



DGM-Handbuch

Mitochondriale Erkrankungen

Ein Patientenratgeber

Herausgegeben von der DGM · Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

2. Auflage · November 2017

DGM-Handbuch
Mitochondriale Erkrankungen
Ein Patientenratgeber

Mit freundlicher Unterstützung
der AOK Baden-Württemberg
Hauptverwaltung



Impressum



Diagnosegruppe Mitochondriale Erkrankungen

Im Moos 4
79112 Freiburg
Telefon: 0 76 65 / 94 47-0
Telefax: 0 76 65 / 94 47-20
E-Mail: info@dgm.org
Internet: www.dgm.org

Autoren:

Dr. med. Viktoria Bau, Dresden
Dr. med. Matthias Boentert, Münster
Dr. med. Borianna Büchner, München
Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München
Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Reutlingen
Dipl.-Psych. Carsten Gamroth,
Psychologischer Psychotherapeut, Lübeck
Prof. Dr. Werner Klingler, Ulm
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, München
Prof. Dr. Dr. h.c. Frank Lehmann-Horn, Ulm
Dr. Holger Prokisch, München
Dr. Carsten Schröter, Bad Sooden-Allendorf
Sandra Sittinger, Halle
Prof. Dr. med. Wolfgang Sperl, Salzburg
PD Dr. med. Dr. Sakia B. Wortmann,
München und Salzburg
Prof. Dr. med. Ali Yilmaz, Münster
Prof. Dr. med. Peter Young, Münster

Mito-Diagnosegruppe der DGM:

Karin Brosius, München
Claus-Peter Eisenhardt, Lauffen/Neckar

INHALT

Vorwort 4	Herzbeteiligungen 27
Claus-Peter Eisenhardt, Lauffen/Neckar	Prof. Dr. med. Ali Yilmaz, Münster
Karin Brosius, München	
Wissenswertes über die 5	Physiotherapie und Rehabilitation 30
Mitochondrialen Erkrankungen	Dr. Carsten Schröter, Bad Sooden-Allendorf
Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München	
Mitochondriale Erkrankungen 7	Anästhesie 33
mit Auftreten im Erwachsenenalter	bei mitochondrialen Erkrankungen
Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München	Prof. Dr. Werner Klingler, Ulm
	Prof. Dr. Dr. h.c. Frank Lehmann-Horn, Ulm
Mitochondriale Erkrankungen 9	Atmungsprobleme 36
mit Auftreten im Kindesalter	bei Patienten mit mitochondrialen
Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Reutlingen	Erkrankungen und deren
Prof. Dr. med. Wolfgang Sperl, Salzburg	Behandlungsmöglichkeiten
	Dr. med. Matthias Boentert, Münster
Diagnostik 12	Prof. Dr. med. Peter Young, Münster
PD Dr. med. Dr. Sakia B. Wortmann,	
München und Salzburg	Fehldiagnosen 39
Dr. Holger Prokisch, München	Prof. Dr. med. Thomas Klopstock, München
Übersicht 15	Das Deutsche Netzwerk 38
zu den Therapiemöglichkeiten	für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)
Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München	Prof. Dr. Thomas Klopstock, München
Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Reutlingen	Dr. med. Boriana Büchner, München
Prof. Dr. med. Wolfgang Sperl, Salzburg	
Mitochondriale Erkrankungen 17	Spenden zu Gunsten 43
und Lebensqualität –	der Mito-Diagnosegruppe/-Forschung
Langfristige Krankheitsfolgen	Claus-Peter Eisenhardt, Lauffen
frühzeitig beachten und behandeln!	Karin Brosius, München
Dipl.-Psych. Carsten Gamroth,	
Psychologischer Psychotherapeut, Lübeck	Was tut die DGM für Muskelkranke 44
Augenbeteiligungen 22	
Dr. med. Viktoria Bau, Dresden	Beitrittserklärung 45
Schluckstörungen 25	
Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München	
Sandra Sittinger, Halle	

Vorwort

Bei dem Ihnen hier vorliegenden Patientenratgeber dem „DGM-Handbuch Mitochondriale Erkrankungen“ handelt es sich um eine neue Informationsbroschüre, die den aktuellen Wissensstand auf diesem Gebiet widerspiegelt. Seit der Gründung unserer Selbsthilfegruppe im Jahr 2006 hatten wir bereits zwei Broschüren herausgegeben. Die Entwicklung vom ursprünglich achtseitigen Faltblatt hin zu diesem umfangreichen Handbuch, nun in der 2. aktualisierten Auflage, zeugt eindrucksvoll von einem gestiegenen Interesse an der wissenschaftlichen Forschung zu den mitochondrialen Erkrankungen, das nicht zuletzt auf die Entstehung des Deutschen Netzwerkes für Mitochondriale Erkrankungen (mitoNET) zurückzuführen ist. Die Gründung unserer Selbsthilfegruppe und die Etablierung des wissenschaftlichen Forschungsverbundes mitoNET erfolgten ungefähr zur gleichen Zeit und wir standen als Patientenvertreter von der ersten Stunde an im Dialog mit den führenden Wissenschaftlern und Klinikern auf diesem Gebiet. Von diesem Dialog profitierten beide Seiten. Wir Patientenvertreter lernten viel über unsere Krankheit und den neuesten Stand der Forschung und konnten dieses Wissen in unzähligen Beratungsgesprächen und auf Fachtagen an Betroffene weitergeben, die mit dieser Diagnose oder Verdachtsdiagnose konfrontiert wurden. Umgekehrt konnten wir die Mediziner über Symptome der Patienten informieren (z. B. Schluckbeschwerden, unspezifische Schmerzen), deren häufiges Auftreten den Ärzten vorher gar nicht bewusst war und nun bei der Anamnese wesentlich mehr Beachtung findet.

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

– auch unter dem Namen Mitochondriopathie bekannt – sind in den letzten Jahren bahnbrechende Entwicklungen zu verzeichnen. Engagierten Wissenschaftlern gelang es mittels neuer genetischer Methoden fast 300 Gene zu identifizieren, welche mit mitochondrialen Defekten und Dysfunktionen assoziiert werden. Trotz der verstärkten Forschungstätigkeit in den letzten Jahren und dem Zuwachs an Kenntnissen in der Grundlagenforschung zeichnet sich leider immer noch kein fundamentaler Durchbruch in Richtung Heilung der mitochondrialen Erkrankungen ab. Umso wichtiger bleibt, neben der medizinischen Versorgung, die „Selbsthilfe“, d.h. der Umgang mit der Krankheit und den damit verbundenen Behinderungen im Alltag. Dieser Säule schenken wir weiterhin viel Aufmerksamkeit.

Wir laden alle Betroffenen ein, sich mit uns in der Selbsthilfe zu engagieren und so eigene Wege zur Steigerung der Lebensqualität im Austausch mit anderen Betroffenen zu finden. Aber auch die notwendige Lobbyarbeit zu betreiben, um das Bewusstsein für diese seltene Krankheit und ihre gravierenden Folgen bei den politischen und gesellschaftlichen Entscheidungsträgern zu erhöhen. Kontaktadressen sind über die Geschäftsstelle der DGM in Freiburg und über die Internetseiten www.dgm.org bzw. www.mito-erkrankungen.de erhältlich.

Ihr Vorsitzender und Ihre stellvertretende Vorsitzende der Mito-Diagnosegruppe in der DGM e.V.

Claus-Peter Eisenhardt und Karin Brosius

Kontakte zur Diagnosegruppe Mitochondriale Erkrankungen in der DGM e.V.

Die Ansprechpartner der Mito-Diagnosegruppe finden Sie aktuell auf der Homepage www.mito-erkrankungen.de oder www.dgm.org und über die DGM Bundesgeschäftsstelle unter Tel. 076 65/94 47-0

Wissenswertes über die Mitochondrialen Erkrankungen

Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München

Was sind Mitochondrien?

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

Allgemeines – Mitochondriopathien sind sehr vielgestaltige Erkrankungen

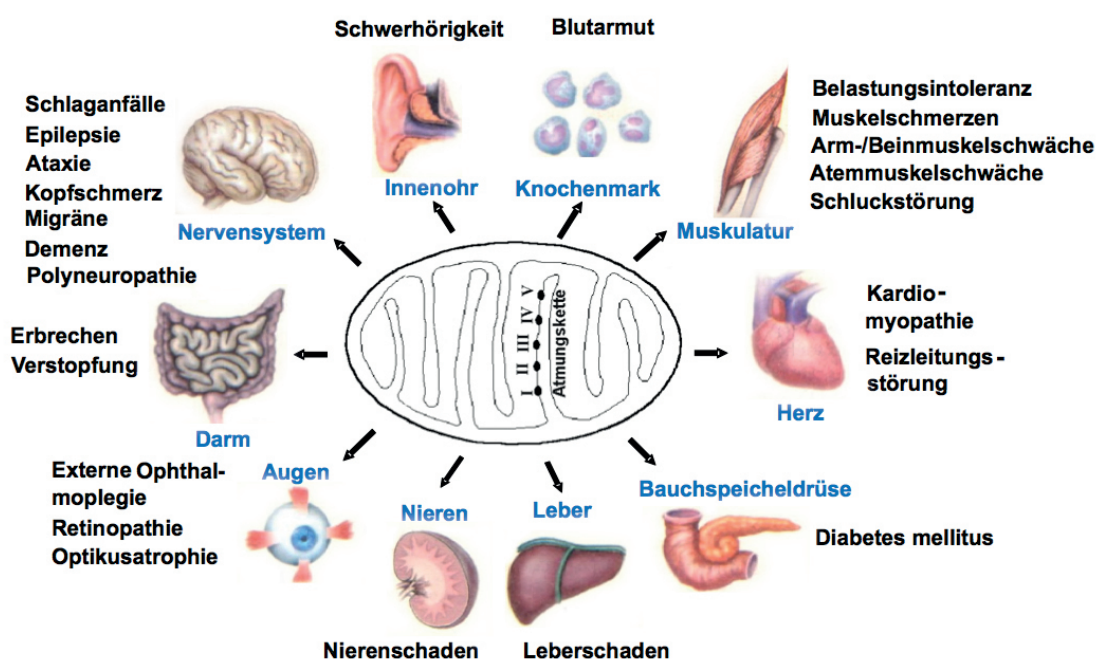
Mitochondriopathien sind Erkrankungen, bei denen ein Defekt in den Mitochondrien vorliegt, der in der Regel eine genetische Ursache hat. Funktionsstörungen der Mitochondrien betreffen insbesondere die Muskelzellen, da diese einen hohen Energiebedarf aufweisen. Es kann zu einer mitochondrialen Myopathie (Muskelkrankung)

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 des Herzens 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, die klinische Ausprägung kann im Verlauf wechseln.

Häufig berichten Patienten mit mitochondrialen Myopathien über eine belastungsabhängige Muskelschwäche, allgemeine Erschöpfung und Belastungsintoleranz. Aber auch eine andauernde Muskelschwäche ist möglich. Wegweisend für eine mitochondriale Myopathie ist, dass die Augenmuskeln betroffen sind. Bei manchen Patienten kann eine Herzmuskelschwäche auftreten, aber auch Störungen der Nervenleitung im Herz sind möglich, was zu Herzrhythmusstörungen

Multisystemcharakter mitochondrialer Erkrankungen



(Abb. 1).

führen kann. Ist das Gehirn betroffen, können z. B. epileptische Anfälle, geistige Behinderungen oder schlaganfallähnliche Beschwerden auftreten. Die Nerven von Armen und Beinen können ebenfalls betroffen sein. Am Auge können besonders der Sehnerv und die Netzhaut erkranken. Außerdem sind die Betroffenen häufig mit Schwerhörigkeit und Diabetes belastet.

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

Mitochondriopathien gelten als seltene Erkrankungen. Einzelne Syndrome sind sogar sehr selten.

Genetische Grundlage

Mitochondriopathien liegen in der Regel Fehler (Mutationen) in der Erbsubstanz zugrunde, wobei nur manchmal eine Erbkrankheit in der Familie offensichtlich ist. Allerdings findet man nicht bei allen Patienten den Fehler in der Erbsubstanz, besonders bei Kindern bleibt der Gendefekt manchmal unbekannt. Neue Methoden in der Molekulargenetik („Next-Generation-Sequenzierung“), die seit wenigen Jahren zu Einsatz kommen, erleichtern die Suche erheblich.

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. Leider ist bei Mutationen der mitochondrialen DNA eine genetische Beratung von Familien und insbesondere Pränataldiagnose sehr schwierig, da der Heteroplasmiegrad beim Kind in den verschiedenen Geweben sehr unterschiedlich sein kann.

Liegt der Fehler aber in der Kern-DNA, so können 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 der Krankheitsbilder erläutert.

Mitochondriale Erkrankungen mit Auftreten im Erwachsenenalter

Erkrankungen durch Störung der Zellatmung (Defekte der Atmungskette)

Krankheiten mit Auftreten typischerweise im Jugend- oder Erwachsenenalter

Prof. Dr. med. Marcus Deschauer, München

Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)

Diese Erkrankung ist durch eine langsam zunehmende (chronisch progressive) Lähmung (Plegie) der äußeren (externen) Augen (Ophthalmomuskeln) charakterisiert, was zur Bewegungseinschränkung der Augen und zum Hängen der Lider (Ptose) führt. Die Patienten bemerken die eingeschränkte Augenbeweglichkeit jedoch häufig nicht selbst, da selten 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 Muskelschwäche, die besonders die rumpfnahen Muskeln von Armen und Beinen (Schultergürtel/Oberarme bzw. Beckengürtel) betrifft. Manchmal besteht auch eine andauernde Lähmung dieser Muskeln. Pigmentstörungen an der Netzhaut im Auge (Retinopathie) können zu einer verminderten Sehschärfe, Gesichtsfeldeinschränkungen und Blendempfindlichkeit führen. 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), Reizleitungsstörungen 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 selten so schlimm, dass Patienten nicht mehr laufen können. An den Augenmuskeln kann hingegen im Verlauf eine vollständige Lähmung auftreten, die hinsichtlich der Augenbeweglichkeit jedoch wenig Beschwerden macht, hinsichtlich des Hängens der Lider aber schon. Die multisystemischen Beschwerden über die Muskeln hinaus können auch im Verlauf der Erkrankung hinzutreten, so dass regelmäßige Kontrolluntersuchungen dahingehend zu empfehlen sind.

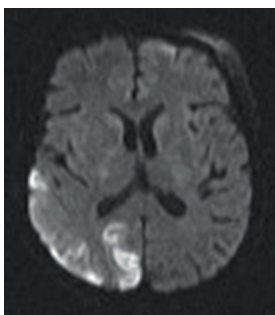
Die CPEO ist eine sehr häufige Mitochondriopathie, die sehr unterschiedlich vererbt wird. Meist weisen die Patienten sog. einzelne (singuläre) Verkürzungen (Deletionen) der mitochondrialen Erbsubstanz auf, die nur sehr selten von betroffenen Müttern an die Kinder vererbt werden (ca. 4%). Andere Patienten haben sog. mehrfache (multiple) Verkürzungen der mitochondrialen DNA. Diese Veränderungen sind die Folge von Defekten in Genen der Kern-DNA, die autosomal dominant oder rezessiv vererbt werden. Es sind bislang 15 Gene bekannt (am häufigsten treten Defekte im POLG-Gen auf). Selten finden sich sog. Punktmutationen der mitochondrialen Erbsubstanz, die von der Mutter vererbt werden.

Mitochondriale Enzephalomyopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden (MELAS-Syndrom)

Bei dieser Mitochondriopathie ist vor allem das Gehirn betroffen und es kommt zu schlaganfallähnlichen Beschwerden, die bereits bei jungen Menschen auftreten. Es können plötzliche Lähmungen einer Körperseite, aber auch Sehstörungen auf einer Seite des Gesichtsfeldes (nicht eines Auges) auftreten. Diese verschwinden demnach nicht, wenn man ein Auge zukneift. Im Unterschied zum klassischen Schlaganfall, der typischerweise schmerzlos ist, haben die

Patienten dabei häufig Kopfschmerzen und auch Übelkeit und Erbrechen. Außerdem kommt es dabei vielfach auch zu epileptischen Anfällen. Charakteristische Laborveränderung ist eine sog. Laktatazidose (siehe Diagnose). Auch bei dieser Erkrankung finden sich häufig zusätzlich ganz andere Beschwerden. Typisch sind Schwerhörigkeit, Diabetes, Kleinwuchs, Belastungsintoleranz und Muskelschwäche sowie Abbau der geistigen Leistungsfähigkeit (Demenz). Auch eine hypertrophe Kardiomyopathie kann vorliegen. Diese Beschwerden finden sich aber nur bei einem Teil der Patienten. Die Erkrankung kann aufgrund der schlaganfallähnlichen Episoden in krisenhaften „Schüben“ verlaufen, von denen sich die Patienten nicht immer wieder vollständig erholen. Andere multisystemische Beschwerden wie z. B. die Schwerhörigkeit nehmen typischerweise im Verlauf der Erkrankung langsam kontinuierlich zu.

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



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

Myoklonusepilepsie mit 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 m.8344A>G).

Isolierte mitochondriale Myopathie

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

Lebersche Optikusneuropathie

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

wieder zu einer spontanen Besserung des Sehvermögens. Viele Patienten bleiben aber leider praktisch blind.

Die Lebersche Optikusneuropathie wird durch Punktmutationen der mitochondrialen Erbsub-

stanz 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 im Kindesalter

Prof. Dr. med. Peter Freisinger, Reutlingen
Prof. Dr. med. Wolfgang Sperl, Salzburg

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

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

Symptome

Wir unterscheiden Symptome des Nervensystems, der Muskulatur und Symptome an anderen Organen. Typische mitochondriale Symptome am zentralen Nervensystem (Gehirn) sind Störungen der Bewegungskoordination (Ataxie, Dystonie), Schluck- und Sprachstörungen, Störungen der geistigen Entwicklung, epileptische Anfälle Innenohrschwerhörigkeit-/Taubheit, und Sehstö-

rungen, die durch Schädigung der Netzhaut oder des Sehnerven entstehen können. Am Muskel kann eine Reduzierung der Muskelkraft, der Muskelspannung (Tonus), aber auch ein Abbau der Muskelzellen (Rhabdomyolyse) beobachtet werden.

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

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

Ursachen

Die genetischen Ursachen von mitochondrialen Erkrankungen im Kindesalter sind sehr vielfältig und nur zum Teil bekannt. Im Gegensatz zu den Mitochondriopathien im Erwachsenenalter, die überwiegend durch Veränderungen in der Erbsubstanz der Mitochondrien selbst bedingt sind (mitochondriale DNA), liegen bei den kindlichen Erkrankungen häufiger Mutationen der Erbsubstanz im Zellkern (nukleäre DNA) vor. In den letzten Jahren wurden sehr große Fortschritte in der Genetik der kindlichen Mitochondriopathien erzielt. Inzwischen sind mehr als 300 unterschiedliche Krankheitsgene bekannt, die eine Mitochondriopathie verursachen können. Bei einem Teil der Krankheiten ist die genetische

Ursache immer noch unklar. Durch weitere Fortschritte bei den modernen genetischen Techniken (Next Generation Sequencing) ist jedoch damit zu rechnen, dass dieser Anteil weiterhin abnimmt.

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

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

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

Leigh-Syndrom oder Leigh-Erkrankung

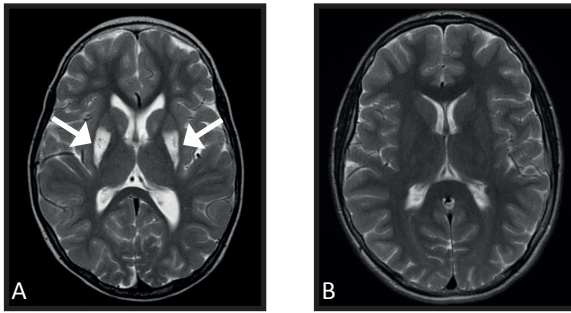
Das Leigh-Syndrom ist keine eigene Erkrankung, sondern eine Kombination von typischen Krankheitszeichen mit einem typischen Verlauf. Es ist eine fortschreitende, überwiegend neurologische Erkrankung, die meist im Säuglingsalter, manchmal auch etwas später, beginnt. Die ersten Symptome treten meist nach Infekten auf, wobei diese nicht die Ursache sind. Typischerweise verlieren die Patienten bereits erlernte Fähigkeiten wie z. B. das Halten des Kopfes, Gehen oder Sprechen. Dies ist häufig begleitet von anderen Zeichen wie Appetitverlust, häufigem Erbrechen und 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 können. Meist erreichen sie aber nicht mehr das gleiche Niveau wie vor der Krise.

Weitere neurologische Zeichen sind mangelnde Muskelspannung, Nystagmus (Augenzittern) und eine generalisierte Störung in der Bewegungssteuerung (Ataxie).

Oft bleibt das Wachstum zurück (Kleinwuchs) und es sind andere Organsysteme wie das Herz, die Niere und die Leber beteiligt. Durch die Schwäche der Muskulatur, aber auch durch die Veränderungen in tiefen Regionen des Gehirns (Atemzentrum), kann es zu teils schwerwiegenden Schluck- und Atmungsstörungen kommen. Die meisten Patienten haben auch eine Übersäuerung mit Laktat.

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

Das Leigh-Syndrom hat sehr viele unterschiedliche Ursachen. Inzwischen sind Defekte in mindestens 80 unterschiedlichen Genen bekannt. In der Muskelbiopsie können sich Veränderungen in allen Atmungskettenkomplexen (I-V) sowie im Pyruvatdehydrogenasekomplex (PDHC) finden. Wie bei der überwiegenden Mehrzahl der mitochondrialen Erkrankungen, gibt es bisher für das Leigh Syndrom nur in Einzelfällen eine spezifische Therapie. Die Behandlung umfasst in erster Linie die Therapie der verschiedenen Komplikationen (z. B. Epilepsie, Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, etc. s. Tabelle 1) sowie die Gabe von Vitaminen und Cofaktoren (z.B. Thiamin, Coenzym Q10, Riboflavin u.a.), die je nachdem, welcher Atmungskettenkomplex betroffen ist, gegeben werden und die z.T. zu einer Verbesserung der verbleibenden Aktivität dieser Enzyme führen kann. Bei Patienten mit Leigh Syndrom und einem PDHC Defekt (E1) gibt es in einigen Fällen ein Ansprechen mit klinischer Verbesserung auf Thiamin, aber vor allem auch auf eine ketogene Diät. Leider ist eine Heilung auch damit nicht möglich, die Prognose für Patienten mit Leigh Syndrom ist in den meisten Fällen sehr ernst.



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

Pearson-Syndrom

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

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

Bei den mitochondrialen DNA-Depletions-Syndromen entsteht durch einen erblichen Defekt ein Mangel an mitochondrialer DNA, der wiederum zu Störungen in der Atmungskette führt. Somit entsteht ein Energiemangel. Die Vererbung ist autosomal rezessiv, d.h. in der Regel sind die Eltern symptomfreie Träger. Kinder sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% betroffen. Wir kennen heute mindestens 10 verschiedene genetische Ursachen.

Diese Erkrankungen können unterschiedliche Organsysteme betreffen. Häufig ist die Kombination einer Störung des Gehirns und der Leber („hepatocerebral“ s.u.) und des Gehirns und der Muskulatur („muskulocerebral“). Die häufigste Krankheitsform ist das Alpers-Syndrom (Synonym: progressive infantile Poliodystrophie). Diese Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine frühzeitig auftretende meist therapieresistente Epilepsie, eine ausgeprägte mentale (geistige) Entwicklungsstörung, Spastik sowie eine zunehmende Störung der Leberfunktion, die sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann. Meist haben die Patienten auch eine ausgeprägte Gedeihstörung. Die Ursache für das Alpers-Syndrom sind Mutationen des Enzyms „Polymerase Gamma 1“ (POLG1). Es gibt allerdings auch Mutationen in POLG1, die nur zu einer Epilepsie führen können, ohne dass andere Organsysteme beteiligt sind bzw. andere Fälle, in denen nur die Leber betroffen ist. Bei einem weiteren hepatocerebralen Syndrom ist der Mangel der mitochondrialen DNA durch Mutationen in dem Enzym DGUOK bedingt. Die Patienten fallen typischerweise Tage bis Wochen nach der Geburt durch ein beginnendes Leberversagen und Störungen der Hirnfunktion auf. Der Verlauf wird durch das zunehmende Leberversagen bestimmt. Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit weitgehend normaler Gehirnfunktion kann eine Lebertransplantation als Therapie erwogen werden.

Erkrankungen durch Störung des Fettsäureabbaus und andere Störungen im mitochondrialen Stoffwechsel

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

Diagnostik

*PD Dr. med. Dr. Saskia B. Wortmann,
München und Salzburg
Dr. rer. nat. Holger Prokisch, München*

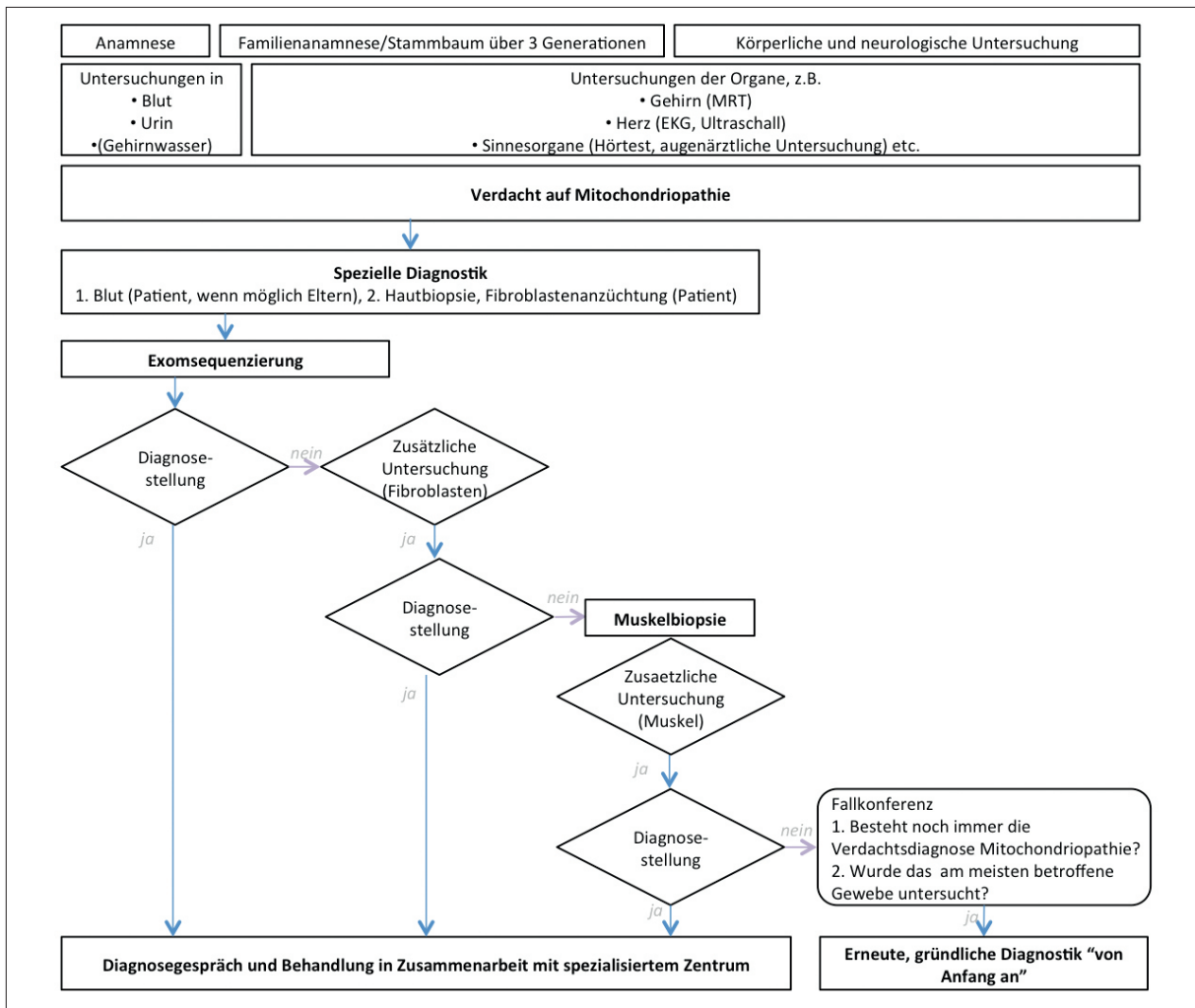
Mitochondrien sind in jeder Zelle unseres Körpers vorhanden, sie werden auch als „Zellkraftwerk“ bezeichnet und produzieren unsere Energie (ATP). Als mitochondriale Erkrankungen, auch Mitochondriopathien genannt, werden genetisch bedingte Erkrankungen der Energieproduktion bezeichnet. Diese Energieproduktion besteht aus diversen Zwischenschritten (z. B. Zitratzyklus, Atmungskette), an dem mehr als 1.500 Enzyme direkt oder indirekt beteiligt sind. Eine Besonderheit dieser Mitochondrienproteine ist, dass ihre genetische Information teils auf der DNA des Zellkerns, teils auf der mitochondrialen DNA gespeichert ist. Momentan sind genetische Fehler (Mutationen) in mehr als 290 Genen bekannt, die zu einer Mitochondriopathie führen können.

Da die Mitochondrien in jeder Körperzelle vorhanden sind, kann sich eine Mitochondriopathie mit Symptomen an jedem Organ präsentieren, in unterschiedlicher Kombination und in jedem Alter. Organe mit besonders hohem Energieverbrauch (Skelettmuskel, Herzmuskel, Gehirn) sind besonders anfällig für Störungen des Energiehaushalts und zeigen demzufolge auch häufiger Symptome (z. B. Muskelschmerzen, Herzmuskelerkrankungen, Epilepsie etc.). Diese Vielfalt an Symptomen und Symptomkombinationen erschwert häufig die schnelle Diagnose einer Mitochondriopathie. Um weitere Verzögerungen bei der Diagnosestellung und überflüssige Untersuchungen zu vermeiden, sollte die weitere Diagnostik in Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum erfolgen. Adressen dieser Neuromuskulären Zentren mit dem Schwerpunkt mitochondriale Erkrankungen können bei der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM), Webseite: www.dgm.org, erfragt werden. Jede einzelne Mitochondriopathie (jeder einzelne genetische Defekt) ist selten, in ihrer Gesamtheit allerdings weniger, denn einer von ca. 4.500 Menschen leidet an einer mitochondrialen Erkrankung.

Es gibt kein standardisiertes Vorgehen bei dem Verdacht auf eine Mitochondriopathie, denn die Symptome sind vielfältig und die diagnostischen Möglichkeiten verändern sich rasant. Generell sollte eine gründliche und ausführliche Anamnese, inklusive Erhebung des Stammbaums über drei Generationen, erfolgen. Hierbei sollte gezielt nach häufigen, aber oft übersehenen Symptomen einer Mitochondriopathie gefragt werden (siehe Kapitel Krankheitsbilder/Symptome). Bei der körperlichen und neurologischen Untersuchung sollte der Fokus auf den verschiedenen Organen liegen (siehe Kapitel Krankheitsbilder/Symptome). Die Untersuchung der Organbeteiligung spiegelt sich auch in der Labordiagnostik wieder (Blutbild, Transaminasen, Harnstoff, Kreatinin, wenn möglich ergänzt durch ein Aminosäurenprofil in Blut und Urin sowie organischen Säuren und Purine/Pyrimidine im Urin). Häufig ist bei einer Mitochondriopathie der Milchsäurewert (Laktat) im Blut und/oder im Gehirnwasser (Liquor) erhöht. Dieser sollte daher mehrmals gemessen werden. Es ist darauf zu achten, dass die Blutabnahme ungestaut erfolgt, da das Stauen zu einem fälschlich erhöhten Wert führen kann. Manchmal ist es auch sinnvoll, das Laktat nach kontrollierter körperlicher Anstrengung (z. B. Fahrrad-Ergometrie) zu messen.

Je nach (vermuteter) Organbeteiligung sollten Untersuchungen durch den Augenarzt (Untersuchung des Augenhintergrunds), ein Hörtest und eine kardiologische Untersuchung (EKG, Langzeit-EKG, Herzultraschall) erfolgen. Da bei Mitochondriopathien sehr oft das zentrale oder periphere Nervensystem betroffen ist, erfolgen auf diesem Gebiet häufig besonders viele zusätzliche Untersuchungen (Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns, Messung der Gehirnströme (EEG), Messung der Nervenleitgeschwindigkeit (Elektro-neurographie) etc.

Während früher im Anschluss in der Regel eine Muskelbiopsie erfolgte („biopsy first“), wird ein spezialisiertes Zentrum heute eine genetische Untersuchung durchführen („genetics first“). Dieses Vorgehen hat viele Vorteile: Zunächst entfallen die Schmerzen nach einer Muskelbiopsie und bei Kindern auch die hierfür nötige Narkose. Außerdem ist die Aussagekraft einer



Muskelbiopsie begrenzt, besonders bei Kindern. Bei Erwachsenen können in vielen Fällen lichtmikroskopisch charakteristische Zeichen einer Mitochondriopathie erkannt werden (z. B. ragged-red-fibres – RRF), bei Kindern findet man diese jedoch sehr selten. Es ist des Weiteren möglich, durch die Muskelbiopsie die Aktivität der verschiedenen Proteine der Atmungskette zu messen und so einzugrenzen, welcher Schritt der Energieproduktion gestört ist. Damit kann die Muskelbiopsie heute die genetische Diagnostik unterstützen, aber nicht ersetzen.

Während früher in der genetischen Diagnostik nur in jeweils einem Gen nach genetischen Fehlern gesucht werden konnte – und damit die Zahl der in Frage kommenden Kandidatengene durch die vorherige Muskelbiopsie sinnvoll begrenzt wurde – ermöglicht die genetische Untersuchung der neuesten Generation, die Exomsequenzie-

rung, nahezu alle wichtigen Genabschnitte des Menschen in einem Test mit nur ca. 5 ml Blut zu untersuchen.

Einschränkend ist zu erwähnen, dass sich trotz der stark verbesserten Technik nur ca. 50% aller Mitochondriopathien genetisch sichern lassen. Gelingt es nicht, mit dem genetischen Test eine Diagnose zu stellen, kann trotzdem noch eine Muskelbiopsie sinnvoll sein, um die Erkrankung zumindest auf biochemischem Niveau zu diagnostizieren.

Generell sollte parallel zur Blutprobe für die genetische Untersuchung auch eine Hautbiopsie zur Gewinnung von Fibroblasten (Zellen im Bindegewebe) vorgenommen werden. In diesen Zellen können die Atmungskettenproteine ebenfalls biochemisch untersucht werden. Die Hautbiopsie kann auch bei Kindern ohne Narkose durchge-

führt werden. Desweiteren sind zusätzliche Tests, z. B. wenn eine bisher unbekannte genetische Veränderung gefunden wird, in Fibroblasten gut möglich.

Es sollte noch erwähnt werden, dass die Diagnostik von Veränderungen in der mitochondrialen DNA eine Besonderheit darstellt. Im Gegensatz zu der DNA, die im Zellkern als Chromosomen vorliegt, ist die mitochondriale DNA klein und ringförmig angelegt. In jeder Zelle gibt es viele Kopien dieser mitochondrialen DNA. Wenn eine Mitochondriopathie vorliegt, gibt es meist so-

wohl fehlerhafte als auch fehlerfreie Kopien. Dieses Phänomen wird als Heteroplasmie bezeichnet, tragen alle Kopien den Fehler spricht man von Homoplasmie. Im Allgemeinen ist die Anzahl der fehlerhaften Kopien in dem Körpergewebe/Organ am höchsten, welches auch am stärksten betroffen ist. Im Fall einer Muskelerkrankung aufgrund eines Fehlers in der mitochondrialen DNA, kann eine Muskelbiopsie erforderlich sein, um die genetische Untersuchung im am meisten betroffenen Gewebe durchzuführen.

Übersicht zu den Therapiemöglichkeiten

Prof. Dr. Marcus Deschauer, München

Prof. Dr. Peter Freisinger, Reutlingen

Prof. Dr. Wolfgang Sperl, Salzburg

Eine Heilung mitochondrialer Erkrankungen ist in der Regel 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.

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 (z. B. Coenzym Q10) als sog. Antioxidantien und können möglicherweise eine Schädigung der Mitochondrien durch aggressive Sauerstoff-Formen vermindern. Verschiedene Substanzen wurden in unterschiedlichen Kombinationen eingesetzt: Coenzym Q, Creatin, Carnitin, Vitamin B1, B2, C, E und K. Eindeutige Wirkungen konnten bisher nur bei einzelnen Mitochondriopathien bewiesen werden. Da nennenswerte Nebenwirkungen durch Vitamine und Co-Faktoren nicht zu befürchten sind, ist ein Therapieversuch über wenige Monate gerechtfertigt, auch wenn eine Wirksamkeit nicht bewiesen ist. In Einzelfällen profitieren Patienten sehr von den beschriebenen Substanzen, bzw. es gibt deutliche Hinweise auf deren Wirksamkeit.

Idebenone (Raxone®) ist zur Behandlung der Leberschen Optikus-Neuropathie zugelassen und führt zu einer besseren Erholung der Sehschärfe. Patienten, meistens Kinder, mit einem PDHC-Mangel profitieren von einer ketogenen Diät, da der defekte Pyruvatdehydrogenasekomplex umgangen werden kann. Manche der PDHC-Defekte sind auch noch durch Vitamin B1 (Thiamin) beeinflussbar. Es gibt auch sehr seltene Mitochondriopathien (ECHS1-Mangel, HIBCH-Mangel), die auf eine spezielle Diät mit verminderter Zufuhr der Aminosäure Valin ansprechen können. In den vergangenen Jahren wurden außerdem eine ganze Reihe sehr seltener kofaktorabhängiger genetischer Defekte beschrieben, bei denen eine gezielte Substitution des betroffenen Kofaktors

(z. B. Coenzym Q, Thiamin = Vitamin B1, Riboflavin = Vitamin B2, Biotin und Carnitin) klar indiziert ist. Diese Defekte führen meist zu einer Mitochondriopathie mit Beginn im Kindesalter.

Bei Störungen des Fettsäureabbaus sollte eine kohlenhydratreiche Ernährung bevorzugt werden, bzw. je nach Enzymdefekt eine Diät mit mittelkettigen Fettsäuren eingehalten 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.

Bei den Mitochondriopathien in allen Altersstufen kommen unterstützende Maßnahmen eine große Bedeutung zu. Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen ist die rechtzeitige Anlage eines Herzschrittmachers wichtig (s. Kapitel 10). Ein Hängen der Lider (Ptose) kann vom Augenarzt operativ korrigiert werden, wenn die Muskeln, die für den Augenschluss verantwortlich sind, kräftig sind (s. Kapitel 8). 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 (s. Kapitel Atmungsprobleme). Schluckstörungen können logopädisch behandelt werden (s. Kapitel 9). Patienten mit Mitochondrien-Erkrankungen können auf bestimmte Medikamente empfindlicher reagieren, insbesondere auf Narkosemittel (s. Kapitel 12). Bei der medikamentösen Behandlung epileptischer Anfälle sollte auf Valproat und Barbiturate verzichtet werden, da diese die Mitochondrienfunktion beeinträchtigen können. Die Behandlung eines Diabetes mellitus erfolgt nach allgemeinen Richtlinien, auf Metformin

sollte aber verzichtet werden. Krankengymnastik und physikalische Therapie sind wichtig für die Erhaltung der Beweglichkeit und zur Schmerzlinderung (s. Kapitel 6 und 11).

Einige Substanzen, die die Aktivität der Atmungskette in den Mitochondrien erhöhen oder zu einer Vermehrung der Anzahl der Mitochondrien in den Zellen führen, sind in Zellkulturen oder in

Tiermodellen in Erprobung und zeigen z. T. gute Ergebnisse. Allerdings wird erst die noch ausstehende klinische Erprobung zeigen, inwieweit sich die Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen.

Ähnliches gilt für gentherapeutische Ansätze für einzelne spezifische Defekte.

Mitochondriale Erkrankungen und Lebensqualität – Langfristige Krankheitsfolgen frühzeitig beachten und behandeln!

Carsten Gamroth; Dipl.-Psych.;
Psychologischer Psychotherapeut; Lübeck

Die Patientenselbsthilfe für Mitochondrial Erkrankte in Deutschland orientiert sich stark an dem Modell der Weltgesundheitsorganisation (WHO) „Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit“, das Krankheiten als ein Zusammenspiel von körperlichen, psychischen und sozialen Faktoren sieht. Sie alle zusammen sind bei der Entstehung und für den Verlauf einer Erkrankung bedeutsam. Neben den primären biologischen Ursachen und Folgen einer Mitochondrialen Erkrankung, bietet es damit auch weitere, individuell beeinflussbare Faktoren an. Diese multifaktorielle Herangehensweise bietet den Betroffenen letztendlich viele Möglichkeiten, auf den Verlauf der Erkrankung und die Schwere einzelner Symptome Einfluss zu nehmen – dies ist der Kern von Selbsthilfe- und Bewältigungsaktivitäten!

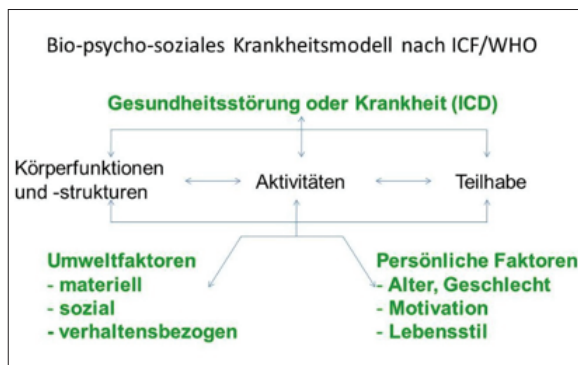


Abb.1 ICF-Modell:
ICF (International Classification of Functioning, Disability and Health) Die „Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit.“

Die Diagnosegruppe Mitochondriale Erkrankungen in der DGM (DG) verfolgt seit vielen Jahren durch zahlreiche Veranstaltungen und Publikationen das Ziel, aktive Bewältigungskompetenzen zu verbessern und zu stabilisieren. Seit 2015 wird durch die DGM eine Studie gefördert, die erstmalig systematisch erhebt, welche Beschwerden und Symptome bei den Betroffenen zu den größten Einschränkungen im persönlichen Alltag führen. Diese Studie wurde unter Federführung der DG und der internationalen Patientenorganisation IMP (International Mito Patients) vorangetrieben

und durch Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Zentralinstituts für Seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim durchgeführt. Zur Drucklegung dieses Handbuches ist die Erhebung und Auswertung schon recht weit gediehen und die subjektiven Eindrücke von Patienten, auf die wir uns im Dialog mit Forschern und Klinikern bislang berufen mussten, sind nun durch harte Fakten belegbar. In naher Zukunft werden die Ergebnisse veröffentlicht. Die Studie trägt den Namen: „Lebensqualität, Schmerz und neuropsychologische Einschränkungen bei Patienten mit Mitochondrialen Erkrankungen“ (Dr. Susanne Becker und Prof. Dr. Herta Flor in Kooperation mit Dipl.-Psych. Carsten Gamroth)

Ein Novum ist dabei auch die Kooperation mit Wissenschaftlern, die ihren Schwerpunkt auf sozialmedizinische Fragestellungen ausrichten und nicht aus dem Konsortium der Experten mit neurogenetischem Schwerpunkt stammen. Diese Erweiterung des Blickwinkels war von den Betroffenen immer wieder gefordert und lange vermisst worden.

Warum ist dieser Aspekt so wichtig für Mito-Betroffene?

In der Erforschung von Mitochondrialen Erkrankungen wurde traditionell auf Symptomkomplexe geschaut, die primär und hauptsächlich anhand von spezifischen Defekten in der Atmungskette oder anderen bekannten Gendefekten erklärbar waren (z. B. Augenmuskelbeteiligung, Herzerkrankungen, Innenohrschwerhörigkeit, Schlaganfälle usw.). Selbst wenn die Ergebnisse der neurogenetischen Studien zeigten, dass Mitochondriale Erkrankungen i.d.R. einen Multisystemcharakter aufweisen, so bleibt die grundsätzliche Herangehensweise aber dennoch unifaktoriell. Das bedeutet, man sucht nach bereits bekannten Ursachen für Beschwerden, die vom Patienten geklagt werden. Findet man die vermuteten Defekte nicht, werden die Beschwerden nicht mit der nötigen Intensität weiter beachtet und für die Betroffenen entsteht oft das Gefühl, man glaube ihnen nicht. Multifaktorielle Modelle hingegen sind alles andere als limitierend. Sie sind offen für die Angaben der Betroffenen und suchen über fachliche Grenzen hinaus nach Lösungs- und Therapieansätzen.

Beispiel 1: Chronische Schmerzen bei Mitochondrialen Erkrankungen

Bereits vor 10 Jahren problematisierten Mitobetroffene auf einem bundesweiten DGM-Fachtag ihre häufigen und intensiven Schmerzbeschwerden. Eine spontane Befragung unter den mehr als 200 Teilnehmern zeigte, dass eine überdeutliche Mehrheit angab, im Alltag wesentlich durch die Schmerzbeschwerden eingeschränkt zu sein.

Nun weisen die Ergebnisse der Mannheimer Wissenschaftler darauf hin, dass Schmerzen bei über 90% der untersuchten Stichprobe ein erhebliches Leiden und Einschränkungen in der Lebensführung verursachen. Die Schmerzstärke und Häufigkeit entspricht dabei dem Niveau, welches auch von reinen Schmerzpatienten mit unspezifischen Rücken- und Muskelschmerzen angegeben wird. Diese Gruppe der Schmerzpatienten in der BRD eignet sich sehr gut, um darzustellen, welches enormes Belastungspotential durch die Schmerzsymptomatik entsteht.

In Abgrenzung zu den klassischen Schmerzpatienten fällt nach ersten Analysen der Studiendaten aber auf, dass Mitobetroffene ihre Schmerzproblematik ohne extreme Katastrophisierung und Angst bewältigen. Mitos scheinen den Schmerz, wie viele andere Symptome, irgendwann zu akzeptieren und versuchen noch sehr lange aktiv am Alltags- und Berufsleben teilzunehmen. Trotz einer hohen Belastung schätzen Mitopatienten mit chronischen Schmerzen diese offenbar nicht als so bedrohlich ein, wie das bei anderen Schmerzpatienten ohne seltenen Erkrankungshintergrund häufig erlebt wird. Dieser Aspekt mag ein Grund dafür sein, dass das Klagen über Schmerz bei Mitoexperten nur sehr zögerlich als zentrales Problem wahrgenommen wurde. Ein anderer Grund liegt sehr wahrscheinlich darin, dass die bislang beteiligten Experten keinen klassisch-neurologischen Mechanismus erkennen konnten und daher diese Beschwerden vernachlässigten.

Aber ist es denn so schwer, die Logik hinter den Schmerzfolgen für Mitochondrial Erkrankte

zu sehen? Lange schon bekannt und gesichert sind Symptome wie Belastungsintoleranz, frühe Erschöpfung, Muskelschwäche etc.! Wenn man nun bedenkt, dass Mitopatienten eher zu den ‚aktiven Bewältigern‘ einer schweren chronisch-progredienten Erkrankung gehören, dann ist auch nachvollziehbar, dass es unter ständiger körperlicher und mentaler Überforderung früher oder später auch zu chronischen Schmerzen kommt.

Den Betroffenen und der Selbsthilfe muss es dabei egal sein, ob eine genetische Grundlage der Beschwerden zum jetzigen Zeitpunkt erkennbar ist oder nicht. Wenn die Betroffenen ein Symptom wie Schmerz als wesentlich einschränkend und behindernd angeben, dann erwächst daraus die Verpflichtung, dieses Thema intensiver zu erforschen und nach Hilfsmöglichkeiten zu suchen!

Was kann man bei chronischen Schmerzen tun?

Seit den 70er Jahren gibt es auch in der BRD eine spezifische Erforschung und Therapie chronischer Schmerzstörungen. Mittlerweile gibt es für Einrichtungen und Fachtherapeuten (Ärzte und Psychotherapeuten) qualitätsgesicherte Zusatzausbildungen und Titel, die es dem Betroffenen ermöglichen, einen Spezialisten für Schmerzkrankungen zu finden. Die Nachfrage nach spezieller Schmerztherapie ist riesig. Daher gilt es auch hier Geduld, Beharrlichkeit und Eigeninitiative einzubringen. Insbesondere in Ballungszentren gibt es einige Spezialisten und Einrichtungen für die Behandlung von Schmerz. Ärztliche Schmerztherapeuten sind dabei verpflichtet, mit anderen Berufsgruppen zu kooperieren, um der Vielschichtigkeit der Schmerzproblematik gerecht zu werden.

Mitopatienten mit chronischen Schmerzen (= dauernder oder wiederkehrender Schmerz in einem oder mehreren Organsystemen über den Zeitraum von drei Monaten) sollten daher daran denken, einen Fachmann für die Schmerzbehandlung aufzusuchen. Da man bei der medikamentösen Therapie von Schmerzen bei Patienten mit einer Mitochondrialen Erkrankung einige Besonderheiten berücksichtigen muss, wäre die

Vorlage dieses Handbuches (Liste der potenziell gefährlichen Medikamente) zu empfehlen. Auf jeden Fall ist der Besuch einer interdisziplinären Schmerzzambulanz oder einer Schmerzpraxis, die auch eine schmerzpsychotherapeutische und -physiotherapeutische Behandlung (= multimodale Therapie) anbietet, zu favorisieren.

Die sicherste Möglichkeit, einen zertifizierten Schmerztherapeuten zu finden, ergibt sich über den Besuch der Internetseiten der Fachgesellschaften. Zum Beispiel gibt es unter www.dgss.org (Deutsche Schmerzgesellschaft) eine Suchfunktion nach Postleitzahl.

Unter www.schmerzpsychotherapie.net findet man auch ständig aktualisierte Listen von Psychotherapeuten, die sich auf die Behandlung von Schmerzstörungen spezialisiert haben. Diese Experten wissen, dass die vom Patienten erlebten Schmerzen i.d.R. nicht durch psychische Vorgänge entstanden sind, im langjährigen Verlauf einer Erkrankung aber sehr wohl mit Veränderungen im Verhalten und Erleben reagiert wird. Dies wiederum hat einen zumeist negativen Einfluss auf die Intensität und Häufigkeit der Schmerzsymptome.

Daher empfiehlt die Selbsthilfe allen Mitbetroffenen, frühzeitig an eine Behandlung durch Spezialtherapeuten für das Leitsymptom (z. B. Schmerz) zu denken. Einen zertifizierten Spezialtherapeuten für Mitochondriale Erkrankungen wird es nicht so schnell geben! Daher ist ein ganz individuelles Puzzle an mehreren Therapiebausteinen für den Betroffenen anzustreben. Der Hausarzt oder Neurologe sollte in diesem Falle eine Lotsenrolle übernehmen und dabei helfen, ein passendes Behandlernetz aufzubauen.

Beispiel 2:

Stimmungsveränderung und Depressivität bei Mitochondrialen Erkrankungen

Wie bereits ausgeführt, wird im Verlauf einer chronischen Erkrankung immer häufiger auch von psychischen Faktoren gesprochen. Dieses Thema ist bis heute aber sehr negativ besetzt und wird auch von vielen Mitobetroffenen zunächst abgelehnt.

Geht man unvoreingenommen an die Thematik heran, lässt sich auch hier die Logik weiterer (sekundärer!?) Krankheitsfolgen schnell erkennen: Mitochondriale Erkrankungen gelten als unheilbar! Mitobetroffene scheinen aber sehr lange ein hohes Niveau an Aktivität und Teilhabe aufrechtzuerhalten.

Trotz möglicherweise guter Bewältigungsressourcen schreitet die Krankheit aber weiter voran. Irgendwann sind dann die Einschränkungen unübersehbar. Die Berufsfähigkeit ist in Gefahr, geliebte Hobbys müssen aufgegeben werden, der Aktivitätsradius wird kleiner, Beziehungen verändern sich, Gefühle von Hilflosigkeit und Hoffnungslosigkeit melden sich immer häufiger. All dies sind bekannte Faktoren, die bei allen chronischen Erkrankungen zu Veränderungen in psycho-sozialen Bereichen führen. Diese Krankheitsfolgen haben wiederum Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung – man spricht von einem Teufelskreis.

Sehr häufig findet man bei chronisch Kranken eine relevante Zunahme an depressiven Symptomen. Insgesamt schätzt man den Anteil der Menschen, die in der BRD an Depressionen leiden auf 12-15 Prozent. Schaut man sich klinische Stichproben von Menschen mit chronischen Erkrankungen an, so steigt der Anteil der Depressiven rasant an. Einige Studien zeigen, dass beispielsweise bei Schmerzstörungen im späteren Verlauf jeder Zweite auch Symptome einer klinisch relevanten depressiven Störung aufweist.

Woran erkenne ich, dass möglicherweise eine depressive Entwicklung vorliegt?

- Die typischen Symptome einer Depression sind neben der gedrückten, traurigen Stimmung folgende:
- Antriebsminderung oder frühe Ermüdbarkeit
 - Verlust von Interesse und Freude an Aktivitäten, die vormals als angenehm erlebt wurden
 - Konzentrationsstörungen
 - Unschlüssigkeit
 - Schlafstörungen
 - Verlust von Selbstwertgefühl
 - Beschäftigung mit dem Tod oder Gedanken an Suizid
 - Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit ggf. entsprechender Gewichtsveränderung
 - Änderung der psychomotorischen Aktivität (Unruhe oder Hemmung)
 - Grübelneigung

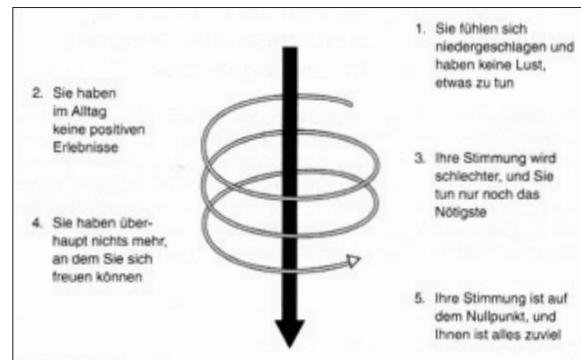
Bereits bei dem Vorliegen von vier dieser Kernsymptome ist eine leichte depressive Episode zu vermuten. Man sollte dies beim nächsten Arztkontakt ansprechen oder genauer diagnostizieren lassen. Dauern diese Symptome an, so reduzieren sie ein weiteres Mal (neben den ohnehin schon belastenden Symptomen der Mitochondrialen Erkrankung) die Lebensqualität und treiben die Chronifizierung der Grunderkrankung voran. Somatische (körperliche) Krankheitssymptome der Mitochondrialen Erkrankung, wie Schwäche, Schmerz, Erschöpfung oder Schlafstörungen, nähren sich nunmehr aus mehreren Quellen und werden intensiver und einschränkender.

Die Erfahrung vieler Mitobetroffener macht es aber leider oft schwer, dieses Thema offen anzusprechen oder zu akzeptieren. Zunächst muss man bedenken, dass es immer noch zu lange dauert (ca. 10 Jahre), bis nach dem Auftreten erster Symptome die Diagnose einer Mitochondrialen Erkrankung gestellt werden kann. Bis dahin müssen sich die Betroffenen nach eigenen Angaben immer wieder mit dem Thema: „Alles

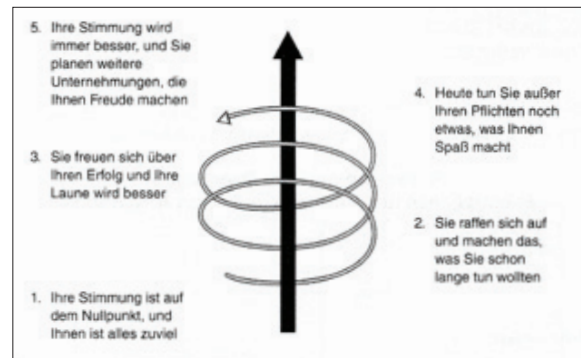
nur psychisch!?“ auseinandersetzen – und das nicht nur im Gespräch mit Freunden oder Verwandten. Oft genug kommen auch Fachärzte an ihre diagnostischen Grenzen und vermuten eine rein psychische Ursache für Beschwerden. Diese Sichtweise widerspricht dem multifaktoriellen Ansatz der WHO und ist wenig zielführend für den Umgang mit Erkrankungen.

Selbst nach Sicherung der Diagnose ist der Aufbau eines Behandler-netzes nicht immer einfach. Durch das Problematisieren psychischer Folgen einer Langzeiterkrankung fühlen viele eine ernsthafte Bedrohung ihrer bestehenden klinischen Therapien. Dies ist nachvollziehbar und verständlich – allerdings entspricht es nicht dem Standard der Therapieforschung und auch nicht dem Standard der Versorgungsstrukturen in der BRD.

Es wäre schlimm und fatal, die hier angesprochene Entwicklung leichtfertig zu negieren und die Chancen einer Mitbehandlung auszuschlagen.



Abwärtsgerichtete Depressionsspirale



Aufwärtsgerichtete Depressionsspirale

Abb. 2 Depressionsspiralen nach Hautzinger, 1998.

Eine Psychotherapie ist nachgewiesen eine sehr hilfreiche und effiziente Ergänzung zu rein medizinischer oder pharmakologischer Behandlung. Durch diese Behandlungsform werden in erster Linie die Bewältigungsmechanismen angesprochen und damit Teilhabe sowie soziale Aktivitäten gefördert. Es sollen also bekannte Prozesse umgekehrt werden, die als „abwärtsgerichtete depressive Spirale“ beschrieben werden.

Die Empfehlung der Selbsthilfe ist es daher, die psycho-sozialen Veränderungen aufmerksam zu verfolgen und kompetente Hilfe frühzeitig einzuholen. Lassen Sie sich als Betroffene einer seltenen Krankheit nicht durch Vorurteile und Ignoranz in Ihrer Umwelt davon abhalten, sich umfassende Behandlung zu organisieren. Für viele wichtige Teilbereiche Ihrer gesundheitlichen Gesamtsituation gibt es bereits ausreichende Erfahrungen und Therapieangebote. Warten Sie nicht auf die „perfekte und allumfassende Mito-Therapie“, sondern suchen Sie Hilfe für die Beschwerden, die Ihre Lebensqualität am meisten beeinträchtigen.

Auch bei der Suche nach Psychotherapie können die Fachverbände und Kammern ähnlich helfen, wie bei der Suche nach spezialisierten Fachärzten (z. B. www.bptk.de oder www.psychotherapiesuche.de). Psychotherapie ist eine garantierte und durch Krankenkassen zu erstattende Leistung, sofern sie durch approbierte und kassenzugelassene Therapeuten durchgeführt wird. Es besteht freie Therapeutenwahl. Der Behandler kann direkt, ohne Überweisung, kontaktiert werden. Durch die hohe Nachfrage ist es sinnvoll, zunächst mehrere in Frage kommende Psychotherapeuten anzusprechen und sich nicht durch mögliche Wartezeiten abschrecken

zu lassen. Eine Behandlung umfasst 24 (Kurzzeittherapie) bis max. 80 (Langzeittherapie) Termine. Die Behandlung ist langfristig und alltagsbegleitend angelegt. Viele Therapeuten geben in ihrem Profil auch an, dass sie für die Behandlung von Menschen mit chronischen organischen Erkrankungen ausgerichtet sind. Dies wäre für Mitochondrial Erkrankte durchaus ein wichtiges Kriterium bei der Therapeutensuche.

Fazit:

Mitochondrial Erkrankte leiden unter primären neurologischen Symptomen und weiteren bekannten und untersuchten sekundären Krankheitsfolgen! Eine Behandlung sollte daher sämtliche Beschwerden und Symptome umfassen, die die Lebensqualität einschränken und zu weiterer Chronifizierung beitragen. Bislang gibt es noch keine übergreifende Therapieempfehlung für Mitochondriale Erkrankungen, denn sie sind einfach zu unterschiedlich. Jeder Betroffene sollte deshalb für sich diejenigen Beschwerden benennen, die am stärksten die Bewältigung des Alltags und die Lebensqualität einschränken. Die Behandlung dieser Beschwerden und Symptome ist aktuell die beste Therapie Ihrer persönlichen Mitoerkrankung! Die Fortschritte in der Suche nach ursächlichen Therapien (Gentherapie, Enzyersatztherapie etc.) machen durchaus Hoffnung. Es wird aber wohl noch lange dauern, bis ernsthafte Erfolge zu verzeichnen sind. Daher ist zum Schluss noch einmal an das Motto der Mito-Selbsthilfe zu erinnern: „Aktiv Bewältigen anstatt passiv zu erdulden“. Das bedeutet auch, dass wir Betroffene als „wahre Experten“ der seltenen Erkrankung auch aktiv die Therapiebausteine auswählen und organisieren sollten.

Augenbeteiligungen

Dr. med. Viktoria Bau, Dresden

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

Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)

Der Begriff CPEO wird sowohl zur Krankheitsbezeichnung als auch zur Bezeichnung des häufigsten Symptoms bei mitochondrialen Erkrankungen verwendet.

Dieses häufige Symptom soll hier beschrieben werden und umfasst mehrere Teilsymptome an den Augen.

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



Abb. 1: Beidseitige Ptosis (Hängelid)

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

Die Beweglichkeitseinschränkung der Augen kann sehr ausgeprägt sein bis zur völligen Bewegungsunfähigkeit, betrifft alle Blickrichtungen und führt zur Verkleinerung des Blickfeldes. Häufig ist diese Einschränkung den Patienten aber wenig bewusst, weil sie sich sehr langsam entwickelt und durch Kopfbewegungen kompensiert wird.



Abb. 2: Eingeschränkte Augenbeweglichkeit in allen Blickrichtungen

Problematisch ist die herabgesetzte Konvergenzfähigkeit (Zusammenführen der Augen nach innen), weil dies zu Doppelbildern in der Nähe (z. B. beim Lesen) führt. Aber auch im Fernblick treten nicht selten Doppelbilder auf, wenn die Augen asymmetrisch betroffen sind und eine Schielstellung im Geradeausblick oder in einer Seitblickrichtung resultiert.

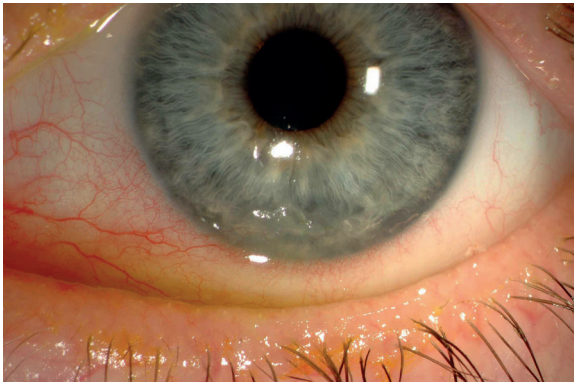


Abb. 3: Rote Augen und Hornhautveränderungen durch Austrocknungserscheinungen

Je nach Störung der einzelnen Teilfunktionen kann eine erhebliche Herabsetzung der Sehleistung resultieren bzw. auch eine eigentlich gute Sehschärfe nicht stabil genutzt werden.

Die Fahrtauglichkeit ist bei den meisten Patienten bei ausgeprägter Augenbeteiligung nicht mehr gegeben und sollte in jedem Falle mit dem behandelnden Augenarzt besprochen werden. Diese typische Form der Augenbeteiligung findet sich v.a. bei Patienten mit einer mitochondrialen CPEO oder CPEO plus, aber kann in abgeschwächter Form auch im Rahmen anderer mitochondrialer Syndrome vorkommen (z. B. beim MELAS-Syndrom).

Netzhaut, Sehnerv, Sehbahn

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

Es finden sich Pigmentveränderungen am Augenhintergrund, die der Augenarzt bei der Fundusspiegelung sehen kann und die in ihrer Form typisch für eine mitochondriale Erkrankung sind (Stichworte: Pfeffer-Salz-Fundus, peripapilläre Atrophien). Diese Veränderungen können im Verlauf zu einer Sehschärfenminderung und Gesichtsfeldeinschränkung führen. Bei Patien-

ten mit CPEO sind diese in der Regel nur sehr langsam fortschreitend und eher mild im Ausmaß. Sie betreffen nur ca. 30% der Patienten und zeigen sich meist schon zum Krankheitsbeginn. Patienten mit singulärer Deletion sind betroffen, Patienten mit multiplen Deletionen fast nie. Bei frühem Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr spricht man vom Kearns-Sayre-Syndrom (s. Abschnitt CPEO plus).

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

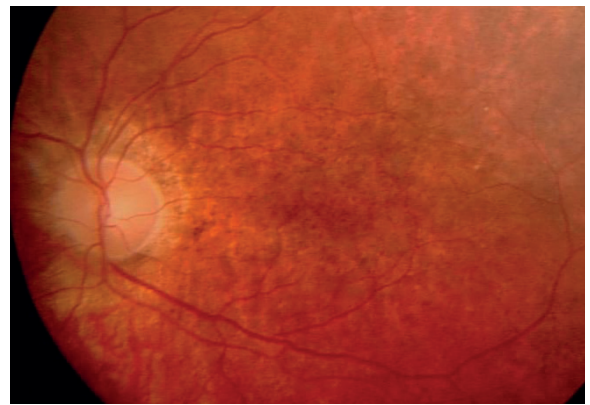


Abb. 4: Typische Netzhautveränderungen bei CPEO

Neben der Netzhaut können auch der Sehnerv und die Sehbahn im Gehirn von der Mitochondriopathie betroffen sein und zur Störung der Sehleistung führen. Hier sind die Ableitung der visuell evozierten Potentiale (VEP) und MRT-Untersuchungen des Kopfes hilfreich. Die LHON (s. Abschnitt...) ist das klassische Beispiel für eine mitochondriale Sehnervenkrankung, aber auch im Rahmen anderer Mitochondriopathien sind eine Sehnerv- oder Sehbahnbeteiligung möglich, wenn auch selten.

Therapie

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

Zur Stabilisierung des Tränenfilms und besseren Befeuchtung der Augen ist die regelmäßige



Abb. 5: Ptosisbügel an der Brille

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

Zur Linderung der Ptosis (Hängelid) gibt es verschiedene Modelle von Ptosisbügeln, die an die Brille gebaut werden und das Lid mechanisch oben halten. Eine operative Lidanhebung sollte nur erwogen werden, wenn die Ptosisbügel nicht gut funktionieren und die Ptosis das Sehen erheblich beeinträchtigt. Lidmuskelverkürzende Verfahren („Levatorresektion“) sind zu vermeiden, da diese für einen ausreichenden Effekt zu stark dosiert werden müssen und dann die große Gefahr der Verschlechterung des Lidschlusses besteht.

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

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

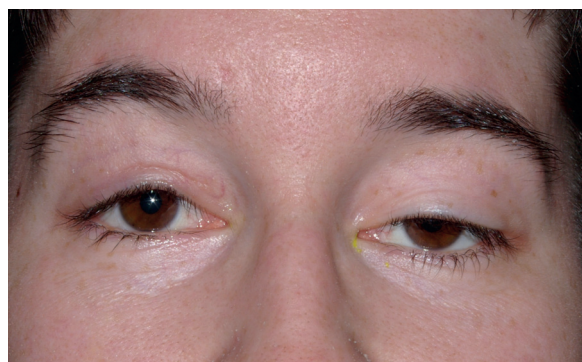


Abb. 6: Zustand nach Lidoperation rechts, links noch nicht operiert

Schluckstörungen

*Prof. Dr. Marcus Deschauer, München
Sandra Sittinger, Halle*

Schluckstörungen (Dysphagie) können bei verschiedenen Mitochondriopathien auftreten. Bei der häufigen CPEO kann es im Rahmen der Muskelerkrankung (Myopathie) auch zu einer Schwäche der Schlundmuskeln kommen. Aber auch bei Mitochondriopathien, die eine Störung der Gehirnfunktion beinhalten, können Schluckstörungen auftreten, da die Schlundmuskeln nicht richtig angesteuert werden können. Vielfach ist nicht nur das Schlucken erschwert, sondern auch die Sprache verändert (z. B. näselnde Sprache). Schluckstörungen sind gefährlich, wenn Nahrung in die „falsche Röhre“ gelangt. Statt in die Speiseröhre gelangt Essen oder Flüssigkeit in den Kehlkopf. Wenn durch Abhusten die Nahrung nicht wieder heraustransportiert wird, kann sie in die Luftröhre gelangen und auf diesem Weg in die Lunge (Aspiration). Dies kann zu einer Lungenentzündung führen. In schweren Fällen wird sogar der eigene Speichel verschluckt. Aufgrund von Sensibilitätsstörungen kann es auch zur Aspiration ohne Hustenreflex kommen (stille Aspiration). Wenn aufgrund der Schluckstörung nicht ausreichend Nahrung zugeführt wird, kommt es zu Gewichtsverlust und Untergewicht. Aufgrund von einseitiger Ernährung kann auch eine Mangelernährung auftreten.

Um die Ursache und den Schweregrad von Schluckstörungen besser zu erfassen, gibt es zwei apparative Verfahren, die den Schluckakt untersuchen. Bei der videoendoskopischen Untersuchung der Schluckfunktion (fiberendoskopische Evaluation des Schluckens = FEES) wird ein flexibles Endoskop durch die Nase eingeführt und eine Video-Aufnahme des Schluckaktes mit der Kamera des Endoskops vorgenommen. Bei der Video-Fluoroskopie schluckt der Patient ein Röntgen-Kontrastmittel (Bariumbrei) und es werden eine Vielzahl von Röntgenbildern gemacht, die zu einem Video-Film zusammengefasst werden.

Schluckstörungen können durch logopädische Behandlung häufig deutlich gebessert werden. Auch bei Sprechstörungen kann eine logopädische Therapie helfen.

Da eine Heilung mitochondrialer Myopathien derzeit meist nicht möglich ist, spielen aktive Bewegungsübungen mit mehrfachen Wiederholungen eine untergeordnete Rolle (restituierende Therapieverfahren zur Wiederherstellung der Muskelfunktionen). Sie sind aufgrund der belastungsabhängigen Muskelschwäche häufig sogar kontraproduktiv. Wenn die Krankheit langsam voranschreitet, sind langsam ausgeführte Bewegungsübungen mit wenigen Wiederholungen zur Erhaltung und Förderung des Bewegungsausmaßes sinnvoll. Im fortgeschrittenen Stadium konzentriert sich die Therapie auf kompensierende und anpassende Methoden. Bei Mitochondriopathien, bei denen eine Störung der Gehirnfunktion die Schluckstörung bedingt, richtet sich die Therapie nach den neurologischen Ausfällen. Die wichtigsten Empfehlungen bei Schluckstörungen zu Schlucktechniken und diätetischen Maßnahmen sind nachfolgend zusammengefasst.

Schlucktechniken:

Es sollen nur kleine Speisemengen in den Mund genommen werden z. B. einen Teelöffel voll. Auch Trinken sollte man nur in kleinen Schlucken. Feste Kost muss gut gekaut und mit Speichel versehen werden bis ein Speisebrei entsteht. Feste Kost darf nicht zu früh, d.h. in zu großen Stücken geschluckt werden, denn Speisebrei gleitet besser und lässt sich leichter hinunterschlucken. Wenn einem Patienten Nahrung angereicht werden muss, sollte die pürierte Kost mit einem Teelöffel auf die Zungenmitte geführt und leicht auf die Zunge gedrückt werden. Danach sollte er die Lippen möglichst aktiv schließen und sofort schlucken. Die Nahrung darf nicht an den oberen Schneidezähnen abgestreift werden. Beim Schlucken sollte der Kopf leicht nach vorne gebeugt werden. Das Schlucken sollte bewusst und kraftvoll erfolgen. Nachdem Schlucken sollte ggf. noch einmal leer nachgeschluckt werden. Man sollte zwischendurch eine „Stimmprobe“ machen und z. B. „Ooh“ sagen. Wenn die Stimme feucht klingt, muss man nochmals schlucken oder sich ggf. räuspern. Während des Kauens und Schluckens darf man nicht sprechen. Beim Essen muss man sich Zeit lassen und sollte nach ca. zehnmal Schlucken eine kleine Pause einlegen.

Diätetische Maßnahmen:

Bei Schluckstörungen muss die Nahrung an die individuellen Bedingungen angepasst werden, um das Verschlucken von ungeeigneter Kost zu verhindern. Dazu müssen geeignete Lebensmittel ausgewählt und die Nahrungskonsistenz festgelegt werden, die gut und sicher geschluckt werden kann. Die Kost darf generell keine Körner, Fasern, Krusten, Kerne und Schalen enthalten. Auch sehr trockene und klebrige Kost ist ungeeignet. Feuchte Speisen schlucken sich besser. Kühle und sehr warme Nahrung wird besser wahrgenommen und lässt sich daher besser schlucken als lauwarmer. Säuerliche Nahrung begünstigt die Speichelbildung, sehr süße Kost hingegen hemmt die Speichelbildung.

Die Veränderung der Nahrungskonsistenz führt zu erheblichen Schluckereicherungen. Feste Kost wird häufig nicht klein genug gekaut und ist nicht ausreichend gleitfähig. Sie kann im Rachen hängen bleiben und zum Verschlucken führen. Feste Nahrung kann man zerkleinern, zerdrücken, pürieren oder passieren. Flüssigkeiten fließen zu schnell und können im Mund schlecht kontrolliert werden. Daher können sie vorzeitig in den Rachen abgleiten mit der Gefahr des Verschluckens. Getränke sollte man andicken (z. B. mit Thick&Easy®, Fa. Fresenius Kabi; Nutilis Powder®, Fa. Nutricia; Resource®ThickenUp, Fa. Nestlé). Dabei sind Konsistenzen von nektarartig, sirupartig bis puddingartig möglich. Diese Andickungspulver, die Stärke enthalten, sind relativ geschmacksneutral.

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

Sondenernährung und Operation:

In schweren Fällen kann auf natürlichem Weg nicht ausreichend Nahrung aufgenommen werden und eine künstliche Ernährung über eine Sonde ist erforderlich. Solch eine Sonde wird im Rahmen einer Magenspiegelung angelegt. Ein dünnes Schläuchlein wird durch die Haut und Bauchdecke direkt in den Magen gezogen (PEG = perkutane endoskopische Gastrostomie). Je nach Bedarf kann Flüssigkeit oder Sondenkost (Flüssignahrung) verabreicht werden. Zusätzlich kann der Patient so gut es geht Kost zu sich nehmen. Wenn bei einer Schluckstörung die Ursache eine mangelhafte Erschlaffung des oberen Schließmuskels am Eingang der Speiseröhre ist (krikopharyngeale Achalasie), kann manchmal eine Operation indiziert sein (krikopharyngeale Myotomie).

Herzbeteiligungen

Prof. Dr. med. Ali Yilmaz, Münster

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

Unterschiedliche Formen von Herzbeteiligungen

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

- So werden z. B. dicke und dadurch steife Herzkammern mit gestörter Pumpfunktion häufig bei denjenigen Patienten beobachtet, die Mutationen aufweisen, die sich auf die Funktion der mitochondrialen tRNA auswirken (z. B. bei MELAS-Patienten). Ein verdickter Herzmuskel im Bereich der Herzkammern (v.a. der linken Herzkammer) wird als „hypertrophe Kardiomyopathie“ (HCM) bezeichnet. Eine solche HCM-ähnliche Form der Herzbeteiligung wird bei mitochondrialen Erkrankungen, bisherigen Untersuchungen zufolge, am häufigsten beobachtet (Abbildung 1).

- Eine andere Form der Herzbeteiligung stellt die Herzvergrößerung im Bereich der Herzkammern dar, die wiederum mit einer Ausdünnung der Herzmuskelwand und einer eingeschränkten Pumpfunktion einhergehen kann und als „dilatative Kardiomyopathie“ (DCM) bezeichnet wird. Eine solche DCM kann sowohl als Folge einer HCM-ähnlichen Erkrankung (z. B. bei MELAS-Patienten) als auch bei solchen Patienten auftreten, die anfangs „nur“ Herzrhythmusstörungen aufwiesen (z. B. KSS-Patienten, Abbildung 2).
- Herzrhythmusstörungen (z. B. AV-Blockierungen, die zu einem sehr langsamen Herzschlag führen) hingegen wurden gehäuft bei solchen Patienten beobachtet, die eine größere Deletion (einen fehlenden Genabschnitt) im Bereich der mitochondrialen DNA aufweisen (z. B. bei KSS-Patienten).

Wie äußert sich eine Herzbeteiligung?

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

Welche Diagnostik ist erforderlich?

Genauere Leitlinien dazu, wann und in welchen Abständen, welche Form von Herzuntersuchungen durchgeführt werden sollte, existieren bisher nicht. Eine erste Herzuntersuchung ist jedoch prinzipiell immer bei der Diagnosestellung zu

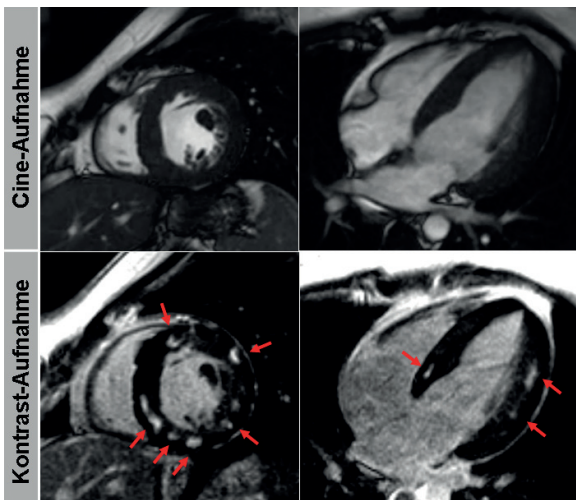


Abb. 1: Cine- und Kontrast-MRT-Aufnahmen eines Patienten mit MELAS-Erkrankung. Die roten Pfeile markieren die Herzmuskelbereiche mit Kontrastmittel-Anreicherungen, die wiederum einer Vernarbung entsprechen.

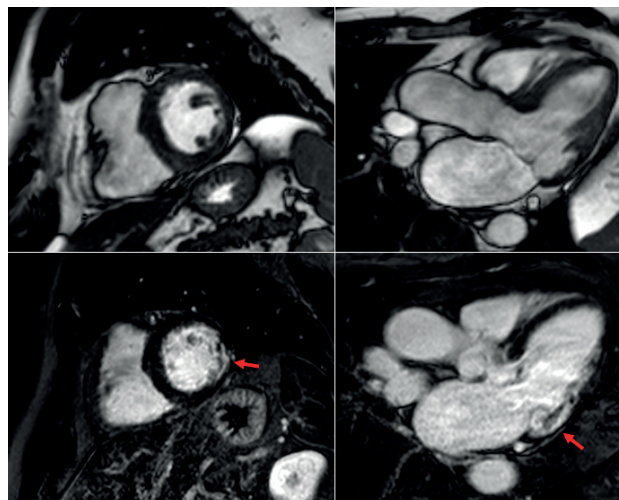


Abb. 2: Cine- und Kontrast-MRT-Aufnahmen eines Patienten mit KSS-Erkrankung. Die roten Pfeile markieren die Herzmuskelbereiche mit Kontrastmittel-Anreicherungen, die wiederum einer Vernarbung entsprechen.

empfehlen und sollte neben einem Ruhe-EKG auch eine Ultraschall-Untersuchung des Herzens (Echokardiographie) und ggf. ein Langzeit-EKG umfassen.

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

Wenn der Erstbefund unauffällig ist, und die zugrundeliegende Form der mitochondrialen Myopathie eher selten mit einer Herzbeteiligung assoziiert ist, sollten weitere Kontrolluntersuchungen des Herzens in einem Abstand von 3-5 Jahren eingeplant werden. Sollten jedoch auffällige Befunde bei der Erstuntersuchung registriert werden und/oder es sich um eine Form der mitochondrialen Erkrankung mit relativ häufiger Herzbeteiligung handeln (z. B. MELAS, KSS oder CPEO), so sollten Verlaufuntersuchungen in regelmäßigeren Abständen (nach Möglichkeit jährlich) erfolgen.

In einer kürzlich publizierten Studie (Wahbi et al, Eur Heart J 2015) wurde über einen mittleren Beobachtungs-Zeitraum von 7 Jahren das Auftreten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen bei insgesamt 260 Patienten mit mitochondrialer Myopathie untersucht. Hierbei wurden die häufigsten kardiovaskulären Ereignisse bei Patienten mit größeren Einzel-Deletionen bzw. mit MELAS- bzw. MELAS-ähnlicher Erkrankung festgestellt. Als mögliche Risikofaktoren für das zukünftige Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wurde in dieser Studie a) das Vorliegen einer verzögerten Erregungsleitung auf Herzkammer-Ebene im Ruhe-EKG, b) das

Vorhandensein von dokumentierten ventrikulären Extraschlägen (VES) und c) die Dicke der linken Herzkammer identifiziert. Leider konnten in dieser Studie keine Herz-MRT-Befunde und somit auch nicht das Ausmaß an Vernarbung im Herzmuskel berücksichtigt werden. Von anderen Herzerkrankungen, die sich in Form einer HCM oder DCM äußern können, wissen wir jedoch, dass auch das Narbenausmaß im Herzmuskel mit der Häufigkeit von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist. Ein entsprechender Zusammenhang ist auch für Patienten mit mitochondrialer Myopathie und Herzbeteiligung zu erwarten.

Welche Therapiemöglichkeiten gibt es?

Leider konnten die genauen Mechanismen auf Molekül- bzw. Zell-Ebene, die zur Entstehung einer Herzerkrankung ausgehend von der zugrundeliegenden Gen-Mutation führen, für die Mitochondriopathien bis heute nicht im Detail geklärt werden. Daher sind die Möglichkeiten der „gezielten“ Therapie von Herzerkrankungen bei diesen Patienten leider begrenzt.

Prinzipiell gelten jedoch die gleichen Empfehlungen zur medikamentösen Therapie, in Abhängigkeit von der vorhandenen Form der Herzerkrankung, wie sie auch für Patienten ohne Mitochondriopathie gelten. Im Falle einer eingeschränkten Pumpfunktion sollten ACE-Hemmer/AT2-Antagonisten, β -Blocker und Diuretika gemäß der aktuellen Empfehlungen zur Behandlung einer „Herzinsuffizienz“ zur Anwendung kommen. Bei Vorliegen eines HCM-ähnlichen Krankheitsbildes (dicke und steife Herzkammern) sollten β -Blocker, Ca-Antagonisten vom Verapamil-Typ bzw. ACE-Hemmer, unter Berücksichtigung der individuellen Besonderheiten, in Anlehnung an die entsprechenden Leitlinien zur HCM-Behandlung, eingesetzt werden. Bei extrem dicken Herzkammern und/oder ausgedehnten Vernarbungen im Bereich des Herzmuskels und/oder dokumentierten Herzrhythmusstörungen, die von den Herzkammern ausgehen, muss die Notwendigkeit für den operativen Einsatz eines Defibrillators (ICD, internal cardioverter-defibrillator) evaluiert werden, da bei Vorliegen

derartiger Befunde das Risiko für gefährliche Herzrhythmusstörungen steigt und ein Defibrillator einen prophylaktischen Schutz bieten kann.

Sollten Herzrhythmusstörungen im Sinne von AV-Blockierungen auftreten, so muss bereits frühzeitig (schon ab einem AV-Block ersten Grades!) die Notwendigkeit zur Implantation eines Schrittmachers diskutiert werden, da u.a. für KSS-Patienten in Einzelfällen ein rasches Fortschreiten einer „harmlosen“ AV-Blockierung ersten Grades zu einer „gefährlichen“ AV-Blockierung dritten Grades beobachtet wurde. Leider sind die verfügbaren Studiendaten zur Notwendigkeit einer Schrittmacher- bzw. Defibrillator-Therapie für Patienten mit Mitochondriopathien äußerst limitiert. Die Empfehlung „für“ oder „gegen“ einen Schrittmacher- bzw. Defibrillator-Einsatz sollte nach Möglichkeit durch einen Kardiologen mit ausreichenden Kenntnissen auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen und der Schrittmacher-/Defibrillator-Therapie getroffen werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine Therapieentscheidung „für“ einen Schrittmacher bzw. Defibrillator in frühem Alter nicht nur mit dem Komplikationsrisiko bei der Erstimplantation und dem anschließend bestehenden Infektionsrisiko durch das Fremdmaterial im Körper assoziiert ist, sondern spätestens nach ca. 8-10 Jahren ein erneuter Eingriff erforderlich werden wird, wenn die Batterie des implantierten Geräts erschöpft ist. Insofern müssen die individuellen Befunde des Betroffenen genau erhoben und beurteilt und die aktuelle Studien- und Empfehlungslage berücksichtigt werden, bevor diesbezügliche Entscheidungen gefällt werden können.

Kontakt:

Univ.-Prof. Dr. med. Ali Yilmaz
Professor für Kardiovaskuläre Bildgebung
Leiter Herz-MRT-Zentrum
Leiter Kardiologische Spezialambulanz für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen
Department für Kardiologie und Angiologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1
48149 Münster
Email: ali.yilmaz@ukmuenster.de

Physiotherapie und Rehabilitation

Dr. Carsten Schröter, Bad Sooden-Allendorf

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

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

Pilar Cejudo und Mitarbeiter aus Sevilla und Madrid führten bei 20 Patienten mit mitochondrialen Myopathien eine 2005 veröffentlichte Studie durch, bei der neben dem klassischen Training auf dem Ergometer-Fahrrad auch ein isotonisches Ausdauertraining für die Armmuskulatur durchgeführt wurde. Alle Patienten tolerierten das Programm gut. Muskelkraft und -ausdauer hatten sich signifikant um 30 bis 60% gebessert. Tina D. Jeppesen und Mitarbeiter aus Kopenhagen stellten im Jahre 2006 eine Untersuchung vor, bei der sie ein aerobes Training bei zehn Männern und zehn Frauen mit definierten Defekten der mitochondrialen DNA durchführten. Das Trainingsprogramm wurde über 12 Wochen durchgeführt und umfasste 50 Trainingseinheiten

von jeweils 30 Minuten auf dem Ergometer. Keine der untersuchten Personen hatten durch das Ergometertraining einen negativen Effekt berichtet. Dagegen berichteten von den 20 Patienten 8 über eine Verbesserung der zu bewältigenden Gehstrecke, 12 eine Verbesserung der Beinmuskulaturkraft, 17 eine Verbesserung der allgemeinen körperlichen Ausdauer. Die maximale Sauerstoffaufnahme besserte sich um 26 Prozent bei der Patientengruppe, bei der gesunden Kontrollgruppe signifikant geringer mit 17 Prozent. Plasma-CK-Spiegel waren bei drei Patienten vor dem Training erhöht, unter dem Training kam es bei keinem der untersuchten Patienten zu einem Anstieg der CK. Dreizehn der Patienten wurden anschließend für weitere 8 Wochen ohne jegliches physisches Training nachbeobachtet. Bei ihnen gingen die erreichten Verbesserungen wieder auf den Ausgangswert zurück. Eine kontinuierliche Fortführung des Trainings ist also notwendig.

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

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

Als besonders geeignet schilderten J. Schäfer und G. Reichmann in einer Übersicht aus dem Jahre

2003 leichte, wenig intensive Ausdauersportarten, möglichst ohne exzentrische Muskelbelastung. Hier sind Schwimmen, Laufen, Radfahren und Golf als Beispiele zu benennen. Eine moderate Belastung und häufige Pausen werden empfohlen. Sportarten mit intensiver exzentrischer Muskelbelastung und hohem Kraftaufwand, z. B. Gewichtheben, werden dagegen als ungeeignet angesehen.

Die mögliche Beteiligung anderer Organsysteme wie zentrales Nervensystem oder Herz ist bei Patienten mit mitochondrialen Myopathien bei der Planung eines körperlichen Übungsprogramms zu bedenken. Deshalb sollte vor der Aufnahme eines Trainings eine ärztliche Untersuchung erfolgen und mit dem behandelnden Arzt besprochen werden, welches Training mit welcher Belastung sinnvoll und vertretbar ist. Vor Aufnahme einer sportlichen Aktivität und im weiteren Verlauf ist eine ärztliche Untersuchung zu empfehlen mit

- Neurologischer Untersuchung
- Internistischer (kardiologischer) Untersuchung
- Plasma-CK und evtl. Laktat
- EKG
- Echokardiographie
- Langzeit-EKG
- Ergometrie

Die individuelle Ausprägung und der bisherige Verlauf der Symptomatik sind als Grundlage der Einschätzung der Belastbarkeit ebenso wichtig wie der Gendefekt. Wenn wir also den Gendefekt beim einzelnen Patienten kennen, können wir besser einschätzen, ob die Empfehlungen zum Training anhand der Studienlage auf den einzelnen Patienten zutreffen sollten. In allen Studien wurde das Training an die individuelle maximale Leitungsfähigkeit angepasst, in der Regel zwischen 60 und 70 Prozent der maximalen Leitungsfähigkeit.

Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr sollte unbedingt geachtet werden. Bei Infekten sollten sportliche Betätigungen eingestellt werden, um dem Risiko von Rhabdomyolysen vorzubeugen. Körperliche Überbelastungen sollten vermieden

werden, da eine vermehrte Bildung von freien Radikalen und daraus resultierenden Zellschädigungen nicht auszuschließen sind. Auch sollten starke Hitze- bzw. Kälteeinwirkungen ebenso wie Aufenthalte in großen Höhen mit niedrigem Sauerstoffpartialdrucks vermieden werden. In Bezug auf die Ernährung wird eine kalorienreiche Kost empfohlen, bestehend aus mehreren kleinen Mahlzeiten pro Tag.

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird ein regelmäßiges, leichtes aerobes Ausdauertraining unterhalb der Belastungsgrenze, z. B. 2-3x pro Woche Fahrrad-Ergometrie neben moderatem Krafttraining und regelmäßiger angeleiteter Physiotherapie empfohlen.

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

Wenn erforderlich kann in der Rehabilitation auch die Versorgung mit Hilfsmitteln erfolgen, die ebenfalls die Alltagsbewältigung erleichtern und die Teilhabe am sozialen Leben verbessern sollen.

Die Schmerztherapie wird in einem multimodalen Behandlungskonzept durchgeführt, welches neben der Physiotherapie und der physikalischen

Therapie auch die psychologischen Gesichtspunkte beinhaltet, wie im speziellen Kapitel oben beschrieben.

Sozialmedizinische Gesichtspunkte werden beleuchtet, beispielsweise ob und wie die berufliche Tätigkeit weitergeführt werden kann oder die Beantragung einer (Teil-) Erwerbsminderungsrente notwendig wird. Die weitere Versorgung zuhause stellt ebenfalls ein wichtiges Thema dar. Hierzu dient auch der Austausch mit anderen ähnlich betroffenen Patienten. Zudem erfolgen

bei Bedarf Beratungen hinsichtlich Leistungen nach dem Pflegegesetz oder dem Schwerbehindertengesetz, da sich hieraus ergebende Leistungen für die Alltagsbewältigung essentiell sein können.

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

Anästhesie bei mitochondrialen Erkrankungen

Prof. Dr. Werner Klingler, Ulm

Prof. Dr. Dr. h.c. Frank Lehmann-Horn, Ulm

Planung einer Operation / Narkose bei Mitochondriopathien

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

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

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

Vollnarkose oder Regionalanästhesie?

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

Vorteile der Regionalanästhesie sind die Spontanatmung und die postoperative Analgesie. Mit anderen Worten bedeutet dies, dass bei einer Teilnarkose die Gefahren der künstlichen Beatmung entfallen und dass nicht sofort nach der Operation die Gabe von ggf. mitochondrienschädigenden Schmerzmitteln notwendig ist, denn die Schmerzausschaltung durch das örtliche Betäubungsmittel hält in der Regel einige Stunden an. Auf der anderen Seite kann in manchen Fällen durch Lokalanästhetika die Entstehung von epileptischen Krampfanfällen begünstigt werden. Gerade bei Patienten mit der Neigung zu Krampfanfällen (MELAS/MERRF) ist eine individuelle Risikoabwägung nötig.

Bei Allgemeinanästhesien wird der Patient mit einem Schlafmittel betäubt, die Muskelspannung wird herabgesetzt und eine künstliche Beatmung durchgeführt. Vorteile ergeben sich für alle Operationen, bei denen eine Muskellähmung notwendig ist (z. B. Bauchoperationen). Um die richtige Dosierung für die Muskelrelaxierung anzuwenden, wird das Ausmaß der Muskellähmung während der Narkose mit einem speziellen Gerät engmaschig kontrolliert. Bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen werden Allgemeinanästhesien sowohl mit Propofol (intravenöse Anästhesie) als auch mit volatilen Anästhetika (Narkosegase) komplikationslos durchgeführt. Sollten längerfristige Gaben von Propofol notwendig sein, erfolgt ein spezielles Monitoring des Energiestoffwechsels (siehe Abschnitt Intensivsta-

tion). Nach dem Erwachen aus der Narkose ist es bei Patienten mit Mitochondriopathien außerordentlich wichtig, dass Atemübungen durchgeführt werden, um die Lungenfunktion aufrecht zu erhalten und der Gefahr einer Lungenentzündung vorzubeugen.

Besonderheiten der Narkoseführung bei Mitochondriopathien

Eingeschränkte Muskelkraft

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

Nährstoffe, Elektrolyte und Wärmehaushalt

Patienten mit mitochondrialen Myopathien sind besonders empfindlich gegenüber Störungen des Zuckerstoffwechsels, der Elektrolyte und des Wärmehaushalts. Die vorbestehend eingeschränkte mitochondriale Funktion kann weiter verschlechtert werden und den zellulären Energiemangel verschärfen. Bei mitochondrialen Myopathien kann die sogenannte autonome Regulation z. B. der Temperatur gestört sein. Zittern nach Operationen (sogenanntes „shivering“) führt nicht nur zu einem erhöhten muskulären Energieverbrauch, sondern kann auch direkt den Muskel schädigen. Die bei Operationen häufig verwendete

ten Infusionslösungen enthalten zum Teil Laktat als Puffer. Es existieren Fallbeschreibungen von Patienten mit Mitochondriopathien, bei welchen solche Lösungen nicht zu erhöhten Serumlaktatwerten führten. Lösungen mit anderen Puffern (Azetate oder Maleate) sind bei Mitochondriopathien dennoch zu bevorzugen. Perioperativ wird der Laktatspiegel, der Zucker- und Elektrolythaushalt engmaschig kontrolliert und ggf. durch Gabe von Stoffwechselsubstraten wie Glucose, Aminosäuren oder Elektrolyten korrigiert.

Intensivstation

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

Herzrhythmusstörungen

Bei der anästhesiologischen Voruntersuchung wird die Herzfunktion evaluiert, denn es geht bei den mitochondrialen Myopathien ein wesentliches, wenngleich auch sehr seltenes Narkoserisiko von der Entwicklung eines sogenannten totalen Atrio-Ventrikulären Blocks (AV-Block III°)

aus. Für diesen Fall stehen im OP-Bereich und auf den Intensivstationen externe Herzschrittmacher zur Verfügung. Der Narkosearzt überwacht während der gesamten Operation das EKG des Patienten und kann bei Herzrhythmusstörungen sofort handeln.

Assoziation von Mitochondriopathien zu Maligner Hyperthermie

Unter Maligner Hyperthermie versteht man schwere Stoffwechselkrisen bei Allgemeinanästhesien, die durch eine übermäßige Kalziumfreisetzung im Skelettmuskel verursacht wird. Klinische Symptome sind Kohlendioxidanstieg (Hyperkapnie), schwere Übersäuerung (metabolische Azidose), Muskelsteifigkeit, Herzrhythmusstörungen, Elektrolytstörungen und Temperaturanstieg (Hyperthermie). Ursächlich sind großteils Mutationen im Kalziumfreisetzungskanal des Skelettmuskels (sogenannter Ryanodinrezeptor Typ1). Behandelt wird die Maligne Hyperthermie mit dem spezifischen Gegenmittel Dantrolen (Ryanodin-Rezeptor Inhibitor). Obwohl die Stoffwechselkrisen bei Mitochondriopathien eine andere Pathogenese haben, zeigen sich klinisch ähnliche Symptome. Daher werden solche Krisen auch als „MH-ähnlichen Episoden“ bezeichnet. Der Einsatz von Dantrolen ist vor allem bei den Fällen erfolgsversprechend, wenn Mutationen im Gen für den Ryanodin-Rezeptor Typ 1 (z. B. bei klassischer Maligner Hyperthermie) vorliegen.

Checkliste mit den wichtigsten Fakten:

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

Wichtig:

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

Kontakt:

Prof. Dr. Werner Klingler
Neuroanästhesie
Neurochirurgische Universitätsklinik Ulm
am BKH Günzburg
Ludwig-Heilmeyer-Str. 2,
89312 Günzburg
Telefon: +49-8221-962164
Email: werner.klingler@uni-ulm.de

Prof. Dr. Dr. h.c. Frank Lehmann-Horn
Division of Neurophysiology,
Universität Ulm,
Albert-Einstein-Allee 11,
89081 Ulm, Germany
Telefon: +49-731-500-23251
Email: frank.lehmann-horn@uni-ulm.de



Atmungsprobleme bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen und deren Behandlungsmöglichkeiten

Dr. Matthias Boentert und
Prof. Dr. Peter Young, Münster

Wie viele andere neuromuskuläre Erkrankungen können Mitochondriopathien zu einer fortschreitenden Schwäche der Atemmuskulatur führen. Da viele Mitochondriopathien sowohl mit einer Myopathie als auch mit einer peripheren Neuropathie einhergehen können, kann es auf zwei Wegen zu einer Schwächung der für die normale Atmung wichtigen Muskeln kommen. Hierzu zählt in erster Linie das Zwerchfell, welches den weitaus größten Teil unserer „Atemarbeit“ übernimmt. Aber auch die Atemhilfsmuskulatur im Bereich von Schultergürtel und Rumpf kann betroffen sein. Gleiches gilt für die Rachenmuskeln, deren Aufgabe es ist, den oberen Atemweg offen zu halten.

Eine Schwäche der Atemmuskulatur kann sich generell auf unterschiedliche Weise bemerkbar machen: Wenn bei körperlicher Anstrengung ein vermehrter Atembedarft besteht, treten Symptome wie Luftnot bei Belastung und eine körperliche Leistungsminderung auf. Ist die Zwerchfellschwäche weiter fortgeschritten, können bereits in Ruhe oder beim Sprechen Luftnot und Kurzatmigkeit bestehen; ferner kann der Hustenstoß abgeschwächt sein.

Schlafbezogene Atmungsstörungen

Darüber hinaus können infolge der Atemmuskelschwäche vielfältige Probleme mit der Atmung im Schlaf auftreten. Diese werden als schlafbezogene Atmungsstörungen bezeichnet. Sie umfassen einerseits die zu flache Atmung im Schlaf aufgrund einer Zwerchfellschwäche (schlafbezogene Hypoventilation), andererseits die obstruktive Schlafapnoe, bei der es im Schlaf immer wieder zu einem vorübergehenden Verschluss des Rachens kommt (Abbildung 1), so dass keine Luft in die Lunge gelangen kann.

Schließlich haben Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen auch ein erhöhtes Risiko für die sogenannte zentrale Schlafapnoe, die dadurch gekennzeichnet ist, dass im Schlaf immer wieder der vom Hirnstamm ausgehende Atemimpuls kurzzeitig verringert ist oder ganz ausfällt.

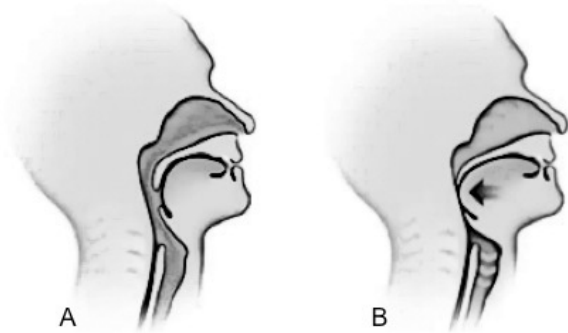


Abb. 1: Schematische Darstellung des oberen Atemwegs, der von den Rachenwänden und der Zungenwurzel begrenzt wird.

A: Offener Atemweg – die Atemluft kann ohne Hindernis ein- und ausströmen.

B: Verschlüssener Atemweg (Obstruktion) – die Atemluft kann auch bei verstärkter Einatmung vorübergehend nicht in die Lunge gelangen.

Die Zwerchfellschwäche macht sich deshalb zuerst im Schlaf bemerkbar, weil dann der Atemtrieb ohnehin reduziert ist und die Atemarbeit im Liegen vom Zwerchfell allein geleistet wird. Dieser Umstand kommt insbesondere im REM- oder Traumschlaf zum Tragen, wenn physiologischerweise eine Tonusreduktion der gesamten Skelettmuskulatur eintritt. Mit fortschreitender Zwerchfellschwäche weitet sich dieses Problem auch auf andere Schlafstadien und schließlich auf die gesamte Nacht aus. Die Hypoventilation resultiert in einem Anstieg des CO₂-Gehalts im Blut, während die Sauerstoffsättigung noch normal sein kann. Ein vorübergehender Anstieg des arteriellen CO₂-Partialdrucks um 4-6 mmHg während des REM-Schlafs gilt noch als normal; eine CO₂-Erhöhung von mindestens 10 mmHg über den Ausgangswert stellt die früheste Manifestation der schlafbezogenen Hypoventilation dar. Diese liegt definitiv dann vor, wenn der CO₂-Wert 50 mmHg überschreitet. Eine kompensatorisch einsetzende raschere (aber nicht tiefere) Atmung kann die Hyperkapnie zeitweilig hinauszögern, erhöht aber die muskuläre Atemarbeit und leistet damit einer weiteren Erschöpfung des ohnehin schon geschwächten Zwerchfells Vorschub.

Die obstruktive Schlafapnoe wird generell durch bekannte Risikofaktoren (Übergewicht, Alter,

männliches Geschlecht, anatomische Besonderheiten im Rachenraum) begünstigt, tritt aber bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen bekanntermaßen auch unabhängig hiervon gehäuft auf. Der Verschluss des Rachens führt, meist abhängig von seiner Dauer, zum Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut und schließlich auch zur CO₂-Anstieg. Ein behandlungsbedürftiges obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) liegt vor, wenn die Zahl der Atempausen (Apnoe-Hypopnoe-Index) mehr als 5 pro Stunde Gesamtschlafzeit beträgt und gleichzeitig Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung vorliegen. Diese umfassen Durchschlafstörungen, Erwachen mit Luftnot, unerholsamen Schlaf, Kopfschmerzen am Morgen, Benommenheit, Schwindel, Übelkeit und eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit.

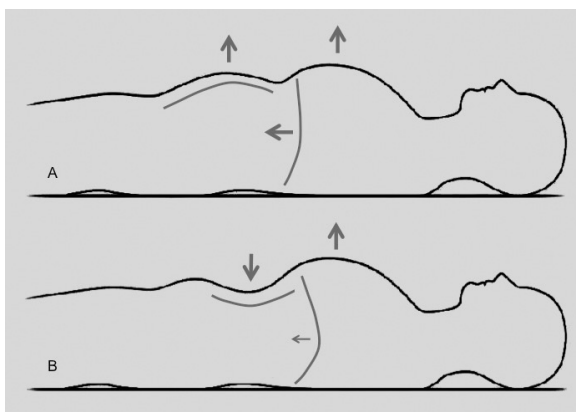


Abb. 2: In flacher Rückenlage kann eine fortgeschrittene Zwerchfellschwäche zur paradoxen Atmung führen.

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

B: Ist das Zwerchfell geschwächt, tritt es weniger kräftig nach unten. Zudem wird die Bauchwandmuskulatur aktiv eingesetzt, um das Zwerchfell bei der Einatmung zu unterstützen, so dass sich die Bauchdecke nach innen wölbt.

Eine schlafbezogene Atmungsstörung und die gesteigerte Tagesschläfrigkeit können weitreichende körperliche, psychische und soziale Folgen haben. Für die obstruktive Schlafapnoe ist z. B. bekannt, dass sie ab einem bestimmten Ausmaß einen eigenständigen Risikofaktor für verschiedene Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen wie z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall darstellt.

Chronische Schläfrigkeit kann zu erheblichen psychischen Symptomen führen, einer Depression Vorschub leisten, schwere Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen verursachen und sowohl die Fahreignung als auch die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen.

Diagnostik

Die erforderliche Diagnostik umfasst zum einen das Arztgespräch mit der gezielten Frage nach den oben genannten Symptomen. Zum anderen kann die Kraft des Zwerchfells auf verschiedene Weise z. T. recht einfach bestimmt werden. Eine raschere Atemfrequenz in Ruhe oder in flacher Rückenlage kann z. B. schon für eine Atemmuskelschwäche sprechen. Besonders auffällig ist bei fortgeschrittener Zwerchfelllähmung die sogenannte paradoxe Atmung: Liegt der Patient auf dem Rücken, hebt sich die Bauchdecke beim Einatmen nicht an (wie sie es normalerweise tut), sondern senkt sich ab (Abbildung 2), was den verstärkten Einsatz der Bauchwandmuskulatur zur Unterstützung des geschwächten Zwerchfells widerspiegelt. Als einfache Tests können ferner die Vitalkapazität (VK) und der Hustenspitzenstoß bestimmt werden. Die VK ist das Luftvolumen, das nach tiefer Einatmung maximal ausgeatmet werden kann, und stellt ein indirektes Maß für die Zwerchfellkraft dar. Gleiches gilt für den Hustenspitzenstoß. Genauer sind in der Regel der maximale Einatem- und Ausatemdruck, die mittels eines Druckmessgerätes z. B. vom Lungenfacharzt im Rahmen der Lungenfunktionsuntersuchung oder vom spezialisierten Neurologen bestimmt werden können. Bei allen Messungen sollte eine Nasenklammer verwendet werden, um das Entweichen von Luft über die Nase zu verhindern. Bei Patienten mit einer erheblichen Mundschlussschwäche kann alternativ der maximale nasale Inspirationsdruck (sniff nasal inspiratory pressure, SNIP) gemessen werden. Für alle gemessenen Drücke gibt es Normwerte.

Eine weiterführende Untersuchung im Schlaflabor ist dann angezeigt, wenn Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung vorliegen und/oder die genannten Druckmessungen auffällige Werte liefern. Untersuchungsstandard ist in allen

zertifizierten Schlaflaboren die kardiorespiratorische Polygraphie („Apnoe-Screening“) oder die Polysomnographie; letztere ist die umfangreichste und aussagekräftigste Untersuchung, die auch Informationen über Schlafdauer und Schlafstadienverteilung liefert. Mit Blick auf die Möglichkeit einer nächtlichen Minderatmung ist es bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen unerlässlich, die Schlaflaboruntersuchung um eine zuverlässige Messung des CO₂-Gehalts im Blut zu ergänzen. Hierfür stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung (transkutane CO₂-Messung, nächtliche Blutgasanalysen), die aber nicht von allen Schlaflaboren vorgehalten werden, so dass dieser Punkt im Einzelfall vor der Untersuchung zu klären ist.

Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung einer schlafbezogenen Atmungsstörung richtet sich nach der im Schlaflabor gestellten genauen Diagnose. Für die obstruktive Schlafapnoe ist, wenn keine relevante Zwerchfellschwäche vorliegt, die nächtliche Druckunterstützung über eine Nasen- oder Mund-Nasen-Maske die Therapie der ersten Wahl (continuous positive airway pressure, CPAP). CPAP ist keine Beatmungsform, sondern ein Verfahren, bei dem durch einen leichten Luftdruck der obere Atemweg so weit offen gehalten wird, dass der Betroffene „hindernisfrei“ selbständig atmen kann. Liegt eine behandlungsbedürftige Zwerchfellschwäche oder eine vorwiegend zentrale Schlafapnoe vor, so ist eine nicht-invasive Beatmungstherapie erforderlich, die ebenfalls über eine nachts im Schlaf zu tragende Maske durchgeführt wird. Hierbei werden mittels höherer Therapiedrucke und einer vorgegebenen Atemfrequenz die Atemzüge des Patienten unterstützt und ggf. ersetzt – ohne dass dieser das eigenständige Atmen „verlernt“. Ziel ist es, das Zwerchfell in der Nacht zu entlasten und den CO₂-Gehalt im Blut zu normalisieren.

Die CPAP-Therapie oder die nicht-invasive Beatmung sollten langfristig und in jeder Nacht eingesetzt werden. Für viele neuromuskuläre Krankheitsbilder wurde gezeigt, dass sich durch die nicht-invasive Beatmung der Schlaf, das Befinden am Tag, die Lebensqualität und bei be-

stimmten Erkrankungen auch die Lebenserwartung bzw. Prognose verbessern lassen. Regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Schlaflabor (ca. 1x jährlich) sind erforderlich um zu prüfen, ob die Einstellungen des Therapiegerätes belassen werden können oder anzupassen sind.

Bei Patienten mit Zwerchfellschwäche ist neben der nächtlichen Beatmungstherapie ein optimales Sekretmanagement von großer Bedeutung. Ist der Hustenstoß stark abgeschwächt, fällt der eigene Husten als „Selbstreinigungsmechanismus“ der Lunge aus, so dass ein erhöhtes Risiko für Atemwegsinfekte besteht. Insbesondere für Patienten, die zusätzlich Schluckstörungen haben, kann die Hustenschwäche ein lebensbedrohliches Problem darstellen. Darum sollte eine regelmäßige Unterstützung des Hustens mittels physiotherapeutischer Maßnahmen („manuell assistiertes Husten“) oder, bei höhergradiger Zwerchfellschwäche, mit Hilfe spezieller Geräte (Geräte zur Insufflation/Exsufflation, z. B. Cough Assist® oder Nippy Clearway®) zeitgleich mit der Beatmungstherapie in die Wege geleitet werden. Schließlich ist Patienten mit mitochondrialer Myopathie oder anderen neuromuskulären Erkrankungen generell zu empfehlen, dass sie sich im Fall einer bewiesenen Zwerchfellschwäche gegen die saisonale Grippe (Influenzavirus, 1x jährlich) und gegen Pneumokokkeninfekte (je nach Impfstoff alle 6 Jahre oder 1x im Leben) impfen lassen. Auf diese Weise kann eine Lungenentzündung zumindest durch diese beiden Erreger vermieden werden.

Fazit

Abschließend ist festzuhalten, dass sowohl alle schlafbezogenen Atmungsstörungen als auch die Konsequenzen und Risiken einer chronischen Zwerchfellschwäche grundsätzlich behandelbar sind und damit Aussicht auf eine nachhaltige Linderung der oben aufgeführten Symptome besteht. Dies ist umso wichtiger, da mitochondriale Zytopathien, ebenso wie die meisten anderen genetisch bedingten Nerv-Muskel-Erkrankungen, bisher nicht ursächlich therapiert werden können. Einer qualifizierten symptomatischen Therapie kommt daher große Bedeutung zu.

Betroffene Patienten müssen niederschwellig einer geeigneten Diagnostik und Therapie zugeführt werden, damit die Einschränkung von Lebensqualität und Teilhabefähigkeit, die mit den genannten Beschwerden oft verbunden ist, so gut wie möglich in Grenzen gehalten werden kann. Entscheidend für die Qualität der Diagnostik sind die Anamnese (Arztgespräch), die Bestimmung der Atemmuskulatur und vor allem die nächtliche CO₂-Messung.

Kontakt

Dr. med. Matthias Boentert
Univ.-Prof. Dr. med. P. Young
Universitätsklinikum Münster
Department für Neurologie
Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre
Erkrankungen
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
matthias.boentert@ukmuenster.de

Fehldiagnosen

Prof. Dr. Thomas Klopstock, München

Es ist sicherlich eine positive Entwicklung, dass den mitochondrialen Erkrankungen immer mehr Aufmerksamkeit zuteil wird. Leider ist der Begriff der „mitochondrialen Medizin“ aber nicht geschützt, und wird gelegentlich von Anbietern im Gesundheitswesen benützt, die nicht nach den Grundsätzen wissenschaftlich begründeter Diagnostik und Therapie verfahren. Es sei an dieser Stelle daher darauf hingewiesen, dass die Diagnose und Therapie einer mitochondrialen Erkrankung in die Hände erfahrener Experten gehört, wie sie zum Beispiel deutschlandweit im

mitoNET organisiert sind. Zu warnen ist hingegen vor der unkritischen Diagnosestellung einer mitochondrialen Erkrankung durch einzelne Labortests sowie vor der häufig kommerziell motivierten Verschreibung von Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln. Es kommt nicht selten vor, dass eine depressive oder psychosomatische Erkrankung wegen Symptomen wie Erschöpfung fälschlicherweise als mitochondriale Erkrankung eingeordnet wird. Neben den Kosten, die im Allgemeinen vom Patienten selbst getragen werden müssen, führt dies auch dazu, dass eine eigentlich wirksame antidepressive Therapie unterbleibt.

Das Deutsche Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)

Prof. Dr. Thomas Klopstock, München

Das mitoNET wurde von Februar 2009 bis Januar 2015 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) als eines von bundesweit 16 Netzwerken zu Seltenen Erkrankungen gefördert. Kliniker und Grundlagenwissenschaftler mit besonderer Expertise auf dem Gebiet der mitochondrialen Medizin haben sich zu einem Verbund zusammengeschlossen mit dem gemeinsamen Ziel, eine Verbesserung der medizinischen Versorgung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen zu erreichen. Weitere Ziele sind auch die Verbesserung der Aufmerksamkeit von Öffentlichkeit und Expertenkreisen für diese in der Regel wenig bekannten Krankheitsbilder, die Förderung der Zusammenarbeit zwischen Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern zur Verstärkung von Synergie-Effekten, sowie die Organisation von interdisziplinären Aktivitäten und Austauschprogrammen. Auch nach Ablauf der öffentlichen Förderung führt das klinische Netzwerk seine Arbeit fort.

Horizontales klinisches Netzwerk, mitoREGISTER und Biobanken

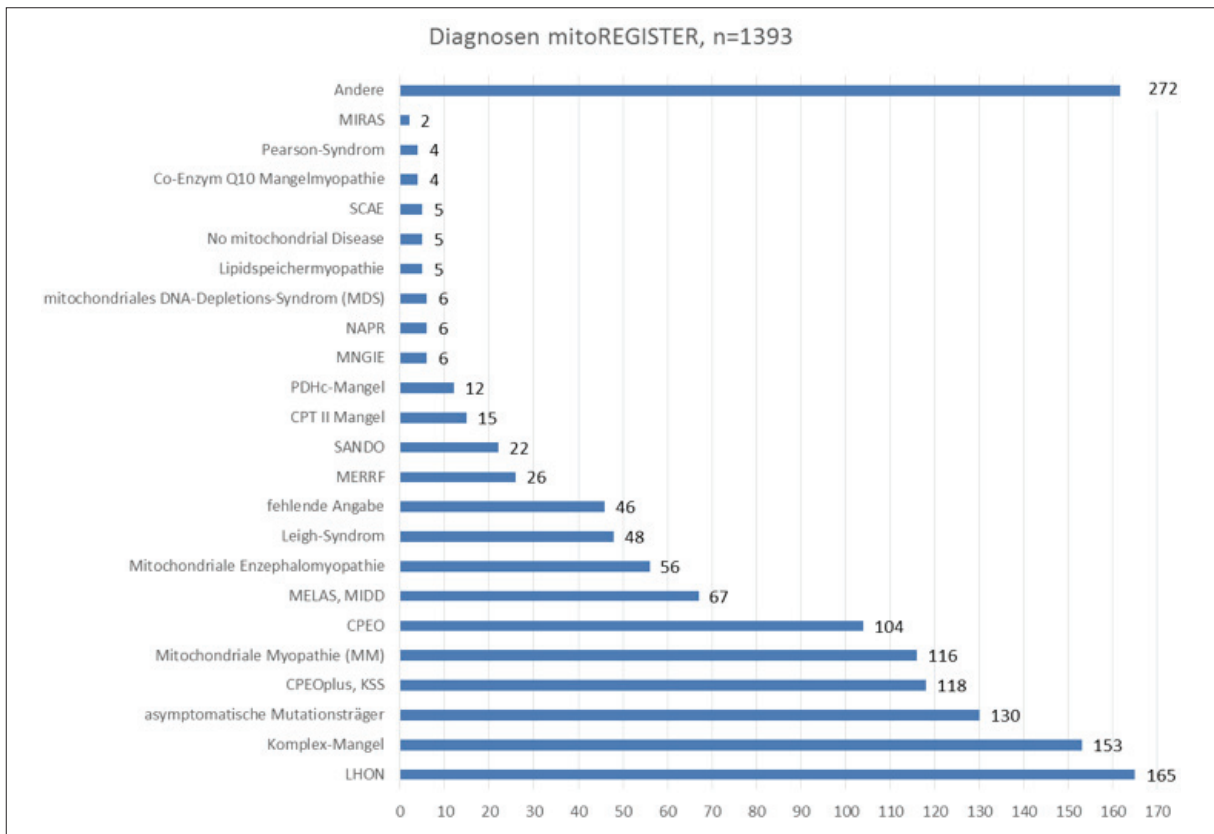
Eine zentrale und entscheidende Rolle für das Verbundprojekt spielt das horizontale klinische Netzwerk. Derzeit sind fünf neurologische sowie zehn pädiatrische Kliniken mit besonderer Expertise in mitochondrialer Medizin fürs Netzwerk aktiv. Sie sind zuständig für die Rekrutierung und Betreuung betroffener Patienten, Erfassung der klinischen Daten und deren Speicherung in der dafür vorgesehenen zentralen webbasierten Register-Datenbank (mitoREGISTER).

In dieses klinische Register können Patienten mit gesicherter mitochondrialer Erkrankung oder dringendem Verdacht eingeschlossen werden, beruhend auf klinischer, morphologischer, biochemischer oder molekulargenetischer Evidenz. Die betroffenen Patienten stellen sich regelmäßig (i. A. im Jahresabstand) vor, wobei der Abstand der Folge-Untersuchungen im Einzelfall je nach Ausmaß und Schweregrad der Erkrankung angepasst werden kann. Mittels standardisierter und validierter Fragebögen werden relevante klini-

sche Untersuchungsbefunde und Angaben zur Lebensqualität erfasst. Der Arzt erhebt zusätzlich auch andere wichtige Informationen wie z. B. eine ausführliche Krankengeschichte, Familienanamnese sowie Ergebnisse von bildgebenden, Labor- oder anderen Untersuchungen.

Bei jedem Besuch findet – die Einwilligung des Patienten vorausgesetzt – eine Blutentnahme zur Sammlung und Bereitstellung von wertvollem biologischem Material statt. Auch Kontrollpersonen (Lebenspartner, nicht betroffene Verwandte) haben die Möglichkeit, freiwillig Blut für das Projekt zu spenden. Die Bioproben werden in der dafür vorgesehenen Biobank mitoSAMPLE aufbewahrt. Zudem können die Patienten entscheiden, ob sie mit der Freigabe von zu diagnostischen Zwecken gewonnenen Myoblasten oder Fibroblasten für das Forschungsprojekt einverstanden sind, welche dann in einer weiteren dem Netzwerk zur Verfügung stehenden Biobank namens mitoCELL asserviert werden. In Kombination mit dem zentralen klinischen Register schafft diese umfassende Sammlung von Blut- und Gewebeproben die Voraussetzung für Studien mit ausreichenden Probenzahlen, wie sie sowohl in der Grundlagenforschung als auch für klinische Studien benötigt werden. Sie ermöglicht Untersuchungen auf der DNA-, RNA-, Protein- und Metaboliten-Ebene. Die Bioproben können Wissenschaftlern sowohl innerhalb als auch außerhalb des Netzwerks zu Forschungszwecken zur Verfügung gestellt werden.

Für die Durchführung zukünftiger therapeutischer Studien ist die zentrale Registrierung von Patienten mit seltenen Erkrankungen eine wichtige und notwendige Planungshilfe. Entsprechende Einschlusskriterien können bereits im Vorfeld überprüft und ausgewählte Patienten rasch rekrutiert werden und somit von etwaigen neuen Therapien schneller profitieren (sogenannte „trial readiness“). Zum Beispiel konnte mit Hilfe des mitoREGISTER die bislang größte randomisierte klinische Studie bei einer mitochondrialen Erkrankung durchgeführt werden, eine Untersuchung des Medikaments Idebenone bei 85 Patienten mit Leberscher Hereditärer Optikus-Neuropathie. Diese und weitere Folgestudien



haben im Jahr 2016 zur europaweiten Zulassung von Idebenone als das erste Medikament bei einer mitochondrialen Erkrankung geführt.

Die Erfassung der klinischen Verlaufsdaten durch die regelmäßigen jährlichen Kontrolluntersuchungen wird zudem wertvolle Erkenntnisse zum natürlichen Verlauf der mitochondrialen Erkrankungen liefern. Auch diese Daten sind für die Planung zukünftiger Therapiestudien von hoher Relevanz.

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

Eine Übersicht über die häufigsten Diagnosen im mitoNET zeigt Abbildung 1. Mit Stand Juni 2017 liegen im Register Daten von knapp 1400 Patienten mit gesicherter mitochondrialer Erkrankung oder hochgradigem Verdacht. Bei 35% der

Patienten liegt mind. ein Datensatz mit Verlaufsdaten vor. In mitoSAMPLE sind bereits über 2000 Bioproben gespeichert, über mitoCELL sind über 350 Zellkulturen verfügbar.

Aktuell arbeiten wir an der Harmonisierung mit anderen bestehenden internationalen Registern für mitochondriale Erkrankungen (USA, Italien, UK) mit dem Ziel, bis zum Jahr 2018 ein globales internationales Register zu implementieren.

mitoNET-Forschungsprojekte

Auf wissenschaftlicher Ebene wurden im Rahmen von mitoNET bis 2015 fünf Teilprojekte vom BMBF gefördert. Vier von diesen Forschungsprojekten zielten auf eine Verbesserung der diagnostischen Mittel durch Etablierung neuer Methoden, ein Teilprojekt beschäftigte sich mit der in vitro- und in vivo-Untersuchung neuer Therapiemöglichkeiten. Im Folgenden werden nur die Überschriften der Projekte und die Projektleiter genannt, Einzelheiten können unter www.mitoNET.org nachgelesen werden.

mitoGEL – *Quantifizierung von mitochondrialen Membranproteinkomplexen und Charakterisierung von oxidativen Proteinmodifikationen bei mitochondrialen Erkrankungen.*

Projektleitung: Ilka Wittig; Universität Frankfurt, Molekulare Bioenergetik

mitoMORPH – *morphologische und biochemische Veränderungen der Mitochondrien als Biomarker für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen*

Projektleitung: Ludger Schöls und Doron Rapaport; Universität Tübingen, Neurologische Klinik und Interfakultäres Institut für Biochemie

mitoGENE – *Molekulare Diagnostik mittels Next Generation Sequencing (NGS)*

Projektleitung: Holger Prokisch; Technische Universität München, Institut für Humangenetik

mitoSYSTEM – *Erstellung eines Expertensystems zur Integration von Genotyp- und Phänotypdaten von Patienten mit Mitochondriopathien*

Projektleitung: Markus Schuelke; Charité Virchow Klinikum Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie

mitoTREAT – *Evaluation therapeutischer Möglichkeiten*

Projektleitung: Peter Freisinger, Holger Prokisch, Wolfgang Sperl, Tina Wenz, Christian Behl; Universitäten TU München, Salzburg, Köln und Mainz

Fazit / Ausblick

Das mitoNET mit dem horizontalen klinischen Experten-Netzwerk, dem Patientenregister, das zukünftig international ausgeweitet werden soll, den Biobanken und all seinen wissenschaftlichen Teilprojekten soll in erster Linie den Patienten zu Gute kommen, die durch verbesserte Diagnostik schneller und direkter zu einer diagnostischen Einordnung ihrer Symptome gelangen und längerfristig von neuen Therapieverfahren profitieren werden. Für die behandelnden Ärzte werden sich neue Erkenntnisse zu Pathogenese, Klinik und Therapie ergeben, die dann in die bestehenden Leitlinien einfließen und dadurch die

medizinische Versorgung der Patienten optimieren werden. Interesse an diesem Verbundprojekt besteht auch von Seiten der pharmazeutischen Industrie, da große, gut charakterisierte Patientenkollektive für randomisierte kontrollierte Therapiestudien essentiell sind. Schließlich strebt das mitoNET eine noch intensivere Vernetzung der klinisch und grundlagenwissenschaftlich tätigen Mitglieder an, sowie eine Kooperation mit ähnlichen Registern auf internationaler Ebene. Das mitoNET leistet dadurch bereits jetzt einen wertvollen Beitrag zur verbesserten Versorgung von Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen. Eine weitere positive Entwicklung in diesem Sinne ist für die nächsten Jahre zu erwarten.

Kontaktadresse für das mitoNET:

Dr. med. Boriانا Buechner
(Chief Operating Manager)
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock (Koordinator)
Friedrich-Baur-Institut an der
Neurologischen Klinik
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Ziemssenstraße 1a
80336 München
Tel: +49 (0) 89 - 44 00 - 5 74 21
Fax: +49 (0) 89 - 44 00 - 5 74 02
E-Mail: boriana.buechner@med.uni-muenchen.de
www.baur-institut.de
www.mitoNET.org

Spenden zu Gunsten der Mito-Diagnosegruppe/-Forschung

Liebe Leserin, lieber Leser,

das Mito-Team in der Diagnosegruppe „Mitochondriale Erkrankungen“ konnte in den letzten Jahren die Information und Aufklärung für Betroffene und ihre Angehörigen deutlich voranbringen. Mit ihrem ehrenamtlichen Engagement unterstützen und begleiten und fördern sie Forschungsprojekte im Bereich der mitochondrialen Erkrankungen.

Das Mito-Team sind die ehrenamtlichen Mitarbeiter in der Diagnosegruppe. Sie sind alle selbst betroffen und hochmotiviert. Zu ihren Aufgaben gehören:

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

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

Dafür brauchen wir Ihre Hilfe!

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

Unsere Bankverbindung:

Mito-Diagnosegruppe in der DGM e.V.
Bank für Sozialwirtschaft
IBAN: DE16660205000007772208 · BIC: BFSWDE33KRL

Mit der Bitte um Ihre Unterstützung und den besten Grüßen verbleiben wir
Ihr Vorsitzender / Ihre stellvertretende Vorsitzende der Mito-Diagnosegruppe

Claus-Peter Eisenhardt
Tel. 0 71 33 / 96 17 50
E-Mail: claus-peter.eisenhardt@dgm.org

und

Karin Brosius
Tel. 0 89 / 3 11 43 48
E-Mail: karin.brosius@dgm.org

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

Was tut die DGM für muskelkranke Menschen?

Was tut die DGM für muskelkranke Menschen? Die DGM ist der älteste und größte Selbsthilfeverband für Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen in Deutschland.

Unsere Ziele sind:

Beratung der Betroffenen und ihrer Angehörigen:

Das Angebot reicht von medizinischer über psychosoziale Beratung bis hin zur Hilfsmittelberatung. Ansprechpartner sind die mehr als 300 ehrenamtlichen Kontaktpersonen in ganz Deutschland, die meist selbst von einer Muskelerkrankung betroffen sind, und das hauptamtliche Beraterteam in der DGM-Bundesgeschäftsstelle. Für einige Erkrankungen bestehen innerhalb der DGM spezielle Diagnosegruppen, in denen sich Betroffene mit dieser Diagnose engagieren. In Freiburg i.Br. unterhält die DGM zwei Probewohnungen, in denen Hilfsmittel und bauliche Lösungen auf Eignung im eigenen Alltag getestet werden können. Weitere Informationen und Kontaktdaten erhalten Sie bei der Bundesgeschäftsstelle.

Forschungsförderung:

Nach wie vor ist die Forschungsförderung eine wesentliche Aufgabe der DGM. Durch die Vergabe von Forschungspreisen und die Förderung von Forschungsprojekten weckt die DGM bei Wissenschaftlern Interesse für die Beschäftigung mit neuromuskulären Erkrankungen. Dabei geht es neben der Suche nach einer Heilungsmöglichkeit darum, Wege für symptomatische Therapien zu entwickeln, die das Leben der Betroffenen erleichtern.

Öffentlichkeitsarbeit:

Die DGM hält für Betroffene, Angehörige, Ärzte und Therapeuten Informationen über die verschiedenen Krankheitsbilder und deren Behandlungsmöglichkeiten bereit. Sie können als Informationsbroschüren oder im Internet (www.dgm.org) abgerufen werden. Aktuelle Informationen über Forschungsergebnisse, Änderungen im (Sozial-) Recht sowie Erfahrungen Betroffener enthält die Mitgliederzeitschrift „Muskelreport“.

Politische Vertretung der Anliegen Muskelkranker:

Die DGM vertritt die Interessen von Menschen mit neuromuskulären Erkrankungen in den übergeordneten gesundheitspolitischen Gremien. Sie ist dabei mit vielen anderen Organisationen vernetzt und ist ein sehr wichtiges Mitglied in der ACHSE e.V. (Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen).

Wie kann ich die DGM unterstützen?

Mit über 8.000 Mitgliedern ist die DGM kein sehr großer Verband. Als Selbsthilfeorganisation erhalten wir kaum öffentliche Fördermittel. Um die beschriebenen Ziele verwirklichen zu können, ist die DGM auf finanzielle Unterstützung und tatkräftige ehrenamtliche Mitarbeit angewiesen.

Mit einer **Spende** helfen Sie uns dabei, unseren Einsatz für muskelkranke Menschen fortzusetzen. Als **Mitglied** unterstützen Sie die Arbeit der DGM durch Ihre Beiträge. Sie können sich darüber hinaus aktiv einbringen, z.B. als ehrenamtliche **Kontaktperson**.

Werden Sie Mitglied der DGM!

Helfen Sie mit Ihrer Spende!



Beitrittsformular

Ja, ich will die DGM unterstützen!



- Ich spende einen einmaligen Beitrag von _____,- €.
- Ich erkläre meinen Beitritt als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

- Ich bin Betroffene(r) Junge Leute Bonus bis 25 Jahre
 Ich bin Angehörige(r) Mitgliedsbeitrag 25,- € im ersten Jahr,
 Ich bin Förderer danach 50,- €.

Der jährliche Mindestbeitrag beträgt 50,- €.

- Körperschaft (Unternehmen, Verein)
Der jährliche Mindestbeitrag beträgt 200,- €

- Zum Mitgliedsbeitrag möchte ich gerne einen jährlichen Zusatzbeitrag von _____,- leisten.

Name, Vorname

Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

PLZ, Wohnort / Firmensitz

Telefon

E-Mail

Kurzdiagnose (für Beratungszwecke)

Ich zahle per

- Lastschrift *
- Überweisung

* Sie helfen uns, Verwaltungskosten zu sparen, wenn Sie den Lastschrifteinzug wählen. Damit kommt ein noch höherer Anteil der Mittel direkt den Muskelkranken zugute.

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Gläubiger-IdentNr.: DE10ZZZ00000041596
Mandatsreferenz (wird separat mitgeteilt)
Bank für Sozialwirtschaft Karlsruhe
IBAN: DE38 6602 0500 0007 7722 00
BIC: BFSWDE33KRL

SEPA-Lastschriftmandat

Ich ermächtige die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Zahlungen von meinem Konto mittels Lastschrift einzuziehen. Zugleich weise ich mein Kreditinstitut an, die von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. auf mein Konto gezogenen Lastschriften einzulösen.

Hinweis: Ich kann innerhalb von acht Wochen, beginnend mit dem Belastungsdatum, die Erstattung des belasteten Betrages verlangen. Es gelten die mit meinem Kreditinstitut vereinbarten Bedingungen.

IBAN

Kreditinstitut

BIC

Datum

Unterschrift

"Mut zur Zukunft"

**DGM
Mito-Team**





DGM

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

Bundesgeschäftsstelle

Im Moos 4

79112 Freiburg

Telefon: 076 65 / 94 47-0

Telefax: 076 65 / 94 47-20

E-Mail: info@dgm.org

Internet: www.dgm.org