

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**  
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

# Mitochondriale Erkrankungen

**Entwicklungsstufe: S1**

**Federführend: Prof. Dr. Cornelia Kornblum, Bonn**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien  
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

**Disclaimer: Keine Haftung für Fehler in Leitlinien der DGN e.V.**

Die medizinisch-wissenschaftlichen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e. V. sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die „Leitlinien“ sind für Ärzte rechtlich nicht bindend; maßgeblich ist immer die medizinische Beurteilung des einzelnen Untersuchungs- bzw. Behandlungsfalls. Leitlinien haben daher weder – im Fall von Abweichungen – haftungsbegründende noch – im Fall ihrer Befolgung – haftungsbefreiende Wirkung.

Die Mitglieder jeder Leitliniengruppe, die Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften e. V. und die in ihr organisierten Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, wie die DGN, erfassen und publizieren die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt – dennoch können sie für die Richtigkeit des Inhalts keine rechtliche Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben für die Anwendung von Arzneimitteln oder bestimmten Wirkstoffen sind stets die Angaben der Hersteller in den Fachinformationen und den Beipackzetteln sowie das im einzelnen Behandlungsfall bestehende individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten und seiner Erkrankungen vom behandelnden Arzt zu beachten! Die Haftungsbefreiung bezieht sich insbesondere auf Leitlinien, deren Geltungsdauer überschritten ist.

**Version 1**

Vollständig überarbeitet: 02. Februar 2021

Gültig bis: 01. Februar 2026

Kapitel: Degenerative Erkrankungen

**Zitierhinweis**

Kornblum C. et al., Mitochondriale Erkrankungen, S1-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

**Korrespondenz**

[cornelia.kornblum@ukbonn.de](mailto:cornelia.kornblum@ukbonn.de)

**Im Internet**

[www.dgn.org](http://www.dgn.org)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

## Redaktionskomitee

Prof. Dr. med. Marcus Deschauer; Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Claus-Peter Eisenhardt; Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Diagnosegruppe Mitochondriale Erkrankungen (Patientenorganisation Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.)

Rita Horvath MD, PhD; Department of Clinical Neurosciences, John Van Geest Cambridge Centre for Brain Repair, University of Cambridge, U.K.

Sandra Jackson, PhD; Klinik und Poliklinik für Neurologie, Technische Universität Dresden

Prof. Dr. med. Cornelia Kornblum; Klinik und Poliklinik für Neurologie, Sektion Neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Bonn

Prof. Dr. Wolfram S. Kunz, PhD; Klinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn

Dr. Violeta Mihaylova; Neuromuskuläres Zentrum, Klinik für Neurologie, Universitätsspital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, Schweiz (Schweizerische Neurologische Gesellschaft)

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

Prim. Univ. Prof. Dr. med. Wolfgang Sperl; PhD; Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Salzburger Landeskliniken, Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg, Österreich (Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

Prof. Dr. med. Ekkehard Wilichowski; Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.)

Univ. Prof. Dr. med. Fritz Zimprich; Universitätsklinik für Neurologie, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien, Österreich (Österreichische Gesellschaft für Neurologie)

### Federführend:

Prof. Dr. med. Cornelia Kornblum; Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Venusberg-Campus 1, NPP, Gebäude 80, 53127 Bonn  
E-Mail: cornelia.kornblum@ukbonn.de

## Was gibt es Neues?

- Molekulargenetische Analysetechniken wie Next Generation Sequencing (NGS) mit Untersuchung sog. Gen-Panels oder Whole Exome Sequencing (WES) haben zu einem rasanten Fortschritt in der Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen geführt.
- Mehr als 1700 nukleäre mitochondriale Gene sind mittlerweile identifiziert, von denen über 300 mit mitochondrialen Erkrankungen assoziiert sind, mit steigender Tendenz.
- Bei der hereditären Leber-Optikus-Neuropathie (LHON) wurden erstmals ursächliche Mutationen eines nukleären Gens mit Atmungskettenkomplex I Funktionsstörung und autosomal rezessivem Erbgang beschrieben.
- Die pathophysiologischen Mechanismen mitochondrialer Erkrankungen werden zunehmend verstanden, sodass sich daraus neue, innovative Behandlungskonzepte ergeben. Diese Entwicklung spiegelt sich in einer wachsenden Anzahl interventioneller klinischer Therapiestudien wider. Allerdings steht bisher mit dem Wirkstoff Idebenon nur ein zugelassenes Medikament zur Behandlung einer mitochondrialen Erkrankung zur Verfügung.
- Idebenon wurde 2015 für die Therapie der hereditären Leber-Optikus-Neuropathie (LHON) in Europa zugelassen.
- Es wurden einige seltene Gendefekte identifiziert, bei denen die Gabe von bestimmten Vitaminen und Cofaktoren positive Effekte erwarten lässt. Allerdings ist eine therapeutische Wirksamkeit nicht in klinischen Studien bewiesen, sondern zeigt sich überwiegend in Einzelfallbeobachtungen.
- Eine kurative Therapie mitochondrialer Erkrankungen ist noch nicht verfügbar. Die Behandlungsschwerpunkte liegen weiter auf Prävention und symptomatischen Maßnahmen.
- Eine humangenetische Beratung ist insbesondere bei Kinderwunsch komplex. Eine Pränataldiagnostik kann bei nukleären Mutationen routinemäßig durchgeführt werden, ist bei Mutationen der mitochondrialen DNA weiter limitiert. Die Datenlage zur Präimplantationsdiagnostik als Prävention bzw. Risikoreduktion der Vererbung pathogener mitochondrialer DNA-Mutationen ist äußerst

begrenzt, die Methode unterliegt in Deutschland der Präimplantationsdiagnostikverordnung. Fortschritte sind zuletzt im Bereich der Mitochondrien-Ersatz-Therapie gemacht worden, einer In-vitro-Fertilisations-Methode, die Spendereizellen benötigt. In Großbritannien ist die Methode unter speziellen Voraussetzungen zugelassen, in Deutschland gesetzlich nicht erlaubt.

- Seit 2019 wird das Deutsche Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen in einer dritten Förderperiode durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Programm „Translationsorientierte Verbundvorhaben im Bereich der seltenen Erkrankungen“ gefördert (mitoNET). An den beteiligten klinischen Zentren können Kinder und Erwachsene mit gesicherter oder vermuteter mitochondrialer Erkrankung in standardisierter Weise untersucht und in ein Patientenregister aufgenommen werden (mitoREGISTRY).

## Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung sind molekulargenetische Zusatzuntersuchungen notwendig. NGS-Techniken mit Analyse sog. Gen-Panels aus Blutproben können im Einzelfall die Diagnosestellung beschleunigen und eine invasive Diagnostik vermeiden.
- Bei einigen Erkrankungen ist die molekulargenetische Diagnostik aus Muskelgewebe weiterhin am sensitivsten und eine Muskelbiopsie für die Aufarbeitung unerlässlich, in bestimmten klinischen Konstellationen jedoch nicht mehr erforderlich.
- Diagnostik und Therapie sollten in spezialisierten neuromuskulären Zentren erfolgen.
- Bei klinischem Verdacht auf eine LHON sollte schnellstmöglich eine Diagnosesicherung erfolgen, um frühzeitig eine Therapie mit Idebenon einleiten zu können.



## Inhalt

<b>1</b>	<b>Einführung.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Definition und Klassifikation .....</b>	<b>8</b>
2.1	Begriffsdefinition .....	8
2.2	Biochemische, histologische und genetische Grundlagen .....	9
2.3	Klassifikation .....	9
<b>3</b>	<b>Diagnostik .....</b>	<b>10</b>
3.1	Besonderheiten der mtDNA-Mutationen .....	10
3.2	Besonderheiten nukleärer Mutationen .....	13
3.3	Allgemeine Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung .....	14
3.4	Allgemeine Zusatzuntersuchungen nach Diagnosestellung einer mitochondrialen Erkrankung.....	16
<b>4</b>	<b>Therapie .....</b>	<b>16</b>
4.1	Allgemeine Maßnahmen und symptomatische Therapie .....	17
4.2	Pharmakotherapie .....	20
<b>5</b>	<b>Häufige mitochondriale Erkrankungen mit Relevanz im Erwachsenenalter.....</b>	<b>23</b>
5.1	Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO) .....	23
5.2	Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) .....	25
5.3	Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden (MELAS).....	26
5.4	Myoklonusepilepsie mit RRF (MERRF) .....	28
5.5	Hereditäre Leber-Optikus-Neuropathie (LHON) .....	29
5.6	Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa (NARP) .....	31
5.7	Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie (MNGIE) .....	33
5.8	Mitochondriale Myopathie (MM) .....	38
5.9	Mitochondriale DNA-Depletionssyndrome (MDS).....	39
5.10	Coenzym-Q10-Defizienz .....	41
<b>6</b>	<b>Spezielle Aspekte für Österreich und die Schweiz .....</b>	<b>42</b>
<b>7</b>	<b>Weiterführende Informationen und Internetseiten .....</b>	<b>43</b>
<b>8</b>	<b>Finanzierung der Leitlinie .....</b>	<b>43</b>
<b>9</b>	<b>Methodik der Leitlinienentwicklung .....</b>	<b>44</b>
<b>10</b>	<b>Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten .....</b>	<b>44</b>
	<b>Abkürzungen .....</b>	<b>46</b>
	<b>Literatur .....</b>	<b>47</b>

## 1 Einführung

Mitochondriale Erkrankungen sind klinisch, biochemisch und genetisch heterogen und in der Mehrzahl der Fälle durch einen multisystemischen Charakter gekennzeichnet. Selbst zunächst als unspezifisch imponierende Beschwerden insbesondere der Skelettmuskulatur oder isolierte Symptome des zentralen Nervensystems wie Epilepsie können im Rahmen mitochondrialer Erkrankungen des Erwachsenenalters auftreten. Durch die Komplexität und Heterogenität der Krankheiten stellt die diagnostische Zuordnung und Aufarbeitung im Verdachtsfall bis auf wenige charakteristische Syndrome oft eine Herausforderung dar. Ebenso schwierig ist es, eine mitochondriale Erkrankung als Ursache klinischer Beschwerden beweisend auszuschließen.

Aufgrund der Vielfalt an Symptomen und Syndromen sowie uneinheitlicher, schwer zu standardisierender Diagnosepfade besteht oftmals Unsicherheit hinsichtlich des diagnostischen Vorgehens und bei der diagnostischen Zuordnung von erwachsenen Patienten. Hierdurch können erfahrungsgemäß nicht nur zeitliche Verzögerungen entstehen, auch Mehrfachuntersuchungen und nicht erforderliche Diagnostik sind häufige Folgen. Auch nach Diagnosestellung sind die Beratung und Betreuung der Patienten oft schwierig, dies betrifft sowohl die genetische Beratung und die prognostische Einschätzung als auch die symptomatische Behandlung. Limitierte Therapiemöglichkeiten und fehlende kurative Behandlungsoptionen führen erfahrungsgemäß zu vermehrten individuellen Therapieversuchen, zu deren Anwendung keine evidenzbasierten Empfehlungen vorliegen. Diagnostische Unsicherheiten und nicht fundierte Therapieversuche können im Bereich der „Mitochondrialen Medizin“ zu erheblichen Mehrkosten im Gesundheitswesen und zu einer unnötigen Belastung der Patienten führen. Es ergibt sich daher die Notwendigkeit, ein möglichst standardisiertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei vermuteter bzw. gesicherter mitochondrialer Erkrankung des Erwachsenenalters festzulegen.

### Schlüsselwörter

Mitochondriale Erkrankung; Mitochondriopathie; mitochondriale DNA; oxidative Phosphorylierung; metabolische Myopathie

## 2 Definition und Klassifikation

### 2.1 Begriffsdefinition

Mitochondriale Erkrankungen sind klinisch, biochemisch und genetisch heterogen und präsentieren sich häufig mit einer neurologischen Symptomatik. Gemeinsames Kennzeichen sind Störungen im Bereich mitochondrial lokalisierter Stoffwechselwege. Traditionell wurden mitochondriale Erkrankungen als metabolische Myopathien definiert und schlossen die Störungen des mitochondrialen Fettsäure-Stoffwechsels ein. Heute bezieht sich die Definition im engeren Sinn meist auf Störungen der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS). Es handelt sich überwiegend um Multisystemerkrankungen, bei denen die Skelettmuskulatur häufig, jedoch nicht immer beteiligt ist. Das klinische Spektrum reicht von schweren Multiorganaffektionen im frühen Kindesalter bis zu milden monosymptomatischen Verläufen im Erwachsenenalter (Sperl und Freisinger 2019). Selbst unspezifisch imponierende Beschwerden insbesondere der Muskulatur oder isolierte Symptome des zentralen Nervensystems wie Epilepsien können Ausdruck mitochondrialer Erkrankungen des Erwachsenenalters sein. Mitochondriopathien können sich im Kindes-/Jugend- oder Erwachsenenalter erstmanifestieren, wobei der Beginn interindividuell sehr variabel sein kann. So können sich typische Syndrome des Kindesalters auch erst im zweiten Lebensjahrzehnt oder deutlich später zeigen (z.B. das Leigh-Syndrom, häufigstes – neuropathologisch-anatomisch definiertes, genetisch heterogenes – Syndrom des Kindesalters). Aufgrund der Komplexität und Heterogenität der verschiedenen Krankheitsbilder und der jeweils zugrunde liegenden metabolischen Störungen beschränkt sich der Terminus „mitochondriale Erkrankung“ im Folgenden nur auf die klinischen Syndrome, die mit einer primären Störung der OXPHOS verbunden sind. Epidemiologische Daten zeigen eine Prävalenz pathogener, mit mitochondrialen Erkrankungen des Erwachsenenalters assoziierter mitochondrialer DNA (mtDNA)-Mutationen von 20:100.000, die Prävalenz pathogener symptomatischer Mutationen mitochondrialer nukleärer Gene liegt im Erwachsenenalter bei ca. 2,9:100.000. Mit einer Gesamtprävalenz von ca. 1:4300 gehören mitochondriale Erkrankungen somit zu den häufigsten hereditären neurologischen Erkrankungen bei Erwachsenen (Gorman et al. 2015).



## 2.2 Biochemische, histologische und genetische Grundlagen

Die mtDNA besteht aus einem zirkulären DNA-Molekül aus 16.569 Basenpaaren und kodiert für 13 Proteine der Atmungskette, 2 rRNAs und 22 tRNAs. Alle übrigen mitochondrialen Proteine sind nukleär kodiert und werden in die Mitochondrien importiert (Neupert und Herrmann 2007).

Die Atmungskettenkomplexe I–IV transportieren mithilfe von Cofaktoren (unter anderem Coenzym-Q10) Elektronen, am Komplex V der Atmungskette wird unter Nutzung der sog. protonenmotorischen Kraft ATP synthetisiert. Dieser Vorgang der OXPHOS stellt die Hauptenergiequelle bei Eukaryonten dar. Die Atmungskettenkomplexe bestehen aus zahlreichen Untereinheiten, die mit Ausnahme des Komplex II (Succinatdehydrogenase, SDH), der ausschließlich nukleär kodiert wird, der Kontrolle des nukleären und mitochondrialen Genoms unterliegen. Das mitochondriale Genom, d.h. die mtDNA, wird nahezu ausschließlich maternal vererbt.

Ursache mitochondrialer Funktionsstörungen können Mutationen nukleärer Gene oder des mitochondrialen Genoms, der mtDNA, sein. Der zugrunde liegende genetische Defekt lässt sich jedoch trotz aller Fortschritte noch nicht bei jedem Patienten nachweisen, wobei die Aufklärungsrate stetig zunimmt. Als morphologisches Korrelat der mitochondrialen Funktionsstörung lassen sich häufig charakteristische Befunde in der Skelettmuskelbiopsie darstellen wie der Nachweis von sog. Ragged-Red-Fasern (RRF) und Cytochrom-c-Oxidase (COX, Komplex IV der Atmungskette)-negativen/SDH-positiven Fasern. Diese histologischen Zeichen können allerdings bei bestimmten mitochondrialen Erkrankungen (z.B. der hereditären Leber-Optikus-Neuropathie, LHON), bei Kindern oder im frühen Verlauf fehlen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass mitochondriale Veränderungen auch bei anderen Erkrankungen (z.B. Einschlusskörpermyositis, Dermatomyositis, Amyotrophe Lateralsklerose etc.) und in geringem Ausmaß auch im Alter vorkommen.

## 2.3 Klassifikation

Man kann vereinfacht primäre mitochondriale Erkrankungen definieren, die durch erblich bedingte, primäre Störungen mitochondrialer Stoffwechselwege verursacht werden. Diese können sowohl durch eine primäre Mutation der

mtDNA als auch nukleärer Gene bedingt sein. Von auf diese Weise definierten „primären“ mitochondrialen Erkrankungen kann man „sekundäre“ mitochondriale Erkrankungen unterscheiden, die durch eine sekundäre Funktionsstörung mitochondrialer Stoffwechselwege und/oder Schädigung der mtDNA entstehen. Die Grenze zwischen „primärer“ und „sekundärer“ mitochondrialer Dysfunktion bzw. Erkrankung ist vor allem abseits klar genetisch definierter Krankheitsbilder fließend und gelegentlich nur willkürlich zu ziehen. Dies wird unter anderem dadurch verdeutlicht, dass sowohl Mutationen verschiedener nukleärer Gene als auch vielfältige exogene und endogene Faktoren wie z.B. oxidativer Stress und Alterungsprozesse zu ähnlichen sekundären Schädigungen der mtDNA und mitochondrialen Enzymsystemen führen können.

Mitochondriale Erkrankungen können nach dem klinischen Syndrom, dem zugrunde liegenden biochemischen oder dem genetischen Defekt klassifiziert werden. In der Leitlinie wird aus praktischen Erwägungen die Einteilung nach klinischen Syndromen angewendet. Die Leitlinie beschränkt sich auf primäre mitochondriale Erkrankungen, die mit einer Störung der OXPHOS verbunden sind. Für die Leitlinie wurde eine gezielte Auswahl der wichtigsten Krankheitsbilder und Syndrome des Erwachsenenalters getroffen. Im Falle der mtDNA-Depletionssyndrome und der Coenzym-Q10-Defizienz muss die Klassifikation nach klinischen Syndromen zugunsten einer pathogenetisch orientierten Klassifikation verlassen werden. Dies verdeutlicht die Schwierigkeiten einer einheitlichen Klassifikation mitochondrialer Erkrankungen.

## 3 Diagnostik

### 3.1 Besonderheiten der mtDNA-Mutationen

Eukaryontische Zellen enthalten je nach Gewebetyp eine variable Anzahl von Mitochondrien, die jeweils Träger von mehreren Kopien des mitochondrialen Genoms sind. Ein Individuum bzw. eine Zelle gelten als homoplasmisch, wenn alle mtDNA-Kopien identisch sind. Liegen in einer Zelle Wildtyp und mutierte mtDNA in Koexistenz vor, wird dies als Heteroplasmie bezeichnet, wobei der Heteroplasmiegrad den prozentualen Anteil mutierter mtDNA beschreibt. Während der Mitose werden Wildtyp-mtDNA und mutierte mtDNA zufällig auf

die Tochterzellen verteilt (replikative Segregation), sodass es gewebsabhängig zu einer unterschiedlichen quantitativen Verteilung der mtDNA-Mutationen kommen kann. Im Laufe der Zeit können Veränderungen des Heteroplasmiegrads auftreten. Überschreitet der Anteil von mutierter mtDNA einen gewissen Prozentsatz (den sog. Schwellenwert), kommt es zu einem kritischen Abfall der Energieproduktion und zu Funktionsstörungen der Zelle sowie zum Auftreten von Symptomen.

MtDNA-Mutationen werden in strukturelle Rearrangements (z.B. Deletionen), quantitative Störungen der mtDNA, wie mtDNA-Depletion (Reduktion der mtDNA-Kopienzahl), und Punktmutationen unterteilt. Während mtDNA-Punktmutationen meist maternal vererbt werden und heteroplasmisch oder seltener homoplasmisch vorliegen, sind strukturelle Rearrangements nahezu immer heteroplasmisch. Singuläre mtDNA-Deletionen treten meist sporadisch auf. Klinisch betroffene Mütter haben jedoch ein 4%iges Risiko, diese Mutation ihren Nachkommen zu vererben (Chinnery et al. 2004). Multiple Deletionen der mtDNA sind meist durch Defekte in nukleären Genen bedingt, die an Replikation und Stabilität der mtDNA beteiligt sind, der Erbgang ist in diesen Fällen autosomal-dominant oder -rezessiv (Almannai et al. 2018).

Mittlerweile gibt es eine begründete Rationale für die diagnostische Anwendung von Next Generation Sequencing (NGS)-Techniken mit Analyse sog. Gen-Panels, Whole Exome (WES) oder Whole Genome Sequencing (WGS), die im Einzelfall eine Diagnosestellung beschleunigen und zeitkonsumierende, kostspielige und invasive Diagnostik vermeiden können (Abicht et al. 2018, Raymond et al. 2018). Homoplasmische mtDNA-Mutationen und die Mehrzahl heteroplasmischer pathogener mtDNA-Punktmutationen können in Blutproben nachgewiesen werden, vorausgesetzt, dass die Detektionsmethode ausreichend sensitiv ist. Ein geringer Anteil an Patienten mit primären mitochondrialen Erkrankungen (~11–12%, abhängig von der Analysemethode) weisen jedoch ursächliche mtDNA-Mutationen auf, die im Blut nicht nachweisbar sind (Raymond et al. 2018).

Zirkulierende Leukozyten enthalten > 200 mtDNA-Kopien, verglichen mit zwei Kopien nukleärer DNA. Dies bedeutet, dass selbst unter Anwendung verschiedenster Anreicherungsverfahren Exom-Sequenzierungsprotokolle multiple Kopien der mtDNA-Sequenz generieren, die relativ verlässlich eine > 100-fache Abdeckung des mitochondrialen Genoms aufweisen. PCR-freies WGS ist technisch noch vielversprechender, mit einer bis zu ~1200-fachen

Abdeckung der mtDNA und 15-fachen Abdeckung des nukleären Genoms. Spezielle Bioinformatik-Pipelines erlauben die simultane Analyse des nukleären und mitochondrialen Genoms und können Heteroplasmiegrade  $> 2\%$  detektieren (Raymond et al. 2018). Diese neuen Diagnostikmethoden stellen jedoch mit Ausnahme bestimmter Gen-Panels aus verschiedenen Gründen noch keine Regelleistung dar und unterliegen v.a. bei erwachsenen Patienten Restriktionen in der Kostenübernahme durch die Versicherungsträger. Insbesondere WES und WGS erfolgen derzeit vor allem im Rahmen von wissenschaftlichen Projekten bzw. nach individueller Klärung einer Kostenübernahme.

MtDNA-Deletionen und eine mtDNA-Depletion sind durch o.g. Analysetechniken im Regelfall nicht zu detektieren. Für den sicheren Nachweis von mtDNA-Deletionen (Southern Blot, Long-range PCR, Digital Droplet PCR), einer mtDNA-Depletion (Southern Blot, Real-time PCR) und mit isolierter Muskelsymptomatik assoziierten mtDNA-Punktmutationen ist in der Regel Skelettmuskel-DNA weiterhin am besten geeignet. Eine Muskelbiopsie bzw. eine biochemische oder genetische Analyse weiterer Gewebe kann auch für funktionelle Untersuchungen im Rahmen der diagnostischen Abklärung erforderlich werden (Wortmann et al. 2017).

Eine humangenetische Beratung ist bei mitochondrialen Erkrankungen insbesondere bei Kinderwunsch komplex. Im Rahmen eines Experten-Workshops des European Neuromuscular Centre (ENMC) wurden jüngst Empfehlungen für Möglichkeiten der modernen Reproduktionsmedizin bei mitochondrialen Erkrankungen erarbeitet (Poulton et al. 2019). Bei pathogenen mtDNA-Mutationen der Mutter ist eine Pränataldiagnostik grundsätzlich schwierig, kann aber bei einigen Mutationen hilfreich sein (z.B. *MT-ND1-6*, *MT-ATP6*, *mt-tRNA*-Mutationen etc.), wenn der Heteroplasmiegrad bei der Mutter niedrig und der Schwellenwert für die klinische Manifestation bekannt ist (Bouchet et al. 2006, Chiaratti et al. 2010). Diese Untersuchungen können jedoch nur bei ausgewählten Patienten in hochspezialisierten Zentren durchgeführt werden. Eine Präimplantationsdiagnostik (PID) als Prävention bzw. zur Risikoreduktion der Vererbung pathogener mtDNA-Mutationen, bei der einige Zellen eines nach künstlicher Befruchtung gezeugten Embryos entnommen und vor Übertragung in die Gebärmutter in vitro genetisch analysiert werden, stellt mittlerweile eine relativ verlässliche Methode dar und wurde wiederholt erfolgreich bei maternal vererbten mtDNA-Erkrankungen

durchgeführt. Die Datenlage ist jedoch noch äußerst limitiert und auch diese Methode ist mit Risiken behaftet (Poulton und Bredenoord 2010, Steffann et al. 2015, Poulton et al. 2019). Die Durchführung der PID ist in Deutschland nach dem Embryonenschutzgesetz nur ausnahmsweise und nach zustimmender Bewertung einer Ethikkommission in einem zugelassenen Zentrum zulässig. In der Präimplantationsdiagnostikverordnung (in Österreich dem Fortpflanzungsmedizingesetz) sind die organisatorischen und verfahrensmäßigen Voraussetzungen für die Durchführung festgelegt (Quelle: Bundesministerium für Gesundheit, Deutschland, 2. Bericht zur PID, Januar 2020).

Fortschritte sind zuletzt im Bereich der Mitochondrien-Ersatz-Therapie („mitochondrial replacement therapy“) gemacht worden (Hyslop et al. 2016, Kang et al. 2016, Pickett et al. 2019), einer In-vitro-Fertilisations-Methode, die Spendereizellen benötigt. Hierbei wird der Zellkern einer mütterlichen Oozyte, deren mtDNA die pathogene Mutation trägt, entweder vor (maternaler Spindeltransfer) oder nach (Pronuclear-Transfer) einer In-vitro-Fertilisation in eine entkernte Donor-Oozyte einer Eizellspenderin transferiert. In Großbritannien ist die Methode unter bestimmten Voraussetzungen zugelassen, einen detaillierten individuellen Begutachtungsprozess voraussetzend. Die klinische Erfahrung ist noch äußerst limitiert. Eine Herausforderung stellt der sogenannte mtDNA-Carry over-Effekt dar, d.h. sehr geringe Mengen mutierter mtDNA-Moleküle können beim Transfer der Spindel bzw. des Pronukleus in die Spendereizelle übertragen werden, wobei die klinische Relevanz noch unklar ist. Die Techniken der Mitochondrien-Ersatz-Therapie sind in Deutschland gesetzlich nicht erlaubt (Klopstock et al. 2016).

### 3.2 Besonderheiten nukleärer Mutationen

Das nukleäre Genom kodiert für die nicht mitochondrial kodierten Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe, zahlreiche Struktur- und Assemblierungs-Proteine, Cofaktoren bzw. Stabilitäts- und Funktionsregulatoren der Atmungskette. Darüber hinaus sind für die intergenomische Kommunikation, mitochondriale Transkription, Replikation und Translation notwendige Faktoren nukleär kodiert und werden in die Mitochondrien importiert. Es gibt nukleäre Mutationen, die mit multiplen mtDNA-Deletionen oder einer mtDNA-Depletion assoziiert sind. Für



mitochondriale Erkrankungen verantwortliche Mutationen sind in weiteren nukleären Genen beschrieben, deren Pathomechanismus noch nicht abschließend geklärt ist (Di Fonzo et al. 2009, Ghezzi et al. 2010). Die Anzahl der bekannten für mitochondriale Erkrankungen verantwortlichen nukleären Mutationen hat in den letzten Jahren aufgrund der technischen Fortschritte in der genetischen Analyse stark zugenommen (NGS-Techniken, WES, WGS) und es sind aktuell > 300 nukleäre Gene identifiziert. Nukleäre Mutationen sind einer genetischen Routinediagnostik aus Blutproben in den meisten Fällen zugänglich und können durch Einzelgen-Sequenzierung, NGS-Gen-Panels, WES oder WGS detektiert werden. Bei diagnostischer Unsicherheit empfehlen sich NGS-Techniken mit Multi-Gen-Panels oder ein WES nach Kostenübernahmeerklärung durch den Versicherungsträger, wie oben beschrieben (Abicht et al. 2018, Raymond et al. 2018). Biochemische oder genetische Analysen von Muskel- oder anderen Geweben können sekundär für funktionelle Untersuchungen nötig sein (Wortmann et al. 2017).

Bei pathogenen Mutationen in nukleären Genen ist nach humangenetischer Beratung eine Pränataldiagnostik oder eine PID abhängig von der Rechtsgrundlage möglich.

### 3.3 Allgemeine Diagnostik bei klinischem Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung

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

#### Basisuntersuchungen

- Familienanamnese
- neurologischer Status, allgemeiner und internistischer Status
- Routinelabor, zusätzlich CK, CK-MB, Ruhe-Laktat im Serum, HbA1c
- Laktat unter Belastung (Fahrradbelastungstest),  
cave: Laktatbestimmungen in Ruhe und unter Belastung sollten immer ungestaut aus einer dicklumigen Venenkanüle erfolgen
- Elektromyographie und Neurographie

- EEG
- EKG, transthorakale Echokardiographie
- Liquordiagnostik (erhöhtes Gesamteiweiß/Laktat?)
- MRT/CT des Schädels (fokale Läsionen als Hinweis auf Schlaganfallähnliche Episoden? Marklagerläsionen? Basalgangliensignalveränderungen oder -verkalkungen? Hirnatrophie?)

### **Muskelbiopsie**

- histologische und enzymhistochemische Analytik (einschließlich modifizierter Gomori-Trichrom-Färbung: RRF? SDH- und COX-Färbung: COX-negative/SDH-positive Fasern?)
- biochemische Analytik (Bestimmung der isolierten Aktivitäten von Komplex I–V, Citratsynthase, ggf. Pyruvatdehydrogenase-Komplex, evtl. Coenzym-Q10-Konzentration)

### **Molekulargenetische Diagnostik**

- DNA-Analyse zum Nachweis von mtDNA-Mutationen (Untersuchung gemäß Einzelfallentscheidung bevorzugt aus Muskelgewebe oder Blut, bei Bedarf aus Urothel-Zellen [Urinsediment] und/oder ergänzend aus Mundschleimhautabstrichen), insbesondere mtDNA-Deletionsscreening (bevorzugt aus Muskelgewebe), Untersuchung der häufigen Punktmutationen m.3243A>G, m.8344A>G (bevorzugt aus Blut), bei negativem Ergebnis oder primär Komplettssequenzierung des mitochondrialen Genoms (abhängig von der Befundkonstellation)
- Bei V.a. Mutation der nukleären DNA (z.B. bei Nachweis multipler mtDNA-Deletionen im Muskelgewebe, bei spezifischem klinischem Syndrom bzw. autosomalem Erbgang) NGS mit Gen-Panel-Diagnostik bzw. Einzelgen-Sequenzierung nukleärer Gene aus Blut, ggf. Mituntersuchung der mtDNA (siehe oben, Kapitel 3.1)

In der Schweiz dürfen Gen-Panels mit mehr als 10 Genen nur durch Ärztinnen und Ärzte mit einem FMH (Foederatio Medicorum Helveticorum, Berufsverband der Schweizer Ärztinnen und Ärzte)-Titel „Medizinische Genetik“ verordnet werden.

**Neue Biomarker im Blut**

FGF-21 (Fibroblast Growth Factor), insbesondere bei muskulärer Manifestation,

GDF-15 (Growth Differentiation Factor):

Untersuchung derzeit überwiegend im Rahmen wissenschaftlicher Fragestellungen, noch keine Regelleistung, bisher nur in wenigen Laboren möglich (Suomalainen et al. 2011, Yatsuga et al. 2015, Scholle et al. 2018)

### 3.4 Allgemeine Zusatzuntersuchungen nach Diagnosestellung einer mitochondrialen Erkrankung

- kardiologische Untersuchungen mit 24-Stunden-EKG, Herzultraschall, ggf. Kardio-MRT (Kardiomyopathie? Reizleitungsstörungen?), häufige Kardioverter-Defibrillator- bzw. Herzschrittmacher-Indikation (Florian et al. 2015)
- ophthalmologischer Status mit Fundoskopie (Pigmentepithelveränderungen der Retina? Netzhautdystrophie? Optikusatrophie? Bulbusmotilitätsstörungen?)
- Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung mit Hörtest (Innenohrschwerhörigkeit?) und ggf. Videofluoroskopie bei Dysphagie (krikopharyngeale Achalasie? Ösophageale Motilitätsstörung?)
- endokrinologische Untersuchungen (Diabetes mellitus? Hypothyreose? Hypoparathyreoidismus?)

## 4 Therapie

Bislang steht noch keine kurative Behandlung zur Verfügung. Fortschritte in der genetischen Diagnostik und im Verständnis der verschiedenen Pathomechanismen führen aktuell zur Entwicklung zahlreicher, teilweise hochindividualisierter Therapiekonzepte. Neben symptomatischen Therapiemaßnahmen werden abhängig vom zugrunde liegenden Defekt unterschiedliche kausal orientierte interventionelle therapeutische Prinzipien verfolgt, die u.a. metabolische und antioxidative Strategien, Stimulation der mitochondrialen Biogenese, Nukleosid-Ersatz, Enzymersatz und Genersatz umfassen. Erste Substanzen sind bereits zugelassen oder in klinischer

Anwendung, andere befinden sich in kontrollierter klinischer Prüfung oder experimenteller Entwicklung.

In erster Linie zielt die Therapie jedoch weiter auf Prävention und symptomatische Behandlung typischer Beschwerden und Komplikationen. Jedem Patienten sollte ein Notfallpass für Muskelkranke (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Freiburg, [www.dgm.org](http://www.dgm.org); Schweizerische Muskelgesellschaft <https://www.muskelgesellschaft.ch/produkt/notfall-ausweis-fuer-muskelkranke/>) ausgestellt werden. Spezielle therapeutische Maßnahmen werden bei den einzelnen Krankheitsbildern besprochen.

#### 4.1 Allgemeine Maßnahmen und symptomatische Therapie

Die Patienten bedürfen einer allgemeinen Beratung im Hinblick auf Ernährung, Reisen, Sport- und Freizeitverhalten, Hilfsmittelversorgung sowie Behandlung typischer Symptome und Vermeidung bekannter Komplikationen (z.B. Medikamente, Narkosen, Infekte). In Bezug auf die Ernährung wird eine kalorisch ausgewogene Kost empfohlen, bestehend aus mehreren kleineren Mahlzeiten pro Tag. Starke Hitze- bzw. Kälteeinwirkungen können sich ebenso wie Aufenthalte in großen Höhen (Sinken des Sauerstoffpartialdrucks) nachteilig auf die Beschwerden auswirken. Katabole Zustände z.B. im Rahmen akut fieberhafter Erkrankungen, operativer Eingriffe oder bei längerem Fasten sollten vermieden werden. Medikamente, die zu einer Beeinträchtigung des mitochondrialen Stoffwechsels führen können (z.B. Valproinsäure, bestimmte Antibiotika wie Aminoglykoside), sollten, soweit möglich, vermieden werden (Mancuso et al. 2012, Parikh et al. 2015, Finsterer und Frank 2016, Schieren et al. 2017, Orsucci et al. 2019, De Vries et al. 2020).

**Dysarthrie, Dysphagie:** regelmäßige angeleitete Logopädie, ggf. modifizierte Kost

**Endokrinologische Komplikationen:** konventionelle Behandlung eines Diabetes mellitus, ggf. Hormonersatztherapien (L-Thyroxin, Growth Hormon etc.; Chow et al. 2017)

**Epileptische Anfälle:** konventionelle Therapie möglichst unter Vermeidung von Valproat (De Vries et al. 2020), wegen sekundärer L-Carnitin-Defizienz ggf. orale Substitution bei Valproat-Gabe (DiMauro et al. 2004). Am häufigsten kommen Levetiracetam, Lamotrigin, Lacosamid, Carbamazepin,

Oxcarbazepin, Zonisamid und Benzodiazepine zur Anwendung (Chinnery und Bindoff 2003, Rahman 2018, Orsucci et al. 2019, Rahman 2019, Lim und Thomas 2020). Theoretisch sollten v.a. Benzodiazepine, Gabapentin, Pregabalin, Phenytoin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lacosamid, Perampanel und Brivaracetam keine Beeinflussung des mitochondrialen Stoffwechsels bewirken. Zonisamid und Topiramat können selten zu einer metabolischen Azidose führen (Orsucci et al. 2019). Es existieren zahlreiche Einzelfallberichte verschiedener Behandlungskombinationen bei therapierefraktärer Epilepsie oder Status epilepticus (Rahman 2018). Eine ketogene Diät ist bei therapierefraktärer Epilepsie v.a. in jungem Alter zu erwägen (Paleologou et al. 2017).

**Fieberhafte Infekte:** Gefahr der krisenhaften Verschlechterung, daher rasche Fiebersenkung und ggf. antibiotische Behandlung, adäquate Flüssigkeitszufuhr, bedarfsadaptierte Gabe von Antipyretika, z.B. Paracetamol oder nicht steroidale Antiphlogistika wie Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure (De Vries et al. 2020)

**Gastroenterologische Komplikationen:** bei Malnutrition und schwerer Dysphagie ggf. perkutane endoskopische Gastro (PEG)- oder Jejunostomie (PEJ), ggf. Ablauf-PEG bei gastrointestinalen Motilitätsstörungen, ggf. parenterale Ernährung bei schwerer Kachexie, bei krikopharyngealer Achalasie ggf. krikopharyngeale Myotomie (Kornblum et al. 2001), parenterale Ernährung, entblähende Mittel, ggf. Laxantien, Ernährungsberatung

**Innenohrschwerhörigkeit:** Verordnung von Hörgeräten, ggf. Cochlea-Implantat (Karkos et al. 2005, Scarpelli et al. 2012)

**Kardiale Komplikationen:** frühzeitig Kardioverter-Defibrillator- - oder seltener Herzschrittmacher-Implantation (Kabunga et al. 2015, Imamura et al. 2019), konventionelle Therapie, äußerst selten Herztransplantation bei monosymptomatischen Erkrankungen vor allem im Kindesalter

**Körperliches Training:** regelmäßiges, aerobes Ausdauertraining (kardiales Monitoring!) ohne Ausreizen der Belastungsgrenze, z.B. 2–bis 3x/Woche Fahrradergometrie, möglichst kombiniert mit moderatem Krafttraining (Taivassalo et al. 2006, Murphy et al. 2008, Jeppesen et al. 2009, Tarnopolsky 2014, Parikh et al. 2015, Hirano et al. 2018, Voet et al. 2019); regelmäßige angeleitete Physiotherapie mind. 1–2x/Woche; ggf. Ergotherapie; regelmäßige ambulante oder stationäre Rehabilitationsbehandlungen



**Korrektur einer episodischen schweren Laktatazidose:** ggf. Bicarbonat, Dialyse, Dichloroacetat, cave: Dichloroacetat führt bei längerer Anwendung zu einer toxischen Neuropathie (Kaufmann et al. 2006)

**Narkosen:** Vorlage des Muskelpasses, Vorsicht insbesondere bei Inhalationsanästhetika, Vermeidung von Triggerfaktoren einer malignen Hyperthermie, besondere Überwachung (Morgan et al. 2002, Shipton und Prosser 2004, Parikh et al. 2015, Orsucci et al. 2019)

**Neuromuskuläre Schmerzsyndrome:** Myalgien bzw. neuromuskuläre Schmerzsyndrome können insbesondere bei einer Skelettmuskelbeteiligung auftreten und bedürfen einer gezielten, oft multimodalen Schmerztherapie (Filosto et al. 2019, Löffler et al. 2020)

**Ophthalmologische Komplikationen:** Prismenbrillen, Lid-Frontalis-Suspensions-OP durch spezialisierte Ophthalmologen, Kataraktchirurgie, selten Schiel-OP, befeuchtende Augentropfen, Augensalbe/-gel zur Nacht bei trockenem Auge

**Respiratorische Insuffizienz, Atemmuskelschwäche:** Atemphysiotherapie, Atemtraining, ggf. Hustenassistent (cough assist), ggf. Einleitung einer nicht invasiven Ventilationstherapie (nach Schlaflabordiagnostik)

**Medikamente, die einen ungünstigen Einfluss auf den mitochondrialen Stoffwechsel haben können:**

Es sollte eine Risiko-Nutzen-Abwägung vor möglicher Gabe erfolgen.

- Vorsicht mit Barbituraten bei LHON (Komplex-I-Inhibition)
- Antibiotika, die zu einer Hemmung der mitochondrialen Proteinbiosynthese führen, wie Aminoglykoside (cave Ototoxizität), Chloramphenicol, Tetracycline, Linezolid (cave Laktatazidose)
- Ringer-Laktat-Infusionen (cave Laktatazidose)
- Valproat (Kontraindikation v.a. bei mitochondrialen DNA-Polymerase-Gamma [POLG]-Mutationen; Inhibition der  $\beta$ -Oxidation, Lebertoxizität, sekundäre L-Carnitin-Defizienz; Krahenbühl et al. 2000)
- Biguanide wie Metformin (cave Laktatazidose)
- antiretrovirale Substanzen (Störung der mitochondrialen Funktion und mtDNA-Replikation)

- Statine wie Simvastatin (evtl. sekundärer Coenzym-Q10-Mangel, allgemeine muskuläre Nebenwirkungen wie Statin-Myopathie)
- hochdosierte langfristige Gaben von Propofol (cave Propofol-Infusionssyndrom)

## 4.2 Pharmakotherapie

Der einzige zugelassene Arzneistoff zur Behandlung mitochondrialer Erkrankungen ist Idebenon in der Indikation der LHON (> 12. Lebensjahr). Eine Vielzahl verschiedener Präparate, hierunter antioxidative Substanzen, Vitamine und Cofaktoren der Atmungskettenenzyme, wurden in der pharmakologischen Therapie mitochondrialer Erkrankungen des Kindes-, aber auch des Erwachsenenalters angewendet (Mancuso et al. 2012, Pfeffer et al. 2012, Gormann et al. 2016, Distelmaier et al. 2017, Orsucci et al. 2019, Radelfahr und Klopstock 2019, National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements 2020). Abgesehen von Idebenon bei der LHON, Riboflavin bei *ETFDH*-Mutationen bzw. Multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defizienzen sowie hochdosiertem Coenzym-Q10 bei den Coenzym-Q10-Defizienzen konnte bis auf positive Effekte in Einzelfallbeobachtungen und kleinen Fallserien bei keiner Substanz eine signifikante Wirksamkeit belegt werden, nicht zuletzt weil die Datenlage bezüglich kontrollierter Studien unverändert begrenzt ist (Pfeffer et al. 2012). Letztlich bleibt die Therapieentscheidung immer eine Einzelfallentscheidung, die von der individuellen Befundkonstellation abhängt.

Im Folgenden sind die am häufigsten verwendeten Substanzen aufgelistet.

Darüber hinaus kommen **Thiamin** (Vitamin B<sub>1</sub>, 100–500 mg/d) und **Alpha-Liponsäure** (600 mg/d) als Cofaktoren der Pyruvatdehydrogenase (PDH), **Vitamin E** (200–400 IE/d), **Succinat** bei Komplex-I-Defizienz (6 g/d), **Folinsäure** (v.a. beim Kearns-Sayre-Syndrom, KSS), **Vitamin C** (2–3 g/d) und **Niacin** (Vitamin B<sub>3</sub>) allein oder meist in Kombination zur Anwendung. Studien mit verschiedenen Supplementationen in Kombination (u.a. Coenzym-Q10, Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin C und Vitamin K, bzw. Coenzym-Q10, Alpha-Liponsäure und Kreatin-Monohydrat) ergaben diskrepante Ergebnisse (Matthews et al. 1993, Rodriguez et al. 2007). **Dichloroacetat** (Dosis: 25 mg/kg/d oral) kann kurzfristig zur Besserung einer schweren Laktatazidose eingesetzt werden (De Stefano et al. 1995, Stacpoole et al. 1997) und zeigte in einer offenen Studie auch bei längerfristiger Anwendung positive Effekte in Einzelfällen (Barshop et al. 2004). In randomisierten Studien zeigte ein

längerer Einsatz von Dichloroacetat allerdings keinen Effekt auf klinische Parameter bei kongenitaler Laktatazidose (Stacpoole et al. 2006) und sogar zum Studienabbruch führende Nebenwirkungen in Form einer toxischen Neuropathie bei MELAS (Kaufmann et al. 2006).

### **Coenzym-Q10 (Ubiquinon; Ubiquinol als reduzierte Form)**

**Wirkmechanismus:** mobiler Elektronen-Carrier (Komplex I/II zu Komplex III), antioxidative Eigenschaften

**Indikation:** Coenzym-Q10-Defizienz; alle mitochondrialen Erkrankungen

**Dosis:** Dosierungsangaben variieren; bei Coenzym-Q10-Defizienz Ubiquinon 300–1000 mg/d, im Bedarfsfall ggf. höher; sonst 50–300 mg/d oral, im Bedarfsfall ggf. höher (aufgeteilt auf ~ 2 Einzeldosen, mit fetthaltiger Nahrung einzunehmen); alternativ Ubiquinol in modifizierter Äquivalenzdosis (Parikh et al. 2009, Parikh et al. 2015, National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements 2020)

**Nebenwirkungen:** keine

**Wissenschaftliche Evidenz:** Coenzym-Q10-Defizienz (Rotig et al. 2000, Sobreira et al. 1997, Gempel et al. 2007, Desbats et al. 2015); sonstige mitochondriale Erkrankungen (Barbirioli et al. 1999, Bresolin et al. 1990, Chan et al. 1998, Chen et al. 1997, Hanisch u. Zierz 2003, Glover et al. 2010)

### **Idobenon**

**Wirkmechanismus:** analog zu Coenzym-Q10 (Quinonderivat), Elektronen-Carrier in der Atmungskette und starkes intramitochondriales Antioxidans, günstigere Pharmakokinetik als Coenzym-Q10

**Indikation:** LHON

**Dosis:** 900 mg/d

**Nebenwirkungen:** keine schwerwiegenden bekannt, Details siehe Fachinformation

**Wissenschaftliche Evidenz:** Evidenzklasse Ib, Empfehlungsgrad A für LHON, insbesondere in Frühphase der Erkrankung (Carelli et al. 2011, Klopstock et al. 2011, Klopstock et al. 2013, Rudolph et al. 2013), in Europa zugelassene Therapie

### Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>)

**Wirkmechanismus:** Elektronenakzeptor, Stabilisator von Komplex I, Vorläufer von Flavinmononukleotid und Flavinadenindinukleotid (Cofaktoren von Komplex I/II)

**Indikation:** Multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz (*ETFA*-, *ETFB*-, *ETFDH*-Mutationen), Myopathie mit Coenzym-Q10-Defizienz und *ETFDH*-Mutationen, Komplex I (und II)-Defizienz

**Dosis:** 100–300 mg/d oral, bei *ETFDH*-Mutationen in Kombination mit Coenzym-Q10 300–1000 mg/d (im Bedarfsfall ggf. höher)

**Nebenwirkungen:** keine

**Wissenschaftliche Evidenz:** Arts et al. 1983, Ichiki et al. 1988, Gempel et al. 2007, Prasun 2020

### Kreatin-Monohydrat

**Wirkmechanismus:** Energiepufferung, Stimulation der OXPHOS, muskuläre Proteinsynthesesteigerung, Schutz vor Apoptose/Zellnekrose/oxidativem Stress

**Indikation:** Skelettmuskelbeteiligung, muskuläre Belastungsintoleranz bei verschiedenen neuromuskulären und mitochondrialen Erkrankungen

**Dosis:** 80–150 mg/kg/d oral

**Nebenwirkungen:** leichte Gewichtszunahme, leichte gastrointestinale Beschwerden

**Wissenschaftliche Evidenz:** Tarnopolsky et al. 1997, Klopstock et al. 2000, Komura et al. 2003, Kornblum et al. 2005, Pfeffer et al. 2012, Kley et al. 2013

### L-Carnitin

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

**Indikation:** primärer und sekundärer Carnitinmangel, Kardiomyopathie

**Dosis:** 2–4 g/d in 3 Einzeldosen oral; 2–4 g/d i. v.

**Nebenwirkungen:** Übelkeit, Diarrhöen

**Wissenschaftliche Evidenz:** primärer Carnitinmangel, Defekte der Beta-Oxidation (Stanley et al. 1991), mitochondriale Erkrankungen mit sekundärem Carnitinmangel (Campos et al. 1993, Hsu et al. 1995, DiMauro et al. 2004, Mancuso et al. 2012)

## 5 Häufige mitochondriale Erkrankungen mit Relevanz im Erwachsenenalter

### 5.1 Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)

Patienten mit CPEO oder CPEOplus zeigen als Leitsymptom eine im Verlauf meist bilaterale, oft asymmetrische Oberlidptosis und progrediente Lähmung der äußeren Augenmuskeln, häufig begleitet von einer muskulären Belastungsintoleranz bzw. bein- und proximal betonten Paresen. Bei der CPEOplus finden sich weitere Symptome wie Fatigue, Facies myopathica, Dysphagie, kardiale Reizleitungsstörungen und seltener Kardiomyopathien, endokrine Störungen mit diabetischer Stoffwechsellage, Hypogonadismus, Kleinwuchs, Innenohrschwerhörigkeit, Polyneuropathie (meist axonal), neuropsychologische Auffälligkeiten und milde kognitive Störungen, Pigmentretinopathie, Netzhautdystrophie, Optikusatrophie, Ataxie und respiratorische Dysfunktion. Es besteht ein klinisches Kontinuum zum meist schwerer verlaufenden Kearns-Sayre-Syndrom (KSS).

Die Mehrzahl der CPEO- und CPEOplus-Patienten (> 50 %) sind sporadische Erkrankungsfälle auf der Basis von singulären mtDNA-Deletionen (Holt et al. 1988, Moraes et al. 1989, Highton et al. 2019) oder sehr selten Duplikationen. Seltener finden sich verschiedene maternal vererbte (oder sporadische) Punktmutationen der mtDNA, wobei sich die Mutation m.3243A>G im MT-TL1-Gen am häufigsten nachweisen lässt. Darüber hinaus werden zunehmend ursächliche Mutationen mitochondrialer nukleärer Gene mit autosomalen Erbgängen (dominante oder rezessive CPEO) nachgewiesen, die meist zu sekundären multiplen mtDNA-Deletionen und/oder Depletion in verschiedenen v.a. postmitotischen Geweben führen (Zeviani et al. 1989, Hirano und DiMauro 2001). Zahlreiche der bislang identifizierten nukleären Gene sind mit sog. mtDNA maintenance disorders assoziiert, d.h. multiplen mtDNA-Deletions- und mtDNA-Depletionssyndromen, die durch eine Störung



der mtDNA-Replikationsmaschinerie oder alterierte Biosynthesewege der Desoxyribonukleosid-Triphosphate für die mtDNA-Synthese gekennzeichnet sind (Viscomi und Zeviani 2017). Eine CPEO mit autosomal-dominantem Erbgang kann durch Mutationen in den nukleären Genen *POLG* (mitochondriale DNA Polymerase-Gamma 1) oder selten *POLG2* (Polymerase-Gamma 2), *C10orf2* (*Twinkle*), *RRM2B*, *SLC25A4* (Adenin-Nukleotid-Translokator 1/*ANT1*), *DNA2* oder *OPA1* (Optic Atrophy 1) verursacht sein (van Goethem et al. 2001, Longley et al. 2006, Kaukonen et al. 2000, Spelbrink et al. 2001, Hudson et al. 2008, Amati-Bonneau et al. 2008, Tynismaa et al. 2009, Fratter et al. 2010, Fratter et al. 2011, Ronchi et al. 2013). *OPA1*-Mutationen können zu einem sog. Optic Atrophy *plus*-Phänotyp führen, der u.a. mit einer Optikusatrophie mit hochgradiger Visusminderung einhergehen kann. Mutationen in den Genen *POLG*, *C10orf2* (*Twinkle*), *DGUOK*, *MGME1*, *RNASEH1*, *SPG7*, *TK2* und selten *RRM2B* können zu einer CPEO mit rezessivem Erbgang führen (Fratter et al. 2011, Ronchi et al. 2012, Tynismaa et al. 2012, Kornblum et al. 2013, Pfeffer et al. 2014, Reyes et al. 2015). Rezessive *SLC25A4* (*ANT1*)-, *C10orf2* (*Twinkle*)-, *DGUOK*-, *POLG*-, *RRM2B*- und *TK2*-Mutationen können neben einer Late-onset-CPEO auch zu einem schweren multisystemischen, frühkindlichen Phänotyp mit mtDNA-Depletion führen (Nikali et al. 2005, Bourdon et al. 2007, Hakonen et al. 2007, Sarzi et al. 2007, Lönnqvist et al. 2009, Fratter et al. 2011). Bei CPEO- und CPEOplus-Patienten sind nach dem Ausschluss singulärer mtDNA-Deletionen am häufigsten Mutationen im *POLG*-, *C10orf2* (*Twinkle*)- und *RRM2B*-Gen zu finden (Fratter et al. 2010, Fratter et al. 2011, Heighton et al. 2019).

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- endokrinologische Untersuchung der Schilddrüse, Hypothalamus/Hypophysen-Achse
- neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik:
  - bei sporadischem Erbgang aus Muskel-DNA: mtDNA-Deletionsscreening. Falls negativ: mtDNA-tRNA-Gene oder mtDNA-Komplettsequenzierung. Bei Nachweis multipler Deletionen: nukleäre Gene *POLG*, *C10orf2* (*Twinkle*), *RRM2B*, *SLC25A4* (*ANT1*), *DGUOK*, *DNA2*, *MGME1*, *OPA1*, *POLG2*, *RNASEH1*, *SPG7*, *TK2* (abhängig vom Erbgang)
  - Bei maternalem Erbgang aus Blut-, Urothel-, besser Muskel-DNA: mtDNA-tRNA-Gene, ggf. mtDNA-Komplettsequenzierung

- bei autosomalem Vererbungsmodus aus Blut-DNA: nukleäre Gene *POLG*, *C10orf2* (*Twinkle*), *RRM2B*, *SLC25A4* (*ANT1*), *DGUOK*, *DNA2*, *MGME1*, *OPA1*, *POLG2*, *RNASEH1*, *SPG7*, *TK2* (abhängig vom Erbgang)

## 5.2 Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)

Für die Diagnosestellung eines KSS wird das Vorliegen einer externen Ophthalmoplegie mit Ptosis, Pigmentretinopathie und ein Beginn der Symptomatik vor dem 20. Lebensjahr gefordert. Zusätzlich liegt mindestens eines der folgenden Symptome vor: kardiale Reizleitungsstörungen, zerebelläre Ataxie und/oder Liquoreiweißerhöhung von mindestens 100 mg/dl (Lestienne und Ponsot 1988). Typische weitere Begleitsymptome sind Kleinwuchs, Innenohrschwerhörigkeit, Kachexie, endokrine Störungen (Diabetes mellitus, Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus), Nephro- und Tubulopathien (renales Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom), Dysphagie, Hypophonie, respiratorische Dysfunktion, (axonale) Polyneuropathie, neuropsychologische und kognitive Störungen. KSS und CPEOplus stellen sich oft als klinisches Kontinuum dar. Ein KSS kann sich aus einem Pearson-Syndrom des Kindesalters (reversible (Pan-)Zytopenie, exokrine Pankreasinsuffizienz, Laktatazidose) entwickeln (Larsson et al. 1990). Es kann ein zerebraler Folatmangel mit 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF)-Defizienz im Liquor nachweisbar sein (Pineda et al. 2006, Serrano et al. 2010, Pérez-Dueñas et al. 2011). Das MRT des Schädels zeigt häufig Signalveränderungen im subkortikalen Marklager, Thalamus, in Stammganglien und Hirnstamm sowie eine zerebrale bzw. zerebelläre Atrophie. Das KSS tritt fast ausschließlich sporadisch auf und ist genetisch bei > 80% der Patienten auf singuläre mtDNA-Deletionen, seltener Duplikationen zurückzuführen, wobei häufig eine 4977 bp große Deletion typischer Lokalisation nachzuweisen ist, die sog. common deletion (Zeviani et al. 1988, Moraes et al. 1989). Sehr selten finden sich mtDNA-Punktmutationen oder nukleäre Mutationen mit rezessivem Erbgang, z.B. *RRM2B*-Mutationen mit sekundären multiplen mtDNA-Deletionen im Skelettmuskel als ursächlich für den Phänotyp eines KSS (Pitceathly et al. 2011, Tsang et al. 2018).

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- endokrinologische Untersuchung von Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Hypothalamus/Hypophysen-Achse

- Folsäure im Serum, 5-MTHF im Liquor
- neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik aus Blut- oder Muskel-DNA: mtDNA-Deletionsscreening, bei multiplen mtDNA-Deletionen oder negativem Befund: nukleäre Gene *POLG*, *C10orf2* (*Twinkle*), *RRM2B*, bzw. mtDNA-Komplettsequenzierung. Falls negativ, erweiterte Diagnostik: *SLC25A4* (*ANT1*), *DGUOK*, *DNA2*, *MGME1*, *OPA1*, *POLG2*, *RNASEH1*, *SPG7*, *TK2*

#### Spezielle therapeutische Maßnahmen

- bei Folsäuremangel/5-MTHF-Defizienz im Liquor Folsäure-Supplementation

### 5.3 Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden (MELAS)

Als charakteristische Befundkonstellation wurde beim MELAS-Syndrom ursprünglich das wiederholte Auftreten von schlaganfallähnlichen Episoden vor dem 40. Lebensjahr, der muskelbiopsische Nachweis einer mitochondrialen Myopathie sowie der Nachweis einer Laktatazidose im Blut definiert. Es werden aber zunehmend Fälle mit schlaganfallähnlichen Episoden jenseits des 40. Lebensjahrs beschrieben. Sehstörungen im Sinne einer Hemianopsie oder kortikalen Blindheit sind häufig die ersten fokalen neurologischen Ausfälle im Rahmen der schlaganfallähnlichen Episoden. Die Episoden sind oft von migräneartigen Kopfschmerzen mit Erbrechen und von epileptischen Anfällen begleitet. Weitere typische akzessorische Symptome der Erkrankung sind Innenohrschwerhörigkeit, Diabetes mellitus, Epilepsie, Kleinwuchs, Netzhautdystrophie, Pigmentretinopathie, gastrointestinale Beschwerden, Untergewicht, muskuläre Belastungsintoleranz und oft eine Kardiomyopathie. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln sich sehr häufig kognitive Störungen bis zur Demenz.

Das MRT des Schädels zeigt im Intervall oft fokale Substanzdefekte v.a. parieto-occipital. In der akuten Phase einer schlaganfallähnlichen Episode zeigt sich im Unterschied zur typischen zerebralen Ischämie oft kein erniedrigter, sondern häufiger ein erhöhter ADC-Wert im Bereich der Diffusionsstörung, die sich üblicherweise nicht an vaskuläre Territorien hält.

Im Verlauf der Episode kommt es oft zur Ausbreitung, gefolgt von (partieller) Rückbildung der Läsionen.

MELAS wird meist durch mtDNA-Punktmutationen verursacht, wobei die Mehrzahl der Erkrankungsfälle einen maternalen Erbgang aufweist. Bei mehr als 80% der Patienten lässt sich eine heteroplasmische m.3243A>G-Punktmutation der mtDNA im *MT-TL1*-Gen nachweisen (Goto et al. 1990). Es gilt zu beachten, dass Patienten mit der m.3243A>G-Mutation sehr vielfältige klinische Syndrome von maternal vererbtem Diabetes mit Schwerhörigkeit (MIDD) bis zu mitochondrialen Enzephalomyopathien ohne schlaganfallähnliche Episoden aufweisen können. In *MT-TL1* liegen weitere seltene MELAS-Mutationen, insbesondere die Mutation m.3271T>C, die sich bei 7–15% der MELAS-Fälle findet (Tarnopolsky et al. 1998). Darüber hinaus sind aber auch Mutationen in anderen tRNA-Genen und Strukturgenen der mtDNA, v.a. in Komplex-I-Untereinheiten, aber auch in *POLG* oder *ADCK3/COQ8A* beschrieben (Deschauer et al. 2007, Hikmat et al. 2016).

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- endokrinologische Untersuchung von Schilddrüse und Hypothalamus/Hypophysen-Achse
- EEG ggf. mit Fotostimulation, 24-Stunden-EEG
- neuropsychologische Testung
- Muskelbiopsie oft mit Nachweis COX-positiver RRF
- Molekulargenetik: m.3243A>G (*MT-TL1*) aus Muskel-DNA, Urothel-Zellen (Urinsediment; Marotta et al. 2009, Whittaker et al. 2009) oder Blut bzw. Sequenzierung von *MT-TL1*. Bei negativem Befund: Komplettssequenzierung der mtDNA. Bei negativem Befund: *POLG*, ggf. *ADCK3/COQ8A*, bzw. weitere nukleäre Gene

### Spezielle therapeutische Maßnahmen

Da bei der Entstehung schlaganfallähnlicher Episoden epileptische Aktivität eine wichtige Rolle spielt, ist eine aggressive antikonvulsive Behandlung ratsam (Ng et al. 2019). Dabei sollte kein Valproat zum Einsatz kommen, da es möglicherweise schlaganfallähnliche Episoden triggern (Lam et al. 1997) und bei Patienten mit *POLG*-Mutationen ein Leberversagen induzieren kann. Bei schwerer Laktatazidose kann Natriumbicarbonat eingesetzt werden.

Ob L-Arginin intravenös die Schwere schlaganfallähnlicher Episoden verringern kann bzw. oral eingenommen die Häufigkeit der Episoden vermindert, ist umstritten (Ng et al. 2019). Es wurde nur in kleinen Studien einer Arbeitsgruppe untersucht (Koga et al. 2005, Koga et al. 2018). Eine hochdosierte kurzzeitige Kortisongabe kann analog zum Status migränosus in Einzelfällen in der Akutphase einer schlaganfallähnlichen Episode versucht werden (Rossi et al. 2002, Rahman 2018, Finsterer 2019a). Sumatriptan zeigte sich bei einzelnen Patienten gegen die akuten Kopfschmerzen wirksam (Iizuka et al. 2003).

## 5.4 Myoklonusepilepsie mit RRF (MERRF)

Die charakteristische Befundkonstellation bei MERRF ist eine Myoklonusepilepsie (Myoklonien, fokale und generalisierte Anfälle), überwiegend mit Nachweis von RRF in der Muskelbiopsie. Weitere typische Befunde sind zerebelläre Ataxie, Innenohrschwerhörigkeit, Polyneuropathie, Kleinwuchs, Optikusatrophy, muskuläre Belastungsintoleranz, psychiatrische Auffälligkeiten, Demenzentwicklung und kutane Lipome besonders im Nacken. MERRF manifestiert sich typischerweise in der zweiten bis dritten Lebensdekade und zeigt interindividuell eine hohe Variabilität in Bezug auf die Schwere der Erkrankung (Altmann et al. 2016).

Im Schädel-MRT sieht man typischerweise eine zerebelläre Atrophie, aber auch Läsionen in den Stammganglien werden beobachtet.

Ursächlich liegen der Erkrankung meist mtDNA-Mutationen in tRNA-Genen zugrunde. Bei ca. 80% der Patienten liegt eine heteroplasmische m.8344A>G mtDNA-Punktmutation im *MT-TK*-Gen vor (Wallace et al. 1988b). Neben weiteren MERRF-assoziierten Punktmutationen in *MT-TK* (m.8356T>C, m.8363G>A, m.8361G>A) wurden seltener Punktmutationen im *MT-TF*-, *MT-TP*- und *MT-TS1*-Gen beschrieben, die zu MERRF oder einem MERRF/MELAS-Overlap-Syndrom führen können (Mancuso et al. 2004, Blakely et al. 2009). Ein MERRF-Phänotyp kann selten auch durch rezessive *POLG*-Mutationen bedingt sein (van Goethem et al. 2003). Zahlreiche atypische MERRF- und MELAS/MERRF-Overlap-Syndrome wurden mittlerweile beschrieben (Hirano et al. 2008, Zsurka et al. 2010).



**Spezielle Zusatzdiagnostik**

- endokrinologische Untersuchung von Schilddrüse und Hypothalamus/Hypophysen-Achse
- EEG ggf. mit Fotostimulation, 24-h-EEG
- neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik aus Blut-, besser Muskel-DNA: m.8344A>G (MT-TK). Bei negativem Befund: Sequenzierung von MT-TK bzw. weiterer mtDNA-tRNA-Gene, ggf. Komplettssequenzierung der mtDNA. Bei negativem Befund: POLG, ggf. weitere nukleäre Gene

**Spezielle therapeutische Maßnahmen**

- Levetiracetam, Clonazepam und Zonisamid können besonders bei der Behandlung von Myoklonien und epileptischen Anfällen bei MERRF zum Einsatz gebracht werden (Mancuso et al. 2006, Lamperti et al. 2016, Finsterer 2019, Orsucci et al. 2019).

**5.5 Hereditäre Leber-Optikus-Neuropathie (LHON)**

Die charakteristische Symptomatik bei LHON besteht aus einer oft zunächst unilateralen, im Verlauf von Wochen bis Monaten bilateralen, vornehmlich das zentrale Gesichtsfeld betreffenden Visusminderung. LHON manifestiert sich häufiger bei Männern als bei Frauen (m:w = 80:20%). Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 10. und dem 50. Lebensjahr (Kirkman et al. 2009). In der Mehrzahl der Fälle resultiert die Erkrankung in einer permanenten ausgeprägten Visusminderung, in einigen Fällen (4–40%) kommt es, abhängig von der vorliegenden Mutation, im späteren Krankheitsverlauf zu einer (Teil-)Remission. So zeigt die Punktmutation m.14484T>C im MT-ND6-Gen einen vergleichsweise günstigen klinischen Verlauf. Selten finden sich bei LHON-Patienten weitere neurologische Auffälligkeiten, insbesondere Bewegungsstörungen wie Tremor, Ataxie und Dystonie, auch zerebrale „white matter lesions“ im Sinne Multiple-Sklerose-ähnlicher Veränderungen und oligoklonale Banden im Liquor können in Einzelfällen nachweisbar sein (Harding's disease; Bargiela und Chinnery 2019). Drei mtDNA-Punktmutationen, die alle in Komplex-I-Strukturgenen liegen, verursachen 90–95% aller LHON-Erkrankungen, die häufigste befindet sich an Position m.11778G>A der mtDNA im MT-ND4-Gen (Wallace et al. 1988a), seltener sind

die Mutationen m.14484T>C und m.3460G>A (*MT-ND1*). Die Mutationen treten meist homoplasmisch auf. LHON zeichnet sich durch eine variable Expression und inkomplette Penetranz aus (bei Männern ca. 50%, bei Frauen ca. 10%). Starkes Rauchen konnte als Manifestationsfaktor identifiziert werden (Kirkman et al. 2009), weitere Umwelteinflüsse und ein X-chromosomales Modifier-Gen werden vermutet. Durch die relativ niedrige Penetranz ergibt sich zum Teil ein (pseudo-)sporadisches Auftreten von LHON, häufig finden sich aber weitere Erkrankte in der mütterlichen Linie (maternale Vererbung). Kürzlich wurden erstmals Mutationen des nukleären Gens *DNAJC30* mit Atmungskettenkomplex I Funktionsstörung und autosomal rezessivem Erbgang als Ursache der LHON beschrieben (Stenton et al. 2021).

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- ophthalmologische Untersuchung mit Fundoskopie (initiale Papillenschwellung? Optikusatrophie? Peripapilläre Teleangiectasien?), Perimetrie, Farbkontrastsehen, optische Kohärenztomographie, eventuell Fluoreszenzangiographie
- Lumbalpunktion mit Liquordruckmessung (Ausschluss Neuritis N. optici, idiopathische intrakranielle Hypertension, Meningeosis neoplastica)
- Schädel-MRT mit besonderer Darstellung der Orbita (Ausschluss einer entzündlichen ZNS-Erkrankung, einer zerebralen Raumforderung, eines orbitalen Prozesses)
- visuell evozierte Potenziale
- Labor mit Schilddrüsen- und Vaskulitisparametern, BSG, C-reaktives Protein
- Farbduplexsonographie der Karotiden und der A. temporalis superficialis, ggf. Orbitasonographie
- Molekulargenetik primär aus Blut-DNA: m.11778G>A (*MT-ND4*), m.14484T>C (*MT-ND6*), m.3460G>A (*MT-ND1*), falls negativ: Komplettssequenzierung der mtDNA, falls negativ: Sequenzierung von *DNAJC30*. Differenzialdiagnostisch ist eine autosomal vererbte Optikusatrophie (z.B. *OPA1*-Mutationen mit autosomal-dominantem Erbgang) zu erwägen.

### Spezielle therapeutische Maßnahmen

Bekannte Faktoren sollten insbesondere bei noch symptomfreien Mutationsträgern minimiert werden, vor allem Vermeidung von Rauchen

(Kirkman et al. 2009), Drogen- und übermäßigem Alkoholkonsum, wenn möglich, Vermeidung bestimmter Medikamente, die in Einzelfällen als Manifestationsfaktoren verantwortlich gemacht wurden (z.B. bestimmte Antibiotika, hochdosierte Barbiturate und antiretrovirale Medikamente, die die mitochondriale Funktion beeinträchtigen; Niehusmann et al. 2011, Sadun et al. 2011). Inwieweit diese Maßnahmen den Verlauf bei bereits erkrankten LHON-Patienten verbessern, ist nicht untersucht, aber pathophysiologisch naheliegend. Aufgrund der Bedeutung von oxidativem Stress in der Pathogenese wird eine gesunde, vitaminreiche Kost empfohlen.

Seit 2015 ist Idebenon für die Behandlung der LHON in Europa zugelassen. Die klinische Wirksamkeit wurde in mehreren Studien gezeigt. Eine größere randomisierte Studie zeigte zwar keine Signifikanz für den primären Endpunkt, jedoch in den sekundären Endpunkten und verschiedenen Subgruppenanalysen sowie Langzeitbeobachtungen Trends bzw. Signifikanzen, die für eine Wirksamkeit sprechen (Carelli et al. 2011, Klopstock et al. 2011, Klopstock et al. 2013, Rudolph et al. 2013). Gemäß einem Consensus-Statement sollte mind. ein Jahr lang behandelt werden, wenn der Erkrankungsbeginn nicht länger als ein Jahr zurückliegt (Carelli et al. 2017). Gentherapeutische Ansätze mit AAV (adenoassoziierte Viren)-Vektoren, die für die m.11778G>A-Mutation entwickelt wurden, befinden sich in Phase III der klinischen Prüfung (Jurkute et al. 2019).

## 5.6 Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa (NARP)

Bisher existieren keine exakten Kriterien zur Diagnose einer NARP. Namensgebend für dieses seltene mitochondriale Krankheitsbild ist die Befundkonstellation aus axonaler Neuropathie, Ataxie und Pigmentretinopathie. Als Begleitsymptome können Entwicklungsverzögerungen, Kardiomyopathie, sensorineurale Schwerhörigkeit, Dysarthrie, Dysphagie, epileptische Anfälle, Kleinwuchs, progressive externe Ophthalmoplegie, Optikusatrophie, kognitive Einbußen bis zur Demenz, pyramidale und extrapyramidale Symptome sowie eine proximale Muskelschwäche und Laktatazidose auftreten. Auch eine renale Beteiligung ist beschrieben worden (Lemoine et al. 2018). Die durch einen maternalen Erbgang gekennzeichnete Erkrankung manifestiert sich in der Regel im Kindes- und frühen Erwachsenenalter. Ursächlich ist meist eine

heteroplasmatische mtDNA-Punktmutation m.8993T>G/C im mitochondrialen Gen *MT-ATP6*, welches für die ATPase 6 kodiert, eine Untereinheit der ATP-Synthase, bzw. des Komplex V der Atmungskette (Holt et al. 1990, Santorelli et al. 1996). Seltener mit NARP assoziierte Mutationen im *MT-ATP6*-Gen sind m.8618insT, m.8839G>C, m.8989G>C, m.9032T>C, m.9127-9128delAT und m.9185T>C (Childs et al. 2007, López-Gallardo et al. 2009, Mordel et al. 2017, Ganetzky et al. 2019). Selbst innerhalb einer Familie können der Heteroplasmiegrad und der Phänotyp variabel sein; eine Mutationslast < 70% der m.8993T>G-Mutation bleibt klinisch oft asymptomatisch, 70–100% Mutationslast sind häufig mit dem NARP-Phänotyp assoziiert, >90% Mutationslast rufen meist ein Leigh-Syndrom („maternally inherited Leigh syndrome“ [MILS]) hervor. Allerdings lässt sich diese klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation nach aktuellen Daten nicht regelhaft aufrechterhalten. Es zeigt sich vielmehr ein klinisches Kontinuum, ohne dass die Mutationslast die Erkrankungsschwere verlässlich vorhersagen kann (Ganetzky et al. 2019, Ng et al. 2019b, Stendel et al. 2020). Viele Patienten mit *MT-ATP6*-Mutation weisen Phänotypen auf, die einem Overlap zwischen MILS und NARP entsprechen (Sciacco et al. 2003). Lediglich 8% der Patienten mit einer Mutation in *MT-ATP6* zeigen ein klassisches NARP-Syndrom (Stendel et al. 2020). Mutationen in *MT-ATP6* verursachen auch andere klinische Phänotypen wie Charcot-Marie-Tooth-Neuropathie, spinozerebelläre Ataxien, episodische Muskelschwäche und familiäre Motoneuronenerkrankungen (Panosyan et al. 2017, Ganetzky et al. 2019, Stendel et al. 2020). Patienten mit MILS werden meist bereits im frühen Kindesalter symptomatisch und zeigen schwere Krankheitsverläufe mit Entwicklungsverzögerung, respiratorischer Dysfunktion (perinatale Asphyxie), Ataxie, generalisierter Muskelschwäche („floppy infant“) und Laktatazidose. Das Schädel-MRT kann bei NARP eine Kleinhirnatrophie zeigen, beim MILS sieht man häufig bilateral-symmetrische Läsionen von Hirnstamm, Stammganglien und Kleinhirn. Eine Muskelbiopsie zeigt im Allgemeinen keine typischen mitochondrialen Veränderungen und ist daher diagnostisch meist nicht hilfreich.

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- EEG, 24-Stunden-EEG (epilepsietypische Potenziale?)
- neuropsychologische Testung
- Elektromyographie und Neurographie (periphere Neuropathie?)

- ophthalmologische Untersuchung
- Molekulargenetik aus Blut-DNA: Analyse von m.8993T>G, m.8993T>C (MT-ATP6) mit Bestimmung des Heteroplasmiegrads. Falls negativ: Sequenzierung des MT-ATP6-Gens bzw. Komplettssequenzierung der mtDNA

#### Spezielle therapeutische Maßnahmen

- bei neuropathischen Schmerzen: Gabapentin, Pregabalin, Carbamazepin, Oxcarbazepin
- bei Dystonie: Tetrabenazin, Gabapentin, Botulinumtoxin

### 5.7 Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie (MNGIE)

Patienten mit MNGIE zeigen eine Mischung aus gastrointestinalen und neurologischen Symptomen. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung können die gastrointestinalen oder neurologischen Symptome überwiegen, meistens stehen jedoch gastrointestinale Probleme im Vordergrund (Garone et al. 2011). Die charakteristische Befundkonstellation bei MNGIE besteht aus:

1. gastrointestinaler Motilitätsstörung aufgrund einer viszeralen Neuropathie. Die viszerale Symptomatik ist durch episodisch auftretende Diarrhöen, Völlegefühl, Übelkeit/Erbrechen, Obstipation, intestinale Pseudoobstruktion und Gastroparese charakterisiert, die zu chronischer Malnutrition und Kachexie führen
2. externer Ophthalmoplegie und/oder Ptosis (meist gering ausgeprägt)
3. sensomotorischer Polyneuropathie (überwiegend demyelinisierend, seltener axonal-demyelinisierend)
4. asymptomatischer Leukenzephalopathie (Hirano et al. 2004)

Mögliche zusätzliche Symptome umfassen Ataxie, Hörminderung, Myopathie, Optikusatrophie, Pigmentretinopathie, Dysphagie, Tremor und Laktatazidose (Nishino et al. 2000). Patienten mit erst spät beginnender und milder oder atypischer Symptomatik sind beschrieben worden, wobei auch einige diagnostische Kernmerkmale fehlen können (Bedlack et al. 2004, Martin et al. 2004, Martí et al. 2005, Massa et al. 2009, Filosto et al. 2011). Die Erkrankung verläuft chronisch-progredient; infolge der meist schweren gastrointestinalen

Symptome ist die durchschnittliche Lebenserwartung deutlich reduziert. MNGIE manifestiert sich bei mehr als drei Viertel aller Patienten in der ersten und zweiten Lebensdekade. Die Diagnose MNGIE wird oft nicht rechtzeitig gestellt, insbesondere wenn in Frühstadien bestimmte Symptome ganz im Vordergrund stehen. So wird MNGIE nicht selten mit z.B. Myasthenia gravis, chronisch-inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP), Zöliakie, Morbus Crohn und anderen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen verwechselt (Bedlack et al. 2004, Needham et al. 2009, Imperatore et al. 2018, Patel et al. 2019, Cousyn et al. 2020). Vor allem bei jüngeren Frauen kann eine MNGIE als Anorexia nervosa verkannt werden (Feddersen et al. 2009).

MNGIE wird autosomal-rezessiv vererbt und durch Mutationen im *TYMP*-Gen, welches die Thymidinphosphorylase, ein zytosolisches Enzym, kodiert. Die Thymidinphosphorylase katalysiert die reversible Phosphorylierung von Thymidin- und Desoxyuridin-Nukleosiden, bzw. die Phosphorolyse von Desoxyuridin und Thymidin zu Uracil, Thymin und 2-Desoxy-D-Ribose-1-Phosphat (Nishino et al. 1999). Mutationen im *TYMP*-Gen verursachen eine stark reduzierte Enzymaktivität, welche zu sehr hohen Konzentrationen an Thymidin und Desoxyuridin in Blut und Extrazellulärflüssigkeit führt (Spinazolla et al. 2002, Martí et al. 2003, Martí et al. 2004). Hohe extrazelluläre Konzentrationen an Thymidin und Desoxyuridin induzieren eine Imbalance des intramitochondrialen Nukleosid-Pools und hierdurch Störungen von Replikation und Reparatur der mtDNA (Lopez et al. 2009, González-Vioque et al. 2011), was zu Deletionen, Depletion und Punktmutationen der mtDNA führt (Nishino et al. 2000, Hirano et al. 2005, Song et al. 2003). Heterozygote Carrier pathogener Mutationen sind klinisch asymptomatisch. Auch Mutationen in anderen nukleären Genen wie *POLG*, *RRM2B*, *MGME1* können eine MNGIE-ähnliche Erkrankung hervorrufen (van Goethem et al. 2003, Giordano et al. 2009, Shaibani et al. 2009, Kornblum et al. 2013). Mutationen in zahlreichen mtDNA-tRNA-Genen wie *MT-TK*, *MT-TW*, *MT-TV*, *MT-TL1* (m.3243G>A „MELAS“-Mutation) können zu komplexen neurologischen Krankheitsbildern mit prominenter gastrointestinaler Symptomatik, teilweise auch ohne Leukenzephalopathie, führen (Dougherty et al. 1994, Verma et al. 1997, Chang et al. 2004, Maniura-Weber et al. 2004, Verny et al. 2008, Horvath et al. 2009a). Bei diesen Patienten sind jedoch die Thymidin- und Desoxyuridin-konzentrationen nicht erhöht.



### Spezielle Zusatzdiagnostik

- Muskelbiopsie: mitochondriale Auffälligkeiten (RRF, COX-negative Fasern, morphologisch abnorme Mitochondrien; Nishino et al. 2000). Diese Befunde können bei jungen Patienten auch fehlen (Cardaioli et al. 2010).
- Schädel-MRT (Leukenzephalopathie?)
- gastroenterologischer Status (Magen-Darm-Passage, eventuell Gastro-, Duodeno-, Koloskopie)
- Thymidinphosphorylase-Aktivität im „buffy coat“ (diagnostischer Goldstandard; Marti et al. 2004, Marti et al. 2005):  $\leq 8\%$  der Konzentration von Kontrollen finden sich bei „typischen“ MNGIE-Patienten, 15% der Konzentration von Kontrollen bei „late-onset“-Patienten, bis 35% bei asymptomatischen Carriern (Marti et al. 2004, Marti et al. 2005).
- Serumkonzentrationen von Thymidin ( $> 3 \mu\text{mol/l}$ ) und Desoxyuridin ( $> 5 \mu\text{mol/l}$ ) sind diagnostisch für MNGIE (Martí et al. 2004). Bei „late-onset“-Patienten können die Serumkonzentrationen von Thymidin und Desoxyuridin aber auch deutlich niedriger sein (Thymidin  $> 0,4 \mu\text{mol/l}$ ; Desoxyuridin  $> 1,0 \mu\text{mol/l}$ ) (Marti et al. 2005). Bei gesunden Kontrollpersonen und heterozygoten Carriern liegen die Konzentrationen von Thymidin und Desoxyuridin unter  $0,05 \mu\text{mol/l}$  (Marti et al. 2005). Thymidin und Desoxyuridin werden ebenfalls im Urin von MNGIE-Patienten ausgeschieden.
- Lumbalpunktion: erhöhtes Liquoreiweiß (Bedlack et al. 2004)
- Molekulargenetik aus Blut-DNA: Sequenzierung des *TYMP*-Gens. Falls negativ: Sequenzierung von *POLG*, *RRM2B*, *MGME1*
- Molekulargenetik aus Muskel-DNA: multiple mtDNA-Deletionen, mtDNA-Depletion

### Spezielle therapeutische Maßnahmen

#### *Symptomatisch:*

- ausreichende Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr sichern (evtl. PEG, Ablauf-PEG, PEJ), keine Thymidin enthaltende parenterale Ernährung
- medikamentöse Intervention bei schweren Diarrhöen oder ausgeprägter Obstipation

- Behandlung neuropathischer Schmerzen (z.B. mit Gabapentin, Plexus-coeliacus-Blockaden etc.)

*Kausal (bisher nur Einzelfälle):*

Möglichst frühzeitige Reduzierung der Konzentrationen von Thymidin und Desoxyuridin in Blut und Geweben:

- Hämodialyse: reduziert die Serum- und Urinkonzentrationen von Thymidin und Desoxyuridin nur passager für Stunden (Spinazzola et al. 2002, Röeben et al. 2017), senkt nicht die Liquorkonzentration dieser Metaboliten und blieb selbst nach einjähriger Behandlung wirkungslos (Röeben et al. 2017).
- kontinuierliche Peritonealdialyse (CAPD): Bei einem Patienten (Yavuz et al. 2007) anhaltender positiver Effekt auf die gastrointestinalen Symptome und bei zwei Patienten (Ariaudo et al. 2015, Sivadasan et al. 2016) positiver Effekt auf die neurologischen Symptome, nach 15 Monaten Rezidiv bei einem Patienten (Ariaudo et al. 2015). Die Nukleosid-Konzentrationen blieben im Wesentlichen unverändert. Diese Behandlung kann zur kurzzeitigen Stabilisierung von Patienten vor Beginn einer anderen Therapie sinnvoll sein.
- Transfusion von Thrombozyten gesunder Spender (Lara et al. 2006): nur temporärer Effekt und Notwendigkeit multipler Transfusionen.
- Transplantation allogener hämatopoietischer Stammzellen (HSCT) (Hirano et al. 2006, Halter et al. 2011): Die Thymidinphosphorylase wird in Leukozyten und Thrombozyten in hohem Maße exprimiert. Die gebildeten Leukozyten enthalten ausreichende Mengen an Thymidinphosphorylase, um die Thymidin- und Desoxyuridin-Spiegel auf ein normales Niveau zu senken. Die Krankheitsprogression wird hierdurch im Allgemeinen gestoppt und in einigen Fällen besserten sich die gastrointestinalen Symptome und die periphere Neuropathie (Halter et al. 2015). Diese Technik bietet die Möglichkeit einer dauerhaften Korrektur des zugrunde liegenden Enzymdefekts. Jedoch ergab eine retrospektive Analyse aller bekannten MNGIE-Patienten, welche sich in den Jahren 2005 bis 2011 dieser Prozedur unterzogen hatten, dass diese Behandlung mit schwerwiegenden Problemen und einer hohen Komplikationsrate und Mortalität (~ 62%) einherging, bedingt entweder durch die Transplantation oder das MNGIE-Syndrom selbst (Halter et al. 2015). Diese

Behandlungsoption sollte ausgewählten Patienten mit optimal passendem Donor vorbehalten bleiben (Halter et al. 2011, Halter et al. 2015).

- Erythrozyten-verkapselte Thymidinphosphorylase (EE-TP): Enzymersatztherapie mit rekombinant hergestelltem Enzym, das ex vivo in autologe Patientenerythrozyten verkapselt wird (Moran et al. 2008, Bax et al. 2013, Levene et al. 2019). Die neue Therapieform wurde in einer Pilotstudie an 4 Patienten untersucht und senkte die Thymidin- und Desoxyuridinkonzentration im Plasma deutlich, wenn auch nicht im gleichen Maße wie die HSCT. Bisher existieren nur wenige Daten, um die Wirksamkeit der EE-TP hinsichtlich Krankheitsprogression und Symptomverbesserung beurteilen zu können. Eine multizentrische, offene Phase-2-Studie ist in Vorbereitung (Bax et al. 2019).
- Lebertransplantation: Da die Thymidinphosphorylase stark in der Leber exprimiert wird, kann eine Lebertransplantation Quelle für das bei MNGIE-Patienten fehlende Enzym sein (De Giorgio et al. 2016, D'Angelo et al. 2017). Die Ergebnisse einer Lebertransplantation wurden bisher bei 7 MNGIE-Patienten publiziert (De Giorgio et al. 2016, D'Angelo et al. 2017, Kripps et al. 2020, D'Angelo et al. 2020). Nach einer Transplantation sanken die Plasmaspiegel der Nukleoside bei allen Patienten rasch auf nahezu normale Werte. Hierdurch konnte die Symptomatik zwar stabilisiert werden, klinische Verbesserungen beschränkten sich aber auf einige wenige neurologische Symptome (D'Angelo et al. 2020). Gastrointestinale Funktionsstörungen besserten sich zu einem gewissen Grad bei einigen Patienten (Kripps et al. 2020), nicht jedoch bei allen, ein Patient verstarb (D'Angelo et al. 2020).

#### *Potenzielle zukünftige Therapieoptionen:*

- Gentherapie mit einem AAV-Vektor, welcher das humane TYMP-Gen enthält und gezielt in der Leber transkribiert wird. In einem Mausmodell der MNGIE stellte diese Behandlung die Thymidinphosphorylase-Aktivität wieder her und reduzierte die Thymidin- und Desoxyuridinkonzentrationen in Plasma, Leber, Skelettmuskel und Gehirn auf Kontrollniveau, nicht jedoch im Darm. Die Wirkung war stark von der Dosis des verwendeten Vektors abhängig (Torres-Torronteras et al. 2014, Torres-Torronteras et al. 2018, Cabrera-Pérez et al. 2019).

- Autologe hämatopoietische Stammzelltransplantation mit einem lentiviralen Vektor (HSCTG) (Torres-Torronteras et al. 2011, Torres-Torronteras et al. 2016, Yadak et al. 2018). Die hämatopoietische Stammzell-Gentherapie mittels eines *TYMP*-exprimierenden lentiviralen Vektors konnte in einem Mausmodell die Nukleosid-Konzentrationen in Plasma, Skelettmuskel, Gehirn und Dünndarm über 20 Monate auf Normwerte senken und die Imbalancen im mitochondrialen Desoxynukleosid-Triphosphat-Pool der Leber korrigieren.

## 5.8 Mitochondriale Myopathie (MM)

Zahlreiche mitochondriale Syndrome weisen eine Skelettmuskelbeteiligung auf. Es existiert jedoch eine heterogene Gruppe von Patienten mit einer primären mitochondrialen Myopathie, die sich nicht den klassischen Syndromen zuordnen lässt (de Barcelos et al. 2019). Adulte Patienten mit mitochondrialer Myopathie können eine belastungsabhängige muskuläre Symptomatik häufig mit Rhabdomyolysen, aber auch ein Gliedergürtelsyndrom aufweisen. Eine externe Ophthalmoplegie, Ptosis oder leichte Multisystembeteiligung können die dominierende Muskelsymptomatik begleiten. Ursache einer MM können nukleäre Mutationen oder primäre mtDNA-Mutationen sein, einerseits in Genen, die für Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe kodieren (Andreu et al. 1999), aber auch in tRNA-Genen (Swalwell et al. 2006). Die „infantile reversible COX-Defizienz-Myopathie“ kann sich in erwachsenem Alter mit isolierten myopathischen Symptomen manifestieren (Horvath et al. 2009b). Eine MM kann ebenfalls bei Coenzym-Q10-Defizienz mit autosomalem Erbgang auftreten (*ETFDH*-Mutationen; Horvath et al. 2006b, Gempel et al. 2007). Mutationen im nukleären *TK2*-Gen mit Thymidinkinase 2 (*TK2*)-Defizienz führen häufig zu einem rein myopathischen Phänotyp, manifestieren sich jedoch überwiegend im Kindesalter und zeigen meist eine muskuläre mtDNA-Depletion (Saada et al. 2001, Leshinsky-Silver et al. 2008, Garone et al. 2018). Es wurden auch rezessive Mutationen im *POLG*-Gen beschrieben, die mit einer isolierten mitochondrialen Myopathie des Erwachsenenalters und mtDNA-Depletion im Muskel einhergehen (Giordano et al. 2010). Eine genaue Anamneseerhebung und klinische Untersuchung können helfen, die genetische Diagnostik zu lenken (primäre mtDNA- oder nukleäre Mutationen).

**Spezielle Zusatzdiagnostik**

Molekulargenetik aus Blut-DNA: NGS mit Gen-Panel-Diagnostik; abhängig von der Befundkonstellation aus Muskel-DNA: mtDNA-Deletionsscreening, ggf. Bestimmung der mtDNA-Kopienzahl (mtDNA-Depletion?), ggf. Komplettssequenzierung der mtDNA

**Spezielle therapeutische Maßnahmen**

- bei belastungsabhängiger Symptomatik kein Überschreiten der individuellen Belastungsgrenze, dennoch ist regelmäßiges Training sehr empfehlenswert
- bei Myoglobulinurie ärztliche Überwachung der Nierenfunktion, reichlich Flüssigkeitszufuhr, ggf. forcierte Diurese
- Erste multizentrische klinische Studien zu überwiegend metabolischen Therapiekonzepten wurden durchgeführt bzw. sind in Entwicklung (Karaa et al. 2018, de Barcelos et al. 2019).
- eine Nukleosid-Therapie (orale Desoxynukleoside, bzw. Desoxy-nukleosid-Monophosphate) zeigte in einem offenen Studiendesign ein günstiges Nebenwirkungsprofil und Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit bei TK2-Defizienz, weitere klinische Studien laufen bzw. sind in Vorbereitung (Domínguez-González et al. 2019).

**5.9 Mitochondriale DNA-Depletionssyndrome (MDS)**

MtDNA-Depletionssyndrome (MDS) sind durch eine im Vergleich zur nukleären DNA reduzierte mtDNA-Kopienzahl in verschiedenen Geweben charakterisiert (El-Hattab et al. 2017, Viscomi und Zeviani 2017, Parikh und Horvath 2020).

Molekulare Ursache dieser klinisch heterogenen Erkrankungen sind autosomal-rezessive Mutationen in > 15 bekannten nukleären Genen, die in die nukleär-mitochondriale intergenomische Kommunikation involviert sind. Die klinischen Phänotypen reichen von milder externer Ophthalmoplegie über Neuropathien bis zu schweren Multisystemerkrankungen. Nahezu sämtliche MDS können sich auch mit isolierter CPEO manifestieren. Die charakteristische Multisystembeteiligung führt zu variablen Phänotypen mit vorrangig myopathischer, kardialer, enzephalomyopathischer, hepatozerebraler oder neurogastrointestinaler Präsentation. Der Versuch dieser klinischen Klassifizierung ist jedoch unvollständig und viele der Erkrankungen zeigen

weitere, seltenere Organbeteiligungen oder verlaufen oligosymptomatisch. Es werden zunehmend mildere Late-onset-Phänotypen beschrieben (Garone et al. 2012, Baumann et al. 2019).

Die Ursachen einer mtDNA-Depletion sind vielfältig. Häufig zeigen sich neben der Depletion auch multiple mtDNA-Deletionen. Es finden sich zugrunde liegende Störungen der i) mtDNA-Replikation und mtDNA-Maintenance, ii) Balance des mitochondrialen Nukleosid-/Nukleotid-Pools und Supplies, iii) mitochondrialen Dynamik und Qualitätskontrolle oder iv) noch unbekannte Mechanismen. Obwohl der primäre Defekt in der nukleären DNA lokalisiert ist, wird das klinische Bild durch die mtDNA-Depletion, multiple mtDNA-Deletionen oder auch eine Akkumulation von mtDNA-Punktmutationen verursacht.

Die jeweils verantwortlichen nukleären Gene lassen sich wie folgt den o.g. pathogenetischen Kategorien zuordnen: i) das mitochondriale Genom wird durch die mitochondriale DNA Polymerase-Gamma (POLG) im Zusammenwirken mit anderen Komponenten der mitochondrialen Replikationsmaschinerie repliziert (POLG, *C10orf2* (*Twinkle*), *SLC25A4* (*ANT1*), *MGME1*, *TFAM*, *DNA2*, *RNASEH1*). Eine mtDNA-Depletion kann hier mit multiplen mtDNA-Deletionen und Punktmutationen assoziiert sein (POLG, *C10orf2* (*Twinkle*), *SLC25A4* (*ANT1*), *MGME1*, *TFAM*); ii) die mitochondrialen Nukleotid-Spiegel werden durch De-novo-Synthese oder Salvage Pathways aufrechterhalten. Mutationen in *TK2*, *DGUOK*, *RRMB2*, *TYMP*, *MPV17*, *SUCLA2* und *SUCLG1* können zu MDS mit verschiedenen gewebspezifischen klinischen Manifestationen führen; iii) Störungen der mitochondrialen Dynamik (*OPA1*, *MFN2*, *DRP1*) und Qualitätskontrolle (*SPG7*, *AFG3L2*) können ebenso Quantität wie Integrität der mtDNA beeinträchtigen, führen jedoch häufiger zu multiplen mtDNA-Deletionen als zu einer Depletion; iv) organspezifische, sich früh manifestierende Syndrome mit ungeklärtem Pathomechanismus (*FBXL4*, *GFER*, *ABAT*, *AGK*, *SLC25A21*).

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- Schädel-MRT (Signalveränderungen des Marklagers und der Basalganglien)
- gastroenterologischer Status, ggf. Leberbiopsie (cave: Gerinnungsstörungen)



- organische Säuren im Urin: Methylmalonsäure ist im Urin bei *SUCLA2*- und *SUCLG1*-Defekten erhöht.
- Molekulargenetik aus Blut-DNA: NGS mit Gen-Panel-Diagnostik. Bei charakteristischem klinischem Phänotyp Direktsequenzierung eines Kandidaten-Gens (Einzelgen-Analyse), z.B. bei Verdacht auf *POLG*-assoziierte Erkrankung wie Alpers-Syndrom Sequenzierung von *POLG*. Molekulargenetik aus Leber- oder Muskel-DNA: mtDNA-Deletionsscreening, Bestimmung der mtDNA-Kopienzahl (mtDNA-Depletion?)

### Spezielle therapeutische Maßnahmen

- Valproat ist wegen der Gefahr des akuten Leberversagens streng kontraindiziert.
- Eine Lebertransplantation mit variablem Outcome erfolgte in Einzelfällen bei Leberversagen (Shimura et al. 2020).

## 5.10 Coenzym-Q10-Defizienz

Coenzym-Q10 ist an zahlreichen zellulären Stoffwechselwegen beteiligt wie der Energieproduktion über die Atmungskette, Beta-Oxidation der Fettsäuren und Pyrimidin-Biosynthese, stellt aber auch eines der wichtigsten zellulären Antioxidantien dar (Desbats et al. 2015). Die Coenzym-Q10-Biosynthese ist noch nicht vollständig aufgeklärt, es sind jedoch aktuell > 15 involvierte Gene bekannt. Mutationen der Gene *PDSS1*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ4*, *COQ6*, *ADCK3/COQ8A*, *ADCK4* und *COQ9* führen zu einer primären Coenzym-Q10-Defizienz, einer heterogenen Erkrankungsgruppe mit variablem Erstmanifestationsalter von frühester Kindheit bis zur 7. Lebensdekade. Die klinischen Phänotypen reichen von fatalen multisystemischen Erkrankungen bis zu isolierten Organmanifestationen wie einem steroidresistenten nephrotischen Syndrom oder isolierter ZNS-Beteiligung. Es handelt sich um sehr seltene Erkrankungen, die hinsichtlich der Krankheitsverläufe und zugrunde liegenden molekularen Mechanismen noch weiter erforscht werden müssen (Traschütz et al. 2020). Eine Coenzym-Q10-Defizienz kann auch sekundär, unabhängig von einer gestörten Coenzym-Q10-Biosynthese und mit Defekten der Atmungskette, einer Multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz (*ETFDH*-Mutationen) oder einer Ataxie mit (*APTX*-Mutationen) oder ohne okulomotorische Apraxie (*ANO10*-Mutationen) auftreten. Patienten mit

einer primären und sekundären Coenzym-Q10-Defizienz profitieren von einer hochdosierten oralen Coenzym-Q10-Supplementation. Bei Patienten mit *ETFDH*-Mutationen ist zudem eine Riboflavin-Gabe indiziert. Bei primären Coenzym-Q10-Defizienzen kann die Therapie bei frühzeitiger Diagnosestellung die Krankheitsprogression stoppen, auch bei sekundärem Coenzym-Q10-Mangel können sich günstige, jedoch teils weniger ausgeprägte Effekte zeigen (Desbats et al. 2015).

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- Molekulargenetik aus Blut-DNA: NGS mit Gen-Panel-Diagnostik (*PDSS1*, *PDSS2*, *COQ2*, *COQ4*, *COQ6*, *ADCK3/COQ8A*, *ADCK4*, *COQ9*, *ETFDH*, *APTX*, *ANO10*)
- biochemische Untersuchung der Atmungskettenkomplexe und Coenzym-Q10-Konzentration im Muskel – vor allem bei unklarem genetischem Befund

### Spezielle therapeutische Maßnahmen

- hochdosierte Coenzym-Q10-Supplementation, 300–1000 mg/d (im Bedarfsfall ggf. höher)
- bei *ETFDH*-Defekt Kombinationstherapie aus Riboflavin 50–100 mg/d und Coenzym-Q10 (Gempel et al. 2007)

## 6 Spezielle Aspekte für Österreich und die Schweiz

**Österreich:** keine speziellen Aspekte

### Schweiz:

Schweizerische Muskelgesellschaft, Kanzleistrasse 80, CH-8004 Zürich

Tel.: +41 44 245 80 30, Fax: +41 44 245 80 31

E-Mail: [info@muskelgesellschaft.ch](mailto:info@muskelgesellschaft.ch)

Internetseite: <https://www.muskelgesellschaft.ch/>