

Mitochondriale Erkrankungen

Was gibt es Neues?

- Im Verständnis genetischer Grundlagen sind besonders im Bereich der nukleären Mutationen Fortschritte zu verzeichnen. Neurologische Krankheitsbilder, die mit Mutationen im mitochondrialen Polymerase-Gamma-Gen (POLG) assoziiert sind, wurden erstmals umfassend charakterisiert. Genetische Grundlagen und Phänotypen primärer oder sekundärer Coenzym-Q 10-Defizienz wurden weiter aufgeklärt.
- Behandlungsschwerpunkte liegen auf der Prävention von Komplikationen und symptomatischen Maßnahmen. Ausdauertraining wirkt der Belastungsintoleranz entgegen und führt nicht zu einer Zunahme des Heteroplasmiegrades im Muskel. Patienten mit Coenzym-Q 10-Defizienz profitieren von einer Coenzym-Q 10-Therapie.
- Humangenetische Beratung und Pränataldiagnostik werden bei nukleären Mutationen routinemäßig durchgeführt, sind bei Mutationen der mitochondrialen DNA limitiert, aber nicht mehr unmöglich.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei den meisten Erkrankungen ist eine Muskelbiopsie für die Aufarbeitung zur Diagnosesicherung notwendig, in einigen klinischen Konstellationen jedoch nicht mehr zwingend erforderlich (A).
- Bei Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung sind molekularbiologische Zusatzuntersuchungen erforderlich (A).
- Die Diagnostik sollte möglichst in spezialisierten Muskelzentren durchgeführt werden (A).

Einführung

Mitochondriale Erkrankungen sind klinisch, biochemisch und genetisch heterogen und präsentieren sich häufig mit einer neurologischen Symptomatik. Der Terminus „ mitochondriale Erkrankung “ beschränkt sich im Folgenden auf die klinischen Syndrome, die mit einer Störung der oxidativen Phosphorylierung verbunden sind.

Epidemiologische Daten zeigen, dass mitochondriale Erkrankungen eine höhere Inzidenz und Prävalenz haben als bislang angenommen, man rechnet mit einer minimalen Prävalenz von bis zu 13,1/100000 (Skladal et al. 2003). Die Populationsprävalenz der 3243A>G-Punktmutation der mitochondrialen (mt) DNA wurde in einem australischen Kollektiv jüngst auf 236/100000 geschätzt (Manwaring et al. 2007). Das klinische Spektrum reicht von milden monosymptomatischen Verläufen im Erwachsenenalter bis zu schweren Multiorganaffektionen im frühen Kindesalter. Für die Leitlinien wurde eine gezielte Auswahl der wichtigsten Krankheitsbilder des Erwachsenenalters getroffen. Die Einteilung folgt klinischen Syndromen, wobei im Falle der mtDNA-Depletionssyndrome und der Coenzym-Q 10-Defizienz diese klinische Einteilung für eine pathogenetisch orientierte Klassifikation verlassen werden muss. Dies verdeutlicht die Schwierigkeiten einer einheitlichen Klassifikation mitochondrialer Erkrankungen.

Biochemische, histologische und genetische Grundlagen

Die mtDNA besteht aus einem zirkulären DNA-Molekül aus 16569 Basenpaaren und kodiert für 13 Proteine der Atmungskette, 2 rRNAs und 22 tRNAs. Alle übrigen mitochondrialen Proteine sind

nukleär kodiert und müssen in die Mitochondrien importiert werden. Die Atmungskette umfasst die Enzymkomplexe I– IV, deren strukturelle und funktionelle Integrität der Kontrolle des nukleären und mitochondrialen Genoms unterliegt. Das mitochondriale Genom wird nahezu ausschließlich maternal vererbt, obwohl in seltenen Einzelfällen auch paternale mtDNA nachweisbar sein kann.

Ursache mitochondrialer Funktionsstörungen können Defekte in nukleären Genen oder mtDNA-Mutationen sein. Am häufigsten treten singuläre mtDNA-Deletionen und mtDNA-tRNA-Punktmutationen auf. Als morphologisches Korrelat der mitochondrialen Funktionsstörung lassen sich häufig charakteristische Befunde in der Skelettmuskelbiopsie darstellen wie der Nachweis von sog. ragged red Fasern (RRF) und Cytochrom-c-Oxidase (COX)-negativen Fasern. Diese histologischen Zeichen können allerdings bei bestimmten mitochondrialen Erkrankungen (z. B. der hereditären Leber-Optikus-Neuropathie), bei Kindern oder im frühen Verlauf fehlen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass mitochondriale Veränderungen auch bei anderen Myopathien (z. B. Einschlusskörpermyositis) und in geringem Ausmaß auch im Alter vorkommen.

Trotz aller neuen Erkenntnisse bleibt der verantwortliche Gendefekt bei ca. 50% der Erwachsenen mit klinisch, biochemisch und histologisch gesicherter mitochondrialer Erkrankung unentdeckt.

Besonderheiten der mtDNA-Mutationen

Eukaryontische Zellen enthalten je nach Gewebetyp eine variable Anzahl von Mitochondrien, die jeweils Träger von mehreren Kopien des mitochondrialen Genoms sind (Polyploidie). Ein Individuum bzw. eine Zelle gelten als homoplasmisch, wenn alle mtDNA-Kopien identisch sind. Liegen in einer Zelle Wildtyp und mutierte mtDNA in Koexistenz vor, wird dies als Heteroplasmie bezeichnet, wobei der Heteroplasmiegrad den prozentualen Anteil mutierter mtDNA beschreibt. Während der Mitose werden Wildtyp und mutierte mtDNA zufällig auf die Tochterzellen verteilt (replikative Segregation), so dass es gewebsabhängig zu einer unterschiedlichen quantitativen Verteilung der mtDNA-Mutationen kommen kann. Im Laufe der Zeit können Veränderungen des Heteroplasmiegrades auftreten. Überschreitet der Anteil von mutierter mtDNA einen gewissen Prozentsatz (Schwellenhypothese), kommt es zu einem kritischen Abfall der Energieproduktion der Zelle und zum Auftreten von Symptomen.

MtDNA-Mutationen werden in Rearrangements (z. B. Deletionen) und Punktmutationen unterteilt. Während mtDNA-Punktmutationen meist maternal vererbt werden und heteroplasmisch oder seltener homoplasmisch vorliegen, sind Rearrangements immer heteroplasmisch. Singuläre mtDNA-Deletionen treten meist sporadisch auf. Eine Untersuchung eines großen Patientenkollektivs zeigte jedoch, dass klinisch betroffene Mütter ein 4%iges Risiko haben, die Mutation ihren Nachkommen zu vererben (Chinnery et al. 2004). Multiple Deletionen der mtDNA werden autosomal vererbt (dominant oder rezessiv) und sind durch Defekte in nukleären Genen bedingt, die an der Replikation und Stabilität der mtDNA beteiligt sind.

Für den sicheren Nachweis von mtDNA-Deletionen (Southern Blot, Long-range-PCR), mtDNA-Depletion (Southern Blot, Real-time-PCR) und mit isolierter Muskelsymptomatik assoziierten Punktmutationen ist in der Regel nur Skelettmuskel-DNA geeignet. Die Identifikation von seltenen oder neuen mtDNA-Mutationen gelingt nur über eine gezielte Sequenzierung bestimmter mtDNA-Gene in Abhängigkeit vom Phänotyp und/oder biochemischen Defekt oder über die Untersuchung des gesamten mitochondrialen Genoms.

Bei pathogenen mtDNA-Mutationen der Mutter bzw. betroffenen Kindern oder weiteren Familienmitgliedern ist eine Pränataldiagnostik nicht zuverlässig. Eine Ausnahme scheint die Mutation an Position 8993 der mtDNA zu sein. Diese Untersuchung kann in speziellen Fällen in Rücksprache mit einem humangenetischen Institut oder Labor erfolgen. In einigen Familien mit 3243A>G-Mutation

kann eine Pränataldiagnostik möglicherweise hilfreich sein (Bouchet et al. 2006). Diese Untersuchungen sollten aber nur in ausgewählten Fällen in hochspezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Besonderheiten nukleärer Mutationen

Das nukleäre Genom kodiert für die nicht mitochondrial kodierten Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe, zahlreiche Struktur- und Assemblierungs-Proteine sowie Stabilitäts- und Funktionsregulatoren der Atmungskette. Darüber hinaus sind für die intergenomische Kommunikation, mitochondriale Transkription, Replikation und Translation notwendige Faktoren nukleär kodiert und werden in die Mitochondrien importiert. Es gibt nukleäre Mutationen, die mit multiplen mtDNA-Deletionen oder einer mtDNA-Depletion assoziiert sind. Die Anzahl der bekannten, für mitochondriale Erkrankungen verantwortlichen nukleären Mutationen hat in den letzten Jahren stark zugenommen und eine genetische Routinediagnostik ist in vielen Fällen zugänglich.

Bei pathogenen Mutationen in nukleären Genen ist nach Kontaminationskontrolle der Chorionzotten eine Pränataldiagnostik möglich.

Allgemeine Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung

Die Diagnostik erfordert eine enge Zusammenarbeit von Klinikern, Biochemikern und Molekularbiologen und muss im Einzelfall häufig modifiziert werden. Spezielle diagnostische Maßnahmen und therapeutische Überlegungen werden bei den einzelnen Krankheitsbildern besprochen.

Basisuntersuchungen

- Neurologischer Status
- Familienanamnese
- Routinelabor, zusätzlich CK, CK-MB, LDH, Ruhe-Laktat im Serum
- Elektromyographie und Neurographie
- Liquordiagnostik (erhöhtes Gesamteiweiß/Laktat?)
- CCT/MRT des Schädels (Basalganglienkalkung? Fokale Substanzdefekte nach Schlaganfallähnlichen Episoden? Marklagerläsionen? Globale Hirnatrophie?)

Muskelbiopsie

- Histologische und enzymhistochemische Analytik (einschließlich mod. Gomori-Trichrom-Färbung: RRF? Succinatdehydrogenase [SDH-] und COX-Färbung: COX-negative/SDH-positive Fasern?)
- Biochemische Analytik (Bestimmung der isolierten Aktivitäten von Komplex I– IV und der Citratsynthase, evtl. Coenzym-Q 10-Bestimmung)

Molekulargenetische Diagnostik

- DNA-Analyse aus Muskelgewebe zum Nachweis der häufigsten mtDNA-Mutationen (nur in Einzelfällen ist die primäre DNA-Analyse aus Blut sinnvoll), insbesondere mtDNA-Deletionsscreening, Punktmutationen 3243A>G, 8344A>G, 8993 T>C/G
- Bei negativem Befund im Einzelfall erweitertes Mutationsscreening (z. B. durch Sequenzierung der mtDNA-tRNA-Gene, Protein-kodierenden Gene oder des mitochondrialen Genoms)
- Bei Verdacht auf eine nukleäre Mutation Untersuchung der nukleären DNA in spezialisierten Zentren

Allgemeine Zusatzuntersuchungen nach Diagnosestellung einer mitochondrialen Erkrankung

- Kardiologische Untersuchung mit 24-h-EKG, Herzultraschall (Kardiomyopathie? Reizleitungsstörung?)
- Ophthalmologischer Status mit Fundoskopie (Pigmentdegeneration der Retina? Optikusatrophie? Bulbusmotilitätsstörungen?)
- Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung (Innenohrschwerhörigkeit?) mit Videofluoroskopie bei Dysphagie (krikopharyngeale Achalasie? Motilitätsstörung?)
- Endokrinologische Untersuchungen (Diabetes mellitus?)

Häufige mitochondriale Erkrankungen des Erwachsenenalters

Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)

Patienten mit CPEO oder „ Ophthalmoplegia plus (CPEOplus)“ zeigen als Leitsymptom eine meist bilaterale, oft asymmetrische Ptosis und progrediente Lähmung der äußeren Augenmuskeln. Bei der CPEOplus finden sich weitere Symptome wie muskuläre Belastungsintoleranz, proximal betonte Extremitätenparesen, Beteiligung der fazialen und pharyngealen Muskulatur mit Dysphagie, kardiale Reizleitungsstörungen, endokrine Störungen mit diabetischer Stoffwechsellage, Kleinwuchs, verzögerter Pubertät, Innenohrschwerhörigkeit, Polyneuropathie (meist axonal), neuropsychologische Auffälligkeiten bis zur demenziellen Entwicklung, Pigmentretinopathie, zerebelläre Ataxie. Hier besteht ein klinisches Kontinuum zum meist schwerer verlaufenden Kearns-Sayre-Syndrom (KSS). Die Mehrzahl der CPEOplus-Patienten (ca. 50%) sind sporadische Erkrankungsfälle auf der Basis von singulären mtDNA-Deletionen (Holt et al. 1988) oder sehr selten Duplikationen. Seltener finden sich verschiedene maternal vererbte (oder sporadische) Punktmutationen der mtDNA, wobei sich die Mutation 3243A>G am häufigsten nachweisen lässt. Darüber hinaus treten autosomale Erbgänge (dominante CPEO/adPEO und rezessive Fälle) auf dem Boden nukleärer Genveränderungen auf, die zu multiplen mtDNA-Deletionen führen können (Zeviani et al. 1989). Mutationen im Adenin-Nukleotid-Translokator 1 (ANT1)-, Twinkle- und mitochondrialen Polymerase-Gamma 1 (POLG1)-oder selten Polymerase-Gamma 2 (POLG2)-Gen bilden einen Teil der dominant vererbten Fälle, POLG1-Mutationen können auch einen rezessiven Erbgang aufweisen (Deschauer u. Zierz 2002, Hirano u. DiMauro 2001, Longley et al. 2006).

Spezielle Zusatzdiagnostik

- Endokrinologische Untersuchung der Schilddrüse, Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- Neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik bei sporadischem Erbgang aus Muskel-DNA: mtDNA-Deletionsscreening mit Southern Blot/Long-range-PCR. Falls Ergebnis negativ: mtDNA-tRNA-Gene. Bei Nachweis multipler Deletionen: nukleäre Gene POLG1, Twinkle, ANT1, POLG2. Bei maternalem Erbgang aus Blut-, besser Muskel-DNA: mtDNA-tRNA-Gene. Bei autosomalem Erbgang aus Blut-DNA: nukleäre Gene POLG1, Twinkle, ANT1, POLG2

Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)

Für die Diagnosestellung eines KSS wird das Vorliegen einer externen Ophthalmoplegie mit Ptosis, Pigmentdegeneration der Retina und ein Beginn der Symptomatik vor dem 20. Lebensjahr gefordert. Zusätzlich liegt mindestens eines der folgenden Symptome vor: kardiale Reizleitungsstörungen, zerebelläre Ataxie und/oder Liquoreiweißerhöhung von mindestens 100 mg/dl (Lestienne u. Ponsot

1988). Typische Begleitsymptome sind Innenohrschwerhörigkeit, Kleinwuchs, Kachexie, neuropsychologische Auffälligkeiten bis zur demenziellen Entwicklung, endokrinologische Störungen (Diabetes mellitus, Hypothyreose, verzögerte Pubertät), Dysphagie, axonale Polyneuropathie. Das MRT des Schädels zeigt häufig Signalanhebungen im subkortikalen Marklager, Thalamus, Globus pallidus und Hirnstamm. Das KSS tritt fast ausschließlich sporadisch auf und ist genetisch in ca. 80% der Fälle auf singuläre mtDNA-Deletionen, seltener Duplikationen zurückzuführen, wobei relativ häufig eine 4977 bp große Deletion typischer Lokalisation nachzuweisen ist, die sog. „common deletion“ (Holt et al. 1988).

Spezielle Zusatzdiagnostik

- Endokrinologische Untersuchung der Schilddrüse, Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- Neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik aus Muskel-, evtl. Blut-DNA: mtDNA-Deletionsscreening (Southern Blot/Long-range-PCR)

Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden (MELAS)

Die charakteristische Befundkonstellation beim MELAS-Syndrom ist das wiederholte Auftreten von schlaganfallähnlichen Episoden vor dem 40. Lebensjahr, der muskelbiopsische Nachweis einer mitochondrialen Myopathie mit RRF sowie der Nachweis einer Laktatazidose im Blut. Die mitochondriale Enzephalopathie kann sich weiterhin durch migräneartige Kopfschmerzen mit Erbrechen, passagere Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle und eine Demenzentwicklung manifestieren. Sehstörungen im Sinne einer Hemianopsie oder kortikalen Blindheit sind häufig die ersten fokal neurologischen Ausfälle im Rahmen der schlaganfallähnlichen Episoden. Weitere typische Begleitsymptome sind Innenohrschwerhörigkeit, Pigmentdegeneration der Retina, Kardiomyopathie, Kleinwuchs und Diabetes mellitus. Das MRT des Schädels zeigt häufig fokale Substanzdefekte vor allem parietookzipital. In der akuten Phase einer schlaganfallähnlichen Episode zeigt sich im Unterschied zur konventionellen zerebralen Ischämie kein erniedrigter, sondern eher ein erhöhter ADC-Wert. Das MELAS-Syndrom manifestiert sich typischerweise in der ersten bis zweiten Lebensdekade, Spätmanifestationen werden jedoch beschrieben. MELAS wird meist durch mtDNA-Mutationen verursacht, wobei die Mehrzahl der Erkrankungsfälle einen maternalen Erbgang aufweist. Bei mehr als 80% der Patienten lässt sich eine heteroplasmische 3243A>G-Punktmutation der mtDNA im tRNA^{Leu(UUR)}-Gen (MTTL 1-Gen) nachweisen (Goto et al. 1990). Im MTTL 1-Gen liegen weitere seltene MELAS-Mutationen, insbesondere die Mutation 3271 T>C, die sich bei 7– 15% der MELAS-Fälle fand (Tarnopolsky et al. 1998). Darüber hinaus sind aber auch seltene Mutationen in anderen tRNA-Genen und Strukturgenen der mtDNA, aber auch in POLG1 beschrieben (Deschauer et al. 2007).

Spezielle Zusatzdiagnostik

- Endokrinologische Untersuchung der Schilddrüse, Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- EEG, 24-h-EEG (epilepsietypische Potenziale?)
- Neuropsychologische Testung
- Muskelbiopsie oft mit Nachweis COX-positiver RRF
- Molekulargenetik aus Blut-, besser Muskel-DNA: 3243A>G. Bei negativem Befund: MTTL 1-Gen. Bei negativem Befund Untersuchung weiterer mtDNA-tRNA-Gene, MTND 5-Gen. Bei negativem Befund evtl. POLG1

Spezielle therapeutische Maßnahmen

L-Arginin intravenös kann evtl. die Schwere der schlaganfallähnlichen Episoden verringern und oral eingenommen die Häufigkeit der Episoden reduzieren (\leftrightarrow) (Koga et al. 2005).

Myklonusepilepsie mit RRF (MERRF)

Die charakteristische Befundkonstellation bei MERRF ist eine Myklonusepilepsie (Myklonien, fokale und generalisierte Anfälle), überwiegend mit Nachweis von RRF in der Muskelbiopsie. Weitere typische Befunde sind zerebelläre Ataxie, Innenohrschwerhörigkeit, Polyneuropathie, Kleinwuchs, Optikusatrophy, Demenzentwicklung und kutane Lipome. MERRF manifestiert sich typischerweise in der zweiten bis dritten Lebensdekade und zeigt interindividuell eine hohe Variabilität in Bezug auf die Schwere der Erkrankung. Ursächlich liegen der Erkrankung meist mtDNA-Mutationen zu Grunde. Bei ca. 80% der Patienten liegt eine heteroplasmische 8344A>G mtDNA-Punktmutation im tRNA^{Lys}-Gen vor (Wallace et al. 1988b). Neben weiteren MERRF-assoziierten Punktmutationen im tRNA^{Lys}-Gen (8356 T>C, 8363G>A, 8361G>A) wurden selten Punktmutationen im tRNA^{Ser(UCN)}-Gen beschrieben, die zu einem MERRF/MELAS-Overlap-Syndrom führen können, dem aber auch die Punktmutation 3243A>G zugrunde liegen kann. Einem MERRF-Phänotyp können selten auch rezessive POLG1-Mutationen zugrunde liegen (Van Goethem et al. 2003).

Spezielle Zusatzdiagnostik

- Endokrinologische Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- EEG, 24-h-EEG (epilepsietypische Potenziale?)
- Neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik aus Blut-, besser Muskel-DNA: 8344A>G. Bei negativem Befund 8356 T>C, 8363G>A, 8361G>A und weitere mtDNA-tRNA-Gene. Bei negativem Befund evtl. POLG1

Hereditäre Leber-Optikus-Neuropathie (LHON)

Die charakteristische Symptomatik bei LHON besteht aus einer zunächst unilateralen, im Verlauf von Wochen bis Monaten bilateralen, progressiven schmerzlosen und initial die zentralen Gesichtsfelder betreffenden Visusminderung. LHON manifestiert sich vorwiegend bei jungen Männern im frühen Erwachsenenalter. In der Mehrzahl der Fälle resultiert die Erkrankung in einer permanenten ausgeprägten Visusminderung, in einigen Fällen (4– 40%) kommt es, abhängig von der vorliegenden Mutation, im späteren Krankheitsverlauf nach Monaten bis Jahren zu einer Remission. So zeigt die Punktmutation 14484 T>C einen vergleichsweise günstigen klinischen Verlauf. Selten finden sich bei LHON-Patienten weitere neurologische Auffälligkeiten, insbesondere Bewegungsstörungen wie Tremor, Ataxie und Dystonie. Neben Erkrankungsfällen mit maternalem Erbmodus findet sich häufig auch sporadisches Auftreten. Drei mtDNA-Punktmutationen, die alle in Komplex-I-Strukturgenen liegen, verursachen 96% aller LHON-Erkrankungen, die häufigste befindet sich an Position 11778G>A der mtDNA (Wallace et al. 1988a), seltener sind die Mutationen 14484 T>C und 3460G>A. Die Mutationen treten meist homoplasmisch auf, selten finden sie sich heteroplasmisch in asymptomatischen Familienmitgliedern. LHON zeichnet sich durch eine variable Expression und inkomplette Penetranz aus (bei Männern ca. 50%, bei Frauen nur 10%), so dass sekundäre Faktoren für eine Krankheitsmanifestation (z. B. Umwelteinflüsse wie Rauchen und Alkohol) und ein X-chromosomales Modifier-Gen postuliert werden.

Spezielle Zusatzdiagnostik

- MRT des Schädels mit besonderer Darstellung der Orbita
- Ophthalmologische Untersuchung mit Fundoskopie (Papillenschwellung? Optikusatrophy?),

- Perimetrie, eventuell Fluoreszenzangiographie
- Labor mit Schilddrüsen- und Vaskulitisparametern
- Farbduplexsonographie der Karotiden
- Lumbalpunktion mit Liquordruckmessung (Ausschluss Neuritis N. optici/Pseudotumor cerebri/Meningeosis neoplastica)
- Visuell evozierte Potenziale
- Molekulargenetik primär aus Blut-DNA: 11778G>A (MTND 4-Gen), 14484 T>C (MTND 6-Gen), 3460G>A (MTND 1-Gen). Differenzialdiagnostisch ist immer eine autosomal-dominant vererbte Optikusatrophie (z. B. Mutationen im OPA1-Gen) zu erwägen.

Spezielle therapeutische Maßnahmen

Alkohol- und Nikotinkarenz, auch bei symptomfreien Anlageträgern (↑) (Sadun et al. 2004). Es gibt Hinweise auf einen positiven Einfluss von Idebenon (Mashima et al. 2000), eine Studie zur Überprüfung läuft gegenwärtig (www.LHON.de).

Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa (NARP)

Namengebend für dieses seltene mitochondriale Krankheitsbild ist die Befundkonstellation aus axonaler Neuropathie, Ataxie und Pigmentretinopathie. Als Begleitsymptome können Entwicklungsverzögerungen, Kardiomyopathie, epileptische Anfälle, kognitive Einbußen bis zur Demenz, pyramidale und extrapyramidale Symptome sowie eine proximale Muskelschwäche auftreten. Die durch einen maternalen Erbgang gekennzeichnete Erkrankung manifestiert sich in der Regel im frühen Erwachsenenalter, oft im Rahmen interkurrenter Infekte. Als Ursache findet sich bei den meisten Patienten eine heteroplasmische mtDNA-Punktmutation (8993 T>G/C) in einer mitochondrial kodierten Untereinheit der ATPase 6 (MTATP6; Holt et al. 1990). Auch innerhalb einer Familie ist der Heteroplasmiegrad sehr variabel, eine Mutationslast < 70% bleibt klinisch meist asymptomatisch, 70–90% Mutationslast sind mit dem NARP-Phänotyp assoziiert, > 90% Mutationslast rufen ein Leigh-Syndrom („ maternally inherited Leigh syndrome“ [MILS]) hervor. Patienten mit MILS werden meist bereits im frühen Kindesalter symptomatisch und zeigen schwere Krankheitsverläufe mit Entwicklungsverzögerung, respiratorischer Dysfunktion (perinatale Asphyxie), Ataxie, generalisierter Muskelschwäche („ floppy infant“) und Laktatazidose. Das Schädel-MRT kann bei NARP eine Kleinhirnatrophie zeigen, beim MILS sieht man häufig bilaterale Läsionen von Hirnstamm, Stammganglien und Kleinhirn. Eine Muskelbiopsie zeigt im Allgemeinen keine typischen mitochondrialen Veränderungen und ist daher oft wenig hilfreich. Das MTATP6-Gen ist das einzige mit NARP assoziierte Gen, während ein Leigh-Syndrom durch eine Reihe verschiedener Gendefekte verursacht sein kann.

Spezielle Zusatzdiagnostik

- EEG, 24-h-EEG (epilepsietypische Potenziale?)
- Neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik aus Blut-DNA: 8993 T>G, 8993 T>C (MTATP6-Gen) mit Bestimmung des Heteroplasmiegrades, bei negativem Befund 9176 T>C (MTATP6-Gen), ggf. Sequenzieren des MTATP6-Gens

Spezielle therapeutische Maßnahmen

- Bei neuropathischen Schmerzen/epileptischen Anfällen: Gabapentin, Carbamazepin, Pregabalin, Oxcarbazepin
- Bei Dystonie: Tetrabenazin, Gabapentin, Botulinumtoxin

Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie (MNGIE)

Diagnostisches Kriterium einer MNGIE ist die Kombination aus

1. gastrointestinaler Motilitätsstörung bei viszeraler Neuropathie,
2. externer Ophthalmoplegie und Ptosis,
3. sensomotorischer Polyneuropathie und
4. asymptomatischer Leukenzephalopathie (Hirano et al. 2004).

Die viszerale Symptomatik ist durch wechselnde Phasen mit Diarrhöen, Obstipation, intestinaler Pseudoobstruktion und Gastroparese charakterisiert, die zu chronischer Malnutrition und Kachexie führen. MNGIE manifestiert sich bei mehr als drei Viertel aller Patienten in der ersten und zweiten Lebensdekade. Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv (oder selten dominant) vererbt und beruht oft auf nukleären Mutationen im Thymidin-Phosphorylase-Gen ECGF1 (Nishino et al. 1999). Der Enzymdefekt führt zu erhöhten Thymidinspiegeln, die durch Störung des mitochondrialen Nukleotidpools die Replikation und Stabilität des mitochondrialen Genoms beeinträchtigen. MNGIE-Patienten weisen daher meist eine Depletion bzw. multiple Deletionen der mtDNA auf. Phänokopien eines MNGIE-Syndroms mit Defekten anderer Gene (POLG1, mtDNA-tRNA^{Trp}) sind bekannt.

Spezielle Zusatzdiagnostik

- MRT des Schädels (Leukenzephalopathie)
- Gastroenterologischer Status (Magen-Darm-Passage, eventuell Gastro-, Duodeno-, Koloskopie)
- Serumspiegel von Thymidin (> 3 µmol/l) und Desoxyuridin (> 5 µmol/l) (Marti et al. 2004)
- Bestimmung der Thymidin-Phosphorylase-Aktivität in Leukozyten (z. B. im Muskellabor der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Halle – Leukozyten vor Ort isolieren und auf Trockeneis verschicken – Thymidin-Phosphorylase-Aktivität < 5%)
- Molekulargenetik aus Muskel-DNA: multiple mtDNA-Deletionen, mtDNA-Depletion (Southern Blot/Long-range-/Real-time-PCR). Untersuchung ECGF1, POLG1, mtDNA-tRNA^{Trp}

Spezielle therapeutische Maßnahmen

Supportiv

- Ausreichende Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr sichern (evtl. PEG)
- Medikamentöse Intervention bei schweren Diarrhöen oder ausgeprägter Obstipation
- Behandlung neuropathischer Schmerzen (Amitriptylin, Gabapentin, Plexus-coeliacus-Blockaden)

Kausal (bisher nur Einzelfälle)

- Hämodialyse zur Reduktion toxischer Serumthymidinspiegel (Yaduz et al. 2007)
- Transplantation hämatopoietischer Stammzellen (Hirano et al. 2006)

Mitochondriale Myopathie (MM)

Patienten mit mitochondrialer Myopathie können eine belastungsabhängige muskuläre Symptomatik häufig mit Rhabdomyolysen, aber auch ein Gliedergürtelsyndrom aufweisen. Eine externe Ophthalmoplegie oder Multisystembeteiligung findet sich nicht. Ursache können mtDNA-Mutationen sein, einerseits in Genen, die für Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe kodieren (Andreu et al. 1999), aber auch in tRNA-Genen (Swalwell et al. 2006). Das klinische Syndrom kann sich auch bei Coenzym-Q 10-Defizienz mit autosomalem Erbgang zeigen (Horvath et al. 2006b, s. u.).

Spezielle Zusatzdiagnostik

- Molekulargenetik bei MM mit/ohne Rhabdomyolyse aus Muskel-DNA: mtDNA Deletionsscreening. Falls negativ, abhängig von den Atmungskettenaktivitäten im Muskel aus Muskel-DNA, nur bei systemischen Krankheitsbildern aus Blut-DNA: mtDNA tRNA-Gene, MTCYTB, MTCOI-III oder MTND 1– 6

Spezielle therapeutische Maßnahmen

- Bei belastungsabhängiger Symptomatik kein Überschreiten der individuellen Belastungsgrenze
- Bei Myoglobininurie ärztliche Überwachung der Nierenfunktion, reichlich Flüssigkeitszufuhr, ggf. forcierte Diurese

Mitochondriale DNA-Depletionssyndrome (MDS)

Eine quantitative Reduktion der mtDNA-Kopienzahl (Depletion) findet sich bei den mitochondrialen Depletionssyndromen, die durch rezessive Mutationen in verschiedenen nukleären Genen verursacht sein können und mit Störungen des mitochondrialen Nukleotidpools oder Alterationen der mtDNA-Replikation einhergehen (Alberio et al. 2007). Die Erkrankungen manifestieren sich häufig im frühkindlichen Alter, die Symptome können aber auch erst im Jugend- oder Erwachsenenalter manifest werden. Man unterscheidet hepatozerebrale und (enzephalo-) myopathische Verlaufsformen (z. B. DGUOK-, MPV17-, TK2-, SUCLA2-, RRM2B-Mutationen).

Eine besondere Stellung nehmen neurologische Krankheitsbilder ein, die mit Mutationen im POLG1-Gen assoziiert sind (Horvath et al. 2006a). Die klinische Variabilität dieser Erkrankungen ist sehr hoch und reicht von schwerer kindlicher Enzephalomyopathie und Leberinsuffizienz bis zu zerebellärer Ataxie, Neuropathie, Myopathie, Epilepsie oder spätadult beginnender CPEO. Besonders hervorzuheben ist das Alpers-Syndrom (therapieresistente Epilepsie, Leberinsuffizienz, Entwicklungsretardierung). Bei Patienten mit POLG1-Mutationen findet man häufig multiple mtDNA-Deletionen im Muskel und/oder eine mtDNA-Depletion. Die Atmungskettenenzyme im Muskel können nur eine leichte Aktivitätsminderung oder normale Aktivität zeigen.

Spezielle Zusatzdiagnostik

- MRT des Schädels (Signalanhebungen des Marklagers und der Basalganglien, T2/FLAIR-Sequenzen)
- Gastroenterologischer Status, Leberbiopsie
- Molekulargenetik aus Leber- oder Muskel-DNA: multiple mtDNA-Deletionen, mtDNA-Depletion (Southern Blot/Long-range-/Real-time-PCR). Untersuchung der Gene POLG1, DGUOK, MPV17, TK2, SUCLA2, RRM2B. Bei klinischem Verdacht auf POLG1-Mutationen (z. B. Alpers-Syndrom) direkte Sequenzierung von POLG1 aus Blut-DNA sinnvoll

Spezielle therapeutische Maßnahmen

- Valproinsäure ist wegen der Gefahr des akuten Leberversagens streng kontraindiziert.

Coenzym-Q 10-Defizienz

Der Coenzym-Q 10-Mangel ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die mit verschiedenen klinischen Phänotypen assoziiert ist:

1. Enzephalomyopathie mit Belastungsintoleranz, mitochondrialer Myopathie, Myoglobininurie, Epilepsie, Ataxie (Ogasahara et al. 1989, Sobreira et al. 1997)
2. Infantile Enzephalomyopathie, Kardiomyopathie, Ataxie, optische Neuropathie, Taubheit,

Nephrose (Rotig et al. 2000)

3. Zerebelläre Ataxie (Lamperti et al. 2003, Le Ber et al. 2007)
4. Leigh-Syndrom mit Kleinwuchs, Ataxie, Taubheit (Maldergem et al. 2002)
5. Isolierte Myopathie (Horvath et al. 2006b)

Der genetische Hintergrund ist sehr heterogen. Vor kurzem wurden pathogene Mutationen in verschiedenen Coenzym-Q 10-Biosynthese-Genen bei infantiler Enzephalomyopathie beschrieben (primäre Coenzym-Q 10-Defizienz; Gene COQ 2, PDSS 1, PDSS 2; López et al. 2006, Quinzii et al. 2006, Mollet et al. 2007). Sekundärer Coenzym-Q 10-Mangel kommt bei Gendefekten mit Einfluss auf die Coenzym-Q 10-Biosynthese vor (Gene APTX, ETFDH; Quinzii et al. 2005, Gempel et al. 2007).

Spezielle Zusatzdiagnostik

- Biochemische Untersuchung der Atmungskettenkomplexe und Coenzym Q 10 im Muskel
- Molekulargenetische Untersuchung von PDSS 1, PDSS 2, COQ 2, ETFDH, APTX

Spezielle therapeutische Maßnahmen

- Hochdosierte Coenzym-Q 10-Supplementation, 500– 1000 mg/d (↑↑) (A). Die Kosten für Coenzym Q 10 werden von den gesetzlichen Krankenkassen im Regelfall nicht übernommen. Bei nachgewiesener muskulärer Coenzym-Q 10-Defizienz sollte jedoch ein Antrag auf Kostenübernahme gestellt werden.
- Bei ETFDH-Defekt Kombinationstherapie aus Coenzym Q 10 + Riboflavin 50– 100 mg/d (↑) (Gempel et al. 2007)

Therapie mitochondrialer Erkrankungen

Bislang steht keine kurative Behandlung zur Verfügung. Zahlreiche experimentelle Ansätze einer Gentherapie sind derzeit noch nicht klinisch relevant. In erster Linie zielt eine Therapie daher auf Prävention und symptomatische Behandlung typischer Komplikationen. Jedem Patienten sollte ein Notfallpass für Muskelkranke (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Freiburg; Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke, Zürich, www.muskelkrank.ch/index.php?p=publikationen&catId=1) ausgestellt werden.

Allgemeine Maßnahmen und supportive Therapie

Die Patienten bedürfen einer allgemeinen Beratung im Hinblick auf Ernährung, Reisen, Sport- und Freizeitverhalten sowie Vermeidung von Komplikationen (Medikamente, Narkosen, Infekte). In Bezug auf die Ernährung wird eine kalorienreiche Kost empfohlen, bestehend aus mehreren kleinen Mahlzeiten pro Tag. Starke Hitze- bzw. Kälteeinwirkungen sollten ebenso wie Aufenthalte in großen Höhen (Sinken des Sauerstoffpartialdrucks) vermieden werden. Prinzipiell muskelschädigende Medikamente wie Statine oder Chloroquin sollten vermieden werden.

Körperliches Training:

Regelmäßiges, leichtes aerobes Ausdauertraining (kardiales Monitoring!) ohne Ausreizen der Belastungsgrenze, z. B. 2– 3x pro Woche Fahrradergometrie (↑ bei mtDNA-Mutationen; Taivassalo et al. 2006, Jeppesen et al. 2006), regelmäßige angeleitete Physiotherapie.

Fieberhafte Infekte:

Gefahr der krisenhaften Verschlechterung, daher rasche Fiebersenkung und ggf. antibiotische Behandlung, adäquate Flüssigkeitszufuhr, bevorzugte Antipyretika: Paracetamol, Ibuprofen.

Narkosen:

Vorlage des Muskelpasses, Vorsicht mit Anästhetika, besondere Überwachung (Shipton u. Prosser 2004).

Korrektur einer episodischen schweren Laktatazidose:

Bicarbonat, Dialyse, Dichloroacetat.

Kardiale Komplikationen:

Frühzeitige Herzschrittmacher-Implantation, konventionelle Therapie, selten Herztransplantation bei monosymptomatischen Erkrankungen vor allem im Kindesalter.

Gastroenterologische Komplikationen:

Bei Malnutrition und Dysphagie durch ösophageale Motilitätsstörung PEG-Anlage oft unumgänglich, bei krikopharyngealer Achalasie ggf. krikopharyngeale Myotomie (Kornblum et al. 2001), parenterale Ernährung.

Endokrinologische Komplikationen:

Konventionelle Behandlung eines Diabetes mellitus, ggf. Hormonersatztherapien (Thyroxin, GH, etc.).

Ophthalmologische Komplikationen:

Prismenbrillen, Oberlidsuspensions-OP durch spezialisierte Ophthalmologen, Kataraktchirurgie.

Innenohrschwerhörigkeit:

Verordnung von Hörgeräten, ggf. Cochlea-Implantat (Sinnathuray et al. 2003) (↑).

Epileptische Anfälle:

Konventionelle Therapie möglichst unter Vermeidung von Valproat, wegen sekundärer L-Carnitin-Defizienz ggf. orale Substitution bei Valproat-Gabe (DiMauro et al. 2004). Am häufigsten kommen Carbamazepin, Lamotrigin, Topiramat, Levetiracetam, Gabapentin zur Anwendung (Chinnery u. Bindoff 2003).

Medikamente, die möglichst vermieden werden sollten:

Vorsicht mit Triptanen bei MELAS (Chinnery u. Bindoff 2003), Vorsicht mit Barbituraten bei LHON (Komplex-I-Inhibition), Aminoglykosid-Antibiotika (Ototoxizität), Chloramphenicol und Tetrazyklinen (Hemmung der mitochondrialen Proteinbiosynthese), Ringer-Laktat-Infusionen (Laktatazidose), Valproat (Inhibition β -Oxidation, Lebertoxizität, sekundäre L-Carnitin-Defizienz; Krahenbühl et al. 2000).

Pharmakotherapie

Eine Vielzahl verschiedener Präparate, hierunter antioxidative Substanzen, Vitamine und Kofaktoren der Atmungskettenenzyme, wurden in der pharmakologischen Therapie mitochondrialer Erkrankungen angewendet. Abgesehen von der Substitution von Coenzym Q 10 bei den primären Coenzym-Q 10-Defizienzen konnte bis auf positive Effekte in Einzelfallbeobachtungen und kleinen Fallserien bei keiner Substanz ein signifikanter Effekt nachgewiesen werden, nicht zuletzt weil die Datenlage bezüglich großer kontrollierter Doppelblind-Studien äußerst begrenzt ist und der Spontanverlauf

mitochondrialer Erkrankungen Fluktuationen aufweist und so die Beurteilbarkeit eines Therapieeffekts erschwert (Chinnery et al. 2006). Letztlich bleibt die Therapieentscheidung immer eine Einzelfallentscheidung, die von der individuellen Befundkonstellation abhängt. Bei den Präparaten sollte zunächst ein Behandlungsversuch über 6 Monate erfolgen, bei Ineffektivität kann die Medikation danach abgesetzt werden.

Im Folgenden sind die am häufigsten verwendeten Substanzen aufgelistet. Darüber hinaus kommen **Thiamin** (Vitamin B₁, 100– 500 mg/d) (↔), **Vitamin E** (200– 400 IE/d) (↔), **Succinat** bei Komplex-I-Defizienz (6 g/d) (↔), **Folsäure** (vor allem bei KSS) (↔), **Nicotinamid** (50– 75 mg/kg/d) (↔) und **Alpha-Liponsäure** (200– 600 mg/d) (↔) zur Anwendung. **Dichloroacetat** (Dosis: 25 mg/kg/d oral) kann kurzfristig zur Besserung einer schweren Laktatazidose eingesetzt werden (↔) (De Stefano et al. 1995, Stacpoole et al. 1997) und zeigte in einer offenen Studie auch bei längerfristiger Anwendung positive Effekte in Einzelfällen (↔) (Barshop et al. 2004). In randomisierten Studien zeigte ein längerer Einsatz von Dichloroacetat allerdings keinen Effekt auf klinische Parameter bei kongenitaler Laktatazidose (↓↓) (**B**) (Stacpoole et al. 2006) und sogar zum Studienabbruch führende Nebenwirkungen in Form einer toxischen Neuropathie bei MELAS (↓↓) (**B**) (Kaufmann et al. 2006).

Coenzym Q 10 (Ubiquinon)

Wirkmechanismus:

mobiler Elektronencarrier (Komplex I/II zu Komplex III), antioxidative Eigenschaften.

Indikation:

Coenzym-Q 10-Defizienz; alle mitochondrialen Erkrankungen.

Dosis:

bei Coenzym-Q 10-Defizienz 500– 1000 mg/d, sonst 50– 300 mg/d oral (aufgeteilt auf Einzeldosen, mit fettiger Nahrung), Nebenwirkungen: keine.

Wissenschaftliche Evidenz:

Coenzym-Q 10-Defizienz: (↑↑) (**A**) (Rotig et al. 2000, Sobreira et al. 1997, Gempel et al. 2007); mitochondriale Erkrankungen: (↔) (**B**) (Barbiroli et al. 1999, Bresolin et al. 1990, Chan et al. 1998, Chen et al. 1997, Hanisch u. Zierz 2003).

Idebenon

Wirkmechanismus:

analog zu Coenzym Q 10 (Quinonderivat).

Indikation:

verschiedene mitochondriale Erkrankungen (z. B. LHON, mitochondriale Kardiomyopathie, Friedreich-Ataxie).

Dosis:

90– 270 mg/d oral, in den laufenden Studien 900 mg/d (LHON) bzw. bis zu 2250 mg/d (Friedreich-Ataxie), Nebenwirkungen: keine. Idebenon kann über internationale Apotheken bezogen werden.

Wissenschaftliche Evidenz:

(↔) (C) (Lerman-Sagie et al. 2001, Mashima et al. 1992). Derzeit laufen randomisierte Studien zu LHON (www.LHON.de) und zur Friedreich-Ataxie (<http://www.genemove.de/html/diseases/frda/idebenone>).

Riboflavin (Vitamin B₂)

Wirkmechanismus:

Vorläufer von Flavinmononukleotid und Flavinadenindinukleotid (Kofaktoren von Komplex I/II), Stabilisation von Komplex I.

Indikation:

ETFDH-Defekt. Komplex-I- (und II-) Defizienz.

Dosis:

10– 100 mg/d oral, Nebenwirkungen: keine.

Wissenschaftliche Evidenz:

(↔) (B) (Arts et al. 1983, Ichiki et al. 1988, Gempel et al. 2007).

Kreatin-Monohydrat

Wirkmechanismus:

Energiepufferung, Stimulation der OXPHOS, muskuläre Proteinsynthesesteigerung, Schutz vor Apoptose/Zellnekrose/oxidativem Stress.

Indikation:

Skelettmuskelbeteiligung; Belastungsintoleranz; Kinder; kein Effekt bei CPEO.

Dosis:

80– 150 mg/kg/d oral, Nebenwirkungen: leichte Gewichtszunahme, leichte gastrointestinale Beschwerden.

Kontraindikationen:

Nierenerkrankungen.

Wissenschaftliche Evidenz:

(↔) (B) (Tarnopolsky et al. 1997, Klopstock et al. 2000, Komura et al. 2003, Kornblum et al. 2005).

L-Carnitin

Wirkmechanismus:

Transport langkettiger Fettsäuren durch die innere mitochondriale Membran, Regulation der intrazellulären Acyl-CoA-Homöostase, Stabilisation der mitochondrialen Membran.

Indikation:

primärer und sekundärer Carnitinmangel; Kardiomyopathie.

Dosis:

2– 4 g/d in 3 Einzeldosen oral; 2– 4 g/d i. v., Nebenwirkungen: Übelkeit, Diarrhöen.

Wissenschaftliche Evidenz:

primärer Carnitinmangel, Defekte der β -Oxidation: (\uparrow) (A) (Stanley et al. 1991); mitochondriale Erkrankungen mit sekundärem Carnitinmangel: (\leftrightarrow) (B) (Campos et al. 1993, Hsu et al. 1995, DiMauro et al. 2004).

Expertengruppe

Dr. S. Bösch, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck, Österreich

PD Dr. med. M. Deschauer, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum der Medizinischen Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle

Dr. med. R. Horvath, PhD, Medizinisch Genetisches Zentrum München

Prof. Dr. med. Th. Klopstock, Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. med. C. Kornblum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Prof. Dr. W. S. Kunz, Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Dr. med. J. Schäfer, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Technische Universität Dresden

Prof. Dr. R. Schröder, Institut für Neuropathologie, Klinikum der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Dr. M. Schüpbach, Neurologische Universitätsklinik Inselspital Bern, Schweiz, und Centre d'Investigation Clinique, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Prof. Dr. E. Wilichowski, Neuropädiatrie, Universitätskinderklinik Göttingen

Federführend: Dr. med. Cornelia Kornblum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228/287– 15712

E-Mail: cornelia.kornblum@ukb.uni-bonn.de

Die Leitlinien wurden nach dem modifizierten Delphi-Verfahren erstellt.

Neuromuskuläre Zentren mit einer Spezialisierung auf mitochondriale Erkrankungen des Erwachsenenalters

- Leitung der Spezialsprechstunde für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen: PD Dr. M. Deschauer, Neurologische Klinik und Poliklinik, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle/S., Tel.: 0345/557– 2740
- Leitung der Spezialsprechstunde für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen: PD Dr. Th. Klopstock, Muskelzentrum München, Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München, Ziemssenstr. 1a,

80336 München, Tel.: 089/5160– 7400

- Leitung der Spezialsprechstunde für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen: Dr. C. Kornblum, Muskelzentrum Nordrhein, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228/287– 15714
- Leitung der Muskelsprechstunde: Dr. Schäfer, Dr. Reuner, Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen an der Medizinischen Fakultät „ Carl Gustav Carus“ der TU Dresden, Universitätsklinikum und Poliklinik für Neurologie, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Tel.: 0351/458 – 3132

Literatur

- Alberio S, Miner R, Tiranti V, et al. Depletion of mtDNA: syndromes and genes. *Mitochondrion* 2007;7:6– 12.
- Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H, et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1999;341:1037– 1044.
- Arts WF, Scholte HR, Bogaard JM, et al. NADH-CoQ reductase deficient myopathy: successful treatment with riboflavin. *Lancet* 1983;2: 581– 582.
- Barbiroli B, Iotti S, Lodi R. Improved brain and muscle mitochondrial respiration with CoQ. An in vivo study by 31P-MR spectroscopy in patients with mitochondrial cytopathies. *Biofactors* 1999;9: 253– 260.
- Barshop BA, Naviaux RK, McGowan KA, et al. Chronic treatment of mitochondrial disease patients with dichloroacetate. *Mol Genet Metab* 2004;83:138– 149.
- Bouchet C, Steffan J, Corcos J, et al. Prenatal diagnosis of myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like syndrome: contribution to understanding mitochondrial DNA segregation during human embryofetal development. *J Med Genet* 2006;43: 788– 792.
- Bresolin N, Doriguzzi C, Ponzetto C, et al. Ubidecarenone in the treatment of mitochondrial myopathies: a multi-center double-blind trial. *J Neurol Sci* 1990;100:70– 78.
- Campos Y, Huertas R, Lorenzo G. et al. Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 1993;16:150– 153.
- Chan A, Reichmann H, Kogel A, et al. Metabolic changes in patients with mitochondrial myopathies and effects of coenzyme Q 10 therapy. *J Neurol* 1998;245:681– 685.
- Chen RS, Huang CC, Chu NS. Coenzyme Q 10 treatment in mitochondrial encephalomyopathies. Short-term double-blind, crossover study. *Eur Neurol* 1997;37:212– 218.
- Chinnery PF, Bindoff LA. 116th ENMC international workshop: the treatment of mitochondrial disorders, 14th– 16th March 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2003;13: 757– 764.
- Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S, et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 2004;364:592– 596.
- Chinnery PF, Majamaa K, Turnbull D, et al. Treatment for mitochondrial disorders. *The Cochrane Database of Systematic Reviews Issue* 2006;1:CD 004426.
- De Stefano N, Matthews PM, Ford B, et al. Short-term dichloroacetat treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders. *Neurology* 1995;45:1193– 1198.
- Deschauer M, Tennant S, Rokicka A, et al. MELAS associated with mutations in the POLG1 gene. *Neurology* 2007;68:1741– 1742.
- Deschauer M, Zierz S. Defekte der intergenomischen Kommunikation: Mutationen der Kern-DNA und multiple Deletionen der mitochondrialen DNA bei chronisch progressiver externer Ophthalmoplegie. *Aktuelle Neurologie* 2002;30:103– 106.
- DiMauro S, Mancuso M, Naini A. Mitochondrial encephalomyopathies. *Therapeutic Approach. Ann N.Y Acad Sci* 2004;1011: 232– 245.
- Gempel K, Topaloglu H, Talim B et al. The myopathic form of coenzyme Q 10 deficiency is caused by mutations in the electron transferring flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain* 2007;130:2037– 2044.
- Goto Y, Nonaka I, Horai A. A mutation in tRNA^{Leu(UUR)} gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651– 653.
- Hanisch F, Zierz S. Only transient increase of serum CoQ subset 10 during long-term CoQ 10 therapy in mitochondrial ophthalmoplegia. *Eur J Med Res* 2003;8:485– 491.

- Hirano M, DiMauro S. ANT1, Twinkle, POLG, and TP. New genes open our eyes to ophthalmoplegia. *Neurology* 2001;57:2163–2165.
- Hirano M, Marti R, Casali C, et al. Allogenic stem cell transplantation corrects biochemical derangements in MNGIE. *Neurology* 2006;67:1458–1460.
- Hirano M, Nishigaki Y, Marti R. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) – a disease of two genomes. *Neurologist* 2004;10:8–17.
- Holt U, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988;331:717–719.
- Holt U, Harding AE, Petty RHK, et al. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990;46:428–433.
- Horvath R, Hudson G, Ferrari G, et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain* 2006a;129:1674–1684.
- Horvath R, Schneiderat P, Schoser BG, et al. Coenzyme Q 10 deficiency and isolated myopathy. *Neurology* 2006b;66:253–255.
- Hsu CC, Chuang YH, Tsai JL, et al. CPEO and carnitine deficiency overlapping in MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand* 1995;92:252–255.
- Ichiki T, Tanaka M, Nishikimi M, et al. Deficiency of subunits of Complex I and mitochondrial encephalomyopathy. *Ann Neurol* 1988;23:287–294.
- Jeppesen TD, Schwartz M, Olsen DB, et al. Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain* 2006;129:3402–3412.
- Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 2006;66:324–330.
- Klopstock T, Querner V, Schmidt F, et al. A placebo-controlled crossover trial of creatine in mitochondrial diseases. *Neurology* 2000;55:1748–1751.
- Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. L-arginine improves the symptoms of strokelike episodes in MELAS. *Neurology* 2005;64:710–712.
- Komura K, Hobbiebrunken E, Wilichowski EK, et al. Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies. *Pediatric Neurology* 2003;28:53–58.
- Kornblum C, Broicher R, Walther E, et al. Cricopharyngeal achalasia is a common cause of dysphagia in patients with mtDNA deletions. *Neurology* 2001;56:1409–1412.
- Kornblum C, Schröder R, Müller K, et al. Creatine has no beneficial effect on skeletal muscle energy metabolism in patients with single mitochondrial DNA deletions. *Eur J Neurol* 2005;12(4):300–309.
- Krahenbühl S, Brandner S, Kleinle S, et al. Mitochondrial cytopathies represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver* 2000;20:346–348.
- Lamperti C, Naini A, Hirano M, et al. Cerebellar ataxia and coenzyme Q 10 deficiency. *Neurology* 2003;60:1206–1208.
- Le Ber I, Dubourg O, Benoist JF, et al. Muscle coenzyme Q 10 deficiencies in ataxia with oculomotor apraxia 1. *Neurology* 2007;68:295–297.
- Lerman-Sagie T, Rustin P, Lev D, et al. Dramatic improvement in mitochondrial cardiomyopathy following treatment with idebenone. *J Inher Metab Dis* 2001;24:28–34.
- Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988;1:885.
- Longley MJ, Clark S, Yu Wai Man C, et al. Mutant POLG2 disrupts DNA polymerase gamma subunits and causes progressive external ophthalmoplegia. *Am J Hum Genet* 2006;78:1026–1034.
- López LC, Schuelke M, Quinzii CM, et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ 10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS 2) mutations. *Am J Hum Genet* 2006;79:1125–1130.
- Maldergem LV, Trijbels F, DiMauro S, et al. Coenzyme Q-responsive Leigh's encephalopathy in two sisters. *Ann Neurol* 2002;52:750–754.
- Manwaring N, Jones MM, Wang JJ, et al. Prevalence of mitochondrial DNA haplogroups in an Australian population. *Intern Med J* 2007;36:530–533.
- Marti R, Spinazzola A, Tadese S, et al. Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays. *Clin Chem* 2004;50:120–124.
- Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, et al. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2000;20:166–170.

- Mollet J, Giurgea I, Schlemmer D, et al. Prenyldiphosphate synthase, subunit 1 (PDSS 1) and OH-benzoate polyprenyltransferase (COQ 2) mutations in ubiquinone deficiency and oxidative phosphorylation disorders. *J Clin Invest* 2007;117:765– 772.
- Nishino I, Spinazolla A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999;283:689– 692.
- Ogasahara S, Engel AG, Frens D, et al. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:2379– 2382.
- Quinzii CM, Kattah AG, Naini A, et al. Coenzyme Q deficiency and cerebellar ataxia associated with an aprataxin mutation. *Neurology* 2005;64:539– 541.
- Quinzii CM, Naini A, Salviati L, et al. A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ 2) causes primary coenzyme Q 10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2006;78:345– 349.
- Rotig A, Appelkvist EL, Geromel V, et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q 10 deficiency. *Lancet* 2000;356:391– 395.
- Sadun F, De Negri AM, Carelli V, et al. Ophthalmological findings in a large pedigree of 11778/Haplogroup J Leber hereditary optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 2004;137:271– 277.
- Shipton EA, Prosser DO. Mitochondrial myopathies and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:173– 178.
- Sinnathuray AR, Raut V, Awa A, et al. A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2003;24:418– 426.
- Skladal D, Halliday J, Thorburn DR. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003;126:1905– 1912.
- Sobreira C, Hirano M, Shanske S, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with coenzyme Q 10 deficiency. *Neurology* 1997;48:1238– 1243.
- Stacpoole PW, Barnes CL, Hurbanis MD, et al. Treatment of congenital lactic acidosis with dichloroacetate. *Arch Dis Child* 1997;77:535– 541.
- Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006;117:1519– 1531.
- Stanley CA, De Leeuw S, Coates PM, et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol* 1991;30:709– 716.
- Swalwell H, Deschauer M, Hartl H, et al. Pure myopathy associated with a novel mitochondrial tRNA gene mutation. *Neurology* 2006;66:447– 449.
- Taivassalo T, Gardner JL, Taylor RW et al. Endurance training and detraining in mitochondrial myopathies due to single large-scale mtDNA deletions. *Brain* 2006;129:3391– 3401.
- Tarnopolsky MA, Maguire J, Myint T, et al. Clinical, physiological, and histological features in a kindred with the T3271C melas mutation. *Muscle Nerve* 1998;21:25– 33.
- Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR. A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve* 1997;20:1502– 1509.
- Van Goethem G, Mercelis R, Lofgren A, et al. Patient homozygous for a recessive POLG mutation presents with features of MERRF. *Neurology* 2003;61:1811– 1813.
- Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988a;242:1427– 1430.
- Wallace DC, Zheng XX, Lott MT, et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988b;55:601– 610.
- Yavuz H, Ozel A, Christensen M, et al. Treatment of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy with dialysis. *Arch Neurol* 2007;64:435– 438.
- Zeviani M, Servidei S, Gellera C, et al. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature* 1989;339:309– 311.

Weiterführende Internetseiten

www.kms.mhn.de/mitonet/

www.mitomap.org

<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/index.html>

www.dgm.org

<http://www.muskelkrank.ch/> (Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke SGMK; Kanzleistrasse 80; CH-8004 Zürich; Telefon + 41(0)44 245 80 30; Fax + 41 (0)44 245 80 31; E-Mail: info@muskelkrank.ch)

Archiv - alte Auflage