

medgen 2012 · 24:169–175  
 DOI 10.1007/s11825-012-0344-x  
 Online publiziert: 28. September 2012  
 © Springer-Verlag 2012

M. Deschauer

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle, Halle (Saale)

# Mitochondriale Erkrankungen im Erwachsenenalter

**Mitochondriale Erkrankungen im engeren Sinne umfassen Erkrankungen, die durch Defekte der Atmungskette bedingt sind. Atmungskettendefekte wurden erstmals vor 50 Jahren als Krankheitsursache beschrieben, in den vergangenen 25 Jahren wurde eine Vielzahl von Mutationen der mitochondrialen DNA (mtDNA) identifiziert [5], die bei Manifestation im Erwachsenenalter häufig nachgewiesen werden können. Der klassische maternale Erbgang ist bei Punktmutationen der mtDNA zu finden, während singuläre Deletionen der mtDNA meist zu sporadischen Erkrankungen führen. Bei einem Teil der Patienten finden sich Defekte der intergenomischen Kommunikation mit sekundären mtDNA-Veränderungen (multiple Deletionen oder Depletion) durch Defekte in nukleären Genen, die für die mtDNA-Replikation wichtig sind. Dabei gibt es sowohl autosomal-rezessive als auch dominante Vererbung. Andere Defekte in nukleären Genen, welche die Atmungskette beeinträchtigen, sind bei Erwachsenen selten, z. B. Defekte in der Coenzym-Q-Biosynthese.**

Mutationen der mtDNA finden sich häufig in Heteroplasmie. Dabei weist in der Zelle ein variabler Teil der mtDNA die Mutation auf. Der Anteil mutierter DNA kann so von Gewebe zu Gewebe unterschiedlich sein und ist meist in betroffenen Organen am höchsten. Dies lässt sich durch das Prinzip der mitotischen Segregation erklären: Ein geringer Anteil mu-

tierter mtDNA in der Eizelle kann sich bei der Zellteilung nach dem Zufallsprinzip auf die folgenden Zellgenerationen verteilen, sodass Tochterzellen mit höherem bzw. niedrigem Heteroplasmiegrad entstehen (■ Abb. 1), was zu unterschiedlichen Heteroplasmiegraden in verschiedenen Geweben führt. Man nimmt an, dass ein bestimmter Schwellenwert an mutierter mtDNA in der Zelle erreicht werden muss (in der Regel zwischen 60 und 90%), damit mtDNA-Mutationen wirksam werden. Eine mtDNA-Mutation kann daher auch bei klinisch nicht betroffenen Familienangehörigen in maternaler Linie häufig in geringerem Ausmaß gefunden werden.

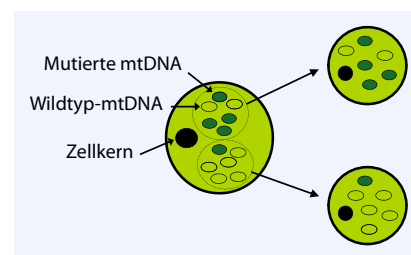
In den Mitochondrien sind über die Atmungskette hinaus weitere Stoffwechselprozesse lokalisiert (z. B.  $\beta$ -Oxidation oder Zitratzyklus, ■ Abb. 2), sodass Gendefekte diese Prozesse betreffend im weiteren Sinne ebenfalls zu den mitochondrialen Erkrankungen zählen. Diese Erkrankungen manifestieren sich häufig bereits im Kindesalter. Defekte der  $\beta$ -Oxidation können sich aber auch erst im Erwachsenenalter als metabolische Myopathie zeigen.

Auch bei häufigen nichthereditären degenerativen Erkrankungen des fortgeschrittenen Erwachsenenalters wie z. B. M. Parkinson oder amyotropher Lateralsklerose wurden mitochondriale Veränderungen identifiziert. So wurden z. B. bei der sporadischen Parkinson-Erkrankung nicht nur biochemisch ein Komplex-I-Mangel nachgewiesen, sondern auch somatische Mutationen der mtDNA in der Substantia nigra, die mit der mitochond-

rialen Theorie des Alterns in Verbindung gebracht werden. Aber auch bei den raren hereditären Parkinson-Formen spielen Veränderungen an den Mitochondrien eine Rolle.

Mitochondriale Erkrankungen zählen zu den seltenen Erkrankungen. In Nordengland wurde die Prävalenz für mitochondriale Erkrankungen des Erwachsenenalters mit mtDNA-Mutationen auf mindestens 9,2/100.000 geschätzt [8]. Da die Diagnosestellung von mitochondrialen Erkrankungen manchmal schwierig ist, wird die tatsächliche Prävalenz höher liegen.

Mitochondriopathien im Erwachsenenalter weisen ähnlich wie bei Kindern eine große phänotypische Variabilität auf, häufig sind sie durch eine Multisystembeteiligung charakterisiert. Es gibt einige klassische Phänotypen, die charakteristische Syndrome bzw. Leitsymptome aufweisen, sodass der Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung relativ leicht zu stellen ist. Bei monosymptomatischen Verläufen kann die Diagnosestellung aber schwierig sein.



**Abb. 1** ▲ Schematische Darstellung der mitotischen Segregation

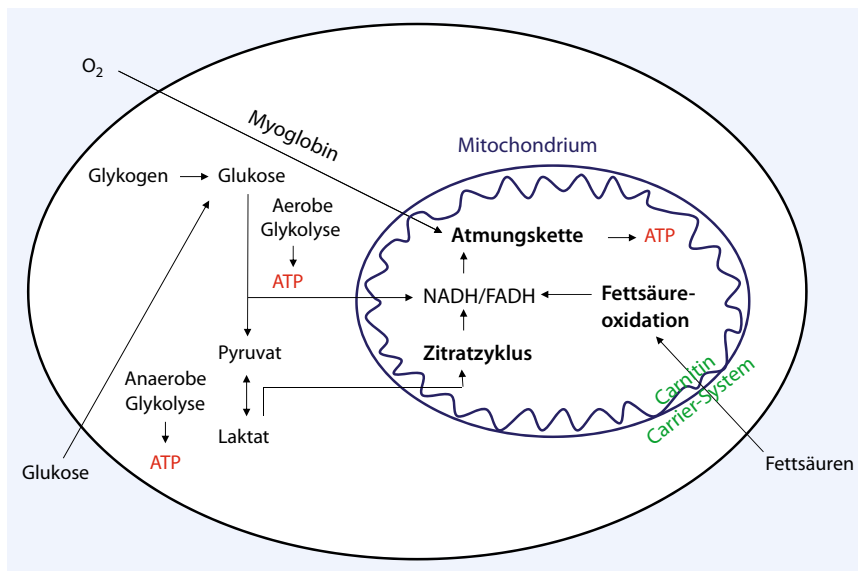


Abb. 2 ▲ Vereinfachte Darstellung des Energiestoffwechsels der Zelle

Nicht immer findet sich eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation, was die molekulargenetische Diagnostik erschwert. Auch eine einheitliche Klassifikation mitochondrialer Erkrankungen ist daher schwierig. Im Folgenden werden die wichtigsten Manifestationen einer mitochondrialen Erkrankung im Erwachsenenalter auch anhand der klassischen Syndrome vorgestellt (Tab. 1), obwohl Überlappungen zwischen ihnen bestehen und Patienten nicht immer das Vollbild eines Syndroms aufweisen.

## Erkrankungen mit mtDNA-Defekten

### CPEO

Die häufigste Manifestation einer mitochondrialen Erkrankung im Erwachsenenalter ist die chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO). Das Akronym CPEO ist sowohl eine Symptom- als auch eine Syndrombezeichnung, mit dem Leitsymptom der Lähmung der äußeren Augenmuskeln und akzessorischen Symptomen in anderen Organen (CPEO plus; [4]).

Externe Ophthalmoplegie bedeutet Lähmung der äußeren Augenmuskeln, welche die Augenbewegung bewerkstelligen (Abb. 3a) und die Lider anheben, was zum Hängen der Lider führt (Ptosis; Abb. 3b). Die inneren Augenmus-

keln (M. sphincter und M. dilatator pupillae sowie M. ciliaris), welche die Weite der Pupille und die Krümmung der Linse regulieren, sind also ausgespart. In den meisten Fällen ist eine Ptosis das Erstsymptom. Bemerkenswert ist, dass nur wenige Patienten Doppelbilder angeben. Bei vielen Patienten ist die Muskelschwäche nicht auf die äußeren Augenmuskeln beschränkt und sie leiden unter einer Belastungsintoleranz oder einer Gliedergürtelschwäche. Manche Patienten haben auch eine Dysarthrie oder Dysphagie. Darüber hinaus können vielfältige extramuskuläre Symptome auftreten (Tab. 1).

Molekulargenetisch weist etwas mehr als die Hälfte der Patienten singuläre mtDNA-Deletionen auf, die häufig nicht im Blut, sondern nur im Muskel nachweisbar sind. Diese umfassen mehrere Kilobasen („large-scale“ Deletionen). Die CPEO tritt dabei meist sporadisch auf. Eine multizentrische Studie [1] zeigte, dass nur drei von 73 Kindern (4%) der betroffenen Mütter erkrankt waren. Da in der Studie das mittlere Alter der Nachkommen bei 23 Jahren lag, während das mittlere Alter der Erstmanifestation einer CPEO 24 Jahre betrug, kann die Zahl der betroffenen Nachkommen aber noch etwas höher liegen, denn die Nachkommen können zu einem späteren Zeitpunkt noch an einer CPEO erkranken.

Etwa ein Drittel der Patienten zeigt im Muskel mittels sensitiver Long-Range-

PCR-Technik multiple mtDNA-Deletionen, die im Blut nicht nachzuweisen sind. Sie sind Folge von rezessiven oder dominanten Mutationen in nukleären Genen, die für die Replikation der mtDNA wichtig sind. Bislang sind Defekte in acht Genen bekannt, die in Tab. 2 aufgelistet sind. Selten führen maternal vererbte Punktmutationen der mtDNA zu einer CPEO, am häufigsten findet sich dabei die Mutation m.3243A>G, die auch das MELAS-Syndrom (s. unten) bedingt.

Der Genotyp beeinflusst die akzessorischen Symptome. So findet sich eine Retinopathie typischerweise bei Patienten mit singulären mtDNA-Deletionen. Eine schwere multisystemische Form einer CPEO mit singulären mtDNA-Deletionen ist das Kearns-Sayre-Syndrom, bei dem der Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr liegt. Es wird daher im vorangehenden Beitrag über mitochondriale Erkrankungen im Kindesalter beschrieben [6].

Patienten mit multiplen mtDNA-Deletionen durch *POLG*-Mutationen (der mit Abstand häufigste nukleäre Gendefekt) leiden sehr häufig unter einer sensiblen Ataxie. Manchmal besteht zusätzlich eine Dysarthrie, man spricht dann auch vom SANDO-Syndrom (sensible Ataxie, Neuropathie, Dysarthrie und Ophthalmoplegie; [7]). Patienten mit *OPA1*-Mutationen weisen hingegen eine Optikusneuropathie auf, Patienten mit Thymidin-Phosphorylase-Mutationen eine gastrointestinale Symptomatik im Sinne des MNGIE-Syndroms (mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie). Bei Defekten im *PEO1*-, *RRM2B*- und *ANT1*-Gen sind bislang keine spezifischen extramuskulären Symptome bekannt, viele Patienten mit *PEO1*- und *ANT1*-Mutationen haben auch nur eine CPEO ohne multisystemische Symptomatik.

Zwischen Manifestationsalter und Genotyp besteht ein Zusammenhang: Patienten mit singulären Deletionen erkranken typischerweise im Jugendalter sowie jungen Erwachsenenalter (im Mittel etwa 25. Lebensjahr), während Patienten mit multiplen mtDNA-Deletionen typischerweise im mittleren Erwachsenenalter erkranken (im Mittel etwa 40. Lebensjahr).

Gerade bei autosomal-dominant vererbten CPEO-Fällen muss differenzialdia-

gnostisch an die ebenfalls autosomal-dominant vererbte okulopharyngeale Muskeldystrophie (OPMD) gedacht werden, die erst jenseits des 40. Lebensjahrs auftritt (im Mittel etwa 55. Lebensjahr). Allerdings finden sich bei der OPMD keine multisystemischen Symptome. Im Unterschied zur CPEO ist die Augenbewegungsstörung meist geringer ausgeprägt als die Ptosis, und eine Schluckstörung ist häufiger.

## MELAS

Das MELAS-Syndrom (mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden) ist eine häufige mitochondriale Enzephalopathie und eine wichtige Differenzialdiagnose des juvenilen Insults. Die schlaganfallähnlichen Symptome umfassen insbesondere Hemianopsie und Hemiparese. Typischerweise kommt es bei den Episoden zu Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen und epileptischen Anfällen, Symptome, die beim „normalen“ Schlaganfall nicht häufig sind. Die ersten Episoden treten normalerweise im jungen Erwachsenenalter auf. Nicht immer bilden sich die neurologischen Ausfälle zurück. Bildgebend sind vorwiegend parietookzipitale Läsionen zu sehen, die sich nicht einem Gefäßterritorium zuordnen lassen. Der Kortex ist dabei stärker betroffen als die darunter liegende weiße Substanz. Über die schlaganfallähnlichen Episoden hinaus haben die Patienten multisystemische Symptome (■ **Tab. 1**), häufig sind Belastungsintoleranz, Innenohrschwerhörigkeit und gastrointestinale Symptomatik. Im Verlauf entwickeln viele Patienten kognitive Einbußen. Weitere Symptome sind Diabetes und Kardiomyopathie. Im Blut, aber auch im Liquor, lässt sich gerade während der schlaganfallähnlichen Episoden häufig eine Laktaterhöhung nachweisen. In einer defekten Atmungskette kann nicht ausreichend ATP gebildet werden, sodass die Zelle über die anaerobe Glykolyse ATP generiert, dabei wird Laktat gebildet (■ **Abb. 2**).

Molekulargenetisch liegen dem MELAS-Syndrom maternal vererbte Punktmutationen der mtDNA zugrunde (meist Mutation m.3243A > G im *tRNA<sup>Leu</sup>*-Gen). In Blutzellen findet sich in der Re-

medgen 2012 · 24:169–175 DOI 10.1007/s11825-012-0344-x  
© Springer-Verlag 2012

M. Deschauer

## Mitochondriale Erkrankungen im Erwachsenenalter

### Zusammenfassung

Die häufigste Manifestation einer Mitochondriopathie bei Erwachsenen ist die chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO), die eine variable Multisystembeteiligung aufweist. Molekulargenetisch finden sich am häufigsten singuläre mtDNA-Deletionen, die meist mit einer sporadischen CPEO einhergehen. Es gibt aber auch autosomal dominant und rezessiv vererbte CPEO-Formen durch Defekte in nukleären Genen, die für die mtDNA-Replikation wichtig sind, die zu multiplen mtDNA-Deletionen führen. Andere klassische multisystemische mitochondriale Erkrankungen sind z. B. das MELAS-Syndrom und das MERRF-Syndrom, sie entstehen durch maternal vererbte Punktmutatio-

nen der mtDNA. Die Lebersche Optikusneuropathie, ebenfalls durch mtDNA-Punktmutationen bedingt, ist eine häufige Mitochondriopathie ohne multisystemische Beteiligung. Über solche klassischen mitochondrialen Erkrankungen hinaus gibt es Mitochondriopathienpatienten mit weniger charakteristischen, manchmal monosymptomatischen Phänotypen (z. B. Myopathie oder Epilepsie), die schwieriger zu erkennen sind.

### Schlüsselwörter

Phänotyp · Myopathien · Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie · Mutation · Mitochondriopathien

## Mitochondrial diseases in adults

### Abstract

The most frequent manifestation of mitochondrial disease in adults is chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO) that can present with variable multisystemic involvement. Molecular genetically single mtDNA deletions are identified in more than half of the patients associated with mainly sporadic CPEO. There are also autosomal dominant and recessive forms of CPEO due to mutations in nuclear genes that are important for mtDNA replication resulting in multiple mtDNA deletions. Other common multisystemic disorders are MELAS syndrome and MERRF syndrome due to maternally inherited mtDNA point mutations. Leber's he-

reditary optic neuropathy is a frequent mitochondrial disorder without multisystemic involvement, which is also due to mtDNA point mutations. In addition to classical mitochondrial disorders there are patients with mitochondrial disease showing non-characteristic sometimes monosymptomatic phenotypes (e.g. myopathy or epilepsy) that are difficult to recognize.

### Keywords

Phenotype · Myopathies · Chronic progressive external ophthalmoplegia · Mutation · Mitochondrial disease

gel ein niedrigerer Heteroplasmiegrad als in Muskel- oder Urothelzellen, der aber meist ausreicht, um die Mutation mittels Restriktions-Länge-Polymorphismus-Analyse auch im Blut nachzuweisen. Der Phänotyp der Mutation m.3243A > G ist sehr variabel, und nur etwa die Hälfte der Indexpatienten mit dieser Mutation haben schlaganfallähnliche Episoden erlitten. Bei Indexpatienten finden sich in maternalen Linien häufig oligosymptomatische Familienmitglieder, die z.B. schwerhörig sind oder an Diabetes mellitus leiden. Kleine, nichtrandomisierte Studien haben gezeigt, dass die Gabe von L-Arginin das Auftreten und die Schwere der schlaganfallähnlichen Episoden vermin-

dert. Man geht davon aus, dass L-Arginin den NO-Spiegel erhöht und so eine gestörte Vasodilatation behandelt werden kann [9].

## MERRF

Das MERRF-Syndrom (*Myoklonusepilepsie mit Ragged-red-Fasern*) hat klinische Ähnlichkeiten mit dem MELAS-Syndrom und ist deutlich seltener. Die namensgebenden Ragged-red-Fasern entsprechen myohistologisch Fasern mit abnormen Mitochondrienakkumulationen. Das Vollbild der Erkrankung besteht aus Myoklonien, generalisierten Krampfanfällen, Myopathie und zerebellärer Ata-

**Tab. 1** Klinische Präsentation von klassischen mitochondrialen Erkrankungen mit mtDNA-Defekten im Erwachsenenalter

Organbeteiligung	Muskel	Gehirn				Peripheres Nervensystem	Herz	Reizleitungsstörung	Auge	Ohr	Pankreas	Magen/Darm		
Symptom	Belastungstoleranz/ Muskel-schwäche	Schlaganfall-ähnliche Episoden	Zerebelläre Ataxie	Psychosyndrom/Demenz	Epileptische Anfälle	Neuropathie mit sensibler Ataxie	Kardiomyopathie		Ophthalmoplegie	Retinopathie	Optikusneuropathie	Innenohrschwerhörigkeit	Diabetes	Obstipation/Diarrhö
CPEO	++								+++					
CPEO plus	++	+	+	+	+	++	+	++	+++	++	+	+	+	
SANDO	++		++			+++			+++					
MNGIE	++			+++		+++			+++					+++
MELAS	++	+++		+	+	+	+		+	+		+++	+	+
MERRF	+	+	+++	+	+++	+	+	+			+	+		
LHON								+			+++			
NARP	+			+	+	+++	+			+++		+		

**Tab. 2** Nukleäre Gendefekte bei CPEO

Gen	Rezessive Mutationen	Dominante Mutationen
Polymerase-Gamma	x	x
Twinkle (PEO1)		x
Ribonukleotid-Reduktase-Untereinheit p53 (RRM2B)	x	x
Adenosin-Nukleotid-Translokator 1 (ANT1)		x
Akzessorische Untereinheit Polymerase-Gamma (POLG2)		x
Optikusatrophie 1 (OPA1)		x
Thymidin-Kinase 2 (TK2)	x	

zie. Zusätzlich können Demenz, Optikusatrophie, Innenohrschwerhörigkeit, Neuropathie und Kardiomyopathie vorhanden sein, typische multisystemische Symptome der Mitochondriopathien. Für das MERRF-Syndrom charakteristische Veränderungen, die manche Patienten aufweisen, sind multiple Lipome am Nacken (Abb. 4). Wie beim MELAS-Syndrom finden sich maternal vererbte Punktmutationen der mtDNA (meist Mutation m.8344A>G im *tRNALys*-Gen) in Blutzellen und oligosymptomatische Familienmitglieder.

### Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie

Diese Erkrankung wurde nach dem deutschen Ophthalmologen Theodor Leber benannt, der sie 1871 erstmals beschrieb. Im Unterschied zu den bisher vorgestellten Mitochondriopathien ist sie meist auf den Sehnerv beschränkt und zeigt sel-

ten eine multisystemische Symptomatik (u. a. Tremor oder kardiale Reizleitungsstörungen). Vorwiegend bei jungen Männern (nur 15% der Erkrankten sind Frauen) kommt es zu einer Sehminderung mit zentralem Skotom. Der Visusverlust schreitet innerhalb weniger Wochen fort und führt oft zur Erblindung. In der Regel sind rasch nacheinander beide Augen betroffen, häufig ist die Erkrankung schmerzfrei. Die Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie (LHON) zählt zu den häufigsten Mitochondriopathien (Prävalenz mindestens 3,1/100.000; [8]), und ist die häufigste Ursache einer Erblindung junger Männer. Am Augenhintergrund sieht man in der akuten Phase ein Papillenödem und peripapilläre Gefäßveränderungen. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Optikusatrophie mit Abblassung der Papille. Der Erbgang ist maternal, und die Erkrankung wird durch Punktmutationen der mtDNA bedingt, die im Unterschied zu vielen anderen Punktmutatio-

nen der mtDNA meist in Homoplasmie auftreten. Sie sind stets in Blutzellen nachweisbar. Über 95% der Patienten weisen die Mutation m.11778G>A, m.14484T>C oder m.3460G>A auf, die im Verhältnis 7:2:1 auftreten und in Komplex-I-Untereinheiten lokalisiert sind. Aufgrund der geringeren Penetranz bei Frauen wird ein X-chromosomales Modifier-Gen vermutet. Aber auch Umweltfaktoren beeinflussen die Erkrankung, so wird z. B. bei Rauchern die Erkrankung häufiger manifest und auch höhere Alkoholmengen scheinen das Auftreten der Erkrankung zu begünstigen. Gesunde Mutationsträger sollten dies berücksichtigen. Nur wenige Patienten erfahren im Verlauf eine spontane Besserung der Sehkraft, am häufigsten bei Vorliegen der Mutation m.14484T>C, wo sich bei der Hälfte der Patienten der Visus im Verlauf wieder bessert. Die Einnahme von Idebenone hat sich bei LHON-Patienten mit bevorzugtem Befall eines Auges als wirksam hinsichtlich der Rückbildung der Sehschärfe gezeigt.

### NARP-Syndrom

Diese seltene Erkrankung ist durch eine Neuropathie, eine Ataxie und eine Retinitis pigmentosa (NARP) charakterisiert. Außerdem können ein demenzieller Abbau und epileptische Anfälle auftreten. Das NARP-Syndrom beruht auf der Punktmutation m.8993T>G (seltener m.8993T>C) der mtDNA im *ATPa-*



**Abb. 3** ▲ **a** Externe Ophthalmoplegie mit Bewegungseinschränkung der Augenbewegung beim Blick in alle Richtungen.  
**b** Asymmetrische Ptosis und Strabismus bei CPEO



**Abb. 4** ▲ Multiple Nackenlipome bei einer Patientin mit MERRF-Syndrom und ihrer Mutter

se6-Gen. Beide Mutationen sind bemerkenswerterweise jedoch nicht nur für die Ausbildung des NARP-Syndroms verantwortlich, sondern können bei Kindern zum maternal vererbten Leigh-Syndrom

führen, einer schweren mitochondrialen Enzephalopathie, die im Beitrag über Mitochondriopathien im Kindesalter beschrieben ist [6]. Der Phänotyp der Mutation ist dabei eine Frage des Heteroplas-

miegrades. So findet sich bei der Mutation m.8993T>G bei einem Heteroplasmiegrad im Blut von über 90% meist ein Leigh-Syndrom, während es bei einem Heteroplasmiegrad von 70–90% zum NARP-Syndrom kommt. Solch eine enge Beziehung zwischen Heteroplasmiegrad und Schwere der Erkrankung ist bei vielen anderen Punktmutationen der mtDNA nicht gefunden worden.

### Erkrankungen mit mtDNA-Defekten ohne klassische mitochondriale Syndrome

Es gibt auch Patienten mit in der Neurologie häufigen Krankheitsbildern (z. B. Myopathie oder Neuropathie) ohne multisystemische Symptomatik, die eine Mitochondriopathie mit mtDNA-Defekten aufweisen, oder sogar Patienten, die nur ein einziges Symptom zeigen (z. B. Belastungsintoleranz oder epileptische Anfälle).

So müssen Patienten mit einer mitochondrialen Myopathien nicht immer eine externe Ophthalmoplegie haben und multisystemischen Symptome können fehlen. Solch eine mitochondriale Myopathie kann sowohl klinisch als auch histologisch einer Muskeldystrophie ähneln [10]. Eine Muskelbiopsie zur Ursachensuche der Myopathie führt dabei relativ einfach

zur Diagnose einer Mitochondriopathie, wenn nach Ragged-red-Fasern und COX (Cytochromoxidase)-negativen Fasern gesucht wird. Andere Patienten weisen aber auch nur eine Belastungsintoleranz auf. Dabei können die Beschwerden auch im fortgeschrittenen Erwachsenenalter auftreten [2], sodass sie fälschlicherweise leicht als altersbedingt eingestuft werden können. Verschiedene Punktmutationen der mtDNA in tRNA-Genen und im *Cytochrom-b*-Gen wurden beschrieben, die teilweise nur in Muskelzellen und nicht in Blutzellen nachweisbar waren.

Auch bei Patienten mit Epilepsien findet sich manchmal eine Mitochondriopathie als Ursache. So ist z. B. eine Okzipitallappenepilepsie charakteristisch für *POLG*-Defekte, die einen sehr variablen Phänotyp aufweisen, der z. B. auch eine spinocerebelläre Ataxie umfasst [7]. Bei Patienten mit Epilepsie oder Ataxie gehört eine Muskelbiopsie nicht zur primären Diagnostik, dementsprechend ist es gerade bei sporadischen Fällen schwierig, die Mitochondriopathie zu erkennen.

Insbesondere Neuropathien vom axonalen Typ können mitochondriale Defekte zugrunde liegen. Am häufigsten finden sich autosomal-dominant vererbte Mutationen im *Mitofusin2*- und *OPA1*-Gen, die für die Fusion der Mitochondrien wichtig sind. Beide Gendefekte führen zu einer peripheren Neuropathie und auch zu einer Optikusneuropathie mit variabler Multisystembeteiligung. Der Nachweis von multiplen Deletionen der mtDNA bei diesen Patienten zeigt, dass es sich um Defekte der intergenomischen Kommunikation handelt. Sehr selten lassen sich bei Patienten mit einer isolierten Neuropathie mtDNA-Punktmutationen nachweisen.

### Mitochondriale Erkrankungen mit Störungen der Fettsäureoxidation

Auch einige autosomal-rezessiv vererbte Erkrankungen der Fettsäureoxidation, die im Kindesalter schwere multisystemischen Manifestationen aufweisen, können sich bei Erwachsenen durch mildere rein muskuläre Manifestationen zeigen. So ist die Erstmanifestation des muskulären CPT (Carnitin-Palmityl-Transferase)-II-Mangels typischerweise die Jugend oder

das junge Erwachsenenalter. Der Transport der langkettigen Fettsäuren C16 und C18 in die Mitochondrien ist durch den Enzymmangel gestört, und diese Fettsäuren sind im Blut vermehrt nachweisbar, wenn man das Acylcarnitin-Spektrum bestimmt. Die Erkrankung äußert sich durch rezidivierende Attacken mit Muskelschmerzen, Schwäche und Myoglobinnurie, die in schweren Fällen zum Nierenversagen führen können. Diese Episoden werden typischerweise durch lang anhaltende körperliche Belastung, Fasten, Kälteexposition oder Infekte ausgelöst. Patienten sollten daher vor körperlicher Aktivität und bei Infekten ausreichend Kohlenhydrate zuführen. Zwischen den Attacken sind die Patienten in der Regel symptomfrei. Etwa 90% tragen die Mutation p.S 113 L zumindest auf einem Allel [3]. Die milde muskuläre Form des VLCAD („very long-chain ceryl-CoA dehydrogenase“-Mangels) ähnelt klinisch dem muskulären CPT II-Mangel. Es handelt sich um eine Störung des Abbaus der Fettsäuren C14–C18, die sich im Blut anhäufen. Molekulargenetisch finden sich unterschiedliche Mutationen. Die Late-onset-Form des multiplen Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangels hingegen weist in der Regel eine permanente Muskelschwäche auf. Der Abbau verschieden langer Fettsäuren (C4–C18) ist gestört. Diese Erkrankung ist durch unterschiedliche Mutationen im *ETFDH* (*Elektronen-Transfer-Flavoprotein-Dehydrogenase*)-Gen bedingt. Da es zur Glutarsäureausscheidung im Urin kommt, trägt sie auch den Namen Glutarazidurie Typ 2. Myohistologisch zeigt sich im Unterschied zum CPT II-Mangel und VLCAD-Mangel eine deutliche Lipidspeicherung. Biochemisch lassen sich im Muskel nicht nur erniedrigte Atmungskettenkomplexe, sondern auch ein Coenzym-Q-Mangel nachweisen. Da therapeutisch die Gabe von Riboflavin (Vitamin B2), ein Kofaktor der *ETFDH*, wirksam ist, ist die Diagnosestellung von besonderer Bedeutung.

### Fazit

- Mitochondriopathien werden zunehmend häufiger als Ursache vielfach komplexer neurologischer Erkrankun-

gen identifiziert; doch aufgrund ihres multisystemischen Charakters spielen diese Erkrankungen auch in der Augenheilkunde, der Inneren Medizin, der Psychiatrie oder der HNO-Heilkunde eine Rolle.

- Allerdings kann der Multisystemcharakter auch fehlen; die mitochondriale Ursache einer Erkrankung, besonders bei sporadischem Auftreten, ist dann schwerer zu erkennen.
- Das Wissen über die zugrunde liegenden Gendefekte hat sich in den vergangenen 25 Jahren enorm entwickelt, so dass heute bei der großen Mehrzahl der erwachsenen Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen der molekulare Defekt identifiziert werden kann.
- Häufig sind Mutationen im „kleinen“ mitochondrialen Genom zu finden; zunehmend wurden aber Defekte in nukleären Genen identifiziert, die für mitochondriale Proteine kodieren und vielfach zu sekundären mtDNA-Veränderungen führen (Deletionen und Depletion mtDNA).
- Die Kenntnisse über die genauen Pathomechanismen, die zu den Symptomen führen, sind hingegen noch lückenhaft, dementsprechend ist die medikamentöse Beeinflussung der Mitochondriopathien weiterhin schwierig.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. M. Deschauer**

Klinik und Poliklinik für Neurologie,  
Universitätsklinikum Halle  
Ernst-Grube-Str. 40, 06097 Halle (Saale)  
marcus.deschauer@medizin.uni-halle.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Chinnery PF, DiMauro S, Shanske S et al (2004) The risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 364:592–596
2. Deschauer M, Swalwell H, Strauss M et al (2006) Novel mitochondrial tRNA<sup>Phe</sup> gene mutation associated with late-onset neuromuscular disease. *Arch Neurol* 63:902–905

3. Deschauer M, Wieser T, Zierz S (2005) Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects. *Arch Neurol* 62:37–41
4. Deschauer M, Zierz S (2007) Chronic progressive external ophthalmoplegia – a common manifestation of mitochondrial disorders. Lorenz B, Borruat FX (eds) *Essentials in ophthalmology: Pediatric ophthalmology, neuro-ophthalmology, genetics*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, pp 267–282
5. DiMauro S (2010) A history of mitochondrial disease. *J Inher Metab Dis* 34:261–276
6. Freisinger (2012) Mitochondriale Erkrankungen im Kindesalter. *Med Genet*
7. Milone M, Massie R (2010) Polymerase gamma 1 mutations: clinical correlations. *Neurologist* 16:84–91
8. Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL et al (2008) Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 63:35–39
9. Sproule DM, Kaufmann P (2008) Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: Basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1142:133–158
10. Swalwell H, Deschauer M, Hartl H et al (2006) Pure myopathy associated with a novel mitochondrial tRNA gene mutation. *Neurology* 66:447–449

## Gentherapie zur Behandlung von Retinitis pigmentosa

In Deutschland leiden etwa 20 000 Menschen unter Retinitis pigmentosa. Die Krankheit beginnt meist im Jugendalter mit Nachtblindheit und einer Störung des Farbsehens. Die Sehfähigkeit lässt zunächst an der Peripherie nach, wodurch sich das Gesichtsfeld stark einengt. Im weiteren Krankheitsverlauf dehnt sich die Erkrankung zur Makula aus, was zu einer vollständigen Erblindung der Betroffenen führen kann.

Ursache der Retinitis pigmentosa sind spontane oder vererbte Mutationen in den Netzhautzellen. Diese bewirken eine fortschreitende Degeneration der Fotorezeptoren der Netzhaut. Dabei leiden zunächst die Stäbchen, die dem Sehen bei geringer Helligkeit dienen und anschließend die sehr lichtempfindlichen Zapfen, die für die Farbwahrnehmung notwendig sind.

Über 45 Gene konnten bereits identifiziert werden, deren Mutation die Krankheit auslösen. Dabei führt bereits die Mutation eines einzigen Gens zu einer Erkrankung. Für bestimmte Formen der Erkrankung existieren bereits Erfolg versprechende Ansätze für Gen- oder Stammzelltherapien sowie für das Implantieren von Mikrochips.

Eines der betroffenen Gene ist CNGB1. Es codiert eine große Untereinheit eines Transmembranproteins, welches zur Familie der zyklischen Nukleotid-gesteuerten Kanäle (CNG-Kanäle) gehört. Diese Proteinfamilie findet man in mehreren Organen, wo sie bei der Wahrnehmung verschiedener Reize eine Rolle spielt, darunter Lichtreize oder Gerüche. Im Auge findet man CNGB1 in der Plasmamembran der Stäbchen. Aufgebaut sind die CNG-Kanäle aus vier Untereinheiten. Mäuse, bei denen das CNGB1-Gen deaktiviert wurde, zeigen einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie menschliche Patienten und werden im Alter von etwa einem Jahr blind.

Durch den Einsatz rekombinanter adeno-assoziiierter viraler (AAV) Gentransfervektoren gelang es Wissenschaftlern nun, die Erblindung von Mäusen mit defektem CNGB1-Gen zu verzögern oder gar teilweise zu verhindern. Dabei wurde ein funktionstüchtiges CNGB1-Gen mit Hilfe dieses therapeutischen AAV-Vektors zusammen mit regulatorischen Elementen in die Retina eingeschleust. Dies ist umso bemerkenswerter, da die CNGB1-Un-

tereinheit vergleichsweise groß ist. Tatsächlich konnte dadurch die Expression von CNGB1-Untereinheiten wieder auf ein normales Level angehoben werden. Die rekombinanten CNGB1-Untereinheiten falteten sich korrekt und bildeten mit den anderen Untereinheiten funktionstüchtige CNG-Kanäle in den behandelten Regionen. Mittels elektroretinographischer Analyse (ERG) konnte nachgewiesen werden, dass die Stäbchen wieder auf Lichtreize reagierten. Seh- und Verhaltenstests ergaben weiterhin, dass die so behandelten Mäuse eine signifikant bessere Wahrnehmung hatten als die unbehandelten Mäuse. Neben seiner Effizienz zeichnet sich der neue Ansatz auch durch seine lang anhaltende Wirkung aus: Auch ein Jahr nach Therapiebeginn war der positive Effekt im behandelten Teil der Netzhaut noch deutlich nachzuweisen. Die Ergebnisse der Münchener und Tübinger Gemeinschaftsarbeit sind daher ein weiterer Meilenstein auf dem Weg zur Entwicklung und klinischen Anwendung einer Gentherapie degenerativer Netzhauterkrankungen auch beim Menschen.

Literatur: Koch S, Sothilingam V, Garcia Garrido M, et al (2012) Gene Therapy Restores Vision and Delays Degeneration in the CNGB1-/- Mouse Model of Retinitis Pigmentosa. *Hum Mol Genet* [First published online: July 16, 2012]

Quelle:

Ludwig-Maximilians-Universität München,  
www.uni-muenchen.de