

# Mitochondriale Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

**Mitochondriopathien zählen mit einer Frequenz von etwa 1:5000 zu den häufigsten metabolischen Erkrankungen im Kindesalter und sind in der Regel durch eine Multisystembeteiligung charakterisiert. Ein großer Teil der Mitochondriopathien sind Atmungskettendefekte, also Energiestoffwechselstörungen, weshalb besonders Organe mit hohem Energiebedarf betroffen sind. Da die Atmungskette sowohl vom nukleären als auch vom mitochondrialen Genom kodiert wird und die Zelloxidation sehr komplex geregelt ist, gibt es vielfältige biochemische und genetische Störebene.**

**Die Mitochondriopathien im Kindesalter unterscheiden sich von denen des Erwachsenenalters durch ein breiteres klinisches Spektrum, das von schwersten perinatal letalen Formen bis zu relativ milden, myopathischen Erkrankungen reicht. Dies spiegelt sich in der hohen Anzahl der unterschiedlichen Krankheitsgene wieder. Es sind zwar auch Gene der mitochondrialen DNA betroffen, die Anzahl der nukleären Gene überwiegt jedoch bei Weitem. Diese Vielfalt stellt eine hohe diagnostische Herausforderung dar. Meist führt nur die Zusammenschau von mehreren Befunden (klinisch, laborchemisch, biochemisch und molekulargenetisch) zur Diagnose.**

## Definition und Einteilung

Mitochondriopathien führen zu einer verminderten oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) und damit zu einer verminderten mitochondrialen ATP-Produktion. Ihre Klassifikation kann nach biochemischen, genetischen oder klinischen Gesichtspunkten erfolgen.

## Biochemische Einteilung

Bei den pädiatrischen Mitochondriopathien ist zwischen primären und sekundären Mitochondriopathien zu unterscheiden. Sekundäre mitochondriale Veränderungen können bei zahlreichen anderen neurodegenerativen Krankheiten (z. B. spinale Muskelatrophie) vorliegen oder durch Inhibition der OXPHOS durch Metaboliten im Rahmen anderer Stoffwechselerkrankungen, wie z. B. der Ethylmalonsäure-Enzephalopathie entstehen.

Primäre Mitochondriopathien sind Defekte der Pyruvatoxidation (z. B. des Pyruvatdehydrogenasekomplex, PDHc), des Zitratzyklus und der Atmungskettenkomplexe I bis V („respiratory chain complex“, RCC). Sie werden durch Analyse der Enzymaktivitäten in betroffenen Geweben (meist Muskel) erfasst. Bei den RCC-Defekten gibt es isolierte und kombinierte Formen. Bei den isolierten Defekten ist der RCC-I- vor dem RCC-IV-Defekt am häufigsten, bei den kombinierten der RCC-I/IV-Defekt. Diese Einteilung korreliert nur wenig mit dem klinischen Phänotyp. So können z. B. innerhalb der RCC-I-Defekte milde und schwerste

Krankheitsbilder vorkommen. Auch lassen sich RCC-I- von RCC-IV-Defekten selten klinisch unterscheiden.

Bei der Funktion dieser Enzyme bzw. Multienzymkomplexe spielen Kofaktoren eine wesentliche Rolle: Auch ihr Metabolismus kann gestört sein. So sind verschiedene Synthesestörungen im Coenzym-Q10-Stoffwechsel [5] und unterschiedliche Defekte im Thiaminstoffwechsel, die bei den Störungen der Pyruvatoxidation eine Rolle spielen [10], bekannt. Mutationen in Proteinen des Eisen-Schwefel-Clusters – BOLA1,2,3 – führen zu kombinierten Atmungskettendefekten [7]. Zu erwähnen sind auch Defekte im Liponsäurestoffwechsel und im Transport von Riboflavin.

## Genetische Einteilung

Bei Mitochondriopathien im Kindesalter sind grundsätzlich alle Erbgänge beschrieben, der autosomal-rezessive Erbgang wird mit Abstand am häufigsten beobachtet. Es liegen Mutationen der mitochondrialen (mt) bzw. – deutlich häufiger – der nukleären (n) DNA vor. Insgesamt sind aktuell etwa 200 nukleäre und 34 mitochondriale Krankheitsgene bekannt. Mutationen in diesen Genen können auf Translationsebene zu veränderten Strukturproteinen der Atmungskettenuntereinheiten führen, aber auch zu Störungen in deren Assemblierung, in der Transkription und Translation der mt-DNA, zu Defekten der Motilität, Fusion und Teilung von Mitochondrien ([8]; **Tab. 1**).

Mutationen in einigen nukleären Genen, welche die Synthese der mtDNA

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Genetische Klassifikation der mitochondrialen Enzephalomyopathien

Defekte der nukleären DNA	Defekte der mitochondrialen DNA
a) Mutationen in <b>Strukturproteinen</b> – PDHc, des Zitratzyklus und der RCC (z. B. <i>PDHA1</i> , <i>NDUFA9–13</i> u.v.a.)	a) Mutationen in <b>Strukturproteinen</b> der Atmungskettenenzymkomplexe I, III, IV und V (ND1–6, COX1–3, cyt. B, ATP 6, 8)
b) Mutationen in <b>Assemblierungsgenen</b> der RCC – I, III, IV und V (z. B. <i>SCO1</i> , <i>SCO2</i> , <i>SURF1</i> , <i>NDUFAF2</i> , <i>BCS1L</i> etc.)	b) Mutationen in <b>Proteinsynthesegenen</b> , tRNA, rRNA, Rearrangement (z. B. <i>MELAS</i> , <i>MERRF</i> )
c) Defekte der <b>mitochondrialen Translation</b> – Kombinierte Defekte von RCC I, III, IV (z. B. EFTs und EFTu) – <i>PUS1</i> , <i>MRPS22</i> , <i>TRMU</i> , u.v.a.)	
d) <b>Transportvorgänge</b> – Substrattransport, Proteinimport	
e) <b>Kofaktordefekte</b> – Coenzym Q10, Thiamin, Kupfer	
f) Defekte der <b>Motilität und Fusion</b> (z. B. <i>DRP1</i> )	
g) Nukleäre Defekte der <b>mtDNA-Replikation mtDNA-Deletion und -Depletion</b> (z. B. <i>DGUOK</i> , <i>POLG1</i> , <i>TK</i> , <i>TPK</i> )	

**Tab. 2** Defekte der intergenomischen Kommunikation

	Defektes Gen	Funktion	Klinik (bei Kindern)
Hepatoenzephalopathie	<i>POLG1</i>	Mitochondriale DNA-Polymerase	– Alpers-Syndrom – Myoklonus-Epilepsie ± Hepatopathie
	<i>DGUOK</i>	Deoxyguanosinekinase	Hepatozerebrales-Syndrom, neonataler Beginn
	<i>MPV17</i>	Protein der inneren mitochondrialen Membran (Funktion?)	Hepatozerebrales Syndrom mit peripherer Neuropathie, Beginn im ersten Lebensjahr
	<i>SUCLA2</i>	Succinat-CoA-Ligase, β-Untereinheit	Enzephalomyopathie im Säuglingsalter, Dystonie, Taubheit, Methylmalonazidurie (MMA), Hepatopathie
Enzephalo-Myopathie	<i>SUCLG1</i>	Succinat-CoA-Ligase, α-Untereinheit	Enzephalomyopathie im Säuglingsalter, MMA, Tubulopathie, Beginn Säuglingsalter
	<i>TK2</i>	Thymidin-Kinase	(Enzephalo-)Myopathie, Beginn Säuglingsalter
Gastrointestinum (Enzephalopathie)	<i>ECGF1</i>	Thymidin-Phosphorylase	MNGIE (mitochondriale, neuronale gastrointestinale Enzephalopathie), Beginn meist in der zweiten Dekade
Enzephalonephropathie	<i>RRM2B</i>	Ribonukleotidreduktase	Enzephalomyopathie mit Tubulopathie und Niereninsuffizienz, Beginn Neugeborenen/Sgl.alter

kontrollieren, führen zu einer qualitativen und/oder quantitativen Störung der mtDNA (mtDNA-Depletion, multiple mtDNA-Deletionen). Sie werden auch als Defekte der intergenomischen Kommunikation bezeichnet (■ **Tab. 2**).

Bei Mutationen der mtDNA liegen meist maternale Erbgänge vor. Allerdings werden bei den mtDNA-Deletionen überwiegend Spontanmutationen beobachtet. Bei den Mutationen in Genen der nDNA werden ganz überwiegend autosomal-rezessive Erbgänge beschrieben, einige wenige X-chromosomale Erbgänge sind bekannt, autosomal-dominante Erbgänge kommen im Kindesalter so gut wie nicht vor.

### Klinik

Bei der klinischen Klassifikation kann im Wesentlichen unterschieden werden zwischen

- typischen mitochondrialen Syndromen,
- verdächtigen, meist mehrere Organsysteme betreffende Symptomkombinationen
  - mit ZNS-Beteiligung und
  - ohne ZNS-Beteiligung (■ **Tab. 3**).

### Mitochondriale Syndrome

Typische mitochondriale Syndrome sind durch charakteristische Symptomkombinationen definiert, die eine klinische Diagnose erlauben, beispielsweise

- *MELAS* (mitochondriale Enzephalopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden),
- *MERRF* (Myoklonus Epilepsie, „ragged red fibers“),
- *NARP* (Neuropathie mit Ataxie und Retinitis pigmentosa),
- *KSS* (Kearns-Sayre-Syndrom mit Ophthalmoplegie, Retinopathie und Endokrinopathie) oder

- *LHON* (Lebersche hereditäre Optikusneuropathie).

Bei den angeführten Syndromen liegen fast immer Mutationen in der mtDNA vor, was diagnostisch den direkten Weg von der Klinik zur Molekulargenetik erlaubt. Ihre Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu, sie machen aber insgesamt weniger als 10% der pädiatrischen Mitochondriopathien aus und werden hier bei den Erwachsenen-Mitochondriopathien beschrieben [3].

Einige Syndrome kommen im Erwachsenenalter nicht vor. Zu diesen gehört das *Pearson-Syndrom*, das durch eine sehr frühe Knochenmarksinsuffizienz, Pankreasinsuffizienz mit Gedeihstörung und endokrine Störungen insbesondere Diabetes mellitus gekennzeichnet ist. Es wird durch eine Deletion der mtDNA verursacht und kann bei Überleben der Patienten in ein *Kearns-Sayre-Syndrom* übergehen.

Das *Alpers-Huttenlocher-Syndrom* ist durch Mutationen eines Replikationsenzym der mtDNA, der Polymerase- $\gamma$  (POLG) und konsekutiver mtDNA-Deletion/Deletion bedingt. Es ist definiert durch therapieresistente zerebrale Krampfanfälle, psychomotorische Regression und Lebererkrankung nach zuvor meist normaler Entwicklung während der ersten Lebenswochen bis -jahre. Die Erkrankung verläuft oft episodisch. Neben dem klassischen Phänotyp gibt es auch atypische Verläufe: Bei Säuglingen kann die Erkrankung mit gastrointestinalen Symptomen beginnen, die Leberbeteiligung kann subklinisch bleiben. Ebenso sind Patienten mit isolierter neurologischer Symptomatik beschrieben, bei denen die Leberbeteiligung gar nicht oder erst sehr viel später beobachtet wird [2].

Das *Leigh-Syndrom* ist klinisch und morphologisch relativ einheitlich. Es ist charakterisiert durch die progressive Entwicklung von Muskelhypotonie, Bewegungsstörungen mit Ataxie, epileptischen Anfällen, Schluckstörungen, Nystagmus, Atemstörungen und Entwicklungsverzögerung. Typischerweise zeigt die Magnetresonanztomographie (MRT) symmetrische Läsionen der Basalganglien und des Hirnstamms (■ **Abb. 1**). Die Pathogenese ist jedoch sehr unterschiedlich und wird durch Mutationen einer Vielzahl unterschiedlicher Gene des mitochondrialen Stoffwechsels bedingt, weshalb nur selten aufgrund der Klinik eine gezielte molekulargenetische Diagnostik erfolgen kann.

### Unspezifische Symptome mit ZNS-Beteiligung

Bei weitem überwiegen die Kombinationen von unspezifischen, verdächtigen Symptomen mit ZNS-Beteiligung. Klassisch ist die keimblattübergreifende Beteiligung von Organsystemen. Oft betreffen diese Symptome das neuromuskuläre System kombiniert mit einer Skelett- und Herzmuskelbeteiligung. Häufig findet sich auch eine Laktatazidose.

### Primär nicht neuromuskulär oder isolierte Organbeteiligung

Mitochondriopathien können primär ohne ZNS-Symptomatik verlaufen oder die

medgen 2012 · 24:162–168 DOI 10.1007/s11825-012-0343-y  
© Springer-Verlag 2012

P. Freisinger · W. Sperl

## Mitochondriale Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter

### Zusammenfassung

Mitochondriale Erkrankungen im Kindesalter sind relativ häufige angeborene Erkrankungen des Energiestoffwechsels mit einem klinischen und genetisch sehr breiten Spektrum, das meist mehrere Organsysteme betrifft. Es gibt wenige typische mitochondriale Syndrome, die meisten Patienten zeigen Krankheitsbilder mit verdächtigen, aber unspezifischen Symptomen. Das ZNS ist sehr häufig betroffen. Nur eine sinnvolle Kombination aus klinischen, biochemischen, morphologischen und molekulargenetischen Untersuchungen führt zu einer spezifischen Diagnose. Dabei spielt die biochemisch-funktionelle Untersuchung des mitochondrialen Stoffwechsels im betroffenen Gewebes (z. B.

frischer Muskel) eine zentrale Rolle. Die neuen Technologien der Molekulargenetik („next generation sequencing“) haben zur Identifikation einer beträchtlichen Anzahl von Krankheitsgenen geführt und damit auch zum Verständnis der Pathomechanismen beigetragen. Es ist zu hoffen, dass dies auch die Entwicklung neuer Therapieansätze erleichtert, da die Behandlungen bisher weitgehend symptomatisch und wenig erfolgreich sind.

### Schlüsselwörter

Mitochondriopathie · Atmungskettendefekt · Mutation · Myopathien · Enzephalomyopathie

## Mitochondrial diseases in childhood and adolescence

### Abstract

Mitochondriopathies in childhood represent rather frequent inborn errors of energy metabolism with a broad clinical and genetic spectrum mostly involving several different organs. There are few typical mitochondrial syndromes. The majority of the patients however presents a combination of suspicious but unspecific symptoms that frequently affect the CNS. Only a useful combination of clinical, biochemical, morphological and molecular genetic methods leads to a specific diagnosis. The biochemical analysis of the mitochondrial function in affected tissue (e.g. fresh muscle) plays a central role. New tech-

nologies in molecular genetics like next generation sequencing have allowed the identification of a considerable number of new disease genes and have contributed to the understanding of pathomechanisms in mitochondrial diseases. Hopefully this will also provide the basis for the development of new therapeutic approaches as therapy is still mostly symptomatic and not very successful.

### Keywords

Mitochondriopathy · Respiratory chain deficiency · Mutation · Myopathies · Encephalomyopathy

ser zumindest vorausgehen. Beispiele sind die im Säuglingsalter fulminanten Leberbeteiligungen bei mitochondrialen Depletionssyndromen. Hier kann eine isolierte Hepatopathie vorliegen oder die neuromuskuläre Symptomatik erst im weiteren Verlauf folgen. Es gibt auch isolierte mitochondriale Kardiomyopathien, oder isolierte Symptome der Knochenmarksbeteiligung mit einer sideroblastären Anämie.

Eine heterogene, zunehmend große Gruppe von Krankheiten bilden Krankheiten mit mitochondrialer DNA-Depletion (■ **Tab. 2**), bei der inzwischen mindesten neun genetische Ursachen unterschieden werden, die aber auch klinisch nicht mehr nur dem hepatocerebralen Depletionssyndrom (durch Mutatio-

nen in DGUOK-, MPV17-, POLG1-Genen u. a. verursacht) zugeordnet werden können, sondern auch primär myopathisch/enzephalopathisch (z. B. Thymidinkinase-Defekt) oder auch enzephalopathisch/nephropatisch (z. B. RRM2B-Defekt) imponieren können.

### Diagnostik

Die Diagnostik von Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter ist komplex und erfordert die Zusammenschau der Klinik mit den entsprechenden Symptomen, von Laborbefunden, neurophysiologischen und bildgebenden Daten, morphologischen Befunden sowie biochemischer und molekulargenetischer Untersu-

Tab. 3 Klinische Einteilung		
Mitochondriale Syndrome	Symptome – verdächtig auf eine Mitochondriopathie (mit Schwerpunkt neuromuskuläre Beteiligung)	Isolierte Organbeteiligung, neuromuskuläre Beteiligung nicht obligat
– MELAS	– Belastungsintoleranz	<b>Herz</b>
– MERRF	– Muskuläre Hypotonie	– Dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie, Non-Compaction
– NARP	– Schlaganfallähnliche Episoden	– Myokard (Barth-Syndrom)
– Kearns-Sayre-Syndrom	– Zerebrale Krampfanfälle	
	– Ataxie	<b>Leber</b>
– Pearson-(„bone marrow pancreas“)-Syndrom	– Zerebelläre Symptome	– Frühkindliche Leberinsuffizienz
	– Hirnstammbeteiligung	– Valproinsäureinduzierte Leberinsuffizienz
– MNGIE, mitochondriale neurogastro-intestinale Enzephalopathie	– Nystagmus	– Chronische Hepatopathie
	– Ateminsuffizienz	
– Alpers-Huttenlocher-Syndrom	– Hörverlust	
– Barth-Syndrom	– Ptose, Retinopathie, Optikusatrophie	<b>Niere</b>
	– Augenmuskellähmungen	– Tubulopathie, Fanconi-Syndrom
– MILS („maternal inherited Leigh-syndrom“)	– Muskelschmerzen	– Tubulointerstitielle Nephropathie
	– Rhabdomyolyse	
– Navajo-Neurohepatopathie	– Myoklonien	<b>Gastrointestinaltrakt</b>
	– Mikrozephalie	– Dysphagie, Motilitätsstörung
– MLASA (mitochondriale Myopathie, Laktatazidose, sideroblastäre Anämie)	– Episoden von ungeklärtem Koma	<b>Endokrinium</b>
	– Schubweises Auftreten von mehr als zwei neurologischen Symptomen	– Diabetes mellitus
	– Akute periphere Neuropathie	– Kleinwuchs
		– Hypoparathyreoidismus
		– Hypothyreoidismus
		– Nebenniereninsuffizienz
		<b>Knochenmark</b>
		– Sideroblastäre Anämie

chungen. Der Ablauf entsprechend einer Diagnosekaskade hat sich im klinischen Alltag bewährt (Abb. 2.) Der Nachweis einer Mitochondriopathie sollte auf mehreren Ebenen erfolgen. Biochemisch und molekulargenetisch sollte die Diagnostik in Zusammenarbeit mit spezialisierten Zentren erfolgen. Für ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen wurde eine AWMF – Leitlinie, Evidenzstufe 2, erstellt [1].

### Klinik

Basis ist eine genaue klinische Evaluierung unter Berücksichtigung aller Organsysteme. Besteht initial klinisch der Verdacht auf ein mitochondriales Syndrom (Tab. 3) kann gezielt die molekulargenetische Untersuchung erfolgen. Liegt klinisch eine Kombination verdächtiger Symptome vor (s. Tab. 3) erfolgt die erweiterte laborchemische und apparative Untersuchung:

### Labor/Metaboliten

Neben der „Routinediagnostik“ sind folgende Parameter sinnvoll:

Bestimmung von Laktat und Alanin im Plasma und Liquor, Analytik organischer Säuren (OS) im Urin, freies Carnitin und Acylcarnitinprofil sowie Kreatinkinase. Bei der Bestimmung der OS im Urin ist auf die 3-Methylglutakonsäure zu achten, die bei einer Reihe von Patienten insbesondere mit ATP-Synthase-Mangel (Komplex V) erhöht ist.

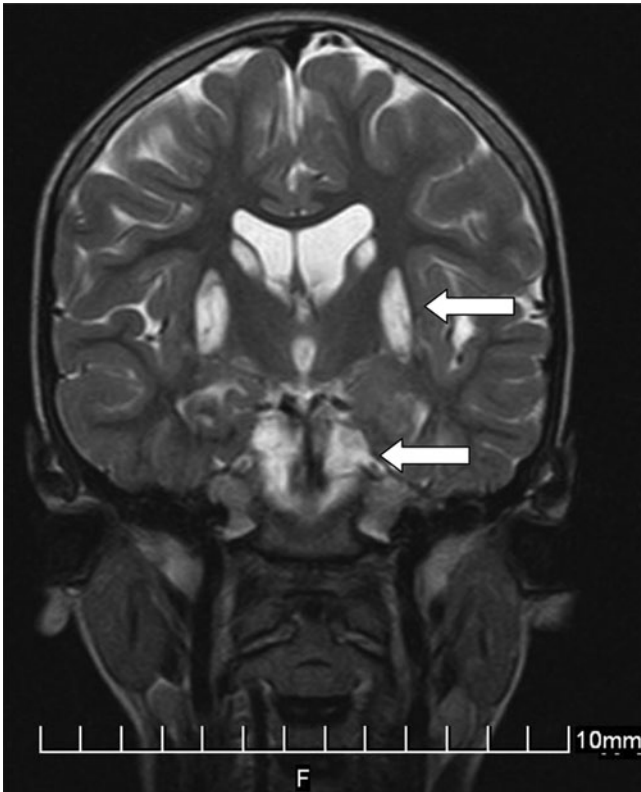
Die Erhöhung der Kreatinkonzentration im Serum ist bei mitochondrialen Erkrankungen mit Muskelbeteiligung ein erst kürzlich beschriebener Marker [11] ebenso von FGF21 [12]. Laktat ist ein wichtiger Marker, der sich jedoch je nach Krankheitsbild unterschiedlich verhält: es ist deutlich und konstant erhöht (mehr als 4–6 mmol/l) bei Kindern mit angeborener Laktatazidose. Häufig sind dies RCC-Defekte einschließlich ATP-Synthase-Mangel und neonatale PDHc-Defekte. Bei mildereren Krankheitsverläufen kann die Laktatkonzentration zwischen 2 und 4 mmol/l liegen. In einigen Fällen kann sie im Blut nicht erhöht sein, aber im Liquor, selten ist sie gar nicht erhöht.

### Organuntersuchungen

Zur Erfassung der Organbeteiligung sind folgende Untersuchungen Standard: das MRT des Gehirns ist zur Feststellung und Lokalisation von Läsionen unabdingbar, ggf. auch zur Verlaufskontrolle. Die Protonenspektroskopie (MRS) gibt hilfreiche Aufschlüsse über Metaboliten in vivo (insbesondere Laktat). Bestimmte Schädigungsmuster sind diagnostisch wegweisend:

- symmetrischer Befall der grauen Substanz, vor allem der Basalganglien (in Kombination mit Hirnstammbe-fall: Leigh-Syndrom),
- Befall der weißen Substanz (Leukoenzephalopathie),
- Mischform mit Befall der weißen und grauen Substanz,
- Atrophie,
- Kleinhirnbeteiligung.

Da Skelett- und Herzmuskulatur oft kombiniert betroffen sind, ist eine kardiologische Untersuchung mit EKG und Echokardiographie Standard. EMG und NLG sind nicht wegweisend, aber der periphere Nerv ist bei pädiatrischen Mitochon-



**Abb. 1** ◀ Leigh-Syndrom (SURF1-Mutation), T2-gewichtetes MRT: Patient mit nachgewiesener SURF1-Mutation. Nekrotische Veränderungen im Bereich der Basalganglien bis in den Hirnstamm reichend

driopathien häufiger beteiligt als angenommen.

### Biopsie, Biochemie

Sollten o. g. Untersuchungen weiter den Verdacht auf eine Mitochondriopathie bestätigen, ist eine Biopsie eines betroffenen Organs (in der Regel Skelettmuskulatur) der nächste diagnostische Schritt. Hierbei ist sowohl die morphologische, als auch die biochemische Untersuchung Standard. Die Histologie/Histochemie ist in der Regel bei Säuglingen und Kleinkindern nicht diagnostisch entscheidend, jedoch wertvoll bei der Abgrenzung zu primären Muskelkrankungen. Die offene Skelettmuskelbiopsie ist die Methode der Wahl, da hier das Gewebe schonend und in ausreichender Menge gewonnen werden kann.

Für die biochemisch/enzymatische Analytik sollte, wenn möglich, der frische Skelettmuskel untersucht werden, denn nach Einfrieren des Gewebes können nur PDHc und RCC I–IV untersucht werden. Am frischen Muskel dagegen werden intakte Mitochondrien untersucht und so kann eine Gesamtbeurteilung des mitochondrialen Oxidationsstoffwechsels erfolgen. Außerdem können ATP-Synthe-

se-(RCC-V)-Defekte erfasst werden, was die Identifizierung neuer Defekte (Phosphatcarrier-, ATP-Synthase-Defekte, etc.) ermöglicht [9].

Diese Untersuchungen können auch in kultivierten Hautfibroblasten durchgeführt werden. Häufig manifestieren sich Defekte aber nicht in Fibroblasten. Bei spezieller Organbeteiligung werden auch diese Organe biopsiert (Leber, Herz, Niere etc.).

### Molekulargenetik

Die molekulargenetische Diagnostik orientiert sich in der Regel am Erbgang, der Klinik (einschließlich der Bildgebung) sowie an biochemischen Befunden.

Bei einem maternalen Erbgang ist die Wahrscheinlichkeit einer Mutation in mitochondrialen Genen sehr groß, entsprechend ist primär eine Analyse der mtDNA sinnvoll. Demgegenüber spricht ein Stammbaum mit einem autosomal-rezessiven Erbgang eher gegen eine Mutation im mitochondrialen Genom.

Bei typischen klinischen Syndromen kann entweder die mtDNA (z. B. beim Pearson-Syndrom) oder das Kandidatengen (z. B. TAZ-Gen beim Barth-Syndrom) untersucht werden. Bei den kli-

nisch weniger spezifischen Krankheitsbildern (s. oben) orientiert sich die molekulargenetische Diagnostik an den biochemischen Befunden:

Bei PDHc-Defekten erfolgt primär die Analyse von *PDHA1*, das die E1 $\alpha$ -Untereinheit kodiert, die bei mehr als 70% der Patienten mit PDHc-Defekte betroffen ist. Da es sich um einen X-chromosomalen Erbgang handelt, muss bei der klinischen Ausprägung bei Mädchen auf die variable X-Inaktivierung geachtet werden. Bei fehlender Mutation im *PDHA1* erfolgt die Analyse der weiteren Untereinheiten.

Bei RCC-Defekten ist es aufgrund der Fülle der Kandidatengene – beim Komplex I mehr als 60 bekannte Gene – schwierig, eine genetische Stufendiagnostik durchzuführen. Die Kombination aus biochemischem Ergebnis, Klinik und bisher beschriebener Häufigkeit kann Anhaltspunkte dafür geben, welches Gen als erstes untersucht werden sollte: So ist es beim isolierten Komplex-IV-Defekt mit Leigh-Syndrom ohne kardiale Beteiligung und bei Beginn im Kleinkindalter sinnvoll, zunächst *SURF1* – einen Assemblierungsfaktor – zu untersuchen. Bei Beginn im Neugeborenen- oder frühen Säuglingsalter mit Kardiomyopathie und schwerer Enzephalopathie sind bisher am häufigsten Mutationen im *SCO2-Gen*, einem Kupfertransportergen, beschrieben.

Bei kombinierten RCC-Defekten spricht insbesondere die Kombination von Komplex-I-, -III- und -IV-Defekt unter Aussparung des Komplexes II für ein mtDNA-Depletionssyndrom. Ist der Gehalt an mtDNA im betroffenen Gewebe (z. B. Leber) erniedrigt, erfolgt in Zusammenschau mit der Klinik die Analyse der Kandidatengene (z. B. *DGUK*, *MPV17*, *POLG1* beim hepatozerebralen Depletionssyndrom).

Die Fortschritte bei der Identifikation von krankheitsrelevanten Genen haben auch bei Mitochondriopathien in den letzten fünf Jahren enorm zugenommen. So sind heute mehr als 200 Gene bekannt, in denen Mutationen zu Mitochondriopathien führen. Genetische Studien führten zur Identifizierung einer Vielzahl von neuen Assemblierungsfaktoren für alle Atmungskettenkomplexe [6]. Darüber hinaus wurden auch neue Pathomechanismen, z. B. die Coenzym-Q10-Syn-

thesedefekte, Störungen der Synthese der mtDNA (s. oben), Störungen der Translation der mtDNA u. a. identifiziert, die eine noch genauere genetische Klassifizierung erlaubten.

Trotzdem kann bei vielen Patienten weiterhin keine genetische Diagnose gestellt werden. Dies stellt vor allem für die genetische Beratung und die Pränataldiagnostik ein enormes Problem dar, ist aber auch für die Entwicklung von Therapieansätzen ein großes Problem. Deswegen werden vermehrt molekulargenetische Techniken angewandt, die es erlauben, auch eine Vielzahl von Kandidatengen zu untersuchen („high throughput screening“, „next generation sequencing“, Exomsequenzierung). Mit diesen schnelleren und umfassenderen Ansätzen können neue Krankheitsgene identifiziert werden, aber auch Mutationen in bereits bekannten Krankheitsgenen gefunden werden, die primär nicht als mögliche Ursache erkannt wurden.

## Therapie

Im Gegensatz zum Wissenszuwachs bei der Pathogenese der Mitochondriopathien ist deren Therapie nach wie vor sehr limitiert [4]. Vielfach beschränkt sich die Behandlung auf eine symptomatische Therapie.

Die pharmakologischen Therapieansätze beruhen auf unterschiedlichen Wirkprinzipien: Aktivierung der Enzymrestaktivität, Überbrückung von Enzymdefekten, Reduktion von toxischen Metaboliten, Antioxidativa und membranprotektive Maßnahmen sowie Energiekonservierung.

Neben pharmakologischen Therapieansätzen ist die ketogene Diät (etwa 70–80% kcal Fettanteil) beim PDHC- und RCCI-Defekt indiziert. Bei den anderen Mitochondriopathien wird eine fettreiche Ernährung empfohlen (40–50% kcal Fettanteil), vor allem um über den geringeren Kohlenhydratanteil den Laktatspiegel zu reduzieren. Allerdings fehlen größere Studien, die einen langfristigen Vorteil belegen.

Nur für wenige Substanzgruppen sind weitgehend gesicherte therapeutische Effekte publiziert worden. Riboflavin ist als Cofaktor beim ACAD9-Defekt (RCC I)

indiziert. Coenzym Q10 ist bei den CoQ-Synthesedefekten wirksam. L-Arginin wird bei MELAS eingesetzt, da es durch die indirekte Bereitstellung von Stickstoffmonoxid und den damit verbundenen vasoaktiven Effekt wirkt.

Für einige Substanzen wird eine unspezifische Wirksamkeit bei Mitochondriopathien vermutet, die aber nicht bewiesen ist. Coenzym Q10 scheint generell als Radikalfänger eine gewisse Wirksamkeit zu besitzen. Carnitin ist bei sekundärem Carnitinmangel indiziert.

Behandlungsansätze, wie genetische Therapien oder das gezielte Einbringen von Medikamenten direkt in die Mitochondrien durch „Shuttles“, sind über ein experimentelles Stadium bisher nicht hinausgekommen.

Der vermutlich klinisch am ehesten umsetzbare Ansatz ist die Aktivierung von PGC1 $\alpha$  („peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ “). Dieser Transkriptionsfaktor induziert die mitochondriale Gentranskription und die mitochondriale Biogenese. PGC1 $\alpha$  kann durch Medikamente wie Fibrate aktiviert werden, die positive Wirkung von Bezafibrat konnte in vitro und im Tiermodell bereits klar demonstriert werden [13]. Auch über eine Aktivierung der Mitochondrienbiogenese durch Resveratrol wurde berichtet.

Generell fehlen groß angelegte, randomisierte, prospektive Studien zur Therapie bei Mitochondriopathien. Es ist zu hoffen, dass aufgrund des zunehmenden Wissens über die molekularen Defekte und das Verständnis der Pathomechanismen effektivere Behandlungsmethoden entwickelt werden können.

## Ausblick

Bei Mitochondriopathien im Kindesalter konnten dank des Einsatzes neuer Technologien eine Vielzahl neuer Krankheitsgene identifiziert werden. Dadurch ist das Verständnis für die zugrunde liegenden Pathomechanismen erheblich gewachsen, und auch die diagnostischen Möglichkeiten haben insbesondere auf molekulargenetischer Ebene zugenommen. Die Fortschritte im Verständnis der Pathogenese stellen auch die Basis für eine Verbesserung der Ansätze zur Behandlung dar, die

sich zurzeit noch weitgehend auf symptomatische oder adjuvante Therapien beschränken.

---

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. P. Freisinger

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Stoffwechsellabor, Klinikum Reutlingen Steinenbergstr. 31, 72764 Reutlingen  
freisinger\_p@klin-rt.de

---

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. AWMF (2012) Leitlinien. Diagnostik und Therapieansätze bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter; [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/027-016\\_S2\\_Diagnostik\\_und\\_Therapieansatze\\_bei\\_Mitochondriopathien\\_im\\_Kindes-\\_und\\_Jugendalter\\_03-2009\\_03-2012.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-016_S2_Diagnostik_und_Therapieansatze_bei_Mitochondriopathien_im_Kindes-_und_Jugendalter_03-2009_03-2012.pdf)
2. Copeland WC (2012) Defects in mitochondrial DNA replication and human disease. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 47(1):64–74
3. Deschauer M (2012) Mitochondriale Erkrankungen im Erwachsenenalter. *Med Gen*
4. Dimauro S, Rustin P (2009) A critical approach to the therapy of mitochondrial respiratory chain and oxidative phosphorylation diseases. *Biochim Biophys Acta* 1792:1159–1167
5. Emmanuele V, López LC, Berardo A et al (2012) Heterogeneity of coenzyme Q10 deficiency: patient study and literature review (2012). *Arch Neurol*
6. Haack TB, Haberberger B, Frisch EM et al (2012) Molecular diagnosis in mitochondrial complex I deficiency using exome sequencing. *J Med Genet* 49:277–283
7. Haack TB, Rolinski B, Haberberger B et al (2012) Homozygous missense mutation in BOLA3 causes multiple mitochondrial dysfunctions syndrome in two siblings. *J Inher Metab Dis*
8. Koopman WJ, Willems PH, Smeitink JA (2012) Monogenic mitochondrial disorders. *N Engl J Med* 366:1132–1141
9. Mayr JA, Merkel O, Kohlwein SD et al (2007) Mitochondrial phosphate-carrier deficiency: a novel disorder of oxidative phosphorylation. *Am J Hum Genet* 80:478–484
10. Mayr JA, Freisinger P, Schlachter K et al (2011) Thiamine pyrophosphokinase deficiency in encephalopathic children with defects in the pyruvate oxidation pathway. *Am J Hum Genet* 89:806–812
11. Shaham O, Slate NG, Goldberger O et al (2010) A plasma signature of human mitochondrial disease revealed through metabolic profiling of spent media from cultured muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:1571–1575
12. Suomalainen A, Elo JM, Pietiläinen KH et al (2011) FGF-21 as a biomarker for muscle-manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol* 10:806–818
13. Wenz T, Wang X, Marini M, Moraes CT (2011) A metabolic shift induced by a PPAR panagonist markedly reduces the effects of pathogenic mitochondrial tRNA mutations. *J Cell Mol Med* 15:2317–2325