstellation	Einordnung
Intakte Bioenergetik *BHI im Referenzbereich*	Reservekapazität erhalten, Kopplung effizient, aerober Phänotyp	Gute Anpassungsfähigkeit an Belastung; geeignet als Ausgangswert für die Verlaufskontrolle
Eingeschränkte Reserve *Basal normal · Reserve niedrig*	Ruheatmung ausreichend, Maximalatmung vermindert	Ruheversorgung gesichert, aber geringe Belastbarkeit; typisch bei Belastungsintoleranz und Fatigue
Entkopplung *Protonenleck hoch*	Kopplungseffizienz erniedrigt, Basalatmung oft erhöht	Hinweis auf Membranschaden oder oxidativen Stress; ineffiziente Energiegewinnung
Glykolytische Verschiebung *OCR/ECAR erniedrigt*	hoher glykolytischer ATP-Anteil, mitochondriales ATP vermindert	Metabolische Umprogrammierung, z. B. bei Entzündungsaktivität; Funktionsanalyse Glykolyse ergänzen

Muster	Konstellation	Einordnung
Globale Energiedepression *OCR und ECAR niedrig*	ruhender Phänotyp, niedriges Gesamt-ATP	Hypometaboler Zustand; Plasma Challenge kann zirkulierende Störfaktoren aufdecken
Oxidative Belastung *nicht-mitochondriale Atmung hoch*	erhöhter Sauerstoffverbrauch außerhalb der Atmungskette	Hinweis auf ROS-Bildung und entzündliche Aktivierung; bei M2.3 mit Nrf2 und Common Deletion abgleichen

Das M2-Profil ist ein funktionelles Profil: Es liefert keine diagnosedefinierenden Grenzwerte, sondern eine mechanistische Einordnung im klinischen Kontext und eine messbare Grundlage für die Verlaufskontrolle. PBMC spiegeln den systemischen Status wider; organspezifische Defekte, etwa in Muskel oder Gehirn, können davon abweichen.

Präanalytik – kurz

Benötigt wird CPDA-Vollblut; die Zahl der Röhrchen richtet sich nach der Anforderung (1–3 × 8 ml für die Stufenprofile, je 1 × 8 ml pro Zusatzmodul). Das Röhrchen wird nicht zentrifugiert, nicht gekühlt und nicht eingefroren und bei Raumtemperatur über Nacht versandt. Blutentnahme bei Abholung durch GO! Express montags bis donnerstags, bei Eigenversand montags bis mittwochs, jeweils nicht vor einem Feiertag; die Probe muss innerhalb von 24 Stunden im Labor sein. Das Abnahmedatum ist Pflichtangabe, da es in die präanalytische Qualitätsbewertung eingeht. Akute Infekte, intensive körperliche Belastung und Alkohol vor der Entnahme verfälschen das Ergebnis; bitte mitochondrienaktive Medikamente und Supplemente angeben (z. B. Metformin, Statine, Coenzym Q10, NAD-Vorstufen).

Ausgewählte Literatur

1. Chacko BK, Kramer PA, Ravi S, et al. The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research. Clin Sci (Lond). 2014;127(6):367–73.
2. Kramer PA, Ravi S, Chacko B, Johnson MS, Darley-Usmar VM. A review of the mitochondrial and glycolytic metabolism in human platelets and leukocytes: implications for their use as bioenergetic biomarkers. Redox Biol. 2014;2:206–10.
3. Brand MD, Nicholls DG. Assessing mitochondrial dysfunction in cells. Biochem J. 2011;435(2):297–312.
4. Divakaruni AS, Paradyse A, Ferrick DA, Murphy AN, Jastroch M. Analysis and interpretation of microplate-based oxygen consumption and pH data. Methods Enzymol. 2014;547:309–54.
5. Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. Immunity. 2013;38(4):633–43.
6. Tomas C, Brown A, Strassheim V, et al. Cellular bioenergetics is impaired in patients with chronic fatigue syndrome. PLoS One. 2017;12(10):e0186802.
7. Tessema B, Riemer J, Sack U, König B. Cellular Stress Assay in Peripheral Blood Mononuclear Cells: Factors Influencing Its Results. Int J Mol Sci. 2022 Oct 28;23(21):13118. doi: 10.3390/ijms232113118. PMID: 36361904; PMCID: PMC9658277.
8. Tessema B, Haag J, Sack U, König B. The Determination of Mitochondrial Mass Is a Prerequisite for Accurate Assessment of Peripheral Blood Mononuclear Cells' Oxidative Metabolism. Int J Mol Sci. 2023 Oct 2;24(19):14824. doi: 10.3390/ijms241914824. PMID: 37834272; PMCID: PMC10573504.

Fazit

Das M2-Profil macht die zelluläre Energiegewinnung lebender Immunzellen funktionell messbar – von der Atmungsreserve über die ATP-Bildung bis zu Substratnutzung, Komplexfunktion und molekularen Regulationsmarkern. Es unterscheidet eingeschränkte Reserve, Entkopplung, glykolytische Verschiebung und globale Energiedepression und schafft damit eine Grundlage für gezielte Therapieentscheidungen und eine wissenschaftlich fundierte Verlaufskontrolle.

Auftragsformular M2 – Cellular Energy in PBMC (https://www.mmd-labor.de/de/service/Auftragsformulare/)