Mitochondriale Erkrankungen

Ein Patientenratgeber

miteinander füreinander

DGM-Handbuch

DGM
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.

Mito-Gruppe
Mitochondriale Erkrankungen

INHALT

Vorwort
Claus-Peter Eisenhardt, Vorsitzender der Mito-Gruppe
Janet Naumann, stellvertretende Vorsitzende 4

Wissenswertes über die Mitochondriopathien
Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München 6

Mitochondriale Erkrankungen mit Auftreten im Jugend- oder Erwachsenenalter
Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München 9

Mitochondriale Erkrankungen mit Auftreten im Kindesalter
Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Tübingen 13

Genetische Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen
Lea Dewi Schlieben, München | Dr. rer. nat. Holger Prokisch, München 17

Übersicht zu den Therapiemöglichkeiten
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, München 20

Ergänzende Therapiemöglichkeiten bei der Behandlung von Kindern
Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Tübingen 23

Schmerz, Lebensqualität und psychische Gesundheit bei mitochondrialen Erkrankungen
Dr. Martin Löffler, Düsseldorf | Prof. Dr. Susanne Becker, Düsseldorf. 25

Augenbeteiligung bei mitochondrialen Erkrankungen
Dr. med. Viktoria Bau, Dresden 30

Schluckstörungen
Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München | Berit Schilling, München
Sandra Sittinger, ehem. Halle 35

Herzbeteiligung bei Mitochondriopathien
Prof. Dr. med. Ali Yilmaz, Münster 37

Physiotherapie und Rehabilitation bei mitochondrialen Myopathien
Dr. med. Carsten Schröter, Bad Sooden-Allendorf. 42

Langfristverordnung Heilmittel und besonderer Verordnungsbedarf
Vorstand der Mito-Gruppe Mitochondriale Erkrankungen in der DGM 46

Anästhesie bei mitochondrialen Erkrankungen
Prof. Dr. med. Werner Klingler, Sigmaringen 47

Atmungsprobleme bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten
Prof. Dr. med. Matthias Boentert, Münster/Steinfurt 51

Fehldiagnosen
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, München 57

Das Deutsche Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)
Dr. med. Boriana Büchner, München, Prof.
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, München 58

GENOMIT und IMP
Mariella Oster, Mito-Vorstand 62

Spenden zu Gunsten der Mito-Gruppe Mitochondriale Erkrankungen und der Forschung
Claus-Peter Eisenhardt | Janet Naumann 65

Lebenslinien von Max 66

Wer wir sind und was wir wollen 67

Beitrittserklärung 68

Impressum 69

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Handbuch das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Mito-Gruppe
Sozialbank Karlsruhe
IBAN: DE62 37020500 0007 7722 08 | BIC: BFSWDE33XXX

3. vollständig überarbeitete Neuauflage: August 2024

Herausgegeben von: Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM), Freiburg

Autoren: Dr. Viktoria Bau, Dresden | Prof. Dr. Susanne Becker, Düsseldorf
Prof. Dr. med. Matthias Boentert, Münster | Dr. med. Boriana Büchner, München
Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München | Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Tübingen
Prof. Dr. med. Werner Klingler, Sigmaringen | Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, München
Dr. Martin Löffler | Dr. rer. nat. Holger Prokisch, München | Berit Schilling, München
Lea Dewi Schlieben, München | Dr. med. Carsten Schröter, Bad Sooden-Allendorf
Sandra Sittinger, ehem. Halle | Prof. Dr. med. Ali Yilmaz, Münster
sowie von der Mito-Gruppe (Mitochondriale Erkrankungen) in der DGM:
Claus-Peter Eisenhardt | Janet Naumann | Mariella Oster

VORWORT

Bei dem Ihnen hier vorliegenden Patientenratgeber, dem „DGM-Handbuch Mitochondriale Erkrankungen", handelt es sich um eine Neuauflage der Informationsbroschüre, die den aktuellen Wissensstand auf diesem Gebiet widerspiegelt. Seit der Gründung unserer Selbsthilfegruppe im Jahr 2006 hatten wir bereits zwei Broschüren herausgegeben. Die Entwicklung vom ursprünglich achtseitigen Faltblatt hin zu diesem umfangreichen Handbuch, nun in der 3. aktualisierten Auflage, zeugt eindrucksvoll vom gestiegenen Interesse an der wissenschaftlichen Forschung zu den mitochondrialen Erkrankungen, das nicht zuletzt auf die Entstehung des Deutschen Netzwerkes für Mitochondriale Erkrankungen (mitoNET) zurückzuführen ist. Die Gründung unserer Selbsthilfegruppe und die Etablierung des wissenschaftlichen Forschungsverbundes mitoNET erfolgten ungefähr zur gleichen Zeit und wir standen als Patientenvertreter von der ersten Stunde an im Dialog mit den führenden Wissenschaftlern und Klinikern auf diesem Gebiet. Von diesem Dialog profitierten beide Seiten. Wir Patientenvertreter lernten viel über unsere Krankheit und den neuesten Stand der Forschung und konnten dieses Wissen in unzähligen Beratungsgesprächen und auf Fachtagen an Betroffene weitergeben, die mit dieser Diagnose oder Verdachtsdiagnose konfrontiert wurden. Umgekehrt konnten wir die Mediziner über Symptome der Patienten informieren (z. B. Schluckbeschwerden, unspezifische Schmerzen), deren häufiges Auftreten den Ärzten vorher gar nicht bewusst war und nun bei der Anamnese wesentlich mehr Beachtung findet.

Dieses Handbuch ist Ausdruck der guten Zusammenarbeit zwischen der Mito-Gruppe Mitochondriale Erkrankungen in der DGM und der Wissenschaft und greift neben dem aktuellen Überblick über die Grundlagen der mitochondrialen Erkrankungen nun auch die häufigsten Fragen von Patienten auf und widmet sich auch den verschiedenen Therapiemöglichkeiten wesentlich ausführlicher als in den früheren Auflagen. Wir hoffen, dass wir damit dem Informationsbedürfnis der Betroffenen über diese seltene, so komplexe und heterogene Erkrankung noch besser Rechnung tragen können.

In der Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen – auch unter dem Namen Mitochondriopatien bekannt – sind in den letzten Jahren bahnbrechende Entwicklungen zu verzeichnen. Engagierten Wissenschaftlern gelang es mittels neuer genetischer Methoden mittlerweile über 450 Gene zu identifizieren, welche mit mitochondrialen Defekten und Dysfunktionen assoziiert werden.

Trotz der verstärkten Forschungstätigkeit in den letzten Jahren und dem Zuwachs an Kenntnissen in der Grundlagenforschung zeichnet sich leider immer noch kein fundamentaler Durchbruch in Richtung Heilung der mitochondrialen Erkrankungen ab. Lediglich

miteinander füreinander

bei der Behandlung von LOHN ist ein einziges ursächlich ansetzendes Medikament für die Behandlung in Europa zugelassen. Umso wichtiger bleibt, neben der medizinischen Versorgung, die „Selbsthilfe", d. h. der Umgang mit der Krankheit und den damit verbundenen Behinderungen im Alltag. Dieser Säule schenken wir weiterhin viel Aufmerksamkeit.

Wir laden alle Betroffenen ein, sich mit uns in der Selbsthilfe zu engagieren, und so eigene Wege zur Steigerung der Lebensqualität im Austausch mit anderen Betroffenen zu finden, aber auch die notwendige Lobbyarbeit zu betreiben, um das Bewusstsein für diese seltene Krankheit und ihre gravierenden Folgen bei den politischen und gesellschaftlichen Entscheidungsträgern zu erhöhen.

Kontaktadressen sind über die Bundesgeschäftsstelle der DGM in Freiburg und über www.dgm.org/mito-mitochondriale-erkrankungen oder www.mito-erkrankung.de erhältlich.

Ihr Redaktionsteam der Mito-Gruppe
Mitochondriale Erkrankungen in der DGM e.V.,
Claus-Peter Eisenhardt und Janet Naumann

DGM
Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.

Mito-Gruppe
Mitochondriale Erkrankungen

Kontakt zur Mito-Gruppe
Mitochondriale Erkrankungen in der DGM e. V.
Unsere Ansprechpartner finden Sie aktuell auf
www.dgm.org/mito-mitochondriale-erkrankungen
oder www.mito-erkrankung.de
und über die DGM Bundesgeschäftsstelle unter
T 07665 94470.

Wissenswertes über die Mitochondriopathien

Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München

Was sind Mitochondrien?

Mitochondrien sind Organellen (Strukturen der Körperzellen mit bestimmter Funktion), die für die Energiegewinnung der Zellen verantwortlich sind. Man kann sie als „Kraftwerke" der Zellen bezeichnen. In der sog. Zellatmung findet die „Verbrennung" von Sauerstoff statt. Dazu gibt es die sog. „Atmungskette" an der inneren Membran der Mitochondrien. Darüber hinaus haben die Mitochondrien aber noch weitere Stoffwechselfunktionen, so sind sie z. B. auch für den Abbau der Fettsäuren verantwortlich.

Allgemeines – Mitochondriopathien sind sehr vielgestaltige Erkrankungen

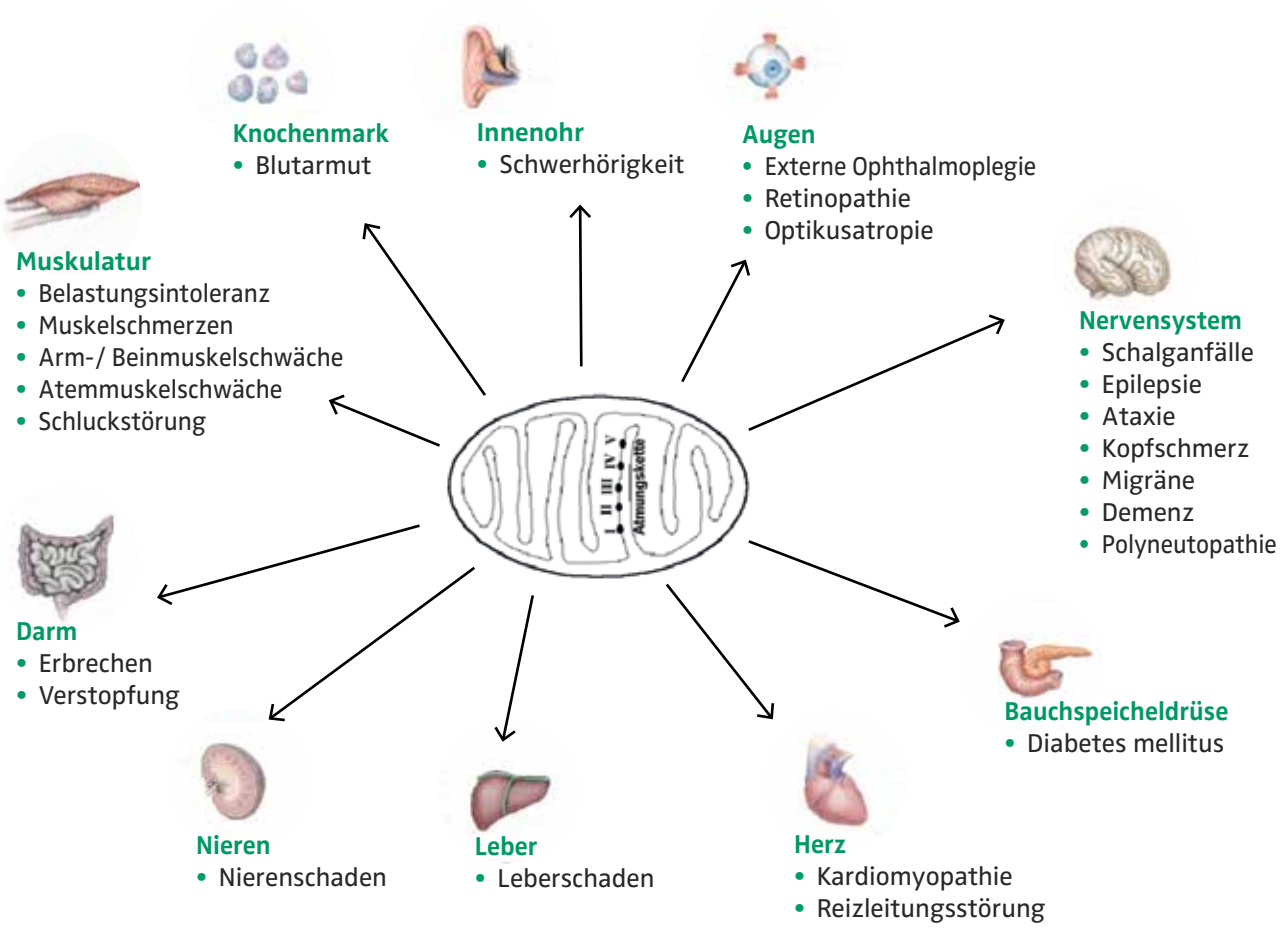
Mitochondriopathien sind Erkrankungen, bei denen ein Defekt in den Mitochondrien vorliegt, der in der Regel eine genetische Ursache hat. Funktionsstörungen der Mitochondrien betreffen bevorzugt Zellen, die einen hohen Energiebedarf aufweisen – das sind z. B. die Muskelzellen – was zu einer mitochondrialen Myopathie (Muskelerkrankung) führt. Aber auch andere Zellen und Gewebe können betroffen sein, so z. B. das Nervensystem, das Auge und das Innenohr. Störungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber oder der Bauchspeichedrüse kommen ebenfalls vor. *(Abb. 1)*.

Bei Erkrankungen der Mitochondrien handelt es sich daher oft um sog. Multisystemerkrankungen, bei denen verschiedene Organe erkranken. Eine Mitochondrien-Erkrankung kann sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter auftreten, die klinische Ausprägung kann im Verlauf wechseln.

Häufig berichten Patienten mit mitochondrialen Myopathien über eine belastungsabhängige Muskelschwäche, allgemeine Erschöpfung und Belastungsintoleranz. Aber auch eine andauernde Muskelschwäche ist möglich. Wegweisend für eine mitochondriale Myopathie ist, dass die Augenmuskeln betroffen sind. Bei manchen Patienten kann eine Herzmuskelschwäche auftreten, aber auch Störungen der Nervenleitung im Herz sind möglich, was zu Herzrhythmusstörungen führen kann. Ist das Gehirn betroffen, können z. B. epileptische Anfälle, geistige Behinderungen oder schlaganfall-ähnliche Beschwerden auftreten. Die Nerven von Armen und Beinen können ebenfalls betroffen sein im Sinne einer Polyneuropathie. Am Auge können besonders der Sehnerv und die Netzhaut erkranken. Außerdem sind die Betroffenen häufig mit Schwerhörigkeit und Diabetes belastet.

Typische Kombinationen von Symptomen können den Arzt zur Diagnose der Mitochondriopathie führen. Man spricht dann von charakteristischen Syndromen. Einige dieser Syndrome werden später im Einzelnen vorgestellt. Allerdings weisen viele Betroffene nicht das volle Bild dieser Syndrome auf und es gibt manchmal auch eine Überlappung zweier Syndrome. Die Vielfalt verschiedener Mitochondriopathien, die teilweise extrem selten sind, macht es schwierig,

Multisystemcharakter mitochondrialer Erkrankungen



die Erkrankungen zu diagnostizieren (vgl. Kapitel Diagnostik). Mitochondriopathien sind seltene Erkrankungen mit einer Häufigkeit von 1:5000 in der Summe.

Genetische Grundlage

Mitochondriopathien liegen in der Regel Fehler (Mutationen) in der Erbsubstanz zugrunde, wobei nur manchmal eine Erbkrankheit in der Familie offensichtlich ist. Allerdings findet man nicht bei allen Patienten den Fehler in der Erbsubstanz, besonders bei Kindern bleibt der Gendefekt manchmal unbekannt, auch wenn neue Methoden in der genetischen Testung („Next-Generation-Sequenzierung") die umfassende Untersuchung der gesamten Erbsubstanz von Zellkern und Mitochondrien ermöglichen (genomweite Sequenzierung, vgl. Kapitel genetische Diagnostik mitochondrialer erkrankungen).

Die Mitochondrien haben eine eigene Erbsubstanz (mitochondriale DNA), die zusätzlich zur Erbsubstanz im Zellkern in der Zelle vorliegt, so dass einige Eiweißstoffe im Mitochondrium selbst gebildet werden können. Viele Eiweißstoffe werden aber von der Kern-DNA gebildet und in die Mitochondrien hinein transportiert. Liegt der Fehler in der Erbsubstanz der Mitochondrien, so wird die Erkrankung typischerweise von der Mutter auf die Kinder übertragen (maternale Vererbung), da die mitochondriale DNA nur von der Mutter an die Kinder weitergegeben wird. Dies erklärt sich dadurch, dass die Eizellen im Vergleich zu den Spermien tausendfach mehr Mitochondrien enthalten. Bei Veränderungen der mitochondrialen DNA ist meist nur ein Teil der DNA-Moleküle betroffen, so dass in einer Gewebeprobe normale mitochondriale DNA neben mutierter mitochondrialer DNA gefunden werden kann (Heteroplasmie). Dabei gibt es eine gewisse Beziehung zwischen dem Anteil der veränderten DNA und dem Schweregrad der Erkrankung. Leider ist bei Mutationen der mitochondrialen DNA eine genetische Beratung von Familien und insbesondere Pränataldiagnose sehr schwierig, da der Heteroplasmiegrad beim Kind in den verschiedenen Geweben sehr unterschiedlich sein kann.

Liegt der Fehler aber in der Kern-DNA, so können sowohl Väter als auch Mütter die Erkrankung weitergeben (autosomal dominanter Erbgang). Viel häufiger ist bei Mitochondriopathien durch Fehler in der Kern-DNA aber ein sog. autosomal rezessiver Erbgang, bei dem beide Elternteile in der Regel gesunde Anlageträger sind und die Erkrankung auf eine Generation beschränkt bleibt und nur Geschwister ein Erkrankungsrisiko haben. Die Vererbbarkeit der einzelnen Erkrankungen wird in den folgenden Kapiteln bei der Beschreibung der Krankheitsbilder erläutert.

Mitochondriale Erkrankungen mit Auftreten typischerweise im Jugend- oder Erwachsenenalter

Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München

Chronisch progressive externe Ophthalomoplegie (CPEO)

Diese Erkrankung ist durch eine langsam zunehmende (chronisch progressive) Lähmung (Plegie) der äußeren (externen) Augen-(Ophthalmo-)Muskeln charakterisiert, was zur Bewegungseinschränkung der Augen und zum Hängen der Lider (Ptose) führt. Die Patienten bemerken die eingeschränkte Augenbeweglichkeit jedoch häufig nicht selbst, da selten Doppeltsehen auftritt. Vielmehr fällt das Herabhängen der Lider auf, das nicht nur ein kosmetisches Problem darstellt, sondern auch zu einer Sehbeeinträchtigung nach oben führt, so dass die Patienten den Kopf nach hinten neigen. Bei Fortschreiten kann die Pupille ganz verdeckt werden, so dass der Patient nur etwas sieht, wenn er das Lid mit dem Finger anhebt. Zusätzlich zur Augenmuskellähmung weisen viele, aber nicht alle Patienten, weitere Beschwerden auf: Man spricht dann von „CPEO plus". Dazu gehört insbesondere eine belastungsabhängige Muskelschwäche, die besonders die rumpfnahen Muskeln von Armen und Beinen (Schultergürtel / Oberarme bzw. Beckengürtel) betrifft. Manchmal besteht auch eine andauernde Lähmung dieser Muskeln. Pigmentstörungen an der Netzhaut im Auge (Retinopathie) können zu einer verminderten Sehschärfe, Gesichtsfeldeinschränkungen und Blendempfindlichkeit führen. Bei einer Polyneuropathie kommt es zu Taubheitsgefühlen, besonders in den Füßen und zu Gangunsicherheit. Weitere mögliche Störungen sind: Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), Reizleitungsstörungen im Herz, Kleinhirnschädigung mit Gleichgewichtsstörungen und Schwindel sowie Schwerhörigkeit. Tritt die Erkrankung bereits im Kindesalter oder in der Jugend auf und liegen Netzhautveränderungen am Auge und Nervenleitungsstörungen im Herz vor, so spricht man vom **Kearns-Sayre-Syndrom.**

Wie es der Name CPEO bereits sagt, handelt es sich um eine chronisch fortschreitende Erkrankung, wobei das Fortschreiten in der Regel sehr langsam ist. Daher wird die Muskelschwäche in den Beinen in der Regel nie so schlimm, dass Patienten nicht mehr laufen können. An den Augenmuskeln kann hingegen im Verlauf eine vollständige Lähmung auftreten, die hinsichtlich der Augenbeweglichkeit jedoch wenig Beschwerden macht, hinsichtlich des Hängens der Lider aber schon. Die multisystemischen Beschwerden über die Muskeln hinaus können auch im Verlauf der Erkrankung hinzutreten, so dass regelmäßige Kontrolluntersuchungen dahingehend zu empfehlen sind.

Die CPEO ist eine sehr häufige Mitochondriopathie, die sehr unterschiedlich vererbt wird. Meist weisen die Patienten sog. einzelne (singuläre) Verkürzungen (Deletionen) der mitochondrialen Erbsubstanz auf, die nur sehr selten von betroffenen Müttern an die Kinder vererbt werden (ca. 4 %). Andere Patienten haben sog. mehrfache (multiple) Verkürzungen der mitochondrialen DNA. Diese Veränderungen sind die Folge von

Defekten in Genen der Kern-DNA, die autosomal dominant oder rezessiv vererbt werden. Es sind bislang 19 Gene bekannt. Am häufigsten treten Defekte im POLG-Gen auf, sehr selten liegt einer CPEO ein Thymidin-Kinase 2-Mangel zugrunde, bei dem realistische Hoffnung auf eine bald verfügbare ursächlich Therapie besteht. Selten finden sich sog. Punktmutationen der mitochondrialen Erbsubstanz, die von der Mutter vererbt werden.

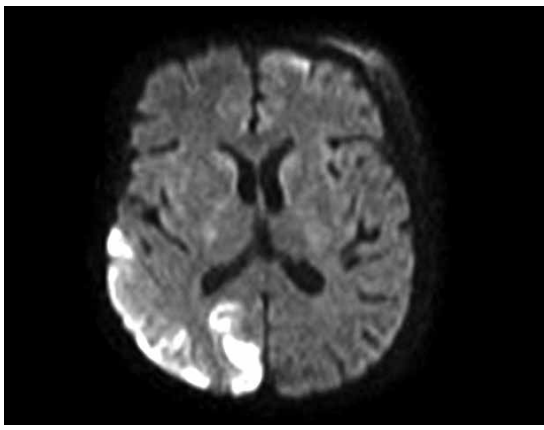
Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfall-ähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom)

Bei dieser Mitochondriopathie ist vor allem das Gehirn betroffen und es kommt zu schlaganfall-ähnlichen Beschwerden, die bereits bei jungen Menschen auftreten. Es können plötzliche Lähmungen einer Körperseite, aber auch Sehstörungen auf einer Seite des Gesichtsfeldes (nicht eines Auges) auftreten. Diese verschwinden demnach nicht, wenn man ein Auge zukneift. Im Unterschied zum klassischen Schlaganfall, der typischerweise schmerzlos ist, haben die Patienten dabei häufig Kopfschmerzen und auch Übelkeit und Erbrechen. Außerdem kommt es dabei vielfach auch zu epileptischen Anfällen. Charakteristische Laborveränderung ist eine sog. Laktatazidose (siehe Diagnose).

Auch bei dieser Erkrankung finden sich häufig zusätzlich ganz andere Beschwerden. Typisch sind Schwerhörigkeit, Diabetes, Kleinwuchs, Belastungsintoleranz und Muskelschwäche sowie Abbau der geistigen Leistungsfähigkeit (Demenz). Auch eine hypertrophe Kardiomyopathie und / oder Herzrhythmusstörungen können vorliegen. Diese Beschwerden finden sich aber nur bei einem Teil der Patienten. Die Erkrankung kann aufgrund der schlaganfallähnlichen Episoden in krisenhaften „Schüben" verlaufen, von denen sich die Patienten nicht immer wieder vollständig erholen. Andere multisystemische Beschwerden wie z. B. die Schwerhörigkeit nehmen typischerweise im Verlauf der Erkrankung langsam kontinuierlich zu. (siehe Abbildung)

Das MELAS-Syndrom ist nicht ganz so häufig wie die CPEO. Die Erkrankung beruht auf einer sog. Punktmutation der mitochondrialen Erbsubstanz (meist handelt es sich um die Mutation m.3243A>G), die von der Mutter an Kinder vererbt wird. Vielfach tragen die Mütter von Kindern mit MELAS zwar die Mutation in sich, weisen aber nur geringe Beschwerden (z. B. eine leichte Schwerhörigkeit oder eine Zuckerkrankheit) auf. Es ist wichtig zu betonen, dass das bloße Vorliegen dieser Mutation m.3243A>G nicht bedeutet, dass sich das Vollbild eines MELAS-Syndroms mit Schlaganfall entwickeln wird. Nur bei einem Teil der Patienten kommt es dazu. Vielfach liegt in den Familien diese Mutation in unterschiedlichem Ausmaß (Heteroplasmiegrad) vor und Familienmitglieder sind unterschiedlich betroffen, oft nur milde oder gar asymptomatisch.

MRT (Kernspintomographie) als Diffusionsrichtung von einem Patienten mit MELAS-Syndrom: In der rechten Gehirnhälfte (linke Bildseite) erkennt man eine hellere Darstellung der Hirnrinde.



Myoklonusepilepsie mit Ragge-red-Fasern (MERRF-Syndrom)

Bei dieser recht seltenen Mitochondriopathie stehen epileptische Anfälle und kurze Muskelzuckungen (Myoklonien) im Vordergrund. Zusätzlich namensgebend waren hier Veränderungen in der Muskelbiopsie, die sog. Ragged-red-Fasern (siehe unter Diagnostik). Diese Veränderungen sind aber nicht typisch für das MERRF-Syndrom und finden sich auch bei vielen anderen Mitochondriopathien, z. B. auch bei der CPEO und beim MELAS-Syndrom. Ähnlich wie bei diesen beiden Erkrankungen finden sich beim MERRF-Syndrom zusätzliche multisystemische Beschwerden. Die Vererbung ist ähnlich wie beim MELAS-Syndrom, also von der Mutter auf Kinder, bedingt durch eine Punktmutation der mitochondrialen Erbsubstanz (meist Mutation m.8344A>G)

Isolierte mitochondriale Myopathie

Es gibt auch Mitochondriopathien, die sich durch eine Muskelerkrankung (Myopathie) zeigen, die nur die Muskeln von Armen, Beinen oder Rumpf betrifft und weder eine Schwäche der Augenmuskeln noch Störungen anderer Organe aufweisen. Manchmal handelt es sich um eine belastungsabhängige Symptomatik, die zu keiner bleibenden Lähmung führt und als psychisch bedingter Erschöpfungszustand verkannt werden kann. Bei diesen isolierten mitochondrialen Myopathien sind die Gendefekte und die Vererbung sehr variabel.

Lebersche Optikusneuropathie

Auf der anderen Seite gibt es eine Mitochondriopathie, die sich meist ausschließlich am Sehnerv (Nervus opticus) abspielt – die Lebersche Optikusneuropathie. Diese Erkrankung hat ihren Namen vom Heidelberger Augenarzt Theodor Leber, der sie 1871 erstmals in der medizinischen Fachliteratur beschrieb. Typischerweise kommt es bei jungen Männern innerhalb von wenigen Wochen zu einer schmerzlosen Erblindung (oder hochgradigen Minderung des Sehvermögens) auf einem Auge, wenige Wochen später folgt das andere Auge. Bei wenigen Patienten kommt es in den ersten Jahren nach Erkrankungsbeginn auch wieder zu einer spontanen Besserung des Sehvermögens. Viele Patienten bleiben aber leider praktisch blind.

Die Lebersche Optikusneuropathie wird meist durch Punktmutationen der mitochondrialen Erbsubstanz bedingt. Diese werden zwar von der Mutter auf die Kinder vererbt, die Mütter selbst sind aber selten betroffen, da Männer etwa 5-mal häufiger erkranken als Frauen. Allerdings kommt auch bei Männern, die den Gendefekt aufweisen, die Erkrankung nur in der Hälfte der Fälle zum Ausbruch. Seltener tritt die Erkrankung autosomal-rezessiv vererbt auf (Varianten im DNAJC30-Gen).

Über die beschriebenen „klassischen" mitochondrialen Krankheitsbilder hinaus gibt es weitere Manifestationen einer Mito-

chodriopathie, die sehr selten sind, und hier nicht alle dargestellt werden können. Hier ist z. B. eine Ataxie bei erblich bedingtem Coenzym Q-Mangel zu nennen, bei dem ein Therapieversuch mit Coenzym Q-Gabe sinnvoll ist. Außerdem sind Erkrankungen mit Stoffwechseldefekten in den Mitochondrien, die nicht die Atmungskette betreffen, z. B. den Abbau der Fettsäuren, hier nicht dargestellt, da sie im engeren Sinne nicht zu den Mitochondriopathien zählen.

Wichtige Kurzinfo

Die Mito-Gruppe in der DGM e. V. und der Patientenratgeber Mitochondriale Erkrankungen befassen sich mit **primären** Mitochondriopathien.

Mitochondriale Erkrankungen mit Auftreten im Kindesalter

Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Tübingen

Mitochondriale Erkrankungen treten im Kindesalter zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. So gibt es Erkrankungen, die schon bei der Geburt zu erkennen sind, häufiger beginnen die ersten Krankheitssymptome im frühen Säuglingsalter. Allerdings gibt es auch Formen, die sich erst im Kindes- und Jugendalter zeigen. Die Regel „je früher der Beginn, desto schwerer der Verlauf" trifft sehr häufig, jedoch nicht ausnahmslos zu.

Im Gegensatz zu den Erwachsenen leiden Kinder und Jugendliche selten an den typischen mitochondrialen Syndromen wie z. B. MELAS, etc. (siehe vorhergehender Abschnitt). Viel häufiger zeigen Kinder eine Kombination unspezifischer Symptome, die mehrere Organe betreffen. Deshalb wird die Diagnose häufig mit Verzögerung gestellt. Da Mitochondriopathien zu Energiemangel führen und jede Zelle mehr oder weniger Energie benötigt, betreffen diese Erkrankungen die Organsysteme in unterschiedlichem Ausmaß. Dementsprechend können die Symptome auch sehr vielfältig sein.

Symptome

Wir unterscheiden Symptome des Nervensystems, der Muskulatur und Symptome an anderen Organen. Typische mitochondriale Symptome am zentralen Nervensystem (Gehirn) sind Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie, Dystonie), Schluck- und Sprachstörungen, Störungen der geistigen Entwicklung, epileptische Anfälle, Innenohrschwerhörigkeit / Taubheit und Sehstörungen, die durch Schädigung der Netzhaut oder des Sehnervs entstehen können. Am Muskel kann eine Reduzierung der Muskelkraft, der Muskelspannung (Tonus) aber auch ein Abbau der Muskelzellen (Rhabdomyolyse) beobachtet werden.

Typische Symptome an anderen Organen sind die Kardiomyopathie, d. h. eine Schwäche des Herzmuskels oder Herzrhythmusstörungen, Leberschwäche bzw. -versagen, Niereninsuffizienz und andere. Auch die Bildung der Blutzellen (Knochenmarkinsuffizienz) und das Immunsystem können beteiligt sein.

Im Blut und auch im Gehirn findet sich häufig eine deutliche Erhöhung der Milchsäure (Laktat), die zu einer Übersäuerung des Organismus führen kann. Es ist wichtig zu wissen, dass nur selten alle Symptome bei einem Krankheitsbild auftreten. Häufig finden sich unterschiedliche Kombinationen von mehreren dieser Krankheitszeichen.

Ursachen

Die genetischen Ursachen von mitochondrialen Erkrankungen im Kindesalter sind sehr vielfältig und nur zum Teil bekannt. Im Gegensatz zu den Mitochondriopathien im Erwachsenenalter, die überwiegend durch Veränderungen in der Erbsubstanz der Mitochondrien selbst bedingt sind (mitochondriale DNA), liegen bei den kindlichen Erkrankungen häufiger Mutationen der Erbsubstanz im Zell-

kern (nukleäre DNA) vor. In den letzten Jahren wurden sehr große Fortschritte in der Genetik der kindlichen Mitochondriopathien erzielt. Inzwischen sind mehr als 450 unterschiedliche Krankheitsgene bekannt, die eine Mitochondriopathie verursachen können. Bei einem Teil der Krankheiten ist die genetische Ursache immer noch unklar. Durch stetige Fortschritte bei den modernen genetischen Techniken (Next Generation Sequencing), bei denen die Erbsubstanz nahezu komplett untersucht werden können (Exom, Genom), ist davon auszugehen, dass dieser Anteil weiterhin abnimmt.

Die meisten Mitochondriopathien im Kindesalter sind mit einer Störung der Zellatmung (Atmungskette) vergesellschaftet. Es finden sich entweder einzelne oder kombinierte Defekte der unterschiedlichen Atmungskettenkomplexe (Komplex I-V) oder auch im Pyruvatdehydrogenasekomplex (PDHC). Dies führt zum einen zu einem Mangel an ATP, dem wichtigsten „Brennstoff" der Zelle, zum anderen zu einer Anhäufung von „freien Radikalen" (toxischen Sauerstoffradikale), die die Zellwand und Zellbestandteile schädigen und eine beschleunigte Zellalterung unterstützen.

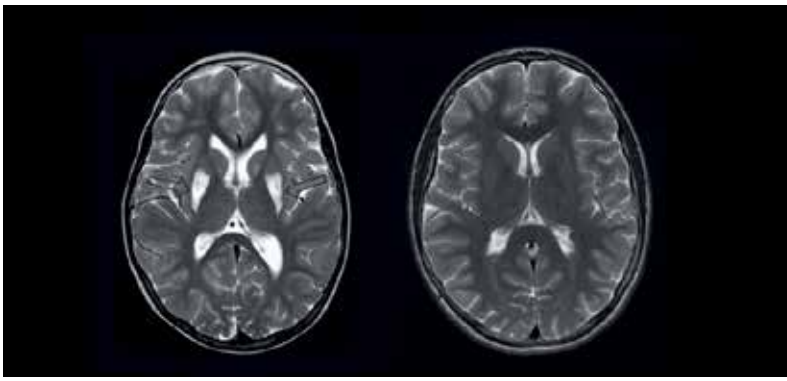
Die Atmungskettenkomplexe lassen sich am besten im Muskelgewebe nachweisen, weshalb früher häufig eine Muskelbiopsie notwendig war. Durch die Fortschritte in der genetischen Diagnostik ist eine Muskelbiopsie nur noch in ausgewählten Fällen notwendig.

Im Folgenden werden die wenigen typischen mitochondrialen **Syndrome** im Kindesalter kurz dargestellt.

Leigh-Syndrom oder Leigh-Erkrankung

Das Leigh-Syndrom ist keine eigene Erkrankung, sondern eine Kombination von typischen Krankheitszeichen mit einem typischen Verlauf. Es ist eine fortschreitende, überwiegend neurologische Erkrankung, die meist im Säuglingsalter, manchmal auch etwas später, beginnt. Die ersten Symptome treten meist nach Infekten auf, wobei diese nicht die Ursache sind. Typischerweise verlieren die Patienten bereits erlernte Fähigkeiten wie z. B. das Halten des Kopfes, Gehen oder Sprechen. Dies ist häufig begleitet von anderen Zeichen wie Appetitverlust, häufigem Erbrechen und Krampfanfällen. Die Erkrankung verläuft oft krisenhaft, d. h. es kommt nach Infekten oder Belastungssituationen zu einer akuten Verschlechterung, von der sich die Kinder wieder erholen können. Meist erreichen sie aber nicht mehr das gleiche Niveau wie vor der Krise. Weitere neurologische Zeichen sind mangelnde Muskelspannung, Nystagmus (Augenzittern) und eine generalisierte Störung in der Bewegungssteuerung (Ataxie).

Oft bleibt das Wachstum zurück (Kleinwuchs, Gedeihstörung) und es sind andere Organsysteme wie das Herz, die Niere und die Leber beteiligt. Durch die Schwäche der Muskulatur aber auch durch die Veränderungen



Kernspintomographie (MRT) des Gehirns eines Patienten mit Leigh-Syndrom (A) im Vergleich zu einem Gesunden (B). Deutlich zu erkennen sind die symetrischen Aufhellungen im Bereich der Basalganglien (Pfeil). Diese Aufhellungen sind Zeichen einer Gewebsschädigung infolge des Energiemangels

in tiefen Regionen des Gehirns (Atemzentrum) kann es zu teils schwerwiegenden Schluck- und Atmungsstörungen kommen. Die meisten Patienten haben auch eine Übersäuerung durch Laktat.

In der Kernspinuntersuchung (MRT) des Gehirns zeigen die Patienten typische, symmetrische Veränderungen im Mittelhirn (Basalganglien) und im Hirnstamm. Diese Veränderungen sind bedingt durch einen Untergang von besonders energieabhängigem Gewebe in diesen Bereichen.

Das Leigh-Syndrom hat sehr viele unterschiedliche Ursachen. Inzwischen sind Defekte in über 90 unterschiedlichen Genen bekannt. Am häufigsten sind Mutationen in den Genen SURF1, MT-ATP6, ECHS1 und HIBCH. Wie bei der überwiegenden Mehrzahl der mitochondrialen Erkrankungen gibt es bisher für das Leigh Syndrom nur in Einzelfällen eine spezifische Therapie. Die Behandlung umfasst in erster Linie die Therapie der verschiedenen Komplikationen (z. B. Epilepsie, Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz etc. s. Tabelle 1) sowie die Gabe von Vitaminen und Cofaktoren (z. B. Thiamin, Coenzym Q10, Riboflavin u. a.), die je nachdem, welcher Atmungskettenkomplex betroffen ist, gegeben werden und die z. T. zu einer Verbesserung der verbleibenden Aktivität dieser Enzyme führen können. Bei Patienten mit Leigh Syndrom durch einen PDHC Defekt gibt es in einigen Fällen ein Ansprechen mit klinischer Verbesserung auf Thiamin aber vor allem auch auf eine ketogene Diät. Zwar ist eine Heilung auch damit nicht möglich, die Behandlung ist jedoch umso erfolgreicher je früher sie beginnt. Die Prognose für Patienten mit Leigh Syndrom durch andere Defekte ist in den meisten Fällen sehr ernst.

Pearson-Syndrom

Beim Pearson-Syndrom fallen die Patienten im Säuglingsalter durch Blutarmut auf, die sowohl die roten als auch die weißen Blutzellen betreffen kann. Zudem haben sie häufig eine eingeschränkte Funktion der Bauchspeicheldrüse sowie eine ausgeprägte Beeinträchtigung des Gedeihens. Die geistige Entwicklung ist meist verzögert. Der Verlauf der Erkrankung ist unterschiedlich stark ausgeprägt. Wird das Erwachsenenalter erreicht, kann das Pearson-Syndrom häufig in ein Kearns-Sayre-Syndrom (KSS, s. dort) übergehen. Beim Pearson-Syndrom ist die Ursache eine Deletion in der mitochondrialen DNA, d. h. ein größeres Bruchstück der mitochondrialen Erbsubstanz ist verloren gegangen

Erkrankungen mit Mangel an mitochondrialer Erbsubstanz (mitochondriale DNA-Depletions-Syndrome)

Bei den mitochondrialen DNA-Depletions-Syndromen entsteht durch einen erblichen Defekt ein Mangel an mitochondrialer DNA, der wiederum zu Störungen in der Atmungskette führt. Somit entsteht ein Energiemangel. Die Vererbung ist autosomal rezessiv, d. h. in der Regel sind die Eltern symptomfreie Träger. Kinder sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 Prozent betroffen. Wir kennen heute mindestens zwölf verschiedene genetische Ursachen. Diese Erkrankungen können unterschiedliche Organsysteme betreffen. Häufig ist die Kombination einer Störung des Gehirns und der Leber („hepato-cerebral" s. u.) und des Gehirns und der Muskulatur („muskulo-cerebral"). Die häufigste Krankheitsform ist das Alpers-Syndrom (Synonym: progressive infantile Poliodystrophie). Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine frühzeitig auftretende meist therapieresistente Epilepsie, eine ausgeprägte mentale (geistige) Entwicklungsstörung, Spastik sowie eine zunehmende Störung der Leberfunktion, die sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Meist haben die Patienten auch eine ausgeprägte Gedeihstörung. Die Ursache für das Alpers-Syndrom sind Mutationen des Enzyms „Polymerase Gamma 1" (POLG1). Es gibt allerdings auch Mutationen in POLG1, die nur zu einer Epilepsie führen können, ohne dass andere Organsysteme beteiligt sind bzw. andere Fälle, in denen nur die Leber betroffen ist. Bei einem weiteren hepatocerebralen Syndrom ist der Mangel der mitochondrialen DNA durch Mutationen in dem Enzym DGUOK oder MPV17 bedingt. Die Patienten fallen typischerweise Tage bis Wochen nach der Geburt durch ein beginnendes Leberversagen und Störungen der Hirnfunktion auf. Der Verlauf wird durch das zunehmende Leberversagen bestimmt. Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit weitgehend normaler Gehirnfunktion kann eine Lebertransplantation als Therapie erwogen werden.

Erkrankungen durch Störung des Fettsäureabbaus und andere Störungen im mitochondrialen Stoffwechsel

Mitochondrien enthalten neben der lebenswichtigen sauerstoffabhängigen Energiegewinnung (oxidativen Phosphorylierung =OXPHOS) noch zahlreiche andere wichtige Stoffwechselvorgänge wie die β-Oxidation von Fettsäuren, Hämbiosynthese, Harnstoffzyklus, Aminosäuresynthese, Purin-, Pyrimidinbiosynthese, Cholesterolstoffwechsel, Neurotransmitterstoffwechsel etc. In all diesen Stoffwechselbereichen sind Krankheiten beschrieben, die wir aber nicht im engeren Sinne zu den Mitochondriopathien zählen. Sie werden daher auch in dieser Informationsbroschüre nicht miterfasst.

Genetische Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen

Lea Dewi Schlieben, München
Dr. rer. nat. Holger Prokisch, München

Mitochondriale Erkrankungen sind eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen die Funktion der Mitochondrien in unserem Körper beeinträchtigt ist. Mitochondrien sind die so genannten "Kraftwerke der Zelle" und produzieren in unseren Zellen die Energie in Form von ATP. Mitochondriale Erkrankungen treten mit einer Häufigkeit von 1:5.000 auf und gehören zu den seltenen Erkrankungen. Die Gruppe der mitochondrialen Erkrankungen stellt jedoch die größte Klasse der erblichen Stoffwechselerkrankungen dar.

Eine Besonderheit der mitochondrialen Proteine / Bausteine ist, dass ihre genetische Information sowohl auf der Erbsubstanz (DNA) des Zellkerns als auch auf der mitochondrialen DNA gespeichert ist. Mitochondriale Erkrankungen können daher durch genetische Fehler (Mutationen) sowohl in der nukleären DNA als auch in der mitochondrialen DNA (mtDNA) entstehen und zu einem gestörten Energiestoffwechsel führen. Mutationen in der mitochondrialen DNA werden über die Mutter vererbt. Da in jeder Körperzelle zahlreiche Kopien der mtDNA vorhanden sind, wird der prozentuale Anteil der mutierten mtDNA bestimmt. Dieser Anteil variiert von Generation zu Generation und kann auch von Gewebe zu Gewebe sehr unterschiedlich sein. Mutationen der DNA im Zellkern verhalten sich wie andere bekannte Erbkrankheiten und können rezessiv von beiden Eltern, dominant von einem Elternteil oder X-chromosomal vererbt werden. Derzeit sind Mutationen in mehr als 450 Genen bekannt, die zu einer Mitochondriopathie führen können.

Da die Mitochondrien in jeder Körperzelle vorhanden sind, können Mitochondriopathien vielfältig sein. Sie können sowohl gewebespezifisch als auch multisystemisch sein und in jedem Lebensalter auftreten. Am häufigsten sind Organe mit hohem Energiebedarf wie Gehirn, Skelettmuskel, Auge oder Herz betroffen, weshalb Patienten vor allem in der Neurologie, Neuropädiatrie, Ophthalmologie und Kardiologie vorstellig werden. Diese Vielfalt an Symptomen und Symptomkombinationen erschwert oft die schnelle Diagnose einer Mitochondriopathie. Verdachtsfälle sollten in den Zentren für mitochondriale Erkrankungen (www.mitonet.org/netzwerk) diagnostiziert werden. Alternativ werden Mitochondriopathien immer wieder bei Patienten mit unklaren seltenen Erkrankungen durch eine genetische Analyse erkannt. In jedem Fall empfehlen wir eine Vorstellung in einem Zentrum mit ausgewiesener Expertise.

www.mitonet.org/netzwerk

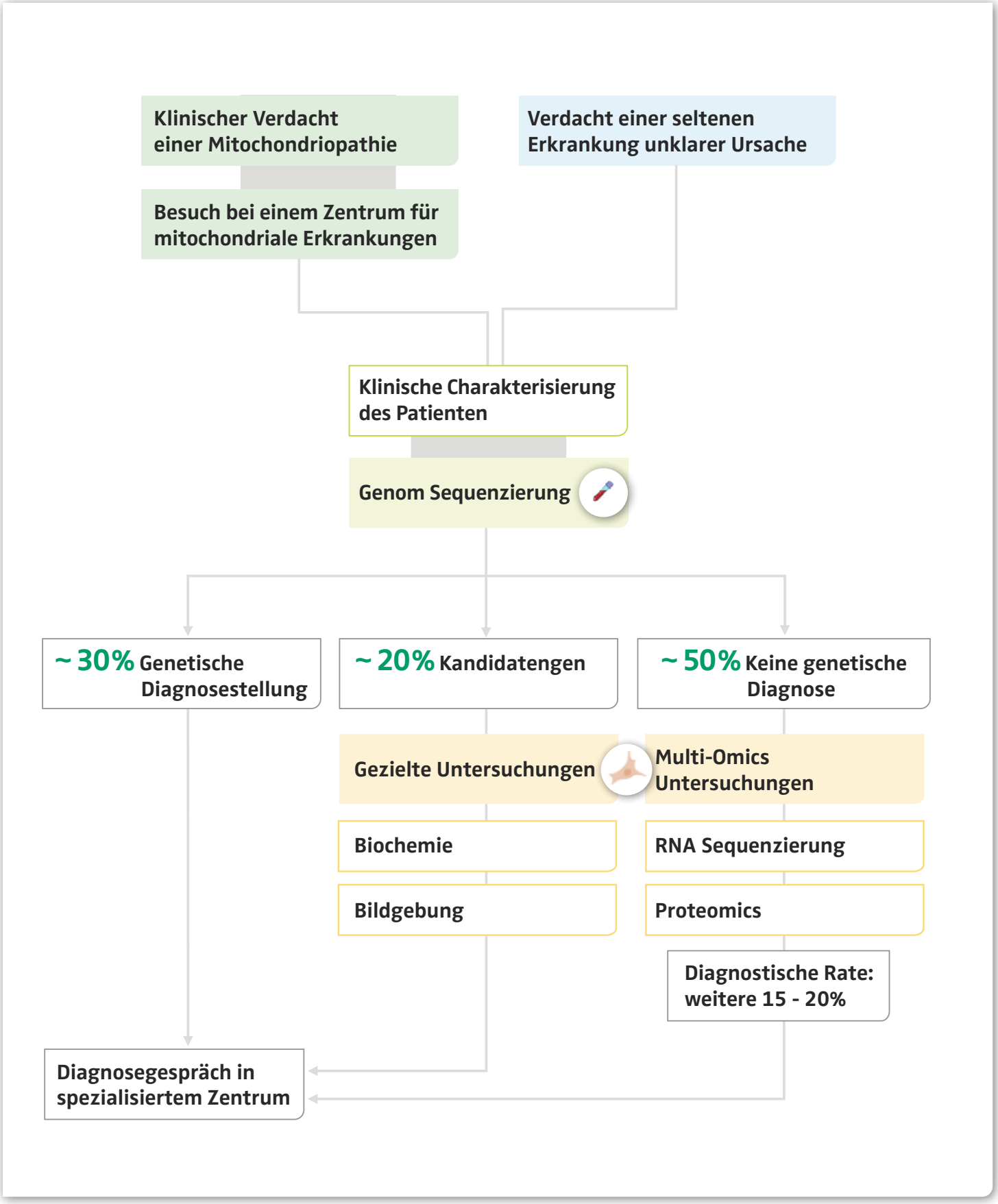
Eine sichere Diagnose ist erst möglich, wenn der zugrundeliegende Gendefekt identifiziert ist. Ein abnormaler biochemischer Befund aus einer Biopsie oder histologische Veränderungen liefern lediglich Hinweise,

erlauben jedoch keine sichere Diagnose. Traditionell erfolgte die molekulare Diagnostik durch gezielte Sequenzierung bekannter Krankheitsgene (Paneldiagnostik) oder durch mtDNA-Analysen auf der Basis typischer klinischer Phänotypen und biochemischer Analysen in Muskelbiopsien. Inzwischen wird jedoch bei Verdachtsfällen sehr niedrigschwellig eine genomweite Sequenzierung von Blutproben durchgeführt. Das heißt, man untersucht alle Gene in einem Analyseschritt und verzichtet zunächst auf eine Biopsie. Große Studien zeigen, dass die Genomanalyse in einem Drittel der untersuchten Fälle direkt eine sichere Diagnose liefert. Die diagnostische Rate erhöht sich auf 50 Prozent, wenn weitere funktionelle Daten einbezogen werden, wie zum Beispiel eine Enzymmessung aus Fibroblasten, die mit einer Hautstanze gewonnen werden können. Die diagnostische Rate bei der Paneldiagnostik liegt mit 35 Prozent deutlich niedriger. Dies bedeutet jedoch, dass trotz aller Fortschritte in der Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen immer noch etwa die Hälfte der Verdachtsfälle ohne genetische Diagnose bleibt.

Ein vielversprechender Ansatz zur weiteren Steigerung der diagnostischen Ausbeute ist die zusätzliche Integration von funktionellen „Multiomics"-Daten, wie die RNA-Sequenzierung und die Proteomanalysen aus Fibroblasten. Die funktionellen Daten können helfen unklare genetische Varianten zu interpretieren, sind aber auch in der Lage, Defekte zu erkennen, die aus der genetischen Analyse nicht ersichtlich sind. Die diagnostische Ausbeute kann dadurch um weitere 15 bis 20 Prozent gesteigert werden. Solche Analysen erfordern eine enge Zusammenarbeit zwischen den klinischen Zentren für mitochondriale Erkrankungen und Forschungsprojekten an ausgewählten Standorten. Derzeit wird die Muskelbiopsie in der Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen nur zum Nachweis von mtDNA-Mutationen eingesetzt, die nicht im Blut nachweisbar sind. Die Hautbiopsie mittels Stanze hat daher die Muskelbiopsie weitgehend abgelöst.

Angesichts des ständig wachsenden Verständnisses der Genetik mitochondrialer Erkrankungen befürworten wir insgesamt einen breiten, unvoreingenommenen diagnostischen Ansatz. Die regelmäßige Reanalyse genomischer Daten erhöht die diagnostische Rate über die Zeit und ermöglicht es, komplexere Konstellationen zu erkennen, wie z. B. das Zusammenspiel von Mutationen in mehr als einem Gen zu erkennen, das erst in großen Datensätzen sichtbar wird.

Empfehlungen zur Diagnostik bei Verdacht einer Mitochondriopathie



Übersicht zu den Therapiemöglichkeiten

Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, München

In der Behandlung mitochondrialer Erkrankungen ist zu unterscheiden zwischen (a) unterstützenden Maßnahmen gegen einzelne Symptome, und (b) Therapien, die molekulare oder biochemische Prozesse der jeweiligen Erkrankung adressieren und ggf. den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können.

a | symptomorientierte Therapien

Diese greifen zwar nicht ursächlich in die Krankheitsprozesse ein, sind aber oft geeignet, um bestimmte Manifestationen der Erkrankungen zu lindern und ggf. die Lebensqualität zu verbessern. In der folgenden Tabelle werden einige der Symptome und zugehörige Maßnahmen, deren Einsatz im Einzelfall diskutiert werden muss, aufgelistet:

Krankheits-Symptom	symptomorientierte Therapie
Hängen der Augenlider (Ptose)	Ptosisbügel, OP (Frontalissuspension)
Doppelbilder	Prismenbrille
Hörstörung	Hörgerät, Cochlea-Implantat
Epilepsie	Anti-Epileptika
Schlaganfall-ähnliche Episoden	Anti-Epileptika
Diabetes mellitus	Antidiabetika, Insulin
Herzrhythmusstörungen	Herzschrittmacher, Defibrillator
muskulär bedingte Minderatmung	nicht-invasive Maskenbeatmung
Schluckstörungen	logopädische Schlucktherapie
muskuläre Belastungsintoleranz	angepasstes Kraft- und Ausdauer-Training
Muskelzerfall (Rhabdomyolyse)	Flüssigkeitszufuhr, ggf. Blutwäsche

b | Therapien, die an der Ursache ansetzen

Bislang ist in Europa nur ein einziges ursächlich ansetzendes Medikament für eine mitochondriale Erkrankung zugelassen, Idebenone zur Behandlung der Leberschen Hereditären Optikus-Neuropathie (LHON). Studien haben ergeben, dass die Therapie mit Idebenon bei einem Teil der LHON-Patienten (abhängig von zugrundeliegender Mutation und Krankheits-Stadium) zu einer relevanten Verbesserung der Sehkraft führen kann, und bei anderen eine relevante Stabilisierung der Sehkraft auf gutem Niveau unterstützen kann. Weiterhin wurden bei LHON-Patienten mit der m.11778-Mutation der mitochondrialen DNA (mtDNA) Gentherapie-Studien durchgeführt, bei denen das sogenannte Wildtyp-Gen, verpackt in einen Virus-Vektor, direkt in die Nähe der Netzhaut gespritzt wurde. Auf Basis der bisherigen Studien wurde diese Gentherapie noch nicht zugelassen, eine weitere Studie soll 2024 beginnen.

Ein häufig bei mitochondrialen Erkrankungen eingesetztes Nahrungsergänzungsmittel ist das Coenzym Q10 (CoQ). Dieses wirkt sehr gut bei den sehr seltenen Erkrankungen, bei denen tatsächlich ein genetisch oder biochemisch gesicherter CoQ-Mangel vorliegt. Bei den sehr viel häufigeren mitochondrialen Erkrankungen ohne CoQ-Mangel ist die Datenlage dagegen unzureichend, und die Vorgehensweise von ärztlicher Seite unterschiedlich. Manche Ärztinnen und Ärzte stehen auf dem Standpunkt, dass Supplementation sinnlos ist, wenn kein Mangel vorliegt; andere empfehlen einen befristeten individuellen Heilversuch, oft zusammen mit anderen Nahrungsergänzungsmitteln und Vitaminen (sogenannter mitochondrialer Cocktail). Zumindest sind keine nennenswerten Nebenwirkungen durch diese Substanzen zu befürchten.

Insbesondere im Kindesalter gibt es seltene genetische Defekte, bei denen die gezielte Substitution eines betroffenen Vitamins oder Kofaktors (z. B. Thiamin = Vitamin B1, Riboflavin = Vitamin B2, Biotin, Carnitin) klar indiziert sein kann. Dies ist im Einzelfall mit den behandelnden Spezialisten zu besprechen.

Ein großer Fortschritt der letzten Jahre liegt darin, dass inzwischen große Therapiestudien zu mitochondrialen Erkrankungen durchgeführt werden können, wozu mehrere Faktoren beitragen: (i) nationale und internationale Patientenregister, z. B. im Rahmen des Deutschen Netzwerks für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET) und im Rahmen der europäischen Verbundforschung (GENOMIT), (ii) Erkenntnisse aus Studien zum natürlichen Verlauf, (iii) verstärkte internationale Zusammenarbeit, und (iv) gestiegenes Interesse der pharmazeutischen Industrie. Neben sogenannten „small compounds", also Medikamenten zur meist oralen Einnahme, befinden sich auch gentherapeutische Verfahren in der fortgeschrittenen Entwicklung.

Auch wenn diese Ansätze bislang nicht zu einem Durchbruch in der Therapie mitochondrialer Erkrankungen geführt haben, so kann man doch konstatieren, dass die therapeutische Ära in der mitochondrialen Medizin begonnen hat. Es besteht Grund zur Hoffnung, dass ein Teil der derzeitig durchgeführten und der in naher Zukunft geplanten Studien erfolgreich verlaufen werden und zu weiteren zugelassenen Medikamenten führen werden. Aktuelle Informationen hierzu erhalten die Patientinnen und Patienten an den mitoNET-Zentren.

Infos an mitoNet Zentren

Informationen zu aktuellen und geplanten Studien erhalten Betroffene an den mitoNET-Zentren

▸ www.mitonet.org

Ergänzende Therapiemöglichkeiten bei der Behandlung von Kindern

Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Tübingen

Ergänzend zu dem vorhergehenden Kapitel (Übersicht der Therapiemöglichkeiten, T. Klopstock) wird im Folgenden auf Besonderheiten der Therapiemöglichkeiten im Kindesalter eingegangen.

Bezüglich der unspezifischen medikamentösen Therapie sei auf das vorherige Kapitel verwiesen. Für einige Krankheitsbilder, die überwiegend im Kindesalter beginnen gibt es spezifische Therapieansätze:

- Pyruvatdehydrogenase-Komplex-Mangel (PDHC-Mangel): Ketogene Diät, Gabe von Thiamin (Vit B1)
- Bestimmte Defekte im Komplex 1 der Atmungskette (z. B. ACAD9 u. a.: Gabe von Riboflavin (Vit. B2) und ketogene Ernährung
- Defekte im Valin-Abbau (ECHS1, HIBCH): Valinreduzierte Ernährung
- Defekte in der Bildung oder im Transport von Vitaminen und Cofaktoren (z. B. Biotin / Thiamintransporter, Riboflavintransporter, Ubiquinon-synthese u. a.): Hochdosierte Gabe der betreffenden Substanz.

Patienten mit Mitochondriopathien können auf bestimmte Medikamente empfindlicher reagieren, insbesondere auf Narkosemittel (s. Kapitel Anästhesie).

Bei der medikamentösen Behandlung epileptischer Anfälle sollte auf Valproat und Barbiturate verzichtet werden, da diese die Mitochondrienfunktion beeinträchtigen können. Die Behandlung eines Diabetes mellitus erfolgt nach allgemeinen Richtlinien, auf Metformin sollte aber verzichtet werden.

In den letzten Jahren wurden mehrere Substanzen entwickelt, die im Zell- und Tiermodell eine positive Wirkung auf die mitochondriale Funktion haben. Bei einigen gibt es auch erste klinische Studien. Letztere erlauben aber noch keine Aussage auf ihre Wirksamkeit beim Menschen. Es ist zu hoffen, dass zumindest ein Teil der Substanzen eine klinische Wirksamkeit zeigt und in absehbarer Zeit zur Verfügung steht.

Auch bei der Behandlung von Kindern spielt die symptomatische Therapie im klinischen Alltag die wesentliche Rolle:

Krankheits-Symptom	Symptom-orientierte Therapie
Entwicklungsverzögerung	Förderung z. B. durch Physiotherapie, Logopädie, u. a.
Epilepsie	Anti-Epileptika
Bewegungsstörungen (z. B. Dystonien)	z. B. Baclofen
Hörstörung	Hörgerät, Cochlea-Implantat
Unterfunktion endokriner Organe (Schilddrüse, Nebenschilddrüse, nebennierenrinde, Pankreas)	Ersatz des jeweils fehlenden Hormons
Gedeihstörung	Energiereiche, eher fettlastige Ernährung, ggf. über eine Magensonde / PEG (perkutane Enterogastrostomie)
Herzmuskelverdickung (Kardiomyopathie)	z. B. Betablocker, u. a. Herzmedikamente
Herzrhythmusstörungen	Herzschrittmacher, Defibrillator
muskulär bedingte Atemschwäche	nicht-invasive Maskenbeatmung Husten-assistent Beatmung über Tracheotomie
muskuläre Belastungsintoleranz, Muskelschwäche	angepasstes Kraft- und Ausdauer-Training, Hilfsmittel (Reha-Buggy, Rollstuhl u. a.)
Schluckstörungen	logopädische Schlucktherapie / PEG

Schmerz, Lebensqualität und psychische Gesundheit bei mitochondrialen Erkrankungen

Dr. Martin Löffler, Düsseldorf
Prof. Dr. Susanne Becker, Düsseldorf

Mitochondriale Erkrankungen werden als Multisystemerkrankungen beschrieben, da verschiedene körperliche Systeme betroffen sein können und Patienten häufig auch mehrere solche Beeinträchtigungen aufweisen. Auch wenn die Art und Intensität der Symptome zwischen Betroffenen sehr stark variieren kann und diese sich im Lauf der Zeit verändern können, leiden die meisten Betroffen unter einer Vielzahl an Belastungen und Einschränkungen im Alltag. Diese Einschränkungen erfordern dauerhaft Anpassungen der Lebensführung, nicht nur für die Betroffenen selbst, sondern auch für Angehörige. Diese notwendigen Anpassungen stellen selbst wiederum vielfältige Herausforderungen dar – ein Kreislauf, der bei vielen chronischen Erkrankungen wohlbekannt ist und der gerade bei chronisch-progredienten (d. h. langanhaltende Erkrankungen mit zunehmend schwerem Verlauf) in einem Teufelskreis aus reduzierter Lebensqualität und Verschlechterung der Symptomatik resultieren kann. Nicht selten gehen Beeinträchtigungen der körperlichen Lebensqualität dabei Hand in Hand mit einer reduzierten mentalen Lebensqualität bzw. einer Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit einher.

Schmerz

Zu den Hauptsymptomen mitochondrialer Erkrankungen gehören belastungsabhängige oder andauernde Muskelschwäche, allgemeine Erschöpfung und Belastungsintoleranz. Häufig treten außerdem Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen, Beeinträchtigungen des Sehnervs und der Augen, Schwerhörigkeit und Diabetes auf. Neben diesen in der Literatur häufig beschriebenen Symptomen klagen viele Patienten über anhaltende Schmerzen, die mit hohem Leiden einhergehen. Trotz dieser Berichte und auch wenn bekannt ist, dass gerade anhaltender Schmerz eine Vielzahl an Einschränkungen erzeugt und die Lebensqualität beeinträchtigen kann, wurde Schmerz in der Vergangenheit nicht als Kernsymptom bei mitochondrialen Erkrankungen betrachtet. In einer Untersuchung bei Patienten mit verschiedenen bestätigten mitochondrialen Erkrankungen konnten wir kürzlich jedoch zeigen, dass bis zu 91 % der Patienten (87 von 96 untersuchten Patienten) über Schmerzen berichten. Diese Ergebnisse decken sich mit einer weiteren kürzlich veröffentlichten Untersuchung einer anderen Forschungsgruppe an Patienten, in der 67 % (26 der 39 untersuchten Patienten) der untersuchten Patienten über chronische Schmerzen berichteten. Der Beginn des Auftretens von Schmerz bei mitochondrialen Erkrankungen scheint früh zu sein, da einerseits viele erwachsene Patienten über eine lange Schmerzvorgeschichte berichten und außer-

dem bereits Kinder mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung häufig über Schmerzen klagen.

Wie Schmerzen, insbesondere chronische Schmerzen, bei mitochondrialen Erkrankungen entstehen und aufrechterhalten werden, wurde bisher nicht untersucht und ist damit weitgehend unbekannt. Erste Hinweise deuten darauf hin, dass ein Großteil der Patienten unter neuropathischen Schmerzen, d. h. Schmerzen, die durch Schädigungen oder Dysfunktionen des Nervensystems entstehen, leiden, während muskuloskelettale Schmerzen, d. h. Schmerzen, die vom Bewegungsapparat ausgehen, seltener zu sein scheinen. Da es sich bei mitochondrialen Erkrankungen um einen Sammelbegriff molekulargenetisch unterschiedlicher Erkrankungen mit stark unterschiedlicher Art und Intensität der Symptome handelt, kann angenommen werden, dass auch die Prozesse, wie der Schmerz entsteht, sich zwischen den verschiedenen mitochondrialen Erkrankungen unterscheidet. Beispielsweise geben bisherige Studien Hinweise darauf, dass Schmerz häufiger bei Patienten mit Mutationen der mitochondrialen DNA (mtDNA) auftreten als bei Patienten mit Mutationen der nuklearen DNA, wobei auch bei Mutationen der nuklearen DNA Schmerz auftreten kann.

Von Patienten mit chronischem Schmerz ist bekannt, dass psychologische Komponenten wie depressive Symptome und Angst die Schmerzintensität und insbesondere Beeinträchtigungen durch die Schmerzen stark beeinflussen und verschlimmern. Gewöhnlich nimmt der Einfluss solcher psychologischen Aspekte mit der Dauer der Schmerzen zu, wobei hier noch keine Daten für mitochondriale Erkrankungen vorliegen. In unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass die Beschreibung des Erlebens der Schmerzen von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen sich denen von Patienten mit chronischem Rückenschmerz kaum unterscheiden. Das gilt auch für das Ausmaß der berichteten depressiven Symptomatik bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen, die sich nicht von den untersuchten Patienten mit chronischem Rückenschmerz unterschied. Das Auftreten von Schmerz hängt dabei mit der depressiven Symptomatik zusammen.

Lebensqualität und psychische Gesundheit

Auch unabhängig von Schmerzen berichten Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen vermehrt über depressive Symptome, eine erhöhte Ängstlichkeit, eine schlechtere Schlafqualität-und eine reduzierte Lebensqualität. Das heißt, nicht nur die körperliche, sondern auch die psychische Gesundheit ist bei mitochondrialen Erkrankungen häufig beeinträchtigt. Dies sind Beobachtungen, die im Kontext chronischer Erkrankungen, gerade bei solchen mit schweren und progredienten Verläufen, nicht überraschend

sind. Der Blick auf andere chronische Erkrankungen, wie zum Beispiel schwerwiegende neurologische Erkrankungen wie die Parkinson'sche Erkrankung, verdeutlich jedoch auch, dass solche Beeinträchtigungen der psychischen Gesundheit durch einen Fokus auf medizinische Aspekte der zugrunde liegenden Erkrankung nicht vernachlässigt werden dürfen. Sogenannte psychische Komorbiditäten, d. h. zusätzlich auftretende psychische Probleme, führen in der Regel zu einer weiteren Reduktion der Lebensqualität zusammen mit einer Verschlimmerung der Symptome und reduzieren die Erfolgsaussichten therapeutischen Maßnahmen.

Es ist wichtig hervorzuheben, dass für eine angemessene Behandlung der mitochondrialen Erkrankungen und komorbider psychischer Symptome adäquate diagnostische Untersuchungen notwendig sind. Auf den ersten Blick scheinen sich zum Beispiel Symptome mitochondrialer Erkrankungen und Depressionen zu überlappen. Differentialdiagnostisch betrachtet sind jedoch wichtige Unterschiede zu erkennen, die abgeklärt werden müssen, um eine sinnvolle Behandlung zu ermöglichen. Das gemeinsame Auftreten mitochondrialer Erkrankungen und Beeinträchtigungen der psychischen Gesundheit sind jedoch bisher kaum untersucht. Dadurch bleibt weitgehend unklar, welche Faktoren und Prozesse zur Entstehung und Aufrechterhaltung psychischer Probleme bei mitochondrialen Erkrankungen führen.

Es ist naheliegend, dass ähnlich wie bei anderen chronischen Erkrankungen, psychische Symptome häufig sekundär auftreten, d. h. dass die psychischen Symptome durch die mit der Erkrankung einhergehenden Beeinträchtigungen und Belastungen entstehen. Interessanterweise zeigen Forschungsergebnisse allerdings auch einen Zusammenhang beeinträchtigter mitochondrialer Funktionen mit den Kernsymptomen der Depressivität, so dass ein direkter Beitrag mitochondrialer Dysfunktion zu depressiven Symptomen nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass das Auftreten von Schmerz bei mitochondrialen Erkrankungen häufig ist, genauso wie Beeinträchtigungen der psychischen Gesundheit. Beide Problembereiche erfahren bisher verhältnismäßig wenig Aufmerksamkeit, sowohl in der Diagnostik als auch der Behandlung mitochondrialer Erkrankungen, obwohl beide Phänomene zu einer Reduktion der Lebensqualität beitragen und körperliche Symptome verschlimmern können.

Behandlung

Sowohl auftretende Schmerzen als auch psychische Symptome können in Einklang mit der Behandlung mitochondrialer Erkrankungen therapiert werden. Von der Behandlung von Patienten mit chronischen Schmerzen ist bekannt, dass eine sogenannte multimodale Schmerztherapie sehr effektiv sein kann.

Eine solche multimodale Therapie umfasst eine gleichzeitige und aufeinander abgestimmte Behandlung mit verschiedenen Verfahren auf somatisch-medizinischer (z. B. medikamentös), körperlicher (z. B. Physiotherapie) und psychologischer (z. B. kognitive Verhaltenstherapie) Ebene. Entsprechend wurde die multimodale Schmerztherapie kürzlich in die überarbeitete S1 Leitlinie zur Diagnostik und Behandlung von mitochondrialen Erkrankungen als Empfehlung für Patienten mit Schmerzen und Skelettmuskelbeteiligung aufgenommen.

Mittel der Wahl bei psychischen Problematiken, wie z. B. Depression oder Angst, ist häufig die Psychotherapie. Diese erzielt häufig Effekte, die vergleichbar mit rein medikamentöser Behandlung sind oder dieser sogar überlegen sind. Abgesehen davon, dass eine Psychotherapie nicht die Gefahr möglicher ungünstiger Wechselwirkungen zwischen Medikamenten birgt, können auch gerade Verfahren der kognitiven Verhaltenstherapie direkt auf eine Verbesserung der Lebensqualität abzielen und das gleichzeitige Auftreten körperlicher und psychischer Symptome berücksichtigen. Psychotherapeutische Verfahren sind auch gerade dann sehr wirkungsvoll, wenn es um den Umgang mit Beeinträchtigungen und Belastungen durch körperliche Symptome und Einschränkungen geht und bieten damit den Vorteil einer umfassenden Behandlung, die an die spezielle Lebenssituation von Betroffenen angepasst werden kann.

Fazit

Eine reine Betrachtung der körperlichen Beschwerden, die mit mitochondrialen Erkrankungen einhergehen, ist in aller Regel nicht ausreichend, um die Lebensqualität von Patienten aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen. Neben Schmerz als ein weiteres Kernsymptom mitochondrialer Erkrankungen, das den Alltag von Patienten beeinträchtigen kann, muss auch der psychischen Gesundheit Betroffener Beachtung geschenkt werden. Sowohl für Schmerz als auch bei Problemen der psychischen Gesundheit sind aus anderen Bereichen effektive Behandlungsoptionen verfügbar, die bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen eingesetzt werden können. Bei Schmerzen und psychischer Belastung sind insbesondere auch psychotherapeutische Ansätze empfehlenswert.

Schmerz

Die Deutsche Schmerzgesellschaft e. V. (www.schmerzgesellschaft.de) bietet im Internet umfangreiche Informationen zum Thema Schmerz und dessen Behandlung. Dies umfasst ausführliche Informationen zu verschiedensten Formen der medizinischen und psychologischen Schmerzbehandlung, sowie auch Formen der Schmerztherapie und welche Aus- und Weiterbildungen für Personen des Gesundheitswesens sinnvoll zur Behandlung von Schmerzproblematiken qualifizieren. Die Deutschen Gesellschaft für Psychologische Schmerztherapie und -forschung DGPSF e.V. (www.dgpsf.de) bietet darüber hinaus Einsicht in eine Liste über Psychotherapeuten in ganz Deutschland, die auf die Behandlung von Schmerzproblematiken spezialisiert sind. Generell sollte bei der Suche nach Behandelnden darauf geachtete werden, dass spezielle Fachausbildungen wie die „Spezielle Schmerztherapie" bei Ärzten oder auch „Spezielle Schmerzpsychotherapie" bei Psychotherapeuten vorliegen.

www.dgpsf.de

www.schmerzgesellschaft.de

Psychotherapie

Die Bundespsychotherapeutenkammer (BPtK, https://bptk.de) sowie die jeweils zuständigen Psychotherapeutenkammern der Länder bieten ausführliche Informationen zu psychischen Erkrankungen und Wegen zur Psychotherapie. Über die Psychotherapeutenkammern der Länder ist die Suche nach Psychotherapeuten möglich. Auch der Psychotherapie-Informationsdienst (www.psychotherapiesuche.de), erlaubt eine solche Suche und bietet darüber hinaus auch eine kostenlose telefonische Beratung zum Thema Psychotherapie und Praxissuche an.

https://bptk.de

www.psychotherapiesuche.de

Augenbeteiligung bei mitochondrialen Erkrankungen

Dr. med. Viktoria Bau, Dresden

Mitochondriale Erkrankungen können sich am gesamten Sehsystem manifestieren. Am häufigsten findet man eine chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO) mit der typischen Beweglichkeitseinschränkung der Lider und äußeren Augenmuskeln. Aber auch die Netzhaut, der Sehnerv und die Sehbahn im Gehirn können betroffen sein.

Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)

Der Begriff CPEO wird sowohl zur Krankheitsbezeichnung als auch zur Bezeichnung des häufigsten Symptoms bei mitochondrialen Erkrankungen verwendet. Dieses häufige Symptom soll hier beschrieben werden und umfasst mehrere Teilsymptome an den Augen.

Das auffälligste, meist erste Zeichen einer CPEO ist das beidseitige, langsam fortschreitende (chronisch progressive) **Herabhängen der Oberlider** (Ptose), vergesellschaftet mit einer fortschreitenden **Beweglichkeitseinschränkung** der Augen (Lähmung = Plegie). Das Herabhängen der Lider führt zur Einschränkung des Gesichtsfeldes von oben, bei Verlegung der Pupillenmitte zu einer deutlichen Sehbeeinträchtigung. Die Patienten nehmen dann zur Kompensation häufig eine Kopfhaltung ein (Kinnhebung) oder heben das Oberlid mit den Fingern an. Asymmetrien (ungleichseitiges Herabhängen) sind nicht selten.

(Hierzu: Abb. 1)

Sehr häufig findet sich neben den Problemen der Lidöffnung auch eine **Schwäche des Lidschließers** (M. orbicularis oculi). Dies führt zu seltenerem Lidschlag bis hin zu unvollständigem Lidschluss nachts. In Kombination mit der geringen Augenbeweglichkeit verursacht dies eine unzureichende Verteilung des Tränenfilms auf der Augenoberfläche. Es kommt zu **Austrocknungserscheinungen** der Hornhaut, die sich mit Brennen, Sandkorngefühl, Rötung und v. a. zeitweisem Verschwommensehen äußern. Aufgrund der Veränderungen des Tränenfilms werden diese Probleme mit zunehmendem Lebensalter stärker. Pupille und Linse sind in der Regel nicht von der Erkrankung betroffen.

(Hierzu: Abb. 2)

Die **Beweglichkeitseinschränkung der Augen** kann sehr ausgeprägt sein bis zur völligen Bewegungsunfähigkeit, betrifft alle Blickrichtungen und führt zur Verkleinerung des Blickfeldes. Häufig ist diese Einschränkung den Patienten aber wenig bewusst, weil sie sich sehr langsam entwickelt und durch Kopfbewegungen kompensiert wird. Problematisch ist die herabgesetzte Konvergenzfähigkeit (Zusammenführen der Augen nach innen), weil dies zu **Doppelbildern** in der Nähe (z. B. beim Lesen) führt. Aber auch im Fernblick treten nicht selten Doppelbilder auf, wenn die Augen asymmetrisch betroffen sind und eine Schielstellung im Geradeausblick oder in einer Seitblickrichtung resultiert.

(Hierzu: Abb. 3)

Abb. 1: Beidseitige Ptosis (Hängelid)

Abb. 2: Rote Augen und Hornhautveränderungen durch Austrocknungserscheinungen

Abb. 3: Eingeschränkte Augenbeweglichkeit in allen Blickrichtungen

Abb. 4: Typische Netzhautveränderungen bei CPEO

Je nach Störung der einzelnen Teilfunktionen kann eine erhebliche Herabsetzung der Sehleistung resultieren bzw. auch eine eigentlich gute Sehschärfe nicht stabil genutzt werden. Die Fahrtauglichkeit ist bei den meisten Patienten bei ausgeprägterer Augenbeteiligung nicht mehr gegeben und sollte in jedem Falle mit dem behandelnden Augenarzt besprochen werden.

Diese typische Form der Augenbeteiligung findet sich v. a. bei Patienten mit einer mitochondrialen CPEO oder CPEO plus, aber kann in abgeschwächter Form auch im Rahmen anderer mitochondrialer Syndrome vorkommen (z. B. beim MELAS-Syndrom).

Netzhaut, Sehnerv, Sehbahn

Die mitochondriale Störung kann auch die Netzhautzellen, hier besonders das energieintensive Pigmentepithel betreffen. Messbar werden die Veränderungen im Elektroretinogramm (ERG), welches meist herabgesetzte, aber nur selten komplett erloschene Potentiale zeigt. Damit unterscheidet sich die mitochondriale Netzhautdegeneration von anderen Formen erblicher Netzhautdystrophien.

(Hierzu: Abb. 4)

Es finden sich Pigmentveränderungen am Augenhintergrund, die der Augenarzt bei der Fundusspiegelung sehen kann und die in ihrer Form typisch für eine mitochondriale

Erkrankung sind (Stichworte: Pfeffer-Salz-Fundus, peripapilläre Atrophien). Diese Veränderungen können im Verlauf zu einer Sehschärfenminderung und Gesichtsfeldeinschränkung führen. Bei Patienten mit CPEO sind diese in der Regel nur sehr langsam fortschreitend und eher mild im Ausmaß. Sie betreffen nur ca. 30 Prozent der Patienten und zeigen sich meist schon zum Krankheitsbeginn. Patienten mit singulärer Deletion sind betroffen, Patienten mit multiplen Deletionen fast nie. Bei frühem Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr spricht man vom Kearns-Sayre-Syndrom (s. Abschnitt CPEO plus).

In Einzelfällen kann eine solche Netzhautdegeneration die Sehfunktion auch stark beeinträchtigen und sich relativ rasant entwickeln. Meist handelt es sich dann aber um spezielle Mitochondriopathien wie das NARP-Syndrom.

Neben der Netzhaut können auch der Sehnerv und die Sehbahn im Gehirn von einer Mitochondriopathie betroffen sein und zur Störung der Sehleistung führen. Hier sind die Ableitung der visuell evozierten Potentiale (VEP) und MRT-Untersuchungen des Kopfes sowie genetische Untersuchungen zur Klassifizierung hilfreich. Die LHON (Lebersche hereditäre Optikus-Neuropathie) ist das bekannteste Beispiel für eine mitochondriale Sehnerverkrankung, für die seit 2015 auch eine medikamentöse Therapie mit Idebenon zur Verfügung steht.

Therapie

Auch wenn bei CPEO-Symptomatik keine ursächliche Therapie möglich ist, kommen doch verschiedene lindernde Maßnahmen in Betracht.

Zur Stabilisierung des Tränenfilms und besseren Befeuchtung der Augen ist die **regelmäßige Anwendung von Tränenersatzmitteln** (künstliche Tränen) anzuraten. Die Häufigkeit richtet sich nach dem Ausmaß der Beschwerden und des Krankheitsbildes. Wässrige Tropfen sind geligen Präparaten vorzuziehen, da sie sich besser auf der Augenoberfläche verteilen. Bei unvollständigem Lidschluss, besonders nachts, kommen Augengele und -salben, manchmal auch Uhrglasverbände oder Verbandskontaktlinsen zum Einsatz. Tränenersatzmittel werden von den gesetzlichen Krankenkassen bei unvollständigem Lidschluss (Lagophthalmus) bezahlt.

Zur Linderung der Ptosis (Hängelid) gibt es verschiedene Modelle von **Ptosisbügeln**, die an die Brille gebaut werden und das Lid mechanisch oben halten. Eine operative Lidanhebung sollte nur erwogen werden, wenn die Ptosisbügel nicht gut funktionieren und die Ptosis das Sehen erheblich beeinträchtigt.
(Hierzu: Abb. 5.1 und 5.2)

Lidmuskelverkürzende Verfahren („Levatorresektion“) sind zu vermeiden, da diese für einen ausreichenden Effekt zu stark dosiert

Abb. 5.1: Ptosisbügel an der Brille

werden müssen und dann die große Gefahr der Verschlechterung des Lidschlusses besteht. Hilfreicher ist eine Frontalissuspension, bei der die Lidöffnung durch einen Faden oder Silikonschlauch über das Anheben der Augenbraue, also über den Stirnmuskel (M. frontalis), erreicht wird. Der große Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass der Lidschluss bei vorsichtiger Dosierung nur wenig bis gar nicht beeinträchtigt wird. Insgesamt ist eine sorgfältige Abwägung der Indikation auf der einen Seite und der Risiken sowie der notwendigen Nachbetreuung auf der anderen Seite eminent wichtig.

(Hierzu: Abb. 6)

Abb. 5.2 Ptosisbügel an der Brille

Bei störenden Doppelbildern kommen weiterhin **Prismenbrillen** in Betracht. Bei jeglicher Brillenverordnung sind die speziellen Gegebenheiten des Krankheitsbildes, insbesondere die verminderte Augenbeweglichkeit zu beachten. Deswegen muss häufig ein fester Arbeitsabstand eingehalten werden. Besondere Brillengläser, wie z. B. Gleitsichtgläser sind bei verminderter Augenbeweglichkeit meist nicht sinnvoll.

Abb. 6: Rechtes Augenlid operiert, linkes nicht

Schluckstörungen

Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München
Berit Schilling, München
Sandra Sittinger, ehem. Halle

Schluckstörungen (Dysphagie) können bei verschiedenen Mitochondriopathien auftreten, insbesondere wenn mimische Muskulatur, Kaumuskulatur und Schlundmuskulatur betroffen sind. Die Schluckstörung resultiert dann aus der Myopathie selbst (also der Muskelschwäche) und / oder aus einer Störung nervalen Ansteuerung der Muskeln. Die für das Schlucken relevante Muskulatur ist ebenso für das Sprechen relevant, sodass es neben Schluckstörungen auch zu Sprechstörungen (wie z. B. Näseln) kommen kann. Schluckstörungen können zu schweren Komplikationen führen, etwa wenn Nahrung, Flüssigkeit, Speichel in die Lunge gelangen. Im gesunden Schluckvorgang wird das Schluckgut (Bolus) zunächst im Mundraum durch Kauen, Formen und Sammeln des Bolus vorbereitet. Dann bewegt die Zunge den Bolus Richtung Rachen, die Schluckreaktion erfolgt und es schließt sich die Boluspassage durch den Schlund in die Speiseröhre an. Während des Transportes durch den Schlund wird zeitgleich der Atemweg durch Verschluss des Kehlkopfes geschützt.

In jeder dieser Schluckphasen können Schwierigkeiten auftreten, die das Schlucken beeinträchtigen. Durch eingeschränkte Kraft der Kaumuskulatur kann bspw. das Zerkleinern der Nahrung erschwert sein. Kraftminderung der Zungen- und Schlundmuskulatur führen zu einem gestörten Transport mit bspw. unkontrolliertem Abgleiten von Flüssigkeit in den Rachen oder dem Verbleib von Bolusresten im Mundraum und / oder Rachenbereich. Im kritischsten Fall kommt es zum Eindringen von Bolusteilen in den Kehlkopf (Penetration) und weiter abgleitend in die Luftröhre (Aspiration). Wenn durch Abhusten der verschluckte Bolus nicht aus dem Luftweg entfernt wird, kann es zu einer mitunter bedrohlichen Lungenentzündung kommen. In schweren Fällen fehlt die Kraft für einen effektiven Hustenstoß oder es kommt bei fehlender Sensibilität erst gar nicht zur Auslösung des Hustenreflexes (stille Aspiration). Neben Nahrung und Flüssigkeit kann bereits der eigene Speichel aspiriert werden.

Schluckstörungen sind therapierelevant. Sie bedingen häufig eine unzureichende Nahrungs- und / oder Flüssigkeitszufuhr mit Unterernährung (Verringerung der Energiespeicher), Mangelernährung (Gewichtsverlust, Eiweißmangel, reduzierte Muskelmasse) und Dehydratation.

Diagnostik

Um eine Schluckstörung diagnostizieren zu können, gibt es klinische und apparative Untersuchungsmöglichkeiten. Zu den apparativen Untersuchungen gehören die fiberoptisch endoskopische Evaluation des Schluckens (FEES®) und die radiologische Diagnostik mittels digitaler Fluoroskopie (Digital Fluoroscopic Swallowing Study DFSS, ehemals Videofluoroskopie VFSS).

Bei der endoskopischen Untersuchung wird ein flexibles Endoskop durch den Nasen-

gang in den Rachenbereich geführt, wo über die an der Endokopspitze befindliche Optik Bewegungsvorgänge auf einem Bildschirm sichtbar gemacht und aufgezeichnet werden können. Bei der digitalen Fluoroskopie bekommt der Patient ein Kontrastmittel (vornehmlich wasserlösliches, jodhaltiges KM oder andernfalls Barium) zu schlucken und wird dabei mit 25-30 Bildern pro Sekunde durchleuchtet und aufgezeichnet, sodass auch hierbei ein dynamischer Bewegungsablauf analysiert werden kann.

In beiden Untersuchungsverfahren können unterschiedliche Boluskonsistenzen (z. B. flüssig, breiig, fest) in unterschiedlichen Mengen getestet werden. In der FEES® ist zudem die Beurteilung der Speichelschluckeffizienz möglich.

Wenn eine Schluckstörung mit ihren Symptomen und zugrundeliegenden Bewegungsstörungen und / oder eine Sprechstörung diagnostiziert wurde, ist eine individuell angepasste logopädische Therapie indiziert.

Therapie

Die logopädische Therapie konzentriert sich auf drei Bereiche: Übungen, Kompensatorische Verfahren und adaptive Maßnahmen. Im Bereich der Übungen liegt der Schwerpunkt auf dem Erhalt der Funktionsfähigkeit und dem effektiven Gebrauch der (Rest-) Funktion. Die betroffene Muskulatur kann mit isometrischen Übungen in eher geringen Wiederholungsraten und unter Vermeidung von Erschöpfungszuständen gefördert werden. Wichtig ist daher, die Übungen spezifisch für die individuell betroffenen Muskelbereiche auszuwählen und nicht durch eine unspezifische Vielfalt an Übungen die Kraftressourcen aufzubrauchen.

Kompensatorisch können Kopfhaltungsänderungen und Schlucktechniken zum verbesserten und sicheren Schlucken genutzt werden. So könnte eine leichte Kopfneigung nach vorn ein vorzeitiges Abgleiten von Nahrung / Flüssigkeit vom Mundraum in den Rachen und damit ein mögliches Verschlucken vermeiden. Eine leichtere Öffnung des oberen Ösophagussphinkters kann durch die Kopfdrehung zur rechten oder linken Schulter bewirkt werden. Eine einfache Möglichkeit zu überprüfen, ob man Reste im Hals liegen hat, ist die Stimmprobe mit „aaa". Klingt die Stimme belegt, sollte man räuspern und ohne neue Nahrung nachschlucken. Auch aus den Möglichkeiten der Kompensation ist immer nur die zu wählen, die für den Patienten individuell geeignet ist. Die Wirksamkeit sollte durch die o. g. apparative Diagnostik überprüft werden.

Adaptiv kann man durch Anpassen der Konsistenzform von Nahrung und Flüssigkeit (bspw. Pürieren von Kost oder Andicken von Getränken) und durch Anpassen der Bolusgrößen (z. B. Essen mit TL anstelle EL) Essen und Trinken erleichtern. Die diätetischen Maßnahmen (Texturadaptationen) für Flüs-

sigkeiten und Nahrung werden inzwischen international einheitlich in IDDSI-Leveln ausgedrückt .

https://iddsi.org

Krümelige, faserige Kost, Kerne und Schalenkost sowie Mischkonsistenzen (z. B. Suppe mit Einlagen) sind eher zu vermeiden. Weiche und feuchte Speisen sind leichter zu kauen oder auch zu zerdrücken und zu schlucken. Zusätzlich können bestimmte Ess- und Trinkhilfen zum Einsatz kommen (als Beispiel sei das verordnungsfähige Sippa Trinkgefäß genannt, welches die übliche Kopfkippung nach hinten und somit ein vorzeitiges Abgleiten von Flüssigkeit in den Schlund vermeidet:

https://iuvas.de/sippa-home

Zusätzlich kann die Aufteilung der Mahlzeiten von 3 großen Portionen auf 5-6 kleinere über den Tag sinnvoll sein, um Ermüdungserscheinungen während des Essens zu vermeiden.

Vorteilhaft ist ebenso, wenn die Essenssituation möglichst wenig bis keine Ablenkung enthält. Konzentration auf Kauen, kontrolliertes Schlucken und gegebenenfalls die Einhaltung von Schlucktechniken oder Haltungsänderungen tragen zur Sicherheit beim Schlucken bei.

Bei Patienten mit Mangelernährung ist eine hochkalorische Ergänzungsnahrung zu empfehlen. Diese verordnungsfähige Flüssignahrung enthält alle wichtigen Vitamine und Spurenelemente (z. B. Fresubin®, Fa. Fresenius Kabi; Nutilis Complete® (ist bereits angedickt) oder Fortimel®, Fa. Nutricia; Resource®2.0 Fibre; Fa. Nestlé).

Sondenernährung und Operation

Bei zunehmender Schluckstörung kann die natürliche Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme mitunter nicht mehr ausreichen, um den Tagesbedarf zu decken. Dann kann kurzfristig parenteral (über einen Venenzugang) oder über eine via Nase in den Magen gelegte Sonde (Naso-Gastrale Sonde = NGS) zusätzlich ernährt werden. Eine längerfristige Sicherstellung der Ernährung erfolgt in der Regel via PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie). Diese wird im Rahmen einer Magenspiegelung angelegt: Ein dünner Schlauch wird durch die Bauchdecke in den Magen gezogen. Hierüber kann mit einer speziellen Sondenkost eine volle oder teilweise Ernährung erfolgen (je nachdem, wieviel Zufuhr neben einer vielleicht noch erhaltenen oralen Ernährung nötig ist).

Bei isolierten Störungen der Öffnung des oberen Speiseröhreneingangs kann eine Weitung (Bougierung) oder ggf. operative Spaltung (Myotomie) dieses Sphinkters in Erwägung gezogen werden.

Herzbeteiligungen bei Mitochondriopathien

Prof. Dr. med. Ali Yilmaz, Münster

Das menschliche Herz zählt zu denjenigen Organen, die einen hohen Energieverbrauch bzw. Stoffwechselumsatz aufweisen. Daher sind Herzbeteiligungen bei mitochondrialen Multisystem-Erkrankungen sehr häufig und können auch als Erstmanifestation der Erkrankung auftreten. Für bestimmte Formen von mitochondrialen Erkrankungen wurde in bisherigen Studien nicht nur ein rasches Fortschreiten der Herzbeteiligung registriert, sondern auch eine insgesamt höhere Krankheits- und Sterberate bei Patienten mit vorhandener Herzbeteiligung im Vergleich zu denjenigen ohne Herzerkrankung nachgewiesen. Insbesondere Kinder und Jugendliche mit Mitochondriopathien scheinen im Falle einer frühen Herzbeteiligung eine im Durchschnitt schlechtere Prognose aufzuweisen.

Unterschiedliche Formen von Herzbeteiligungen

Die Form und Schwere der Herzbeteiligung kann sehr unterschiedlich sein und ist abhängig von der zugrundeliegenden mitochondrialen Grunderkrankung. Auch wenn eine identische Genmutation in Einzelfällen zu sehr unterschiedlichen Herzerkrankungen führen kann (v. a. in Abhängigkeit vom sogenannten Heteroplasmiegrad), so haben sich doch einige charakteristische Muster herauskristallisiert:

- So werden z. B. dicke und dadurch steife Herzkammern mit gestörter Pumpfunktion häufig bei denjenigen Patienten beobachtet, die Mutationen aufweisen, die sich auf die Funktion der mitochondrialen tRNA auswirken (z. B. bei MELAS-Patienten). Ein verdickter Herzmuskel im Bereich der Herzkammern (v. a. der linken Herzkammer) wird als „hypertrophe Kardiomyopathie" (HCM) bezeichnet. Eine solche HCM-ähnliche Form der Herzbeteiligung wird bei mitochondrialen Erkrankungen am häufigsten beobachtet *(Hierzu: Abb. 1, folgende Seite).*
- Eine andere Form der Herzbeteiligung stellt die Herzvergrößerung im Bereich der Herzkammern dar, die wiederum mit einer Ausdünnung der Herzmuskelwand und einer eingeschränkten Pumpfunktion einhergehen kann und als „dilatative Kardiomyopathie" (DCM) bezeichnet wird. Eine solche DCM kann sowohl als Folge einer HCM-ähnlichen Erkrankung (z. B. bei MELAS-Patienten) als auch bei solchen Patienten auftreten, die anfangs „nur" Herzrhythmusstörungen aufwiesen *(z. B. KSS-Patienten, hierzu: Abb. 2, folgende Seite).*
- Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Blockierungen, die zu einem sehr langsamen Herzschlag führen) hingegen wurden gehäuft bei solchen Patienten beobachtet, die eine größere Deletion (einen fehlenden Genabschnitt) im Bereich der mitochondrialen DNA aufweisen (z. B. bei KSS-Patienten).

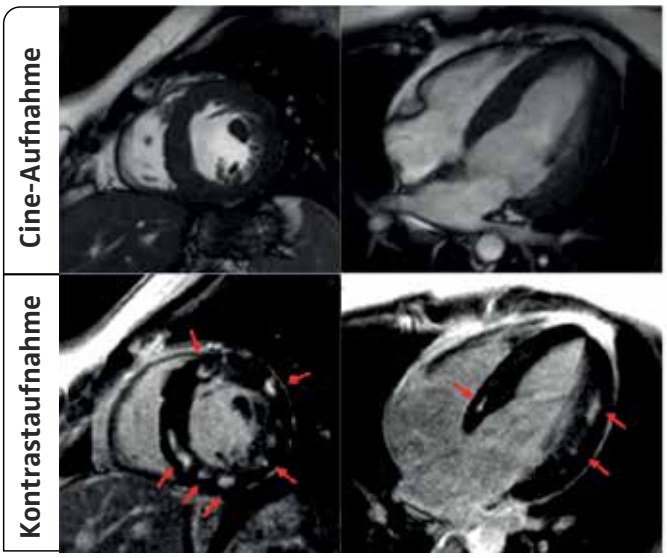


Abb. 1: Cine- und Kontrast-MRT-Aufnahmen eines Patienten mit MELAS-Erkrankung. Die roten Pfeile markieren die Herzmuskelbereiche mit Kontrastmittel-Anreicherungen, die wiederum einer Vernarbung entsprechen.

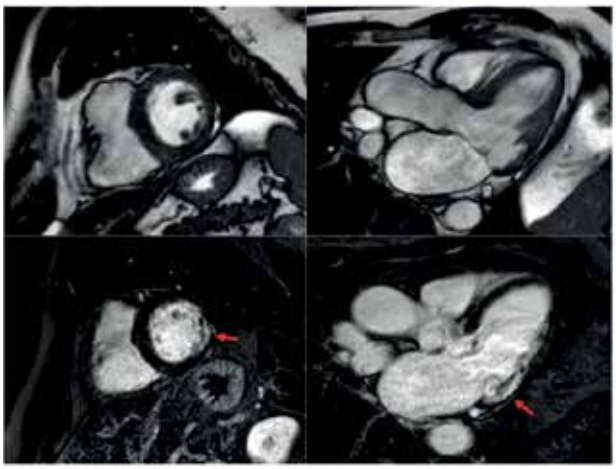


Abb. 2: Cine- und Kontrast-MRT-Aufnahmen eines Patienten mit KSS-Erkrankung. Die roten Pfeile markieren die Herzmuskelbereiche mit Kontrastmittel-Anreicherungen, die wiederum einer Vernarbung entsprechen.

Wie äußert sich eine Herzbeteiligung?

Eine vorhandene Herzbeteiligung bei Mitochondriopathie muss nicht zwangsläufig auch zu Beschwerden (Symptomen) führen: Eine Herzerkrankung kann jahrelang vorhanden sein (und auch fortschreiten), ohne dass der betroffene Patient etwas davon spürt. Häufig werden Symptome von den Patienten erst dann wahrgenommen, wenn die Herzerkrankung schon sehr weit fortgeschritten ist. Typische Symptome, die auf das Vorhandensein einer Herzerkrankung hinweisen können, sind u. a. Kurzatmigkeit, rasche Luftnot bei Anstrengungen, Engegefühl in der Brust, Herzrasen, Herzklopfen, Herzstolpern, wiederholtes Schwindelgefühl (auch in Ruhe auftretend) sowie dicke und schwere Beine (v. a. abends). Da jedoch diese Symptome fehlen können, sollten regelmäßige Herzuntersuchungen unabhängig davon durchgeführt werden.

Welche Diagnostik ist erforderlich?

Genaue Leitlinien dazu wann, und in welchen Abständen, welche Form von Herzuntersuchungen durchgeführt werden sollten, existieren bisher nicht. Eine erste Herzuntersuchung ist jedoch prinzipiell immer bei Diagnosestellung zu empfehlen und sollte neben einem Ruhe-EKG auch eine Ultraschall-Untersuchung des Herzens (Echokardiographie) und ggf. ein Langzeit-EKG umfassen.

Mit der Echokardiographie kann die Anatomie (Größe / Dicke) und Funktion des Herzens beurteilt werden. Das Langzeit-EKG kann helfen – häufig nicht wahrgenommene – Herzrhythmusstörungen zu erkennen. In den letzten Jahren hat sich auch die „kardiale Magnetresonanztomographie" (Herz-MRT) etabliert: Mit diesem Verfahren können feinste Veränderungen in der Struktur bzw. der Funktion des Herzens sehr genau erfasst werden. Zudem kann man jeden Abschnitt des Herzmuskels ohne Einschränkung beurteilen, was mit der Echokardiographie aufgrund des erforderlichen Schallfensters häufig nicht möglich ist. Somit sollte bei der Erstuntersuchung eines Patienten mit mitochondrialer Myopathie u. a. die Größe der einzelnen Herzkammern, die Dicke des Herzmuskels, der Zustand der Herzklappen, die Pumpfunktion der linken bzw. rechten Herzkammer, die Struktur des Herzmuskels als auch das Vorhandensein von Herzrhythmusstörungen möglichst exakt beurteilt werden.

Wenn der Erstbefund unauffällig ist und die zugrundeliegende Form der mitochondrialen Myopathie eher selten mit einer Herzbeteiligung assoziiert ist, sollten weitere Kontrolluntersuchungen des Herzens in einem Abstand von 3-5 Jahren eingeplant werden. Sollten jedoch entweder auffällige Befunde bei der Erstuntersuchung registriert werden und/oder es sich um eine Form der mitochondrialen Erkrankung mit relativ häufiger Herzbeteiligung handeln (z. B. MELAS, KSS oder CPEO), so sollten Verlaufsuntersuchungen in regelmäßigeren Abständen (nach Möglichkeit jährlich) erfolgen. In einer kürzlich publizierten, sehr großen, multizentrischen Studie (Wahbi et al, J Am Coll Cardiol 2022) wurde über einen mittleren Beobachtungs-Zeitraum von ca. sieben Jahren das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen bei insgesamt 600 Patienten mit Mitochondriopathie untersucht. Hierbei wurden die häufigsten kardiovaskulären Ereignisse im Sinne einer relevanten Herzschwäche bei Patienten mit

a) MELAS-Mutationen,
b) verzögerter Erregungsleitung auf Herzkammer-Ebene (Schenkel-Block) im Ruhe-EKG,
c) Verdickung der linken Herzkammer,
d) Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion auf < 50 % und e) Vorhandensein von dokumentierten ventrikulären Extraschlägen (VES) registriert.

Relevante Herzrhythmusstörungen hingegen wurden v. a. bei Patienten mit Verdacht auf

a) größeren Einzel-Deletionen,
b) verzögerter Erregungsleitung auf Herzkammer-Ebene (Schenkel-Block) im Ruhe-EKG und
c) Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion auf < 50 % festgestellt.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?

In den letzten Jahren hat zwar unser Verständnis hinsichtlich der genauen Mechanismen auf Molekül- bzw. Zell-Ebene, die zur Entstehung einer Herzerkrankung bei Mitochondriopathien führen, zugenommen. Leider sind jedoch die Möglichkeiten der „gezielten" Therapie von Herzerkrankungen bei diesen Patienten weiterhin begrenzt. So ist ein kurativer Therapieansatz, der die Erkrankung komplett beseitigt, leider weiterhin nicht verfügbar.

Hinsichtlich der Behandlung von Herzerkrankungen bei Patienten mit Mitochondriopathien gelten zwar prinzipiell die gleichen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie wie für sonstige Herzerkrankungen, aber in Abhängigkeit von der vorhandenen Form der Herzerkrankung sind gewisse Besonderheiten zu beachten: Im Falle einer belastungsabhängigen Kurzatmigkeit und Vorliegen einer eingeschränkten Pumpfunktion bei gleichzeitiger Vergrößerung der Herzkammern sollten ACE-Hemmer / AT2-Antagonisten (alternativ sog. ARNI wie das Entresto), ß-Blocker, SGLT2-Inhibitoren und Diuretika gemäß den aktuellen Empfehlungen zur Behandlung einer „Herzinsuffizienz" zur Anwendung kommen. Bei Vorliegen eines HCM-ähnlichen Krankheitsbildes (dicke und steife Herzkammern) ist insbesondere bei noch erhaltener Pumpfunktion ein erster Therapieversuch mit einem SGLT2-Inhibitor zu empfehlen; bei unzureichender Wirkung können dann auch noch ß-Blocker, Ca-Antagonisten vom Verapamil-Typ bzw. ACE-Hemmer, unter Berücksichtigung der individuellen Besonderheiten, eingesetzt werden.

Weder für ARNI (Entresto) noch für Digitalis-Präparate gibt es ausreichende bzw. belastbare Studien hinsichtlich des Einsatzes bei Patienten mit Mitochondriopathie. Insbesondere bei Vorliegen eines HCM-ähnlichen Krankheitsbildes (dicke und steife Herzkammern) kann der Einsatz von ARNI (Entresto) oder Digitalis-Präparaten sogar kontraproduktiv sein und die Hämodynamik des Herzens ungünstig beeinflussen. Daher sollte in solchen Fällen der Einsatz von diesen Präparaten nur unter sorgfältiger Abwägung und engmaschiger Kontrolle erfolgen.

Zu beachten ist zudem, dass das Auftreten von Vorhof-Flimmern oder -Flattern die Hämodynamik des Herzens sehr ungünstig beeinflussen und im Einzelfall auch innerhalb von wenigen Tagen zu einer deutlichen Verschlechterung der Herz-Kreislauf-Situation führen kann. Daher sollte auch bei Patienten mit Mitochondriopathie und Herzbeteiligung primär ein dauerhafter Sinusrhythmus angestrebt werden. Bei Vorliegen eines HCM-ähnlichen Krankheitsbildes (dicke und steife Herzkammern) ist die Bedeutung eines dauerhaften Sinusrhythmus noch wichtiger, so dass im Einzelfall auch invasive Verödungsmaßnahmen (z. B. Pulmonalvenenisolation, PVI) in Erwägung gezogen werden sollten.

Bei extrem dicken Herzkammern und / oder ausgedehnten Vernarbungen im Bereich des Herzmuskels und / oder dokumentierten Herzrhythmusstörungen, die von den Herzkammern ausgehen, muss die Notwendigkeit für den operativen Einsatz eines Defibrillators (ICD, internal cardioverter-defibrillator) evaluiert werden, da bei Vorliegen derartiger Befunde das Risiko für gefährliche Herzrhythmusstörungen prinzipiell steigt und ein Defibrillator einen prophylaktischen Schutz bieten kann.

Sollten Herzrhythmusstörungen im Sinne von AV-Blockierungen und / oder Schenkel-Blockierungen (Links- oder Rechts-Schenkelblock im EKG) auftreten, so muss bereits frühzeitig (schon ab einem AV-Block ersten Grades) die Notwendigkeit zur Implantation eines Schrittmachers diskutiert werden, da u. a. für KSS-Patienten in Einzelfällen ein rasches Fortschreiten einer „harmlosen" AV-Blockierung ersten Grades oder einer Schenkel-Blockierung zu einer „gefähr-lichen" AV-Blockierung dritten Grades beobachtet wurde. Leider sind die verfügbaren Studiendaten zur Notwendigkeit einer Schrittmacher- bzw. Defibrillator-Therapie für Patienten mit Mitochondriopathien äußerst limitiert. Die Empfehlung „für" oder „gegen" einen Schrittmacher- bzw. Defibrillator-Einsatz sollte nach Möglichkeit durch einen Kardiologen mit ausreichenden Kenntnissen auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen und der Schrittmacher-/ Defibrillator-Therapie getroffen werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine Therapieentscheidung „für" einen Schrittmacher bzw. Defibrillator in frühem Alter nicht nur mit dem Komplikationsrisiko bei der Erstimplantation und dem anschließend bestehenden Infektionsrisiko durch das Fremdmaterial im Körper assoziiert ist, sondern i.d.R. nach ca. 8-12 Jahren ein erneuter Eingriff erforderlich werden wird, wenn die Batterie des implantierten Geräts erschöpft ist. Insofern müssen die individuellen Befunde des Betroffenen genau erhoben und beurteilt und die aktuelle Studien- und Empfehlungslage berücksichtigt werden, bevor diesbezügliche Entscheidungen gefällt werden können.

Kontakt

Univ.-Prof. Dr. med. Ali Yilmaz
Professor für Kardiovaskuläre Bildgebung
Leiter der Sektion für Herzbildgebung
Leiter Herz-MRT-Zentrum
Department für Kardiologie und Angiologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1,
Gebäude A1, 48149 Münster
ali.yilmaz@ukmuenster.de

Physiotherapie und Rehabilitation bei mitochondrialen Myopathien

Dr. med. Carsten Schröter, Bad Sooden-Allendorf

Durch die verminderte oxidative Kapazität ist die Belastbarkeit von Patienten mit mitochondrialen Myopathien eingeschränkt. Das kann eine erhebliche Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung, beispielsweise bei Treppensteigen oder Radfahren, aber auch die Abnahme der Bereitschaft zu körperlicher Bewegung zur Folge haben. Hieraus kann ein Teufelskreis mit Dekonditionierung und weiterer Verminderung der oxidativen Kapazität und wiederum der körperlichen Belastbarkeit resultieren.

Aus diesem Grunde wurden Untersuchungen mit der Frage des Effekts und der Verträglichkeit von körperlichem Training durchgeführt. In einer Studie von T. Taivassalo und Koautoren aus dem Jahre 1996 war der belastungsabhängige Plasma-Laktat-Anstieg nach einem Trainingsprogramm um 50 Prozent geringer als vor dem Training. Die gleiche Arbeitsgruppe veröffentlichte im Jahre 2001 eine weitere Studie an zehn Patienten mit mitochondrialen Myopathien, bei der ein aerobes Trainingsprogramm physiologische (Sauerstoff-Aufnahme, arteriovenöse Sauerstoff-Differenz) und biochemische (Spektroskopie und Atmungskettenaktivität) Parameter des Muskelstoffwechsels um 20 bis 50 Prozent verbesserte, was den Wert der sportlichen Betätigung für die körperliche Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit unterstreicht.

Pilar Cejudo und Mitarbeiter aus Sevilla und Madrid führten bei 20 Patienten mit mitochondrialen Myopathien eine 2005 veröffentlichte Studie durch, bei der neben dem klassischen Training auf dem Ergometer-Fahrrad auch ein isotonisches Ausdauertraining für die Armmuskulatur durchgeführt wurde. Alle Patienten tolerierten das Programm gut. Muskelkraft und -ausdauer hatten sich signifikant um 30 bis 60 Prozent gebessert.

Tina D. Jeppesen und Mitarbeiter aus Kopenhagen stellten im Jahre 2006 eine Untersuchung vor, bei der sie ein aerobes Training bei zehn Männern und zehn Frauen mit definierten Defekten der mitochondrialen DNA durchführten. Das Trainingsprogramm wurde über 12 Wochen durchgeführt und umfasste 50 Trainingseinheiten von jeweils 30 Minuten auf dem Ergometer. Keine der untersuchten Personen hatten durch das Ergometertraining einen negativen Effekt berichtet. Dagegen berichteten von den 20 Patienten 8 über eine Verbesserung der zu bewältigenden Gehstrecke, 12 eine Verbesserung der Beinmuskelkraft, 17 eine Verbesserung der allgemeinen körperlichen Ausdauer. Die maximale Sauerstoffaufnahme besserte sich um 26 Prozent bei der Patientengruppe, bei der gesunden Kontrollgruppe signifikant geringer mit 17 Prozent. Die Plasma-CK-Spiegel waren bei drei Patienten vor dem Training erhöht, unter dem Training kam es bei keinem der untersuchten Patienten zu einem Anstieg der CK. Dreizehn der Patienten wurden anschließend für weitere 8 Wochen ohne jeg-

liches physisches Training nachbeobachtet. Bei ihnen gingen die erreichten Verbesserungen wieder auf den Ausgangswert zurück. Eine kontinuierliche Fortführung des Trainings ist also notwendig.

Michael Trenell und Koautoren einer australischen Arbeitsgruppe zeigten im Jahre 2006, dass bei Patienten mit mitochondrialen Myopathien durch ein zwölfwöchiges Ausdauer-Ergometer-Training die Masse der Oberschenkelmuskulatur um ca. 7 Prozent signifikant zunahm. Die innerhalb von 6 Minuten zu bewältigende Gehstrecke wurde durchschnittlich um 9,3 Prozent verbessert, die kardiorespiratorische funktionale Reserve und die Sauerstoffaufnahme nahmen ebenfalls zu. Die Patienten hatten während der ersten vier Wochen des Trainings eine vermehrte muskuläre Schwäche und allgemeine Erschöpfung angegeben, was sich aber im weiteren Verlauf zurückbildete.

Im Mausmodell konnten Tina Wenz und Mitarbeiter aus Miami in einer im Jahre 2009 veröffentlichten Studie zeigen, dass ein Ausdauertraining den Beginn der Symptomatik der mitochondrialen Myopathie verzögerte und eine Vermehrung von Mitochondrien sowie dem Energieträger ATP induzierte, was zu einer Verbesserung der Ausdauer führte.

Als besonders geeignet schilderten J. Schäfer und H. Reichmann in einer Übersicht aus dem Jahre 2001 leichte, wenig intensive Ausdauersportarten. Hier wurden Schwimmen, Wandern, Radfahren und Golf als Beispiele benannt. Eine moderate Belastung und häufige Pausen werden empfohlen, um einen ausreichenden Aufbau von ATP zu ermöglichen. Sportarten mit hohem Kraftaufwand, z. B. Gewichtheben, werden dagegen als ungeeignet angesehen.

Die Beteiligung anderer Organsysteme im Rahmen der mitochondrialen Erkrankung ist zu bedenken bei der Planung eines körperlichen Übungsprogramms. Das gilt z. B. für Ataxien bei Sportarten, die gute Gleichgewichtsfunktionen erfordern. Auch eine mögliche kardiale Mitbeteiligung ist zu berücksichtigen. Deshalb sollte vor der Aufnahme eines Trainingsprogramms eine ärztliche Untersuchung erfolgen. Dabei sollte auch besprochen werden, welches Training mit welcher Belastung sinnvoll und vertretbar ist. Vor Aufnahme einer sportlichen Aktivität sind ggfs. erforderlich:

- Neurologische Untersuchung
- Internistische (kardiologische) Untersuchung
- Plasma-CK und evtl. Laktat
- Elektrokardiographie (EKG)
- Echokardiographie
- Langzeit-EKG
- Ergometrie

Die individuelle Ausprägung und der bisherige Verlauf der Symptomatik sind als Grundlage der Einschätzung der Belastbarkeit ebenso wichtig wie der Gendefekt. Ist der Gendefekt beim einzelnen Patienten bekannt, kann konkreter eingeschätzt werden, welche Empfehlungen zum Training anhand der Studienlage für den einzelnen Patienten gegeben werden können. In allen Studien wurde das Training an die individuelle maximale Leitungsfähigkeit angepasst, in der Regel zwischen 60 und 70 Prozent der maximalen Leitungsfähigkeit.

Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte bei körperlicher Belastung unbedingt geachtet werden. Bei Infekten sollten sportliche Betätigungen eingestellt werden, um dem Risiko von Rhabdomyolysen vorzubeugen. Körperliche Überbelastungen sollten vermieden werden, da eine vermehrte Bildung von freien Radikalen und daraus resultierenden Zellschädigungen nicht auszuschließen sind. Auch sollten starke Hitze- bzw. Kälteeinwirkungen ebenso wie Aufenthalte in großen Höhen mit niedrigem Sauerstoffpartialdruck vermieden werden. In Bezug auf die Ernährung wird eine kalorienreiche Kost empfohlen, bestehend aus mehreren kleinen Mahlzeiten pro Tag.

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird ein regelmäßiges, leichtes aerobes Ausdauertraining unterhalb der Belastungsgrenze, z. B. 2- bis 3-mal pro Woche Fahrrad-Ergometrie neben moderatem Krafttraining und regelmäßiger angeleiteter Physiotherapie empfohlen. Für die ambulante Physiotherapie wird die Häufigkeit von mindestens 1- bis 2-mal pro Woche angegeben. Ggfs. sollte auch Ergotherapie erfolgen.

Physiotherapie steht im Mittelpunkt auch der Rehabilitation bei Patienten mit mitochondrialen Myopathien. Da im ambulanten Bereich wenige Therapeuten in der Behandlung neuromuskulärer, insbesondere mitochondrialer Erkrankungen versiert sind, sollte eine Behandlung in einer Rehabilitationsklinik erwogen werden, die in der Behandlung dieser Erkrankungsgruppe erfahren ist. Über die allgemeine Verbesserung der Belastbarkeit und Ausdauer hinaus steht in der Rehabilitation individuell auf den Betroffenen bezogen die Verbesserung der Alltagsfunktionen und der Alltagsbewältigung im Vordergrund. Es wird ein Eigenübungsprogramm für zuhause erarbeitet. Auch die Behandlung von Schmerzsyndromen sowie der Umgang mit der Erkrankung, die Krankheitsverarbeitung müssen Beachtung finden. Dabei erfolgt die Behandlung durch ein interdisziplinär arbeitendes Team von Ärzten, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden sowie Sozialarbeitern, Psychologen und Pflegepersonal. Wenn erforderlich erfolgt in der Rehabilitation auch die Versorgung mit Hilfsmitteln, die die Alltagsbewältigung erleichtern und die Teilhabe am sozialen Leben verbessern sollen.

Die Schmerztherapie wird in einem multimodalen Behandlungskonzept durchgeführt, welches neben der Physiotherapie und der physikalischen Therapie auch die psychologischen Gesichtspunkte beinhaltet, wie im speziellen Kapitel oben beschrieben.

Sozialmedizinische Gesichtspunkte werden beleuchtet, beispielsweise ob und wie die berufliche Tätigkeit weitergeführt werden kann oder die Beantragung einer (Teil-)Erwerbsminderungsrente notwendig wird. Die weitere Versorgung zuhause stellt ebenfalls ein wichtiges Thema dar. Hierzu dient auch der Austausch mit anderen ähnlich betroffenen Patienten. Zudem erfolgen bei Bedarf Beratungen hinsichtlich Leistungen nach dem Pflegegesetz oder dem Schwerbehindertengesetz, da sich hieraus ergebende Leistungen für die Alltagsbewältigung essentiell sein können.

Kostenträger für Rehabilitationsmaßnahmen ist in der Regel die Rentenversicherung, wenn der Betroffene noch im Berufsleben steht. Bei Patienten im Ruhestand übernimmt im Allgemeinen die Krankenkasse die Kosten einer Rehabilitationsmaßnahme.

Die individuelle Ausprägung und der bisherige Verlauf der Symptomatik sind als Grundlage der Einschätzung der Belastbarkeit ebenso wichtig wie der Gendefekt.

Langfristiger Heilmittelbedarf und besonderer Verordnungsbedarf

Vorstand der Mito-Gruppe Mitochondriale Erkrankungen in der DGM

Mitochondriale Myopathie in der Anlage 2 des Langfristigen Heilmittelbedarf und besonderer Verordnungsbedarf (BVB) bei Physio-, Ergo-, Logotherapie, Stimm-, Sprech-, Sprach- und Schlucktherapie

Auf Initiative der DGM hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Liste jener Erkrankungen ergänzt, bei denen er davon ausgeht, dass Patientinnen und Patienten langfristig Heilmittel brauchen. In die sogenannte Diagnoseliste für einen langfristigen Heilmittelbedarf wurden weitere neuromuskuläre Erkrankungen aufgenommen. Zum 1. Januar 2023 hat sich der Kreis der gesetzlich Versicherten erweitert, bei denen ein langfristiger Heilmittelbedarf von vornherein als genehmigt gilt. Heilmittel – beispielsweise Physio- und Ergotherapie – können dann wiederholt für jeweils 12 Wochen verordnet werden. Unnötige Arztbesuche und eine Unterbrechung der fortlaufend benötigten Heilmitteltherapie werden mit der Anerkennung des langfristigen Bedarfs vermieden. Konkret wurde unter anderem die Mitochondriale Myopathie – anderenorts nicht klassifiziert (G71.3) – mit aufgenommen.

Zusätzlich ist die Liste der Diagnosen mit einem besonderen Verordnungsbedarf nach § 106b Abs. 2 Satz 4 SGB V (BVB-Liste) mit Diagnosen aus dem Spektrum der Neuromuskulären Erkrankungen erweitert worden. Für die Patienten ist es nun sinnvoll, mit ihren ärztlichen und therapeutischen Behandlern ins Gespräch zu gehen und auf diese Erweiterungen hinzuweisen.

» **Mitochondriale Myopathie – anderenorts nicht klassifiziert (G71.3) – wurde in die Diagnoseliste für einen langfristigen Heilmittelbedarf aufgenommen.**

Anästhesie bei mitochondrialen Erkrankungen

Prof. Dr. med. Werner Klingler, Sigmaringen

Planung einer Operation / Narkose bei Mitochondriopathien

Die gute Vorbereitung der Operation und der Anästhesie im Team der verschiedenen Fachabteilungen ist entscheidend für den Erfolg der Intervention. Dem Anästhesisten müssen zur Vorbereitung alle Befunde vorliegen. Neben einer Beschreibung der körperlichen Belastbarkeit und Untersuchung des Allgemeinzustandes werden bei Mitochondriopathien aus anästhesiologischer Sicht auf ein Elektrokardiogramm (EKG) sowie ggf. auf eine Ultraschalluntersuchung des Herzens (Echokardiographie) und einen Lungenfunktionstest mit Blutgasanalyse Wert gelegt. Die Untersuchungsergebnisse ermöglichen dem Anästhesisten zusammen mit dem Patienten und den anderen beteiligten Fachdisziplinen das im Hinblick auf die Operation und den Zustand des Patienten am besten geeignete Narkoseverfahren zu wählen.

Im Vorgespräch mit dem Anästhesisten wird weiter festgelegt, welche Medikamente auch am Tag der Operation eingenommen werden und welche aufgrund von Wechselwirkungen mit Narkosemitteln weggelassen werden müssen. Eine medikamentöse Vorbereitung mit Beruhigungsmitteln wird bei Patienten mit Mitochondriopathien zurückhaltend verordnet, in der Regel aufgrund der nachteiligen Effekte auf die Atmung.

Bereits vorab sollte die postoperative Überwachung (d. h. der Aufenthaltsort nach der Operation) auf einer Intensivstation geklärt werden und regelhaft erfolgen, denn hier können eventuelle Komplikationen nach einer Operation rasch erkannt und behandelt werden. Die Nüchternheitsphase vor der Operation sollte so kurz wie möglich gehalten werden, ggf. werden Substrate wie Glucose und / oder Aminosäuren als Infusion verabreicht.

Vollnarkose oder Regionalanästhesie?

Ein wesentlicher Punkt beim Gespräch mit dem Anästhesisten ist die Abwägung zwischen Voll- und Teilnarkose. Die spezifischen und individuellen Vor- und Nachteile werden im Narkosevorbereitungsgespräch diskutiert. Die Art der Anästhesie hängt vom Patienten, den Voruntersuchungen sowie von der Art der Operation ab. In manchen Situationen (z. B. bei kleinen Kindern oder auch bei Bauchoperationen) ist nur eine Allgemeinanästhesie (Vollnarkose) möglich. Fast alle Anästhetika und auch Lokalanästhetika haben negative Effekte auf die mitochondriale Funktion und werden deshalb für jeden Patienten individuell dosiert.

Vorteile der Regionalanästhesie sind die Spontanatmung und die postoperative Analgesie. Mit anderen Worten bedetet dies, dass bei einer Teilnarkose die Gefahren der künstlichen Beatmung entfallen und dass nicht sofort nach der Operation die Gabe von ggf. mitochondrienschädigenden Schmerzmitteln notwendig ist, denn die

Schmerzausschaltung durch das örtliche Betäubungsmittel hält in der Regel einige Stunden an. Auf der anderen Seite kann in manchen Fällen durch Lokalanästhetika die Entstehung von epileptischen Krampfanfällen begünstigt werden. Gerade bei Patienten mit der Neigung zu Krampfanfällen (MELAS / MERRF) ist eine individuelle Risikoabwägung nötig.

Bei Allgemeinanästhesien wird der Patient mit einem Schlafmittel betäubt, die Muskelspannung wird herabgesetzt und eine künstliche Beatmung durchgeführt. Vorteile ergeben sich für alle Operationen, bei denen eine Muskellähmung notwendig ist (z. B. Bauchoperationen). Um die richtige Dosierung für die Muskelrelaxierung anzuwenden, wird das Ausmaß der Muskellähmung während der Narkose mit einem speziellen Gerät engmaschig kontrolliert. Bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen werden Allgemeinanästhesien sowohl mit Propofol (intravenöse Anästhesie) als auch mit volatilen Anästhetika (Narkosegase) komplikationslos durchgeführt. Sollten längerfristige Gaben von Propofol notwendig sein, erfolgt ein spezielles Monitoring des Energiestoffwechsels (siehe Abschnitt Intensivstation). Nach dem Erwachen aus der Narkose ist es bei Patienten mit Mitochondriopathien außerordentlich wichtig, dass Atemübungen durchgeführt werden um die Lungenfunktion aufrecht zu erhalten und der Gefahr einer Lungenentzündung vorzubeugen.

Besonderheiten der Narkoseführung bei Mitochondriopathien

Eingeschränkte Muskelkraft

Im Rahmen von Operationen und Narkosen kann es zur vorübergehenden Verschlechterung der Muskelkraft kommen. Durch die verminderte Muskelkraft und den gedämpften Atemantrieb kann es zur Entwicklung einer Minderbelüftung der Lungen kommen und die Gefahr einer Lungenentzündung entstehen. Sollten Medikamente zur Regulation der Muskelspannung unbedingt nötig sein, werden bei Patienten mit mitochondrialen Myopathien nur die sogenannten nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien eingesetzt. Atracurium und entsprechende Derivate haben hier Vorteile gegenüber Mivacurium, auf welches Patienten mit Mitochondriopathie sehr sensibel reagieren können. Succinylcholin als depolarisierendes Muskelrelaxans ist absolut kontraindiziert, denn es besteht die Gefahr eines Muskelzerfalls und von lebensbedrohlichen Elektrolytstörungen. Allerdings verzögern nicht nur Muskelrelaxanzien die Erholung der Muskelkraft, sondern auch Beruhigungsmittel und Kortikoide.

Nährstoffe, Elektrolyte und Wärmehaushalt

Patienten mit mitochondrialen Myopathien sind besonders empfindlich gegenüber Störungen des Zuckerstoffwechsels, der Elektrolyte und des Wärmehaushalts. Die

vorbestehend eingeschränkte mitochondriale Funktion kann weiter verschlechtert werden und den zellulären Energiemangel verschärfen. Bei mitochondrialen Myopathien kann die sogenannte autonome Regulation z.B. der Temperatur gestört sein. Zittern nach Operationen (sogenanntes „shivering") führt nicht nur zu einem erhöhten muskulären Energieverbrauch, sondern kann auch direkt den Muskel schädigen. Die bei Operationen häufig verwendeten Infusionslösungen enthalten zum Teil Laktat als Puffer. Es existieren Fallbeschreibungen von Patienten mit Mitochondriopathien, bei welchen solche Lösungen nicht zu erhöhten Serumlaktatwerten führten. Lösungen mit anderen Puffern (Azetate oder Maleate) sind bei Mitochondriopathien dennoch zu bevorzugen. Perioperativ wird der Laktatspiegel, der Zucker- und Elektrolythaushalt engmaschig kontrolliert und ggf. durch Gabe von Stoffwechselsubstraten wie Glucose, Aminosäuren oder Elektrolyten korrigiert.

Intensivstation

In der Regel werden die Patienten mit mitochondrialer Myopathie auf einer Intensivstation nachbetreut. Die Patienten werden meist wach vom Operationssaal übernommen, es wird ein entsprechendes Monitoring durchgeführt und eine individuelle Schmerztherapie eingeleitet. Besonders wichtig bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie ist intensive Atemgymnastik. Sollte eine dauerhafte Sedierung auf einer Intensivstation (landläufig als „künstliches Koma" bezeichnet) notwendig sein, richtet sich die Auswahl und Dosierung der Medikamente nach den Auswirkungen auf den mitochondrialen Stoffwechsel. Häufig werden verschiedene Medikamente kombiniert bzw. abwechselnd eingesetzt um den Energiestoffwechsel möglichst wenig zu belasten. Das Standardsedierungsmedikament Propofol hemmt die mitochondriale Phosphorylierung, das Enzym Carnitin-Palmitoyl-Transferase und auch direkt die β-Oxidation. Das Risiko zur Entwicklung eines sogenannten Propfol-Infusions-Syndroms ist bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie erhöht. Aus diesen Gründen wird dieses Medikament bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie auf Intensivstationen zurückhaltend und unter engmaschigen Laktatmonitoring eingesetzt.

Herzrhythmusstörungen

Bei der anästhesiologischen Voruntersuchung wird die Herzfunktion evaluiert, denn es geht bei den mitochondrialen Myopathien ein wesentliches, wenngleich auch sehr seltenes Narkoserisiko von der Entwicklung eines sogenannten totalen Atrio-Ventrikulären Blocks (AV-Block III°) aus. Für diesen Fall stehen im OP-Bereich und auf den Intensivstationen externe Herzschrittmacher zur Verfügung. Der Narkosearzt überwacht während der gesamten Operation das EKG des Patienten und kann bei Herzrhythmusstörungen sofort handeln.

Assoziation von Mitochondriopathien zu Maligner Hyperthermie

Unter Maligner Hyperthermie versteht man schwere Stoffwechselkrisen bei Allgemeinanästhesien, die durch eine übermäßige Kalziumfreisetzung im Skelettmuskel ver-ursacht wird. Klinische Symptome sind Kohlendioxidanstieg (Hyperkapnie), schwere Übersäuerung (metabolische Azidose), Muskelsteifigkeit, Herzrhythmusstörungen, Elektrolytstörungen und Temperaturanstieg (Hyperthermie). Ursächlich sind zum großen Teil Mutationen im Kalziumfreisetzungskanal des Skeletmuskels (sogenannter Ryanodinrezeptor Typ 1). Behandelt wird die Maligne Hyperthermie mit dem spezifischen Gegenmittel Dantrolen (Ryanodin-Rezeptor Inhibitor). Obwohl die Stoffwechselkrisen bei Mitochondriopathien eine andere Pathogenese haben, zeigen sich klinisch ähnliche Symptome. Daher werden solche Krisen auch als „MH-ähnlichen Episoden" bezeichnet. Der Einsatz von Dantrolen ist vor allem bei den Fällen erfolgsversprechend, wenn Mutationen im Gen für den Ryanodin-Rezeptor Typ 1 (z. B. bei klassischer Maligner Hyperthermie) vorliegen.

Checkliste mit den wichtigsten Fakten

- Gute Absprache zwischen Operateur und Anästhesist ist unabdingbar
- Alle Befunde zum Narkosevorbereitungsgespräch mitbringen
- Die Aufklärung über den Ablauf der Narkose reduziert Ängste und Stress
- Prämedikationsmedikamente vorsichtig dosieren oder weglassen
- Kein Succinylcholin
- Muskelrelaxanzien vorsichtig und nur mit neuromuskulärem Monitoring!
- Normothermie / Normoglykämie, ausgeglichener Wasser- / Elektrolythaushalt
- Postoperative Überwachung auf Intensivstation!

WICHTIG

Patienten sollten ihren Arzt und Anästhesisten vor einer OP unbedingt über diese Thematik informieren. Am besten überreichen Sie die Broschüre anlässlich der Narkosesprechstunde und besprechen die eventuellen Risiken.

Kontakt

Prof. Dr. med. Werner Klingler
SRH Krankenhaus Sigmaringen
Hohenzollernstr. 40
72488 Sigmaringen
werner.klingler@srh.de

Atmungsprobleme bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten

Prof. Dr. med. Matthias Boentert, Münster / Steinfurt

Mitochondriopathien bzw. mitochondriale Zytopathien können sowohl das periphere Nervensystem als auch die Skelettmuskulatur betreffen und hier jeweils zu Symptomen führen. Wie viele andere neuromuskuläre Erkrankungen (NME) auch kann sowohl eine mitochondrial bedingte Funktionsstörung der peripheren Nerven (Polyneuropathie) als auch eine mitochondriale Muskelkrankheit (Myopathie) zu einer fortschreitenden Schwäche der Atemmuskulatur führen. Hierzu zählt in erster Linie das Zwerchfell, welches den weitaus größten Teil der Atemarbeit übernimmt. Aber auch die Zwischenrippenmuskeln und die Atemhilfsmuskulatur im Bereich von Schultergürtel und Rumpf können betroffen sein. Gleiches gilt für die Rachenmuskeln, die zwar im engeren Sinn nicht zur Atemmuskulatur gezählt werden, deren wichtige Aufgabe aber darin besteht, den oberen Atemweg – vor allem im Schlaf – für die Atmung offen zu halten.

Atemmuskelschwäche

Eine Schwäche der Atemmuskulatur tritt nicht bei allen Personen mit einer Mitochondriopathie auf, ist aber umso wahrscheinlicher, je stärker jemand von der mitochondrialen Myopathie betroffen ist. Es ist davon auszugehen, dass sich aufgrund der für mitochondriale Erkrankungen typischen Störung des Energiestoffwechsels der Körperzellen eine Beteiligung der Atemmuskeln zuerst in einer Herabsetzung der Ausdauer bemerkbar macht, bevor eine spürbare Muskelschwäche in den Vordergrund tritt. Hauptsymptome einer Atemmuskel- und vor allem Zwerchfellschwäche sind Luftnot und Beklemmungsgefühle im Liegen oder im Wasser (Schwimmen, Baden), Kurzatmigkeit bei körperlicher Anstrengung, Rückgang der Ausdauer und allgemeinen Belastbarkeit. Die letztgenannten Symptome können häufig schon allein mit der Mitochondriopathie bzw. Myopathie selbst erklärt werden, so dass im Zweifel das Augenmerk gezielt auf die Funktion der Atemmuskulatur gerichtet werden sollte. Da sich eine Zwerchfellschwäche und ihre Folgen immer zuerst im Liegen bzw. im Schlaf bemerkbar machen, können auch im engeren Sinne schlafbezogene Beschwerden vorhanden sein wie z. B. morgendliche Kopfschmerzen und Benommenheit, Durchschlafstörungen, ein unerholsamer Nachtschlaf und Tagesschläfrigkeit. Auch hier gilt, dass Müdigkeit i. S. von Erschöpfung ein häufiges Begleitsymptom von NME darstellt, so dass die Gefahr besteht, die Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung nicht richtig zu erkennen und keine weiterführenden Untersuchungen zu veranlassen. Da zur Atemmuskulatur auch die Muskeln gehören, die wir für das kräftige Ausatmen und insbesondere Husten einsetzen, können auch eine Hustenschwäche, Probleme mit Sekreten in den Atemwegen und häufige Atemwegsinfekte mit einer Atemmuskelschwäche verbunden sein.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen umfassen einerseits die zu flache Atmung im Schlaf aufgrund einer Zwerchfellschwäche – einer **schlafbezogene Hypoventilation**, andererseits die **obstruktive Schlafapnoe**, bei der es im Schlaf wiederholt zu einem vorübergehenden Verschluss des oberen Atemwegs im Schlundbereich kommt (Abb. 1), so dass kurzzeitig keine Luft in die Lunge gelangen kann. Zudem haben Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen auch ein erhöhtes Risiko für die sogenannte **zentrale Schlafapnoe,** die dadurch gekennzeichnet ist, dass der vom Gehirn ausgehende zentrale Atemantrieb verringert ist oder vorübergehend ganz ausfällt.

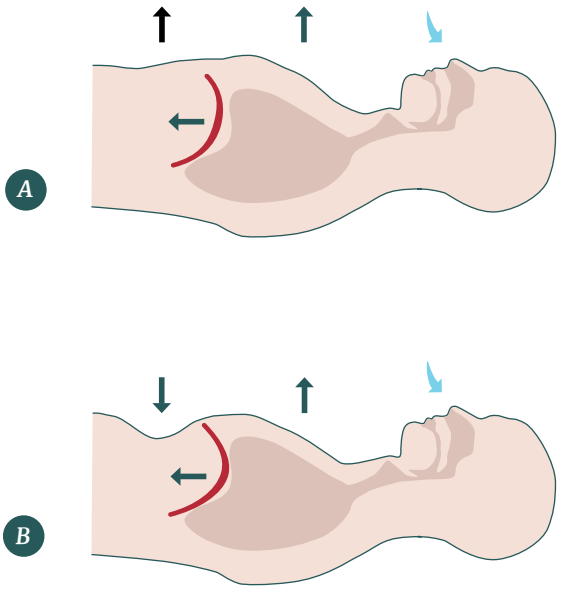
Die schlafbezogene Hypoventilation macht sich deshalb zuerst im Schlaf bemerkbar, weil dann der Atemantrieb ohnehin reduziert ist und zudem im Liegen der Anteil des Zwerchfells an der gesamten Atemarbeit noch viel größer ist als sonst. Dies kommt insbesondere im REM- bzw. Traumschlaf zum Tragen, wenn physiologischer Weise eine Tonusverringerung und Lähmung der gesamten Skelettmuskulatur eintritt – von der nur das Zwerchfell ausgespart ist. Mit fortschreitender Zwerchfellschwäche weitet sich die Hypoventilation auch auf andere Schlafstadien und schließlich auf die gesamte Nacht aus. Infolgedessen kommt es zu einem Anstieg des Kohlendioxid-(CO_2-)Gehalts im Blut, während die Sauerstoffsättigung noch normal sein kann. Der erhöhte CO_2-Spiegel ist ein starker Weckreiz, stört den Schlaf, verursacht die Kopfschmerzen am Morgen und macht müde. Eine reflektorisch raschere (aber nicht tiefere) Atmung im Schlaf kann den CO_2-Anstieg zeitweilig hinauszögern oder verringern, erhöht aber die muskuläre Atemarbeit und leistet damit einer weiteren Erschöpfung des ohnehin schon geschwächten Zwerchfells Vorschub.

Die obstruktive Schlafapnoe wird durch bekannte Risikofaktoren (Übergewicht, Alter, männliches Geschlecht, anatomische Besonderheiten im Rachenraum) begünstigt, tritt aber bei Patienten mit NME bekanntermaßen auch unabhängig hiervon gehäuft auf. Der Verschluss des Rachens im Bereich des Zungengrundes führt abhängig von seiner Dauer zum Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut und schließlich auch zum CO_2-Anstieg. Ein behandlungsbedürftiges obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) liegt vor, wenn die Zahl der Atempausen mehr als 5 pro Stunde beträgt und gleichzeitig schlafbezogene Symptome vorhanden sind. Entsprechend wird ein zentrales Schlafapnoe-Syndrom (ZSAS) diagnostiziert, wenn die Zahl der zentralen Atempausen 5 pro Stunde übersteigt und passende Beschwerden berichtet werden. Nicht nur theoretisch kann es vorkommen, dass bei einer Person mit Mitochondriopathie im Schlaflabor „double trouble" (OSAS in Kombination mit ZSAS oder Hypoventilation) zutage tritt, und manchmal sind sogar alle drei Formen schlafbezogener Atmungsstörungen nebeneinander anzu-

treffen. Eine schlafbezogene Atmungsstörung und die gesteigerte Tagesschläfrigkeit können weitreichende körperliche, psychische und soziale Folgen haben. Für die obstruktive Schlafapnoe ist z. B. bekannt, dass sie ab einem bestimmten Ausmaß einen eigenständigen Risikofaktor für verschiedene Herz-Kreislauf-und Gefäßerkrankungen wie z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall darstellt. Chronische Schläfrigkeit kann zu erheblichen psychischen Symptomen führen, einer Depression Vorschub leisten, schwere Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen verursachen und sowohl die Fahreignung als auch die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen. Schließlich tragen die Folgen von Atmungsstörungen im Schlaf häufig zur Verstärkung der Symptome bei, unter denen Menschen mit NME ohnehin zu leiden haben: Fatigue / Erschöpfung, Leistungsminderung und Teihabebeschränkung.

Diagnostik

Die erforderliche Diagnostik umfasst zum einen das Arztgespräch mit gezielten Fragen nach den o. g. Symptomen. Zum anderen kann die Kraft des Zwerchfells auf verschiedene Weise z. T. recht einfach bestimmt werden. Eine raschere Atemfrequenz in Ruhe oder in flacher Rückenlage kann z. B. schon für eine höhergradige Atemmuskelschwäche sprechen. Besonders auffällig ist bei fortgeschrittener Zwerchfelllähmung die sogenannte paradoxe Atmung (s. Abbildung). Als einfache Tests können ferner



In flacher Rückenlage kann eine fortgeschrittene Zwerchfellschwäche zur paradoxen Atmung führen.

A *Bei Gesunden tritt das Zwerchfell bei der Einatmung nach unten und schiebt den Inhalt der Bauchhöhle zusammen, so dass die Bauchwand passiv nach oben ausweicht.*

B *Ist das Zwerchfell deutlich geschwächt, verlagert es sich bei der Einatmung nicht mehr aktiv nach unten, sondern wird passiv nach oben gezogen, wenn sich der Brustkorb durch den Einsatz anderer Einatmungsmuskeln weitet. Als Folge wird die Bauchhöhle größer und die Bauchdecke senkt sich.*

die Vitalkapazität (VK) und der Hustenspitzenstoß bestimmt werden. Die VK ist das Luftvolumen, dass nach tiefer Einatmung maximal ausgeatmet werden kann, und stellt ein indirektes Maß für die Zwerchfellkraft dar. Gleiches gilt für den Hustenspitzenstoß. Genauer sind in der Regel der maximale Einatem- und Ausatemdruck. Bei allen Messungen sollte eine Nasenklammer verwendet werden, um das Entweichen von Luft über die Nase zu verhindern. Bei Personen mit einer Mundschlussschwäche kann alternativ der maximale Inspirationsdruck bzw. -sog beim kräftigen Einatmen durch die Nase gemessen werden.

Die Messung von Lungenfunktion und Atemmuskelkraft hat in erster Linie zum Ziel herauszufinden, bei wem eine weiterführende Untersuchung in einem geeigneten Schlaflabor durchgeführt werden sollte. Diese ist dann erforderlich, wenn Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung vorliegen und / oder die genannten Messungen auffällig niedrige Werte liefern. Untersuchungsstandard ist in allen Schlaflaboren die sogenannte kardiorespiratorische Polygraphie („Apnoe-Screening") oder die Polysomnographie; letztere ist die umfangreichste und aussagekräftigste Untersuchung, die auch Informationen über Schlafdauer und Schlafstadienverteilung liefert, zur Beurteilung der Atmung im Schlaf aber nicht immer notwendig ist. In allen Schlaflaboren kann zuverlässig festgestellt werden, ob eine behandlungsbedürftige obstruktive oder zentrale Schlafapnoe vorliegt. Zur Klärung der Frage nach einer schlafbezogenen Hypoventilation ist es aber unerlässlich, die Diagnostik um eine zuverlässige Messung des CO_2-Gehalts im Blut zu ergänzen (z. B. transkutane CO_2-Messung oder nächtliche Blutgasanalysen), die von den allermeisten Schlaflaboren nicht vorgehalten werden. Ein Schlaflabor, in dem CO_2 in der Nacht nicht gemessen werden kann, ist darum für Patienten mit NME nicht das richtige. Dies sollte im Vorfeld einer entsprechenden Untersuchung unbedingt beachtet werden. Neben der geringen und alles andere als flächendeckenden Zahl an geeigneten Schlaflaboren besteht für Menschen mit NME noch ein anderes Versorgungsproblem: Die oben beschriebene Untersuchung der Atemmuskelkraft, die letztlich ja die „Eintrittskarte" ins Schlaflabor darstellt, ist von niedergelassenen Neurologen nicht mit den Krankenkassen abrechenbar und wird darum in aller Regel in den Praxen auch nicht durchgeführt.

Neben der Aufmerksamkeit, die man als Betroffener für dieses Thema haben kann (z. B. nachdem man diesen Artikel gelesen hat), spielt es darum eine wichtige Rolle, dass bei entsprechendem Anfangsverdacht niederschwellig eine Vorstellung beim Lungenfacharzt oder in einem neuromuskulär spezialisierten neurologischen Zentrum in die Wege geleitet wird.

Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung einer schlafbezogenen Atmungsstörung richtet sich nach der genauen im Schlaflabor gestellten Diagnose. Für die obstruktive Schlafapnoe ist, wenn keine relevante Zwerchfellschwäche vorliegt, die nächtliche Druckunterstützung über eine Nasen- oder Mund-Nasen-Maske die Therapie der ersten Wahl (continous positive airway pressure, CPAP). CPAP ist keine Beatmungsform, sondern ein Verfahren, bei dem durch einen leichten Luftdruck der obere Atemweg offengehalten wird, so dass die Eigenatmung ohne Hindernis stattfinden kann. Liegt eine behandlungsbedürftige Zwerchfellschwäche oder eine zentrale Schlafapnoe vor, ist eine nächtliche nicht-invasive Beatmungstherapie (non-invasive vetilation, NIV) erforderlich, die ebenfalls über eine Maske erfolgt. Hierbei werden mittels höherer Therapiedrücke und einer vorgegebenen Atemfrequenz die Atemzüge des Patienten unterstützt oder ggf. vollständig vom Beatmungsgerät ersetzt. Ziel ist es, das Zwerchfell in der Nacht zu entlasten, Atempausen zu verhindern und den Gehalt des Blutes an Sauerstoff und CO_2 zu normalisieren.

Die CPAP-Therapie oder eine NIV sollten langfristig und in jeder Nacht eingesetzt werden. Für viele neuromuskuläre Krankheitsbilder wurde gezeigt, dass sich durch die nicht-invasive Beatmung der Schlaf, das Befinden am Tag, die Lebensqualität und bei bestimmten Erkrankungen auch die Lebenserwartung deutlich verbessern lassen. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Schlaflabor sind erforderlich, um zu prüfen, ob die Einstellungen des Therapiegerätes im Verlauf angepasst werden müssen. Die Fähigkeit von Betroffenen, eine Maskenbeatmung auch regelmäßig einzusetzen, ist von individuellen Faktoren abhängig, hat aber auch sehr viel damit zu tun, wie der Therapieeinstieg gelungen ist, wie gut die Maske passt und wie verbindlich Nachsorge stattfindet. Auch an diesen Punkten ist medizinische Behandlungsqualität ablesbar. Eine wichtige Rolle spielen hier sogenannte Provider-Firmen, die auch langfristig Menschen mit CPAP oder Heimbeatmung unterstützen.

Bei allen Patienten mit NME, die aufgrund einer Atemmuskelschwäche nachts und / oder tagsüber eine Beatmung benötigen, muss daran gedacht werden, dass meist gleichzeitig auch eine Hustenschwäche vorliegt und angemessen behandelt werden sollte. Fällt der eigene Husten als Selbstreinigungsmechanismus der Lunge aus oder ist er abgeschwächt, besteht ein erhöhtes Risiko für Atemwegsinfekte. Insbesondere für Patienten, die zusätzlich Schluckstörungen haben, kann die Hustenschwäche ein lebensbedrohliches Problem darstellen. Darum sollte eine regelmäßige Unterstützung des Hustens mittels physiotherapeutischer Maßnahmen („manuell assistiertes Husten“) oder, bei höhergradiger Hustenschwäche, mit Hilfe spezieller Geräte (mechanische Insufflatoren / Exsufflatoren)

zeitgleich mit der Beatmungstherapie in die Wege geleitet werden.

Schließlich ist PatientInnen mit mitochondrialer Myopathie oder anderen NME generell zu empfehlen, dass sie sich im Fall einer nachgewiesenen Atemmuskelschwäche gegen die saisonale Grippe (Influenzavirus, 1-mal jährlich), gegen das Coronavirus und gegen Pneumokokken (bei Erwachsenen alle 6 Jahre) impfen lassen.

Fazit

Alle schlafbezogenen Atmungsstörungen und auch die Konsequenzen und Risiken einer chronischen Atemmuskelschwäche sind grundsätzlich behandelbar, so dass die damit verbundenen Symptome gelindert und wichtige Komplikationsrisiken reduziert werden können. Dies ist umso wichtiger, da Mitochondriopathien ebenso wie die meisten anderen genetisch bedingten NME bisher nicht ursächlich therapiert werden können.

Einer qualifizierten symptomatischen Behandlung kommt daher große Bedeutung zu. Betroffene müssen niederschwellig einer geeigneten Diagnostik und Therapie zugeführt werden, damit die Einschränkung von Lebensqualität und Teilhabefähigkeit, die mit den genannten Beschwerden oft einher geht, durch eine zielgerichtete Therapie so gut wie möglich in Grenzen gehalten werden kann.

Kontakt

Prof. Dr. med. Matthias Boentert
Facharzt für Neurologie, Schlafmedizin, Palliativmedizin
Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie,
Universitätsklinikum Münster,
Albert-Schweitzer-Campus 1,
48149 Münster
Klinik für Innere Medizin,
Bereich Neurologie,
UKM-Marienhospital Steinfurt,
Mauritiusstr. 5, 48565 Steinfurt
matthias.boentert@ukmuenster.de

Fehldiagnosen

Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, München

Es ist sicherlich eine positive Entwicklung, dass den mitochondrialen Erkrankungen immer mehr Aufmerksamkeit zuteil wird. Leider ist der Begriff der „mitochondrialen Medizin" aber nicht geschützt, und wird gelegentlich von Anbietern im Gesundheitswesen benutzt, die nicht nach den Grundsätzen wissenschaftlich begründeter Diagnostik und Therapie verfahren.

Es sei an dieser Stelle daher darauf hingewiesen, dass die Diagnose und Therapie einer mitochondrialen Erkrankung von Erfahrenen Experten durchgeführt werden sollte, wie sie zum Beispiel deutschlandweit im mitoNET organisiert sind.

Zu warnen ist hingegen vor der unkritischen Diagnosestellung einer mitochondrialen Erkrankung durch einzelne Labortests sowie vor der häufig kommerziell motivierten Verschreibung von Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln.

Es kommt nicht selten vor, dass eine depressive oder psychosomatische Erkrankung wegen Symptomen wie Erschöpfung fälschlicherweise als mitochondriale Erkrankung eingeordnet wird. Neben den Kosten, die im Allgemeinen vom Patienten selbst getragen werden müssen, führt dies auch dazu, dass eine eigentlich wirksame antidepressive Therapie unterbleibt.

Diagnose und Therapie einer mitochondrialen Erkrankung sollten von erfahrenen Experten durchgeführt werden

Das Deutsche Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)

Dr. med. Boriana Büchner, München
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, München

Das mitoNET wurde von Februar 2009 bis Januar 2015, sowie vom Mai 2019 bis April 2023 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als eines von bundesweit im Lauf der Jahre 39 Netzwerken zu seltenen Erkrankungen gefördert. Kliniker und Grundlagenwissenschaftler mit besonderer Expertise auf dem Gebiet der mitochondrialen Medizin haben sich zu einem Verbund zusammengeschlossen mit dem gemeinsamen Ziel, eine Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen zu erreichen. Weitere Ziele sind auch die Verbesserung der Aufmerksamkeit von Öffentlichkeit und Expertenkreisen für diese in der Regel wenig bekannten Krankheitsbilder, die Förderung der Zusammenarbeit zwischen Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern zur Verstärkung von Synergie-Effekten, sowie die Organisation von interdisziplinären Aktivitäten und Austauschprogrammen. Auch nach Ablauf der öffentlichen Förderung führt das klinische Netzwerk seine Arbeit fort.

Horizontales klinisches Netzwerk, Patientenregister und -biobank

Eine zentrale und entscheidende Rolle für das Verbundprojekt spielt das horizontale klinische Netzwerk. Derzeit sind sechs neurologische sowie neun pädiatrische Kliniken mit besonderer Expertise in mitochondrialer Medizin im Netzwerk aktiv. Sie sind zuständig für die Rekrutierung und Betreuung betroffener Patienten, Erfassung der klinischen Daten und deren Speicherung in der dafür vorgesehenen zentralen webbasierten Register-Datenbank (mitoREGISTRY). In dieses klinische Register können Patienten mit gesicherter mitochondrialer Erkrankung oder dringendem Verdacht eingeschlossen werden, beruhend auf klinischer, morphologischer, biochemischer oder molekulargenetischer Evidenz. Die betroffenen Patienten stellen sich regelmäßig (i. A. im Jahresabstand) vor, wobei der Abstand der Folgeuntersuchungen im Einzelfall je nach Ausmaß und Schweregrad der Erkrankung angepasst werden kann. Mittels standardisierter und validierter Fragebögen werden relevante klinische Untersuchungsbefunde und Angaben zur Lebensqualität erfasst. Der Arzt erhebt zusätzlich auch andere wichtige Informationen wie z. B. eine ausführliche Krankengeschichte, Familienanamnese sowie Ergebnisse von bildgebenden, Labor- oder anderen Untersuchungen.

Bei jedem Besuch findet – die Einwilligung des Patienten vorausgesetzt – eine Blut- sowie Urinentnahme zur Sammlung und Bereitstellung von wertvollem biologischem Material statt. Auch Kontrollpersonen (Lebenspartner, nicht betroffene Verwandte) haben die Möglichkeit, freiwillig Blut und Urin für das Projekt zu spenden. Die Bioproben werden in der dafür vorgesehenen Biobank mitoSAMPLE aufbewahrt. Zudem können die Patienten entscheiden, ob sie mit der Freigabe von zu diagnostischen Zwecken gewonnenen Myoblasten, Fibroblasten oder anderen Geweben

für das Forschungsprojekt einverstanden sind, welche dann ebenfalls in der Biobank gespeichert werden können. In Kombination mit dem zentralen klinischen Register schafft diese umfassende Sammlung von Blut- und Gewebeproben die Voraussetzung für Studien mit ausreichenden Probenzahlen, wie sie sowohl in der Grundlagenforschung als auch für klinische Studien benötigt werden. Sie ermöglicht Untersuchungen auf der DNA-, RNA-, Protein- und Metaboliten-Ebene.

Sowohl die Registedaten als auch die Bioproben (allein oder in Verbindung mit den klinischen Daten) können Wissenschaftlern innerhalb oder außerhalb des Netzwerks auf Anfrage zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt werden. Inzwischen hat das mitoNET einige solche Anfragen erhalten, u. a. mit dem Ziel, Teilmengen der klinischen Registerdaten (z.T. samt zugehörigen Bioproben-Daten) zu analysieren und so den Verlauf einzelner mitochondrialer Erkrankungen zu definieren.

Die Erfassung der klinischen Verlaufsdaten durch die regelmäßigen jährlichen Kontrolluntersuchungen wird zudem wertvolle Erkenntnisse zum natürlichen Verlauf der mitochondrialen Erkrankungen liefern. Diese Daten sind für die Planung zukünftiger Therapiestudien von hoher Relevanz und tragen kontinuierlich zum steigenden Interesse pharmazeutischer Unternehmen, klinische Studien zu planen und durchzuführen, bei. Die zentrale Registrierung der Patienten im mitoREGISTRY wurde in den letzten Jahren zunehmend zu einer der wichtigsten Planungshilfen bei der Durchführung therapeutischer Studien und hat die sogenannte „trial readiness" maßgeblich erhöht. Durch den mitoREGISTRY-Eintrag konnten entsprechende Einschlusskriterien für Medikamentenstudien bereits im Vorfeld gezielt überprüft und ausgewählte Patienten rasch rekrutiert werden. Die im Register gemeldeten Patienten konnten dadurch von etwaigen neuen Therapiemöglichkeiten schneller profitieren, darunter Studien, die zur europaweiten Zulassung von Idebenone im Jahr 2015 als erstem Medikament bei einer mitochondrialen Erkrankung geführt haben, erste Gen-Therapie-Studien, sowie neue aktuell noch laufende Medikamentenstudien.

Bei Patienten mit noch ungesicherter Verdachtsdiagnose kann durch den Einsatz von innovativen diagnostischen Methoden im Rahmen von mitoNET die Diagnosefindung beschleunigt werden, z. B. durch Exom- oder Genom-Sequenzierung.

Eine Übersicht über die häufigsten Diagnosen im mitoNET zeigt Abbildung 1. Mit Stand November 2023 liegen im Register Daten von über 2000 Patienten mit gesicherter mitochondrialer Erkrankung oder hochgradigem Verdacht vor. Bei 42% der Patienten liegt mind. ein Datensatz mit Verlaufsdaten vor, 26% der Patienten haben mind. zwei Verlaufsdatensätze. In mitoSAMPLE sind bereits über 3000 Bioproben von Patienten

sowie Kontrollen gespeichert. Im Rahmen des EU-geförderten E-Rare Projektes GENOMIT wurde seit dem Jahr 2017 kontinuierlich an der Harmonisierung des mitoNET mit anderen bestehenden internationalen Registern für mitochondriale Erkrankungen mit dem Ziel gearbeitet, ein globales internationales Register zu implementieren. Im Jahr 2021 konnte schließlich eine neue gemeinsame internationale Registerplattform online geschaltet werden, bei der sich sowohl das deutsche mitoNET, als auch das Italienische Mitocon mit weiteren 12 Zentren angeschlossen haben. Die Ausweitung auf weitere Länder ist geplant (u. a. Spanien, Frankreich, Japan, UK, USA). *(s. Abb.)*

mitoNET-Forschungsprojekte

Auf wissenschaftlicher Ebene wurden im Rahmen von mitoNET seit 2009 viele Projekte gefördert. In der aktuell letzten Förderperiode haben vier von diesen Forschungsprojekten auf eine Verbesserung der diagnostischen Mittel durch Etablierung neuer Methoden gezielt, ein Teilprojekt hat den Nutzen von tragbaren Aktivitätsmonitoren als mögliche neue Endpunkte evaluiert und ist das erste mitochondriale eHealth-Projekt. Im Folgenden werden nur die Überschriften der Projekte und die Projektleiter genannt, Einzelheiten können unter **www.mitonet.org** nachgelesen werden.

www.mitonet.org

mitoPROT

Entwicklung einfacher und hoch sensitiver Verfahren zur Quantifizierung der fünf Atmungskettenkomplexe in Patientenproben, sowie Screening der Patientinnen des Konsortiums mittels des neuen Protokolls. Projektleitung: Ilka Wittig; Universität Frankfurt, Molekulare Bioenergetik

mitoMETABO

Effizientere Diagnose und Behandlung von Patienten mit Erkrankungen der Mitochondrien durch die Entwicklung molekularer Signaturen. Projektleitung: Holger Prokisch, Gabi Kastenmüller; Technische Universität München und HelmholtzZentrum, Neuherberg

mitoVALID

Entwicklung einer Plattform zur Charakterisierung und Validierung von genetischen Varianten unklarer Signifikanz (VUS) Projektleitung: Holger Prokisch; Technische Universität München, Institut für Humangenetik

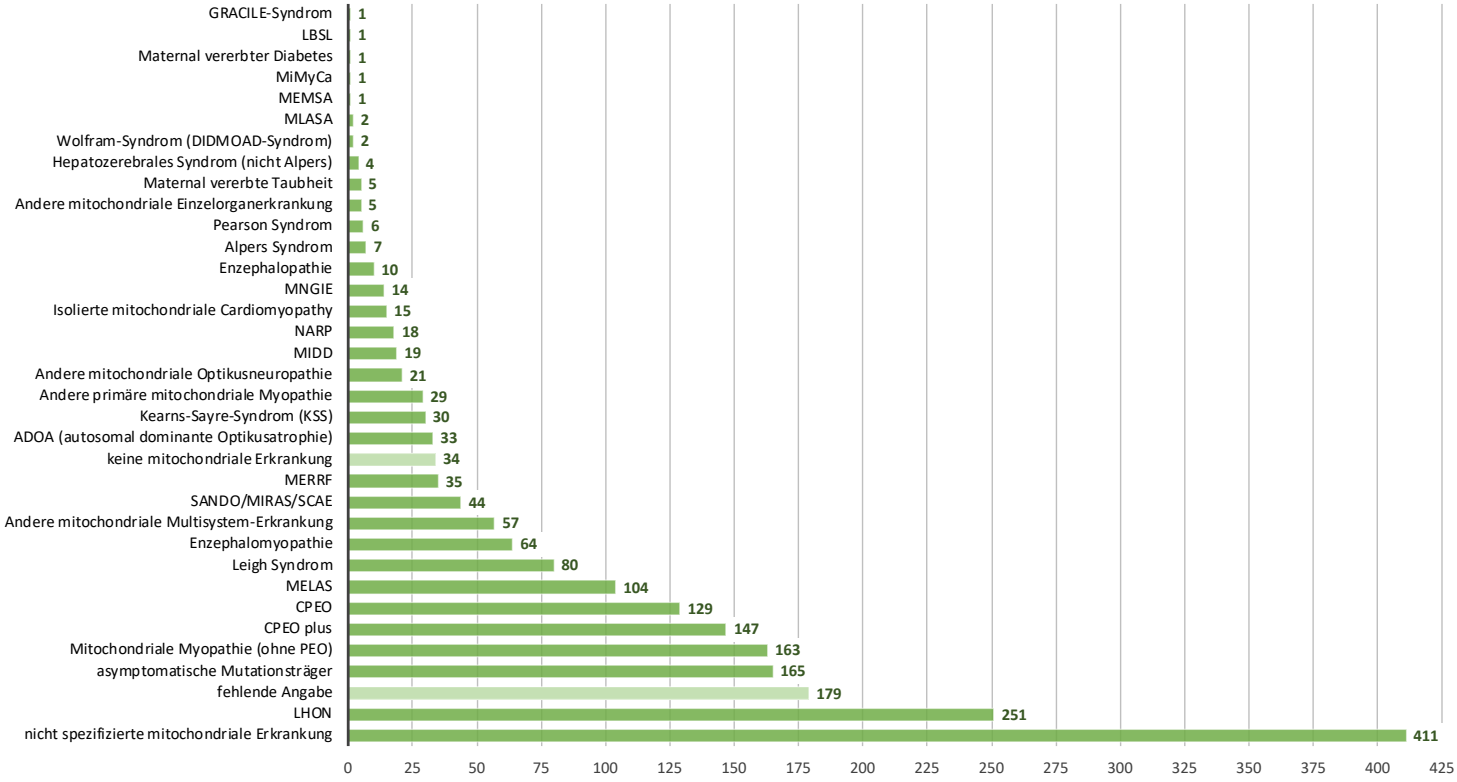
mitoGENE

Vorhalten innovativer und neuester Technologie zur molekularen Diagnostik mitochondrialer Erkrankungen. Projektleitung: Holger Prokisch; Technische Universität München, Institut für Humangenetik

mitoWEAR

Patienten-Langzeitüberwachung mit tragbaren Geräten. Projektleitung: Lars Steinmetz; European Molecular Biology Laboratory (EMBL), Heidelberg

Diagnosen mitoREGISTRY, n= 2088



Fazit / Ausblick

Das mitoNET mit dem horizontalen klinischen Experten-Netzwerk, dem internationalen Patientenregister, den Biobanken und all seinen wissenschaftlichen Teilprojekten soll in erster Linie den Patienten zu Gute kommen, die durch verbesserte Diagnostik schneller und direkter zu einer diagnostischen Einordnung ihrer Symptome gelangen und längerfristig von neuen Therapieverfahren profitieren werden. Für die behandelnden Ärzte werden sich neue Erkenntnisse zu Pathogenese, Klinik und Therapie ergeben, die dann in die bestehenden Leitlinien einfließen und dadurch die medizinische Versorgung der Patienten optimieren werden. Interesse an diesem Verbundprojekt besteht auch von Seiten der pharmazeutischen Industrie, da große, gut charakterisierte Patientenkollektive für randomisierte kontrollierte Therapiestudien essentiell sind. Durch die Beteiligung an der internationalen GENOMIT- Initiative kooperiert das mitoNET bereits mit vergleichbaren wissenschaftlichen Netzwerken zu mitochondrialen Erkrankungen auf aller Welt und strebt eine noch intensivere Vernetzung der klinisch und grundlagenwissenschaftlich tätigen Mitglieder an, sowie eine Kooperation mit weiteren Ländern auf internationaler Ebene. Das mitoNET leistet dadurch bereits jetzt einen wertvollen Beitrag zur verbesserten Versorgung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen. Eine weitere positive Entwicklung in diesem Sinne ist für die nächsten Jahre zu erwarten.

Kontaktadresse für das mitoNET

Dr. med. Boriana Büchner
(Chief Operating Manager)
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock
(Koordinator)
Friedrich-Baur-Institut an der
Neurologischen Klinik
Klinikum der Universität
München-Innenstadt
Ziemssenstraße 1 a, 80336 München
T 089 4400 57421, F 089 4400 57402
boriana.buechner@med.uni-muenchen.de
www.baur-institut.de
www.mitonet.org

GENOMIT und IMP

Mariella Oster, Vorstand Mito-Gruppe
Mitochondriale Erkrankungen in der DGM

GENOMIT

Mitochondriale Erkrankungen bilden die häufigste Gruppe der vererbbaren Stoffwechselkrankheiten. Die letzten Jahre konnten einen enormen Fortschritt in Bezug auf die Erkenntnisse über Pathophysiologie, den natürlichen Verlauf und neue Behandlungsmöglichkeiten für Mito-Erkrankungen verzeichnen. Dazu hat auch die Forschung des GENOMIT-Konsortiums beigetragen, das vom European Joint Programme on rare diseases (Europäisches Programm für seltene Erkrankungen) finanziert wird. GENOMIT ist ein Verbund von 14 internationalen Forschungsgruppen, die eng mit Mito-Patientenorganisationen zusammenarbeiten, um die Diagnosestellung und Versorgung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen zu verbessern. In früheren Förderperioden hat GENOMIT eine globale Registerinitiative gebildet, die die nationalen klinischen Patientenregister von Deutschland/Österreich/Schweiz (mitoNET), Italien (Mitocon), Großbritannien und den USA sowie das nationale Zentrum in Paris umfasst, um Daten von Patienten mit Mito-Erkrankungen zu sammeln und eine standardisierte Phänotypisierung durchführbar zu machen. Das klinische Register ermöglicht die Erhebung von Daten über den natürlichen Krankheitsverlauf, trägt zur Entwicklung von Methoden zur Identifizierung neuer Krankheitsgene bei, fördert die Etablierung verbesserter Methoden für die Durchführung von klinischen Studien und stellt neue Behandlungsmöglichkeiten in präklinischen und klinischen Modellen mitochondrialer Erkrankungen in Aussicht. Zukünftig sollen damit auch prognostische Aussagen über einen Krankheitsverlauf möglich werden. Im aktuellen GENOMIT 4 Projekt steht die Forschung an neuen Strategien zu einer verbesserten Diagnosestellung im Vordergrund, die sich unter anderem mit Biomarkern, Episignaturen und Stoffwechselprofilen sowie innovativen Ideen für neue Assays befasst, die die herkömmlichen Methoden der Gensequenzierung ergänzen können. Weiterführende Infos in englischer Sprache finden sich unter: https://genomit.eu.

https://genomit.eu.

IMP (International Mito Patients) und das globale Patientenregister

Bei seltenen Erkrankungen besteht das Problem, dass Forschung schwierig ist und in nur begrenztem Maße stattfinden und funktionieren kann. Die Zahl teilnehmender Probanden ist oft zu niedrig, um belastbare Ergebnisse zu erhalten und zudem fehlt ein wirtschaftlicher Anreiz seitens der Unternehmen, um Studien durchzuführen, wenn befürchtet wird, dass sich die Investition nicht lohnt. Allerdings findet derzeit ein Umdenken statt: Zum einen wird erkannt, dass doch mehr Menschen von der Forschung an mitochondrialen Erkrankungen profitieren könnten, und des Weiteren wurden Techniken wie die Sequenzierung von Genomen kostengünstiger und damit

attraktiver. Endlich wurde auch verstanden, dass die Patienten selbst mehr einbezogen werden müssen, um gute Forschung machen zu können. Daher besteht auch das Interesse an einer internationalen Vernetzung: In der deutschen Mito-Community sind ungefähr 125 Personen bekannt, von denen auch nicht alle bei der DGM Mitglied sind. Je mehr wir sind, desto bessere Forschung ist möglich und desto genauer erfahren wir, wie Mito-Erkrankungen im echten Leben aussehen. Dies erhöht zudem unsere Chance, als Lobby wahrgenommen zu werden und dass unsere Belange berücksichtigt werden.

Seit 2021 managt Jo de Bry in Großbritannien IMP, die International Mito Patients Vereinigung. (www.mitopatients.org). Dabei handelt es sich im weitesten Sinne um eine Dachorganisation, die die nationalen Mito-Patientenorganisationen miteinander in Austausch bringt, sodass weltweite Aktionen wie die „Woche der Mitochondrialen Erkrankungen" (https://mitochondrialdiseaseweek.org, jedes Jahr im September) und „Light up for Mito" in Ländern rund um den Globus stattfinden können, um mitochondrialen Erkrankungen mehr Sichtbarkeit zu verleihen.

www.mitopatients.org

https://mitochondrialdiseaseweek.org

Das Hauptprojekt von IMP besteht derzeit in der Erstellung und Betreuung eines globalen Patientenregisters, das im Unterschied zum klinischen Register von den einzelnen Patienten selbst verwendet wird. Die treibende Idee dahinter ist, dass Patienten Selbstauskunft darüber geben, wie es ihnen geht und man so ein besseres Verständnis für den natürlichen Verlauf der unterschiedlichen Mito-Erkrankungen erhält. Es soll zusätzlich zum klinischen Patientenregister aufgebaut werden, das wiederum Einträge der Befunde der Untersuchungen im Muskelzentrum enthält und von den behandelnden Ärzten koordiniert wird. Zentral sind beim globalen Patientenregister Fragebögen, die in der jeweiligen Landessprache der Patienten sogenannte „PROMs" abfragen. Dabei handelt es sich zum Beispiel um Fragen nach Beschwerden, über die der Patient oder die Patientin selbst Auskunft gibt. Diese enthalten unter anderem Fragen zu Erschöpfung, Hörvermögen, Nahrungsaufnahme, Schmerzen und zur Lebensqualität. Eltern können das Portal nutzen, um Einträge für ihre Kinder mit Mito-Erkrankungen vorzunehmen. Die Fragebögen sind dabei an die jeweiligen Bedürfnisse der Anwender angepasst. Diese Daten können prinzipiell mit dem klinischen Register verknüpft und ausgewertet werden und so wichtige Hinweise liefern, um zukünftig die Behandlung von Mito-Patienten zu optimieren. Zwei weitere Vorteile des Patientenregisters sind, dass jeder teilnehmende Patient für sich selbst eine

genaue Dokumentation seiner Symptome und Syndrome und damit seines individuellen Krankheitsverlaufs erstellt, was nützlich für die Verlaufskontrollen beim Muskelzentrum oder beim Facharzt sein kann. Der individuelle Krankheitsverlauf spielt insofern eine große Rolle, weil man allein vom Gendefekt selten auf den Phänotyp bzw. die Ausprägung schließen kann. Der zweite Vorteil liegt darin, dass über das Patientenregister die Teilnahme an einer klinischen Studie einfacher möglich gemacht werden kann. Die Teilnahme ist natürlich freiwillig. Das Patientenregister selbst wird im Rahmen der Rudy-Study der Oxford University in Großbritannien aufgebaut. Zum Zeitpunkt des Drucks wird das englischsprachige Portal des Patientenregisters getestet. Für 2025 sind sowohl der Start des italienischen als auch des deutschen Patientenregisters geplant. Informationen dazu werden auf der Webseite der DGM sowie unter https://globalmito.org veröffentlicht.

https://globalmito.org

Liebe Leserin, lieber Leser,

der Vorstand der Mito-Gruppe Mitochondriale Erkrankungen in der DGM konnte in den letzten Jahren die Information und Aufklärung für Betroffene und ihre Angehörigen deutlich voranbringen. Mit ihrem ehrenamtlichen Engagement unterstützen und begleitet die Diagnosegruppe Forschungsprojekte im Bereich der mitochondrialen Erkrankungen. Das Mito-Team sind die ehrenamtlichen Mitarbeiter in der Diagnosegruppe. Sie sind alle selbst betroffen und hochmotiviert.

Zu ihren Aufgaben gehören:

- Initiierung und Unterstützung von Forschungsprojekten auf dem Gebiet der mitochondrialen Erkrankungen
- Umfassende Beratung im medizinischen, psychosozialen und sozialrechtlichen Bereich sowie zu Hilfsmitteln
- Information der Betroffenen und der Öffentlichkeit
- Ausrichtung und Organisation von Fachtagen und Symposien
- Zusammenarbeit mit Klinikern und der Wissenschaft
- Vernetzung und Zusammenarbeit mit IMP (International Mito Patients)

Für die mitochondrialen Erkrankungen gibt es bis heute noch keine ursächliche Therapie. Durch engagierte Ärzte und Wissenschaftler konnten in den letzten Jahren in der Diagnostik große Fortschritte erzielt werden. Weltweit warten jedoch zahlreiche Menschen mit mitochondrialen Erkrankungen auf nachhaltige Therapiemöglichkeiten. Obwohl es viele gute Ansätze und Ideen für Forschungsvorhaben gibt, fehlen die finanziellen Mittel zur Durchführung.

Dafür brauchen wir Ihre Hilfe

Mit Ihrer Spende versetzen Sie uns in die Lage, Forschungsvorhaben zu fördern und unsere vielfältigen Aufgaben zu erfüllen. Unsere Bankverbindung:

Mito-Gruppe in der DGM e. V.
SozialBank
IBAN: DE62 3702 0500 0007 7722 08 **BIC: BFSWDE33XXX**

Mit der Bitte um Ihre Unterstützung und den besten Grüßen verbleiben wir Ihre Ansprechpartner der Mito-Gruppe Mitochondriale Erkrankungen in der DGM

Claus-Peter Eisenhardt:
claus-peter.eisenhardt@dgm.org

Janet Naumann:
janet.naumann@dgm.org

Unsere Arbeit ist von den obersten Finanzbehörden als besonders förderungswürdig und gemeinnützig anerkannt. Ihre Spende ist deshalb steuerlich abzugsfähig.

Hallo,

ich bin Max und mittlerweile 15 Jahre alt. Zusammen mit meiner Mutti lebe ich mit Familienanschluss in der Nähe von Leipzig auf einem kleinen Dorf.

Bei mir wurde 2011 mitochondriale Myopathie mit deutlich isoliertem Komplex-IV-Mangel durch eine Muskelbiopsie festgestellt. Die genetische Bestätigung steht noch aus. Ich bin mit meiner Mito-Erkrankung mit Höhen und Tiefen aufgewachsen. Ich kenne es also nicht anders.

Für mich bedeutet die Erkrankung, dass ich mit Fort- und Rückschritten und sich ständig ändernden und neuen Situationen leben muss und nicht aufgegeben darf. Die ständigen Arzt- und Therapietermine oder das krankheitsbedingte Programm zu Hause gehören zu meinem Leben. Das ist so und ich habe es akzeptiert.

Ich wäre sehr gern wie ein Mensch ohne Handicap, aber es ist nunmal anders. Für mich ist es ganz wichtig, dass ich um Stress, Hektik, Überforderung und Ansteckungssituationen einen riesengroßen Bogen mache, da dies mein Körper überhaupt nicht akzeptiert. Alles mit Ruhe und in einem bestimmten Rhythmus ist mir besonders wichtig.

Es ist sehr schön unter Menschen zu sein, die mich so akzeptieren wie ich bin. Für sie ist es normal und das ist ein sehr schönes Gefühl. Leider gibt es aber auch andere Menschen, die diese Erkrankung nicht kennen und verstehen wollen, dann wünsche ich mir mal mit ihnen zu tauschen, damit sie spüren wie es ist, mit einer Behinderung zu leben. Ihre Einstellung würde sich dann sicherlich ändern und es würden weniger Steine auf meinen Wegen liegen, die meine Mutti und ich wieder beiseite räumen müssen. Wenn ich nicht im Rollstuhl sitze, erkennen nur Wenige, dass ich ein Handicap habe.

Ansonsten bin ich ein ruhiger Typ, eine Frohnatur, lächle, lache gern und fast immer und das Wichtigste: ich bin ein Kämpfer. Natürlich gibt es auch freche Sprüche von mir. Jeder Tag ist viel zu kurz. Meine Tiere (Hund, Katze, Hase, Vogel, Schafe, Hühner) sind mir besonders wichtig, da diese Spitzbuben (ich gehöre manchmal auch dazu) mich immer wieder aufbauen und mich so akzeptieren wie ich bin. Ich verbringe ganz viel von der wenigen Zeit mit ihnen. Manchmal könnte man denken, dass sie durch ihre Reaktionen mich verstehen und antworten.

Ein besonderer Dank gilt meiner Mama, die mit mir durch Dick und Dünn geht und meiner Familie, die ich öfters auf Trab halte und die immer für mich da sind.

An all diejenigen, die mit oder ohne Handicap / Krankheit leben: Bleibt stark, versucht positiv in den Tag zu gehen und gebt niemals auf, auch wenn es schwerfällt!

Euer Max

Wer wir sind und was wir wollen

DGM
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V.

Mit rund 10.000 Mitgliedern ist die DGM die größte und älteste Selbsthilfeorganisation für Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen in Deutschland. Seit der Vereinsgründung im Jahre 1965 sind ihre wichtigsten Anliegen, Forschung zu fördern, Betroffene und Angehörige in ihrem Alltag mit einer Muskelerkrankung zu unterstützen und ihre Interessen gesundheitspolitisch zu vertreten. Weitere Ziele liegen in der Verwirklichung von Selbstbestimmung und Teilhabe von Menschen mit Muskelerkrankung sowie in der Förderung ihrer Gesundheitskompetenz.

Wem wir helfen

In Deutschland sind mehr als 100.000 Menschen von einer neuromuskulären Erkrankung betroffen. Bislang sind rund 800 verschiedene Erkrankungen bekannt. Jede einzelne von ihnen ist selten, teilweise sogar sehr selten. Die Mehrzahl der Krankheiten ist genetisch bedingt und bis heute leider noch immer unheilbar. Umso wichtiger ist es, dass Menschen, die – häufig nach langen Irrwegen und Abklärungen – eine solche Diagnose erhalten, Ansprechpartner für ihre Fragen und Sorgen finden.

Leben mit einer Muskelerkrankung

- Der Volksmund verwendet häufig die Bezeichnung Muskelschwund und beschreibt damit ein wesentliches Krankheitszeichen der sehr unterschiedlich verlaufenden Erkrankungen.
- Aufgrund der Seltenheit der einzelnen Erkrankungen suchen Betroffene oft jahrelang nach einer Diagnose.
- Muskelmasse und -kraft nehmen je nach Erkrankung bis zur vollständigen Bewegungslosigkeit ab.
- Alltagsverrichtungen werden zur Schwerstarbeit und sind nur mit Hilfe von außen und entsprechenden Hilfsmitteln zu bewältigen.
- Auch Schlucken und Atmen kann so beschwerlich werden, dass Betroffene künstlich ernährt und beatmet werden müssen.
- Bei bestimmten Erkrankungsformen müssen Betroffene mit organischen Schwächen kämpfen und mit einer drastisch verkürzten Lebenszeit rechnen.
- Manche Erkrankungen beeinträchtigen das Leben der Betroffenen bereits im Kindesalter erheblich. Andere Krankheiten treten erst im Erwachsenenalter auf und reißen die erkrankten Menschen mitsamt ihrer Familie aus dem gewohnten Leben.
- Die Auseinandersetzung mit der Diagnose ist eine psychische Belastung für Betroffene und ihre Angehörigen.
- Da es für die Erkrankungen noch keine Heilung gibt, ist der Erhalt von Lebensqualität besonders wichtig.
- Um Therapien, Hilfsmittel und andere notwendige Unterstützungen zu erhalten, gibt es oft langwierige Schriftwechsel mit Krankenkassen und anderen Kostenträgern.

Was wir tun

Selbsthilfeförderung

Die DGM ist durch ihre ehrenamtlich geführten Landesverbände deutschlandweit vertreten. Außerdem unterstützen derzeit zwölf krankheitsspezifisch arbeitende überregionale Diagnosegruppen gezielt die Selbsthilfe bei einzelnen Muskelerkrankungen. Bundesweit engagieren sich zusätzlich über 350 ehrenamtliche Kontaktpersonen. Sie stehen Betroffenen für Erfahrungsaustausch und Informationen zur Verfügung, leiten regionale Selbsthilfegruppen und organisieren zahlreiche Selbsthilfeveranstaltungen. Zur Unterstützung der Hilfe zur Selbsthilfe stellt die DGM zudem ein Online-Forum zur Verfügung.

Umfassende Beratung und Probewohnen

Das hauptamtliche Team der Sozial- und Hilfsmittelberatung in der Bundesgeschäftsstelle und regional in einzelnen Landesverbänden berät zu den vielfältigen Fragen, die sich muskelkranken Menschen und ihren Angehörigen stellen. Dies können zum Beispiel Fragen zur Bewältigung der Erkrankung, zur Durchsetzung sozialrechtlicher Ansprüche, zu Möglichkeiten der Rehabilitation, zu Hilfsmitteln und zur Unterstützung im Alltag sein. In den beiden barrierefreien und komplett behindertengerecht ausgestatteten Probewohnungen der DGM in Freiburg können verschiedene bauliche und technische Speziallösungen ausprobiert werden. Betroffene haben die Möglichkeit, individuelle Hilfsmittel, technische Steuerungssysteme sowie Mobilitätsunterstützungen zu testen und sich persönlich beraten zu lassen.

Information und Aufklärung

Muskelkranke, ihre Angehörigen und Fachpersonen erhalten von der DGM eine breite Auswahl an Merkblättern, Broschüren und Infomaterial zu den unterschiedlichen Erkrankungen, zu Behandlungs- und Unterstützungsmöglichkeiten. Zusätzlich stehen aktuelle Informationen auf der Website www.dgm.org und auch auf dem DGM-Facebook-Account zum Download bereit. Vierteljährlich erscheinen die Vereinszeitschrift „Muskelreport“ sowie der elektronische Newsletter.

Zur Qualifizierung von Physiotherapeuten, Logopäden und Ergotherapeuten bietet die DGM Weiterbildungen an, stellt Infomaterial bereit und erarbeitete gemeinsam mit Fachkräften Leitlinien zur Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen.

Forschungsförderung

Da die einzelnen Muskelerkrankungen sehr selten und noch nicht heilbar sind, spielt die Forschungsförderung für die DGM eine bedeutende Rolle: Sie vergibt Forschungsgelder an ausgesuchte Projekte, verleiht Forschungspreise an engagierte Wissenschaftler und arbeitet

aktiv in weltweiten sowie europäischen neuromuskulären Netzwerken mit. Über den Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirat der DGM wird alle zwei Jahre ein Wissenschaftlicher Neuromuskulärer Kongress ausgerichtet.

Kooperation mit Neuromuskulären Zentren
In den auf Initiative der DGM gegründeten Neuromuskulären Zentren (NMZ) finden die fachgerechte Diagnose und Behandlung neuromuskulärer Erkrankungen statt. Die Kliniken bilden in Deutschland ein flächendeckendes Netz, so dass eine qualifizierte und wohnortnahe Diagnostik und Therapie sichergestellt werden kann. Außerdem werden hier Forschungsarbeiten umgesetzt. In derzeit fünf NMZ sind DGM-Patientenlotsen als Case-Manager eingesetzt. Die Qualität der NMZ wird regelmäßig von der DGM überprüft und durch ein Gütesiegel ausgezeichnet.

Politische Interessensvertretung
Die DGM setzt sich sowohl regional als auch bundesweit für Gleichstellung, Teilhabe und Inklusion muskelkranker Menschen ein und stellt sicher, dass ihre gesundheits- und sozialpolitischen Interessen in allen relevanten Gremien vertreten werden. Mit der regelmäßigen Teilnahme an Sitzungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind Mitglieder der DGM auch in den Diskussionen über Einsatz sowie Zulassungen von Hilfsmitteln oder Wirkstoffen beteiligt.

Warum wir Sie brauchen

Unsere Arbeit ist ausdrücklich als besonders förderungswürdig anerkannt, wird aber kaum durch öffentliche Gelder unterstützt. Die Finanzierung gelingt vornehmlich über Spenden und Mitgliedsbeiträge sowie über Erbschaften und Vermächtnisse. Für einzelne Veranstaltungen und Projekte stehen zudem Zuschussmittel beispielsweise von Krankenkassen zur Verfügung.

Um ihre Ziele verwirklichen zu können, ist die DGM deshalb auf Ihre finanzielle Unterstützung und tatkräftige ehrenamtliche Mitarbeit angewiesen.

Schwache Muskeln brauchen starke Helfer
Unterstützen auch Sie muskelkranke Menschen! Werden Sie Mitglied bei der DGM, helfen Sie mit Ihrer Spende und Ihrem Engagement.

Vielen Dank!

DGM
Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.

Beitritts-erklärung

○ **Ich spende einmalig der DGM einen Betrag von _____ Euro.**

○ **Ich erkläre meinen Beitritt als Mitglied zur DGM als:**

○ **Betroffene(r)** / ○ **Angehörige(r)** / ○ **Förderer** (jew. Mindestbeitrag: 50 Euro pro Jahr)

○ **16-25 Jährige(r) mit "Junge-Leute-Bonus"** (reduzierter Mitgliedsbeitrag: 25 Euro)

○ **Körperschaft: Unternehmen oder Verein** (Mindestbeitrag: 200 Euro pro Jahr)

Name, Vorname

Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

Kurzdiagnose (für Beratungszwecke)

PLZ, Wohnort / Firmensitz

Telefon

E-Mail

○ **Ich beantrage zusätzlich eine Partnermitgliedschaft** (30 Euro jährlich):

Name, Vorname

Geburtsdatum

E-Mail

○ **Ich beantrage/genehmige zu meiner Mitgliedschaft die Kindermitgliedschaft** (bis 16. Geburtstag kostenfrei) **für:**

Name Kind 1

Name Kind 2

ggf. Kurzdiagnose

ggf. Kurzdiagnose

Geburtsdatum

Geburtsdatum

Unterschrift Kind, ab 7. Lebensjahr

Unterschrift Kind, ab 7. Lebensjahr

○ Ich habe weitere Kinder

○ **Zum Mitgliedsbeitrag möchte ich gerne einen jährlichen Zusatzbeitrag von _____ Euro leisten.**

Ja, ich will die DGM unterstützen!

Ich bezahle per ○ Lastschrift* / ○ Überweisung

*Sie helfen uns, Verwaltungskosten zu sparen, wenn Sie den Lastschrifteinzug wählen.

IBAN

Datum, Unterschrift Antragsteller/in und ggf. Partner/in

SEPA-Lastschriftmandat: Ich ermächtige die DGM, Zahlungen von meinem Konto mittels Lastschrift einzuziehen. Zugleich weise ich mein Kreditinstitut an, die von der DGM auf mein Konto gezogenen Lastschriften einzulösen.
HINWEIS: Ich kann innerhalb von acht Wochen, beginnend mit dem Belastungsdatum, die Erstattung des belasteten Betrages verlangen. Es gelten die mit meinem Kreditinstitut vereinbarten Bedingungen.
HINWEIS ZUM DATENSCHUTZ: Ihre Daten werden gespeichert. Sie werden ausschließlich für satzungsgemäße Zwecke verwendet und nicht an Dritte weitergegeben. Der Nutzung Ihrer Daten können Sie jederzeit per E-Mail widersprechen. Mehr zum Datenschutz finden Sie unter www.dgm.org/datenschutzerklaerung.

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
T 07665 9447-0 · F 07665 9447-20
info@dgm.org · www.dgm.org

Gläubiger-IdentNr.: DE10ZZZ00000041596
SozialBank
IBAN: DE84 3702 0500 0007 7722 00

Impressum

DGM
Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. Bundesverband
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
T 07665 9447-0 · F 07665 9447-20
info@dgm.org · www.dgm.org

Der Inhalt wurde sorgfältig erarbeitet. Autoren und DGM übernehmen keine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit der Informationen. Insbesondere wird keine Haftung für sachliche Fehler oder deren Folgen übernommen. Das Handbuch ersetzt nicht die ärztliche Konsultation.

Mitochondriale Erkrankungen

DGM-Handbuch

DGM
Deutsche Gesellschaft
für Muskelkranke e. V.

Im Moos 4 · 79112 Freiburg
T 07665 9447-0 · F 07665 9447-20
info@dgm.org · www.dgm.org

Gefördert durch:
Die Techniker

Für die Inhalte dieses
Flyerss ist ausschließlich die
DGM verantwortlich.

Gestaltung: riana pohl | grafik design 2024-09