

# Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)

Update 2009

## Diagnostik und Therapieansätze bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter

Ergebnisse von 3 Expertenkonferenzen  
Dzt. Stand der Leitlinienentwicklung:  
Entwicklungsstufe 2

***Leitung des Arbeitskreises, Endredaktion und Update der Leitlinien:***

Prof. Dr. Wolfgang Sperl

***Methodische Leitlinienberatung:***

PD Dr. Peter Burgard

***Redaktionskomitee:***

PD Dr. Peter Freisinger, Dr. Hans Mayr, Dr. Boris Rolinsky, PD Dr. Peter Burgard, Prof. Dr. Wolfgang Sperl

***Mitglieder der Arbeitsgruppe und Mitarbeiter bei der Leitlinienerstellung:***

Allgemeinpädiatrie: Prof. Dr. Das, PD Dr. Freisinger, Prof. Dr. Gärtner, Dr. Mayrhofer, Prof. Dr. Schülke, Prof. Dr. Sperl, Prof. Dr. Stöckler, Prof. Dr. Zeman (Gast), Dr. von Kleist, Prof. Dr. Wilichowski

Neuropädiatrie: Prof. Dr. Das, Prof. Dr. Gärtner, Dr. Mayrhofer, Prof. Dr. Schülke, Prof. Dr. Stöckler, PD Dr. von Kleist, Prof. Dr. Wilichowski, Dr. Wolf

Stoffwechsel: Prof. Dr. Das, Prof. Dr. Gärtner, PD Dr. Freisinger, Dr. Boris Rolinsky, Prof. Dr. Sperl, Prof. Dr. Stöckler, Prof. Dr. Zeman (Gast)

Neuro-Imaging & Spektroskopie: PD Dr. Auer, Dr. Mayrhofer

Neurologie: Prof. Dr. Schröder, Prof. Dr. Müller-Felber

Biochemie: PD Dr. Jaksch, Dr. Mayr, Dr. Boris Rolinsky, Dr. von Kleist,

Molekulargenetik: Dr. Horvath, PD Dr. Jaksch, Dr. Mayr, Prof. Dr. Schülke, Prof. Dr. Wilichowski

Klinische Genetik: PD Dr. Freisinger, Prof. Dr. Wilichowski

Histologie & Morphologie: Prof. Dr. Müller-Felber, Prof. Dr. Schröder

Neurophysiologie: Prof. Dr. Müller-Felber, Prof. Dr. Schröder, PD Dr. Schülke

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einführung</b>	
1.1. Begründung der Notwendigkeit einer LL für Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter	4
1.2. Adressaten der Leitlinie .....	4
1.3. Ziele der Leitlinie .....	4
<b>2. Definition und Klassifikation</b>	
2.1. Begriffsdefinition "Mitochondriopathie" .....	5
2.2. Klassifikation .....	7
2.2.1. Mitochondriale Syndrome .....	7
2.2.2. Nicht-syndromale Enzephalo-, Myo-, Neuropathien .....	10
2.2.3. Mitochondriopathien mit primär nicht-neurologischer Symptomatik .....	10
2.3. Krankheiten, die diese LL nicht behandelt .....	11
<b>3. Diagnostik bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter</b>	
3.1. Präambel .....	12
3.2. Flussdiagramm .....	14
3.3. Diagnostik .....	14
3.3.1. Anamnese .....	14
3.3.2. Status und Symptome .....	14
3.3.3. Basisuntersuchungen in Körperflüssigkeiten .....	16
3.3.4. Bildgebende und magnetresonanzspektroskopische zerebrale Diagnostik .....	16
3.3.4.1. Allgemeines .....	16
3.3.4.2. Empfehlungen zur Untersuchungsdurchführung/-protokoll .....	17
3.3.4.3. Morphologische Befunde bei Mitochondriopathien im Kindesalter .....	18
3.3.4.4. Auswahl typischer Befundmuster bei Syndromen .....	18
3.3.5. Erweiterte Diagnostik .....	19
3.3.5.1. Apparative Diagnostik .....	20
3.3.5.2. Belastungstests .....	20
3.3.5.3. Labor .....	21
3.3.5.4. Stellenwert von elektrophysiologischen Untersuchungen (EMG und NLG) .....	21
3.3.6. Muskelbiopsie, Histologie und Biochemie .....	22
3.3.6.1. Muskelbiopsie .....	22
3.3.6.1.1. Auswahl nach klinisch führenden Organsystemen .....	22
3.3.6.1.2. Auswahl zu asservierender Proben post mortem .....	23
3.3.6.1.3. Probenversand, Präanalytik .....	23
3.3.6.2. Diagnostik an Gewebeproben .....	25
3.3.6.2.1. Histologie .....	25
3.3.6.2.2. Biochemie .....	26
3.3.6.2.2.1. Funktionelle Untersuchung .....	26
3.3.6.2.2.2. Enzyme der oxidativen Phosphorylierung und Pyruvatdehydrogenase-Komplex .....	26
3.3.6.2.2.3. Qualität des befundenden Labors .....	26
3.3.6.2.2.4. Spezifische biochemische Diagnostik für Barth-Syndrom und MNGIE .....	27

3.3.7. Genetik inklusive Pränataldiagnostik .....	27
3.3.7.1. Einführung .....	27
3.3.7.2. Pränataldiagnostik .....	28
3.3.7.3. Molekulargenetik bei mitochondrialen Erkrankungen .....	30
3.3.8. Elterninformation, Aufklärung .....	34
<b>4. Therapie bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter</b>	
4.1. Pharmakologische Beeinflussung des Intermediärstoffwechsel .....	35
4.1.1. Substanzen, für die es in der Literatur mehrere Hinweise bezüglich einer positiven Wirksamkeit gibt .....	35
4.1.2. Substanzen zu deren Wirkung es in der Literatur unterschiedliche Aussagen gibt .....	36
4.1.3. Neuere Therapieansätze .....	37
4.1.4. Vermeidung von belastenden Faktoren .....	37
4.1.5. Ketogene Diät .....	37
4.1.6. Stroke-Episode bei MELAS .....	38
4.2. Symptomatische Therapie .....	38
4.3. Ausblick- Gentherapie .....	39
<b>5. Methodik der Fragebogenkonstruktion .....</b>	<b>42</b>
<b>6. Verfahren zur Konsensbildung</b>	
6.1. Gruppendifinition .....	42
6.2. Bezugnahme auf bestehende Leitlinien .....	43
6.3. Andere wichtige Quellen zu Mitochondriopathien mit Leitliniencharakter .....	43
<b>7. Sponsor .....</b>	<b>43</b>
<b>8. Koordinierung mit anderen Gesellschaften .....</b>	<b>43</b>
<b>9. Redaktionskomitee .....</b>	<b>43</b>
<b>10. Update .....</b>	<b>43</b>
<b>11. Gültigkeitsdauer .....</b>	<b>44</b>
<b>12. Anhang</b>	
<b>Anhang 1</b> Flussdiagramm empfohlener Diagnoseschritte .....	45
<b>Anhang 2</b> Familienanamnese .....	46
<b>Anhang 3</b> Standardisierter Fragebogen zur Erhebung von Symptomen bei Verdacht auf Mitochondriopathien .....	47
<b>Anhang 4</b> Leitfaden für Elterngespräche .....	52
<b>13. Abkürzungen .....</b>	<b>54</b>

# 1. Einführung

## 1.1. Begründung der Notwendigkeit einer LL für Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter

In kaum einem vergleichbaren Gebiet der angeborenen Stoffwechselstörungen sind Diagnose und Therapie so wenig standardisiert wie bei „mitochondrialen Enzephalomyopathien“. Selbst die Terminologie ist heterogen und benötigt eine Erklärung. Bezüglich der Häufigkeit von Mitochondriopathien im Kindesalter muss man mit einer minimalen Prävalenz von 1-1,5 auf 10 000 rechnen (1, 2, 3). Es ist anzunehmen, dass diese Krankheiten vielfach noch unterdiagnostiziert werden. Sie machen einen bedeutenden Anteil des Patientengutes an Stoffwechsel- bzw. Neuropädiatriezentren aus und müssen differentialdiagnostisch bei einer großen Anzahl von Erkrankungen in Betracht gezogen werden. Die Klinik ist äußerst heterogen, der Krankheitsverlauf ist häufig sehr schwer mit einer hohen Letalitätsrate.

Der Leidensdruck vieler Patienten und betroffener Familien ist groß, es besteht ein starker Wunsch nach geordneter konsensueller Information. Oft ist auch der Weg bis zu einer klaren Diagnosestellung lang und läuft über Umwege. Ein rationaler Algorithmus im Klinikalltag wäre dringend erwünscht. Selbst bei einer Diagnosestellung ist eine genetische Beratung oft schwierig und eine Pränataldiagnostik nicht möglich.

Patienten und Eltern müssen mit diesen Informationen begleitet werden und sind aufgrund unterschiedlicher Aussagen zu Diagnose, Prognose und Therapie verunsichert.

Eine mangelhafte Diagnostik trägt zur Verunsicherung der Betroffenen bei, Fehldiagnosen sind nicht ausgeschlossen. Diagnostische Umwege, lange Verläufe bis zu einer Diagnosestellung, Fehldiagnosen und auch nicht fundierte Therapieversuche führen zu erheblichen Kosten im Gesundheitswesen. Die Therapiemöglichkeiten bei diesen Erkrankungen sind äußerst beschränkt, und zumeist nicht „evidence based“. Aufgrund uneinheitlicher diagnostischer Konzepte kommt es häufig zu Doppeluntersuchungen bzw. unnötigen diagnostischen Maßnahmen. Bezüglich der Prävention von Sekundärschäden bei Mitochondriopathien gibt es keine ausreichenden Daten. Häufig ist der Wissensstand unter Ärzten bzgl. Mitochondriopathien gering, die Patientenauswahl zur Diagnostik folglich sehr unspezifisch. Darüber hinaus wäre ein länderübergreifender Informationsaustausch bzgl. Patienten und Studien bei Mitochondriopathien notwendig.

Diese LL berücksichtigt den aktuellen Wissensstand zur Diagnostik mitochondrialer Krankheiten bzw. Diagnosekriterien für Kinder (4, 5), die in Anlehnung an Erwachsenenkriterien (6) modifiziert wurden.

## 1.2. Adressaten der Leitlinie

**Zielgruppen:** Allgemeinärzte, Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin, Stoffwechselspezialisten, Neuropädiater, Neurologen, Humangenetiker, sonstige an mitochondrialen Erkrankungen interessierte Berufsgruppen, Patienten und Familien.

## 1.3. Ziele der Leitlinie

Ziele der Leitlinie sind, die Patientengruppe zu definieren, bei der die Verdachtsdiagnose einer mitochondrialen Erkrankung zu stellen ist, sowie Standards für Diagnosestellung und die diagnostische Aufarbeitung zu entwickeln mit dem Ziel der Ökonomisierung und Effizienzverbesserung (Vermeidung von Fehlern) sowie der Verbesserung des Outcomes der Patienten (Prävention und Therapie) und der Wissensvermittlung an Ärzte und Patienten.

Mit der LL soll eine verbesserte Versorgungsqualität von Patienten mit Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter in Diagnose, Therapie und Prävention von Folgeschäden erreicht werden. Es werden Hilfestellungen für einen rationalen Algorithmus im Klinikalltag gegeben. Die Leitlinie soll helfen, diagnostische Umwege zu vermeiden. Mehrfachdiagnostik und unnötige Untersuchungen können dadurch vermieden werden. Ziel muss auch sein, eine gezielte Patientenvorauswahl zu treffen. Mit der Einführung einer rationelleren Vorgehensweise bei der Diagnostik ist auch eine Kostenreduktion verbunden. Fehldiagnosen müssen unbedingt vermieden werden. Die Effizienzverbesserung in der Diagnostik soll auch helfen, bisher unentdeckte Patienten zu diagnostizieren.

Eine klare Definition des Begriffes „Mitochondriopathie“ und Hilfestellung in der systematischen Klassifizierung mitochondrialer Erkrankungen sind Inhalte der Leitlinie. Die Leitlinie soll zur Wissensvermittlung unter Ärzten aber auch Patienten dienen. Eine gute Zugänglichkeit im Internet wird angestrebt, ein einheitlicher Informationsaustausch soll regional und überregional gefördert werden. Mit dem einheitlicheren Wissensstand wird eine bessere Patientenaufklärung möglich sein. Der Leidensdruck der Patienten aber auch Verunsicherungen durch uneinheitliche Vorgehensweisen können durch mehr Qualität in Diagnostik und Therapie erheblich abgebaut werden.

Die Leitlinie bietet praktische Hilfestellungen für Diagnostik und Therapie nicht nur für Kinderärzte und spezialisierte Einrichtungen sondern auch für Nichtspezialisten an.

Besonders wichtig ist eine Vereinheitlichung bzw. Standardisierung der Therapie(versuche) und auch der symptomatischen Therapiemaßnahmen. Begründungen dafür im Sinne einer evidenzbasierten Medizin sollen angestrebt werden.

## Referenzen:

1. Uusimaa J, Remes AM, Rantala H, Vainionpää L, Herva R, Vuopala K, Nuutinen M, Majamma K, Hassinen IE. Childhood encephalopathies and myopathies: A prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disorders. *Pediatrics* 2000, 105: 598-603
2. Darin N, Oldfors A, Moslemi A-R, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol* 2001, 49: 377-83
3. Skladal D, Halliday J, Thorburn D. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003, 126: 1905-12
4. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002, 59: 1406-1411
5. Wolf NI, Smeitink JAM. Mitochondrial disorders. A proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002, 59: 1402-1405
6. Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies: a diagnostic classification. *Eur Neurol* 1996, 36: 260-67

## 2. Definition und Klassifikation

### 2.1. Begriffsdefinition „Mitochondriopathie“

Die für die Bezeichnung dieser Krankheitsgruppe verwendeten Begriffe sind unterschiedlich und z.T. verwirrend. Der gerade in der Kinder- und Jugendheilkunde oft gebrauchte Begriff „mitochondriale Enzephalomyopathie“ deutet an, dass häufig das ZNS und die Skelettmuskulatur beteiligt sind. Historisch gesehen wurde dieser Begriff gerade in den 80er Jahren zu Beginn der Beschreibung dieser Erkrankungen im Kindes- (1) und Erwachsenenalter (2) verwendet. Mittlerweile wissen wir, dass theoretisch nahezu alle Organsysteme von Störungen im mitochondrialen Energiestoffwechsel betroffen sein können und daher dieser Begriff viel zu eng gefasst ist. Andere Ausdrücke wie „mitochondriale Zytopathien“ (3) bzw. „Mitochondriozytopathien“ (4) deuten auf eine systemische Affektion des Organismus hin mit der Möglichkeit der Beteiligung von multiplen Organsystemen. Begriffe wie „Atmungskettendefekte“ und „OXPHOS-Krankheiten“ engen diese Krankheitsgruppe auf Defekte in der letzten gemeinsamen Endstrecke der Substratoxidation, den vier Atmungskettenkomplexen sowie die mitochondriale ATP-Synthase ein. Der Ausdruck „Mitochondriopathien“ legt sich zwar nicht auf die Organ-

oder Systembeteiligung oder auf eine metabolische Route fest, ist aber streng genommen deshalb zu allgemein gewählt, da neben der oxydativen Phosphorylierung sich viele andere Intermediärstoffwechselforgänge im Mitochondrium abspielen. So wären streng genommen auch Harnstoffzyklusdefekte und  $\beta$ -Oxidationsstörungen unter den Begriff Mitochondriopathien zu subsummieren. Wir wählen trotzdem als Bezeichnung den Begriff „Mitochondriopathien“, müssen aber dazu die Stoffwechselwege definieren, die bei den betroffenen Patienten gemeint sind.

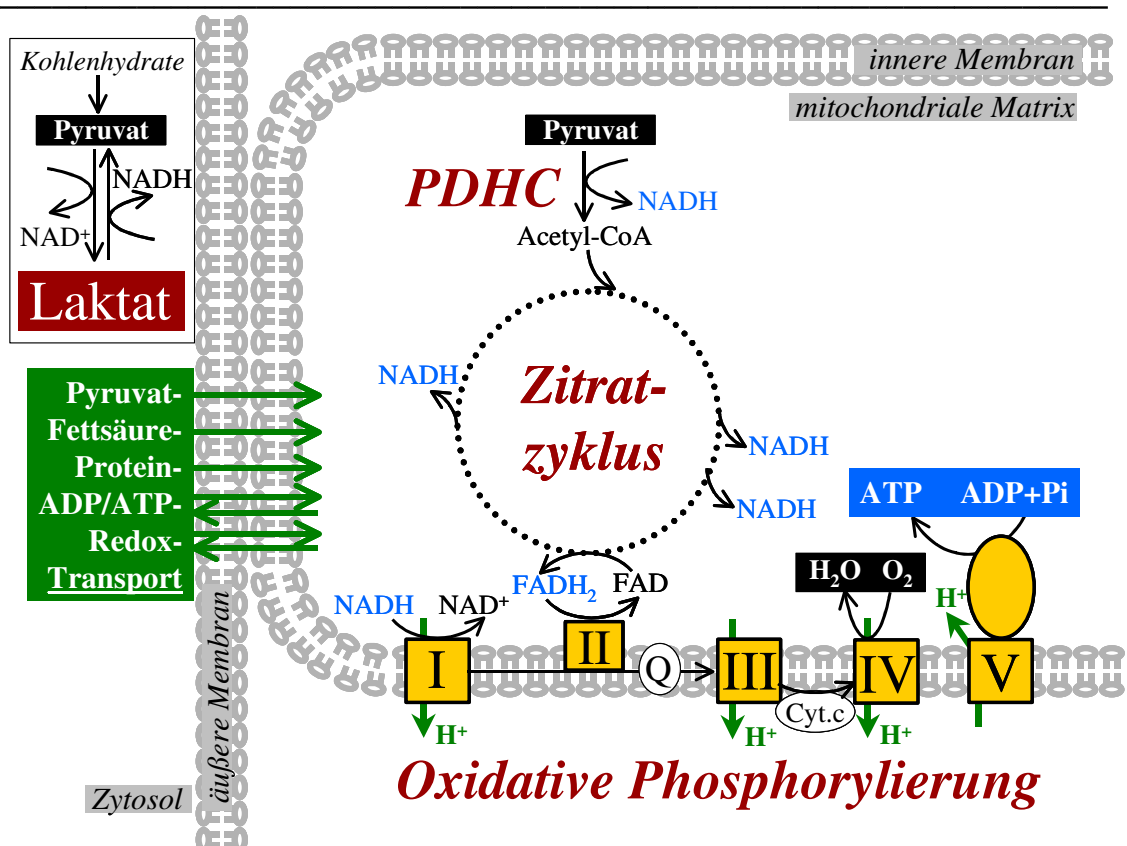
### Mitochondriopathien: Betroffene Stoffwechselwege

Als Mitochondriopathien definieren wir Erkrankungen mit einer primären Störung im Bereich folgender Stoffwechselwege:

Störungen im Bereich des Pyruvatdehydrogenasekomplexes, des Zitratzyklus und der Atmungskette inklusive der ATP-Synthase (Komplex I-V), wobei auch noch die erforderlichen mitochondrialen Membrantransportvorgänge (z.B. Adenin-Nukleotid-Translokator, Voltage dependent Anionen Channel, Aspartat-Malatshuttle, Phosphat -Carrier etc. (*siehe Abbildung 1*) zu berücksichtigen sind. Dieses System umfasst die gesamte Route der sogenannten „Pyruvatoxidation“ und ist damit von der  $\beta$ -Oxidation abgegrenzt.

Die **Diagnose Mitochondriopathie** kann bei Patienten mit einem nachgewiesenen Defekt im oben bezeichneten Stoffwechselweg der Pyruvatoxidation gestellt werden. Der Nachweis sollte auf mehreren Ebenen möglich sein (Morphologie inkl. Enzymhistochemie, Biochemie, Genetik) und der Defekt sollte eine klinische Relevanz zeigen.

**Abbildung 1** Mitochondrialer Energiestoffwechsel, Pyruvatoxidationsroute



## 2.2. Klassifikation

Folgende Unterscheidung ist prinzipiell zu beachten:

- a) Primäre Mitochondriopathien (Defekte der Pyruvatoxidationsroute, siehe Abb 1)
- b) Mitochondriopathien mit indirekter Beteiligung von OXPHOS (z.B. Barth Syndrom-Cardiolipinmetabolismus (5), Mohr-Tranebjaerg Syndrom – Proteinimport (6), Friedreich Ataxie – Eisenstoffwechsel (7) etc., hereditäre spastische Paraplegie- Paraplegin (8))
- c) Sekundäre mitochondriale Veränderungen („keine Mitochondriopathien im engeren Sinne“)
  - z.B. sekundäre Inhibierung von OXPHOS im Rahmen anderer Stoffwechselstörungen (z.B. Glutarazidurie Typ 1, Propion-, Methylmalonazidämie etc. ) (9).
  - unspezifisch mitochondriale Adaptierung bei Degeneration wie muskuläre Atrophie z.B. spinaler Muskelatrophie (SMA) (10) etc.

Die Krankheitsgruppe der Mitochondriopathien wird in der Folge im Rahmen der Diagnostik, auch am Flussdiagramm, willkürlich, für das klinische Vorgehen jedoch sinnvoll, in drei große Gruppen eingeteilt. Einerseits gibt es „**mitochondriale Syndrome**“, d.h. Krankheiten, die aufgrund einer speziellen Symptomenkombination definiert sind. Eine Diagnose ist meist direkt aus einer molekulargenetischen Untersuchung möglich. Klassische mitochondriale Syndrome kristallisieren sich eher im späteren Kindes- bzw. Jugendalter heraus und der Übergang zu den Erwachsenen ist fließend. Die im Kindesalter häufigste Krankheitsgruppe sind die sogenannten „**mitochondrialen Enzephalomyopathien**“, hier sind praktisch die meisten Krankheiten isolierte oder kombinierte Atmungskettendefekte bzw. Defekte des Pyruvatdehydrogenasekomplexes.

Es hat sich weiterhin gezeigt, dass mitochondriale Defekte in allen Organsystemen vorkommen und dass Organe isoliert betroffen sein können und dass selbst bei einer systemischen Beteiligung die neurologischen Symptome nicht initial im Vordergrund stehen müssen. Es wird daher eine eigene Gruppe von „**Mitochondriopathien mit primär nicht-neuropathischer Symptomatik**“ abgegrenzt.

### 2.2.1. Mitochondriale Syndrome

In der Folge sind die klassischen mitochondrialen Syndrome angeführt, die für das Kindes- und Jugendalter relevant sind. Der Übergang zu Krankheiten im Erwachsenenalter ist fließend.

**Tabelle 1 Mitochondriale Syndrome**

	Bezeichnung	Erbgang	Leitsymptome	Leitbefunde	Diagnosestellung
<b>MELAS</b>	Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und „Stroke-like“ Episoden	maternal	Beginn meist in der 2. Dekade, schlaganfallähnliche Episoden (häufig Hemianopsie), Kleinwuchs	im MRT schlaganfallähnliche Läsionen, die sich nicht an Gefäßgrenzen halten	Mutationsanalyse der mtDNA (Punktmutationen in MTTL1, MTND6, MTTQ)
<b>MERRF</b>	Mitochondriale Enzephalomyopathie mit „Ragged Red Fibres“	maternal	Progressive Myoklonusepilepsie	„Ragged Red Fibres“ in der Muskelbiopsie	Mutationsanalyse der mtDNA (Punktmutationen in MTTK, MTTL1)
<b>NARP</b>	Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa	maternal	Ataxie, Sehverlust	Retinitis pigmentosa, Neuro-pathie. MRT: symmetrisches hyperintenses Signal (T2w) in Basalganglien	Mutationsanalyse der mtDNA (Punktmutation T8993G/C in MTATP6)
<b>KSS</b>	Kearns-Sayre-Syndrom	Sporadisch selten maternal	Ptosis, progressive externe Ophthalmoplegie, Ataxie, Retinitis pigmentosa	erhöhtes Liquorprotein, Überleitungsstörungen im EKG, Kardiomyopathie, Verkalkungen der Basalganglien, Signalauffälligkeiten der weißen Substanz	Mutationsanalyse der mtDNA (Deletionen)
<b>Pearson</b>	Pearson-Marrow-Pancreas-Syndrom	Sporadisch selten maternal	Anämie, Malabsorption, Kleinwuchs	exokrine Pankreasinsuffizienz, refraktäre sideroblastische Anämie. Später Entwicklung eines KSS möglich	Mutationsanalyse der mtDNA (Deletionen)
<b>CPEO</b>	Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie	sporadisch, autosomal-dominant	Ptosis, progressive externe Ophthalmoplegie	Ptosis, progressive externe Ophthalmoplegie	Mutationsanalyse der mtDNA (Deletionen). Bei multiplen Deletionen häufig nukleäre Gene betroffen
<b>LHON</b>	Lebersche hereditäre Optikusatrophie	maternal/spontan	schmerzloser Sehverlust bei jungen Männern	Optikusatrophie	Mutationsanalyse der mtDNA (Punktmutationen in Komplex I-Genen - MTND1, MTND6, MTND4, im Blut nachweisbar, da homoplasmisch)



<b>MNGIE</b>	Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie	autosomal-rezessiv	Myopathie, Episoden von gastrointestinalem Pseudoobstruktion, Neuropathie häufig, Ptosis und CPEO	MRT Signalauffälligkeiten der weißen Substanz (T2w), Muskelbiopsie: RRF möglich, multiple Deletionen oder Depletion der mtDNA	Biochemische Diagnostik: Thymidinphosphorylase-Aktivität, Thymidin im Blut; Mutationsanalyse ECGF1 (22q13.32-qter)
<b>Leigh<sup>1</sup></b>	M. Leigh, Leigh-Syndrom, DD: Leigh-like Syndrom <sup>1</sup>	autosomal-rezessiv, maternal, x-chromosomal rezessiv	neurodegenerative Erkrankung mit Beginn im Säuglings- oder Kleinkindalter, Ataxie, Hirnstammsymptome	Im MRT in T2w symmetrische hyperintense Signale in Basalganglien und im Hirnstamm; typische neuropathologische Befunde	Biochemie ( PDHC und Atmungsketteneenzyme) genetische Diagnostik meist abhängig vom biochem. Befund
<b>Alpers</b>	M. Alpers-Huttenlocher	autosomal-rezessiv	rasch verlaufende neurodegenerative Erkrankung mit Beginn im Säuglings- oder Kleinkindalter, therapieresistente Epilepsie, unterschiedlicher Leberbeteiligung bis hin zur Leberinsuffizienz	Therapieresistente Epilepsie, Mikrocephalie, corticale Atrophie, wechselnde Lebermitbeteiligung	POLG 1 Mutationsanalytik
<b>Barth</b>	Barth-Syndrom	x-chromosomal rezessiv	Herzinsuffizienz, rezidivierende Infektionen, Gedeihstörung,	Granulopenie, Kardiomyopathie (oft non Compaction)3-Methylglutakonzidurie (Typ II)	Mutationsanalyse Taz
<b>Mohr-Tranebjaerg</b>	Mohr-Tranebjaerg-Syndrom	x-chromosomal rezessiv	Taubheit, Dystonie, mentale Retardierung	sensorineurale Taubheit, abnormes Elektretinogramm, Optikusatrophie	Mutationsanalyse DDP (Xq22)
<b>(Depletions-syndrom)<sup>2</sup></b>	mtDNA-Depletions"syndrom"	autosomal-rezessiv	variabel (Myopathie; ZNS Beteiligung, Hepatopathie	je nach Grunderkrankung variabel	Quantifizierung der mtDNA im betroffenen Gewebe, davon abhängig Mutationsanalyse (oft POLG1; DGUOK, TK und andere )

<sup>1</sup> M. Leigh ist streng genommen eine neuropathologisch-anatomisch definierte Erkrankung. Krankheitsbilder mit verdächtigem Verteilungsmuster von Läsionen im ZNS aufgrund des MRI Befundes können als Leigh-like Syndrom bezeichnet werden, wenn keine weitere Zuordnung aufgrund des biochemischen oder molekulargenetischen Befundes möglich ist.

<sup>2</sup> Der Begriff Syndrom steht bei mtDNA Deletionen nicht für ein syndromatisches Krankheitsbild und lässt sich nicht wie die anderen Syndrome aus charakteristischen Symptomen in Kombination ableiten.

## 2.2.2. Nicht-syndromale Enzephalo-, Myo-, Neuropathien

Diese im Kindesalter häufigste Krankheitsgruppe, oft auch als „**mitochondriale Enzephalomyopathien**“ bezeichnet, inkludieren alle Formen von Atmungskettendefekten und oder Defekte des Pyruvatdehydrogenasekomplexes mit unterschiedlichsten enzephalomyopathischen Verläufen. Das Spektrum reicht von angeborener Laktatazidose mit raschem letalem Verlauf bis zu Leigh-Syndrom ähnlichen Verläufen. Hier erfolgt die Diagnostik vorwiegend auf enzymatischer Ebene, die überwiegende Mehrheit dieser Patienten haben nukleäre Mutationen.

## 2.2.3. Mitochondriopathien mit nicht primär neurologischer Symptomatik

Im Folgenden werden bislang bekannte mitochondriale Krankheitsbilder, die primär ohne eine neurologisch/myopathische Symptomatik imponieren können, aufgelistet. Bei einigen Erkrankungen kann sich im Verlauf eine neurologische/myopathische Symptomatik entwickeln. Sofern Einträge in OMIM existieren, sind die OMIM-Nummern angegeben, über die die aktuelle Literatur abgerufen werden kann.

### **Tabelle 2 Mitochondriopathien mit primär nicht-neurologischer Symptomatik**

#### **Pearson Syndrom\***

#557000 PEARSON MARROW-PANCREAS SYNDROME

#### **Primäre mitochondriale Kardiomyopathie**

#510000 CARDIOMYOPATHY, IDIOPATHIC DILATED, MITOCHONDRIAL

#252010 COMPLEX I, MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN, DEFICIENCY OF

\*590045 TRANSFER RNA, MITOCHONDRIAL, ISOLEUCINE; MTTI

#220110 COMPLEX IV, MITOCHONDRIAL RESPIRATORY CHAIN, DEFICIENCY OF

#### **Sengers Syndrom**

212350 CATARACT AND CARDIOMYOPATHY

#### **Barth Syndrom\***

#302060 BARTH SYNDROME; BTHS

#### **Hepatopathie mit/ohne mtDNA Deletion**

#251880 MITOCHONDRIAL DNA DEPLETION SYNDROME

#### **Fanconi-Syndrom** und Hepatopathie (BCS1L)

#606104 TUBULOPATHY, ENCEPHALOPATHY, AND LIVER FAILURE DUE TO COMPLEX III DEFICIENCY

#### **Chronische Diarrhoe mit Mikrovillusatrophie**

#520100 DIARRHEA, CHRONIC, WITH VILLOUS ATROPHY

#### **MNGIE, Pseudoobstruktion\***

#603041 MITOCHONDRIAL NEUROGASTROINTESTINAL ENCEPHALOPATHY SYNDROME; MNGIE

#### **Hereditäre Paragangliome und Pheochromozytome (Komplex II)**

168000 PARAGANGLIOMAS, FAMILIAL NONCHROMAFFIN, 1; PGL1

#605373 PARAGANGLIOMAS, FAMILIAL NONCHROMAFFIN, 3; PGL3

#115310 CAROTID BODY TUMORS AND MULTIPLE EXTRAADRENAL PHEOCHROMOCYTOMAS

#171300 PHEOCHROMOCYTOMA

#### **Multiple symmetrische Lipomatose**

151800 LIPOMATOSIS, FAMILIAL BENIGN CERVICAL

#### **Nichtimmunologische Endokrinopathien**

z.B. maternaler Diabetes mellitus

\*590050 TRANSFER RNA, MITOCHONDRIAL, LEUCINE, 1; MTTL1

Hypoparathyreoidismus

Nebennierenrindeninsuffizienz

Hypothyreose

Wachstumshormonmangel

## **Rhabdomyolyse und Myoglobinurie**

Andreu et al. 1999 Ann Neurol (Cytb) und weitere Mutationen in mtDNA COX Strukturgenen

## **Primäre Retinopathie**

Die Retinopathie kann erstes Symptom bei verschiedenen mtDNA vermittelten Syndrome auftreten.  
DGUOK und andere Depletionen

- 
- \* Jene Syndrome (siehe 2.2.1., **Tabelle 1**), die nicht primär mit neurologischer Symptomatik imponieren müssen, sind hier nochmals aufgeführt.  
Wichtig zu betonen ist, dass der Phänotyp eines Syndromes innerhalb eines Krankheitsverlaufes wechseln kann (11) und auch Overlapsyndrome existieren (12).

## **2.3. Krankheiten, die diese LL nicht behandelt**

Wie unter 2.2. erwähnt, werden andere Stoffwechseldefekte, die sich auch intramitochondrial abspielen, nicht zu den Mitochondriopathien gezählt: Störungen der Fettsäureoxidation, Harnstoffzyklusdefekte, Formen von Organoazidurien, Ketolysedefekte etc.

Es werden auch sekundäre mitochondriale Störungen, die z.B. aufgrund einer Inhibierung von OXPHOS durch akkumulierte Metabolite auftreten, in diesen LL nicht behandelt (siehe 2.2. c).

### **Referenzen:**

1. Sengers RCA, Stadhouders AM, Trijbels JMF. Mitochondrial myopathies. Clinical, morphological and biochemical aspects. Eur J Pediatr 1984, 141: 192-207
2. Di Mauro S, Bonilla E, Lombes A, Shanske S, Minetti C, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. Neurologic Clinics 1990, 8: 483-506
3. Egger J, Lake BD, Wilson J. Mitochondrial cytopathy. A multisystem disorder with ragged-red fibers on muscle biopsy. Arch Dis Child 1981, 56: 741-752
4. Rubio-Gozalbo ME, Sengers RCA, Trijbels JMF, Doesburg WH, Janssen AJM, Verbeek ALM, Smeitink JAM. A prognostic index as diagnostic strategy in children suspected of mitochondriocytopathy. Neuropediatrics 2000, 31:114-121
5. Schlame M, Towbin JA, Heerdt PM, Jehle R, Di Mauro S, Blanck TJ. Deficiency of tetralinoleoyl-cardiolipin in Barth syndrome. Ann Neurol 2002, 51: 634-7
6. Roesch K, Curran SP, Tranebjaerg L, Koehler CM. Human deafness dystonia syndrome is caused by a defect in assembly of the DDP1/TIMM8a-TIMM13 complex. Hum Mol Genet 2002, 11: 477-86
7. Rötig A, De Lomlay P, Chretien D et al. Aconitase and mitochondrial iron sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. Nat Genet 1997, 17: 215-17
8. Casari G, De Fusco M, Ciarmatori S, Zeviani M, Mora M, Fernandez P, De Michaele G, Filla A, Cocuzza S, Marconi R, Durr A, Fontaine B, Ballabio A. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. Cell 1998, 93: 973-83
9. Kolker S, Schwab M, Horster F, Sauer S, Hinz A, Wolf NI, Mayatepek E, Hoffmann GF, Smeitink JA, Okun JG. Methylmalonic acid, a biochemical hallmark of methylmalonic acidurias but no inhibitor of mitochondrial respiratory chain. J Biol Chem 2003, 278: 47388-93
10. Berger A, Mayr JA, Meierhofer D, Fotschl U, Bittner R, Budka H, Grethen C, Huemer M, Kofler B, Sperl W. Severe depletion of mitochondrial DNA in spinal muscular atrophy. Acta Neuropathol 2003, 105: 245-51
11. Larsson NG, Holme E, Kristiansson B, Oldfors A, Tulinius M. Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome. Pediatr Res 1990 28: 131-6
12. Wilichowski E, Korenke GC, Ruitenbeek W, De Meirleir L, Hagerdorff A, Janssen AJ, Lissens W, Hanefeld F. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and altered respiratory chain function in a patient with Kearns-Sayre /MELAS overlap syndrome and A3243G mtDNA mutation. J Neurol Sci 1998, 157: 206-13
13. Andreu AL, Bruno C, Dunne TC, Tanji K, Shanske S, Sue CM, Krishna S, Hadjigeorgiou GM, Shtilbans A, Bonilla E, Di Mauro S. A nonsense mutation (G15059A) in the cytochrome b gene in a patient with exercise intolerance and myoglobinuria. Ann Neurol 1999 45: 127-30

### 3. Diagnostik bei Verdacht auf Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter

#### 3.1. Präambel

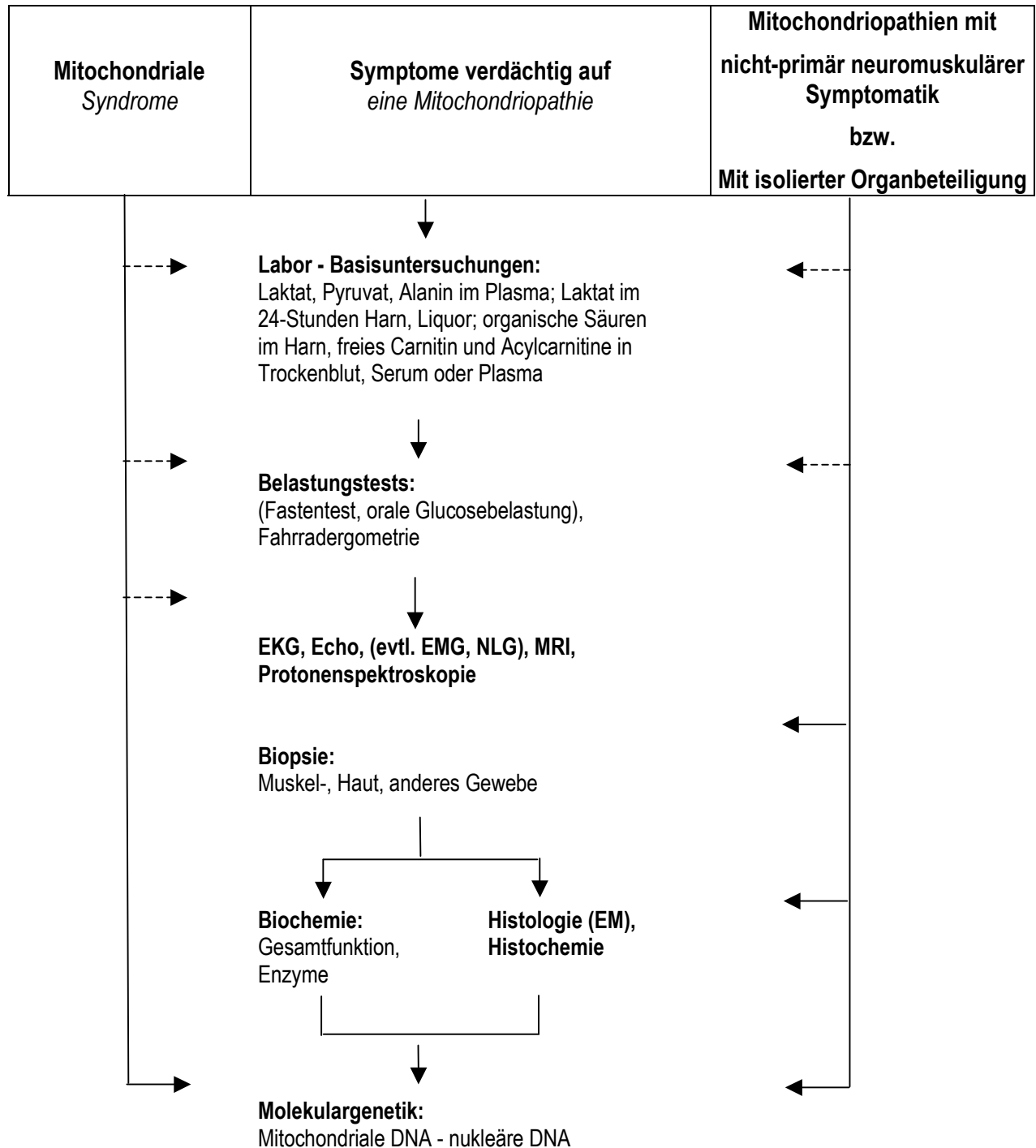
Die Diagnostik von Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter ist ein komplexer Prozess, der nur in erfahrenen speziell dafür eingerichteten Diagnosezentren sinnvoll ist. Die Zusammenschau von Symptomen, Laborbefunden, neurophysiologischen und bildgebenden Daten, histologischen/elektronenmikroskopischen und histochemischen Ergebnissen, sowie biochemischen und molekulargenetischen Untersuchungen ist notwendig. Der Nachweis von Mitochondriopathien sollte auf verschiedenen Ebenen möglich sein. Nach wie vor wird in erster Linie das mitochondrienreiche Muskelgewebe für die Diagnostik bevorzugt. Histologische und histochemische Untersuchungen können die Diagnose einer Mitochondriopathie unterstützen, allerdings sind manche Phänomene wie COX-negative Muskelfasern oder auch Ragged-Red-Fibers unspezifisch oder besonders im Kindesalter häufig fehlend. Bei der biochemischen Analytik sind vielfältig Aspekte zu beachten: Einerseits sollten der rein enzymatischen Untersuchung von Einzelkomponenten des Systems der oxydativen Phosphorylierung funktionelle Untersuchungen (Respirometrie bzw. radiochemische Substratoxidationsmessungen) vorangestellt werden. Damit können auch Störungen in Transportprozessen entdeckt werden. Unbedingt notwendig ist eine komplette biochemische Analytik mit Messung sowohl von Atmungskettenenzymen inklusive der ATP-Synthase und auch PDHC. Bei klinischen Syndromen kann die molekulargenetische Untersuchung direkt zur Diagnose führen. DNA-Diagnostik zur Lokalisierung des Defektes im mitochondrialen oder nuklearen Genom bildet die Basis für eine genetische Beratung. Beim Diagnoseprozess müssen unbedingt verschiedene Aspekte wie sekundäre mitochondriale Veränderungen, Altersabhängigkeit von Enzymaktivitäten, Polymorphismen der mitochondrialen DNA beachtet werden. Nur mit einer standardisierten vernetzten, multidisziplinären Diagnostik ist es möglich, Fehldiagnosen zu vermeiden. Erst kürzlich sind von der amerikanischen Mitochondrial Medicine Society ausführliche Übersichtsarbeiten über die Diagnostik inklusive Methodologie bei Verdacht auf mitochondriale Erkrankungen publiziert worden (Haas RH et al. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008, 94: 16-37; Haas et al. *Pediatr* 2007,120:1326-33)

Nicht jede sogenannte mitochondriale Veränderung ist auf eine primäre mitochondriale Pathologie zurückzuführen. Sowohl biochemische als auch histologisch/histochemische wie auch genetische Befunde können unspezifisch sein! Es ist nicht legitim, aus einem isolierten Befund heraus eine primäre Mitochondriopathie abzuleiten. Zu beachten sind auch sekundäre mitochondriale Veränderungen bei anderen Stoffwechselstörungen (PA, MMA etc.) bzw. bei unspezifischer mitochondrialer Adaptierung, z.B. bei neurogener Muskelatrophie (SMA etc.) (2)

In **Abbildung 2** wird ein vereinfachtes Schema als Diagnosekaskade für Mitochondriopathien angeführt. Ein spezielles **Flussdiagramm** als Hilfsmittel für ein strukturiertes diagnostisches Vorgehen wurde im Rahmen der Leitlinienentwicklung detailliert erarbeitet (**siehe 3.2. und Anhang 1**). Nach der Klassifikation (2.2.) haben wir in der klinischen Ebene drei Einstiegsebenen gewählt. Für den diagnostischen Pfad empfehlen wir jedoch in allen Fällen den im Flussdiagramm angegebenen Weg zu verfolgen.

## Abbildung 2 Vereinfachtes Übersichtsschema zur Diagnostik von Mitochondriopathien

(Für Details und den ausführlichen, im Rahmen der Diagnostik zu verfolgenden Algorithmus siehe ANHANG 1- DIAGNOSEFLUSSDIAGRAMM )



## 3.2. Flussdiagramm

Das Flowchart dient als *Überblick* über alle im Rahmen einer umfassenden Diagnostik als notwendig erachteten Verfahren. Es dient der Strukturierung des diagnostischen Vorgehens und ist damit *Leitlinie* einer systematischen Diagnostik. Die wesentlichen Elemente des Flowchart sind in den einzelnen Kapiteln der LL ausführlich beschrieben. Das Flowchart kann als *graphisches Inhaltsverzeichnis* des diagnostischen Teils der Leitlinien verwendet werden.

## 3.3. Diagnostik von Mitochondriopathien

### 3.3.1. Anamnese

Eine gründliche Anamnese steht am Anfang jeder Diagnostik. Hier sollte speziell auf für Mitochondriopathien wichtige Symptome gefragt werden. Eine Hilfestellung dafür soll der Symptomenfragebogen sein (**siehe Anhang 3**). Wichtig ist auch die Erhebung einer kompletten Familienanamnese. Bei milden Krankheitsverläufen, bei reinen Myopathieformen oder auch erst bei beginnender Symptomatik ist sorgfältig auf die Leistungsanamnese zu achten.

Familienanamnese:

Bei Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung sollte man sich der Familienanamnese und auch der Stammbaumerstellung ausführlichst widmen, da besondere Konstellationen unter Umständen eine invasive Diagnostik überflüssig machen können. Die Heterogenität der mitochondrialen Erkrankungen spiegelt sich auch in den Erbgängen wider, d. h. alle Erbgänge (autosomal-dominant; autosomal-rezessiv; x-chromosomal; maternal) sind möglich. Nach bzw. im Verlauf der Diagnosestellung ist die genetische Beratung durch ein humangenetisches Zentrum (bzw. Fachhumangenetiker/in) vorzunehmen.

**Siehe Anhang 2:** Fragebogen zur Familienanamnese

### 3.3.2. Status und Symptome

Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen weisen vielfältige und unspezifische klinische Symptome auf. Funktionsstörungen sind dabei häufig in den energieabhängigen Organen wie Gehirn (geistige Retardierung, Lethargie, Ataxie, Tetraspastik, Epilepsie), Skelettmuskulatur (muskuläre Hypotonie), Herz (Kardiomyopathie) und Auge (Retinitis pigmentosa, Optikusatrophie) nachweisbar. Ziel ist es, eine gut ausgewählte Patientengruppe der spezifischen morphologischen, biochemischen und molekularen Diagnostik zukommen zu lassen.

Bei den klinischen Untersuchungen sollte ein gründlicher allgemeinpädiatrischer und neurologischer Status erhoben werden. Besonders zu beachten sind: Auffälligkeiten von Metrik (Minderwuchs, Mikrozephalie), Haut (Lipomatose), Haaren (spärliches Kopfhaar, Hypertrichose, Wachstumsstörungen, Hämatome), Augen (Ptosis, Katarakt), Herz (Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen, Klappeninsuffizienz), Lunge (respiratorische Störungen, Infektionen) und Abdomen (Darmmotilität, Lebervergrößerung, Nieren- und Pankreasveränderungen), Lethargie, motorische Retardierung, Muskelhypotonie oder -hypertonie, Belastungsintoleranz, Muskelatrophie, Spastik, Paresen, Ataxie, Dystonie, Tremor etc.

**Standardisierter Fragebogen zur Erhebung von Symptomen bei Verdacht auf Mitochondriopathie (Anhang 3):**

#### a) Ziele des Fragebogens

Dieser Fragebogen wurde im Rahmen der Entwicklung der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von mitochondrialen Krankheiten im Kindesalter entwickelt.

Sofern im Rahmen des diagnostischen Vorgehens bei einem Patienten die Hypothese einer mitochondrialen Erkrankung entstanden ist, sollte zunächst eine systematische Anamnese sowie eine Ex-

ploration von Symptomen und Zeichen (im folgenden als „klinische Präsentationen“ bezeichnet) erfolgen (allgemeiner und Neurostatus), bevor weitere diagnostische Schritte wie z.B. Bildgebung, die Untersuchung von Körperflüssigkeiten oder andere Verfahren zum Einsatz kommen. In diesem Fragebogen sind all jene klinischen Präsentationen aufgeführt, die in einer Expertenbefragung im Rahmen der Entwicklung dieser LL dahingehend beurteilt wurden, dass sie für die Weiterführung spezifischer Diagnostik sprechen.

**Der Fragebogen ist kein diagnostisches Instrument im engeren Sinne**, d.h. er liefert weder eine mitochondriale Diagnose noch quantifiziert er die Wahrscheinlichkeit einer mitochondrialen Diagnose. Dies beruht darauf, dass klinische Präsentationen zwar eine hohe Sensitivität haben (d.h. Patienten mit einer nachgewiesenen mitochondrialen Diagnose haben in der Regel eines oder mehrere der aufgelisteten Merkmale bzw. eine charakteristische Merkmalskombination), die Spezifität ist jedoch gering (d.h. auch sehr viele Patienten mit nicht-mitochondrialen Diagnosen können eines oder mehrere der genannten Merkmale zeigen).

Dieser Fragebogen ist folglich eine Hilfe zur Erhebung, Systematisierung und Evaluation von im Verlauf der Diagnostik mitochondrialer Krankheiten zu erhebenden klinischen Präsentationen. Er ersetzt deshalb weder klinischen Sachverstand, noch weiterführende Diagnostik.

#### **b) Aufbau des Fragebogens:**

Der Fragebogen hat mehrere Komponenten, die in der angegebenen Reihenfolge bearbeitet bzw. verwendet werden sollen:

- Der Fragebogen selbst:  
Hier werden nach Organen bzw. Organsystemen 71 klinische Präsentationen dahingehend beurteilt, ob sie vorhanden, nicht vorhanden oder aber nicht untersucht wurden.
- Auswertung nach Wichtigkeit und Untersuchungsdurchführung:  
Entsprechend Expertenmeinung kann das Vorhandensein der verschiedenen klinischen Präsentationen unterschiedlich wichtig für die Entscheidung zu weiterem Vorgehen sein. Deshalb werden die im Fragebogen aufgelisteten Präsentationen in wichtige und sehr wichtige Präsentationen unterschieden. Es sollen sowohl die beim Patienten vorhandenen als auch die nicht untersuchten Präsentationen ausgewertet werden. Insbesondere die Art und Anzahl nicht untersuchter Präsentationen kann Hinweise auf noch zu erfassende Merkmale bzw. den Grad der Vollständigkeit geben.
- Auswertung nach Syndromen:  
Die bei der Erhebung festgestellten klinischen Präsentationen können abschließend mit jenen Präsentationen verglichen werden, die für verschiedene mitochondriale Syndrome charakteristisch sind. Auch hier ist zu beachten, dass aufgrund der mangelnden Spezifität der Präsentationen aus dem Vorliegen eines Präsentations-musters nicht auf das Vorliegen eines Syndroms geschlossen werden darf. Die Syndromtabelle ist als heuristische Strukturierungshilfe zum weiteren Vorgehen zu verstehen, nicht als diagnostischer Algorithmus.

#### **c) Entwicklung des Fragebogens:**

Die Entwicklung des Fragebogens erfolgte in 4 Schritten.

1. Schritt: Sammlung der im Rahmen der Diagnostik mitochondrialer Krankheiten zu untersuchenden klinischen Präsentationen durch die Mitglieder der LL-Gruppe.

2. Schritt: Versendung der Liste der klinischen Präsentationen an alle Mitglieder der Leitliniengruppe sowie an externe Experten \*. Jede klinische Präsentation sollte auf einer Skala von 1 bis 4 (auf keinen Fall=1, eher NEIN=2, eher JA=3, auf jeden Fall=4) dahingehend beurteilt werden, ob ihr Vorliegen eine weiterführende Diagnostik nahe legt. Außerdem wurden alle Teilnehmer gebeten, die Liste der klinischen Präsentationen gegebenenfalls zu ergänzen.

3. Schritt: Alle klinischen Präsentationen, die in Schritt 2 von allen Teilnehmern die Beurteilung 1 (auf keinen Fall) erhalten hatten wurden von der Liste entfernt. Ergänzt wurden alle zusätzlich genannten Präsentationen.

4. Schritt: In einer zweiten Aussendung erfolgte die erneute Bewertung von insgesamt 80 Präsentationen auf der Skala von 1 bis 4.

5. Schritt: Für jede Präsentation wurde das arithmetische Mittel der Beurteilungen gebildet. Aufgrund niedriger Bewertungen in Kombination inhaltlicher Überlegungen wurden 8 Präsentationen aus der Liste gestrichen (verzögerte motorische Entwicklung, Fatigue, Schlafapnoe, Thrombozytose, Depression, Strabismus, Makrozephalie, Herzrhythmusstörungen). Die ursprünglich getrennt erfassten Präsentationen „Diabetes mellitus beim Indexpatient“ und „Diabetes mellitus maternale Vererbung“ wurden zusammengefasst. Der vorliegende Fragebogen erfasst somit insgesamt 71 klinische Präsentationen.

\* Wir danken folgenden Kolleginnen und Kollegen für die Mitarbeit bei der Entwicklung des Fragebogens:

Prof. Boltshauser (Zürich), Prof. G.F. Hoffmann (Heidelberg), Prof. Korinthenberg (Freiburg), Prof. Krägeloh-Mann (Tübingen), Dr. M. Lindner (Heidelberg), Dr. Marquart (Oldenburg), Prof. Mayatepek (Düsseldorf), Prof. Rating (Heidelberg), PD Dr. Skladal (Innsbruck), PD Dr. Dr. Zschocke (Heidelberg)

### 3.3.3. Basisuntersuchungen in Körperflüssigkeiten

Die Basisdiagnostik dient dem frühzeitigen Erfassen von für mitochondriale Erkrankungen typischen Laborveränderungen (z.B. Laktatazidose) bzw. dem frühen Ausschluss anderer Erkrankungen. Methodik und Wertigkeit der Laboranalytik bei Mitochondriopathien sind in einer Übersichtsarbeit der Mitochondrial Disease Society ausführlich publiziert worden (Haas RH et al. Molecular Genetics and Metabolism 2008, 94: 16-37). **Blut:**

- Blutbild, Leber-, Nierenparameter, Elektrolyte, Glucose, Kreatinkinase, Laktat, Pyruvat, Aminosäuren (Alanin), Säure-Basen-Haushalt
- Zum Ausschluss häufiger Differentialdiagnosen ( $\beta$ -Oxidationsdefekte, Organazidurien):
  - Acylcarnitine (TMS)
  - CDG-Diagnostik

**Urin:**

- Urinschnellanalyse (Stix)
- Organische Säuren

**Liquor:**

- Laktat, Protein, Glukose, ggf. Alanin, Zellzahl/-differenzierung
- Eiweißdifferenzierung/oligoklonale Banden

### 3.3.4 Bildgebende und magnetresonanztomographische zerebrale Diagnostik (MRI / MRS)

#### 3.3.4.1. Allgemeines

Zur weiterführenden Diagnostik bei V.a. oder gesicherter Mitochondriopathie im Kindesalter nimmt die zerebrale nichtinvasive Bildgebung eine zentrale Rolle ein. Die bildgebende Untersuchungsmethode der 1. Wahl ist die **Magnetresonanztomografie** (MRT), die im Kindesalter der weniger sensitiven und strahlenbelastenden Computertomografie eindeutig vorzuziehen ist. Die MRT kann sensitiv fokale Schädigungen infolge der gestörten ATP-Synthese abbilden, die auch in ihrer Dynamik anhand bestimmter radiologischer Kriterien v.a. bei Einbeziehung der neueren MR-Diffusionstechnik gut charakterisiert werden können. Das Schädigungsmuster kann dabei Hinweise auf bestimmte Krankheitssyndrome geben, wobei ähnlich zur klinischen und biochemischen Heterogenität auch das radiologische Er-



scheinungsbild äußerst vielfältig ist. Neben fokalen Schädigungen sind assoziierte oder reine Atrophien relativ häufig. Ergänzend zur MRT bieten einige Spezialzentren die MR-**Protonenspektroskopie** (<sup>1</sup>H-MRS) oder noch im Entwicklungsstadium die Phosphorspektroskopie an, die ebenfalls nichtinvasive metabolische Untersuchungen bestimmter Gehirnregionen erlauben, v.a. den Nachweis pathologisch erhöhter zerebraler Laktatkonzentrationen. Bei entsprechender Geräteausstattung ist die Kombination der strukturellen und biochemischen zerebralen MR-Untersuchung in einem Untersuchungsgang möglich. Hiermit können wertvolle differenzialdiagnostische Hinweise - insbesondere zur Abgrenzung alter hypoxischer Läsionen) - erhalten werden sowie quantifizierbare Verlaufsparemeter über die Schwere und das cerebrale Befallsmuster bereits bekannter Mitochondriopathien, die auch für das Therapiemonitoring bei experimentellen Therapieansätzen genutzt werden können (Krägeloh-Mann et al). Zur maximalen Ausschöpfung dieser diagnostischen Information sind optimierte Untersuchungsprotokolle und standardisierte Auswertungen, insbesondere der MRS empfehlenswert. Die Indikation zur bildgebenden Diagnostik ist bei enzephalopathischen Prozessen immer gegeben, wobei die Frage der Notwendigkeit ergänzender <sup>1</sup>H-MRS auch von Experten unterschiedlich bewertet wird und insgesamt stärker von der individuellen Symptomatik und zuvor erhobenen Laborergebnissen abhängt. Ebenso kann die zerebrale MRT und <sup>1</sup>H-MRS auch bei Mitochondriopathien ohne Vorliegen von enzephalopathischen Zeichen sinnvoll sein, um subklinische zerebrale Beteiligungen zu erfassen.

### 3.3.4.2. Empfehlungen zur Untersuchungsdurchführung

Bei Kleinkindern und Säuglingen wird zur Gewährung einer bewegungsfreien Untersuchung in der Regel eine Sedierung bzw. Narkose erforderlich sein, da die Dauer meist mindestens 1 Stunde beträgt. Daher empfiehlt sich bei entsprechender Verdachtsdiagnose die Untersuchungsdurchführung an einem Zentrum, das eine kombinierte MRT/MRS anbietet.

Prinzipiell ist eine Untersuchung zeitnah zum Auftreten enzephalopathischer Zeichen zu empfehlen zur Erhöhung der diagnostischen Aussage aufgrund der bekannten Dynamik sowohl der MRT als auch <sup>1</sup>H-MRS-Befunde.

Die zerebrale Phosphorspektroskopie wäre zum direkten Nachweis des Phosphorylierungspotentials in Ruhe und während neuronaler Aktivierung zum Nachweis einer zerebralen Atmungskettenstörung ein besonders geeignetes Verfahren. Es liegen ermutigende, aber nur vereinzelte Fallberichte bei Mitochondriopathien vor, so dass derzeit keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden kann.

#### Protokollempfehlung:

- T2 und T1 gewichtete axiale Sequenzen. Wichtig: Erfassung der gesamten Medulla oblongata
- MR-Diffusion, inklusive diffusionsgewichteter Bilder und quantitativer Diffusivitätskarten. (Optional: fraktionelle Anisotropiekarten)
- Laktatsensitive <sup>1</sup>H-MRS in Läsionen (Chance für Laktatnachweis ist bei Läsionen mit reduzierter Diffusivität am höchsten!) und grauer Substanz (Kortex oder bei V.a. Leigh Putamen). Messaufwand ca. 10-15 Minuten pro Region.

#### Technische Anmerkungen zum Laktatnachweis mit <sup>1</sup>H-MRS:

PRESS oder STEAM als Einzelvoxel oder spektroskopische Bildgebung.  $TR \geq 1,5 \text{ sec}$ ,  $TE = 144 \text{ ms}$  zum sicheren Laktatnachweis (Signalinversion, cave Alanin, Aminosäuren),  $TE = 30-35 \text{ ms}$  erzielt bei guter Spektrenqualität (niedrige Linienbreite, zumindest Auflösung des Laktatdoppelpeaks bei 1,33 ppm) höheres Signal zu Rausch-Verhältnis [S/R] und erlaubt den Nachweis weiterer Metabolite. Kritisch: Laktattrennung von Lipiden.

PRESS ist STEAM bezüglich S/R überlegen und robuster gegen ungünstige Parametereinstellung (TM-Abhängigkeit der J-Modulation kann zu Signalverlust bei  $TE = 144 \text{ ms}$  führen).

<sup>1</sup>H-MRS ist kein sensitives Nachweisverfahren aufgrund des limitierten S/R unter klinischen Untersuchungsbedingungen. Metabolite werden ab ca. 1mmol/l Konzentration in relativ großen Volumeneinheiten (ca.3-8ml) nachweisbar, wozu üblicherweise 128 Messwiederholung eingesetzt werden. Daraus folgt:

Großflächige, starke Laktatkonzentrationserhöhungen können verlässlich nachgewiesen werden. Auf kleinere Läsionen beschränkte oder schwache Laktaterhöhungen können sich dem Nachweis entziehen.

### 3.3.4.3. Morphologische Befunde bei Mitochondriopathien im Kindesalter

Analog zum heterogenen klinischen Phänotyp ist das radiologische Erscheinungsbild hoch variabel, so dass auch hier die Regel gilt, dass fast jede Hirnregion betroffen sein kann und auch ein Normalbefund das Vorliegen einer Mitochondriopathie nicht ausschließt. Dennoch gibt es bestimmte Schädigungsmuster, die diagnostisch wegweisend sind im Sinne einer nicht mitochondriopathischen (z.B. hypoxisch-ischämischen) oder eben mitochondriopathischen Genese. Darüber hinaus gibt es Prädilektionsmuster, die eine diagnostische Subspezifizierung zu bestimmten mitochondrialen Syndromen, wie dem Leigh-Syndrom, MELAS oder KSS unterstützen.

Häufige radiologische Befunde bei mitochondrialer Erkrankungen sind

- 1. Befall der grauen Substanz, v. a. der tiefen Kerne
- 2. Mischform mit Befall weißer und grauer Substanz
- 3. Befall der weißen Substanz (in Abgrenzung zu klassischen Leukodystrophien)
- 4. Atrophie

Wie bei anderen metabolischen Erkrankungen ist ein bilateraler, oft symmetrischer Befall charakteristisch. Ausnahme: einseitige Infarkte bei MELAS. Die im CT als typisch beschriebenen Verkalkungen sind MR-tomographisch nicht sicher zu erfassen, stellen aber keine hinreichende Indikation zur zusätzlichen Durchführung einer CT, gerade im Kindesalter dar. Anlagevarianten können mit Mitochondriopathien assoziiert sein, v.a. die zerebelläre Hypoplasie und ein Balkenmangel, letzterer v. a. bei Pyruvatdehydrogenasemangel beschrieben.

Der häufigste, aber unspezifische spektroskopische Befund ist die Reduktion von N-Azetyl-aspartat (Resonanz bei 2,0 ppm) als Hinweis auf neuronale Schädigung. Charakteristisch ist der Nachweis von erhöhtem Laktat (Doublett bei 1,33 ppm, s.o.). Eine erhöhte Laktatkonzentration zeigt den fokal oder global gestörten Hirnstoffwechsel an, ist aber für sich genommen im Akutstadium nicht pathognomonisch für eine mitochondriale Erkrankung, jedoch ein bleibender Laktatpeak im chronischen Stadium. Differenzialdiagnostisch müssen ischämische, hypoxische, entzündliche und andere metabolische Schädigungen ausgeschlossen werden. Differenzialdiagnostisch hilfreich ist die Betrachtung des Ausmaßes der Laktatkonzentration in Bezug auf das gesamte Metabolitenprofil, gelegentlich sind Verlaufuntersuchungen erforderlich. Besonders diagnosestützend ist der Nachweis pathologischer Laktaterhöhungen in morphologisch nicht veränderten Hirnregionen. In Einzelfällen sind massive Pyruvat-, bzw. Succinaterhöhungen spektroskopisch nachweisbar als Hinweis auf die spezifische Schädigung.

### 3.3.4.4. Auswahl typischer Befundmuster bei Syndromen

#### **Leigh-Syndrom**

- bilaterale Striatumnekrose (nicht obligat, sehr selten bei *SURF1* Mutation)
- infratentorielle Läsionen (periaquäduktales Grau, Tektum, Nucleus dentatus, Nucleus subthalamicus – v.a. bei *SURF1*)
- bilaterale Pallidumläsionen
- Leukoenzephalopathie (selten auch isoliert)
- Laktaterhöhung in Läsionen (in frischen zytotoxischen Läsionen obligat, und oft jahrelang persistierend)

#### **MELAS**

- Fokale oder multifokale, kortikal/subkortikale Infarktartige Läsionen (frühe Erhöhung der Diffusivität), im allgemeinen nicht den Gefäßversorgungsgebieten entsprechend
  - Kombiniertes Befall weißer und grauer Substanz (Basalganglien)
  - Atrophie (zerebral und zerebellär)
  - Protrahierter Laktatnachweis in Läsionen, aber auch nicht betroffenen Regionen

- Selten: kortikal laminäre Nekrose, Blutungen

### KSS

- Bilaterale Marklagerhyperintensitäten (auch zerebellär)
- Bilaterale Thalamusläsionen (Substantia nigra, Globus pallidus)
- Variable Laktaterhöhung

### Referenzen

1. Argov Z, Arnold DL. MR spectroscopy and imaging in metabolic myopathies. *Neurol Clin* 2000, 18: 35-52
2. Barkovich Aj et al. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR* 1993, 4 : 1119-37
3. Castillo et al. MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. *AJNR* 1995, 16: 233-239
4. Chu BC et al. MRI of the brain of the Kearns-Sayre syndrome: report of four cases and a review. *Neuroradiology* 1999, 41: 759-764
5. Farina et al. MR findings in Leigh Syndrome with COX deficiency and SURF-1 mutations. *AJNR* 2002, 23: 1095-1100
6. Gire C et al. Clinical features and neuroradiological findings of mitochondrial pathology in six neonates. *Childs Nerv Syst* 2002, 18: 621-8
7. Jiang YW et al. Neuropathologic and clinical features in eight Chinese patients with Leigh disease. *J Child Neurology* 2002, 17 : 450-452
8. Jackson MJ et al. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain* 1995, 118: 339-357
9. Kang PB et al. Infantile leukoencephalopathy owing to mitochondrial enzyme dysfunction. *J Child Neurol* 2002, 17: 421-428
10. Kapeller P, et al. Magnetic resonance imaging and spectroscopy of progressive cerebral involvement in Kearns Sayre Syndrome. *J Neurol Sci* 1996, 135: 126-130
11. Kim IO et al. Mitochondrial myopathy-encephalopathy-lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: CT and MR findings in seven children. *AJR* 1996, 166: 641-645
12. Lin DD et al., Proton MR spectroscopy in the diagnostic evaluation of suspected mitochondrial disease. *AJNR* 2003, 24 : 33-41
13. Lincke et al. Cerebellar hypoplasia in respiratory chain dysfunction. *Neuropediatrics* 1996, 27:216-218
14. Matthews PM, Taivassalo T Applications of magnetic resonance spectroscopy to diagnosis and monitoring of mitochondrial disease. *Ital J Neurol Sci* 1997, 18: 341-351
15. Moroni I et al. Cerebral white matter involvement in children with mitochondrial encephalopathies. *Neuropediatrics* 2002, 33: 79-85
16. Munoz et al. Mitochondrial diseases in children : neuroradiological and clinical features in 17 patients. *Neuroradiology* 1999, 41: 920-8
17. Oppenheim C et al. Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 69: 248-250
18. Rahman S et al. A SURF1 gene mutation presenting as isolated leukodystrophy. *Ann Neurol* 2001, 49 : 797-800
19. Rango M et al. Brain activation in normal subjects and in patients affected by mitochondrial disease without clinical central nervous system involvement: a phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001, 21: 85-91
20. Savoirdi M et al. MRI in Leigh syndrome with SURF1 mutation. *Ann Neurol* 2002, 51 : 797-800
21. Sciacco M et al. Retrospective study of a large population patients with mitochondrial disorders: clinical, morphological and molecular genetic evaluation. *J Neurol* 2001, 248: 778-88
22. Valanne L et al. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR* 1998, 19: 369-377
23. Wilichowski E et al. Quantitative proton spectroscopy of cerebral metabolic disturbances in patients with MELAS. *Neuropediatrics* 1999, 30: 256-63
24. Zand DJ et al. In Vivo Pyruvate detected by MR Spectroscopy in Neonatal Pyruvate Dehydrogenase Deficiency. *AJNR* 2003, 24: 1471-74
25. Krägeloh-Mann I, Grodd W, Niemann G, Ruitenbeek W. Assessment and therapy – monitoring of Leigh disease by MR imaging and proton spectroscopy. *Pediatr Neurol* 1992, 8: 60-64
26. Krägeloh-Mann I, Grodd W, Schöning M, Marquard K, Nägele Th, Ruitenbeek W. Elevated basal ganglia lactate assessed in vivo 1H-MRS in Leigh disease with mitochondrial enzyme deficiency. *Developmental Medicine and Child Neurology* 1993, 35: 769-76
27. Haas RH et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008, 94:16-37
28. Haas RH et al. Mitochondrial disease : a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics* 2007, 120:1326-33

### 3.3.5. Erweiterte Diagnostik

Durch die erweiterte Diagnostik sollen neben einer Beteiligung des neuromuskulären Systems die Beteiligung anderer Organsysteme erfasst werden, bzw. andere Krankheitsbilder, die eine Enzephalomyo-

pathie verursachen können, ausgeschlossen werden. Diese Untersuchungen sollen nicht grundsätzlich, sondern nach klinischem Verdacht durchgeführt werden.  
Bei ZNS Mitbeteiligung ist eine neuropsychologische Testung sinnvoll.

### 3.3.5.1 Apparative Diagnostik

- Ergometrie: Fahrrad- (siehe 3.35.2 b) o. Laufbandergometrie  
Anaerober Schwellenwert, Leistungsintoleranz?
- Elektrokardiogramm: Hypertrophiezeichen, Herzrhythmusstörungen ?
- Echokardiographie: Herzinsuffizienz, Hypertrophie ?
- Ultraschall Abdomen:
  - Leber: Konsistenz, Größe ?
  - Darmmotilität
- EEG: epilepsietypische Potentiale ?
- Elektrophysiologie (EMG\*, NLG\*, AEP, VEP, SEP etc.): z.B. Beteiligung des PNS ?
- Audiometrie: z.B. Innenohrschwerhörigkeit ?
- Ophthalmologische Untersuchung mit Sehtest und Fundoskopie: Visusverlust, Augenmotilitätseinschränkung, Retinopathie, Retinitis pigmentosa, Katarakt, Ptose  
Einschränkung der Vitalkapazität?
- Lungenfunktion:

\* Der Stellenwert von EMG und NLG werden in der Folge noch spezieller erläutert.

### 3.3.5.2. Belastungstests

#### a) Biochemische Tests:

*Orale Glukosebelastung:* 1,75 g/kgKG Glukose, Blutabnahme nach 0, 15, 30, 45, 60, 120, 180 min.  
Abnahme von Glukose, Laktat, Pyruvat,  $\beta$ -Hydroxybuttersäure ( $\beta$ -OHB), Azetoazetat (AA) .

*i.v. Pyruvat-Belastung:* 500 mg/kgKG Pyruvat i.v.

*i.v. Alaninbelastung:* 300 mg/kgKG i.v. Messung von Glukose, Laktat, Alanin

*Bestimmung im Nüchtern (Fasten-) und postprandialen Zustand (1 Stunde postprandial):*

Laktat/Pyruvat (L/P) und  $\beta$ -OHB/AA-Ratio

L/P > 25 und  $\beta$ -OHB/AA-Ratio > 3,5 V.a. -Atmungskettendefekt

L/P-Ratio  $\leq$  10 – V.a. PDHC-Defekt

Hohe L/P-, normale  $\beta$ -OHB/AA-Ratio: Zitratzyklusdefekt und Pyruvatcarboxylasedefekt ?

Fraglich: L/P-Ratio im Liquor

#### b) Fahrradergometrie:

Voraussetzung kindgerechte Adaptierung: Niedriger Minimalwiderstand, geringere Breite, entsprechende Sitzhöhe, geringere Länge der Tretkurbel, angestrebt wird die Ausbelastung.

Steigerung in Stufen, jeweils mindestens zwei Minuten. Gesamtdauer der Untersuchung 6-12 Minuten.

Beginn mit einem halben Watt/kgKG und alle zwei Minuten Steigerung um ein halbes Watt/kg/KG. Abbruchkriterien: Erschöpfung des Kindes, Herzfrequenz größer 185/min.

*Beurteilung:*

Max. Sauerstoffaufnahme,  $VO_2$ max (Spiroergometrie)

Watt/kg Körpergewicht

Anaerobe Schwelle (Watt oder  $O_2$ -Aufnahme)

Normalwert ca. 3-4 Watt/kgKG

PWC 170= Physical working capacity 170

Leistung in Watt bei einer Herzfrequenz von 170 Schlägen/min.

Bei allen Kindern, bei denen eine Ausbelastung nicht möglich war.

### 3.3.5.3. Labor

- *Blut*
  - Hormonkonstellationen z.B. bei Kleinwuchs, Pubertas tarda, Hypoparathyreoidismus, Hypothyreose etc.
  - Vitamine (Thiamin etc.), Spurenelemente (Cu, Fe, Zn etc.)
  - Knochenmarksausstrich bei Verdacht auf Panzytopenie
  - Autoimmundiagnostik z.B. Polymyositis
- *Liquor*
  - Neurotransmitter z.B. Neurotransmitterstörungen
- *Urin*
  - Eiweißdifferenzierung: z.B. Tubulopathie

### 3.3.5.4. Stellenwert von elektrophysiologischen Untersuchungen (EMG und NLG)

#### EMG

Die Elektromyographie ist nicht wegweisend bei der Diagnostik von Mitochondriopathien und wird im Kindesalter bei dieser Fragestellung selten angewandt. Systematische Untersuchungen im Kindesalter liegen nicht vor. Publierte Daten stammen überwiegend aus Fallbeschreibungen bzw. von Patienten mit progressiver externer Ophthalmoplegie. Folgende Punkte sind als wesentlich anzusehen:

- a) insgesamt große Variabilität der Befunde
- b) pathologischer EMG-Befund nicht zwingend
- c) unterschiedliche EMG-Befunde je nach untersuchtem Muskel
- d) sowohl normale als auch myopathische und neurogene Veränderungen sind möglich
- e) Sensitivität des EMGs bei kindlichen mitochondrialen Enzephalomyopathien ist eher gering, obwohl sich im Einzelfall deutliche Befunde erheben lassen.

#### NLG

##### **Motorische Neurographie**

Vergleichbar mit der Elektromyographie finden sich keine systematischen Untersuchungen zur motorischen Neurographie im Kindesalter. Es finden sich allerdings Patienten mit sowohl axonaler als auch demyelinisierender Schädigung im Rahmen mitochondrialer Erkrankungen. Mitochondriale Erkrankungen sind somit Teil der Differenzialdiagnose der Polyneuropathie im Kindesalter, wobei selbstverständlich altersadaptierte Normwerte Verwendung finden müssen.

Obwohl keine prospektiven Untersuchungen vorliegen, sollte überlegt werden, inwieweit ein Standardmonitoring insbesondere auch in der Verlaufsuntersuchung sinnvoll wäre. Ein Vorschlag wäre in Analogie zu anderen Erkrankungen im Minimum einen Nerv der oberen Extremität (z.B. N. medianus) und der unteren Extremität (am besten N. peroneus) zu untersuchen. Die Erfassung von F-Wellen dürfte keine wesentliche zusätzliche Information bringen.

##### **Sensible Neurographie**

Insgesamt ist, zumindest soweit die Daten bei progressiver externer Ophthalmoplegie dies zeigen, die sensible Neurographie sensitiver als die motorische. Allerdings muss insbesondere im frühen Säuglingsalter mit nicht unerheblichen technischen Problemen gerechnet werden.

Ein Vorschlag für ein Minimalmonitoring wäre:

- a) N. medianus
- b) N. suralis oder sensibler N. peroneus

### **Vorhandene Daten zur Neurographie**

Es gibt keine größere Untersuchung zur Häufigkeit neurographischer Auffälligkeiten bei mitochondrialen Erkrankungen im Kindesalter. Es wird lediglich kasuistisch immer wieder eine Verlangsamung bzw. ein Verlust des SNAPs erwähnt.

## **3.3.6. Muskelbiopsie, Histologie und Biochemie**

### **Auswahl des Gewebes und Asservierung der entnommenen Proben:**

*Der Auswahl des biopsierten Gewebes kommt eine zentrale Bedeutung beim Nachweis von Atmungskettendefekten zu: wenn immer möglich sollte das klinisch betroffene Gewebe (Gewebespezifität der Atmungskettenenzyme) gewählt und in ihm eine morphologische und biochemische Diagnostik durchgeführt werden !*

### **3.3.6.1. Muskelbiopsie**

#### **3.3.6.1.1. Auswahl nach klinisch führenden Organsystemen**

##### **Neuromuskuläre Symptome: Muskelbiopsie**

Nach Möglichkeit sollte von allen Biopsien Material sowohl für die lichtmikroskopische, ultrastrukturelle als auch die weiterführende biochemische und molekulargenetische Diagnostik gewonnen werden. Die Durchführung der Muskelbiopsie sollte nach Rücksprache mit den befundenden Labors unter Beachtung der von ihnen geforderten Bedingungen erfolgen und muss abgesprochen sein ! Zu beachten sind vor allem: Entnahmestelle (z.B. M. vastus lateralis), geeignetes Narkosemittel (v.a. bei Lokalanästhesie), benötigte Menge an reinem Muskelgewebe (abhängig vom Labor und den beabsichtigten Analysen: 25 – 500 mg; mind. Reiskorn bis Kaffeebohne reines Muskelgewebe; der größere Anteil hiervon wird für die biochemischen Untersuchungen benötigt).

- **Auswahl der Biopsiestelle:**

Bei Verdacht auf eine diffuse mitochondriale Funktionsstörung sollte die Auswahl der Biopsiestelle aufgrund der günstigsten technischen Bedingungen des Analyselabors gewählt werden.

Bei Erkrankungen hingegen, bei welchen Einzelfaserveränderungen gesucht werden (wie z.B. die progressive externe Ophthalmoplegie), sollte versucht werden, aufgrund klinischer Kriterien (Myalgien, Schwäche) einen möglichst betroffenen Muskel zu finden. Bildgebende Verfahren tragen wenig zur Auswahl der Biopsiestelle bei.

- **Entnahmetechnik:**

Grundsätzlich kommt eine Entnahme durch Nadelbiopsie und offene Biopsie in Betracht. Jedes Zentrum hat eine eigene Präferenz zum jeweiligen Verfahren. Wegen der relativ großen Gewebemenge scheint allerdings eine offene Biopsie häufig günstiger zu sein.

- **Asservierung von Muskel für Histologie, Elektronenmikroskopie:**

Das Material sollte für einen späteren Versand

- für die elektronenmikroskopische Diagnostik für 2-3 Stunden bei 4 Grad Celsius in 6,25 % Glutaraldehyd gebracht, sowie anschließend dreimal jeweils für 1 Stunde in 6,84 % Saccharose gewaschen werden.
- für die histologische Diagnostik in flüssigen Stickstoff gefroren werden.

- **Asservierung von Muskel für biochemische Untersuchungen:**

Material ausschließlich für die Messung der Enzyme der Atmungskette und der PDHC muss sofort nach Entnahme nativ, am besten in flüssigem N<sub>2</sub> tiefgefroren werden (Cryoröhrchen) und im Anschluss in Stickstoff oder alternativ bei -80°C bis zum Versand zwischengelagert werden.

Sofern zusätzlich funktionelle Untersuchungen (vgl. unten II.2.1) durchgeführt werden sollen, Muskelbiopsat nativ umgehend unter Wassereis-Kühlung und ggf. in speziellem Versandpuffer an das Analysenlabor weiterleiten.

Wenn logistisch möglich, ist es wünschenswert, gleichzeitig eine Myoblasten- und Fibroblastenkultur anzulegen.

**Andere Biopsiestellen: Leber, Herzmuskel, Niere**

Vorabprache mit Untersuchungslabor, das über Referenzwerte und Erfahrung verfügen muss ! Asservierung in flüssigem N<sub>2</sub> nativ.

**Weiteres Gewebe: Fibroblasten, Leukozyten**

Defekte können z.T. auch in Fibroblasten und Leukozyten exprimiert sein, daher sollten insbesondere Fibroblasten im Zuge einer Muskelbiopsie immer angelegt werden! Kulturbedingungen: Zusatz von 200 µM Uridin, 2,5 mM Pyruvat.

**Nicht zu biopsierendes Gewebe: ZNS, Augenmuskel, Gehör-, Sehnerv, Pankreas, etc.**

Zum Teil ist der Defekt auch in anderen Geweben (z.B. Muskel, Fibroblasten) nachweisbar. In einigen Fällen (z.B. CPEO, LHON, Pearson Syndrom, Diabetes) kann primär ein direkter molekulargenetischer Nachweis erfolgreich sein (CAVE: Gewebsspezifität auch bei Mutationen der mitochondrialen DNA!).

### **3.3.6.1.2. Auswahl zu asservierender Proben post mortem**

Prinzipiell gelten post mortem bei Verdacht auf eine Mitochondriopathie dieselben Prinzipien bei der Wahl der zu asservierenden Proben: Klinisch betroffenes Gewebe muss, wenn möglich, für eine spätere Diagnostik gewonnen werden. Entnahme innerhalb von möglichst 1-2 h post mortem und Asservierung wie oben beschrieben. Auch hier gilt: in jedem Fall sollte eine Hautbiopsie entnommen und eine Fibroblastenkultur angelegt werden !

### **3.3.6.1.3. Probenversand, Präanalytik**

Für alle Gewebeproben und angezüchteten Zellen gilt, dass das Labor vorab vom Versand informiert werden sollte. Die Interpretierbarkeit der erhaltenen Ergebnisse hängt insbesondere bei den biochemischen Untersuchungen entscheidend davon ab, ob die analysierten Proben entsprechend der skizzierten Anforderungen gewonnen, gelagert und versandt wurden (lückenlose Kühlkette !). Siehe **Tabelle 3** Zur abschließenden Interpretation der Analyseergebnisse im klinischen Kontext sollte eine Zusammenfassung der klinischen und klinisch-chemischen Befunde an das biochemische Labor geschickt werden.

**Tabelle 3** Entnahme und Versandbedingungen von Gewebebiopsien

Material	geplante Untersuchung	Behandlung nach Entnahme	Lagerung	Versand	möglicher Zeitrahmen Versand
Muskel	Biochemie mit funktionellen Untersuchungen	kühlen, aber Material nicht gefrieren 0-4 Grad, spezieller Versandpuffer	-	auf Wassereis gekühlt	wenige Stunden
Muskel	Biochemie ohne funktionelle Untersuchungen	sofort schockgefrieren in N <sub>2</sub>	Stickstoff; Zwischenlagerung in Stickstoff unbegrenzt bzw. -80 Grad	auf Trockeneis	bis Folgetag (abhängig von Menge Trockeneis)
Muskel	Histologie	1) kühlen, aber nicht gefrieren <u>oder:</u> 2) ein Stück gefrieren in N <sub>2</sub> + ggf. ein Stück ungefroren in Glutaraldehyd	- unbegrenzt in N <sub>2</sub>	sofort  zeitversetzt möglich	Stunden
	Anlage einer Myoblastenkultur	steril in spezielles Nährmedium	-	normaler Postweg	1-2 Tage
andere Gewebe (zB Leber, Herz, Niere)	Biochemie evtl. Histologie	sofort schockgefrieren in N <sub>2</sub>	Stickstoff; Zwischenlagerung in Stickstoff unbegrenzt bzw. -80 Grad	auf Trockeneis	bis Folgetag (abhängig von Menge Trockeneis)
Hautstanze	Anlage einer Fibroblastenkultur	steril in Nährmedium, nicht gefrieren notfalls auch sterile 0.9% NaCl	- (evtl. einige Tage)	ungekühlt	möglichst Folgetag
Fibroblasten	Biochemie, Genetik	Kulturflasche mit konfluierenden Fibroblasten		komplett gefüllt mit Nährmedium, ungekühlt	1-2 Tage
EDTA-Blut (je nach Alter 2-5 ml)	Genetik an Leukozyten-DNA	EDTA-Monovetten, nicht gefrieren		normaler Postweg, ungekühlt	1-2 Tage



## 3.3.6.2. Diagnostik an Gewebeproben

### 3.3.6.2.1. Histologie

#### • Lichtmikroskopie

Nach Möglichkeit sollten alle Biopsien lichtmikroskopisch untersucht werden. Hierdurch sollen zum einen Veränderungen erfasst werden, die auf eine mitochondriale Myopathie hinweisen, zum anderen aber auch andere Erkrankungen, die evtl. zu sekundärer Pathologie der Mitochondrien führen ausgeschlossen werden. Zudem muss beurteilt werden, in welchem Maß ein lipomatös-myosklerotischer Umbau stattgefunden hat und ob artifizielle Veränderungen vorliegen. Alle Biopsien sollten im Minimum mit folgenden Färbungen untersucht werden:

HE, van Gieson, Trichrom

Succinatdehydrogenase

Cytochrom-c-Oxidase-Reaktion

Fettfärbung (Sudan-Schwarz, Oilred-O)

#### **Beurteilungskriterien Lichtmikroskopie**

Hinweise auf eine mitochondriale Erkrankung sind:

- Ragged red fibers
- Diffuse Mitochondrienproliferation
- Fokale, subsarkolemmale Mitochondrienproliferation
- Veränderung in der enzymhistochemische Darstellung der COX

Einzelne Fasernekrosen stellen zwar bei mitochondrialen Erkrankungen einen seltenen Befund dar, schließen diese allerdings nicht aus.

Definitionsgemäß werden als "Ragged red fibers" Fasern mit vermehrter Rotfärbung in der Trichrom-Färbung und zerissenem Aussehen bezeichnet. In Einzelfällen stellen sich diese Veränderungen allerdings erheblich deutlicher in der Succinatdehydrogenase-Reaktion, NADH-Tetrazolium-Reduktase-Reaktion und der Fettfärbung dar. Diese Fasern sind nicht spezifisch für Mitochondriopathien, so wurden auch z.B. bei Einschlusskörper-Myositis "Ragged red fibers" beschrieben.

Eine diffuse Mitochondrienproliferation stellt sich überwiegend in der Succinatdehydrogenaseraktion und der NADH-Reduktase-Reaktion dar. Eine diffuse Mitochondrienproliferation ist ein ätiologisch unspezifischer Hinweis auf eine Funktionsstörung der Mitochondrien.

#### **Veränderungen der COX**

Grundsätzlich lassen sich einige wenige Muster unterscheiden, die in begrenztem Rahmen auch differentialdiagnostische Schlüsse erlauben:

##### a) Verminderte Aktivität:

Einzelfaserdefekte in diffus angeordneten „Ragged red fibers“ lassen in erster Linie an eine heteroplasmatische Mutation der mtDNA mit Störung in der Synthese mitochondrialer Proteine denken. Mutationen können im COX I – II – III Gen zu finden sein.

##### b) Eine diffuse Abschwächung lässt eher an eine homoplasmatische Mutation denken. Eine Abschwächung einschließlich der Gefäße findet sich bei einem Teil der Patienten mit Leigh Syndrom.

##### c) Diffuse Abschwächung unter Aussparung der Muskelspindeln und der Gefäße findet sich sowohl bei der benignen als bei der fatalen infantilen Myopathie.

##### d) Vermehrte Aktivität:

Eine vermehrte COX-Aktivität im Bereich von „Ragged red fibers“ findet sich beim MELAS-Syndrom als auch bei anderen mitochondrialen Erkrankungen, die nicht die COX betreffen.

**Wichtig:** Ein histologisch unauffälliger Befund schließt eine Mitochondriozytopathie (selbst eine Myopathie) nicht aus und ein auffälliger Befund kann sekundärer Natur sein! Die Entscheidung, ob eine weiterführende mitochondriale Diagnostik notwendig und sinnvoll ist, darf damit nicht am morphologi-

schen Befund als entscheidendem Kriterium festgemacht werden, sondern muss im klinischen und biochemischen Kontext getroffen werden.

- **Elektronenmikroskopie**

Ultrastrukturelle Veränderungen gehen in aller Regel dem Auftreten lichtmikroskopischer Veränderungen bei mitochondrialen Erkrankungen im Kindesalter voraus. Allerdings gilt auch hier, dass insbesondere in den ersten Lebensmonaten das Fehlen ultrastruktureller Veränderungen nicht gegen die Annahme einer mitochondrialen Erkrankung spricht.

Ultrastrukturelle Kriterien sind:

- a) Vermehrung von Mitochondrien
- b) Vergrößerung von Mitochondrien
- c) Veränderungen der Form von Mitochondrien
- d) Veränderungen der Cristae
- e) Parakristalline Einschlüsse
- f) Osmophile Einschlüsse

Die Art der Veränderungen lässt keine differentialdiagnostischen Schlüsse zu. Die Bewertung quantitativer Parameter wie Größe der Mitochondrien, Anzahl der Cristae u.a. ist im Säuglingsalter wegen fehlender Normwerte schwierig.

### **3.3.6.2.2. Biochemie**

#### **3.3.6.2.2.1. Funktionelle Untersuchung**

am ungefrorenen, nativen Gewebe (Messung innerhalb max. 2-4 h)

Die funktionelle Untersuchung stellt ein Screeningverfahren für den mitochondrialen Energiestoffwechsel dar. Es werden auch Transportdefekte von Substraten bzw. Ionen (z.B. Adeninnukleotidtranslokator) sowie die ATP-Synthese erfasst (1). Defekte im Zitratzyklus können eingegrenzt werden.

Zwei komplementäre Verfahren kommen in der Routinediagnostik zur Anwendung: Respirometrie an permeabilisiertem Gewebe (z.B. Muskelfasern, Fibroblasten oder Lymphozyten) bzw. isolierten Mitochondrien sowie radiochemische Substratoxidationsmessung (2)

#### **3.3.6.2.2.2. Enzyme der oxidativen Phosphorylierung und Pyruvatdehydrogenase-Komplex**

Die Atmungskettenkomplexe I-IV und die ATPase werden einzeln spektrophotometrisch quantifiziert, zusätzlich der Pyruvatdehydrogenase-Komplex und die Zitratsynthase als mitochondriales Markerenzym. Diese Messungen sind an Gewebeproben möglich, die unmittelbar nach Entnahme eingefroren wurden (lückenlose Kühlkette bei mind.  $-80^{\circ}\text{C}$  bis zur Analyse).

Bei beiden Verfahren wird auf die Menge an eingesetztem Probenmaterial (häufig den Proteingehalt) bezogen. Zur Abgrenzung von unspezifischen Abweichungen, die vor allem bei Früh- und Neugeborenen jedoch auch bei Gewebsdegeneration auftreten, ist die Korrelation auf mitochondriale Markerenzyme (z.B. Zitratsynthase) unerlässlich (3,4).

#### **3.3.6.2.2.3. Qualität des befundenden Labors**

An die Qualität des untersuchenden Labors muss auf Grund der häufig grundlegenden Weichenstellung der biochemischen Diagnostik für die Diagnose der mitochondrialen Zytopathien ein hoher Anspruch gestellt werden: Die Validität der gestellten Befunde sollte durch Normalwerte, Standardisierungsverfahren und Erfahrung mit den untersuchten Gewebstypen belegt werden können. Eine unmittelbare Kooperation zwischen Biochemikern und Klinikern erscheint zur abschließenden Interpretation der erhaltenen Ergebnisse unverzichtbar.

#### 3.3.6.2.2.4. Spezifische biochemische Diagnostik für Barth-Syndrom und MNGIE

Für Patienten mit **Barth-Syndrom** konnte gezeigt werden, dass die Konzentration für **Tetralinoleyl-Cardiolipin in Thrombozyten** im Vergleich zu Kontrollen erniedrigt ist (5). Eine Analyse dieses biochemischen Parameters sollte bei Verdacht auf das Vorliegen eines Barth-Syndroms vor der molekulargenetischen Untersuchung des G4.5 Gens durchgeführt werden.

Für Patienten mit der Verdachtsdiagnose **MNGIE** (Mitochondrial neurogastrointestinal Encephalomyopathy) können die Konzentration von Deoxyuridin und Thymidin im Plasma sowie die Aktivität der Thymidinphosphorylase in Leukozyten bestimmt werden. Deoxyuridin- und Thymidin-Konzentrationen sind erhöht, die Aktivität der Thymidinphosphorylase erniedrigt. Auch im Urin können erhöhte Deoxyuridin bzw. Thymidinkonzentrationen gemessen werden (6,7,8).

#### Referenzen:

1. Mayr et al. Mitochondrial phosphate-carrier deficiency, a novel disorder of oxidative phosphorylation. *Am J Human Genet.* 2007, 80: 478-84
2. Haas RH et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008, 94:16-37
3. Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gerard B, Rötig A, Saudubray JM, Munnich A. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta* 1991, 228:35-51
4. Chretien D, Rustin P. Mitochondrial oxidative phosphorylation: pitfalls and tips in measuring and interpreting enzyme activities. *J Inherit Metab Dis* 2003, 26:189-198
5. Valianpour F, Wanders RJ, Barth PG, Overmars H, van Gennip AH. Quantitative and compositional study of cardiolipin in platelets by electrospray ionization mass spectrometry: application for the identification of Barth syndrome patients. *Clin Chem.* 2002 Sep;48(9):1390-7.
6. Marti R, Nishigaki Y, Hirano M. Elevated plasma deoxyuridine in patients with thymidine phosphorylase deficiency. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Mar 28;303(1):14-8.
7. Spinazzola A, Marti R, Nishino I, Andreu AL, Naini A, Tadesse S, Pela I, Zammarchi E, Donati MA, Oliver JA, Hirano M. Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J Biol Chem.* 2002 Feb 8;277(6):4128-33.
8. Fairbanks LD, Marinaki AM, Carrey EA, Hammans SR, Duley JA. Deoxyuridine accumulation in urine in thymidine phosphorylase deficiency (MNGIE). *J Inherit Metab Dis.* 2002 Nov;25(7):603-4.

### 3.3.7. Genetik inklusive Pränataldiagnostik

#### 3.3.7.1. Einführung:

Bei der genetischen Diagnostik stellt sich zuerst die Frage, ob der Defekt primär im mitochondrialen oder im nukleären Genom zu suchen ist. Manchmal kann die Konstellation der Enzymaktivitäten einen Hinweis liefern, wenn z.B. isoliert einzelne Atmungskettenenzyme oder alle mitochondrial kodierten Enzyme betroffen sind. Es können Struktur-, Transport- und Assemblierungs- bzw. Verankerungsgene betroffen sein, ebenso kann auch eine Störung der intergenomischen Interaktion vorliegen.

Vor allem bei neu identifizierten Mutationen der mtDNA stellt sich die Frage der pathogenen Relevanz. Wichtig dabei ist die Abgrenzung zu nicht pathogenen Polymorphismen. Bei PDHC Defekten, insbesondere bei den häufigen E1 $\alpha$ -Defekten, muss sowohl für die klinische Ausprägung als auch die Enzymuntersuchung eine variable X-Inaktivierung in Betracht gezogen werden. Bei nukleären Mutationen ist aufgrund der großen Anzahl der Kandidatengene die molekulare Diagnostik aufwendig und schwierig, wobei die Entwicklung neuer molekularer Techniken eine weitergehende Diagnostik ermöglicht.

Problemfeld genetische Beratung: Der Vererbungsmodus bei Mitochondriopathien ist sehr heterogen, verschiedene Vererbungsmuster sind bekannt: sowohl maternale Vererbung als auch mendelsche Vererbungsmuster (X-gebunden, autosomal dominant, autosomal rezessiv und sporadisch). Bei mtDNA Mutationen ist die maternale Vererbung typisch. Trotzdem ist ein Teil der mtDNA Mutationen sporadisch, so dass die Abwesenheit der maternalen Vererbung eine mtDNA Mutation nicht ausschließt. Eine

klare Beratung mit Wiederholungsrisikoeinschätzung ist im Moment nur für die Patienten mit nachgewiesenen nukleären Mutationen möglich. Bei einem Patienten mit mitochondrialer Myopathie ist eine paternale Vererbung von mtDNA beschrieben (1). Die praktische Relevanz dieses Einzelfalls ist noch unklar.

### 3.3.7.2. Pränataldiagnostik

Die Pränataldiagnostik ist derzeit nur bei Familien mit identifizierten nukleären Mutationen möglich. Die Anzahl dieser Familien hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Bei mtDNA Mutationen ist die Durchführung einer zuverlässigen Pränataldiagnose sehr schwierig, da der Prozentsatz an Heteroplasmie bei einem bestimmten Patienten in den verschiedenen Geweben sehr unterschiedlich sein kann (2, 3, 4). Vor kurzem wurde gezeigt, dass der Heteroplasmiegrad für mtDNA Mutationen im maternalen Blut, im fetalen Blut und in der Plazenta relativ gut korreliert, und eine mehrfache Probenentnahme bei Chorionzotten-Biopsie eine relativ zuverlässige pränatale Abschätzung der Mutationsrate ermöglichen könnte (5). Bouchet et al. (6) haben bei 9 Schwangerschaften von 5 Müttern heteroplasmisch für die Mutation m.3243A>G (MELAS) eine Pränataldiagnostik durchgeführt. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass der Heteroplasmiegrad der Feten relativ stabil während der Schwangerschaft war. Die Pränataldiagnostik bei mtDNA Mutationen ist auf wenige Zentren beschränkt.

#### Pränataldiagnostik durch biochemische Untersuchungen:

Fibroblasten haben sich bisweilen als sinnvoll in der enzymatischen Pränataldiagnostik erwiesen, die ebenfalls auf wenige Zentren beschränkt ist. Bei nachgewiesener Expression eines Atmungskettendefektes in Fibroblasten beim Indexpatienten kann eine biochemische Untersuchung von Chorionzotten oder Amniozyten bei erneut eingetretener Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden. Häufig jedoch exprimieren weder Fibroblasten noch Chorionzellen den enzymatischen Defekt und können somit diagnostisch nicht genützt werden.

Insgesamt gilt folgende Vorgehensweise:

Bei sicher nachgewiesenen pathogenen Mutationen in nukleären Genen ist nach Kontaminationskontrolle der Chorionzotten (Abwesenheit von mütterlichen Gewebe) eine Pränataldiagnostik möglich.

Bei sicher nachgewiesenen pathogenen mtDNA Mutationen (bei der Mutter, bzw. betroffenen Kindern oder weiteren Familienmitgliedern) ist eine Pränataldiagnostik riskant. Eine Ausnahme scheint die Mutation an Position 8993 der mtDNA zu sein, die eine regelhaftere Verteilung zeigt. Diese Untersuchung kann in Ausnahmefällen in Rücksprache mit dem jeweiligen Labor erfolgen. Vor kurzem wurde gezeigt, dass in einigen Familien mit der m.3243A>G Mutation die Pränataldiagnostik hilfreich sein kann. Diese Untersuchungen sollen aber nur in einigen ausgewählten Fällen in hochspezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Bei signifikantem Atmungskettendefekt in Fibroblasten eines betroffenen Kindes der Familie, kann bei erneut eingetretener Schwangerschaft eine enzymatische Untersuchung in Chorionzellen, bzw. Amnionzellen versucht werden.

#### Referenzen:

- Schwarz M, Vissing J. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 2002;347:576-580.  
Poulton J, Marchington DR. Progress in genetic counselling and prenatal diagnosis of maternally inherited mtDNA diseases. *Neuromusc Disord* 2000;10:484-487.  
Ruitenbeek W, Wendel U, Hamel BCJ, Trijbels JMF. Genetic counselling and prenatal diagnosis in disorders of the mitochondrial energy metabolism. *J Inher Metab Dis* 1996;19:581-587.  
Brown DT, Herbert M, Lamb VK, Chinnery PF, Taylor RW, Lightowlers RN, Craven L, Cree L, Gardner JL, Turnbull DM. Transmission of mitochondrial DNA disorders: possibilities for the future. *Lancet* 2006;368:87-89.

Marchington DR, Scott-Brown M, Barlow DH, Poulton J. Mosaicism for mitochondrial DNA polymorphic variants in placenta has implications for the feasibility of prenatal diagnosis in mtDNA diseases. *Eur J Hum Genet* 2006;14:816-823.

Bouchet C, Steffan J, Corcos J, Monnot S, Paquis V, Rotig A, Lebon S, Levy P, Royer G, Giurgea I, Gigarel N, Benachi A, Dumez Y, Munnich A, Bonnefont JP. 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.

### 3.3.7.3. Molekulargenetik bei mitochondrialen Erkrankungen

**Tabelle:** Molekulargenetik bei mitochondrialen Erkrankungen

Klinisches Bild	Besonderheiten (Biochemie, Histologie, Vererbung)	Untersuchungsmaterial	Genetische Untersuchung
Chronisch Progressive Externe Ophthalmoplegie	sporadisch	Muskel-DNA	1. mtDNA Deletionscreening (Southern Blot/long-range PCR)
	maternal	Blut/Muskel-DNA	2. mtDNA tRNA Gene
	AD/AR	Blut-DNA	3. <i>POLG1</i> , <i>Twinkle (C10orf2)</i> , <i>ANT1</i> , <i>POLG2</i> , <i>OPA1</i>
Kearns-Sayre-Syndrom	sporadisch	Muskel-DNA	mtDNA Deletionscreening (Southern Blot/long-range PCR)
Pearson-Syndrom		Blut-DNA	
Lebersche Hereditäre Optikus Neuropathie	maternal	Blut-DNA	m.3460G>A (MTND1) m.11778G>A (MTND4) m.14484T>C (MTND6)
MELAS-Syndrom	maternal	Blut/Muskel-DNA	1. m.3243A>G (MTTL1)
			2. tRNA-Leu(UUR) (MTTL1)
			3. weitere mtDNA tRNA Gene
			4. MTND5
MERRF-Syndrom	maternal	Blut/Muskel-DNA	1. mtDNA tRNA-Lys (MTTK)
			2. weitere mtDNA tRNA Gene
			3. MTND5
	AR	Muskel-DNA	4. mtDNA Deletionscreening (Southern Blot/long-range PCR) - ggf. <i>POLG1</i>
Mitochondriale Myopathie mit/ohne Rhabdomyolyse		Muskel-DNA	1. mtDNA Deletionscreening (Southern Blot/long-range PCR)
	abhängig von den Atmungskettenkomplex-Aktivitäten im Muskel:	Muskel-DNA,, Systemerkrankung: Blut-DNA	2. mtDNA tRNA Gene, MTCYTB, MTCOI-III oder MTND1-6
Neuropathie, Ataxie, Retinitis pigmentosa		Blut-DNA	1. m.8993T>C/G (MTATP6)
			2. MTATP6, MTATP8
			3. <i>POLG1</i>

Klinisches Bild	Besonderheiten (Biochemie, Histologie, Vererbung)	Untersuchungsmaterial	Genetische Untersuchung
<ul style="list-style-type: none"> <li>Leigh(like)-Syndrom/</li> <li>Enzephalomyopathie</li> <li>+/- Kardiomyopathie</li> </ul>	Komplex I ↓	Blut-DNA	Untereinheitengene: MTND1-6 oder nukleäre <i>NDUFV1, NDUFV2, NDUFS1, NDUFS2, NDUFS3, NDUFS4, NDUFS6, NDUFS7, NDUFS8</i> , oder Assemblierungsgen <i>B17.2L, NDUFAP1, C20orf7, C6orf66</i>
	Komplex II ↓	Blut-DNA	Untereinheitengene: <i>SDHA</i>
	Komplex III ↓	Blut-DNA	Untereinheitengene: MTCYTB oder nukleäre <i>BCS1L, UQCRB</i>
	Komplex IV ↓	Blut-DNA	Untereinheitengene: MTCOI-III, <i>COX6B1</i> oder nukleäre Assemblierungsgene <i>SURF1, SCO2, COX10, COX15, SCO1, LRPPRC, ETHE1, FASTKD2</i>
	Komplex V ↓	Blut-DNA	Untereinheitengene: MTATP6, MTATP8 oder nukleäre <i>ATP12, ATPAF2, SLC25A3, TMEM70</i>
	PDH Komplex ↓	Blut-DNA	Untereinheitengene: <i>PDHA1</i> (X-linked), <i>PDHB, PDHX, DLAT, PDP1, DLD</i>
	kombinierter I+III+IV ↓	Muskel-DNA	MtDNA Depletionstest (Bestimmung der Menge der mtDNA im Vergleich zur nukleären DNA z.B. mittels real-time PCR) ggf. nukleäre Gene s. Depletionssyndrome
MtDNA Depletions-syndrom	alle Formen	Muskel/Leber-DNA	mtDNA Depletionstest: (Bestimmung der Menge der mtDNA im Vergleich zur nukleären DNA z.B. mittels real-time PCR)
	Hepatische Form	Blut-DNA	DGUOK, MPV17
	Alpers-Syndrom	Blut-DNA	POLG1
	(Enzephalo)myopathische Form	Blut-DNA	TK2, SUCLA2, RRM2B
Mitochondriale Translationsdefekte	kombinierte I+III+IV ↓↓, II ↑	Blut-DNA	1. <i>mtDNA tRNA Gene</i>
			2. <i>Elongationsfaktoren: EFG1, TUFM, TSFM</i>
Mitochondriale Myopathie, sideroblastische Anämie (MLASA)			3. <i>ribosomales Protein MRPS16,</i>
			4. <i>Pseudouridine Synthase1 (PUS1)</i>

<b>Sensorische Ataktische Neuropathie, Dysarthrie, Ophthalmoparese</b>	AR	Muskel-DNA	1. mtDNA Deletionscreening ( <i>Southern Blot/long-range PCR</i> )
		Blut-DNA	2. <i>POLG1, Twinkle</i>
<b>Mitochondriale Neuro-Gastro-Intestinale Enzephalomyopath.</b>	AR	Muskel-DNA	1. mtDNA Deletionscreening ( <i>Southern Blot/long-range PCR</i> )
		Muskel-DNA	2. mtDNA Depletionstest (Bestimmung der Menge der mtDNA im Vergleich zur nukleären DNA z.B. mittels real-time PCR)
		Blut-DNA	3. <i>ECGF1</i>



**Krankheitsbilder mit Effekt an mitochondrial lokalisierten Proteinen oder Defekte von verschiedenen Funktionen der Mitochondrien**

<b>Krankheit</b>	<b>Mitochondrialer Effekt</b>	<b>Gendefekt</b>
Amisch Mikrozephalie	mitochondrialer Thiaminpyrophosphat-Carrier	SLC25A19
Autosomal dominante Optikusatrophie	Homologie mit Dynamin-related GTPase	OPA1
Autosomal dominante spastische Paraplegie	mitochondriale Chaperonin	HSP60 (SPG13)
Autosomal rezessive spastische Paraplegie	oft mit Atmungsketten-defekt assoziiert	Paraplegin, (SPG7) (CAR=cell adhesion regulator)
Barth-Syndrom (Neutropenie, dil. Kardiomyopathie)	histologisch auffällige Mitochondrien	Tafazzin (TAZ oder G4.5)
Charcot-Marie-Tooth Neuropathie CMT2A	Mitochondriale Fusion	Mitofusin (MFN2)
Coenzym Q10 (CoQ10) Mangel	primäre Defekte der CoQ10 Biosynthese	PDSS2, COQ2, COQ1
	sekundäre Defekte von Proteinen mit Einfluss auf die CoQ10 Biosynthese	ETFDH (myopathische Form) Aprataxin (APTX) (Ataxie Form)
Friedreich'sche Ataxie	Defekt des mitochondrialen Eisenmetabolismus, oft Atmungskettendefekt	Frataxin (FXN)
Mohr-Tranebjaerg -Syndrom (Dystonie-Taubheit)	Defekt des mitochondrialen Imports	TIMM8A (DDP1)
Thiamine responsive megaloblastische Anämie (TRMA), mit Diabetes mellitus und Taubheit	Thiamin-Transporter (Plasmamembran), Defekt der PDH und Komplex I	SLC19A2
X-chromosomal vererbte sideroblastische Anämie und Ataxie (ASAT)	reguliert mitochondriale Eisenhomeostasis	ATP-binding Cassette Transporter (ABC7)
Wolfram-Syndrom (DIDMOAD)	putatives Transmembran-Protein	WFS1

### 3.3.8. Elterninformation, Aufklärung

Die Eröffnung der Verdachtsdiagnose ist bei Mitochondriopathien problematisch, da das mögliche klinische Spektrum breit ist. Deswegen sollten Aussagen im Erstgespräch allgemein gehalten werden. Die Eröffnung der endgültigen Diagnose, deren Klinik und Prognose sollte einem Spezialisten vorbehalten bleiben.

Bei dem Elterngespräch sollte auf folgende Punkte eingegangen werden:

- Was sind Mitochondriopathien?
- Welche Prognose haben die Erkrankungen?
- Welche Therapiemöglichkeiten bestehen?
- Wie hoch ist das Wiederholungsrisiko

Eine frühzeitige Stigmatisierung ist unbedingt zu vermeiden. In jedem Fall ist es nicht legitim, aus einem isolierten Befund heraus eine primäre Mitochondriopathie abzuleiten.

Erst bei möglichst profunder Absicherung der Diagnose ist ein aufklärendes Elterngespräch angezeigt.

Um Fehl- oder Teildiagnosen, eine Unter- oder Überdiagnostik zu vermeiden, ist eine Standardisierung der Diagnostik von grundlegender Bedeutung. Eine möglichst profunde Diagnostik ist nur in einem multidisziplinären Ansatz und über ein international anerkanntes Kompetenzzentrum mit einer Zentralisierung und Akkumulierung von entsprechendem Know How in der Diagnostik von mitochondrialen Krankheiten möglich.

Siehe **Anhang 4** : Vorlage für ein Elterngespräch

## 4. Therapie bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter

Im Gegensatz zu dem enormen Wissenszuwachs der letzten Jahre bei der Pathogenese der Mitochondriopathien bleibt deren Therapie sehr limitiert (1). Vielfach beschränkt sich die Behandlung auf rein symptomatische Maßnahmen. Nur für wenige Substanzgruppen sind Einzelberichte oder wenige Studien mit therapeutischen Effekten publiziert worden. Es gibt eine Reihe von Gründen, warum Therapieeffekte bei diesen Krankheiten schwer zu evaluieren sind (siehe Tabelle 1).

### Tabelle 7 Probleme bei der Evaluierung von Therapieeffekten bei Mitochondriopathien

Relative Seltenheit der Erkrankungen  
Heterogenität von Geno- und Phenotyp  
Unvorhersagbarkeit des klinischen Verlaufes  
Undulierender oder remittierender Verlauf der Krankheiten  
Präexistierende, irreversible Gewebeschädigung zum Zeitpunkt der Diagnose und/oder bei Therapiebeginn  
Inadequates Follow up, keine Langzeitevaluierungen

### Therapiemöglichkeiten

In der Behandlung von Mitochondriopathien gibt es verschiedene therapeutische Ansatzebenen:

- A) Pharmakologische Beeinflussung des Intermediärstoffwechsels
- B) Symptomatische Therapie
- C) Ausblick: Gentherapie

#### 4.1. Pharmakologische Beeinflussung des Intermediärstoffwechsel:

Therapieansätze (siehe Tabelle 2) können von pathophysiologischen Prozessen, die den Mitochondriopathien gemeinsam sind (2) abgeleitet werden:

- Mangel an energiereichen Phosphaten (ATP, Kreatinphosphat) führt zu einer Funktionseinschränkung auf zellulärer und Organ-Ebene.
- Vermehrter Anfall an schädlichen Intermediärprodukten (z.B. Laktat) verursacht eine intrazelluläre Azidose und eine Veränderung des zellulären Redoxpotentials mit sekundärer Beeinträchtigung anderer Stoffwechselprozesse.
- Vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen durch die gestörte Phosphorylierung führt zur Lipidperoxidation von Membranen, Enzymschädigung und Mutationen der mtDNA.
- Freisetzung von Cytochrom C führt unter anderem zur Induktion von Apoptose.

#### Tabelle 8 Pharmakologische Therapieansätze

- Reduktion von toxischen Metaboliten
- Gabe von Elektronentransportern
- Stimulation der Enzymrestaktivität durch Cofaktoren
- Radikalfänger, antioxidative Membranprotektion,
- Auffüllung des Energiespeicherpools
- Supplementierung bei sekundären Defizienzen

#### 4.1.1. Substanzen, für die es in der Literatur mehrere Hinweise bezüglich einer positiven Wirksamkeit gibt

Generell fehlen groß angelegte, randomisierte, prospektive Studien für die Therapie bei Mitochondriopathien. In der Literatur gibt es eine Fülle von Einzelberichten oder Berichten über wenige Patienten. Diesbezüglich gibt es gut recherchierte rezente Übersichtsartikel (1,3,4). Tabelle 3 fasst die Substanzen, in denen ein positiver Therapieeffekt mehrfach beschrieben wurde, zusammen.

#### Tabelle 9 Substanzen, für die eine positive klinische Wirksamkeit in der Literatur beschrieben sind (siehe 1,3,4)

Diagnose	Substanz (Ref.)	Wirkprinzip	Nebenwirkung	Dosierungsbereich
Coenzym Q <sub>10</sub> -Defekt (unterschiedl. Phänotypen (1))	Coenzym Q <sub>10</sub> (1,3,4)	Antioxidans, Elektronen-akzeptor	-	5-20mg/kg/d  (30-400mg/d)

Friedreich-Ataxie	Idebenone 5,6,7	Antioxidans, Elektronen-akzeptor	-	5mg/kg/d auf 3 Dosen
PDHC E1-Defekt	Thiamin (8,42)	Cofaktor E1	-	50mg - 300mg/d
Komplex I – Defekt	Riboflavin (3,10,11)	Cofactor Komplex I	-	10mg/kg/d 10-300 mg/d
Mitochondriopathien, sekundäre Carnitindef.	L-Carnitin (12)	Ersatz bei sek. Defizienz	Durchfall fischähnlich Geruch (bei höheren Dosen)	30-150 mg/kg/d

#### 4.1.2. Substanzen zu deren Wirkung es in der Literatur unterschiedliche Aussagen gibt.

Diese Substanzen sind in der Folge angeführt (Tabelle 4). Oft werden unterschiedliche Kombinationen dieser Substanzen verabreicht und sogenannte „Vitamincocktails“ eingesetzt (1,3).

#### Tabelle 10 Substanzen mit vereinzelt in der Literatur berichteten positivem Therapieeffekt bei Mitochondriopathien

Substanz	Anwendungsbe- reich Ref.	Wirkprinzip	Nebenwirkung	Dosierungsbereich
Kreatin	Mitochondriale Myopathie (13,14,15)	Auffüllung Energiespeicher	-	100-200mg/kg/d  1-8 g/die
Folsäure	Kearns Sayre Syndrom (16)	Supplementierung- Sek. Folsäuremangel	-	2.5 mg/kg/d Folsäure
Thiamin	alle Mitochondriopathien (3, 9)	Kofaktor PDHC	-	25-300 mg/d
Coenzym Q10	alle Mitochondriopathien (1,3)	Antioxidans, Elektronen-akzeptor	-	3x100mg
Ascorbinsäure (Vitamin C)	alle Mitochondriopathien (17)	Antioxidans Elektronen-akzeptor	Diarrhoe (bei höheren Dosen)	250mg -4000mg/d
Vitamin K3	alle Mitochondriopathien	Antioxidans	-	10mg/kg/d

	pathien (17)	Elektronen-akzeptor		40-80mg/d
Dichloroacetat	schwere Laktatazidose (1,18,19,20)	Hemmung der PDH-Kinase	Periphere Neuropathie !!	25mg/kg/d auf 2 Dosen
Succinat	Komplex I-Defizienz, MELAS (21)	Aktivierung Komplex II, By-pass Komplex I	-	6g/day
Alpha-Liponsäure	PDHc E3 (22)	Kofaktor von PDHC (E2)	-	600mg/d

Dichloroacetat hat bei Langzeitgabe ein hohes Nebenwirkungspotential und ist neurotoxisch. Es kommt sehr wohl zu einer effektiven Laktatverminderung, aber zu keinen Auswirkungen auf Klinik und Verlauf (1,18,19,20).

### 4.1.3. Neuere Therapieansätze

Neue Therapieansätze, die sich von den o.g. grundlegend unterscheiden, haben bei spezifischen Krankheitsbildern beachtenswerte Ergebnisse gezeigt: Die Gabe von Kupfer-Histidinat bewirkte eine vollständige Rückbildung einer schweren Kardiomyopathie bei einem Patienten mit einem COX-Mangel durch eine homozygote SCO2-Mutation (23, 24). Eine Thymidinreduktion ist bei mitochondrialer neurogastrointestinaler Enzephalopathie (MNGIE) ein interessanter Therapieansatz (25).

-

### 4.1.4. Vermeidung von belastenden Faktoren

Bei der adjuvanten Therapie ist es wichtig, zu beachten, dass eine Reihe von Substanzen nur mit besonderer Vorsicht oder gar nicht angewendet werden sollen. Diese Substanzen sind Aminoglykosid-Antibiotika (bei mtDNA Defekten), Glukose (bei PDHC-Defekt), Tetracycline, Propofol (für Langzeitseidierung), Steroide (Langzeitanwendung) wegen des katabolen Effektes, Valproinsäure (Alpers-Syndrom, POLG-Defekte), Ringer-Laktat Lösungen. Katabole Stoffwechselsituationen müssen vermieden bzw. sollen frühzeitig durch eine (teilweise) parenterale Nahrungszufuhr behandelt werden.

### 4.1.5. Ketogene Diät

Die ketogene Diät ist wie beim GLUT 1 Defekt auch beim Pyruvatdehydrogenasekomplex (PDHC)-Mangel klar indiziert (26, 27). Besonders bei klinischen Verlaufsformen ohne ZNS Malformation, z.B. Knaben mit späterem Krankheitsbeginn und milderem klinischen Verlauf kann das klinische Ansprechen eindrucksvoll sein (27,41). Zwei Wirkmechanismen scheinen dabei eine Rolle zu spielen: zum einen das Angebot eines alternativen energiereichen Substrates in Form von Ketonkörpern und freien Fettsäuren, zum anderen das Absinken von Laktat und Pyruvat in Folge der reduzierten Zufuhr exogener Kohlehydrate. Eine klinische Verbesserung und ein Rückgang der ZNS Läsionen unter ketogener Diät wurde bei Leigh bzw. Leigh-like Syndromen beschrieben (28,41).

Wichtig bei der Therapie von Patienten mit PDHC Defekten ist zu beachten, dass bei Beginn einer ketogenen Diät die mögliche Thiaminabhängigkeit beachtet wird, da es Hinweise gibt, daß bestimmte Mutationen von E1  $\alpha$ , den weitaus häufigsten Formen eines PDHC Mangels, thiaminsensitiv sind (8, 43). Häufig wird bei Patienten mit PDH Defekten, besonders in metabolischen Krisen, beides gegeben, Thiamin und ketogene Diät, wobei bei nachgewiesener Thiaminsensitivität man die ketogene Diät be-

enden kann. Es ist allerdings nicht untersucht, ob die ketogene Diät auch bei diesen Defekten noch einen zusätzlichen therapeutischen Vorteil bringt.

Theoretisch könnte bei Patienten mit isoliertem Komplex-I-Defekt eine ketogene Diät durch Umgehen dieses Atmungskettenkomplexes ebenfalls zu einer klinischen Verbesserung führen. Es fehlen hierzu allerdings klinische Studien.

Santra et al (29) beobachteten, dass eine ketogene Ernährung von Fibroblasten von Patienten mit Mitochondriopathien, die durch Defekte der mitochondrialen DNA bedingt waren, zu einer Selektion i. S. eines Verlustes der Zellen führte, die einen hohen Anteil an mutierter mitochondrialer DNA waren. Inwieweit dieser Effekt oder auch andere Wirkmechanismen ähnlich denen bei therapieresistenten Anfallsleiden bei den Mitochondriopathien eine Rolle spielen ist noch unklar.

Es gibt keine Studien über eine optimale Zusammensetzung bzw. die Wirksamkeit der verschiedenen Intensitäten (z.B. 3:1, 4:1, Fett : Kohlenhydratanteil), der ketogenen Diät.

#### **4.1.6. Stroke-Episode bei MELAS**

Neuere Berichte zeigen die Wirksamkeit von L-Arginine bei MELAS-Krisen durch die indirekt Bereitstellung von Stickstoffmonoxid und dessen vasoaktiven Effekt.

Ausserdem wird die Gabe von Kortikosteroiden in der Akutphase diskutiert.

Es wurde von Koga (30) die i.v. Gabe von L-Arginin bei MELAS-Patienten in der Krise (0.5g/kg) und oral in symptomfreien Intervallen beschrieben (0.15-0.30 g/kg /Tag). Damit verringerte sich die klinische Symptomatik der Stroke-like-Episoden sowie deren Frequenz. Bislang fehlen kontrollierte Studien, die die Ergebnisse dieser ersten Pilotversuche absichern.

#### **4.2. Symptomatische Therapie:**

Die symptomatische Therapie ist für Mitochondriopathien unspezifisch, macht aber einen wesentlichen Teil in der Praxis bei diesen Patienten aus. Diese muß jeweils individuell angepaßt durch ein erfahrenes Team durchgeführt werden.

In der Folge sind einige Beispiele angeführt:

- a.) Azidosekorrektur
- b.) Ausreichende Kalorienzufuhr mit ggf. begrenztem Kohlenhydratanteil zur Gewährleistung einer anabolen Stoffwechsellage, Ernährung ggf. mit PEG-Sonde
- c.) Hydrierung und Dialyse bei Myoglobinurie
- d.) Behandlung von Anfällen (Antikonvulsiva), Stroke-like-Episoden (Cortison), Spastizität (Baclofen, Nitrazepam, Botulinumtoxin), von Dystonie (L-Dopa), Durchführung einer adequate Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie etc.
- e.) Herzschrittmacher bei Kearns Sayre Syndrom
- f.) Früherkennung und rechtzeitige Substitution bei endokriner Beteiligung z.B. Diabetes mellitus, Hypoparathyreoidismus
- g.) Hörgeräte bzw. Cochlearimplantation bei Innenohrschwerhörigkeit
- h.) Operation der Ptose ( z.B. CPEO)-Blepharoplastik, Operation congenitaler Katarakte
- i.) Herztransplantation bei isolierter Kardiomyopathie, ggf. Lebertransplantation bei mtDNA-Depletion mit isolierter Leberbeteiligung

### 4.3. Ausblick- Gentherapie

Aufgrund der vielfältigen Zusammenhänge von Mitochondrien und deren Funktionsstörungen mit einer Reihe von wichtigen Krankheitsmechanismen wie die Apoptose und Cancerogenese, werden nun auch im pharmakologisch/pharmazeutischen Forschungsbereich große Anstrengungen unternommen, die Mitochondrien mit DNA gezielt anzusteuern. Verschiedene Ansätze einer sogenannten mtDNA Therapie in vitro sind beschrieben wie z.B.:

- die selektive Hemmung der Replikation von mutierter DNA (31)
- Import von intakter tRNA in Mitochondrien mit tRNA-Mutationen (32)
- Einbau einer intakten Kopie eines mutierten mitochondrialen Gens (z.B. ATPase6) in die nukleäre DNA. Import des „korrigierten“ Proteins in die Mitochondrien und Ersatz des mutierten Proteins (33)
- Mitochondrien mit Mutationen der mtDNA werden mit entsprechenden intakten Genen aus Fremdorganismen (xenotop) transfiziert (z.B.34)
- Infektion von Mitochondrien mit korrigierter mitochondrialer DNA (35, 36)
- Selektiver Abbau mutierter DNA durch Import von Restriktionsenzymen in die Mitochondrien (37)
- Verwendung von mitochondriotropen kationischen Vesikeln (DQA-somen) (38).

Ein interessanter und bereits klinisch anwendbarer Ansatz ist das sog. „Gene Shifting“ bei Patienten mit Myopathien bedingt durch Mutationen der mtDNA. Durch aerobes Ausdauertraining kommt es zur Neubildung von Muskelzellen aus Satellitenzellen, die einen verminderten Anteil an mutierten Mitochondrien aufweisen (39, 40).

Zusammenfassend sind die Therapiemöglichkeiten für Mitochondriopathien sehr eingeschränkt. Es ist zu hoffen, dass aufgrund des zunehmenden Wissens über die molekularen Defekte und des Verständnisses der Pathomechanismen effektivere Behandlungsmethoden entwickelt werden können. Prospektive kontrollierte Multizenterstudien wären für eine gute Beurteilung der Therapieeffekte notwendig.

#### Referenzen:

1. DiMauro S, Hirano M, Schon EA. Approaches to the treatment of mitochondrial diseases. *Muscle Nerve* 2006; 34:265-83.
2. Graff C, Clayton DA, Larsson NG. Mitochondrial medicine-recent advances. *J Internal Med* 1999; 246:11-23
3. Marriage B, Clandinin MT, Glerum DM. Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1029-38
4. Marriage BJ, Clandinin MT, Macdonald IM, Glerum DM. Cofactor treatment improves ATP synthetic capacity in patients with oxidative phosphorylation disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81: 263-272
5. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: One-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurol* 2003; 60:1676-79
6. Buyse G, Mertens L, Di Salvo G, Matthijs I, Weidemann F, Eyskens B, Goossens W, Goemans N, Sutherland GR, Van Hove JLK. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia. Neurological, cardiac, and biochemical monitoring. *Neurol* 2003; 60: 1679-81
7. Seznec H, Simon D, Monassier L, Criqui-Filipe P, Gansmuller A, Rustin P, Koenig M, Puccio H. Idebenone delays the onset of cardiac functional alteration without correction of FE-S enzymes deficit in a mouse model for Friedreich ataxia. *Human Molecular Genetics* 2004; 13: 1017-1024
8. Naito E, Ito M, Takeda E, Yokota I, Yoshijima S, Kuroda Y. Molecular analysis of abnormal pyruvate dehydrogenase in a patient with thiamine-responsive congenital lactic acidemia. *Pediatr Res* 1994; 36: 340-346.
9. Lou HC. Correction of increased plasma pyruvate and plasma lactate levels using large doses of thiamine in patients with Kearns-Sayre syndrome. *Arch Neurol* 1981; 38:469
10. Bernsen PL, Gabreels FJ, Ruitenbeek W, Hamburger HL. Treatment of complex I deficiency with riboflavin. *J Neurol Sci* 1993; 118: 181-187
11. Arts WF, Scholte HR, Bogaard JM, Kerreblin KF, Luyt-Houwen IE. NADH-CoQ reductase deficient myopathy: successful treatment with riboflavin. *Lancet* 1983; 2: 581-2

12. Campos Y, Huertas R, Lorenzo G, Bautista J, Gutierrez E, Aparicio M, Alesso L, Arenas J. Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 1993, 16:150-153
13. Komura K, Hobbiebrunken E, Wilichowski EKG, Hanefeld FA. Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies. *Pediatr Neurol* 2003, 28:53-58
14. Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR: A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve*. 1997 20(12):1502-9
15. Klopstock T, Schlamp V, Schmidt F, Gekeler F, Hartard M, Pongratz T et al. Creatine monohydrate in mitochondrial diseases: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study in 16 patients with progressive external ophthalmoplegia or mitochondrial myopathy. *Neurology* 1999; 52: A543-A544.
16. Pineda M, Ormazabal A, Lopez-Gallardo E, Nascimiento A, Solano A, Herrero MD et al. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion. *Ann Neurol* 2006; 59: 394-398
17. Eleff S, Kennaway NG, Buist NR, Darley-Usmar VM, Capaldi RA, Bank WJ, Chance B.  
31P NMR study of improvement in oxidative phosphorylation by vitamins K3 and C in a patient with a defect in electron transport at complex III in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984; 81: 3529-3533.
18. Kaufmann P, Shungu D, Sano MC, Jung S, Engelstad K, Mitsis E, Mao X, Shanske S, Hirano M, DiMauro S, De Vivo DC. Cerebral lactic acidosis correlates with neurological impairment in MELAS. *Neurol* 2004; 62:1297-1302
19. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y-H, Sano MC, Shungu D, Millar WS, Hong X, Gooch CL, Mao X, Pascual JM, Hirano M, Stacpoole PW, DiMauro S, De Vivo DC.  
Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 2006; 66: 324-330
20. Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, Bunch TS, Carney PR, Fenell EM, Felitsyn NM, Gilmore RL, Greer M, Henderson GN, Hutson AD, Neiberger RE, O'Brien RG, Perkins LA, Quisling RG, Shroads AL, Shuster JJ, Silverstein JH, Theriaque DW, Valenstein E. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006; 117: 1519-1531
21. Oguro H, Iijima K, Takahashi K, Nagai A, Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Successful treatment with succinate in a patient with MELAS. *Internal Medicine* 2004; 43:427-431.
22. Barbiroll B, Lipoic (thioctic) acid increases brain energy availability and skeletal muscle performance as shown by in vivo 31P-MRS in a patient with mitochondrial cytopathy. *J Neurol* 1995; 242: 472-477.
23. Jaksch M, Paret C, Stuck R et al. Cytochrome c oxidase deficiency due to mutations in SCO2, encoding a mitochondrial copper-binding protein, is rescued by copper in human myoblasts. *Hum Mol Genet* 2001, 10: 3025-35
24. Freisinger P, Horvath R, Macmillan C, Peters J, Jaksch M. Reversion of hypertrophic cardiomyopathy in a patient with deficiency of the mitochondrial copper binding protein Sco2: is there a potential effect of copper? *J Inher Metab Dis* 2004; 27: 67-79
25. Spinazzola A, Marti R, Nishino I, et al. Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J Biol Chem* 2002, 277: 4128-33.
26. Klepper J, Leiendecker B, Bredahl R, Athanassopoulos S, Heinen F, Gertsen E, Flörcken A, Metz A, Voit T. Introduction of a ketogenic diet in young infants. *J Inher Metab Dis* 2002, 25: 449-60
27. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NR, Dahl HH, Berry SA, Cederbaum SD, Patel MS, Kerr DS. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology*. 1997;49(6):1655-61
28. Wijburg et al *Neuropediatrics*. 1992; 23:147-52.
29. Santra S, Gilkerson RW, Davidson M, Schon EA. Ketogenic treatment reduces deleted mitochondrial DNAs in cultured human cells. *Ann Neurol*. 2004 56(5):662-9.
30. Koga Y, Akita Y, Nishioka J, Yatsuga S, Povalko N, Katayama K, Matsuishi T. MELAS and L-arginine therapy. *Mitochondrion* 2007; 7: 133-139.
31. Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM, Lightowlers RN. Selective inhibition of mutant human mitochondrial DNA replication in vitro by peptide nucleic acids. *Nat Genet* 1999, 15: 212-15.
32. Kolesnikova OA, Entelis NS, Jacquin-Becker C, Goltzene F, Chrzanowska-Lightowlers ZM, Lightowlers RN, et al. Nuclear DNA-encoded tRNAs targeted into mitochondria can rescue a mitochondrial DNA mutation associated with the MERRF syndrome in cultured human cells. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2519-2534.
33. Manfredi G, Fu J, Ojaimi J, Sadlock JE, Kwong JQ, Guy J, Shon EA. Rescue of a deficiency in ATP synthesis by transfer of MTATP6, a mitochondrial DNA-encoded gene, to the nucleus. *Nature Genet* 2002; 30: 394-399
34. Seo BB, Nakamaru-Ogiso E, Cruz P, Flotte TR, Yagi T, Matsuno-Yagi A. Functional expression of the single subunit NADH dehydrogenase in mitochondria in vivo: a potential therapy for complex I deficiency. *Hum Gene Ther* 2004; 15: 887-895
35. Seibel P, Trappe J, Villiani G, Klopstock T, Papa S, Reichmann H. Transfection of mitochondria: strategy towards a gene therapy of mitochondrial DNA diseases. *Nucleic Acids Res* 1995, 23:10-17
36. Owen R, Mandel RJ, Ammini CV, Conlon TJ, Kerr DS, Stacpoole PW, Flotte TR. Gene therapy for pyruvate dehydrogenase E1 $\alpha$  deficiency using recombinant adeno-associated virus 2 (rAAV2) vectors. *Molecular therapy* 2002, 6: 394-9
37. Taylor RW, Chinnery PF, Turnbull DM, Lightowlers RN. Selective inhibition of mutant human mitochondrial DNA replication in vitro by peptide nucleic acids. *Nat Genet* 1999, 15: 212-15
38. D'Souza GG, Rammohan R, Cheng SM, Torchilin VP, Weissig V. DQAsome-mediated delivery of plasmid DNA toward mitochondria in living cells. *J Control Release* 2003, 92: 189-97



39. Taivassalo T, Fu K, Johns T, Arnold D, Karpati G, Shoubridge EA. Gene shifting: a novel therapy for mitochondrial myopathy. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1047-1052.
40. Taivassalo T, Haller RG. Implications of exercise training in mtDNA defects - use or lose it? *Biochim Biophys Acta* 2004; 1659: 221-231
41. Sperl W, Koch J, Rauscher C, Mayr JA. MRI Findings in three patients with PDHC (E1 $\alpha$ ) deficiency and ketogenic diet. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30 (Suppl 1); 76: 301-P
42. Brown RM, Ridout CK, Lee J, Cozens A, Brown GK. Thiamine-responsive pyruvate dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2007, 30 (Suppl 1); 76: 302-O

## 5. Methodik der Fragebogenkonstruktion

In einem ersten Schritt wurden durch die Leitliniengruppe zunächst Symptome und Zeichen zusammengetragen, die als Hinweise für eine mitochondriale Erkrankung angesehen wurden. Die Itemliste wurde in einem ersten Schritt an alle Mitglieder der LL-Gruppe sowie an Experten der pädiatrischen Neurologie versandt. Alle Items sollten auf einer vierstufigen Skala dahingehend beurteilt, ob sie auf keinen Fall (Skalenwert 1) oder auf jeden Fall (Skalenwert 4) erhoben werden sollten. Weiterhin war es möglich, zusätzliche Items für den Fragebogen vorzuschlagen. Alle Items mit einem mittleren Skalenwert kleiner 2,5 wurden aus dem Fragebogen ausgeschlossen, zusätzlich genannte Items wurden aufgenommen. In einem zweiten Schritt wurde die revidierte Fassung erneut an alle Experten des ersten Durchganges mit der Bitte um erneute Bewertung der Items versandt. Auch hier wurden die mittleren Itemratings berechnet. Items mit Mittelwerten kleiner 2,5 wurden ausgeschlossen. Die statistische Analyse wurde in beiden Durchgängen durch das inhaltliche Expertenvotum der Mitglieder der LL-Gruppe validiert.

## 6. Verfahren zur Konsensbildung

### **Erste Sitzung der LL-Gruppe vom 19.-20. Juli 2002:**

Konstituierende Sitzung und Festlegung des Arbeitsprogramms und der Arbeitsgruppen

### **Zweite Sitzung der LL-Gruppe vom 17.- 19. Januar 2003:**

Bericht der Arbeitsgruppen und Diskussion der Ergebnisse

### **Dritte Sitzung der LL-Gruppe vom 27-29. Juni 2003:**

Finalisierung und Harmonisierung der Arbeitsgruppenbeiträge

### **Konsentierung durch die Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen:**

Vorlage der Leitlinie beim Vorstand der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen

Elektronische Versendung der Leitlinie an alle Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen

Endredaktion der Leitlinien

### **März 2005:**

Verabschiedung der Leitlinie auf der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen

### **Konsentierung durch benachbarte Fachgesellschaften:**

Gesellschaft für Neuropädiatrie

### 6.1. Gruppendifinition

Allgemeinpädiatrie: PD Dr. Das, PD Dr. Freisinger, Prof. Dr. Gärtner, Dr. Mayrhofer, PD Dr. Schülke, Prof. Dr. Sperl, Prof. Dr. Stöckler, Prof. Dr. Zeman (Gast), Dr. von Kleist, Prof. Dr. Wilichowski

Neuropädiatrie: PD Dr. Das, Prof. Dr. Gärtner, Dr. Mayrhofer, PD Dr. Schülke, Prof. Dr. Stöckler, Dr. von Kleist, Prof. Dr. Wilichowski, Dr. Wolf

Stoffwechsel: PD Dr. Das, Prof. Dr. Gärtner, PD Dr. Freisinger, Prof. Dr. Sperl, Prof. Dr. Stöckler, Prof. Dr. Zeman (Gast)

Neuro-Imaging & Spektroskopie: PD Dr. Auer, Dr. Mayrhofer

Neurologie: Prof. Dr. Schröder, Dr. Müller-Felber

Biochemie: PD Dr. Jaksch, Dr. Mayr, Dr. von Kleist,

Molekulargenetik: PD Dr. Jaksch, Dr. Mayr, PD Dr. Schülke, Prof. Dr. Wilichowski

Klinische Genetik: PD Dr. Freisinger, Prof. Dr. Wilichowski

Histologie & Morphologie: Dr. Müller-Felber, Prof. Dr. Schröder

Neurophysiologie: Dr. Müller-Felber, Prof. Dr. Schröder, PD Dr. Schülke

## 6.2. Bezugnahme auf bestehende Leitlinien:

Nr.	Quelle	Thema	Adresse
1	Leitlinien zur erblichen Laktatazidose AWMF-Reg.-Nr.: 027/012	AMWF-Leitlinien	<a href="http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II_list.htm">http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II_list.htm</a>
2	Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Leitlinien-Mito	<a href="http://www.dgn.org/leitl/mitochon.pdf">http://www.dgn.org/leitl/mitochon.pdf</a>
3	Leitlinien-Neuropädiatrie	AMWF-Leitlinien	<a href="http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/pneur-18.htm">http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/pneur-18.htm</a>
4	Leitlinien Kinderheilkunde und Jugendmedizin (Schülke)	Mitochondriale Erkrankungen	

## 6.3. Andere wichtige Quellen zu Mitochondriopathien mit Leitliniencharakter

Nr.	Quelle	Thema	Adresse
1	EFNS, Guidelines for the molecular diagnosis of inherited neurologic diseases. Second of two parts.	Neurologie-Mitochondriopathien Europäische Guidelines	<a href="http://www.efns.org/docs/gj_10.htm">http://www.efns.org/docs/gj_10.htm</a>
2	United mitochondrial disease fondation	Organisation	<a href="http://www.umdf.org/">http://www.umdf.org/</a>
3	Mitochondrial and Metabolic Disorders - a primary care physician's guide	Essays über Themenkreis	<a href="http://biochemgen.ucsd.edu/mmdc/ep-toc.htm">http://biochemgen.ucsd.edu/mmdc/ep-toc.htm</a>
4	The Children's Mitochondrial Disease Network	Organisation	<a href="http://www.emdn-mitonet.co.uk/">http://www.emdn-mitonet.co.uk/</a>
5	The Mitochondrial Research Society	Organisation	<a href="http://www.mitoresearch.org/">http://www.mitoresearch.org/</a>
6	Muscle Biopsy and the Pathology of Skeletal Muscle	hauptsächlich Histologie	<a href="http://www.emedicine.com/neuro/topic230.htm">http://www.emedicine.com/neuro/topic230.htm</a>

## 7. Sponsor

Firma SHS, Heilbronn

## 8. Koordinierung mit anderen Gesellschaften:

Neuropädiatrische Gesellschaft (Prof. Dr. Jutta Gärtner) Neurologie (Prof. Dr. Schröder)

## 9. Redaktionskomitee

### **Redaktionskomitee:**

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Sperl, PD Dr. Peter Freisinger, Dr. Hans Mayr, PD Dr. Peter Burgard

### **Leitung des Arbeitskreises und Endredaktion der Leitlinien:**

Univ. Prof. Dr. Wolfgang Sperl

## 10. Update

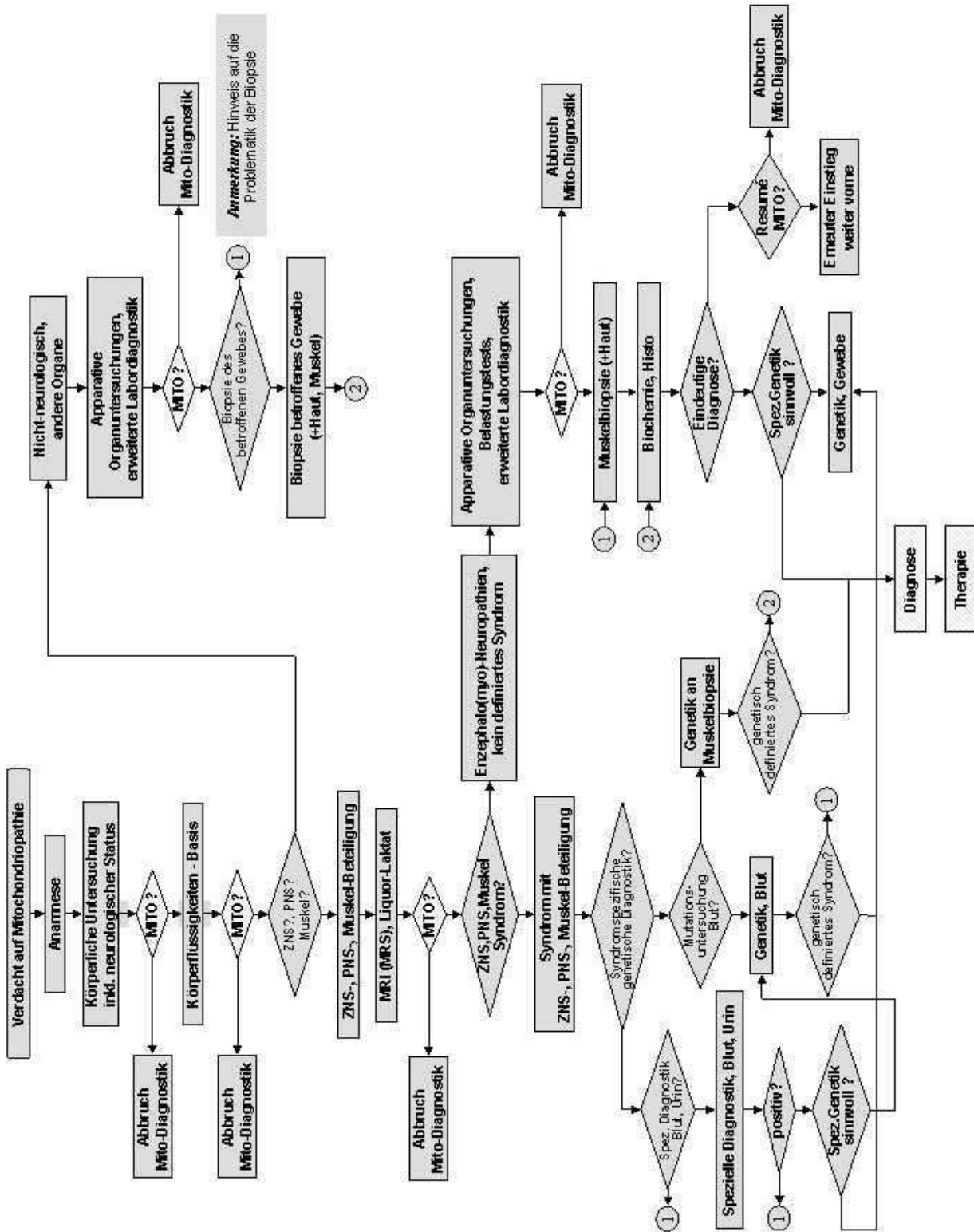
März 2009

# 11. Gültigkeitsdauer

März 2012

# 12. Anhang

## Anhang 1 Flussdiagramm empfohlener Diagnoseschritte



### Gebrauchsanweisung für das Flussdiagramm

- Pfeilrichtungen: Ja/Nein
- Pfeile nach unten sind grundsätzlich als „Ja“, Pfeile zur Seite grundsätzlich als „Nein“ zu lesen
- Ein Einstieg ist an jeder Stelle möglich
- Das Flowchart erlaubt die Überprüfung der Systematik vorliegender Befunde
- Einzelne Bausteine sind in den folgenden Kapiteln der LL beschrieben sowie in Tools hinterlegt
- Mito? = Hinterfragung der Verdachtsdiagnose Mitochondriopathie ggf. in einer klinischen Fallkonferenz mit allen beteiligten diagnostischen Disziplinen/Spezialisten

## Anhang 2 Familienanamnese

Datum:		
Gesprächsführender Arzt/Ärztin:		
Gesprächspartner:		
Indexpatient:	Name:	Vorname:
	Geburtsdatum:	
Vorstellungsgrund		
Verdachtsdiagnose		
Krankheitsbeginn		
Liegen in der Familie <b>Erbkrankheiten</b> vor?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Wenn JA bei wem?		
welche?		
wann aufgetreten?		
Verlauf?		
Ethnische Herkunft der Familie		
Blutsverwandtschaft der Eltern	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Verwandtschaftsgrad		
Gab es <b>Aborte</b> in der Familie?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Haben oder hatten Familienmitglieder eine ähnliche Symptomatik wie der/die Betroffene?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Wenn JA, bei wem?		
welche?		
wann aufgetreten?		
Verlauf?		
Gibt oder gab es <b>neurologische</b> Krankheiten in der Familie?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Speziell fragen nach:		
Muskelkrankheiten	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Bewegungsstörung	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Epilepsie	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Behinderungen	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Schlaganfall	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Migräne	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Andere	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Wenn JA, welche?		
Bei wem?	In welchem Alter?	
Gibt oder gab es <b>endokrinologische</b> Krankheiten in der Familie	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Speziell auch fragen:		
Diabetes mellitus	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
andere Erkrankungen des Endokriniums	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Wenn JA, welche?		
Bei wem?	In welchem Alter?	
Gibt oder gab es <b>Hörschwäche</b> in der Familie?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Gibt oder gab es <b>Sehschwäche</b> in der Familie	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Wenn JA, welche?		
Bei wem?	In welchem Alter?	
Wurde bereits andernorts eine <b>Diagnostik durchgeführt</b> ?		
Beim Indexpatienten	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Bei Familienmitgliedern	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
Wenn JA, wo? (Befunde sind abzufragen bzw. einzuholen)		

### Anhang 3 Standardisierter Fragebogen zur Erhebung von Symptomen bei Verdacht auf Mitochondriopathie

Fragebogen Mitochondrialer Symptome und Zeichen						
Leitliniengruppe der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)						
Zur Beachtung: Dieser Fragebogen ist eine Hilfe zur Systematisierung von im Rahmen der Diagnostik mitochondrialer Krankheiten erhobenen klinischen Symptomen und Zeichen. Der Fragebogen als solcher ist kein diagnostisches Instrument im engeren Sinne, d. h. er liefert keine Diagnose						
Name		Vorname		Geburts-Datum:		
Klinik		Untersucher		Untersuchungs-Datum:		
Item Nr	Beschreibung	JA	NEIN	Nicht untersucht	0=wichtig 1=sehr wichtig	Bemerkungen
<b>ZNS:</b>						
1	Psychomotorische Entwicklungsverzögerung				0	
2	Verlust von Fähigkeiten				1	
3	Schubweises Auftreten von $\geq 2$ neurologischen Symptomen				1	
4	Stroke-like episodes				1	
5	Episoden von ungeklärtem Koma				1	
6	Muskelhypotonie				0	
7	Muskelhypertonie				0	
8	Pyramidale Zeichen				0	
9	Extrapyramidale Zeichen				0	
10	Cerebelläre Zeichen				0	
11	Zeichen der Hirnstambbeteiligung				1	
12	Myoklonien				0	
13	Epilepsien				0	
14	Migräneartige Kopfschmerzen				0	
15	Mikrozephalie				0	
<b>Muskel:</b>						
16	Rhabdomyolyse				1	
17	Belastungsintoleranz				1	
18	Schwäche				0	
19	Facies myopathica				0	
20	Muskelatrophie				0	
21	Myalgie				0	
<b>Herz:</b>						
22	Kardiomyopathie				1	
23	Überleitungsstörungen				0	
24	Präexcitationssyndrome				0	

<b>Augen:</b>						
25	CPEO				1	
26	Ptosis				1	
27	Pigmentdegeneration der Retina				1	
28	Optikusatrophie				0	
29	Katarakt				0	
30	Visusminderung				0	
31	Gesichtsfeldausfälle				0	

<b>Sonstige Organsysteme</b>						
------------------------------	--	--	--	--	--	--

<b>Wachstum:</b>						
------------------	--	--	--	--	--	--

32	Kleinwuchs < 3. Perzentile				0	
33	Dystrophie (Gewicht < 3. Perzentile oder perzentilenschneidende Gewichts-entwicklung)				0	
34	Hypotrophes Neu- oder Frühgeborenes				0	

<b>Peripheres Nervensystem:</b>						
---------------------------------	--	--	--	--	--	--

35	Neuropathie				0	
----	-------------	--	--	--	---	--

<b>Gastrointestinaltrakt:</b>						
-------------------------------	--	--	--	--	--	--

36	Pseudoobstruktion				0	
37	zyklisches Erbrechen				0	
38	Chronisch-rezidivierende Diarrhoe > 3 Wochen				0	
39	Exokrine Pankreasinsuffizienz				0	

<b>Leber:</b>						
---------------	--	--	--	--	--	--

40	akutes Leberversagen				0	
41	chronische Leberinsuffizienz				0	
42	VPA-induziertes Leberversagen				1	

<b>Endokrinium:</b>						
---------------------	--	--	--	--	--	--

43	Pubertas tarda				0	
44	Hypothyreoidismus				0	
45	Hypoparathyreoidismus				0	
46	Diabetes mellitus Typ II				0	

<b>Gehör:</b>						
---------------	--	--	--	--	--	--

47	Sensorineurale Schwerhörigkeit				0	
48	Ototoxizität bestimmter Medikamente				0	

<b>Haut:</b>						
--------------	--	--	--	--	--	--

49	Symmetrische Lipomatose				0	
50	Hypertrichose				0	
51	Wachstumsstörungen der Haare				0	

<b>Faziale Dismorphiezeichen:</b>						
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--

52	Ähnlich dem fetal alcohol syndrome (verstrichenes Philtrum, schmales Lippenrot, hohe Stirn, flache Nasenwurzel)				0	
----	---	--	--	--	---	--

<b>Niere:</b>						
---------------	--	--	--	--	--	--

53	Fanconi-Syndrom				0	
54	Andere Tubulopathien				0	
55	Niereninsuffizienz				0	



<b>Blutbildendes System:</b>						
56	Hyporegenerative Anämie				0	
57	Panzytopenie				0	
58	Neutropenie				0	
<b>Allgemeines:</b>						
59	Gleichzeitige Beteiligung unabhängiger Organsysteme (z.B. Kombination von Symptomen in ZNS, Muskel, Auge, Herz)				1	
60	Schubweiser Verlauf				1	
61	progredienter Verlauf				1	
62	Assoziation zu Infekten?				0	
63	HELLP-Syndrom der Mutter				0	
64	Diabetes mellitus Typ II (maternale Vererbung)				1	
65	Kleinwuchs				1	
66	Schwerhörigkeit				1	
67	Psychiatrische Episoden				0	
68	Fehlgeburten				0	
69	Infertilität				0	
70	SIDSy				0	
<b>Wenn andere Kinder, dann diesen Erhebungsbogen für diese Kinder ausfüllen</b>						
71	Gibt es in der Familie Kinder mit ähnlichen/gleichen klinischen Präsentationen?				1	
<b>Zusätzliche Symptome hier eintragen</b>						
72						
73						
74						
75						
76						
77						
78						
79						
80						
81						

<b>Auswertung Teil 1</b>				
<b>Sehr wichtige Symptome</b>	<b>Summe vorhanden</b>		<b>Summe nicht untersucht</b>	
<b>Wichtige Symptome</b>	<b>Summe vorhanden</b>		<b>Summe nicht untersucht</b>	

## Auswertung Teil 2

Kreuzen Sie hier die vorhandenen Symptome an –

\* Grau unterlegte Felder werden durch den Fragebogen nicht erfasst

### Mitochondriale Syndrome

Typische Symptome	NARP		MELAS		MERRF		Pearson		MNGIE	
Neuropathie			Stroke-like episodes		Myoklonien		exokrine Pankreasinsuffizienz		intestinale Pseudoobstruktion	
cerebelläre Zeichen			fakultativ: Kleinwuchs		Epilepsie		Panzytopenie		Neuropathie	
Pigmentstörung der Retina			fakultativ: Pubertas tarda		progredienter Krankheitsverlauf				Schwäche	
			fakultativ: Diabetes mellitus Typ II		Ragged red fibers *				MR-Veränderungen *	
			fakultativ: Schwerhörigkeit							
			Laktaterhöhung *							

Typische Symptome	KSS		Barth		Leigh		Alpers		Mohr-Tranebjaerg	
CPEO			Neutropenie		Psychomotorische Retardierung		Psychomotorische Retardierung		extrapyramidale Symptome	
progredienter Krankheitsverlauf			Kardiomyopathie		progredienter Krankheitsverlauf		progredienter Krankheitsverlauf		Schwerhörigkeit	
Ataxie			Geschlecht = männlich		fakultativ: Verlust erworbener Fähigkeiten		fakultativ: Verlust erworbener Fähigkeiten		fakultativ: psychomot. Retardierung	
Reizleitungsstörung					Hirnstammsymptome		Epilepsie		fakultativ: progrediente Erkrankung	
erhöhtes Liquoreiweiß *					fakultativ: cerebelläre Symptome		Microzephalie		Geschlecht = männlich	
					typische MR-Veränderungen *		typische EEG-Veränderungen *			
							laborchemisch: Leberbeteiligung *			

## Fragebogenanleitung

### Ziele des Fragebogens

Dieser Fragebogen wurde im Rahmen der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von mitochondrialen Krankheiten im Kindesalter entwickelt ([http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II\\_list.htm](http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/II_list.htm); <http://aps-med.de>)

Sofern im Rahmen des diagnostischen Vorgehens bei einem Patienten die Hypothese einer mitochondrialen Erkrankung entstanden ist, sollte nach Expertenmeinung zunächst eine systematische Anamnese sowie eine Exploration von Symptomen und Zeichen (im folgenden als „klinische Präsentationen“ bezeichnet) erfolgen, bevor weitere diagnostische Schritte wie z.B. Bildgebung, die Untersuchung von Körperflüssigkeiten oder andere Verfahren zum Einsatz kommen. In diesem Fragebogen sind all jene klinischen Präsentationen aufgeführt, die in einer Expertenbefragung (**siehe Kapitel 3.3.2.**) dahingehend beurteilt wurden, dass sie für die Weiterführung spezifischer Diagnostik sprechen.

Der Fragebogen ist kein diagnostisches Instrument im engeren Sinne, d.h. er liefert weder eine mitochondriale Diagnose noch quantifiziert er die Wahrscheinlichkeit einer mitochondrialen Diagnose. Dies beruht darauf, dass klinische Präsentationen zwar eine hohe Sensitivität haben (d.h. Patienten mit einer nachgewiesenen mitochondrialen Diagnose haben in der Regel eines oder mehrere der aufgelisteten Merkmale bzw. eine charakteristische Merkmalskombination), die Spezifität ist jedoch gering (d.h. auch sehr viele Patienten mit nicht-mitochondrialen Diagnosen können eines oder mehrere der genannten Merkmale zeigen).

Dieser Fragebogen ist folglich eine Hilfe zur Erhebung, Systematisierung und Evaluation von im Verlauf der Diagnostik mitochondrialer Krankheiten zu erhebenden klinischen Präsentationen. Er ersetzt deshalb weder klinischen Sachverstand, noch weiterführende Diagnostik.

### Aufbau des Fragebogens:

Der Fragebogen hat mehrere Komponenten, die in der angegebenen Reihenfolge bearbeitet bzw. verwendet werden sollen:

1. Der Fragebogen selbst  
Hier werden nach Organen bzw. Organsystemen 71 klinische Präsentationen dahingehend beurteilt, ob sie vorhanden, nicht vorhanden oder aber nicht untersucht wurden.
2. Auswertung nach Wichtigkeit und Untersuchungsdurchführung  
Entsprechend Expertenmeinung kann das Vorhandensein der verschiedenen klinischen Präsentationen unterschiedlich wichtig für die Entscheidung zu weiterem Vorgehen sein. Deshalb werden die im Fragebogen aufgelisteten Präsentationen in wichtige und sehr wichtige Präsentationen unterschieden. Es sollen sowohl die beim Patienten vorhandenen als auch die nicht untersuchten Präsentationen ausgewertet werden. Insbesondere die Art und Anzahl nicht untersuchter Präsentationen kann Hinweise auf noch zu erfassende Merkmale bzw. den Grad der Vollständigkeit geben.
3. Auswertung nach Syndromen  
Die bei der Erhebung festgestellten klinischen Präsentationen können abschließend mit jenen Präsentationen verglichen werden, die für verschiedene mitochondriale Syndrome charakteristisch sind. Auch hier ist zu beachten, dass aufgrund der mangelnden Spezifität der Präsentationen aus dem Vorliegen eines Präsentationsmusters nicht auf das Vorliegen eines Syndroms geschlossen werden darf. Die Syndromtabelle ist als heuristische Strukturierungshilfe zum weiteren Vorgehen zu verstehen, nicht als diagnostischer Algorithmus.

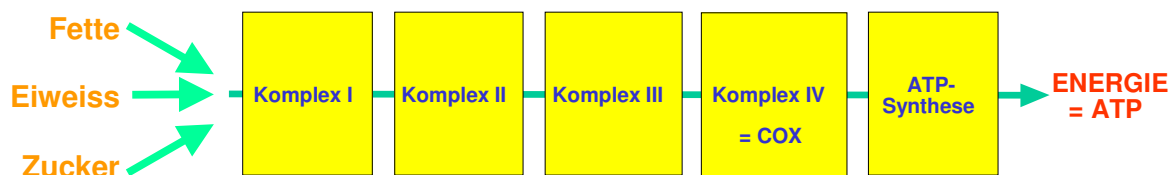
## Anhang 4 Leitfaden für Elterngespräche

Folgender Text kann als Vorlage für ein Elterngespräch dienen:

### Was sind Mitochondriopathien?

Mitochondriopathien sind angeborene Störungen der Mitochondrien. Diese sind in nahezu jeder Körperzelle vorhanden. Sie werden als Kraftwerke der Zelle bezeichnet, da sie 90 % der Energie für den Organismus zur Verfügung stellen. Aufgabe der Mitochondrien ist es unter anderem, die beim Abbau von Nährstoffen (Zucker, Eiweiß, Fett) frei werdende Energie in eine Speicherform (**ATP**) umzuwandeln und dem Organismus zur Verfügung zu stellen. Störungen bei diesem Prozess führen zu **Energiemangel**. Zentraler Bestandteil der Mitochondrien ist die Atmungskette: Sie trägt diesen Namen, da in ihr die sogenannte Zellatmung stattfindet und sie nur mit Sauerstoff funktioniert.

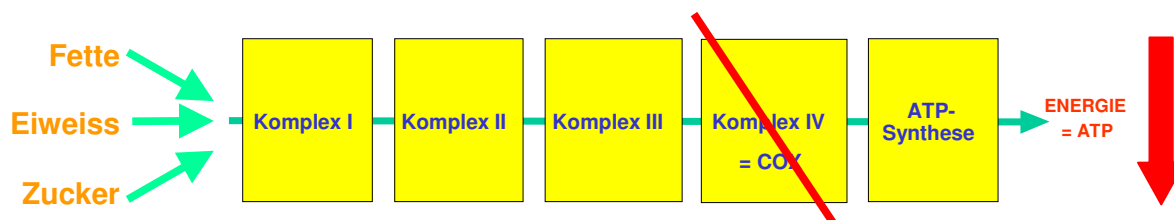
**Abbildung 3** Die aus Nährstoffen gewonnene Energie wird in den Mitochondrien in die Energiespeicherform ATP umgewandelt und den Zellen zur Verfügung gestellt



### Atmungskette

Alle Störungen der **Atmungskette** führen zu einem mehr oder weniger stark ausgeprägten **Energiemangel**.

**Abbildung 4** Beispiel: Eine Störung im Komplex IV der Atmungskette (Cytochrom-C-Oxidase) führt zum **Energiemangel**



### Atmungskette

#### Bekannt sind Störungen:

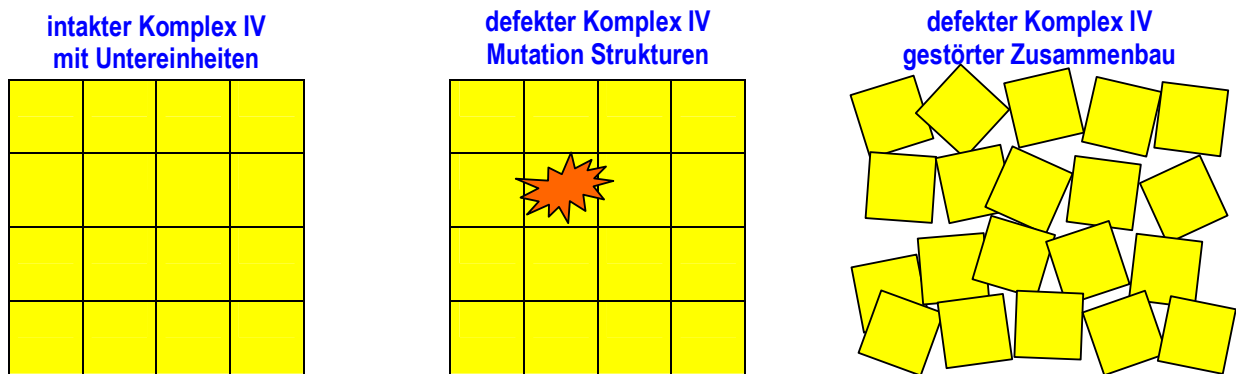
- von einzelnen Komplexen der Atmungskette
- in kombinierter Form

#### Die Ursachen dieser Störungen sind:

- Veränderungen im Aufbau der Untereinheiten
- Störungen beim Zusammensetzen der Untereinheiten

Die Vielfalt dieser Störungen erklärt auch die unterschiedlichen Krankheitsverläufe. Nur bei einem Teil der Mitochondrien-Erkrankungen ist die tatsächliche Ursache bekannt.

**Abbildung 5** Der Komplex IV besteht aus verschiedenen Untereinheiten. Mutationen in einzelnen Untereinheiten oder Anomalien beim Zusammenfügen der Untereinheiten führen zu einer gestörten Funktion des Komplex IV



Alle Organe können betroffen sein. Insbesondere beteiligt sind Organe mit hohem Energiebedarf wie z.B. Muskel, Herz und Gehirn aber auch Leber und Niere. Welche Organe betroffen sind, ist abhängig vom zugrunde liegenden Defekt. Die Ausprägung der Organbeteiligung kann sehr unterschiedlich sein. Damit sind die Folgen auch unterschiedlich.

**Typische Krankheitszeichen sind:**

- Muskel: Muskelschwäche, gestörter Gang, Schmerzen
- Herz: Herzmuskelschwäche, Rhythmusstörungen,
- Gehirn: gestörte geistige und motorische Entwicklung, Krampfanfälle, Migräne, Seh- und Hörstörungen
- Andere: Gestörtes Wachstum, Diabetes u.v.a.

**Prognose**

Die Prognose ist von der Ursache abhängig und von Krankheitsbild zu Krankheitsbild unterschiedlich. Es gibt Erkrankungen die bei jungen Säuglingen tödlich verlaufen können, bei anderen Erkrankungen treten erste Symptome im Erwachsenenalter auf.

**Behandlung**

Bisher gibt es noch keine grundsätzliche Behandlung bei Mitochondriopathien.

Ziel der Behandlung ist eine Besserung der Symptome und eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufes.

Der Effekt einer Behandlung ist von Krankheitsbild zu Krankheitsbild und von Patient zu Patient unterschiedlich. Die Behandlung muss individuell angepasst werden.

Bestandteile der Behandlung :

- Vermeidung von Belastungssituationen
- Vermeiden von längerem Fasten
- Spezielle Diät
- Hochdosierte Gabe von Vitaminen und „Cofaktoren“

**Wiederholungsrisiko für weitere Schwangerschaften**

Bei Mitochondrienerkrankungen sind alle Erbgänge bekannt. Deswegen kann das Wiederholungsrisiko erst nach Abschluss der Diagnostik eingeschätzt werden. Die Beratung bezüglich des Wiederholungsrisikos sollte dann durch einen genetischen Berater oder einen Facharzt für Humangenetik erfolgen.

## 13. Abkürzungen

LL	Leitlinien
OXPHOS	Oxidative Phosphorylierung
ATP	Adenosintri-phosphat
ADP	Adenosindiphosphat
NAD	Nicotinamidadenindinucleotid
FAD	Flavinadenindinucleotid
PDHC	Pyruvatdehydrogenasekomplex
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften