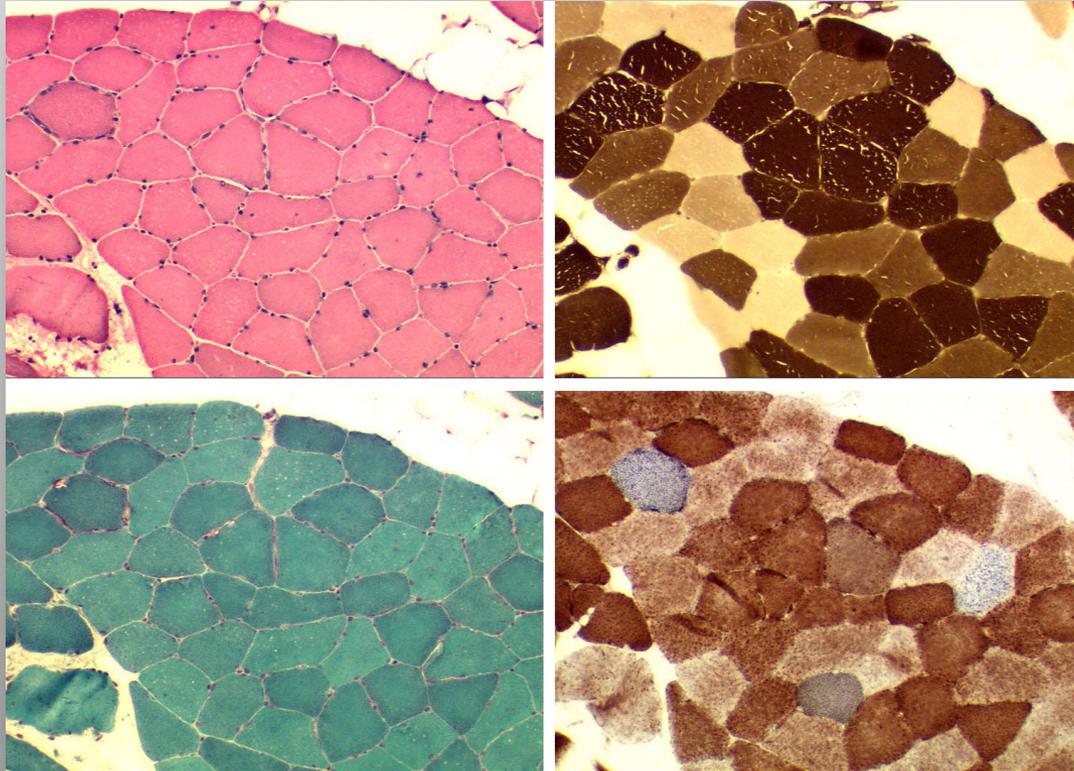


# Mitochondriopathien

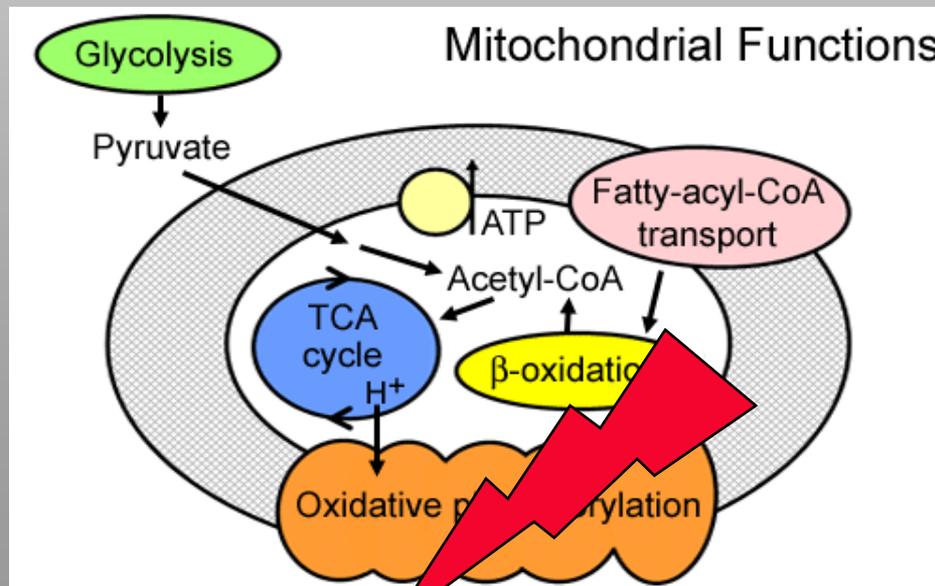
## Klinisches Spektrum



PD Dr. Cornelia Kornblum  
Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn

# Definition mitochondrialer Erkrankungen im engeren Sinn

Klinisches Beschwerdebild („Syndrom“),  
das mit einer Störung der Energieproduktion  
über die Atmungskette einhergeht.



# Mitochondriale Erkrankungen

## Klassifikation

### Kennzeichen:

- A) Atmungsketten-Defekt ( = Energiedefizienz)
- B) Myopathien/„Multisystemerkrankungen“
- C) Hohe geno- und phänotypische Variabilität der Krankheitsbilder

### Die Klassifikation der Erkrankungen ist uneinheitlich

- nach klinischem Beschwerdebild („Syndrom“)
- nach dem speziellen Atmungsketten-Defekt (z.B. Komplex I-Mangel)
- nach Gendefekt (Mutation der mitochondrialen oder nukleären DNA)

# Mitochondriale Erkrankungen sind häufiger als man denkt!!!

Minimale Prävalenz 20/100.000  
Kinder und Erwachsene

Prävalenz 12,5 bis > 16/100.000

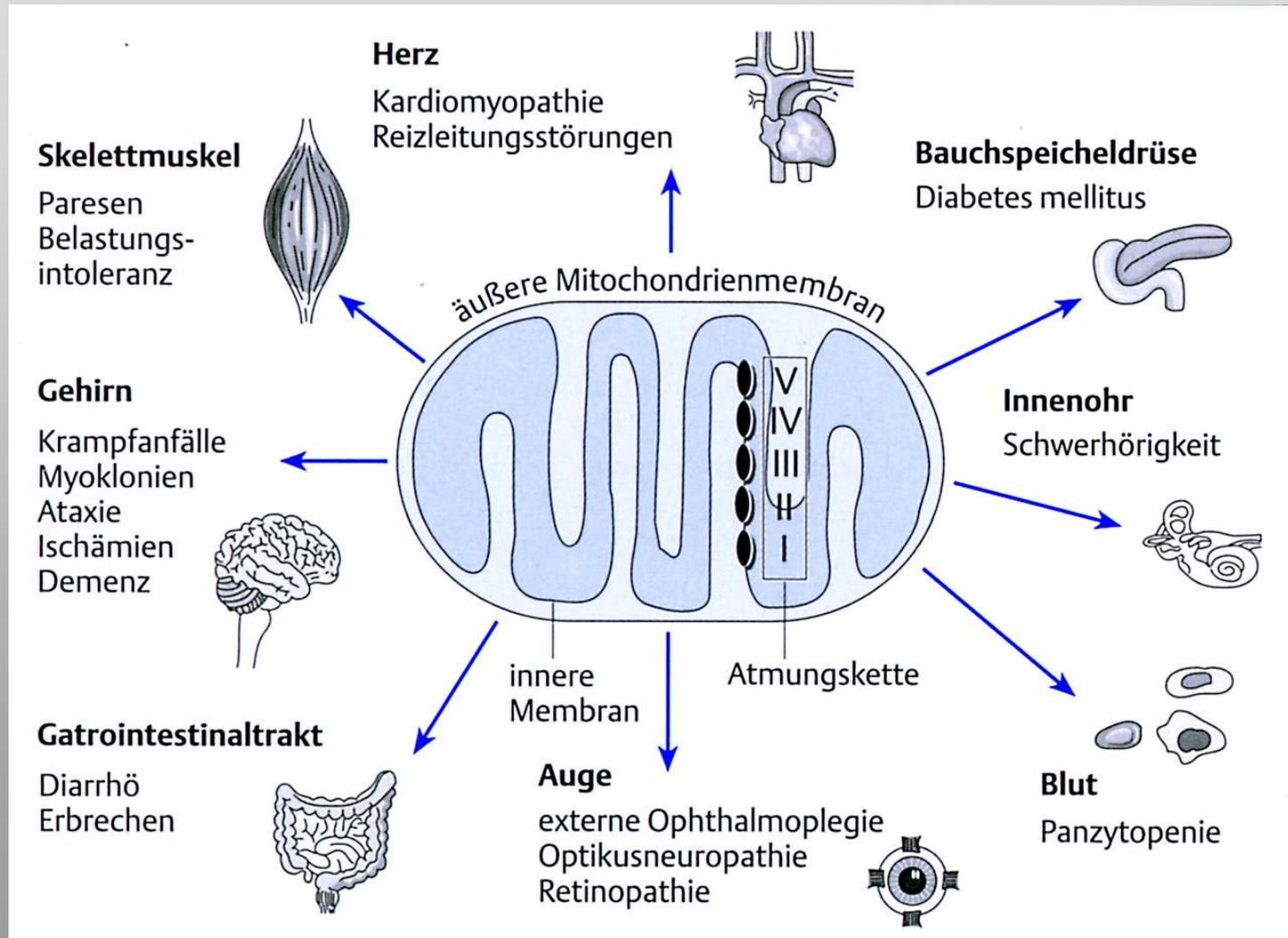
Erwachsene mit Mutationen der mitochondrialen DNA (mtDNA)  
(Studien in Nordengland und Nordfinnland)

Prävalenz 5/100.000

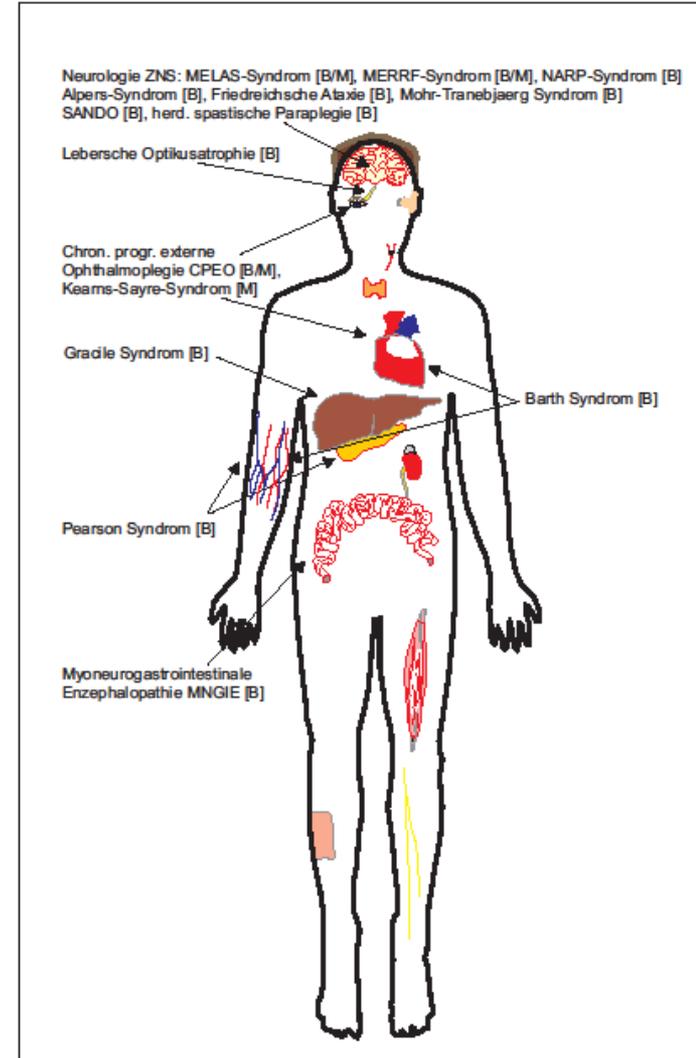
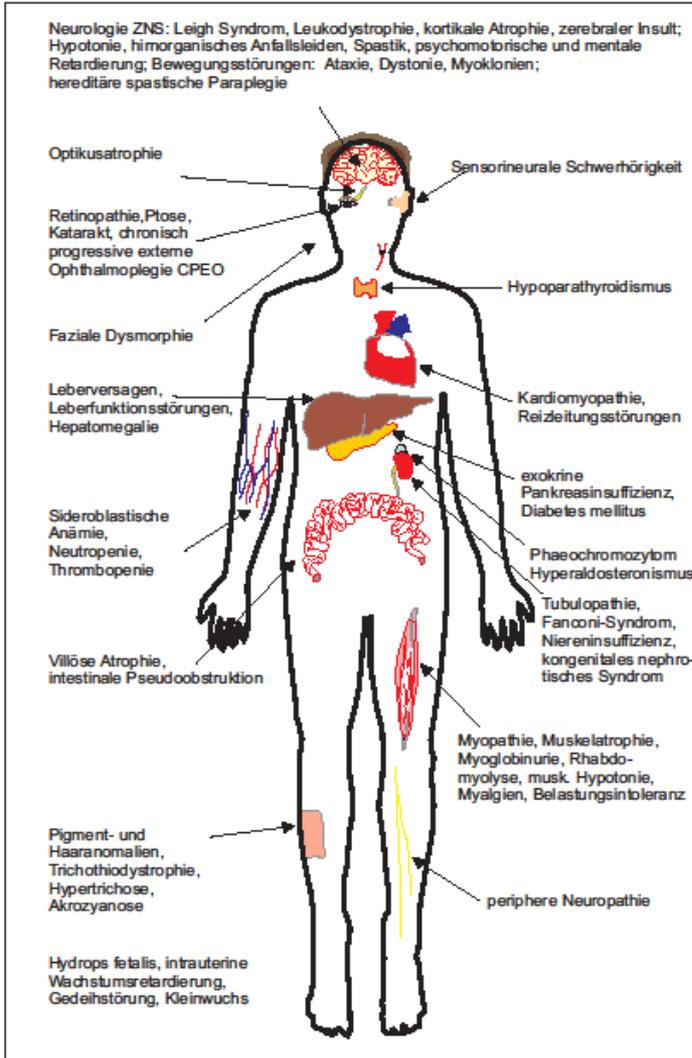
Kinder mit Mutationen der mtDNA oder nukleären DNA  
(Studien in Australien und Schweden)

Prävalenz 236/100.000 der A3243G mtDNA Punktmutation  
(Studien in Australien → Kaukasier, klinisch oft nur Innenohrschwerhörigkeit)

# Potentiell multisystemische Erkrankungen



# Mitochondriale Symptome und Syndrome



# Symptome der Skelettmuskulatur

- **Myalgien!**

oft nach körperlicher Belastung, auch in Ruhe;  
oft muskelkater-ähnlich, seltener Muskelcrampi

- **Belastungsintoleranz!**

rasche Ermüdbarkeit, Muskelschwäche und Schmerzen nach körperlicher Aktivität;  
oft mangelnde Trainierbarkeit der Muskeln (z.B. Aufbautraining),  
Erschöpfung, allgemeine Leistungsschwäche

- **Persistierende Paresen**

oft mild, proximal und beinbetont (Erwachsene)

- **Rhabdomyolysen**

oft durch Auslösefaktoren wie Extremlastung, Infekte oder  
myotoxische Medikamente

- **Muskelatrophien**

Kinder > Erwachsene



# Ophthalmologische Symptome

- **Ptosis**

oft Frühsymptom, initial meist einseitig

- **Paresen der äußeren Augenmuskeln**

Doppelbilder, Sehstörungen (räumliches Sehen)

- **Retinale Beteiligung**

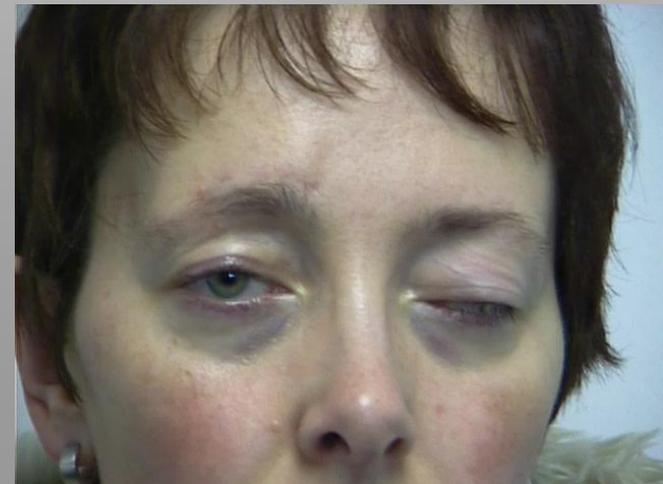
Pigmentepitheldegeneration der Retina, hierdurch selten Sehbehinderung

- **Optikusneuropathie, Optikusatrophie**

eingeschränkte Sehkraft und –schärfe,  
evtl. starke Sehbehinderung bis Amaurosis

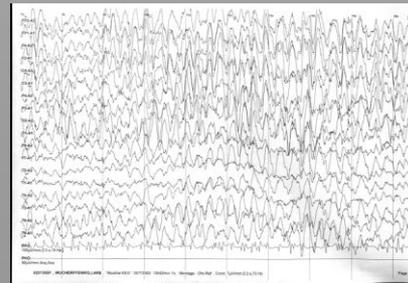
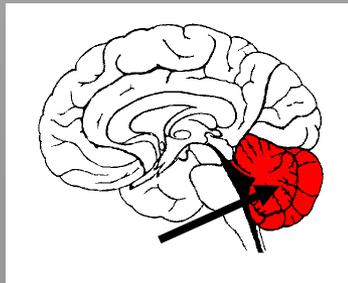
- **Katarakt**

selten



# Beteiligung des ZNS

- **Epilepsie** fokale und generalisierte Anfälle („Grand mal“), Myoklonus-Epilepsie (Myoklonien, myoklonische Anfälle, *Epilepsia partialis continua*), häufig bei Kindern
- **Ataxie** afferente und zerebelläre Ataxien
- **Stroke-like Episodes** oft im Okzipitallappenbereich
- **Migräne** oft mit visueller Aura, Übelkeit, Vigilanzminderung
- **Enzephalopathische Episoden** organisches Psychosyndrom, rez. Somnolenz/Sopor/Koma, oft i. R. metabolischer Krisen
- **Kognitive Dysfunktion** u.a. Störungen der Exekutivfunktionen, visuo-konstruktive Störungen, Demenz
- **Psychiatrische Symptome** affektive und psychotische Störungen



# Beteiligung des peripheren Nervensystems

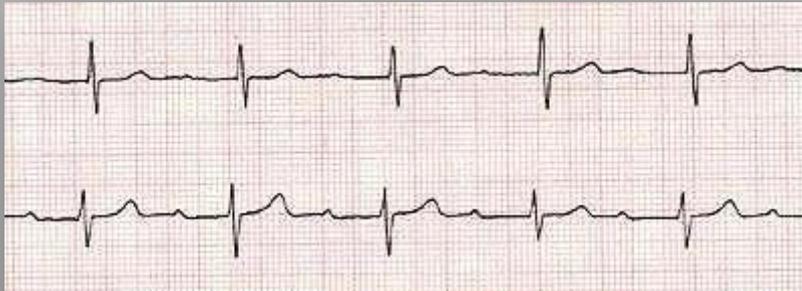
## Polyneuropathie

- meist axonal betont
- sensomotorisch
- oft afferente Ataxie (sensible Ataxie)
- distale Atrophien der Beine > Arme
- Hohlfüße (ähnlich HMSN 2/CMT2A)



# Kardiale Symptome

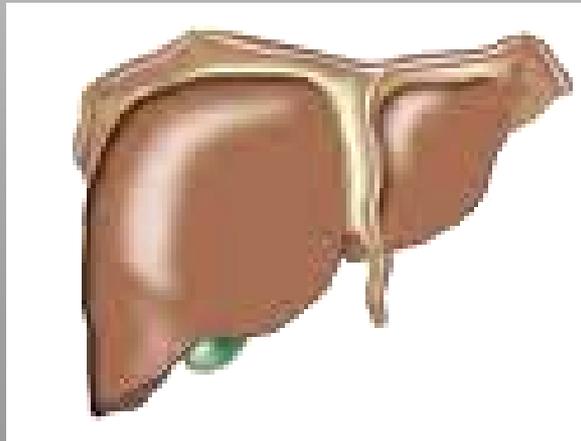
- **Herzrhythmusstörungen**  
v.a. Reizleitungsstörungen (z.B. „AV-Block“)
- **Kardiomyopathien**  
meist dilatativ





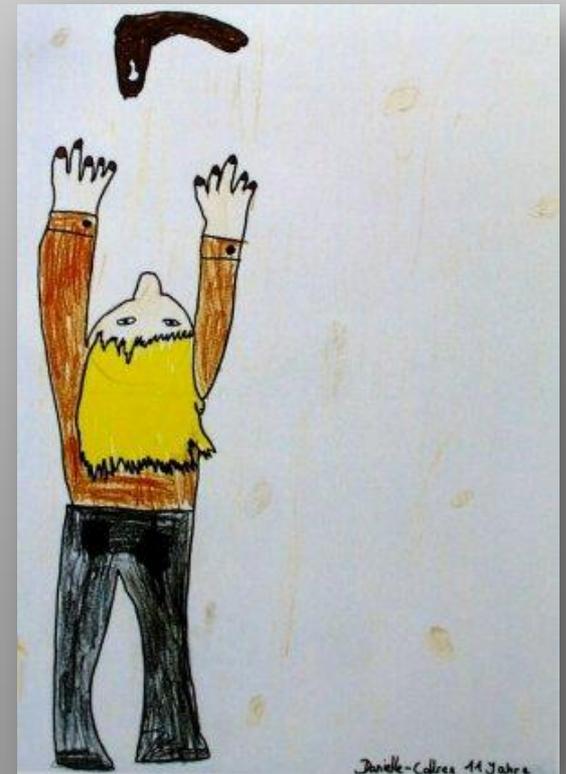
# Gastrointestinale Symptome

- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen, Obstipation
- Rezidivierendes episodisches Erbrechen (oft Kinder)
- Hepatische Dysfunktion, Leberversagen (meist Kinder)
- Gastrointestinale Pseudoobstruktion
- Gewichtsverlust, Kachexie (trotz normaler Ernährung)



# Endokrine Störungen

- Diabetes mellitus
- Hypogonadismus
- Schilddrüsendysfunktion
- Kleinwuchs →



# Häufige mitochondriale Erkrankungen des Erwachsenenalters

- ★ Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)
- ★ Kearns-Sayre Syndrom (KSS)
- ★ Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden (MELAS)
- ★ Isolierte mitochondriale Myopathie (IMM)
- ★ Erkrankungen bei nukleären *POLG1*-Mutationen
- ★ Leber hereditäre Optikusneuropathie (LHON)
- ★ Myoklonus Epilepsie mit *ragged red fibers* (MERRF)

# Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)

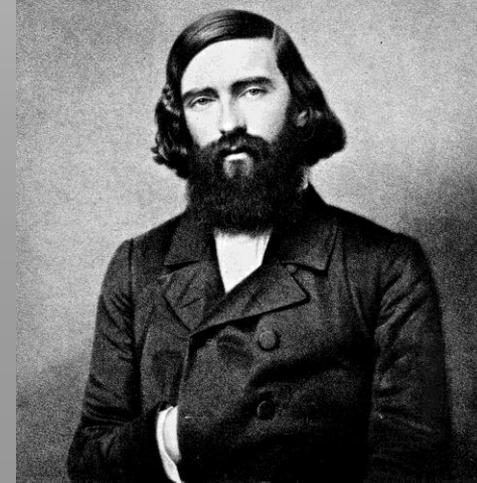


Häufige (häufigste?) mitochondriale Erkrankung des Erwachsenenalters

# CPEO: Klinische Zeichen

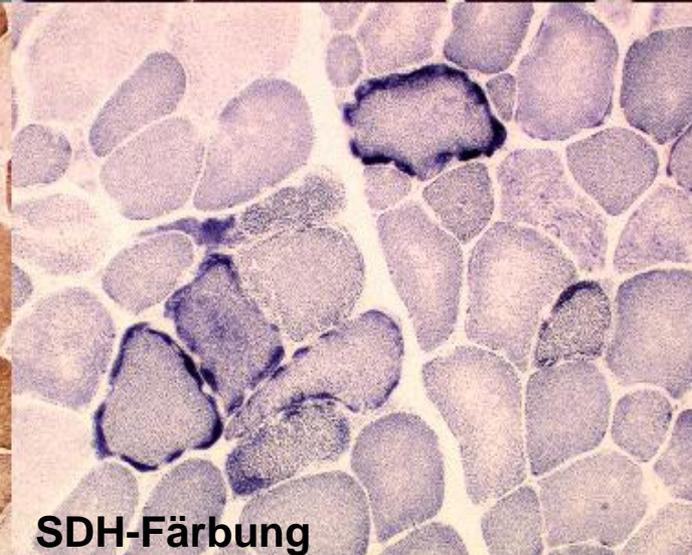
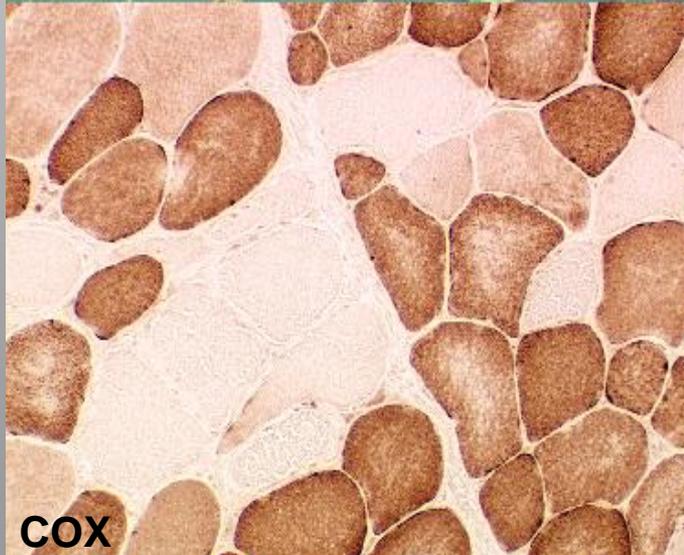
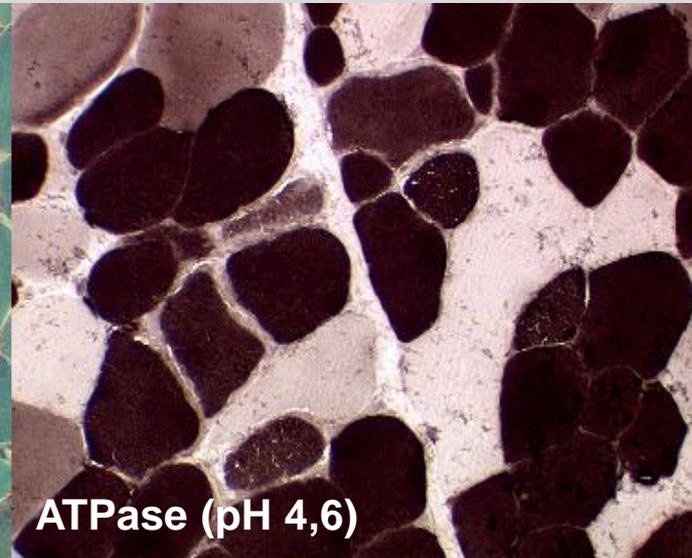
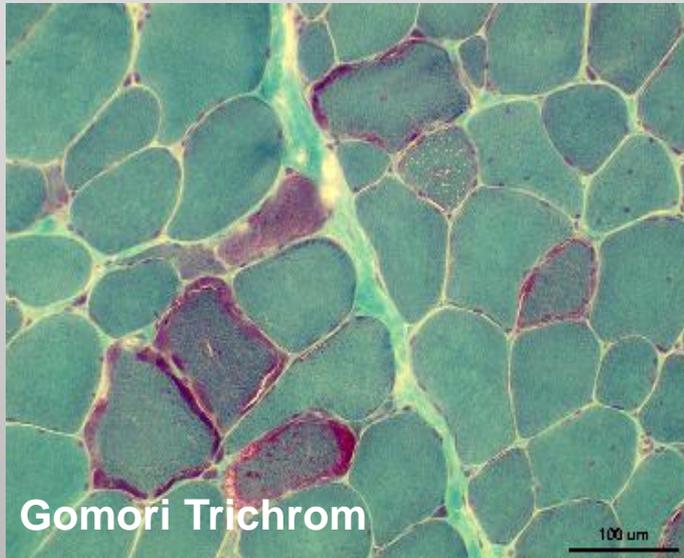
- Ptosis → unilaterale Ptosis bei 90% Erstsymptom!
- Parese der äußeren Augenmuskeln, manifestes Außenschielen häufig (60%)
- Auftreten von Doppelbildern häufiger als früher angenommen (>50%)
- Erstmanifestationsalter sehr unterschiedlich, meist 10.-40. LJ
- **CPEOplus („Ophthalmoplegia plus“), zusätzlich:**
  - belastungsabhängige Muskelschwäche, Myalgien, leichte proximale Paresen v.a. der Beine (80%)
  - Herzrhythmusstörungen (20-50%)
  - Endokrine Störungen: Kleinwuchs, Diabetes mellitus, etc.
  - Polyneuropathie
  - Ataxie
  - Physische und psychische Minderbelastbarkeit!
  - **Retinale Pigmentepithelveränderungen**
  - Innenohrschwerhörigkeit (20-30%)
  - **ZNS-Beteiligung (z.B. Kognition; MRT Hirn)**

Albrecht von Graefe (1828-1870)



# Charakteristische Veränderungen der Skelettmuskelbiopsie

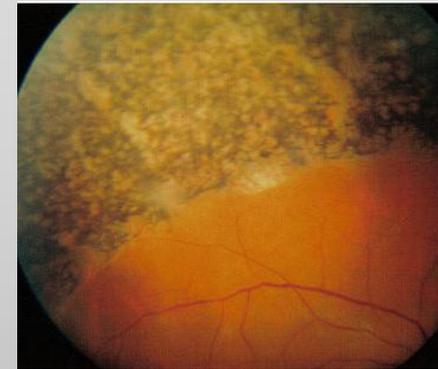
## Sporadische CPEO mit singulärer heteroplasmischer mtDNA Deletion



# Kearns-Sayre Syndrom (KSS)

- **Obligat**

- CPEO
- Pigmentretinopathie
- Erstersymptomatik < 20 Jahre



- **Optional**

- Liquoreiweiß > 100 mg/dl und/oder
- Zerebelläre Ataxie und/oder
- Herzrhythmusstörungen (Reizleitungsstörungen)

# MELAS: Klinische Zeichen

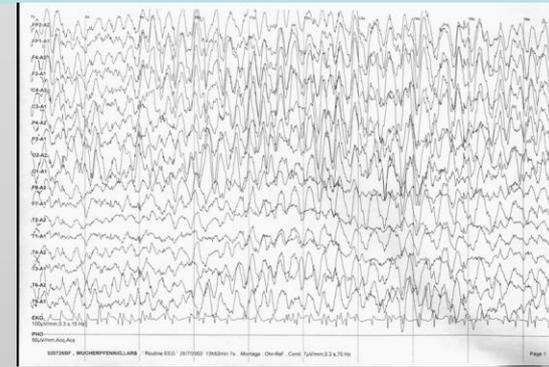
**Beginn < 40. LJ, typisch < 15. LJ (im Mittel 10. LJ)**

1984 erstmals beschrieben, sehr unterschiedliche Verläufe

1. Wiederholte Schlaganfall-ähnliche Episoden  
(oft homonyme Hemianopsie, kortikale Blindheit)
2. Migräne-artige Kopfschmerzen, oft mit Erbrechen (90%)
3. Wiederholte Bewusstseinsstörungen (85%)
4. Epilepsie (85%), meist fokal (oft okzipital) eingeleitet und sekundär generalisierend
5. Kognitive Störungen bis Demenz (50-60%)
6. Myopathie, Belastungsintoleranz (50%, mit dem Alter ↑ bis 70-80%)
7. IOS (25-90%)
8. Diabetes mellitus (oft auch einziges Symptom bei Angehörigen)
9. Kleinwuchs (80%)
10. Kardiomyopathie (15%)
11. Pigmentretinopathie (10-40%); Ptosis/externe Ophthalmoplegie (selten)
12. GIT-Symptome

# MELAS: ZNS Symptomatik

- Migräne-artige Kopfschmerzen
- Stroke-like Episodes  
Initial oft Sehstörungen („Flimmern, Flackern“, Gesichtsfeldstörung, kortikale Blindheit), Kopfschmerz
- Gedächtnisstörungen, dementielle Entwicklung
- Erhöhte zerebrale Erregungsbereitschaft, Epilepsie
- Psychiatrische Störungen  
Psychotische Episoden  
Aggressivität, Agitiertheit, Unruhe  
Verhaltensauffälligkeiten  
Affektive Symptome wie Depression
- Episodische Verwirrheitszustände bis zum Koma

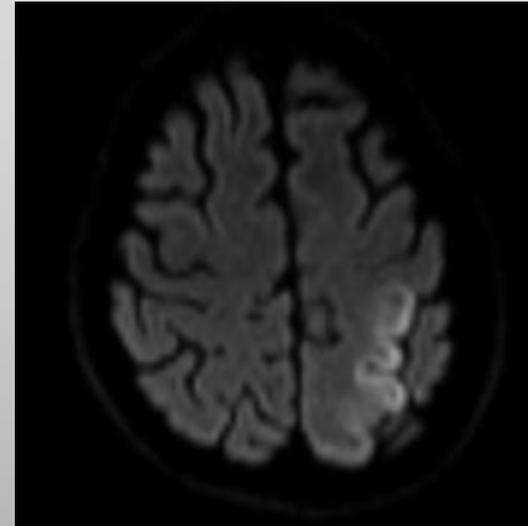


# MELAS:

## Differentialdiagnose des juvenilen Strokes!

### Achtung bei:

- Strokes, die ein Gefäßterritorium überschreiten
- Atypischer Klinik
- Fehlenden vaskulären Risikofaktoren
- Gleichzeitigem organischen Psychosyndrom!
- Gleichzeitigen EEG-Auffälligkeiten (AV, Dysrhythmien, ETP, IRDAs)
- Mischbild „Stroke/Enzephalopathie/Epilepsie/Migräne“
- Begleitenden Stigmata (Schwerhörigkeit, Kleinwuchs, etc.)



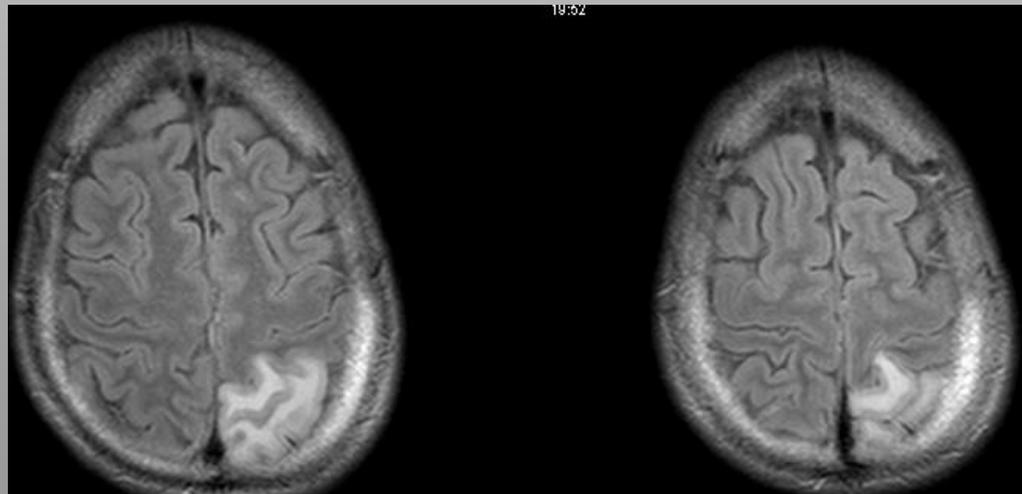
### Erklärungsansätze für die Schlaganfall-ähnlichen Episoden:

- Ischämie/Durchblutungsstörung als Folge einer mitochondrialen Mikroangiopathie
- Neuronale Stoffwechselstörung als Folge einer mitochondrialen Dysfunktion, zeitgleich neuronale Hyperexzitabilität ⇒ Missverhältnis Energiebedarf und -angebot
- oder beides ???

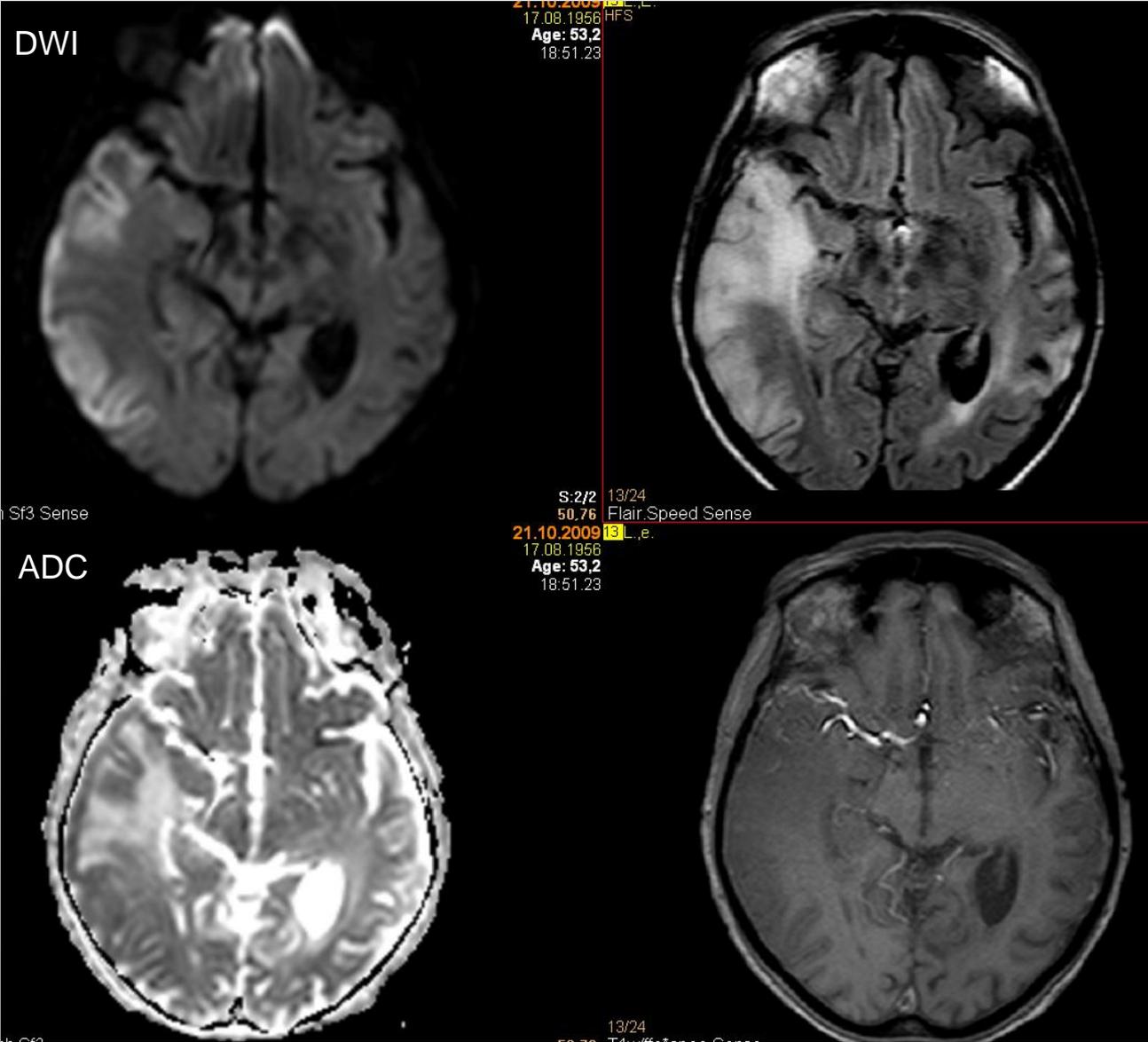
# MELAS – Brain Imaging

## MRT Schädel / CCT:

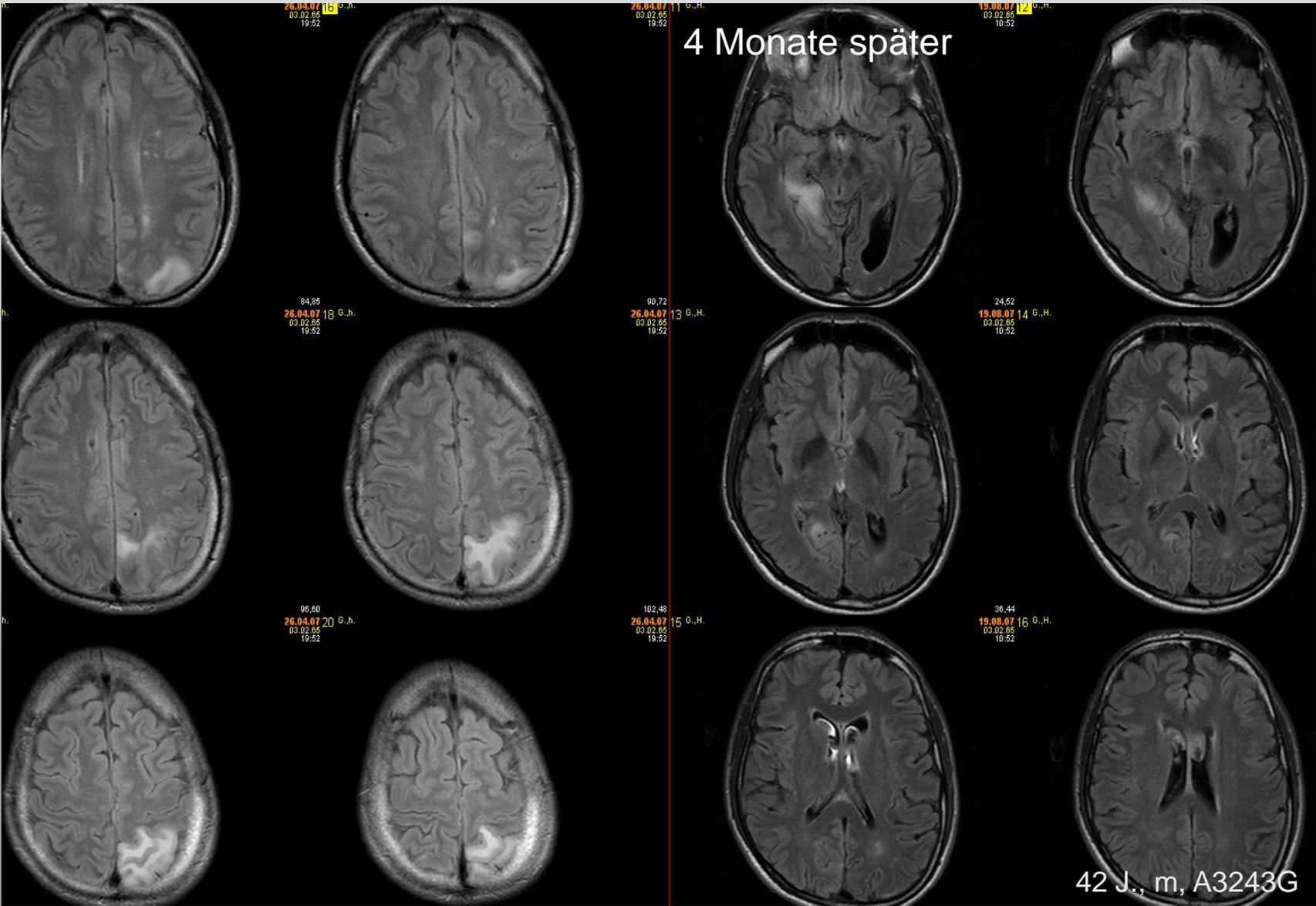
- Verkalkung der Basalganglien möglich, Basalgangliensignalveränderungen!
- Fokale Substanzdefekte mit Rückbildungstendenz, oft im Okzipitallappen, „march“ der Veränderungen im Verlauf (z.B. nach temporal)
- MRI-DWI:
  - ADC↓ kortikal (=zytotoxisches Ödem) / ADC↑ white matter (=vasogenes Ödem)  
in der Akutsituation der *stroke-like episode*
  - ↔ ADC↓ generalisiert bei zerebraler Ischämie
- Im Verlauf umschriebene Nekrose der Hirnrinde möglich („laminäre Nekrose“)
- Veränderungen halten sich nicht an Gefäßterritorien



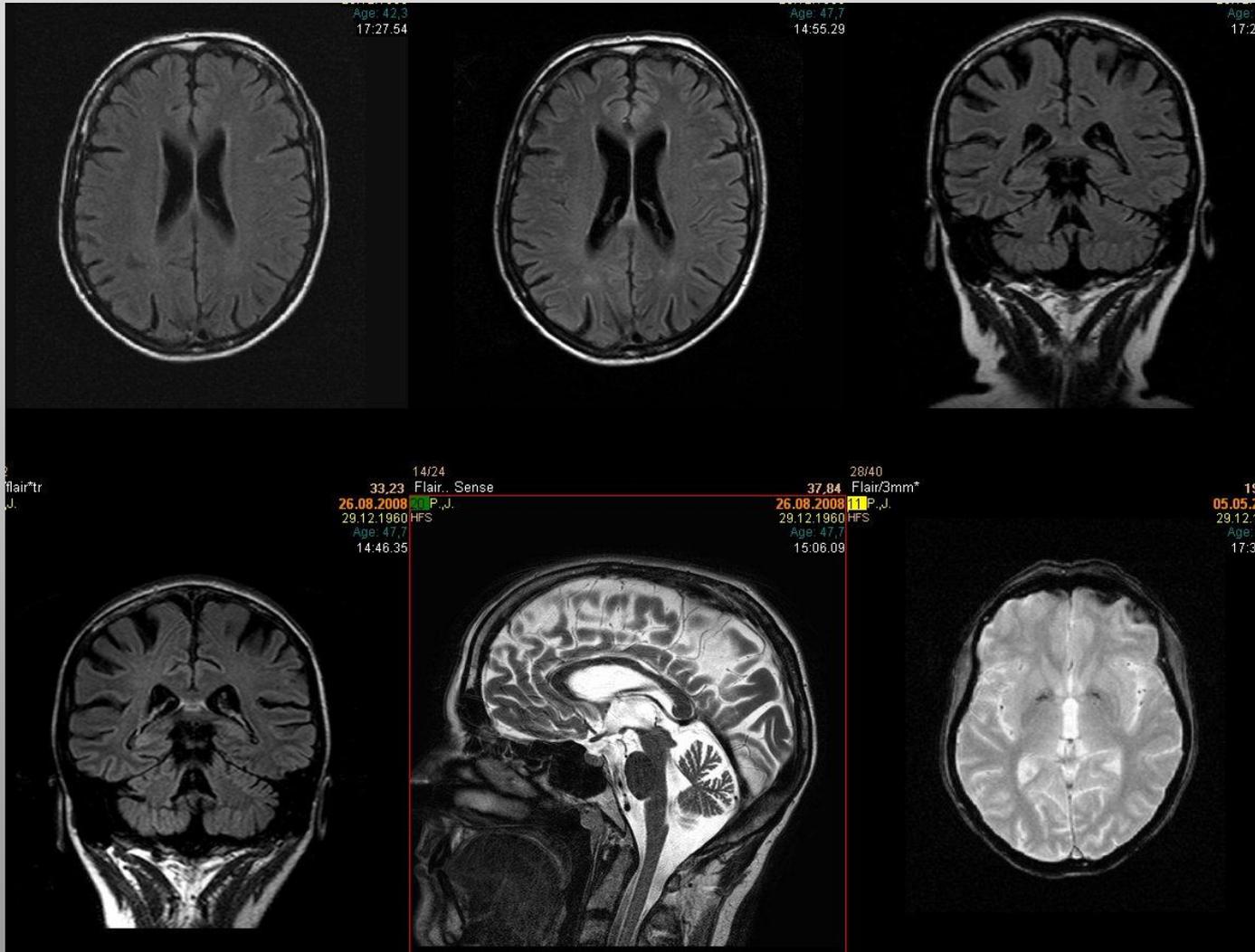
# MELAS: Schlaganfall-ähnliche Episoden



# MELAS: Schlaganfall-ähnliche Episoden

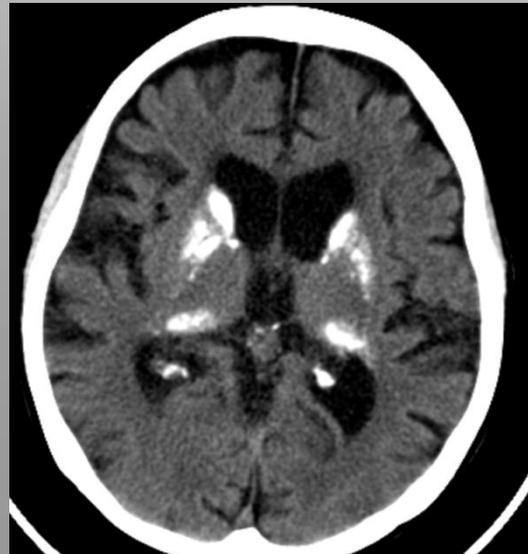
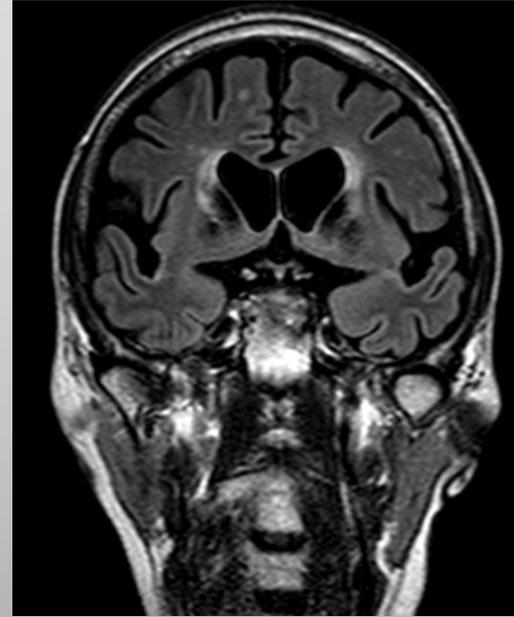
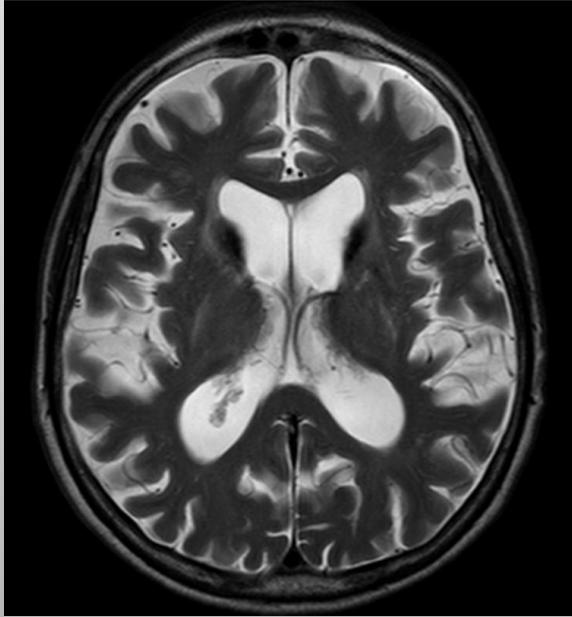


# MELAS: Hirnatrophie



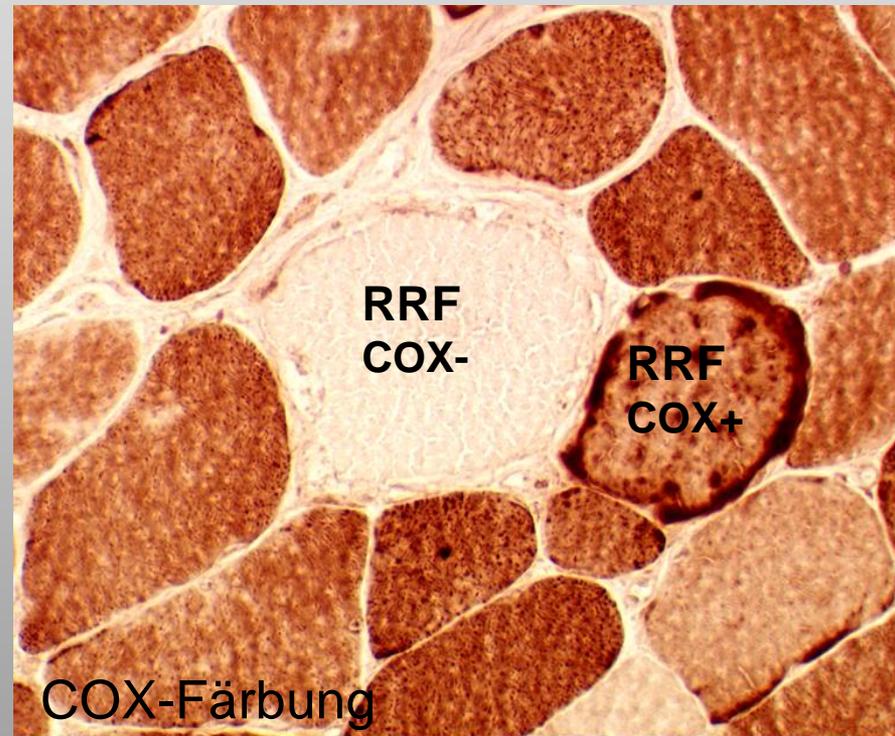
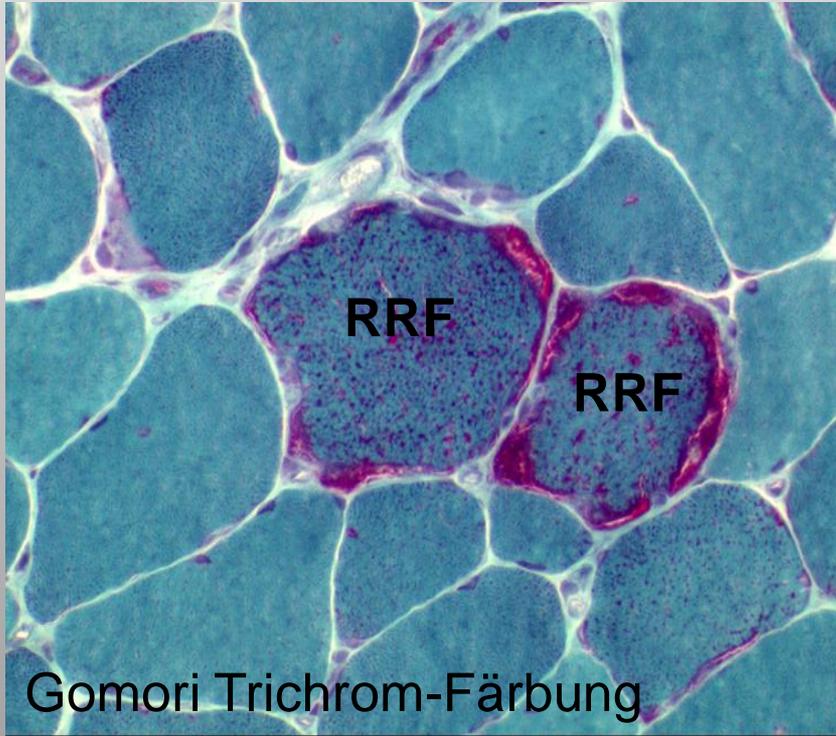
40 J., w, A3243G

# MELAS: Basalganglienverkalkung



# Charakteristische Veränderungen der Skelettmuskelbiopsie

A3243G mtDNA Punktmutation, MELAS



# Isolierte mitochondriale Myopathie

## Isolierte Skelettmuskelbeschwerden ohne Begleitsymptome und ohne Beteiligung der Augenmuskulatur

1. Belastungsintoleranz der Muskulatur
2. Myalgien
3. Leichte persistierende Paresen (Hüft-, Oberschenkel > Schultergürtel)

seltener:

4. Rhabdomyolysen
5. Muskelatrophien

# Proximale Muskelschwäche, Scapula alata



- mtDNA Punktmutation: mt tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) an Position A3251G (HP-Grad im Muskel > 90%)
  - Bislang nur mit MELAS oder schwerer infantiler Enzephalomyopathie beschrieben

# Mitochondriale Myopathie



# POLG1-assoziierte Erkrankungen

## Sehr „bunte“ klinische Bilder:

Schwere kindliche Enzephalomyopathie und Leberinsuffizienz bis zu zerebellärer Ataxie, Neuropathie, Myopathie, Epilepsie (fokal okzipital!) oder spätadult beginnender CPEO

## Alper`s Syndrom

*ar*, Leberinsuffizienz, refraktäre Epilepsie, Entwicklungsretardierung

## SANDO

*ar*, **S**ensory **A**taxic **N**europathy, **D**ysarthry, **O**phthalmoparesis

## MIRAS

*ar*, **m**itochondrial **r**ecessive **a**taxia **s**yndrome

Häufige POLG1-Mutationen: W748S oder A467T, homozygot

## MSCAE

*ar*, **m**itochondrial **s**pinocerebellar **a**taxia + **e**pilepsy

Häufige POLG1-Mutationen: W748S, A467T

Okzipitale Manifestationen!

## CPEOplus

*ad* oder *ar*, Plussymptome sehr variabel:

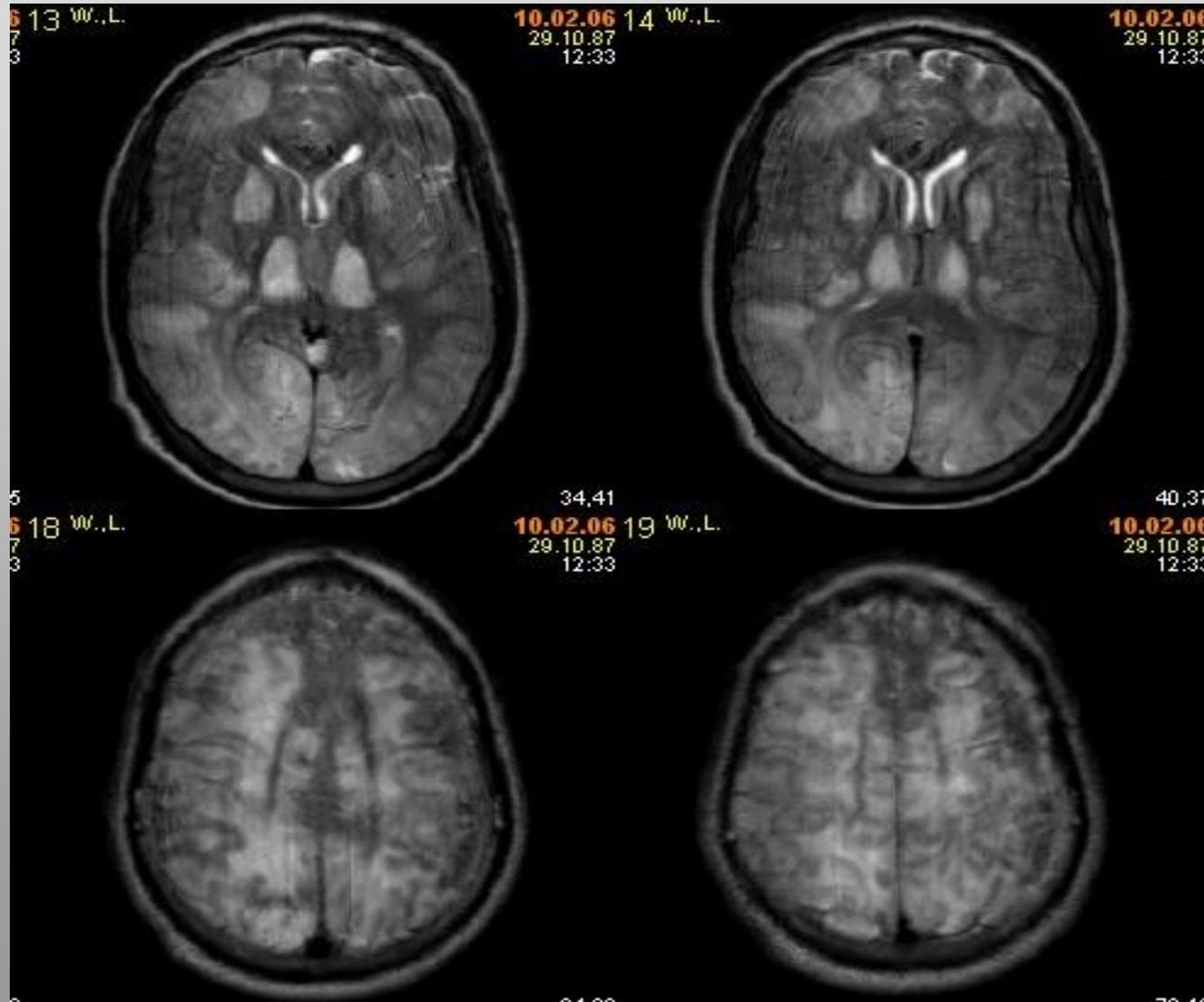
Hypogonadismus, GIT, Ataxie, PNP, Epilepsie, Lidapraxie (DD Ptosis), Enzephalopathie, Myopathie

*ar*, MNGIE-like Syndrom

# Hirnbeteiligung bei Alpers-Syndrom

*POLG1*-Mutation A467T homozygot

-7 Tage prämortem-



Signalanhebungen des Marklagers und der Basalganglien, T2/FLAIR-Sequenzen

# LHON

**Häufigste mitochondriale Erkrankung im Erwachsenenalter  
(Mutationsfrequenz 1:350, Prävalenz min. 1:30.000)!**

## **Symptome:**

Wenig Ähnlichkeit mit anderen mitochondrialen Erkrankungen!

Häufigste Ursache der Erblindung bei sonst gesunden jungen Männern

Männer > Frauen (ca. 5:1)

Erste Beschwerden ~ 2-3. Lebensdekade

Schnell fortschreitende Störung des zentralen Sehens

Schmerzloser einseitiger Beginn, 2. Auge folgt nach Wochen

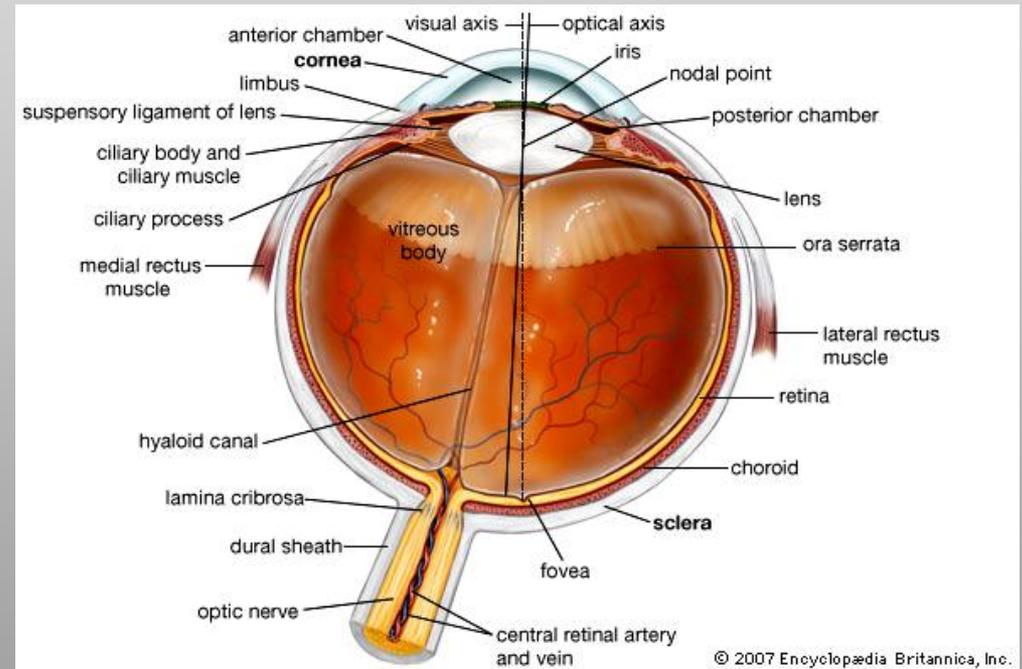
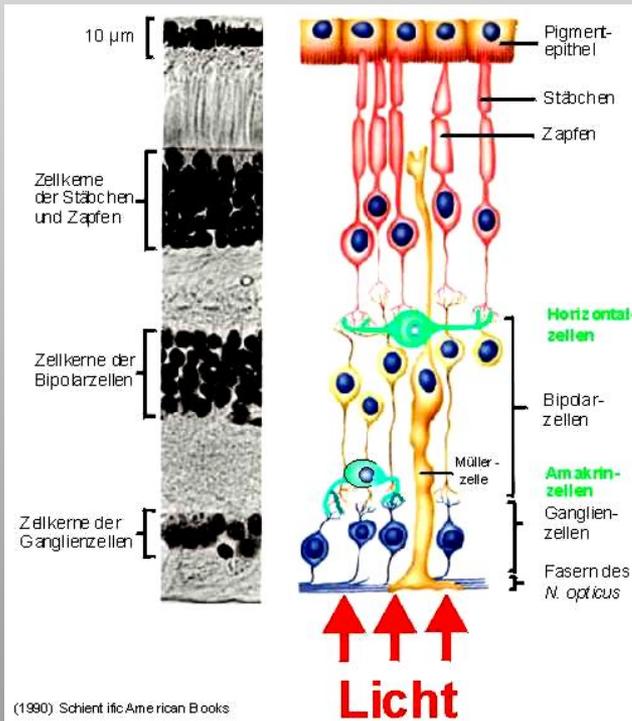
Möglichkeit einer teilweisen Remission (v.a. bei früher Manifestation)!

Klinischer Verlauf und Rückbildungstendenz u.a. abhängig von der mtDNA Mutation

Atypische Verläufe sind möglich

# Gemeinsame Symptome der klassischen mitochondrialen Optikusneuropathien

Frühe Störung des zentralen Sehens, zentrale und zentrozökale Skotome, Dyschromatopsie, im Verlauf temporal betonte Optikusatrophie



Prototypische Krankheitsbilder mit klassischer mitochondrialer Optikusneuropathie:  
LHON, ADOA, HMSN VI (CMT2A mit Optikusatrophie), toxische Optikusneuropathien

# MERRF

**Beginn Jugend- bis frühes Erwachsenenalter**  
**1980 erstmals beschrieben, sehr unterschiedliche Verläufe**

1. Myoklonien (60%)
2. Epilepsie (40-50%)
3. Zerebelläre Ataxie
4. Innenohrschwerhörigkeit (40%)
5. Optikusneuropathie (20%)
6. Polyneuropathie (20%)
7. Lipome (10%)
8. Kleinwuchs (10%)
9. Kognitive Störungen, dementielle Entwicklung
10. Psychiatrische Symptome!
11. Muskelbeschwerden

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



nach Magritte, 1929