

# Mitochondriopathien

Autoren:

PD Dr. M. Deschauer, Halle

PD Dr. P. Freisinger, München

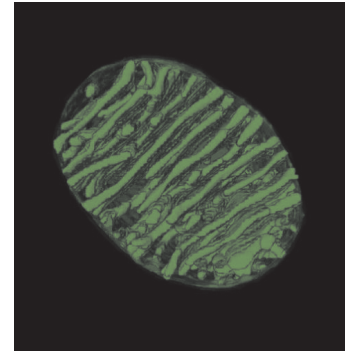
Dipl. Psych. C. Gamroth, Lübeck

Dr. B. Obermaier-Kusser, Ludwigshafen

Dr. J. P. Weber, Freiburg

Stand: Juli 2009





Mitochondrium

### Zur Einleitung

Die hier vorliegende Broschüre löst das alte Informationsfaltblatt der DGM zu den mitochondrialen Myopathien ab und behandelt diese Krankheitsbilder nunmehr wesentlich umfangreicher und ausführlicher – wie wir hoffen zum Nutzen von Patienten und Ärzten.

Die Planung dieser Broschüre nahm ihren Ausgangspunkt auf unserem ersten bundesweiten Patiententreffen im April 2006 in München, bei dem sich unsere Selbsthilfegruppe unter dem Dach der DGM offiziell konstituiert hat. Bei diesem Treffen wurden als Nahziele vereinbart, die Information für die Patienten zu verbessern und den Austausch der Patienten durch regelmäßige Patiententreffen zu organisieren. Mit der vorliegenden Broschüre haben wir eines unserer Etappenziele erreicht. Unser besonderer Dank gilt den Autoren, die bereitwillig und engagiert unser Anliegen unterstützt und die Beiträge zu dieser Broschüre geschrieben haben. Ebenfalls bedanken wir uns bei der ARD Fernsehlotterie Stiftung Deutsches Hilfswerk für die finanzielle Unterstützung.



**DGM**

**Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.**

DGM · Bundesgeschäftsstelle · Im Moos 4 · 79112 Freiburg

Telefon 07665/94 47-0      info@dgm.org

Telefax 07665/94 47-20      www.dgm.org

**Spendenkonto Bank für Sozialwirtschaft Karlsruhe**

Konto 777 22 00 · BLZ 660 205 00

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

Der Informationsvermittlung dient auch unsere Homepage, die unter [www.mito-erkrankung.de](http://www.mito-erkrankung.de) oder [www.dgm.org](http://www.dgm.org) im Netz erreichbar sein wird. Hier wollen wir über aktuelle Projekte, neue Forschung und natürlich auch über regionale und überregionale Patiententreffen informieren.

Nachdem mit der Broschüre, der Internet-Seite, den regelmäßigen Patiententreffen und der Zusammenarbeit mit der Ärzteorganisation MITO<sup>NET</sup> die Infrastruktur für die Selbsthilfegruppe geschaffen wurde, möchten wir alle Patienten dazu ermuntern, die Angebote der Selbsthilfegruppe wahrzunehmen und sich aktiv in der Gruppe zu beteiligen. Die mitochondrialen Erkrankungen, ihre gravierenden Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen und die therapeutischen Möglichkeiten sind immer noch wissenschaftliches Brachland. Im eigenen Interesse sollte es daher liegen, eine starke Lobby zu schaffen, die dieses weitgehend unbekannte, aber gar nicht so seltene schwere Krankheitsbild ins Bewusstsein der Öffentlichkeit bringt und auf den dringenden Forschungsbedarf und die damit verbundene notwendige finanzielle Förderung aufmerksam macht.

Nähere Informationen über die Möglichkeiten der Mitarbeit erhalten Sie bei der Geschäftsstelle der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V.

Telefon 07665 / 9447-0, E-Mail: [info@dgm.org](mailto:info@dgm.org)

Karin Brosius  
Birgitta Siedersbeck  
Claus-Peter Eisenhardt

## Was sind die Mitochondrien?

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

## Allgemeines – Mitochondriopathien sind sehr vielgestaltige Erkrankungen

Mitochondriopathien sind Erkrankungen, bei denen ein Defekt in den Mitochondrien vorliegt, der in der Regel eine genetische Ursache hat. Funktionsstörungen der Mitochondrien betreffen insbesondere die **Muskelzellen**, da diese einen hohen Energiebedarf aufweisen. Es kann zu einer mitochondrialen Myopathie kommen. Aber auch andere Zellen und Gewebe können betroffen sein, so z. B. das **Nervensystem**, das **Auge** und das **Innenohr**. Störungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber oder der Bauchspeicheldrüse kommen ebenfalls vor. Bei Erkrankungen der Mitochondrien handelt es sich daher oft um sog. **Multisystemerkrankungen**, bei denen verschiedene Organe erkranken. Eine Mitochondrien-Erkrankung kann sowohl im **Kindesalter** als auch im **Erwachsenenalter** auftreten.

Häufig berichten Patienten mit mitochondrialen Myopathien über eine **belastungsabhängige Muskelschwäche**. Aber auch eine andauernde Muskelschwäche ist möglich. Wegweisend für eine mitochondriale Myopathie ist, wenn die **Augenmuskeln betroffen** sind. Bei manchen Patienten kann eine **Herzmuskelschwäche** auftreten, aber auch Störungen der Nervenleitung im Herz sind möglich, was zu **Herzrhythmusstörungen** führen kann. Ist das **Gehirn** betroffen, können z. B. epileptische Anfälle, geistige Behinderungen oder Schlaganfall-ähnli-

che Beschwerden auftreten. Die **Nerven** von Armen und Beinen können ebenfalls betroffen sein. Am **Auge** können besonders der Sehnerv und die Netzhaut erkranken. Außerdem findet sich häufig eine **Schwerhörigkeit** und eine **Zuckerkrankheit**.

Typische Kombinationen von Symptomen können den Arzt zur Diagnose der Mitochondriopathie führen. Man spricht dann von **charakteristischen Syndromen**. Einige dieser Syndrome werden später im Einzelnen vorgestellt. Allerdings weisen vielfach Patienten nicht das volle Bild dieser Syndrome auf und es gibt manchmal auch eine Überlappung zweier Syndrome.

Mitochondriopathien gelten zwar als seltene Erkrankungen, sind aber in der Summe gar nicht so selten. So wurde die **Häufigkeit** in England auf 12 : 100.000 geschätzt.

### Genetische Grundlage

Mitochondriopathien liegen in der Regel Fehler (Mutationen) in der Erbsubstanz zugrunde, wobei nur manchmal eine Erbkrankheit in der Familie offensichtlich ist. Allerdings findet man nicht bei allen Patienten den Fehler in der Erbsubstanz, besonders bei Kindern bleibt der Gendefekt häufig unbekannt. Die Mitochondrien haben eine eigene Erbsubstanz (mitochondriale DNA), die zusätzlich zur Erbsubstanz im Zellkern in der Zelle vorliegt, so dass einige Eiweißstoffe im Mitochondrium selbst gebildet werden können. Viele Eiweißstoffe werden aber von der Kern-DNA gebildet und in die Mitochondrien hinein transportiert. Liegt der Fehler in der Erbsubstanz der Mitochondrien, so wird die Erkrankung typischerweise von der Mutter auf die Kinder übertragen (maternale Vererbung), da die mitochondriale DNA nur von der Mutter an die Kinder weiter gegeben wird. Dies erklärt sich dadurch, dass die Eizellen im Vergleich zu den Spermien tausendfach mehr Mitochondrien enthalten. Bei Veränderungen der mitochondrialen DNA ist meist nur ein Teil der DNA-Moleküle betroffen, so dass in einer Gewebeprobe normale mitochondriale DNA

neben mutierter mitochondrialer DNA gefunden werden kann (Heteroplasmie). Dabei gibt es eine gewisse Beziehung zwischen dem Anteil der veränderten DNA und dem Schweregrad der Erkrankung. Liegt der Fehler aber in der Kern-DNA, so können auch Väter die Erkrankung weiter geben (autosomal dominanter Erbgang). Viel häufiger ist bei Mitochondriopathien durch Fehler in der Kern-DNA aber ein sog. autosomal rezessiver Erbgang, wo in der Regel die Erkrankung auf eine Generation beschränkt bleibt und normalerweise nur Geschwister ein Erkrankungsrisiko haben. Die Vererbbarkeit der einzelnen Erkrankungen wird bei der Beschreibung des Krankheitsbildes erläutert.

### Spezielle Krankheitsbilder

#### Erkrankungen durch Störung der Zellatmung (Defekte der Atmungskette)

##### Krankheiten mit Auftreten typischerweise im Jugend- oder Erwachsenenalter

##### Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)

Diese Erkrankung ist durch eine langsam zunehmende (chronisch progressive) Lähmung (Plegie) der äußeren (externen) Augen (Ophthalmo)-Muskeln charakterisiert, was zur Bewegungseinschränkung der Augen und Hängen der Lider (Ptose) führt. Die Patienten bemerken die eingeschränkte Augenbeweglichkeit jedoch häufig nicht selbst, da selten Doppelsehen auftritt. Vielmehr fällt das Herabhängen der Lider auf, das nicht nur ein kosmetisches Problem darstellt, sondern auch zu einer Sehbeeinträchtigung nach oben führt, so dass die Patienten den Kopf nach hinten neigen. Bei Fortschreiten kann die Pupille ganz verdeckt werden, so dass der Patient nur etwas sieht, wenn er das Lid mit dem Finger anhebt. Zusätzlich zur Augenmuskellähmung weisen viele, aber nicht alle Patienten, weitere Beschwerden auf, man spricht dann von „CPEO plus“. Dazu gehört insbesondere eine belastungsabhängige Muskel-

schwäche, die besonders die rumpfnahen Muskeln von Armen und Beinen (Schultergürtel/Oberarme bzw. Beckengürtel) betrifft. Manchmal besteht auch eine andauernde Lähmung dieser Muskeln. Pigmentstörungen an der Netzhaut im Auge (Retinopathie), können zu einer verminderten Sehschärfe, Gesichtsfeldeinschränkungen und Blendempfindlichkeit führen. Sind die Nerven von Armen und Beinen betroffen, so kommt es besonders zu Taubheitsgefühlen in Füßen und Händen sowie zu Schwindel (sensible Ataxie). Weitere mögliche Störungen sind: Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus), Nervenleitungsstörungen im Herz, Kleinhirnschädigung mit Gleichgewichtsstörungen und Schwindel, Schwerhörigkeit. Tritt die Erkrankung bereits in der Jugend auf und liegen Netzhautveränderungen am Auge und Nervenleitungsstörungen im Herz vor, so spricht man vom Kearns-Sayre-Syndrom.

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

Die CPEO ist eine sehr häufige Mitochondriopathie, die sehr unterschiedlich vererbt wird. Meist weisen die Patienten sog. einzelne (singuläre) Verkürzungen (Deletionen) der mitochondrialen Erbsubstanz auf, die nur sehr selten von betroffenen Müttern an die Kinder vererbt werden (ca. 4%). Andere Patienten haben sog. mehrfache (multiple) Verkürzungen der mitochondrialen DNA. Diese Veränderungen sind die Folge von Defekten in Genen der Kern-DNA, die autosomal dominant oder rezessiv vererbt werden. Bislang sind einige dieser

Gene bekannt (z.B. POLG1, PEO1=Twinkle, ANT1). Selten finden sich sog. Punktmutationen der mitochondrialen Erbsubstanz, die von Müttern vererbt werden.

### **Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden (MELAS-Syndrom)**

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

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

Das MELAS-Syndrom ist nicht ganz so häufig wie die CPEO. Die Erkrankung beruht auf einer sog. Punktmutation der mitochondrialen Erbsubstanz (meist handelt es sich um die Mutation 3243A>G), die von der Mutter an Kinder vererbt wird. Vielfach tragen die Mütter von Kindern mit MELAS zwar die Mutation in sich, weisen aber nur geringe Beschwerden (z.B. eine leichte Schwerhörigkeit oder eine Zuckerkrankheit) auf.

### **Myoklonusepilepsie mit Ragged-red-Fasern (MERRF-Syndrom)**

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

### **Isolierte mitochondriale Myopathie**

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

### **Lebersche Optikusneuropathie**

Auf der anderen Seite gibt es eine Mitochondriopathie, die sich meist ausschließlich am Sehnerv (Nervus opticus) abspielt – die Lebersche Optikusneuropathie. Diese Erkrankung hat ihren Namen vom Heidelberger Ophthalmologen Theodor Leber, der sie 1871 erstmals in der medizinischen Fachliteratur beschrieb. Typischerweise kommt es bei jungen Männern innerhalb von wenigen Wochen zu einer schmerzlosen Erblindung (oder hochgradigen Minderung des Sehvermö-

gens) auf einem Auge, wenige Wochen später folgt das andere Auge. Bei wenigen Patienten kommt es in den ersten Jahren nach Erkrankungsbeginn auch wieder zu einer spontanen Besserung des Sehvermögens. Viele Patienten bleiben aber leider praktisch blind.

Die Lebersche Optikusneuropathie wird durch Punktmutationen der mitochondrialen Erbsubstanz bedingt. Diese werden zwar von der Mutter auf die Kinder vererbt, die Mütter selbst sind aber meist beschwerdefrei, da Männer etwa 5-mal häufiger erkranken als Frauen.

### **Mitochondriale Erkrankungen mit Auftreten im Kindesalter**

Mitochondriale Erkrankungen treten im Kindesalter zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf. So gibt es Erkrankungen, die schon bei der Geburt zu erkennen sind, häufig beginnen die ersten Krankheitssymptome im Säuglingsalter. Allerdings gibt es auch Formen, die sich im Kindes- und Jugendalter zeigen. Die Regel „Je früher der Beginn, desto schwerer der Verlauf“ trifft sehr häufig, jedoch nicht ausnahmslos zu. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter leiden die Patienten seltener an den typischen mitochondrialen Syndromen wie z.B. MELAS, etc. (siehe vorhergehender Abschnitt), sondern zeigen eher eine Kombination unspezifischer Symptome. Auch deshalb wird die Diagnose häufig nicht schnell gestellt.

Da Mitochondriopathien zu Energiemangel führen und jede Zelle mehr oder weniger Energie benötigt, betreffen diese Erkrankungen fast alle Organsysteme in unterschiedlichem Ausmaß. Dementsprechend können die Symptome auch sehr vielfältig sein. Wir unterscheiden Symptome des Nervensystems und Symptome an anderen Organen. Typische mitochondriale Symptome am Nervensystem sind Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie), Schluck- und Sprachstörungen, Störungen der geistigen Entwicklung, Hörverlust, Störungen im Muskeltonus, Sehstörungen u. v. a..

Typische Symptome an anderen Organen sind die Kardiomyopathie, d.h. eine Schwäche des Herzmuskels, Muskelschwä-

che, Leberversagen, Niereninsuffizienz und andere. Im Blut findet sich meist eine deutliche Erhöhung der Milchsäure (Laktat). Es ist wichtig zu wissen, dass nur selten alle Symptome in einem Krankheitsbild auftreten. Häufig finden sich unterschiedliche Kombinationen von mehreren dieser Krankheitszeichen.

Die Ursache der mitochondrialen Erkrankungen im Kindesalter ist nur zum Teil bekannt. Im Gegensatz zu den Mitochondriopathien im Erwachsenenalter, die überwiegend durch Veränderungen in der Erbsubstanz der Mitochondrien selber bedingt sind (mitoDNA), liegt bei den kindlichen Erkrankungen häufiger eine Mutation der Erbsubstanz im Zellkern (nukleäre DNA) vor. In den letzten Jahren wurden sehr große Fortschritte in der Genetik der kindlichen Mitochondriopathien erzielt. Inzwischen sind ca. 40 Gene bekannt, die eine Mitochondriopathie verursachen können, leider ist jedoch der Anteil der Mitochondriopathien im Kindesalter, deren genetische Ursache wir noch **nicht** kennen, noch sehr groß.

Die meisten Mitochondriopathien im Kindesalter sind mit einer Störung der Zellatmung (Atmungskette) vergesellschaftet. Es finden sich entweder einzelne oder kombinierte Defekte der unterschiedlichen Atmungskettenkomplexe (Komplex I – V) oder auch im Pyruvatdehydrogenasekomplex (PDH). Diese lassen sich am besten im Muskelgewebe untersuchen.

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

### **Leigh-Syndrom oder Leigh-Erkrankung**

Das Leigh-Syndrom ist eine fortschreitende neurologische Erkrankung, die typischerweise im Säuglingsalter, manchmal auch etwas später, beginnt. Die ersten Symptome treten meist nach Infekten auf, wobei diese nicht die Ursache sind. Typischerweise verlieren die Patienten schon erlernte Fähigkeiten

wie z. B. das Halten des Kopfes, Gehen oder Sprechen. Dies ist häufig begleitet von anderen Zeichen wie Appetitverlust, häufiges Erbrechen und Krampfanfälle. Die Erkrankung verläuft oft krisenhaft. D. h. es kommt nach Infekten oder Belastungssituationen zu einer akuten Verschlechterung, von der sich die Kinder wieder erholen. Meist erreichen sie aber nicht das gleiche Niveau wie vor der Krise. Weitere neurologische Zeichen sind mangelnde Muskelspannung, Nystagmus (Augenzittern) und eine generalisierte Störung in der Bewegungssteuerung (Ataxie). Häufig sind auch andere Organsysteme wie das Herz, die Niere und die Atmung beteiligt. Die meisten Patienten haben auch eine Übersäuerung mit Laktat.

In der Kernspinuntersuchung haben die Patienten typischerweise symmetrische Veränderungen im Mittelhirn und im Hirnstamm. Diese Veränderungen sind bedingt durch einen Untergang von besonders energieabhängigem Gewebe in diesen Bereichen.

Das Leigh-Syndrom hat sehr viele unterschiedliche Ursachen. Inzwischen sind Defekte in mindestens 26 unterschiedlichen Genen bekannt, die zum Leigh-Syndrom führen. Veränderungen in allen Atmungskettenkomplexen (I-V) sowie im Pyruvat Dehydrokinasekomplex (PDHC) sind beschrieben. Wie bei der überwiegenden Mehrzahl der mitochondrialen Erkrankungen gibt es bisher für das Leighsyndrom keine spezifische Therapie. Die Behandlung umfasst die Therapie der verschiedenen Komplikationen (z.B. Epilepsie, Herzinsuffizienz, etc.) sowie die Gabe von Cofaktoren (z. B. Thiamin, Coenzym Q10, Riboflavin u.a.).

Die Prognose für Patienten mit Leighsyndrom hängt von dem zugrunde liegenden Defekt ab, ist aber in den meisten Fällen sehr ernst.

### **Pearson-Syndrom**

Beim Pearson-Syndrom fallen die Patienten im Säuglingsalter durch Blutarmut auf, die sowohl die roten als auch die weißen Blutzellen betreffen kann. Zudem haben sie häufig eine einge-

schränkte Funktion der Bauchspeicheldrüse sowie eine ausgeprägte Beeinträchtigung des Gedeihens. Die geistige Entwicklung ist meist verzögert. Der Verlauf der Erkrankung ist unterschiedlich stark ausgeprägt. Wird das Erwachsenenalter erreicht, geht das Pearson-Syndrom häufig in ein Kearns-Sayre-Syndrom (KSS, s. dort) über. Bei dem Pearson-Syndrom ist die Ursache eine Mutation in der mitochondrialen DNA.

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

Bei den mitochondrialen DNA-Depletions-Syndromen entsteht durch einen erblichen Defekt ein Mangel an mitochondrialer DNA, der wiederum zu Störungen in der Atmungskette führt. Somit entsteht ein Energiemangel. Diese Erkrankungen können unterschiedliche Organsysteme betreffen. Dabei gibt es jedoch einige typische Konstellationen:

#### ■ Alpers-Syndrom

Das Alpers-Syndrom (Synonym: progressive infantile Poliodystrophie) ist gekennzeichnet durch eine frühzeitig auftretende, meist therapieresistente Epilepsie, eine ausgeprägte mentale (geistige) Entwicklungsstörung, Spastik sowie eine zunehmende Störung der Leberfunktion, die sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Meist haben die Patienten auch eine ausgeprägte Gedeihstörung. Die Ursache für das Alpers-Syndrom sind Mutationen des Enzyms „Polymerase Gamma 1“ (POLG1).

Es gibt allerdings auch Mutationen in POLG1, die nur zu einer schweren Epilepsie führen können, ohne dass andere Organsysteme beteiligt sind bzw. andere Fälle, in denen nur die Leber betroffen ist.

#### ■ Hepatocerebrales Syndrom (DGUOK)

Beim hepatocerebralen Syndrom ist der Mangel der mitochondrialen DNA durch Mutationen in dem Enzym DGUOK bedingt. Die Patienten fallen typischerweise Tage bis Wochen nach der Geburt durch ein beginnendes Leberversagen und

Störungen der Hirnfunktion auf. Der Verlauf wird bestimmt durch das zunehmende Leberversagen. Bei einer kleinen Gruppe von Patienten weitgehend normaler Gehirnfunktion kann eine Lebertransplantation als Therapie erwogen werden.

### **Erkrankungen durch Störung des Fettsäureabbaus**

Die nachfolgend beschriebenen Erkrankungen können sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter auftreten, wobei sie vielfach schwerer verlaufen, wenn sie bereits im Kindesalter auftreten.

#### **Carnitin-Palmityl-Transferase (CPT) II-Mangel**

Dabei handelt es sich um einen Enzymdefekt, der durch einen gestörten Transport der Fettsäuren in die Mitochondrien (durch die innere Membran der Mitochondrien) charakterisiert ist. Es gibt eine schwere Form, bei der es bei Säuglingen oder Kleinkindern zu Attacken mit Leberversagen, Unterzucker und Herzrhythmusstörungen kommt, die zum plötzlichen Herztod führen können. Daneben gibt es eine viel leichtere Form der Erkrankung, die sich nur am Muskel zeigt und die sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen erstmals auftreten kann: Patienten erleiden Attacken mit Muskelschmerzen, Muskelschwäche und Braunverfärbung des Urins nach körperlicher Belastung, Infekten oder Fasten. Zwischen den Attacken sind die Patienten typischerweise beschwerdefrei. Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt. Die milde muskuläre Form ist häufiger als die schwere kindliche Form.

#### **Acyl-CoA-Dehydrogenase Defekte**

Auch die Acyl-CoA-Dehydrogenasen spielen eine wichtige Rolle beim Abbau von Fettsäuren. Es werden vier verschiedene Formen unterschieden, denn für die unterschiedlich langen Ketten der Fettsäuren gibt es unterschiedliche Enzyme:

- Multiple Acyl-CoA-Dehydrogenase
- Sehr-Langketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase (VLCAD)
- Kurzketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase (SCAD)
- Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase (MCAD)

Die häufigste Form ist der sog. Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defekt, der eines von 50.000 Neugeborenen betrifft. Dieser Gendefekt wird autosomal-rezessiv vererbt.

Die Erkrankung führt in der Regel zwischen dem zweiten Lebensmonat und dem vierten Lebensjahr zu Symptomen, die typischerweise durch einen Infekt oder durch eine längere Nahrungspause ausgelöst werden.

Es können Erbrechen, Durchfall, Störungen des Bewusstseins bis hin zum Koma und Krampfanfälle auftreten. Es ist möglich, dass die Leber des betroffenen Kinds vergrößert ist. Zum Teil werden eine Hypoglykämie (Unterzuckerung), eine Hypoketonurie, eine metabolische Azidose mit Erhöhung des Laktatpiegels und eine Hyperurikämie (hohe Harnsäure) beobachtet. Möglich ist ebenfalls eine Myoglobinurie. Die Hypoglykämie in einer akuten Stoffwechselkrise wird mit Glukose behandelt. Um Stoffwechselkrisen zu vermeiden, sollte darauf geachtet werden, dass der betroffene Patient regelmäßig Nahrung zu sich nimmt und längere Nahrungspausen vermieden werden. Der Abstand zwischen zwei Mahlzeiten sollte nicht größer als zwei Stunden sein.

Die orale Einnahme von Carnitin und Riboflavin ist sinnvoll. Die Erkrankung kann lebensbedrohlich sein. Die Prognose wird durch Krampfanfälle verschlechtert. Im Laufe der Zeit bessert sich die Fastentoleranz. Durch die Hypoglykämien kann die körperliche und geistige Entwicklung verzögert sein.

## Diagnostik

Mitochondriopathien werden von Störungen der zellulären Energiebereitstellung in Form von ATP verursacht. Sie zeigen genetisch eine besondere Konstellation. Mutationen, die diese Störungen verursachen, können nämlich sowohl in den Ge-

nen des Zellkerns, als auch in den eigenen Genen der Mitochondrien, der mitochondrialen DNA, vorkommen. Diese Störungen beeinträchtigen eine Vielzahl von Organsystemen und meist sind die Organe am stärksten betroffen, in denen besonders viel Energie bereitgestellt werden muss.

Aufgrund der Vielfalt der klinischen Symptome und ihrer Kombinationen kann die Diagnosestellung bei mitochondrialen Erkrankungen zum Teil sehr schwierig sein und bedarf längerer Erfahrung. Wird eine Mitochondriopathie differentialdiagnostisch in Betracht gezogen, ist es deshalb entscheidend, das weitere Vorgehen in Absprache mit einem spezialisierten Zentrum zu planen. Adressen dieser Neuromuskulären Zentren können bei der DGM erfragt werden. Damit lassen sich überflüssige Untersuchungen und Verzögerungen auf dem Weg zu einer gesicherten Diagnose deutlich reduzieren.

Das standardisierte Vorgehen bei Verdacht auf das Vorliegen einer mitochondrialen Erkrankung beinhaltet: Körperliche Untersuchung und neurologischen Status, Basisdiagnostik der Körperflüssigkeiten, Belastungstests, sowie u. U. die Bestimmung der organischen Säuren im Urin und der Aminosäuren im Blut. Ein wichtiges Leitsymptom der Mitochondriopathien ist die Erhöhung des Laktats (Milchsäure). Sie entsteht durch einen Rückstau von Pyruvat vor dem Citrat-Zyklus, der sich über das Laktat einen anderen Weg des Abbaus sucht. Eine Beurteilung des Laktatpiegels in Blut (Serum) und Nervengewebe (Liquor) gehört daher zur Basisdiagnostik. Je nach Befund müssen weitere Untersuchungen am betroffenen Gewebe, Organ, oder Organsystem erfolgen. Dazu gehören neben bildgebenden Verfahren (Sonographie, Kernspintomographie), EKG und Hörtests, bei hinreichendem Verdacht in vielen Fällen auch die Entnahme von betroffenem Gewebe, meist in Form einer Muskelbiopsie (die Entnahme eines erbsengroßen Muskelstückes unter lokaler Betäubung bzw. unter Narkose), um die Diagnose zu sichern.

Da sich Mitochondriopathien nicht generell in jedem Gewebe nachweisen lassen, ist die Wahl des passenden Untersuchungsmaterials von entscheidender Bedeutung. Leider kann nur für manche mitochondrialen Erkrankungen Blut als leicht zugängliches Material verwendet werden. Dies ist z.B. der Fall für den genetischen Nachweis von MELAS, LHON und anderen sich vorwiegend neurologisch manifestierenden Erkrankungen, oder für den enzymatischen Nachweis bei einigen Störungen des Fettsäureabbaus. Häufig sind jedoch Untersuchungen im Skelettmuskel erforderlich, so dass eine Muskelbiopsie notwendig wird. Um mit diesem Material alle diagnostischen Möglichkeiten ausschöpfen zu können, müssen beim Umgang mit der Muskelprobe besondere Bedingungen eingehalten werden und mehrere unterschiedliche Untersuchungen zum Einsatz kommen. Die Sicherung der Diagnose ruht auf drei unabhängigen Säulen: 1. Licht- und ev. Elektronenmikroskopie, 2. Messungen von enzymatischen Aktivitäten und 3. genetische Untersuchungen. Charakteristisch in der Mikroskopie ist der Nachweis sogenannter Ragged-Red-Fasern in der Gomori-Trichromfärbung, die abnorme Mitochondrien anzeigen. Da diese und weitere enzymhistochemische Färbungen unfixiertes Muskelgewebe erfordern, sollte eine Muskelbiopsie nur in einem entsprechend ausgestatteten Zentrum erfolgen. Damit wird zusätzlich die Möglichkeit enzymologischer Untersuchungen eröffnet, deren Ergebnisse zum einen die Diagnose sichern können und zum anderen entscheidende Hinweise für die weiteren genetischen Untersuchungen geben. Beispielsweise kann die Aktivitätsminderung des Komplexes IV der Atmungskette durch mitochondriale Gendefekte oder durch Mutationen nukleärer Gene wie SURF1 bzw. SCO2 verursacht werden. Da gegenwärtig bei weitem nicht alle Gendefekte bekannt sind, die einen bestimmten Enzymdefekt verursachen können, liefert in diesen Situationen der enzymologische Nachweis einer Störung in Verbindung mit einem entsprechenden histologischen Befund die Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Eltern kleiner Kinder wollen verständ-

licherweise den Eingriff einer Muskelbiopsie vermeiden. Da sich aber gezeigt hat, dass die Besonderheiten der mitochondrialen Erkrankungen in vielen Fällen keine ebenso sichere Alternative zur Diagnose eröffnen (Untersuchungen im Blut oder mittels Hautbiopsien, bzw. mittels Nadelbiopsien des Muskels), ist die offene Muskelbiopsie das Vorgehen der Wahl.

Nach jeder Stufe dieser Untersuchungsreihe ist zu überprüfen, ob die bisherigen Ergebnisse eine Fortsetzung der diagnostischen Prozedur erfordern, oder für ihren Abbruch sprechen. In jüngster Vergangenheit gab es wichtige Fortschritte im Hinblick auf eine Optimierung der diagnostischen Strategie und der zum Einsatz kommenden Untersuchungsverfahren. So wurden von Experten diagnostische Pfade und Vorschläge zur Standardisierung erarbeitet. Im Bereich der Labordiagnostik stehen akkreditierte Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Um die Diagnose einer mitochondrialen Erkrankung zu sichern oder auszuschließen, bedarf es häufig der Beteiligung verschiedener medizinischer Fachrichtungen (Pädiatrie, Neurologie, Innere Medizin, Pathologie, Labormedizin), sowie einer abschließenden Beurteilung, die alle erstellten Teilbefunde in der Gesamtheit berücksichtigt.

## Übersicht zu den Therapiemöglichkeiten

Eine Heilung mitochondrialer Myopathien ist nicht möglich und auch derzeit noch nicht absehbar. Selbst wenn der Gendefekt bekannt ist, kann er nicht behoben werden. Forschungen mit dem Fernziel einer Gentherapie werden derzeit unternommen.

Bei **Störungen des Fettsäureabbaus** sollte eine kohlenhydrat-reiche Ernährung bevorzugt werden, bzw. je nach Enzymdefekt eine Diät mit mittelkettigen Fettsäuren eingehalten werden. Besteht ein Carnitin-Mangel, so kann dieses ersetzt werden. Starke körperliche Aktivitäten und Fasten sollten vermieden werden. Sollte es zu einer Attacke mit Muskelzerfall (Rhabdomyolyse) kommen, die sich durch dunkelbraunen Urin und heftige Muskelschmerzen zeigen kann, muss sofort ein Arzt konsultiert werden. Es muss reichlich Flüssigkeit zugeführt werden, um die Niere zu spülen, in der sich das Abbauprodukt „Myoglobin“ ablagern kann. In besonders schweren Fällen kann auch eine Dialyse (Blutwäsche) erforderlich sein.

Bei **Störungen der Zellatmung** kann **leichtes körperliches Ausdauertraining** die Belastungsschwäche verbessern. Medikamentös kann man versuchen, durch ein Mehrangebot bestimmter Substanzen, die für die Zellatmung erforderlich sind, das Energieangebot der Zellen zu verbessern. Zusätzlich wirken einige dieser Substanzen als sog. Antioxidantien und können möglicherweise eine Schädigung der Mitochondrien durch aggressive Sauerstoff-Formen vermindern. **Verschiedene Substanzen** wurden in unterschiedlichen Kombinationen eingesetzt: Coenzym Q, Idebenon, Creatin, Carnitin, Vitamin B1, B2, C, E und K. Eindeutige Wirkungen konnten bisher jedoch nicht bewiesen werden, außer bei seltenen Fällen mit ausgeprägtem Coenzym Q-Mangel. Da nennenswerte Nebenwirkungen nicht zu befürchten sind, ist ein Therapieversuch gerechtfertigt.

Unterstützenden Maßnahmen kommt eine große Bedeutung zu. Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen ist die rechtzei-

tige Anlage eines **Herzschrittmachers** wichtig. Ein Hängen der Lider (Ptose) kann vom **Augenarzt** operativ korrigiert werden, wenn die Muskeln, die für den Augenschluß verantwortlich sind, kräftig sind. Hörstörungen können durch ein Hörgerät gebessert werden, in Einzelfällen kann auch ein Cochlea-Implantat indiziert sein. Bei schwerer Myopathie kann einer nächtlichen Hypoventilation (Minderatmung) durch eine nicht-invasive häusliche Maskenbeatmung entgegengewirkt werden. Bei der medikamentösen Behandlung epileptischer Anfälle sollte auf Valproat verzichtet werden, da dieses die Mitochondrienfunktion beeinträchtigen kann. Die Behandlung eines Diabetes mellitus erfolgt nach allgemeinen Richtlinien, auf Metformin sollte aber verzichtet werden. Krankengymnastik und physikalische Therapie sind wichtig für die Erhaltung der Beweglichkeit und zur Schmerzlinderung.

## Mitochondriale Erkrankungen und Schmerz

Zahlreiche Schilderungen von mitochondrial Erkrankten weisen auf einen Aspekt hin, der bislang relativ wenig Beachtung gefunden hat. So gehören offenbar chronische Schmerzen für Menschen mit Mitochondriopathien ausgesprochen häufig zu den Symptomen mit größtem Leidensdruck. Obwohl geeignete Studien zur Erfassung der typischen Mito-Symptome erst noch in der Planung sind, kann man mittlerweile davon ausgehen, dass Schmerz (Muskelschmerz und/oder migräneähnlicher Kopfschmerz) neben der Muskelschwäche und der Belastungsintoleranz ein Leitsymptom für mitochondriale Erkrankungen ist. Eigentlich ist dies nicht sehr überraschend, wenn man bedenkt, dass bereits eine leichte bis mittelschwere körperliche Belastung bei Erkrankten dermaßen starke Beschwerden hervorruft, wie sie ein Gesunder vermutlich erst nach massiver körperlicher Überforderung erleben würde.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzstörungen legen nahe, dass insbesondere für mitochondrial Erkrankte das so genannte Schmerzgedächtnis aktiviert wird. Dabei werden nicht nur die

schmerzverarbeitenden Zentren im Gehirn angesprochen, sondern auch Strukturen in der Muskelzelle selbst verändern sich ebenso charakteristisch wie die Konzentration der biochemischen Botenstoffe in den Zellen (z. B. Endorphin oder Serotonin).

In der Folge von Schmerz, Muskelschwäche und Erschöpfung kommt es zum weiteren Verlust von Muskelzellen. Dies kann zunächst durch Muskeldystrophie (= zerstörende) Prozesse geschehen, später verschlimmert sich der Zustand durch die krankheitsbedingte Inaktivität vieler Patienten. Dies führt wiederum zu mangelnder Durchblutung und weiterem Abbau der Muskulatur (sekundäre Atrophie). Jetzt befindet sich der Betroffene im typischen Teufelskreis einer chronischen Schmerzerkrankung.

Leider werden diese Schmerzen von vielen behandelnden Ärzten nicht ausreichend beachtet. Die Aussage, dass Mitochondriopathien unheilbar sind, hat zu oft zur Folge, dass sämtliche Therapiemöglichkeiten von vornherein verworfen werden. **Schmerzen lassen sich aber durch die Kombination verschiedener Therapieansätze in ihrer Qualität günstig beeinflussen!** Die medikamentöse Schmerztherapie ist für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen mit einigen Einschränkungen versehen (siehe auch das Kapitel über Anästhesie/Narkosen). Daher sollten Betroffene unbedingt einen Facharzt für spezielle Schmerztherapie oder eine Schmerzambulanz aufsuchen. Schmerztherapeutische Praxen und insbesondere Schmerzambulanzen arbeiten eng mit speziell ausgebildeten Psychotherapeuten und Physiotherapeuten zusammen. Es ist erwiesen, dass eine so genannte multimodale Schmerztherapie (= Kombination von ärztlichen und nichtärztlichen Therapiebausteinen) den größten und langfristigen Erfolg bei chronischen Schmerzen hat!

Für die Betroffenen, bei denen der Schmerz ein führendes Symptom der mitochondrialen Erkrankung ist, dürfte folgende Information bedeutsam sein: Seit Januar 2009 wurde im „Internationalen statistischen Manual der Krankheiten und

verwandter Gesundheitsstörungen“ (ICD-10) eine neue Diagnoseziffer vereinbart, die Muskelkranken mit chronischen Schmerzen gegeben werden kann. Sprechen Sie Ihren Arzt darauf an, dass es mit der Ziffer F45.41 (Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren) eine Diagnose gibt, die Schmerzpatienten von dem Verdacht befreit, dass der Schmerz eine psychische Grunderkrankung sei. Vielmehr wird sichergestellt, dass der Schmerz eindeutig eine organische Ursache hat, die aber im späteren Verlauf auch psychische Folgen nach sich zieht. Inwieweit diese Diagnose auch bei der Feststellung des Grades der Behinderung (GdB) gewichtet wird, wird sich zukünftig zeigen.

### Mitochondriale Erkrankungen und Psychotherapie

Die Beschwerden und Einschränkungen, die von Betroffenen durch Muskelerkrankungen im Allgemeinen und Mitochondriopathien im Besonderen in Kauf zu nehmen sind, wiegen sehr schwer. Es kommt zu gravierenden Veränderungen im Arbeitsleben, in sozialen Aktivitäten, in der Ausübung von Hobbys oder Sport etc..

Spätestens mit der Diagnosestellung wird den Betroffenen bewusst, dass es keine Heilung im engerem Sinne gibt und die Krankheit in der Regel progredient verläuft – d.h. die Symptome werden im weiteren Verlauf an Schwere und Umfang zunehmen.

Dies zu realisieren und sich an diese Veränderungen zu gewöhnen bedeutet für die Erkrankten, aber auch für das gesamte soziale Umfeld an Familie und Freunden eine enorme Anpassungsleistung. Mediziner und Psychotherapeuten stellen in solchen Fällen häufig die Diagnose einer Anpassungsstörung.

Im Allgemeinen gilt eine solche Gesundheitsstörung, die zumeist durch einen hohen Grad an Depressivität charakterisiert ist, als vollkommen verständlich bei Menschen, die an einer chronischen und noch dazu unheilbaren Krankheit erkrankt sind.

Es sollte daher zum medizinischen Standard gehören, Betroffenen bereits bei der Diagnosestellung entsprechende Kontakte zu Psychotherapeuten anzuraten oder zu bahnen.

Die Anzahl an Menschen, die aktuell in der Bundesrepublik an Depressionen leiden, schätzt man auf mindestens 12-15%. Untersuchungen an Stichproben von Patienten mit chronischen progredienten Erkrankungen zeigen, dass der Anteil von depressiven Störungen auf bis zu 50% ansteigt. Das bedeutet, dass vermutlich auch jeder zweite Muskelkranke über die Zeit auch behandlungswürdige Symptome einer Depression aufweist. Die typischen Symptome einer Depression sind neben der gedrückten, traurigen Stimmung folgende: Antriebsminderung oder frühe Ermüdbarkeit / Verlust von Interesse oder Freude an Aktivitäten, die vormals angenehm erlebt wurden / Konzentrationsstörungen / Unschlüssigkeit / Schlafstörungen / Verlust von Selbstwertgefühl / Beschäftigung mit dem Tod oder Gedanken an Suizid / Appetitverlust oder gesteigerter Appetit / Grübelneigung.

Diese Symptome reduzieren ein weiteres Mal die Lebensqualität der Betroffenen und fördern in ungünstiger Weise die Chronifizierung von somatischen (körperlichen) Krankheitssymptomen (Schwäche, Schmerz, Schlafstörungen, Erschöpfung).

Es gilt daher die Empfehlung, dass sich jeder Betroffene, der Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung wünscht, direkt bei einem niedergelassenen Psychotherapeuten um eine Behandlung bemühen sollte. Psychotherapie ist eine Behandlungsform, die jede Krankenkasse erstatten muss (gilt für Verhaltenstherapie oder tiefenpsychologisch-analytische Verfahren). Der Psychotherapeut stellt selber die Behandlungsnotwendigkeit fest und beantragt in Kooperation mit dem Hausarzt die Übernahme der Behandlungskosten durch die Krankenkassen.

Informationen über zugelassene Psychotherapeuten finden Sie in den Gelben Seiten, bei lokalen Psychotherapeutenvereinigungen oder bei den Psychotherapeutenkammern und Ärztekammern der Länder.

## Anästhesie bei mitochondrialen Erkrankungen

Operative Eingriffe mit ihren Risiken und Komplikationsmöglichkeiten führen bei nahezu jedem, der sich einem solchen Eingriff unterziehen muss, zu Ängsten und Verunsicherungen; insbesondere dann, wenn schon Vorerkrankungen bestehen, die zusätzlich eine Einschränkung bedeuten und auch das Risiko eines Eingriffs erhöhen können.

Häufig ist es ein Mangel an Informationen, der bei Patienten die Angst verstärkt oder sogar die Hauptursache der Furcht darstellt. In manchen Fällen kann das so weit führen, dass ein operativer Eingriff, der vielleicht nach seiner erfolgreichen Durchführung für den Patienten eine große Erleichterung und einen besseren körperlichen Zustand bewirken würde, sogar abgelehnt wird.

Neben den Operationsrisiken sind zusätzlich auch die Risiken einer Narkose zu beachten, die zum Teil unabhängig von denen der Operation sind.

Es ist von größter Wichtigkeit, neben der Anamnese (Befragung zur Krankengeschichte) und der körperlichen Untersuchung, den Patienten vor solchen Eingriffen in ruhiger Atmosphäre den Ablauf einer Narkose zu erklären, mit allen vorbereitenden Maßnahmen und der unmittelbaren Zeit nach dem Eingriff. Dies sollte in verständlicher Form, d.h. mit Übersetzung der medizinischen Fachausdrücke, oder ganz ohne Fachterminologie (Fachsprache) erfolgen.

Der Begriff Anästhesie kommt aus dem Griechischen und bedeutet Unempfindlichkeit. Diese Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz, Temperatur und Berührung kann durch eine Allgemeinanästhesie (Narkose = schlafähnlicher Zustand) oder eine Regionalanästhesie (Betäubung nur der Körperregion, die operiert wird) erreicht werden.

Eine allgemeine Empfehlung für die eine oder andere Form der Anästhesie kann man nicht geben, da abhängig von der Grunderkrankung und vom individuellen Zustand des Patienten mehr Vorteile und weniger Risiken für den jeweiligen Patienten bestehen.

Ungeachtet der verschiedenen Typen der mitochondrialen Funktionsstörung ist das schwerwiegendste Problem eine postoperative Störung der Atemfunktion. Diese erfordert eine intensive Überwachung in den Stunden nach einem operativen Eingriff, unter Umständen sogar eine kurzzeitige Atemhilfe durch ein Beatmungsgerät (so genannte Nachbeatmung). Da bei mitochondrialen Erkrankungen häufig auch Störungen der Herzfunktion auftreten, ist eine besondere kardiologische Überwachung notwendig.

Bei bestehenden Schluckstörungen ist das Risiko für eine Aspiration (Eindringen von Mageninhalt in die Luftröhre) und damit das Risiko von Lungenproblemen erhöht.

Ebenso besteht bei neuromuskulären Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer sog. malignen Hyperthermie. Aus diesem Grund sollte bei der Durchführung einer Narkose auf bestimmte Substanzen (Succinylcholin und sog. Inhalationsanästhetika) verzichtet werden.

Die maligne Hyperthermie ist eine Muskelerkrankung, bei der im Rahmen einer Narkose, ausgelöst durch eine sog. Trigger substanz, eine lebensbedrohliche Stoffwechselentgleisung entsteht, die unter anderem zu einer massiv erhöhten Körpertemperatur führen kann (daher der Name).

Es sollte aus diesem Grund eine sog. triggerfreie Anästhesie (ohne die Verwendung von Succinylcholin und Inhalationsanästhetika außer Lachgas) durchgeführt werden.

### Nicht verwenden!

Halothan  
Enfluran  
Isofluran  
Desfluran  
Sevofluran  
Succinylcholin

Wichtig zu betonen ist aber, dass als erkrankt eingestufte Personen nur bei Narkosen einem besonderem Risiko ausgesetzt sind und bestimmte Medikamente, nämlich Succinylcholin und Narkosegase, nicht erhalten dürfen. Wenn es trotz aller Vorsichtsmaßnahmen zu einer malignen Hyperthermie kommt, steht ein Medikament (Dantrolene®) zur Verfügung, mit dem die Erkrankung erfolgreich behandelt werden kann.

### Präoperative Befragung und Untersuchung

Am Tag vor einer bevorstehenden Operation wird Sie der betreuende Anästhesist besuchen, um sich ein Bild über Ihren Gesundheitszustand zu machen. Er wird eine Befragung und eine kurze Untersuchung durchführen und, wenn notwendig, weiterführende Untersuchungen anordnen, z.B. Röntgen-Aufnahme des Oberkörpers oder Lungenfunktionstest, sowie mit Ihnen die Art und den Ablauf der Anästhesie besprechen.

Neben allgemeinen Fragen zu bisherigen Erkrankungen und der körperlichen Leistungsfähigkeit wird Sie der Narkosearzt fragen nach:

- Vorliegen einer Einschränkung der Atmung bei körperlicher Belastung oder in Ruhe
- Störung der Atmung im Liegen
- Atemstörung im Schlaf (morgendlicher Kopfschmerz, Konzentrationsstörungen, Tagesmüdigkeit)
- Schluckstörungen bei Flüssigkeiten oder fester Nahrung
- frühere Atmungsprobleme oder Aspirationen (Einatmen von Nahrung oder Flüssigkeiten mit der Folge einer Entzündung der Lunge).

Einen besonderen Raum sollte auch die Befragung über die bei Ihnen zugrunde liegende neuromuskuläre Erkrankung und den speziellen Symptomen einnehmen. Es kann dabei hilfreich sein, schriftliche Informationen über Ihr eigenes Krankheitsbild vorzulegen.

Bei der körperlichen Untersuchung wird der Anästhesist die Atmungs- und Herz-Kreislauffunktion mit einfachen Mitteln (z. B. Stethoskop, Blutdruckmessgerät) überprüfen.

Eine Blutuntersuchung zur Feststellung der wichtigsten Werte der Leber- und Nierenfunktion, des Elektrolythaushalts (Mineralstoffe wie Kalium, Natrium und Calcium), der Blutgerinnung und des Blutbildes (Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen, Menge des roten Blutfarbstoffs) wird in der Regel schon vorher durchgeführt, so dass diese Ergebnisse schon vorliegen.

Bei besonderen Problemen und Erkrankungen können zusätzliche diagnostische Maßnahmen (Untersuchungen) notwendig sein. Diese wären beispielsweise ein Lungenfunktionstest, ein Elektro- oder Echokardiogramm (Untersuchungen auf Störungen der Herzfunktion) oder eine Blut-Gas-Analyse (Messung des Sauerstoffgehalts des Blutes).

Bei Bedarf wird Ihnen der Anästhesist ein Medikament zur Beruhigung und zum Schlafen am Abend und am Morgen vor der Narkose verordnen. Diese sog. Prämedikation soll die verständliche Aufregung vor der Operation verringern. Zu beachten ist dabei jedoch, dass bei bestehender Muskelschwäche und Einschränkungen der Atemfunktion eine weitere Verschlechterung der Atmung erfolgen kann. Aus diesem Grund muss die Dosis sehr vorsichtig ausgewählt werden und u. U. auch ganz darauf verzichtet werden. Darüber hinaus sollte auf Barbiturate verzichtet werden.

### **Intraoperativer Verlauf (Betreuung und Überwachung während der Operation)**

Während der gesamten Operation wird der Sie betreuende Narkosearzt mit einer Anästhesieschwester oder einem Anästhesiepfleger bei Ihnen sein, alle Körperfunktionen (u. a. die Muskelfunktion) überwachen und gegebenenfalls zusätzliche Medikamente geben. Je nach Art der Operation und der Anästhesie werden dabei unterschiedliche Überwachungsmaßnahmen notwendig.

### **Postoperative Zeit (Überwachung nach dem Ende der Operation)**

Auch nach Beendigung der Operation wird der Anästhesist Sie noch einen gewissen Zeitraum betreuen. Der Zeitraum, den Sie noch im sog. Aufwachraum (Überwachungsraum außerhalb des Operationssaals) oder einer Intensivstation verbringen müssen, ist ebenfalls von der Art und Dauer der Operation sowie Ihrem Gesundheitszustand abhängig. Bei kurzen Eingriffen ohne besondere gesundheitliche Probleme wird es ausreichen, wenn Sie ein paar Stunden im Aufwachraum betreut werden. Bei größeren Operationen (z.B. Wirbelsäulenaufriechung), die häufig viele Stunden dauern oder mit einem größeren Blutverlust einhergehen können, oder besonderen Erkrankungen (z.B. Herzschwäche oder ausgeprägte Schwäche der Atemmuskulatur) kann es notwendig sein, dass Sie auch einige Stunden oder Tage auf einer Intensivstation überwacht werden.

Dies alles dient Ihrer Sicherheit und trägt dazu bei, dass Sie trotz einer besonderen Erkrankung möglichst problemlos die Operation überstehen.

## Warum sollten Patienten mit mitochondrialen Myopathien Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke werden?

Die DGM ist der älteste und größte Selbsthilfeverband der Muskelkranken in Deutschland.

Die Ziele der DGM sind:

- Beratung der Betroffenen und ihrer Angehörigen
- Forschungsförderung
- Öffentlichkeitsarbeit und
- Politische Vertretung der Anliegen Muskelkranker.

Ihren Mitgliedern bietet die DGM Informationen über die verschiedenen Krankheitsbilder und deren Behandlungsmöglichkeiten, die in Form von Informationsbroschüren oder im Internet ([www.dgm.org](http://www.dgm.org) oder [www.mito-erkrankung.de](http://www.mito-erkrankung.de)) abgerufen werden können.

Aktuelle Informationen über neue Forschungsergebnisse, Änderungen im (Sozial-) Recht sowie Erfahrungen Betroffener enthält die vierteljährlich erscheinende Mitgliederzeitschrift „Muskelreport“.

Eine Reihe von Betroffenen arbeiten auch aktiv in der DGM mit – z. B. als ehrenamtliche Kontaktpersonen. In dieser Funktion helfen sie wie die hauptamtlichen Berater bei medizinischen, sozialen und rechtlichen Fragen und vermitteln Kontakte zu Ärzten und anderen Betroffenen.

Eine Gruppe von engagierten Mitgliedern, die selbst an mitochondrialen Myopathien erkrankt sind, organisiert seit einigen Jahren regelmäßige Treffen (Mito-Tagungen) und arbeitet an einer Homepage zum Thema Mitochondriale Erkrankungen.

Auf Initiative der DGM ist die kompetente Diagnosestellung, Behandlung sowie Erforschung der neuromuskulären Erkrankungen in jedem Bundesland durch mindestens ein sog. Neuromuskuläres Zentrum gewährleistet.

Mit ca. 7.500 Mitgliedern ist die DGM kein großer und leider auch kein reicher Verband, der als Selbsthilfeorganisation kaum öffentliche Fördermittel erhält. Um die beschriebenen Ziele verwirklichen zu können, benötigt die DGM jedoch viel Geld.

Viele, auch nicht betroffene Mitglieder geben mit ihrem Beitrag ihrer Verbundenheit mit dem Schicksal der Muskelkranken Ausdruck. Als Mitglied unterstützen Sie die Arbeit der DGM nicht nur aus ideeller Sicht. Auf die Mitgliedsbeiträge sowie auf die großzügigen Spenden von Freunden und Förderern aus allen Lebensbereichen ist die DGM angewiesen.

Deshalb bitten wir auch Sie herzlich:

**Werden Sie Mitglied der DGM!  
Helfen Sie mit Ihrer Spende!**

### MITO<sup>NET</sup>

Im Internet finden sich unter der Adresse [www.mitonet.org](http://www.mitonet.org) Informationen zum MITO<sup>NET</sup>, einem Netzwerk von Ärzten und Wissenschaftlern, die sich mit Mitochondriopathien beschäftigen. Neben allgemeinen und wissenschaftlichen Informationen über mitochondriale Erkrankungen findet sich dort auch ein Diskussionsforum für Patienten. Außerdem sind spezialisierte diagnostische Einrichtungen für mitochondriale Erkrankungen in Deutschland aufgelistet.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Faltsblatts befand sich diese Homepage gerade in Umstrukturierung und Erneuerung.

## Mitgliedschaft

- Ich erkläre meinen Beitritt als Mitglied der  
Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.  
Im Moos 4 · 79112 Freiburg
- Ich bin Betroffene(r)       Ich bin Angehörige(r)
- Ich bin Förderer       Körperschaft (Unternehmen, Verein)

\_\_\_\_\_  
Name

\_\_\_\_\_  
Vorname

\_\_\_\_\_  
Geburtsdatum

\_\_\_\_\_  
Straße, Hausnummer

\_\_\_\_\_  
Postleitzahl, Wohnort (Firmensitz)

\_\_\_\_\_  
Telefon

\_\_\_\_\_  
E-Mail

\_\_\_\_\_  
Kurzdiagnose (für Beratungszwecke)

### Jährlicher Mindestbeitrag für Mitglieder

- Euro 50,- für Betroffene und Angehörige
- Euro 50,- für Förderer
- Euro 200,- für Körperschaften (Unternehmen, Vereine)

### Ich bezahle einen Zusatzbeitrag von

- Euro \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ zum jährlichen Beitrag

### Ich zeichne eine einmalige Spende von

- Euro \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_

### Ich bezahle per

- Überweisung      Konto 777 22 00    BLZ 660 205 00  
Bank für Sozialwirtschaft Karlsruhe
- Bankeinzug\*

\_\_\_\_\_  
Kontonummer

\_\_\_\_\_  
BLZ

\_\_\_\_\_  
Kreditinstitut

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

\* Sie helfen uns, Verwaltungskosten zu sparen, wenn Sie die Option „Bankeinzug“ wählen. Damit kommt ein noch höherer Anteil der Mittel direkt den Muskelkranken zugute. Danke!

