

KAPITEL  
Degenerative Erkrankungen

## Mitochondriale Erkrankungen

Entwicklungsstufe: S1  
Stand: September 2012  
AWMF-Registernummer: 030/049

[COI-Erklärung](#)  
[Clinical Pathway](#)

Federführend  
PD Dr. med. Cornelia Kornblum, Bonn  
[cornelia.kornblum@ukb.uni-bonn.de](mailto:cornelia.kornblum@ukb.uni-bonn.de)

**29.11.2016: Gültigkeit der  
Leitlinie nach inhaltlicher  
Überprüfung durch das  
Leitliniensekretariat verlängert  
bis 29.9.2017**

### Was gibt es Neues?

- Die Behandlungsschwerpunkte liegen auf der Prävention von Komplikationen und symptomatischen Maßnahmen. Regelmäßiges leichtes Ausdauertraining, möglichst kombiniert mit moderatem Krafttraining, ist bei mitochondrialen Erkrankungen mit Muskelbeteiligung sicher und verbessert die muskuläre Leistungsfähigkeit.
- Bei der hereditären Leber-Optikus-Neuropathie (LHON) wurde eine größere randomisierte Therapiestudie mit Idebenone durchgeführt.
- Humangenetische Beratung und Pränataldiagnostik können bei nukleären Mutationen routinemäßig durchgeführt werden, sind bei Mutationen der mitochondrialen DNA weiter limitiert.
- Die Anzahl der bekannten, für mitochondriale Erkrankungen verantwortlichen Mutationen nukleärer Gene hat insbesondere aufgrund der technischen Fortschritte in den genetischen Analysemethoden zugenommen.
- Seit 2009 wird vom BMBF im Rahmen des Förderschwerpunktes für seltene Erkrankungen ein Deutsches Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET) gefördert. Ziel ist unter anderem die Verbesserung von Diagnostik und Therapie. An den beteiligten Zentren werden Patienten in standardisierter Weise untersucht und in einem Register dokumentiert. Nähere Informationen sind unter [www.mitonet.org](http://www.mitonet.org) nachzulesen.

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Bei vielen Erkrankungen ist eine Muskelbiopsie für die Aufarbeitung zur Diagnosesicherung notwendig, in einigen klinischen Konstellationen jedoch nicht mehr erforderlich.
- Bei Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung sind molekulargenetische Zusatzuntersuchungen notwendig.
- Die Diagnostik sollte möglichst in spezialisierten Muskelzentren durchgeführt werden.

### Einführung

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

Aufgrund der Vielfalt an Symptomen und Syndromen sowie uneinheitlicher, nicht standardisierter oder schwer zu

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

## Definition und Klassifikation

### Begriffsdefinition

Mitochondriale Erkrankungen sind klinisch, biochemisch und genetisch heterogen und präsentieren sich häufig mit einer neurologischen Symptomatik. Gemeinsames Kennzeichen mitochondrialer Erkrankungen sind Störungen im Bereich mitochondrial lokalisierter Stoffwechselwege. Traditionell wurden mitochondriale Erkrankungen als metabolische Myopathien definiert und schlossen die Störungen des mitochondrialen Fettsäurestoffwechsels mit ein. Heute bezieht sich der Begriff auf Störungen der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS). Es handelt sich in den meisten Fällen um Multisystemerkrankungen, bei denen die Skelettmuskulatur häufig, jedoch nicht immer beteiligt ist. Das klinische Spektrum reicht von schweren Multiorganaffektionen im frühen Kindesalter bis zu milden monosymptomatischen Verläufen im Erwachsenenalter. Selbst zunächst als unspezifisch imponierende Beschwerden insbesondere der Muskulatur oder isolierte Symptome des zentralen Nervensystems wie Epilepsien können Ausdruck mitochondrialer Erkrankungen des Erwachsenenalters sein. Viele Mitochondriopathien zeigen einen überlappenden Beginn im Kindes-/Jugend- und/oder Erwachsenenalter. Zahlreiche Syndrome des Kindesalters können auch erst im zweiten Lebensjahrzehnt oder deutlich später beginnen (z. B. das Leigh-Syndrom, das häufigste – neuropathologisch-anatomisch definierte, genetisch heterogene – Syndrom des Kindesalters).

Aufgrund der Komplexität und Heterogenität der verschiedenen Krankheitsbilder und jeweils zugrunde liegenden metabolischen Störungen beschränkt sich der Terminus „mitochondriale Erkrankung“ im Folgenden nur auf die klinischen Syndrome, die mit einer primären Störung der OXPHOS verbunden sind. Epidemiologische Daten zeigen, dass diese Gruppe der mitochondrialen Erkrankungen eine höhere Inzidenz und Prävalenz hat als früher angenommen. Pathogene Mutationen der mitochondrialen (mt) DNA findet man mit einer Populationsprävalenz von mindestens 1/400 (Erwachsene und Kinder; Manwaring et al. 2007), wobei diese Zahl den klinischen Phänotyp nicht berücksichtigt. Man rechnet mit einer minimalen Prävalenz von 9,2/100.000 manifester mitochondrialer Erkrankungen des Erwachsenenalters auf dem Boden von mtDNA-Mutationen (Nordengland; Schaefer et al. 2008).

### Biochemische, histologische und genetische Grundlagen

Die mtDNA besteht aus einem zirkulären DNA-Molekül aus 16.569 Basenpaaren und kodiert für 13 Proteine der Atmungskette, 2 rRNAs und 22 tRNAs. Alle übrigen mitochondrialen Proteine sind nukleär kodiert und müssen in die Mitochondrien importiert werden. Die Atmungskette umfasst die Enzymkomplexe I–V, deren strukturelle und funktionelle Integrität der Kontrolle des nukleären und mitochondrialen Genoms unterliegt. Das mitochondriale Genom wird nahezu ausschließlich maternal vererbt, obwohl in seltenen Einzelfällen auch paternale mtDNA nachweisbar sein kann.

Ursache mitochondrialer Funktionsstörungen können Defekte in nukleären Genen oder mtDNA-Mutationen sein. Der zugrunde liegende genetische Defekt lässt sich jedoch trotz aller Fortschritte nicht in jedem Fall einer mitochondrialen Erkrankung nachweisen. Als morphologisches Korrelat der mitochondrialen Funktionsstörung lassen sich häufig charakteristische Befunde in der Skelettmuskelbiopsie darstellen wie der Nachweis von sog. ragged red Fasern (RRF) und Cytochrom-c-Oxidase-(COX-)negativen Fasern. Diese histologischen Zeichen können allerdings bei bestimmten mitochondrialen Erkrankungen (z. B. der hereditären Leber-Optikus-Neuropathie), bei Kindern oder im frühen Verlauf fehlen. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass mitochondriale Veränderungen auch bei anderen Myopathien (z. B. Einschlusskörpermyositis) und in geringem Ausmaß auch im Alter vorkommen.

### Klassifikation

Man kann vereinfacht primär mitochondriale Erkrankungen definieren, die durch eine primäre Störung mitochondrialer Stoffwechselwege verursacht werden. Diese kann sowohl durch eine primäre Mutation der mtDNA oder nukleärer Gene bedingt sein. Von auf diese Weise definierten „primär“ mitochondrialen Erkrankungen kann man „sekundäre“ mitochondriale Erkrankungen unterscheiden, die durch eine sekundäre Folgestörung mitochondrialer Stoffwechselwege und/oder der mtDNA entstehen. Die Grenze zwischen „primärer“ und „sekundärer“ mitochondrialer Dysfunktion bzw. Erkrankung ist vor allem abseits klar definierter Krankheitsbilder fließend und gelegentlich nur

willkürlich zu ziehen. Dies wird unter anderem dadurch verdeutlicht, dass sowohl Mutationen verschiedener nukleärer mitochondrialer Gene als auch vielfältige exogene Faktoren, z. B. oxidativer Stress, zu ähnlichen sekundären Schädigungen der mtDNA und mitochondrialen Enzymsysteme führen können.

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

## Diagnostik

### Besonderheiten der mtDNA-Mutationen

Eukaryontische Zellen enthalten je nach Gewebetyp eine variable Anzahl von Mitochondrien, die jeweils Träger von mehreren Kopien des mitochondrialen Genoms sind. Ein Individuum bzw. eine Zelle gelten als homoplasmisch, wenn alle mtDNA-Kopien identisch sind. Liegen in einer Zelle Wildtyp und mutierte mtDNA in Koexistenz vor, wird dies als Heteroplasmie bezeichnet, wobei der Heteroplasmiegrad den prozentualen Anteil mutierter mtDNA beschreibt. Während der Mitose werden Wildtyp-mtDNA und mutierte mtDNA zufällig auf die Tochterzellen verteilt (replikative Segregation), sodass es gewebsabhängig zu einer unterschiedlichen quantitativen Verteilung der mtDNA-Mutationen kommen kann. Im Lauf der Zeit können Veränderungen des Heteroplasmiegrades auftreten. Überschreitet der Anteil von mutierter mtDNA einen gewissen Prozentsatz (den sog. Schwellenwert), kommt es zu einem kritischen Abfall der Energieproduktion der Zelle und zum Auftreten von Symptomen.

Die mtDNA-Mutationen werden unterteilt in

- strukturelle Rearrangements (z. B. Deletionen),
- quantitative Störungen der mtDNA wie mtDNA-Depletion (Reduktion der mtDNA-Kopienzahl) und
- Punktmutationen.

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

Für den sicheren Nachweis von mtDNA-Deletionen (Southern Blot, Long-Range-PCR), einer mtDNA-Depletion (Southern Blot, Real-Time-PCR) und mit isolierter Muskelsymptomatik assoziierter Punktmutationen ist in der Regel Skelettmuskel-DNA am besten geeignet. Die Identifikation von seltenen oder neuen mtDNA-Mutationen gelingt über eine gezielte Sequenzierung bestimmter mtDNA-Gene in Abhängigkeit vom klinischen Phänotyp und/oder biochemischen Defekt oder über die Untersuchung des gesamten mitochondrialen Genoms.

Bei pathogenen mtDNA-Mutationen der Mutter bzw. betroffenen Kindern oder weiteren Familienmitgliedern ist eine Pränataldiagnostik grundsätzlich schwierig und weiter limitiert, in Einzelfällen jedoch möglich (z. B. mtDNA-Mutation an Position 8993; Dahl et al. 2000). In einzelnen Familien mit der 3243A>G-Mutation kann eine Pränataldiagnostik ebenfalls hilfreich sein (Bouchet et al. 2006). Auch bei anderen mtDNA-Mutationen (z. B. MT-ND1-6, MT-ATPase) kann eine Pränataldiagnostik in Einzelfällen diskutiert werden, z. B. wenn der Heteroplasmiegrad der Mutation bei der Mutter niedrig und der Schwellenwert für die klinische Manifestation geklärt ist (Chiaratti et al. 2011). Diese Untersuchungen können jedoch nicht routinemäßig und nur bei ausgewählten Patienten in hochspezialisierten Zentren durchgeführt werden. Genetische Präimplantationsdiagnostik (PID) als Prävention der Vererbung einiger mtDNA-Mutationen wurde im Ausland in Einzelfällen erfolgreich durchgeführt (Poulton u. Bredenoord 2010). Weitere experimentelle Methoden wie z. B. der „nuclear transfer“ könnten in Zukunft Alternativen bieten, werfen aber ethische Fragen und technische Schwierigkeiten auf, die zuvor noch gelöst werden müssen (Craven et al. 2010, Poulton et al. 2010).

### Besonderheiten nukleärer Mutationen

Das nukleäre Genom kodiert für die nicht mitochondrial kodierten Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe, zahlreiche Struktur- und Assemblierungs-Proteine sowie Stabilitäts- und Funktionsregulatoren der Atmungskette. Darüber hinaus sind für die intergenomische Kommunikation, mitochondriale Transkription, Replikation und Translation notwendige Faktoren nukleär kodiert und werden in die Mitochondrien importiert. Eine Gruppe neu identifizierter, nukleär kodierter Proteine kann die Translation einzelner mitochondrialer Proteine beeinflussen (TACO1; Weraarpachai et al. 2009). Es gibt nukleäre Mutationen, die mit multiplen mtDNA-Deletionen oder einer mtDNA-Depletion assoziiert sind. Für mitochondriale Erkrankungen verantwortliche Mutationen in weiteren nukleären Genen

wurden jüngst beschrieben, ihr Pathomechanismus ist aktuell noch nicht abschließend geklärt (Di Fonzo et al. 2009, Ghezzi et al. 2010). Die Anzahl der bekannten, für mitochondriale Erkrankungen verantwortlichen nukleären Mutationen hat in den letzten Jahren aufgrund der technischen Fortschritte der genetischen Analyse stark zugenommen (Exom-, „next generation“-Sequenzierung).

Nukleäre Mutationen sind einer genetischen Routinediagnostik in vielen Fällen zugänglich, wobei bei seltenen Gendefekten die Diagnostik derzeit noch auf wenige Zentren beschränkt bleibt. Bei pathogenen Mutationen in nukleären Genen ist nach Kontaminationskontrolle der Chorionzotten eine Pränataldiagnostik – oder eine PID abhängig von der Rechtsgrundlage – möglich. Neue molekulargenetische Methoden wie Exom- und „next generation“-Sequenzierung werden zurzeit zu Forschungszwecken getestet, die mögliche Rolle für eine klinische Routinediagnostik wird in den nächsten Jahren deutlich werden (Calvo et al. 2010).

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

Die Diagnostik erfordert eine enge Zusammenarbeit von Klinikern, Biochemikern und Molekularbiologen und muss im Einzelfall modifiziert werden. Spezielle diagnostische Maßnahmen werden bei den einzelnen Krankheitsbildern (► [siehe dort](#)) besprochen.

#### Basisuntersuchungen

- Familienanamnese
- neurologischer Status, allgemeiner und internistischer Status
- Routinelabor, zusätzlich CK, CK-MB, Ruhe-Laktat im Serum
- Laktat unter Belastung (Fahrradbelastungstest)
- 

#### ► Cave

Laktatbestimmungen in Ruhe und unter Belastung sollten immer ungestaut aus einer dicklumigen Venenkanüle erfolgen.

- Elektromyografie und Neurografie
- EEG mit Fotostimulation
- EKG
- Liquordiagnostik (erhöhtes Gesamteiweiß/Laktat)
- MRT/CT des Schädels (fokale Läsionen als Hinweis auf Schlaganfallähnliche Episoden? Marklagerläsionen? - Basalgangliensignalveränderungen oder -verkalkungen? Hirnatrophie?)

#### Muskelbiopsie

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

#### Molekulargenetische Diagnostik

- DNA-Analyse bevorzugt aus Muskelgewebe zum Nachweis der häufigsten mtDNA-Mutationen (in Einzelfällen primäre DNA-Analyse aus Blut, Urothelzellen [Urinsediment] oder Mundschleimhautabstrichen sinnvoll), insbesondere mtDNA-Deletionsscreening, Punktmutationen 3243A>G, 8344A>G
- bei negativem Befund im Einzelfall erweitertes Mutationsscreening (z. B. durch Sequenzierung der mtDNA-tRNA-Gene, Protein-kodierenden Gene oder des gesamten mitochondrialen Genoms)
- bei Verdacht auf eine nukleäre Mutation (z. B. bei Nachweis multipler Deletionen der mtDNA im Muskel) Untersuchung der nukleären DNA (aus Blut möglich)

### Allgemeine Zusatzuntersuchungen nach Diagnosestellung einer mitochondrialen Erkrankung

- kardiologische Untersuchungen mit 24-Stunden-EKG, Herzultraschall (Kardiomyopathie? Reizleitungsstörungen?), häufige Herzschrittmacher-Indikation!
- ophthalmologischer Status mit Fundoskopie (Pigmentdegeneration der Retina? Optikusatrophie? Bulbusmotilitätsstörungen?)
- Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung (Innenohrschwerhörigkeit?) mit Videofluoroskopie bei Dysphagie (krikopharyngeale Achalasie? Ösophageale Motilitätsstörung?)
- endokrinologische Untersuchungen (Diabetes mellitus? Hypothyreose? Hypoparathyreoidismus?)

## Therapie

Bislang steht keine kurative Behandlung zur Verfügung. Zahlreiche experimentelle Ansätze einer Gentherapie sind derzeit noch nicht klinisch relevant. In erster Linie zielt eine Therapie daher auf die Prävention und symptomatische Behandlung typischer Komplikationen. Jedem Patienten sollte ein Notfallpass für Muskelkranke (Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke, Freiburg; Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke, Zürich, [www.muskelkrank.ch](http://www.muskelkrank.ch)) ausgestellt werden. Spezielle therapeutische Maßnahmen werden bei den einzelnen Krankheitsbildern (► [siehe dort](#)) besprochen.

### Allgemeine Maßnahmen und symptomatische Therapie

Die Patienten bedürfen einer allgemeinen Beratung im Hinblick auf Ernährung, Reisen, Sport- und Freizeitverhalten sowie Vermeidung von Komplikationen (Medikamente, Narkosen, Infekte). In Bezug auf die Ernährung wird eine kalorisch ausgewogene Kost empfohlen, bestehend aus mehreren kleinen Mahlzeiten pro Tag. Starke Hitze- bzw. Kälteeinwirkungen sollten ebenso wie Aufenthalte in großen Höhen (Sinken des Sauerstoffpartialdrucks) vermieden werden. Medikamente, die zu einer Beeinträchtigung des mitochondrialen Stoffwechsels führen können (z. B. Valproinsäure, Statine, bestimmte Antibiotika wie Aminoglykoside) sollten soweit möglich vermieden werden.

**Körperliches Training:** Regelmäßiges, aerobes Ausdauertraining (kardiales Monitoring!) ohne Ausreizen der Belastungsgrenze, z. B. 2–3 × pro Woche Fahrradergometrie, möglichst kombiniert mit moderatem Krafttraining (Taivassalo et al. 2006, Murphy et al. 2008, Jeppesen et al. 2009, Voet et al. 2010); regelmäßige angeleitete Physiotherapie.

**Fieberhafte Infekte:** Es besteht die Gefahr der krisenhaften Verschlechterung, daher rasche Fiebersenkung und ggf. antibiotische Behandlung, adäquate Flüssigkeitszufuhr, bevorzugte Antipyretika: Ibuprofen.

**Narkosen:** Vorlage des Muskelpasses, Vorsicht mit Anästhetika, besondere Überwachung (Shipton u. Prosser 2004).

**Korrektur einer episodischen schweren Laktatazidose:** Ggf. Bicarbonat, Dialyse, Dichloroacetat.

#### ► Cave

Dichloroacetat führt bei längerer Anwendung zu einer toxischen Neuropathie (Kaufmann et al. 2006).

**Kardiale Komplikationen:** Frühzeitige Herzschrittmacher-Implantation, konventionelle Therapie, selten Herztransplantation bei monosymptomatischen Erkrankungen vor allem im Kindesalter.

**Gastroenterologische Komplikationen:** Bei Malnutrition und Dysphagie durch ösophageale Motilitätsstörung PEG-Anlage, bei krikopharyngealer Achalasie ggf. krikopharyngeale Myotomie (Kornblum et al. 2001), parenterale Ernährung.

**Endokrinologische Komplikationen:** Konventionelle Behandlung eines Diabetes mellitus, ggf. Hormonersatztherapien (Thyroxin, GH etc.).

**Ophthalmologische Komplikationen:** Prismenbrillen, Oberlidfadensuspensions-OP durch spezialisierte Ophthalmologen, Kataraktchirurgie.

**Innenohrschwerhörigkeit:** Verordnung von Hörgeräten, ggf. Cochlea-Implantat (Sinnathuray et al. 2003).

**Epileptische Anfälle:** Konventionelle Therapie möglichst unter Vermeidung von Valproat, wegen sekundärer L-Carnitin-Defizienz ggf. orale Substitution bei Valproat-Gabe (DiMauro et al. 2004). Am häufigsten kommen Carbamazepin, Lamotrigin und Levetiracetam zur Anwendung (Chinnery u. Bindoff 2003). Evtl. ketogene Diät bei therapierefraktärer Epilepsie in juvenilem Alter (Kang et al. 2007).

Medikamente, die möglichst vermieden werden sollten:

- Vorsicht mit Barbituraten bei LHON (Komplex-I-Inhibition)
- Antibiotika, die zu einer Hemmung der mitochondrialen Proteinbiosynthese führen wie Linezolid (Gruppe der Oxazolidinone), Aminoglykoside (cave Ototoxizität), Chloramphenicol, Tetracykline
- Ringer-Laktat-Infusionen, Biguanide (Laktatazidose)
- Valproat (Inhibition der  $\beta$ -Oxidation, Lebertoxizität, sekundäre L-Carnitin-Defizienz; Krahenbühl et al. 2000).

### Pharmakotherapie

Eine Vielzahl verschiedener Präparate, hierunter antioxidative Substanzen, Vitamine und Kofaktoren der Atmungskettenenzyme, wurden in der pharmakologischen Therapie mitochondrialer Erkrankungen des

Erwachsenenalters angewendet. Abgesehen von der Substitution von Coenzym Q10 bei den primären Coenzym-Q10-Defizienzen konnte bis auf positive Effekte in Einzelfallbeobachtungen und kleinen Fallserien bei keiner Substanz eine signifikante Wirkung nachgewiesen werden, nicht zuletzt weil die Datenlage bezüglich großer kontrollierter Doppelblindstudien äußerst begrenzt ist (Chinnery et al. 2006). Letztlich bleibt die Therapieentscheidung immer eine Einzelfallentscheidung, die von der individuellen Befundkonstellation abhängt. Bei den Präparaten sollte zunächst ein Behandlungsversuch über 6 Monate erfolgen, bei Ineffektivität kann die Medikation danach abgesetzt werden.

Im Folgenden sind die am häufigsten verwendeten Substanzen aufgelistet. Darüber hinaus kommen Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>, 100–500 mg/d), Vitamin E (200–400 IE/d), Succinat bei Komplex-I-Defizienz (6 g/d), Folsäure (vor allem bei KSS), Nicotinamid (50–75 mg/kg/d) und Alpha-Liponsäure (200–600 mg/d) zur Anwendung. Dichloroacetat (25 mg/kg/d oral) kann kurzfristig zur Besserung einer schweren Laktatazidose eingesetzt werden (De Stefano et al. 1995, Stacpoole et al. 1997) und zeigte in einer offenen Studie auch bei längerfristiger Anwendung positive Effekte in Einzelfällen (Barshop et al. 2004). In randomisierten Studien hatte eine längere Gabe von Dichloroacetat allerdings keinen Effekt auf klinische Parameter bei kongenitaler Laktatazidose (Stacpoole et al. 2006) und zeigte sogar zum Studienabbruch führende Nebenwirkungen in Form einer toxischen Neuropathie bei MELAS (Kaufmann et al. 2006).

#### Coenzym Q10 (Ubiquinon)

Wirkmechanismus: Mobiler Elektronencarrier (Komplex I/II zu Komplex III), antioxidative Eigenschaften.

Indikation: Coenzym-Q10-Defizienz, alle mitochondrialen Erkrankungen.

Dosis: Bei Coenzym-Q10-Defizienz 500–1000 mg/d, sonst 50–300 mg/d oral (aufgeteilt auf Einzeldosen, mit fetthaltiger Nahrung einzunehmen).

Nebenwirkungen: Keine.

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

#### Idebenone

Wirkmechanismus: Analog zu Coenzym Q10 (Quinonderivat).

Indikation: Verschiedene mitochondriale Erkrankungen (z. B. LHON, mitochondriale Kardiomyopathie, Friedreich-Ataxie).

Dosis: In den Studien 900 mg/d (LHON) bzw. bis zu 2250 mg/d (Friedreich-Ataxie). Idebenone kann derzeit über internationale Apotheken bezogen werden.

Nebenwirkungen: Keine.

Wissenschaftliche Evidenz: LHON (Eng et al. 2009, Klopstock et al. 2011), Friedreich-Ataxie (Di Prospero et al. 2007, Lynch et al. 2010), sonstige mitochondriale Erkrankungen (Lerman-Sagie et al. 2001, Mashima et al. 1992).

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

Wirkmechanismus: Vorläufer von Flavinmononukleotid und Flavinadenindinukleotid (Kofaktoren von Komplex I/II), Stabilisation von Komplex I.

Indikation: Coenzym-Q10-Defizienz mit ETFDH-Mutationen; Komplex-I- (und -II-) Defizienz.

Dosis: 10–100 mg/d oral.

Nebenwirkungen: Keine.

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

#### Kreatin-Monohydrat

Wirkmechanismus: Energiepufferung, Stimulation der OXPHOS, muskuläre Proteinsynthesesteigerung, Schutz vor

Apoptose/Zellnekrose/oxidativem Stress.

Indikation: Skelettmuskelbeteiligung, Belastungsintoleranz, Kinder, kein Effekt bei CPEO.

Dosis: 80–150 mg/kg/d oral.

Nebenwirkungen: Leichte Gewichtszunahme, leichte gastrointestinale Beschwerden.

Wissenschaftliche Evidenz: Tarnopolsky et al. 1997, Klopstock et al. 2000, Komura et al. 2003, Kornblum et al. 2005, Kley et al. 2011.

## L-Carnitin

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

Indikation: Primärer und sekundärer Carnitinmangel, Kardiomyopathie.

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

Nebenwirkungen: Übelkeit, Diarrhöen.

Wissenschaftliche Evidenz: Primärer Carnitinmangel; Defekte der  $\beta$ -Oxidation (Stanley et al. 1991); mitochondriale Erkrankungen mit sekundärem Carnitinmangel (Campos et al. 1993, Hsu et al. 1995, DiMauro et al. 2004).

## 20.1 Häufige mitochondriale Erkrankungen des Erwachsenenalters

### Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)

Patienten mit CPEO oder „Ophthalmoplegia plus“ (CPEOplus) zeigen als Leitsymptom eine im Verlauf meist bilaterale, oft asymmetrische Ptosis und progrediente Lähmung der äußeren Augenmuskeln. Bei der CPEOplus finden sich weitere Symptome wie muskuläre Belastungsintoleranz, Fatigue, proximal betonte Extremitätenparesen, Beteiligung der fazialen und pharyngealen Muskulatur mit Dysphagie, kardiale Reizleitungsstörungen und Kardiomyopathien, endokrine Störungen mit diabetischer Stoffwechsellage, Hypogonadismus, verzögerter Pubertät, Kleinwuchs, Innenohrschwerhörigkeit, Polyneuropathie (meist axonal), neuropsychologische Auffälligkeiten und kognitive Störungen, Pigmentretinopathie, Optikusatrophy, Ataxie und respiratorische Dysfunktion. Es besteht ein klinisches Kontinuum zum meist schwerer verlaufenden Kearns-Sayre-Syndrom (KSS).

Die Mehrzahl der CPEO- und CPEOplus-Patienten (ca. 50 %) sind sporadische Erkrankungsfälle auf der Basis von singulären mtDNA-Deletionen (Holt et al. 1988, Moraes et al. 1989) oder sehr selten Duplikationen. Seltener finden sich verschiedene maternal vererbte (oder sporadische) Punktmutationen der mtDNA, wobei sich die Mutation 3243A>G am häufigsten nachweisen lässt. Darüber hinaus treten zunehmend autosomale Erbgänge (dominante CPEO/adPEO, seltener rezessive Fälle) auf dem Boden nukleärer Mutationen in den Vordergrund, die zu sekundären multiplen mtDNA-Deletionen und/oder Depletion in verschiedenen vor allem postmitotischen Geweben führen (Zeviani et al. 1989, Hirano u. DiMauro 2001, Deschauer u. Zierz 2002). Mutationen im POLG1- (mitochondriale DNA-Polymerase-Gamma 1) oder selten POLG2- (Polymerase-Gamma 2) Gen, PEO1- (Twinkle), RRM2B-, seltener im SLC25A4- (Adenin-Nukleotid-Translokator 1/ANT1) oder OPA1- (Optic Atrophy 1) Gen bilden einen Teil der meist dominant vererbten Fälle (van Goethem et al. 2001, Longley et al. 2006, Kaukonen et al. 2000, Spelbrink et al. 2001, Hudson et al. 2008, Amati-Bonneau et al. 2008, Tynismaa et al. 2009, Fratter et al. 2010, Fratter et al. 2011). OPA1-Mutationen können zu einem sog. „Optic Atrophy plus“-Phänotyp führen, der unter anderem durch eine Optikusatrophy mit hochgradiger Visusminderung gekennzeichnet sein kann (Hudson et al. 2008, Amati-Bonneau et al. 2008). POLG1-, PEO1- und RRM2B-Mutationen können auch einen rezessiven Erbgang aufweisen, der meist einen schweren multisystemischen, frühkindlichen Phänotyp mit mtDNA-Depletionssyndrom bedingt, aber auch bei CPEOplus mit multiplen mtDNA-Deletionen beschrieben wurde (Nikali et al. 2005, Bourdon et al. 2007, Hakonen et al. 2007, Sarzi et al. 2007, Lönnqvist et al. 2009, Fratter et al. 2011).

Bei CPEO- und CPEOplus-Patienten sind nach dem Ausschluss singulärer mtDNA-Deletionen am häufigsten autosomal-dominante oder rezessive Mutationen im POLG1-, PEO1- (Twinkle) und RRM2B-Gen zu finden (Fratter et al. 2010, Fratter et al. 2011). Mutationen im SLC25A4- (ANT1), OPA1- und POLG2-Gen sind wahrscheinlich selten.

#### Spezielle Zusatzdiagnostik

- endokrinologische Untersuchung der Schilddrüse und Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- neuropsychologische Testung

- Molekulargenetik:
  - bei sporadischem Erbgang aus Muskel-DNA: mtDNA-Deletionsscreening mit Southern Blot/Long-Range-PCR. Falls Ergebnis negativ: mtDNA-tRNA-Gene. Bei Nachweis multipler Deletionen: nukleäre Gene POLG1, PEO1 (Twinkle), RRM2B, SLC25A4 (ANT1), OPA1, POLG2
  - bei maternalem Erbgang aus Blut-, Urothel-, besser Muskel-DNA: mtDNA-tRNA-Gene
  - bei autosomalem Erbgang aus Blut-DNA: nukleäre Gene POLG1, PEO1 (Twinkle), RRM2B, SLC25A4 (ANT1), OPA1, POLG2

## Kearns-Sayre-Syndrom (KSS)

Für die Diagnosestellung eines KSS wird das Vorliegen einer externen Ophthalmoplegie mit Ptosis, Pigmentdegeneration der Retina und ein Beginn der Symptomatik vor dem 20. Lebensjahr gefordert. Zusätzlich liegt mindestens eines der folgenden Symptome vor: kardiale Reizeitungsstörungen, zerebelläre Ataxie und/oder Liquoreiweißerhöhung von mindestens 100 mg/dl (Lestienne u. Ponsot 1988). Typische weitere Begleitsymptome sind Kleinwuchs, Kachexie, endokrinologische Störungen (Diabetes mellitus, Hypogonadismus, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus), Nephro- und Tubulopathien (renales Debré-deToni-Fanconi-Syndrom), Dysphagie, Hypophonie, Innenohrschwerhörigkeit, respiratorische Dysfunktion, (axonale) Polyneuropathie, neuropsychologische Auffälligkeiten und kognitive Störungen. KSS und CPEOplus stellen sich oft als klinisches Kontinuum dar. Ein KSS kann sich aus einem Pearson-Syndrom des Kindesalters (reversible [Pan-]Zytopenie, exokrine Pankreasinsuffizienz, Laktatazidose) entwickeln (Larsson et al. 1990).

In der Liquordiagnostik kann ein zerebraler Folsäuremangel nachweisbar sein (Pineda et al. 2006, Serrano et al. 2010, Pérez-Dueñas et al. 2011). Das MRT des Schädels zeigt häufig Signalveränderungen im subkortikalen Marklager, Thalamus, Stammganglien und Hirnstamm.

Das KSS tritt fast ausschließlich sporadisch auf und ist genetisch überwiegend auf singuläre mtDNA-Deletionen, seltener Duplikationen zurückzuführen, wobei relativ häufig eine 4977 bp große Deletion typischer Lokalisation nachzuweisen ist, die sog. „common deletion“ (Zeviani et al. 1988, Moraes et al. 1989). Kürzlich wurden erstmals compound heterozygote nukleäre RRM2B-Mutationen mit sekundären multiplen mtDNA-Deletionen ohne Depletion im Skelettmuskel als ursächlich für den Phänotyp eines KSS beschrieben, einem autosomal-rezessiven Erbgang entsprechend (Pitceathly et al. 2011).

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- endokrinologische Untersuchung der Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- Folsäure im Serum, evtl. 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) im Liquor
- neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik aus Muskel-, evtl. Blut-DNA: mtDNA-Deletionsscreening (Southern Blot/Long-Range-PCR), bei multiplen mtDNA-Deletionen (Kontinuum zur CPEOplus): nukleäre Gene POLG1, RRM2B, evtl. PEO1 (Twinkle), OPA1, SLC25A4 (ANT1), POLG2

### Spezielle therapeutische Maßnahmen

Bei Folsäuremangel/5-MTHF-Defizienz im Liquor Folsäure-Supplementation.

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

Die charakteristische Befundkonstellation beim MELAS-Syndrom ist das wiederholte Auftreten von schlaganfallähnlichen Episoden vor dem 40. Lebensjahr, der muskelbiopsische Nachweis einer mitochondrialen Myopathie mit RRF sowie der Nachweis einer Laktatazidose im Blut. Sehstörungen im Sinne einer Hemianopsie oder kortikalen Blindheit sind häufig die ersten fokal-neurologischen Ausfälle im Rahmen der schlaganfallähnlichen Episoden. Die Episoden sind oft von migräneartigen Kopfschmerzen mit Erbrechen und von epileptischen Anfällen begleitet. Weitere typische akzessorische Symptome der Erkrankung sind Innenohrschwerhörigkeit, Pigmentdegeneration der Retina, Diabetes mellitus, Epilepsie, Kleinwuchs, gastrointestinale Beschwerden, Untergewicht, muskuläre Belastungsintoleranz und oft eine Kardiomyopathie. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln sich sehr häufig kognitive Störungen bis zur Demenz. Das MELAS-Syndrom manifestiert sich typischerweise in der ersten bis zweiten Lebensdekade, Spätmanifestationen werden jedoch beschrieben.

Das MRT des Schädels zeigt im Intervall oft fokale Substanzdefekte, vor allem parietookzipital. In der akuten Phase einer schlaganfallähnlichen Episode zeigt sich im Unterschied zur typischen zerebralen Ischämie meist kein erniedrigter, sondern häufiger ein erhöhter ADC-Wert. Im Verlauf der Episode kommt es oft zur Ausbreitung, gefolgt von (partieller) Rückbildung der Läsionen.

MELAS wird meist durch mtDNA-Mutationen verursacht, wobei die Mehrzahl der Erkrankungsfälle einen maternalen Erbgang aufweist. Bei mehr als 80 % der Patienten lässt sich eine heteroplasmische 3243A>G-Punktmutation der

mtDNA im tRNA<sup>Leu</sup>(UUR)-Gen (MT-TL1) nachweisen (Goto et al. 1990). Es gilt zu beachten, dass Patienten mit der 3243A>G-Punktmutation nicht selten eine dem MELAS-Syndrom ähnliche mitochondriale Enzephalomyopathie, jedoch ohne typische schlaganfallähnliche Episoden aufweisen. In MT-TL1 liegen weitere seltene MELAS-Mutationen, insbesondere die Mutation 3271T>C, die sich bei 7–15 % der MELAS-Fälle findet (Tarnopolsky et al. 1998). Darüber hinaus sind aber auch seltene Mutationen in anderen tRNA-Genen und Strukturgenen der mtDNA, vor allem in Komplex-I-Untereinheiten, aber auch in POLG1 beschrieben (Deschauer et al. 2007).

#### Spezielle Zusatzdiagnostik

- endokrinologische Untersuchung der Schilddrüse, Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- EEG mit Fotostimulation, 24-Stunden-EEG (Fotosensitivität? Epilepsietypische Potenziale?)
- neuropsychologische Testung
- Muskelbiopsie oft mit Nachweis COX-positiver RRF
- Molekulargenetik aus Blut-, besser Muskel-DNA: 3243A>G. Bei negativem Befund: MT-TL1. Bei negativem Befund Sequenzierung weiterer mtDNA-tRNA-Gene, MT-ND1-6. Bei negativem Befund POLG1

#### Spezielle therapeutische Maßnahmen

L-Arginin intravenös kann evtl. die Schwere der schlaganfallähnlichen Episoden verringern und oral eingenommen die Häufigkeit der Episoden reduzieren (Koga et al. 2005). In Einzelfällen wurde Kortison erfolgreich gegen das (vasogene) Ödem eingesetzt (Rossi et al. 2002). Sumatriptan zeigte sich bei einzelnen Patienten gegen die Kopfschmerzen bei schlaganfallähnlichen Episoden wirksam (Iizuka et al. 2003). Zur antikonvulsiven Behandlung sollte kein Valproat eingesetzt werden, da es möglicherweise schlaganfallähnliche Episoden triggern kann (Lam et al. 1997).

## Myoklonusepilepsie mit RRF (MERRF)

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

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

Ursächlich liegen der Erkrankung meist mtDNA-Mutationen in tRNA-Genen zu Grunde. Bei ca. 80 % der Patienten liegt eine heteroplasmische 8344A>G mtDNA-Punktmutation im tRNA<sup>lys</sup>-Gen (MT-TK) vor (Wallace et al. 1988b). Neben weiteren MERRF-assoziierten Punktmutationen in MT-TK (8356T>C, 8363G>A, 8361G>A) wurden seltener Punktmutationen im tRNA<sup>Phe</sup>- (MT-TF), tRNA<sup>Pro</sup>- (MT-TP) und tRNA<sup>Ser(UCN)</sup>-Gen (MT-TS1) beschrieben, die zu MERRF oder einem MERRF/MELAS-Overlap-Syndrom führen können (Mancuso et al. 2004, Blakely et al. 2009). Ein MERRF-Phänotyp kann selten auch durch rezessive POLG1-Mutationen bedingt sein (Van Goethem et al. 2003a). Zahlreiche atypische MERRF- und MELAS/MERRF-Overlap-Syndrome wurden mittlerweile beschrieben (Hirano et al. 2008, Zsurka et al. 2010).

#### Spezielle Zusatzdiagnostik

- endokrinologische Untersuchung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse
- EEG mit Fotostimulation, 24-Stunden-EEG (Fotosensitivität? Epilepsietypische Potenziale?)
- neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik aus Blut-, besser Muskel-DNA: 8344A>G. Bei negativem Befund Sequenzierung von MT-TK, bzw. weiterer mtDNA-tRNA-Gene. Bei negativem Befund POLG1.

#### Spezielle therapeutische Maßnahmen

Levetiracetam und Clonazepam haben sich bei der Behandlung von Myoklonien und epileptischen Anfällen bei MERRF klinisch bewährt (Mancuso et al. 2006).

## Hereditäre Leber-Optikus-Neuropathie (LHON)

Die charakteristische Symptomatik bei LHON besteht aus einer oft zunächst unilateralen, im Verlauf von Wochen bis Monaten bilateralen, vornehmlich das zentrale Gesichtsfeld betreffenden Visusminderung. LHON manifestiert sich häufiger bei Männern als bei Frauen (m:w = 80:20%). Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen dem 10. und 50. Lebensjahr (Kirkman et al. 2009). In der Mehrzahl der Fälle resultiert die Erkrankung in einer permanenten

ausgeprägten Visusminderung, in einigen Fällen (4–40 %) kommt es, abhängig von der vorliegenden Mutation, im späteren Krankheitsverlauf zu einer Remission. So zeigt die Punktmutation 14484T>C einen vergleichsweise günstigen klinischen Verlauf. Selten finden sich bei LHON-Patienten weitere neurologische Auffälligkeiten, insbesondere Bewegungsstörungen wie Tremor, Ataxie und Dystonie, auch zerebrale „white matter lesions“ und oligoklonale Banden im Liquor können in Einzelfällen nachweisbar sein.

Drei mtDNA-Punktmutationen, die alle in Komplex-I-Strukturgenen liegen, verursachen 96 % aller LHON-Erkrankungen, die häufigste befindet sich an Position 11778G>A der mtDNA (Wallace et al. 1988a), seltener sind die Mutationen 14484T>C und 3460G>A. Die Mutationen treten meist homoplasmisch auf. LHON zeichnet sich durch eine variable Expression und inkomplette Penetranz aus (bei Männern ca. 50 %, bei Frauen ca. 10 %). Starkes Rauchen konnte als Manifestationsfaktor identifiziert werden (Kirkman et al. 2009), weitere Umwelteinflüsse und ein X-chromosomales Modifier-Gen werden vermutet. Durch die relativ niedrige Penetranz ergibt sich zum Teil ein (pseudo-)sporadisches Auftreten von LHON, häufig finden sich aber weitere Erkrankte in der mütterlichen Linie (maternale Vererbung).

#### Spezielle Zusatzdiagnostik

- ophthalmologische Untersuchung mit Fundoskopie (initiale Papillenschwellung? Optikusatrophie? Peripapilläre Teleangiektasien?), Perimetrie, Farbkontrastsehen, optische Kohärenztomografie, eventuell Fluoreszenzangiografie
- Lumbalpunktion mit Liquordruckmessung (Ausschluss einer Neuritis N. optici, benignen intrakraniellen Hypertension, Meningeosis neoplastica)
- Schädel-MRT mit besonderer Darstellung der Orbita (Ausschluss einer entzündlichen ZNS-Erkrankung, zerebralen Raumforderung, eines orbitalen Prozesses)
- Visuell evozierte Potenziale
- Labor mit Schilddrüsen- und Vaskulitisparametern, BSG/C-reaktives Protein
- Farbduplexsonografie der Karotiden und der A. temporalis superficialis
- Molekulargenetik primär aus Blut-DNA: 11778G>A (MT-ND4), 14484T>C (MT-ND6), 3460G>A (MT-ND1). Differenzialdiagnostisch ist immer eine autosomal-dominant vererbte Optikusatrophie (z. B. Mutationen im OPA1-Gen) zu erwägen.

#### Spezielle therapeutische Maßnahmen

Bekannte Manifestationsfaktoren sollten insbesondere bei noch symptomfreien Mutationsträgern minimiert werden, vor allem das Vermeiden von Rauchen (Kirkman et al. 2009), Drogen- und exzessivem Alkoholkonsum, wenn möglich Vermeidung bestimmter Medikamente, die in Einzelfällen als Manifestationsfaktoren verantwortlich gemacht wurden (z. B. bestimmte Antibiotika, hochdosierte Barbiturate und antiretrovirale Medikamente, die die mitochondriale Funktion beeinträchtigen (Niehusmann et al. 2011, Sadun et al. 2011)). Inwieweit diese Maßnahmen den Verlauf bei bereits erkrankten LHON-Patienten verbessern, ist nicht untersucht, aber pathophysiologisch naheliegend. Aufgrund der Bedeutung von oxidativem Stress in der Pathogenese wird eine gesunde, vitaminreiche Kost empfohlen. Es gibt Hinweise auf einen positiven Einfluss von Idebenone (Mashima et al. 2000, Eng et al. 2009); eine randomisierte Studie mit 85 Patienten hat den primären Endpunkt nicht erreicht, in sekundären Endpunkten und Post-hoc-Analysen aber einen konsistenten Trend in Richtung einer Wirksamkeit ergeben (Klopstock et al. 2011). Ein Antrag bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Zulassung von Idebenone für die Indikation LHON wurde 2011 gestellt, das Ergebnis war zum Zeitpunkt der Drucklegung noch offen.

## Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa (NARP)

Namengebend für dieses seltene mitochondriale Krankheitsbild ist die Befundkonstellation aus axonaler Neuropathie, Ataxie und Pigmentretinopathie. Als Begleitsymptome können Entwicklungsverzögerungen, Kardiomyopathie, sensorineurale Schwerhörigkeit, Dysarthrie, Dysphagie, epileptische Anfälle, kognitive Einbußen bis zur Demenz, pyramidale und extrapyramidale Symptome sowie eine proximale Muskelschwäche und Laktatazidose auftreten. Die durch einen maternalen Erbgang gekennzeichnete Erkrankung manifestiert sich in der Regel im Kindes- und frühen Erwachsenenalter, oft im Rahmen interkurrenter Infekte.

Als Ursache findet sich bei den meisten Patienten eine heteroplasmatische mtDNA-Punktmutation (8993 T>G/C) im mitochondrialen Gen MT-ATP6, welches für die ATPase 6 kodiert, einer Untereinheit der ATP-Synthase bzw. des Komplex V der mitochondrialen Atmungskette (Holt et al. 1990, Santorelli et al. 1996). Abgesehen von der 8993T>G/C-Mutation wurden bisher nur zwei andere Mutationen, beide auch im MT-ATP6-Gen gelegen, mit NARP assoziiert (Childs et al. 2007, López-Gallardo et al. 2009). Selbst innerhalb einer Familie kann der Heteroplasmiegrad variabel sein; eine Mutationslast < 70 % der 8993T>G-Mutation bleibt klinisch meist asymptomatisch, 70–90 % Mutationslast sind mit dem NARP-Phänotyp assoziiert, > 90 % Mutationslast rufen ein Leigh-Syndrom („maternally inherited Leigh syndrome“ [MILS]) hervor. Patienten mit MILS werden meist bereits im frühen Kindesalter symptomatisch und zeigen schwere Krankheitsverläufe mit Entwicklungsverzögerung, respiratorischer Dysfunktion (perinatale Asphyxie), Ataxie, generalisierter Muskelschwäche („floppy infant“) und Laktatazidose. Viele Patienten mit MT-ATP6-Mutationen zeigen

Phänotypen, die einem Overlap zwischen MILS und NARP entsprechen (Sciacco et al. 2003).

Das Schädel-MRT kann bei NARP eine Kleinhirnatrophie zeigen, beim MILS sieht man häufig bilateral-symmetrische Läsionen von Hirnstamm, Stammganglien und Kleinhirn. Eine Muskelbiopsie zeigt im Allgemeinen keine typischen mitochondrialen Veränderungen und ist daher diagnostisch meist nicht hilfreich.

#### Spezielle Zusatzdiagnostik

- EEG, 24-Stunden-EEG (epilepsietypische Potenziale?)
- neuropsychologische Testung
- Molekulargenetik aus Blut-DNA: 8993T>G, 8993T>C (MT-ATP6) mit Bestimmung des Heteroplasmiegrades; bei fehlendem Mutationsnachweis Sequenzieren von MT-ATP6

#### Spezielle therapeutische Maßnahmen

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

## Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie (MNGIE)

Diagnostisches Kriterium einer MNGIE ist die Kombination aus

1. gastrointestinaler Motilitätsstörung bei viszeraler Neuropathie,
2. externer Ophthalmoplegie und Ptosis,
3. sensomotorischer Polyneuropathie (meist axonal-demyelinisierend),
4. asymptomatischer Leukenzephalopathie (Hirano et al. 2004).

Die viszerale Symptomatik ist durch wechselnde Phasen mit Diarrhöen, Obstipation, intestinaler Pseudoobstruktion und Gastroparese charakterisiert, die zu chronischer Malnutrition und Kachexie führen. MNGIE manifestiert sich bei mehr als 3 Viertel aller Patienten in der ersten und zweiten Lebensdekade. Mögliche zusätzliche Symptome umfassen Myopathie, Optikusatrophie, Retinitis pigmentosa, Hörminderung, Laktatazidose, Dysphagie, Ataxie und Tremor. Patienten mit milder oder atypischer Symptomatik, selbst mit Fehlen einiger diagnostischer Kernmerkmale, sind beschrieben (Bedlack et al. 2004, Martin et al. 2004, Martí et al. 2005, Massa et al. 2009, Filosto et al. 2011). MNGIE kann vor allem bei jüngeren Frauen als Anorexia nervosa verkannt werden (Feddersen et al. 2009). In der Muskelbiopsie finden sich mitochondriale Auffälligkeiten (RRF, COX-negative Fasern) sowie eine Depletion bzw. multiple Deletionen der mtDNA. Diese Befunde können in Biopsien junger Patienten auch fehlen (Cardaioli et al. 2010). Die Erkrankung verläuft chronisch-progredient; infolge der meist schweren gastrointestinalen Symptome ist die durchschnittliche Lebenserwartung deutlich reduziert.

MNGIE wird autosomal-rezessiv vererbt und durch Mutationen im nukleär kodierten TYMP-Gen (auch ECGF1 genannt) hervorgerufen. TYMP kodiert für die Thymidin-Phosphorylase (Nishino et al. 1999), welche die reversible Phosphorylierung von Thymidin und Desoxyuridin-Nukleosiden zu den Basen Thymin und Uracil katalysiert. Ein Verlust der Enzymaktivität führt zu pathologisch erhöhten Konzentrationen von Thymidin und Desoxyuridin in Plasma und anderen Geweben. Dies verursacht wahrscheinlich durch den unausgewogenen Pool an Nukleotiden eine Störung der mtDNA-Replikation (Lopez et al. 2009, González-Vioque et al. 2011).

Auch Mutationen in anderen nukleären Genen (POLG1, RRM2B) können eine MNGIE-ähnliche Erkrankung hervorrufen (Van Goethem et al. 2003b, Giordano et al. 2009, Shaibani et al. 2009). Mutationen in zahlreichen mtDNA-tRNA-Genen wie MT-TK, MT-TW, MT-TV, MT-TL1 (3243G>A „MELAS“-Mutation) können zu komplexen neurologischen Krankheitsbildern mit prominenter gastrointestinaler Symptomatik, teilweise ohne Leukenzephalopathie, führen (Dougherty et al. 1994, Verma et al. 1997, Chang et al. 2004, Maniura-Weber et al. 2004, Verny et al. 2008, Horvath et al. 2009a). Bei diesen Patienten sind jedoch die Thymidin- und Desoxyuridin-Konzentrationen nicht erhöht.

#### Spezielle Zusatzdiagnostik

- MRT des Schädels (Leukenzephalopathie?)
- gastroenterologischer Status (Magen-Darm-Passage, eventuell Gastro-, Duodeno-, Koloskopie)
- Serum- und Urinkonzentrationen von Thymidin (Serum > 3 µmol/l) und Desoxyuridin (Serum > 5 µmol/l) (Martí et al. 2004)
- Bestimmung der Thymidin-Phosphorylase-Aktivität in Leukozyten (Aktivität < 5 % der Norm)
- Molekulargenetik aus Muskel-DNA: multiple mtDNA-Deletionen, mtDNA-Depletion (Southern Blot/Long-Range-/Real-Time-PCR)
- Molekulargenetik aus Blut-DNA: TYMP, POLG1, RRM2B

#### Spezielle therapeutische Maßnahmen

Symptomatisch:

- ausreichende Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr sichern (evtl. PEG) – keine Thymidin enthaltende parenterale Ernährung
- medikamentöse Intervention bei schweren Diarrhöen oder ausgeprägter Obstipation
- Behandlung neuropathischer Schmerzen (z. B. mit Gabapentin, Plexus-coeliacus-Blockaden etc.)

Kausal (bisher nur Einzelfälle): Reduzierung der Konzentrationen von Thymidin und Desoxyuridin in Blut und Geweben:

- Hämodialyse (Yavuz et al. 2007) – nur temporärer Effekt
- Transfusion von Thrombozyten (Lara et al. 2006) – nur temporärer Effekt
- Transplantation allogener hämatopoietischer Stammzellen (Hirano et al. 2006, Halter et al. 2011). Die gebildeten Leukozyten enthalten ausreichende Mengen an Thymidinphosphorylase, um die Thymidin- und Desoxyuridin-Spiegel zu senken. Eine klinische Studie ist zum Zeitpunkt der Drucklegung vorgesehen.

Potenzielle zukünftige Therapieoptionen:

- Enzyersatztherapie mit Thymidinphosphorylase (De Vocht et al. 2010)
- Transplantation autologer gentherapeutisch modifizierter hämatopoietischer Stammzellen (Torres-Torronteras et al. 2011)

## Mitochondriale Myopathie (MM)

Adulte Patienten mit isolierter mitochondrialer Myopathie können eine belastungsabhängige muskuläre Symptomatik häufig mit Rhabdomyolysen, aber auch ein Gliedergürtelsyndrom aufweisen. Eine externe Ophthalmoplegie, Ptosis oder Multisystembeteiligung findet sich per definitionem nicht. Ursache können primäre mtDNA-Mutationen sein, einerseits in Genen, die für Untereinheiten der Atmungskettenkomplexe kodieren (Andreu et al. 1999), andererseits aber auch in tRNA-Genen (Swalwell et al. 2006). Die infantile reversible COX-Defizienz Myopathie kann sich in erwachsenem Alter mit isolierten myopathischen Symptomen manifestieren (Horvath et al. 2009b). Eine MM kann ebenfalls bei Coenzym-Q10-Defizienz mit autosomalem Erbgang auftreten (ETFDH-Mutationen; Horvath et al. 2006b, Gempel et al. 2007). Mutationen im nukleären TK2-Gen führen häufig zu einem rein myopathischen Phänotyp, manifestieren sich jedoch überwiegend im Kindesalter und zeigen meist, aber nicht immer, eine muskuläre mtDNA-Depletion (Saada et al. 2001, Leshinsky-Silver et al. 2008). Kürzlich wurden rezessive Mutationen im nukleären POLG1-Gen beschrieben, die mit einer isolierten mitochondrialen Myopathie des Erwachsenenalters und mtDNA-Depletion im Muskel einhergingen (Giordano et al. 2010).

Spezielle Zusatzdiagnostik

- Molekulargenetik bei MM aus Muskel-DNA: mtDNA-Deletionsscreening. Falls negativ, abhängig von den Atmungskettenaktivitäten im Muskel aus Muskel-DNA, nur bei systemischen Krankheitsbildern oder Verdacht auf nukleäre Mutationen aus Blut-DNA: mtDNA-tRNA-Gene, MT-CYTB, MT-COI-III, MT-ND1-6, POLG1, TK2, ETFDH

Spezielle therapeutische Maßnahmen

- bei belastungsabhängiger Symptomatik kein Überschreiten der individuellen Belastungsgrenze, dennoch ist regelmäßiges Training empfehlenswert
- bei Myoglobulinurie ärztliche Überwachung der Nierenfunktion, reichlich Flüssigkeitszufuhr, ggf. forcierte Diurese

## Mitochondriale DNA-Depletionssyndrome (MDS)

Eine quantitative Reduktion der mtDNA-Kopienzahl (Depletion) findet sich bei den mitochondrialen Depletionssyndromen, die durch rezessive Mutationen in verschiedenen nukleären Genen verursacht sein können und mit Störungen des mitochondrialen Nukleotidpools oder Alterationen der mtDNA-Replikation einhergehen (Aberio et al. 2007). Die Erkrankungen manifestieren sich häufig im frühkindlichen Alter, die Symptome können aber auch erst im Jugend- oder Erwachsenenalter auftreten. Man unterscheidet (hepato)zerebrale (DGUOK-, MPV17-, POLG1-, PEO1-Mutationen) und (enzephalo)myopathische Verlaufsformen (TK2-, RRM2B-, SUCLA2-, SUCLG1-Mutationen).

Eine besondere Stellung nehmen neurologische Krankheitsbilder ein, die mit Mutationen im POLG1-Gen assoziiert sind (Horvath et al. 2006a). Die klinische Variabilität dieser Erkrankungen ist sehr hoch und reicht von schwerer kindlicher Enzephalomyopathie und Leberinsuffizienz bis zu zerebellärer Ataxie, Neuropathie, Myopathie, Epilepsie oder spätadult beginnender CPEO. Besonders hervorzuheben ist das Alpers-Syndrom bei Kleinkindern (therapieresistente Epilepsie, Leberinsuffizienz, Entwicklungsretardierung). Bei Patienten mit POLG1-Mutationen findet man häufig multiple mtDNA-Deletionen im Muskel und/oder eine mtDNA-Depletion. Die Atmungskettenenzyme im Muskel können nur eine leichte Aktivitätsminderung oder normale Aktivität zeigen. RRM2B-Mutationen können ähnlich wie POLG1-Mutationen ein schweres, autosomal-rezessiv vererbtes mtDNA-Depletionssyndrom (Bourdon et al. 2007), ein KSS (Pitceathly et al. 2011) und/oder eine autosomal-dominante CPEO verursachen (Tynismaa et al. 2009).

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- Schädel-MRT: Signalveränderungen des Marklagers und der Basalganglien
- gastroenterologischer Status, ggf. Leberbiopsie (cave: Gerinnungsstörungen)
- organische Säuren im Urin: Methylmalonsäure ist im Urin bei SUCLA2- und SUCLG1-Defekten erhöht
- Molekulargenetik aus Leber- oder Muskel-DNA: multiple mtDNA-Deletionen, mtDNA-Depletion (Southern Blot/Long-Range-/Real-Time-PCR). Untersuchung der Gene POLG1, PEO1, RRM2B, DGUOK, MPV17, TK2, SUCLA2, SUCLG1. Bei klinischem Verdacht auf POLG1-Mutationen (z. B. Alpers-Syndrom) direkte Sequenzierung von POLG1 aus Blut-DNA sinnvoll

### Spezielle therapeutische Maßnahmen

Valproat ist wegen der Gefahr des akuten Leberversagens streng kontraindiziert.

## Coenzym-Q10-Defizienz

Der Coenzym-Q10-Mangel ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die mit verschiedenen klinischen Phänotypen assoziiert ist:

- Enzephalomyopathie mit Belastungsintoleranz, mitochondrialer Myopathie, Myoglobininurie, Epilepsie, Ataxie (Ogasahara et al. 1989, Sobreira et al. 1997)
- infantile Enzephalomyopathie, Kardiomyopathie, Ataxie, optische Neuropathie, Taubheit, Nephrose (Rotig et al. 2000)
- zerebelläre Ataxie (Lamperti et al. 2003, Le Ber et al. 2007)
- Leigh-Syndrom mit Kleinwuchs, Ataxie, Taubheit (Maldergem et al. 2002)
- isolierte Myopathie (Horvath et al. 2006b)

Die genetische Ursache ist sehr heterogen. Pathogene Mutationen in verschiedenen Coenzym-Q10-Biosynthesegenen wurden beschrieben (Gene COQ2, PDSS1, PDSS2, COQ9, CABC1/ADCK3; López et al. 2006, Quinzii et al. 2006, Mollet et al. 2007, Lagier-Tourenne et al. 2008, Mollet et al. 2008, Duncan et al. 2009, Quinzii u. Hirano 2010). Ein sekundärer Coenzym-Q10-Mangel kommt bei Gendefekten mit Einfluss auf die Coenzym-Q10-Biosynthese vor (Gene APTX, ETFDH; Quinzii et al. 2005, Gempel et al. 2007).

### Spezielle Zusatzdiagnostik

- biochemische Untersuchung der Atmungskettenkomplexe und Coenzym Q10 im Muskel
- molekulargenetische Untersuchung von PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ9, CABC1/ADCK3, ETFDH, APTX

### Spezielle therapeutische Maßnahmen

- Hochdosierte Coenzym-Q10 Supplementation, 500–1000 mg/d. Die Kosten für Coenzym Q10 werden von den gesetzlichen Krankenkassen im Regelfall nicht übernommen. Bei nachgewiesener muskulärer Coenzym-Q10-Defizienz sollte ein Antrag auf Kostenübernahme gestellt werden.
- bei ETFDH-Defekt Kombinationstherapie aus Riboflavin 50–100 mg/d und Coenzym Q10 (Gempel et al. 2007)

## Redaktionskomitee

Prof. Dr. med. M. Deschauer, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Halle

Dr. med. R. Horvath, PhD, Medizinisch Genetisches Zentrum München

Prof. Dr. med. Th. Klopstock, Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik, Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München

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

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

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

Dr. med. M. Schüpbach, Neurologische Universitätsklinik Inselspital Bern und Centre d'Investigation Clinique, CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

Prim. Univ. Prof. Dr. med. W. Sperl, PhD, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Salzburger Landeskliniken, Salzburg

Prof. Dr. med. E. Wilichowski; Abteilung Pädiatrie II mit Schwerpunkt Neuropädiatrie, Universitätskinderklinik Göttingen

Univ. Prof. Dr. med. F. Zimprich; Universitätsklinik für Neurologie, Wien

Federführend: PD Dr. med. Cornelia Kornblum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Sigmund-Freud Straße 25, 53105 Bonn, Tel.: 0228/287–15712

E-Mail: [cornelia.kornblum@ukb.uni-bonn.de](mailto:cornelia.kornblum@ukb.uni-bonn.de)

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

## Weiterführende Internetseiten

- [www.mitonet.org](http://www.mitonet.org)
- [www.mitomap.org](http://www.mitomap.org)
- [www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-016.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-016.html)
- <http://neuromuscular.wustl.edu>
- [www.dgm.org](http://www.dgm.org)
- <http://www.muskelkrank.ch>: Schweizerische Gesellschaft für Muskelkranke SGMK, Kanzleistrasse 80, CH-8004 Zürich, Telefon +41(0)44 245 80 30, Fax +41 (0)44 245 80 31, E-Mail: [info@muskelkrank.ch](mailto:info@muskelkrank.ch)
- <http://www.asrim.ch>: Association de la Suisse Romande et Italienne contre les Myopathies, ASRIM – Y – Parc, Rue Galilée 15, 1400 Yverdon, Telefon +41(0)244207800, E-Mail: [info@asrim.ch](mailto:info@asrim.ch)

## Methodik der Leitlinienentwicklung

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Einsetzung eines Autorengremiums durch die Kommission Leitlinien der DGN; Link zu AWMF-Register-Nr.: 027-016-S2: „Diagnostik und Therapieansätze bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter“;  
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (offiziell vertreten durch Prof. Dr. med. E. Wilichowski)

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Systematische Literaturrecherche über elektronische Datenbanksysteme (PubMed), Bezug auf systematische Reviews, auf die bestehende Leitlinie und die AWMF-Leitlinie mit Register-Nr.: 027-016-S2: „Diagnostik und Therapieansätze bei Mitochondriopathien im Kindes- und Jugendalter“.

Verfahren zur Konsensfindung

Formale Konsensuskonferenz der Autoren in Berlin im Rahmen des 5. Treffens des mitoNET, 15.07.2011  
Regelmäßige Korrespondenz der Autoren (E-Mail, Telefon)

## Literatur

- Alberio S, Mineri R, Tiranti V et al. Depletion of mtDNA: syndromes and genes. *Mitochondrion* 2007; 7: 6–12
- Amati-Bonneau P, Valentino ML, Reynier P et al. OPA1 mutations induce mitochondrial DNA instability and optic atrophy 'plus' phenotypes. *Brain* 2008; 131: 338–351
- Andreu AL, Hanna MG, Reichmann H et al. Exercise intolerance due to mutations in the cytochrome b gene of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1999; 341: 1037–1044
- Arts WF, Scholte HR, Bogaard JM et al. NADH-CoQ reductase deficient myopathy: successful treatment with riboflavin. *Lancet* 1983; 2: 581–582
- Barbiroli B, Iotti S, Lodi R. Improved brain and muscle mitochondrial respiration with CoQ. An in vivo study by 31P-MR spectroscopy in patients with mitochondrial cytopathies. *Biofactors* 1999; 9: 253–260
- Barshop BA, Naviaux RK, McGowan KA et al. Chronic treatment of mitochondrial disease patients with dichloroacetate. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 138–149
- Bedlack RS, Vu T, Hammans S et al. MNGIE neuropathy: five cases mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2004; 29: 364–368
- Blakely EL, Trip SA, Swalwell H et al. A new mitochondrial transfer RNAPro gene mutation associated with myoclonic epilepsy with ragged-red fibers and other neurological features. *Arch Neurol* 2009; 66: 399–402
- Bouchet C, Steffan J, Corcos J et al. Prenatal diagnosis of myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like syndrome: contribution to understanding mitochondrial DNA segregation during human embryofetal development. *J Med Genet* 2006; 43: 788–792
- Bourdon A, Minai L, Serre V et al. Mutation of RRM2B, encoding p53-controlled ribonucleotide reductase (p53R2), causes severe mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 2007; 39: 776–780
- Bresolin N, Doriguzzi C, Ponzetto C et al. Ubidecarenone in the treatment of mitochondrial myopathies: a multi-center double-blind trial. *J Neurol Sci* 1990; 100: 70–78
- Calvo SE, Tucker EJ, Compton AG et al. High-throughput, pooled sequencing identifies mutations in NUBPL and FOXRED1 in human complex I deficiency. *Nat Genet* 2010; 42: 851–858
- Campos Y, Huertas R, Lorenzo G et al. Plasma carnitine insufficiency and effectiveness of L-carnitine therapy in patients with mitochondrial myopathy. *Muscle Nerve* 1993; 16: 150–153
- Cardaioli E, Da Pozzo P, Malfatti E et al. A second MNGIE patient without typical mitochondrial skeletal muscle involvement. *Neurol Sci* 2010; 31: 491–494
- Chan A, Reichmann H, Kogel A et al. Metabolic changes in patients with mitochondrial myopathies and effects of coenzyme Q10 therapy. *J Neurol* 1998; 245: 681–685
- Chang TM, Chi CS, Tsai CR et al. Paralytic ileus in MELAS with phenotypic features of MNGIE. *Pediatr Neurol* 2004; 31: 374–377
- Chen RS, Huang CC, Chu NS. Coenzyme Q10 treatment in mitochondrial encephalomyopathies. Short-term

- double-blind, crossover study. *Eur Neurol* 1997; 37: 212–218
- Chiaratti MR, Meirelles FV, Wells D et al. Therapeutic treatments of mtDNA diseases at the earliest stages of human development. *Mitochondrion* 2011; 11: 820–828
- Childs AM, Hutchin T, Pysden K et al. Variable phenotype including Leigh syndrome with a 9185T>C mutation in the MTATP6 gene. *Neuropediatrics* 2007; 38: 313–316
- Chinnery PF, Bindoff LA. 116th ENMC international workshop: the treatment of mitochondrial disorders, 14–16th March 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 2003; 13: 757–764
- Chinnery PF, DiMauro D, Shanske S et al. Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *Lancet* 2004; 364: 592–596
- Chinnery PF, Majamaa K, Turnbull D et al. Treatment for mitochondrial disorders. *Cochrane Database Sys Rev* 2006; 1: CD004426
- Craven L, Tuppen HA, Greggains GD et al. Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease. *Nature* 2010; 465: 82–85
- Dahl HH, Thorburn DR, White SL. Towards reliable prenatal diagnosis of mtDNA point mutations: studies of nt8993 mutations in oocytes, fetal tissues, children and adults. *Hum Reprod* 2010; Suppl 2: 246–255
- De Stefano N, Matthews PM, Ford B et al. Short-term dichloroacetat treatment improves indices of cerebral metabolism in patients with mitochondrial disorders. *Neurology* 1995; 45: 1193–1198
- De Vocht C, Ranquin A, Van Ginderachter J et al. Polymeric nanoreactors for enzyme replacement therapy of MNGIE. *J Control Release* 2010; 148: e19–e20
- Deschauer M, Tennant S, Rokicka A et al. MELAS associated with mutations in the POLG1 gene. *Neurology* 2007; 68: 1741–1742
- Deschauer M, Zierz S. Defekte der intergenomischen Kommunikation: Mutationen der Kern-DNA und multiple Deletionen der mitochondrialen DNA bei chronisch progressiver externer Ophthalmoplegie. *Akt Neurol* 2002; 30: 103–106
- Di Fonzo A, Ronchi D, Lodi T et al. The mitochondrial disulfide relay system protein GFER is mutated in autosomal-recessive myopathy with cataract and combined respiratory-chain deficiency. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 594–604
- Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N et al. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6: 878–888
- DiMauro S, Mancuso M, Naini A. Mitochondrial encephalomyopathies. *Therapeutic Approach. Ann NY Acad Sci* 2004; 1011: 232–245
- Dougherty FE, Ernst SG, Aprille JR. Familial occurrence of intestinal obstruction in children with the syndrome of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *J Pediatr* 1994; 125: 758–761
- Duncan AJ, Bitner-Glindzicz M, Meunier B et al. A nonsense mutation in COQ9 causes autosomal-recessive neonatal-onset primary coenzyme Q10 deficiency: a potentially treatable form of mitochondrial disease. *Am J Hum Genet* 2009; 84: 558–566
- Eng JG, Aggarwal D, Sadun AA. Idebenone treatment in patients with Leber hereditary optic neuropathy [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50 (Suppl.): 1440
- Feddersen BL, DE LA Fontaine L, Sass JO et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy mimicking anorexia nervosa. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 494–495
- Ferraro P, Pontarin G, Crocco L et al. Mitochondrial deoxynucleotide pools in quiescent fibroblasts: a possible model for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE). *J Biol Chem* 2005; 280: 24472–24480
- Filosto M, Scarpelli M, Tonin P et al. Pitfalls in diagnosing mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34: 1199–1203
- Fratter C, Gorman GS, Stewart JD et al. The clinical, histochemical, and molecular spectrum of PEO1 (Twinkle)-linked adPEO. *Neurology* 2010; 74: 1619–1626
- Fratter C, Raman P, Alston CL et al. RRM2B mutations are frequent in familial PEO with multiple mtDNA deletions. *Neurology* 2011; 76: 2032–2034
- Gempel K, Topaloglu H, Talim B et al. The myopathic form of coenzyme Q10 deficiency is caused by mutations in the electron transferring flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene. *Brain* 2007; 130: 2037–2044
- Ghezzi D, Sevioukova I, Invernizzi F et al. Severe X-linked mitochondrial encephalomyopathy associated with a mutation in apoptosis-inducing factor. *Am J Hum Genet* 2010; 86: 639–649
- Giordano C, Pichiorri F, Blakely EL et al. Isolated distal myopathy of the upper limbs associated with mitochondrial DNA depletion and polymerase gamma mutations. *Arch Neurol* 2010; 67: 1144–1146
- Giordano C, Powell H, Leopizzi M et al. Fatal congenital myopathy and gastrointestinal pseudo-obstruction due to POLG1 mutations. *Neurology* 2009; 72: 1103–1105
- González-Vioque E, Torres-Torronteras J, Andreu AL et al. Limited dCTP availability accounts for mitochondrial DNA depletion in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE). *PLoS Genet* 2011; 7: e1002035
- Goto Y, Nonaka I, Horai A. A mutation in tRNA<sup>Leu</sup>(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990; 348: 651–653
- Hakonen AH, Isohanni P, Paetau A et al. Recessive Twinkle mutations in early onset encephalopathy with mtDNA depletion. *Brain* 2007; 130: 3032–3040

- Halter J, Schüpbach WM, Casali C et al. Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a consensus conference proposal for a standardized approach. *Bone Marrow Transplant* 2011; 463: 330–337
- Hanisch F, Zierz S. Only transient increase of serum CoQ subset 10 during long-term CoQ10 therapy in mitochondrial ophthalmoplegia. *Eur J Med Res* 2003; 8: 485–491
- Hirano M, DiMauro S. ANT1, Twinkle, POLG, and TP. New genes open our eyes to ophthalmoplegia. *Neurology* 2001; 57: 2163–2165
- Hirano M, Kunz WS, DiMauro S. Mitochondrial diseases. In: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 2621–2630
- Hirano M, Marti R, Casali C et al. Allogenic stem cell transplantation corrects biochemical derangements in MNGIE. *Neurology* 2006; 67: 1458–1460
- Hirano M, Nishigaki Y, Marti R. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) – a disease of two genomes. *Neurologist* 2004; 10: 8–17
- Holt U, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331: 717–719
- Holt U, Harding AE, Petty RHK et al. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am J Hum Genet* 1990; 46: 428–433
- Horváth R, Bender A, Abicht A et al. Heteroplasmic mutation in the anticodon-stem of mitochondrial tRNA(Val) causing MNGIE-like gastrointestinal dysmotility and cachexia. *J Neurol* 2009a; 256: 810–815
- Horvath R, Hudson G, Ferrari G et al. Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase gamma gene. *Brain* 2006a; 129: 1674–1684
- Horvath R, Kemp JP, Tuppen HA et al. Molecular basis of infantile reversible cytochrome c oxidase deficiency myopathy. *Brain* 2009b; 132: 3165–3174
- Horvath R, Schneiderat P, Schoser BG et al. Coenzyme Q10 deficiency and isolated myopathy. *Neurology* 2006b; 66: 253–255
- Hsu CC, Chuang YH, Tsai JL et al. CPEO and carnitine deficiency overlapping in MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 252–255
- Hudson G, Amati-Bonneau P, Blakely EL et al. Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain* 2008; 131: 329–337
- Ichiki T, Tanaka M, Nishikimi M. et al. Deficiency of subunits of complex I and mitochondrial encephalomyopathy. *Ann Neurol* 1988; 23: 287–294
- Iizuka T, Sakai F, Endo M et al. Response to sumatriptan in headache of MELAS syndrome. *Neurology* 2003; 61: 577–578
- Jeppesen TD, Schwartz M, Olsen DB et al. Aerobic training is safe and improves exercise capacity in patients with mitochondrial myopathy. *Brain* 2006; 129: 3402–3412
- Kang HC, Lee YM, Kim HD et al. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects. *Epilepsia* 2007; 48: 82–88
- Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology* 2006; 66: 324–330
- Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V et al. Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 2000; 289: 782–785
- Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A et al. Gene-environment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain* 2009; 132: 2317–2326
- Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 2: CD004760
- Klopstock T, Querner V, Schmidt F et al. A placebo-controlled crossover trial of creatine in mitochondrial diseases. *Neurology* 2000; 55: 1748–1751
- Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134 (Pt 9): 2677–2686
- Koga Y, Akita Y, Nishioka J et al. L-arginine improves the symptoms of stroke-like episodes in MELAS. *Neurology* 2005; 64: 710–712
- Komura K, Hobbiebrunken E, Wilichowski EK et al. Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies. *Pediatr Neurology* 2003; 28: 53–58
- Kornblum C, Broicher R, Walther E et al. Cricopharyngeal achalasia is a common cause of dysphagia in patients with mtDNA deletions. *Neurology* 2001; 56: 1409–1412
- Kornblum C, Schröder R, Müller K et al. Creatine has no beneficial effect on skeletal muscle energy metabolism in patients with single mitochondrial DNA deletions. *Eur J Neurol* 2005; 12: 300–309
- Krahenbühl S, Brandner S, Kleinle S et al. Mitochondrial cytopathies represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver* 2000; 20: 346–348
- Lagier-Tourenne C, Tazir M, López LC et al. ADCK3, an ancestral kinase, is mutated in a form of recessive ataxia associated with coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 661–672
- Lam CW, Lau CH, Williams JC et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 562–564
- Lamperti C, Naini A, Hirano M et al. Cerebellar ataxia and coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 2003; 60: 1206–

1208

- Lara MC, Weiss B, Illa I et al. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology* 2006; 67: 1461–1463
- Larsson NG, Holme E, Kristiansson B et al. Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome. *Pediatr Res* 1990; 28: 131–136
- Le Ber I, Dubourg O, Benoist JF et al. Muscle coenzyme Q10 deficiencies in ataxia with oculomotor apraxia 1. *Neurology* 2007; 68: 295–297
- Lerman-Sagie T, Rustin P, Lev D et al. Dramatic improvement in mitochondrial cardiomyopathy following treatment with idebenone. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 28–34
- Leshinsky-Silver E, Michelson M, Cohen S et al. A defect in the thymidine kinase 2 gene causing isolated mitochondrial myopathy without mtDNA depletion. *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 12: 309–313
- Lestienne P, Ponsot G. Kearns-Sayre syndrome with muscle mitochondrial DNA deletion. *Lancet* 1988; 1: 885
- Longley MJ, Clark S, Yu Wai Man C et al. Mutant POLG2 disrupts DNA polymerase gamma subunits and causes progressive external ophthalmoplegia. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 1026–1034
- Lönnqvist T, Paetau A, Valanne L et al. Recessive twinkle mutations cause severe epileptic encephalopathy. *Brain* 2009; 132: 1553–1562
- López LC, Akman HO, Garcia-Cazorla A et al. Unbalanced deoxynucleotide pools cause mitochondrial DNA instability in thymidine phosphorylase-deficient mice. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 714–722
- López LC, Schuelke M, Quinzii CM et al. Leigh syndrome with nephropathy and CoQ10 deficiency due to decaprenyl diphosphate synthase subunit 2 (PDSS2) mutations. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1125–1130
- López-Gallardo E, Solano A, Herrero-Martín MD et al. NARP syndrome in a patient harbouring an insertion in the MT-ATP6 gene that results in a truncated protein. *J Med Genet* 2009; 46: 64–67
- Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia. *Arch Neurol* 2010; 67: 941–947
- Maldergem LV, Trijbels F, DiMauro S et al. Coenzyme Q-responsive Leigh's encephalopathy in two sisters. *Ann Neurol* 2002; 52: 750–754
- Mancuso M, Filosto M, Mootha VK et al. A novel mitochondrial tRNAPhe mutation causes MERRF syndrome. *Neurology* 2004; 62: 2119–2121
- Mancuso M, Galli R, Pizzanelli C et al. Antimyoclonic effect of levetiracetam in MERRF syndrome. *J Neurol Sci* 2006; 243: 97–99
- Maniura-Weber K, Taylor RW, Johnson MA et al. A novel point mutation in the mitochondrial tRNA(Trp) gene produces a neurogastrointestinal syndrome. *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 509–512
- Manwaring N, Jones MM, Wang JJ et al. Prevalence of mitochondrial DNA haplogroups in an Australian population. *Intern Med J* 2007; 36: 530–533
- Martí R, Spinazzola A, Tadesse S et al. Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays. *Clin Chem* 2004; 50: 120–124
- Martí R, Verschuuren JJGM, Buchman A et al. Late-onset MNGIE due to partial loss of thymidine phosphorylase activity. *Ann Neurol* 2005; 58: 649–652
- Martín MA, Blázquez A, Martí R et al. Lack of gastrointestinal symptoms in a 60-year-old patient with MNGIE. *Neurology* 2004; 63: 1536–1537
- Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M et al. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy? *J Neuroophthalmol* 2000; 20: 166–170
- Massa R, Tessa A, Margollicci M et al. Late-onset MNGIE without peripheral neuropathy due to incomplete loss of thymidine phosphorylase activity. *Neuromusc Disord* 2009; 19: 837–840
- Mollet J, Delahodde A, Serre V et al. CABP1 gene mutations cause ubiquinone deficiency with cerebellar ataxia and seizures. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 623–630
- Mollet J, Giurgea I, Schlemmer D et al. Prenyldiphosphate synthase, subunit 1 (PDSS1) and OH-benzoate polyprenyltransferase (COQ2) mutations in ubiquinone deficiency and oxidative phosphorylation disorders. *J Clin Invest* 2007; 117: 765–772
- Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 1293–1299
- Moran NF, Bain MD, Muqit MM et al. Carrier erythrocyte entrapped thymidine phosphorylase therapy for MNGIE. *Neurology* 2008; 71: 686–688
- Murphy JL, Blakely EL, Schaefer AM et al. Resistance training in patients with single, large-scale deletions of mitochondrial DNA. *Brain* 2008; 131: 2832–2840
- Niehusmann P, Surges R, von Wrede RD et al. Mitochondrial dysfunction due to Leber's hereditary optic neuropathy as a cause of visual loss during assessment for epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 38–43
- Nikali K, Suomalainen A, Saharinen J et al. Infantile onset spinocerebellar ataxia is caused by recessive mutations in mitochondrial proteins Twinkle and Twinky. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 2981–2990
- Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999; 283: 689–692
- Ogasahara S, Engel AG, Frens D et al. Muscle coenzyme Q deficiency in familial mitochondrial encephalomyopathy. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86: 2379–2382
- Pérez-Dueñas B, Ormazábal A, Toma C et al. Cerebral folate deficiency syndromes in childhood: clinical, analytical, and etiologic aspects. *Arch Neurol* 2011; 68: 615–621

- Pineda M, Ormazabal A, López-Gallardo E et al. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion. *Ann Neurol* 2006; 59: 394–398
- Pitceathly RD, Fassone E, Taanman JW et al. Kearns-Sayre syndrome caused by defective R1/p53R2 assembly. *J Med Genet* 2011; 48: 610–614
- Poulton J, Bredenoord AL. 174th ENMC International Workshop: Applying pre-implantation genetic diagnosis to mtDNA diseases: implications of scientific advances. 19–21th March 2010, Naarden, The Netherlands. *Neuromusc Disord* 2010; 20: 559–563
- Poulton J, Chiaratti MR, Meirelles FV et al. Transmission of mitochondrial DNA diseases and ways to prevent them. *PLoS Genet*. 2010; 6: pii: e1001066
- Quinzii CM, Hirano M. Coenzyme Q and mitochondrial disease. *Disabil Res Rev* 2010; 16: 183–188
- Quinzii CM, Kattah AG, Naini A et al. Coenzyme Q deficiency and cerebellar ataxia associated with an aprataxin mutation. *Neurology* 2005; 64: 539–541
- Quinzii CM, Naini A, Salviati L et al. A mutation in para-hydroxybenzoate-polyprenyl transferase (COQ2) causes primary coenzyme Q10 deficiency. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 345–349
- Rossi FH, Okun M, Yachnis A et al. Corticosteroid treatment of mitochondrial encephalomyopathies. *Neurologist* 2002; 8: 313–315
- Rotig A, Appelkvist EL, Geromel V et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. *Lancet* 2000; 356: 391–395
- Saada A, Shaag A, Mandel H et al. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 2001; 29: 342–344
- Sadun AA, Morgia CL, Carelli V. Leber's hereditary optic neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 109–117
- Santorelli FM, Mak SC, Vazquez-Memije ME et al. Clinical heterogeneity associated with the mitochondrial DNA T8993C point mutation. *Pediatr Res* 1996; 39: 914–917
- Sarzi E, Goffart S, Serre V et al. Twinkle helicase (PEO1) gene mutation causes mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 2007; 62: 579–587
- Schaefer AM, McFarland R, Blakely EL et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008; 63: 35–39
- Sciacco M, Prella A, D'Adda E et al. Familial mtDNA T8993C transition causing both the NARP and the MILS phenotype in the same generation. A morphological, genetic and spectroscopic study. *J Neurol* 2003; 250: 1498–1500
- Serrano M, García-Silva MT, Martín-Hernández E et al. Kearns-Sayre syndrome: cerebral folate deficiency, MRI findings and new cerebrospinal fluid biochemical features. *Mitochondrion* 2010; 10: 429–432
- Shaibani A, Shchelochkov OA, Zhang S et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy due to mutations in RRM2B. *Arch Neurol* 2009; 66: 1028–1032
- Shipton EA, Prosser DO. Mitochondrial myopathies and anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 173–178
- Sinnathuray AR, Raut V, Awa A et al. A review of cochlear implantation in mitochondrial sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2003; 24: 418–426
- Sobreira C, Hirano M, Shanske S et al. Mitochondrial encephalomyopathy with coenzyme Q10 deficiency. *Neurology* 1997; 48: 1238–1243
- Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V et al. Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet* 2001; 28: 223–231
- Stacpoole PW, Barnes CL, Hurlbut MD et al. Treatment of congenital lactic acidosis with dichloroacetate. *Arch Dis Child* 1997; 77: 535–541
- Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006; 117: 1519–1531
- Stanley CA, De Leeuw S, Coates PM et al. Chronic cardiomyopathy and weakness or acute coma in children with a defect in carnitine uptake. *Ann Neurol* 1991; 30: 709–716
- Swalwell H, Deschauer M, Hartl H et al. Pure myopathy associated with a novel mitochondrial tRNA gene mutation. *Neurology* 2006; 66: 447–449
- Taivassalo T, Gardner JL, Taylor RW et al. Endurance training and detraining in mitochondrial myopathies due to single large-scale mtDNA deletions. *Brain* 2006; 129: 3391–3401
- Tarnopolsky MA, Maguire J, Myint T et al. Clinical, physiological, and histological features in a kindred with the T3271C melas mutation. *Muscle Nerve* 1998; 21: 25–33
- Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR. A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1502–1509
- Torres-Torronteras J, Gómez A, Eixarch H et al. Hematopoietic gene therapy restores thymidine phosphorylase activity in a cell culture and a murine model of MNGIE. *Gene Ther* 2011; 18: 795–806
- Tynismaa H, Ylikallio E, Patel M et al. A heterozygous truncating mutation in RRM2B causes autosomal-dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple mtDNA deletions. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 290–295
- Van Goethem G, Dermaut B, Löfgren A et al. Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Genet* 2001; 28: 211–212
- Van Goethem G, Mercelis R, Löfgren A et al. Patient homozygous for a recessive POLG mutation presents with features of MERRF. *Neurology* 2003a; 61: 1811–1813
- Van Goethem G, Schwartz M, Löfgren A et al. Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Europ J Hum Genet* 2003b; 11: 547–549

- Verma A, Piccoli DA, Bonilla E et al. A novel mitochondrial G8313A mutation associated with prominent initial gastrointestinal symptoms and progressive encephaloneuropathy. *Pediatr Res* 1997; 42: 448–454
- Verny C, Amati-Bonneau P, Letournel F et al. Mitochondrial DNA A3243G mutation involved in familial diabetes, chronic intestinal pseudo-obstruction and recurrent pancreatitis. *Diabetes Metab* 2008; 34: 620–626
- Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen II et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD003907
- Wallace DC, Singh G, Lott MT et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988a; 242: 1427–1430
- Wallace DC, Zheng XX, Lott MT et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988b; 55: 601–610
- Weraarpachai W, Antonicka H, Sasarman F et al. Mutation in TACO1, encoding a translational activator of COX I, results in cytochrome c oxidase deficiency and late-onset Leigh syndrome. *Nat Genet* 2009; 41: 833–837
- Yavuz H, Ozel A, Christensen M et al. Treatment of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy with dialysis. *Arch Neurol* 2007; 64: 435–438
- Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S et al. Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. *Neurology* 1988; 38: 1339–1346
- Zeviani M, Servidei S, Gellera C et al. An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature* 1989; 339: 309–311
- Zsurka G, Hampel KG, Nelson I et al. Severe epilepsy as the major symptom of new mutations in the mitochondrial tRNA(Phe) gene. *Neurology* 2010; 74: 507–512



Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)  
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie  
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie  
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012