



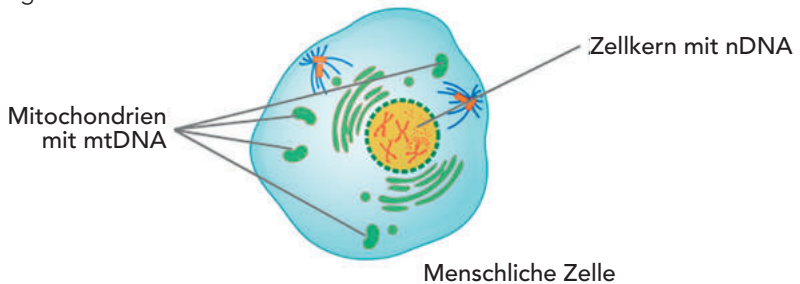
Arztinformation

▶ **MITOCHONDRIALE ERKRANKUNGEN**

## HINTERGRUND

Unter dem Begriff der **Mitochondrialen Erkrankungen (Mitochondriopathien)** werden Krankheitsbilder zusammengefasst, denen ein **Defekt des mitochondrialen Energie-stoffwechsels** (der mitochondrialen Atmungskette) zu Grunde liegt. Symptome zeigen sich vor allem in Organen mit einem hohen Energiebedarf, wie Muskel, Gehirn, Leber und Herz. Bei Vorliegen von Symptomen in drei oder mehr der genannten Organsysteme sollte an eine mitochondriale Erkrankung gedacht werden.

Genetische Ursachen können im nukleären (nDNA) oder im mitochondrialen Genom (mtDNA) liegen.

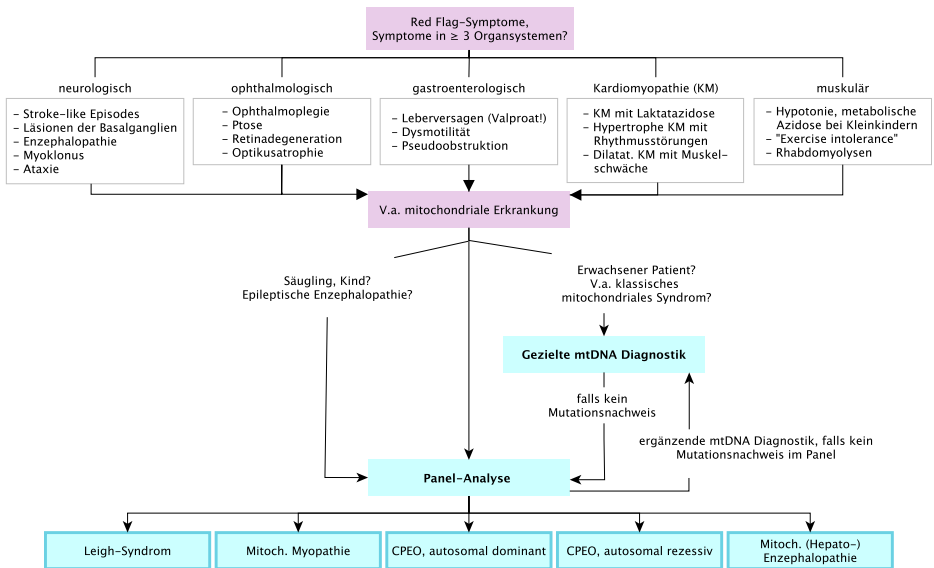


*Mitochondrien tragen ihr eigenes Genom, das einen Teil der mitochondrialen Proteine kodiert. Die zahlreichen anderen Proteine, die vom Mitochondrium benötigt werden, sind von nukleären Genen kodiert. So können die genetischen Ursachen einer mitochondrialen Erkrankung sowohl im mitochondrialen Genom (mtGenom) als auch im nukleären Genom (nGenom) liegen. Das mtGenom liegt innerhalb der Mitochondrien in vielen Kopien vor. Mutationen der mtDNA zeigen die Besonderheit, dass sie oft in einer Art Mosaikstatus von mutierten neben nicht-mutierten Kopien vorliegen. Man spricht hier von Heteroplasmie. Dieser Heteroplasmiegrad kann zwischen den Geweben variieren. Die klinische Manifestation kann abhängig sein vom Grad der Heteroplasmie in unterschiedlichen Geweben.*

## DIAGNOSTISCHE STRATEGIE

Die klinisch sehr variablen Manifestationen erschweren nach wie vor die gezielte Diagnostik. Mit mehr als 300 bekannten Krankheitsgenen bzw. Genorten sind die Mitochondriopathien ursächlich sehr heterogen. Mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) können in einer Panel Diagnostik eine Vielzahl von nukleären Genen parallel analysiert werden. Idealerweise wird im gleichen Ansatz auch die mitochondriale DNA mitangereichert, sodass bei negativem Befund gezielt Veränderungen der mtDNA untersucht werden können. Die diagnostische Strategie im Einzelfall ist abhängig von Alter und Symptomatik des Patienten.

## Diagnostischer Algorithmus



## Kindes- und Erwachsenenalter – klassische mitochondriale Syndrome (mtGenom):

- ▶ **MELAS-Syndrom** (Mitoch. Enzephalopathie mit Laktatazidose – oft MT-TL1)
- ▶ **MERRF-Syndrom** (Mitoch. Enzephalopathie mit »Ragged-Red Fibers« – MT-TK)
- ▶ **MNGIE** (Mitoch. neurogastrointestinale Enzephalomyopathie – TYMP)
- ▶ **NARP** (Neuropathie, Ataxie, Retinitis pigmentosa – MT-ATP6)
- ▶ **LHON** (Leber'sche Optikusatrophie – MT-ND1/4/6)
- ▶ **sporadische CPEO** (Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie – singuläre mtDNA-Deletion – Nachweis vorzugsweise aus Muskel-extrahierter DNA).

**Säuglingsalter:** hier überwiegen Veränderungen des nGenoms.

Wichtige Ausnahme: maternales Leigh-Syndrom (oft MT-ATP6 m.8993T>G/C)

Aufgrund der großen genetischen Heterogenität empfiehlt sich die Analyse einer Gengruppe (Panel-Diagnostik) mittels Next-Generation-Sequencing (NGS)-basierter Verfahren.

## Vorteile der NGS Technologie

- ▶ Parallele Analyse mehrerer krankheitsursächlicher Gene
- ▶ Optimalerweise Untersuchung von nDNA und mtDNA in einer parallelen Anreicherung
- ▶ Hohe Sensitivität und direkte Bestimmung des Heteroplasmiegrades von mtDNA-Varianten

## Mutationsdetektionsrate

Pädiatrische Formen: mindestens 40% (überwiegend nDNA: 80 - 85 %)

Adulte Formen: mindestens 70% (überwiegend mtDNA: 85 %)

## Genetische Differentialdiagnostik

Kann über die Panel-Analyse keine Diagnose gestellt werden, so sollte die Diagnose durch weitere Untersuchungen untermauert werden. Dies kann z.B durch eine Muskelbiopsie mit Bestimmung der mitochondrialen Atmungskettenaktivität erfolgen. Bei weiterhin bestehendem Verdacht auf eine Mitochondriale Erkrankung kann eine Exom-weite Analyse erwogen werden, die auch bisher nicht bekannte genetische Ursachen aufdecken kann.

## Clinical Utility / Klinischer Wert der humangenetischen Diagnostik

- ▶ Je nach genetisch definierter Erkrankung unterschiedliche Konsequenzen im Hinblick auf Verlauf, Prognose, krankheitsassoziierte Risiken und das Wiederholungsrisiko für Familienangehörige und Nachkommen.
- ▶ Bei Vorliegen einer Epilepsie beeinflusst das Wissen um eine belegte mitochondriale Ätiologie die Auswahl der Antiepileptika. Bei genetischer Diagnose eines Alpers-Syndroms aufgrund pathogener Varianten im POLG-Gen ist die Epilepsitherapie mit Valproat kontraindiziert, da die Gefahr eines akuten Leberversagens besteht.
- ▶ Für einzelne Mitochondriale Erkrankungen eröffnet die genetische Diagnose eine spezifische Therapieoption. Hierzu gehören das Antioxidans Idebenon bei der Leber'schen Optikusatrophie, Ubiquinon im Falle der CoenzymQ10-Defizienz oder Riboflavin bei Multiplen AcylCoA-Defekten.
- ▶ Auch wenn keine kausale Therapie möglich ist, kann die genetische Diagnose die Entscheidung für eine symptomorientierte Therapie und Risikovororge bedeuten. Hierzu gehören u.a. kardiale Kontrollen beim MELAS-Syndrom, eine frühe Diagnose und Therapie des Diabetes bei Familienangehörigen, die Korrektur einer Ptose, ein Linsenaustausch bei Katarakt oder die Cochlea-Implantation bei sensorineuralem Hörverlust.

## MITOCHONDRIALE ERKRANKUNGEN

### Leitsymptom

Multioorganerkrankung, »Red Flag« Symptome

### Genetische Ursachen

Pathogene Varianten im mitochondrialen Genom (mtGenom) oder im nukleären Genom (nGenom) möglich. Mit mehr als 300 bekannten Krankheitsgenen sind die Mitochondriopathien genetisch sehr heterogen.

### Häufigkeit

Die Prävalenz der pädiatrischen Formen liegt bei 1:5.000, die der adulten Formen bei 1:4000 - 5000. Unter den »seltenen Erkrankungen« sind sie damit relativ häufig.

### Erbgang

Abhängig von der ursächlichen genetischen Veränderung. Alle Erbgänge möglich (autosomal dominant, autosomal rezessiv, X-gebunden, mitochondrial maternal).

### Manifestation

Kongenital bis ins hohe Erwachsenenalter möglich.

### Verlauf

Mitochondriale Erkrankungen umfassen eine große Anzahl klinisch heterogener Krankheitsbilder mit Manifestation in unterschiedlichem Lebensalter, unterschiedlichem Verlauf und Prognose.

## SELBSTHILFEGRUPPEN/NÜTZLICHE ADRESSEN

- ▶ Deutsches Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen: [www.mitonet.org](http://www.mitonet.org)
- ▶ VfASS – Verein für angeborene Stoffwechselstörungen e.V.: [www.vfass.de](http://www.vfass.de)
- ▶ DGM, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.: [www.dgm.org](http://www.dgm.org)
- ▶ Orphanet. Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

### REFERENZEN

Gorman et al. 2015. Prevalence of Nuclear and Mitochondrial DNA Mutations Related to Adult Mitochondrial Disease, *Ann Neurol* 77:753-759

Kohda et al. 2016. A Comprehensive Genomic Analysis Reveals the Genetic Landscape of Mitochondrial Respiratory Chain Complex Deficiencies, *PLoS Genet* 12:e1005679

Finsterer et al. 2017. Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival. *Epilepsy Res* 136:5-11

El-Hattab al. 2017. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol Genet Metab*. S1096-7192(17)30531-0.

## ■ INFORMATIONSMATERIAL

Auf unserer Internetseite finden Sie umfangreiches Informationsmaterial sowohl zu weiteren klinischen Themen als auch zu organisatorischen Hinweisen.

Besuchen Sie uns unter [www.mgz-muenchen.de](http://www.mgz-muenchen.de)



Prof. Dr. med.  
Elke Holinski-Feder  
Fachärztinnen für Humangenetik



PD Dr. med.  
Angela Abicht

Dr. med. Stefanie Balg

Brigitte Schönfeld

Dr. med. Teresa Neuhaan

Dr. med. Kerstin Becker

Daniela González Fassrainer

Dr. med. Verena Steinke-Lange

Dr. med. Yvonne Müller-Koch

Dr. med. Anne Behnecke

Fachärztinnen für Humangenetik

Dr. med. Silja Gnann

Fachärztin für Innere Medizin

Fachärztin für Humangenetik, in Weiterbildung

PD Dr. med. Isabel Diebold

Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin

Fachärztin für Humangenetik, in Weiterbildung

---

## MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder

PD Dr. med. Angela Abicht

Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ



Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München  
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66  
[info@mgz-muenchen.de](mailto:info@mgz-muenchen.de) | [www.mgz-muenchen.de](http://www.mgz-muenchen.de)