

DGM-Handbuch

Mitochondriale Erkrankungen

Ein Patientenratgeber



DGM

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

Bundesgeschäftsstelle
Im Moos 4
79112 Freiburg

Telefon: 07665 / 9447-0
Telefax: 07665 / 9447-20
E-Mail: info@dgm.org
Internet: www.dgm.org

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

1. Auflage • Januar 2014

Impressum



Diagnosegruppe Mitochondriale Erkrankungen

Im Moos 4
79112 Freiburg
Telefon: 07665 / 9447-0
Telefax: 07665 / 9447-20
E-Mail: info@dgm.org
Internet: <http://www.dgm.org>

Mit freundlicher Unterstützung
der IKK classic
www.ikk-classic.de

Autoren:

Dr. Viktoria Bau, Dresden

Prof. Dr. Marcus Deschauer, Halle/Saale

Prof. Dr. Peter Freisinger, Reutlingen

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

PD Dr. W. Klingler, Ulm-Günzburg

Prof. Dr. Thomas Klopstock, München

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

Dr. Bert Obermaier-Kusser, Ludwigshafen

Dr. Carsten Schröter, Bad Sooden-Allendorf

Sandra Sittinger, Halle/Saale

Prof. Dr. Wolfgang Sperl, Salzburg

Prof. Dr. Ali Yilmaz, Münster

Mito-Diagnosegruppe der DGM

Karin Brosius, München

Claus-Peter Eisenhardt, Lauffen/Neckar

Januar 2014

INHALT

1 VORWORT	4	10 HERZBETEILIGUNGEN BEI	23
Claus-Peter Eisenhardt und Karin Brosius		MITOCHONDRIALEN ERKRANKUNGEN	
		Prof. Dr. Ali Yilmaz	
2 WISSENSWERTES ÜBER DIE	5	11 PHYSIOTHERAPIE UND REHABILITATION ...	26
MITOCHONDRIALEN ERKRANKUNGEN		BEI MITOCHONDRIALEN MYOPATHIEN	
Prof. Dr. Marcus Deschauer		Dr. Carsten Schröter	
3 SPEZIELLE KRANKHEITSBILDER	7	12 ANÄSTHESIE BEI MITOCHONDRIALEN	28
Prof. Dr. Marcus Deschauer		ERKRANKUNGEN	
Prof. Dr. Peter Freisinger		PD Dr. Werner Klingler	
Prof. Dr. Wolfgang Sperl		Prof. Dr. Dr. h.c. Frank Lehmann-Horn	
4 DIAGNOSTIK	12	13 Fehldiagnosen	31
Dr. Bert Obermaier-Kusser		Prof. Dr. Thomas Klopstock	
5 ÜBERSICHT ZU DEN	15	14 DAS DEUTSCHE NETZWERK FÜR	32
THERAPIEMÖGLICHKEITEN		MITOCHONDRIALE ERKRANKUNGEN	
Prof. Dr. Marcus Deschauer		(mitoNET)	
Prof. Dr. Peter Freisinger		Prof. Dr. Thomas Klopstock	
Prof. Dr. Wolfgang Sperl		15 Spendenseite	35
6 MITOCHONDRIALE ERKRANKUNGEN	16	16 Was tut die DGM	36
UND SCHMERZ		17 Beitrittsformular	37
Dipl.-Psych. Carsten Gamroth			
7 MITOCHONDRIALE ERKRANKUNGEN	17		
UND PSYCHOTHERAPIE			
Dipl.-Psych. Carsten Gamroth			
8 AUGENBETEILIGUNG BEI	18		
MITOCHONDRIALEN ERKRANKUNGEN			
Dr. Viktoria Bau			
9 DIAGNOSTIK UND THERAPIE	21		
VON SCHLUCKSTÖRUNGEN			
Prof. Dr. Marcus Deschauer			
Sandra Sittinger			

Vorwort

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

Dieses Handbuch ist Ausdruck der guten Zusammenarbeit zwischen der Mito-Diagnosegruppe und der Wissenschaft und greift neben dem aktuellen Überblick über die Grundlagen der mitochondrialen Erkrankungen nun auch die häufigsten Fragen von Patienten auf, und widmet sich auch den verschiedenen Therapiemöglichkeiten wesentlich ausführlicher als in den früheren Auflagen. Wir hoffen, dass wir damit dem Informationsbedürfnis der Betroffenen über diese seltene und 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 weit über 200 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.

Ihre Sprecher der Mito-Diagnosegruppe
in der DGM e.V.

Claus-Peter Eisenhardt und Karin Brosius

Kontakte zur Diagnosegruppe Mitochondriale Erkrankungen

Die Ansprechpartner der Mito-Diagnosegruppe finden Sie aktuell auf der Homepage www.mito-erkrankungen.de oder über die DGM Bundesgeschäftsstelle unter Telefon 07665 / 94 47-0.

2 Wissenswertes über die mitochondrialen Erkrankungen

Prof. Dr. Marcus Deschauer, Halle / Saale

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.

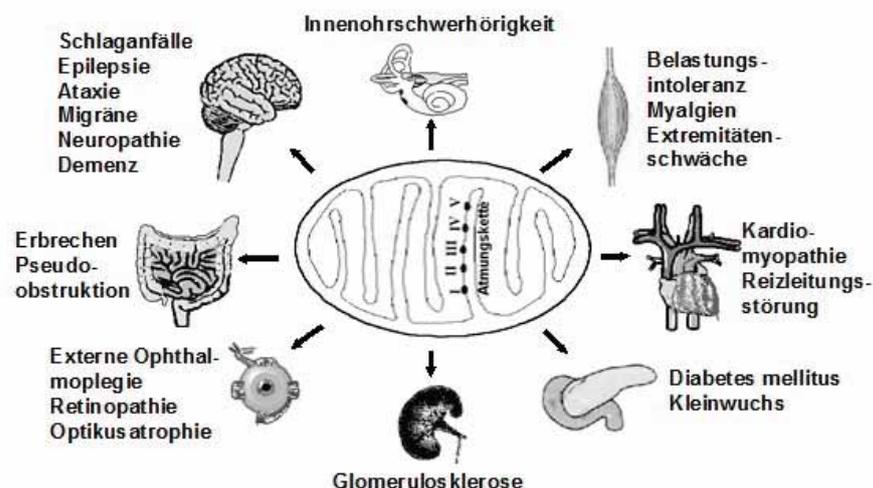
Allgemeines - Mitochondriale Erkrankungen sind sehr vielgestaltige Erkrankungen

Mitochondriale Erkrankungen, die auch Mitochondriopathien genannt werden, sind ein Oberbegriff für Erkrankungen, bei denen ein Defekt in den Mitochondrien vorliegt. In der in der Regel liegt eine genetische Ursache zugrunde. Funktionsstörungen der Mitochondrien betreffen insbesondere die Muskelzellen, da diese einen hohen Energiebedarf aufweisen. Es kann zu einer mitochondrialen Myopathie (Muskelekrankung) kommen. Aber auch andere Zellen und Gewebe können betroffen sein, so z.B. das Nervensystem, das Auge und das Innenohr. Störungen des Magen-Darm-Traktes, der Leber oder der Bauchspeicheldrüse kommen ebenfalls vor (Abb. 1).

Bei Erkrankungen der Mitochondrien handelt es sich daher oft um sog. Multisystemerkrankungen, bei denen verschiedene Organe erkranken. Wenn die Muskeln erkranken, spricht man von einer mitochondrialen Myopathie, wenn das Gehirn betroffen ist von einer mitochondrialen Enzephalopathie. Eine Mitochondrien-Erkrankung kann sowohl im Kindesalter als auch im Erwachsenenalter auftreten, die klinische Ausprägung kann im Verlauf wechseln.

Häufig berichten Patienten mit mitochondrialen Myopathien über eine belastungsabhängige Muskelschwäche, allgemeine Erschöpfung und Belastungsintoleranz. Aber auch eine andauernde Muskelschwäche ist möglich. Wegweisend für eine mitochondriale Myopathie ist, dass die Augenmuskeln betroffen sind. Bei manchen Patienten kann eine Herzmuskelschwäche auftreten, aber auch Störungen der Nervenleitung im Herz sind möglich, was zu Herzrhythmusstörungen führen kann. Ist das Gehirn betroffen, können z.B. epileptische Anfälle, geistige Behinderungen oder 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 auch mit Schwerhörigkeit und Diabetes belastet. Typische Kombinationen von Symptomen können den Arzt zur Diagnose der Mitochondriopathie führen. Man spricht dann von charakteristischen Syndromen.

Multisystemcharakter mitochondrialer Erkrankungen



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 zwar als seltene Erkrankungen, sind aber in der Summe gar nicht so selten (ca. 1:5000).

Genetische Grundlage

Mitochondriopathien liegen in der Regel Fehler (Mutationen) in der Erbsubstanz zugrunde, wobei nur manchmal eine Erbkrankheit in der Familie offensichtlich ist. Allerdings findet man nicht bei allen Patienten den Fehler in der Erbsubstanz, besonders bei Kindern bleibt der Gendefekt häufig unbekannt.

Die Mitochondrien haben eine eigene Erbsubstanz (mitochondriale DNA), die zusätzlich zur Erbsubstanz im Zellkern in der Zelle vorliegt, so dass einige Eiweißstoffe in den Mitochondrien 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 da-

durch, dass die Eizellen im Vergleich zu den Spermien tausendfach mehr Mitochondrien enthalten und die wenigen Mitochondrien der männlichen Spermienzelle nach der Befruchtung abgebaut werden.

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 des Krankheitsbildes erläutert.

3 Spezielle Krankheitsbilder

ERKRANKUNGEN DURCH STÖRUNG DER ZELLATMUNG (DEFEKTE DER ATMUNGSKETTE)

KRANKHEITEN MIT AUFTRETEN TYPISCHERWEISE IM JUGEND- ODER ERWACHSENENALTER

Prof. Dr. Marcus Deschauer, Halle/Saale

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 Doppeltsehen auftritt. Vielmehr fällt das Herabhängen der Lider auf, das nicht nur ein kosmetisches Problem darstellt, sondern auch zu einer Sehbeeinträchtigung nach oben führt, so dass die Patienten den Kopf nach hinten neigen. Bei Fortschreiten kann die Pupille ganz verdeckt werden, so dass der Patient nur etwas sieht, wenn er das Lid mit dem Finger anhebt. Zusätzlich zur Augenmuskellähmung weisen viele, aber nicht alle Patienten, weitere Beschwerden auf, man spricht dann von „CPEO plus“.

Dazu gehört insbesondere eine belastungsabhängige Muskelschwäche, die besonders die rumpfnahen Muskeln von Armen und Beinen (Schultergürtel/Oberarme bzw. Beckengürtel) betrifft. Manchmal besteht auch eine andauernde Lähmung dieser Muskeln. Pigmentstörungen an der Netzhaut im Auge (Retinopathie), können zu einer verminderten Sehschärfe, Gesichtsfeldeinschränkungen und Blendempfindlichkeit führen. 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**.

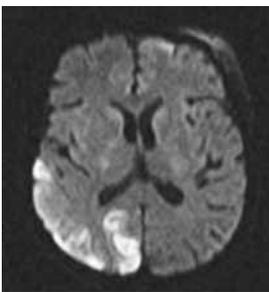
Wie es der Name CPEO bereits sagt, handelt es sich um eine chronisch fortschreitende Erkrankung, wobei das Fortschreiten in der Regel sehr langsam ist. Daher wird die Muskelschwäche in den Beinen in der Regel nie so schlimm, dass Patienten nicht mehr laufen können. An den Augenmuskeln kann hingegen im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

Die CPEO ist eine sehr häufige Mitochondriopathie, die sehr unterschiedlich vererbt wird. Meist weisen die Patienten sog. einzelne (singuläre) Verkürzungen (Deletionen) der mitochondrialen Erbsubstanz auf, die nur sehr selten von betroffenen Müttern an die Kinder vererbt werden (ca. 4%). Andere Patienten haben sog. mehrfache (multiple) Verkürzungen der mitochondrialen DNA. Diese Veränderungen sind die Folge von Defekten in Genen der Kern-DNA, die autosomal dominant oder rezessiv vererbt werden. Es sind bislang 13 Gene bekannt (am häufigsten treten Defekte im POLG-Gen auf). Selten finden sich sog. Punktmutationen der mitochondrialen Erbsubstanz, die von Müttern vererbt werden.

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

Bei dieser Mitochondriopathie ist vor allem das Gehirn betroffen und es kommt zu 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. Eine 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 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 3243A>G nicht bedeutet, dass sich das Vollbild eines MELAS-Syndroms mit Schlaganfall entwickeln wird. Nur bei einem geringeren Anteil an 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 Diffusionswichtung 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. Zusätz-

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

Isolierte mitochondriale Myopathie

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

MITOCHONDRIALE ERKRANKUNGEN MIT AUFTRETEN IM KINDESALTER

Prof. Dr. Peter Freisinger, Reutlingen
Prof. Dr. 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 Artikel). Viel häufiger zeigen betroffene Kinder eine Kombination unspezifischer Symptome die mehrere Organe betreffen. Deshalb wird die Diagnose häufig verspätet oder nicht sofort gestellt.

Da Mitochondriopathien zu Energiemangel führen und jede Zelle mehr oder weniger Energie benötigt, betreffen diese Erkrankungen fast alle Organsysteme in unterschiedlichem Ausmaß. Dementsprechend können die Symptome auch sehr vielfältig sein.

Symptome

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

Typische Symptome an anderen Organen sind die Kardiomyopathie, d. h. eine Schwäche des Herzmuskels oder Herzrhythmusstörungen, Leberschwäche, bzw -versagen, Niereninsuffizienz

u.a. Auch die Bildung der Blutzellen kann beeinträchtigt sein (Knochenmarkinsuffizienz). Sowohl im Blut als 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 in einem Krankheitsbild auftreten. Häufig finden sich unterschiedliche Kombinationen von mehreren 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 selber bedingt sind (mitochondriale DNA), liegt bei den kindlichen Erkrankungen häufiger eine Mutation der Erbsubstanz im Zellkern (nukleäre DNA) vor. In den letzten Jahren wurden sehr große Fortschritte in der Genetik der kindlichen Mitochondriopathien erzielt. Inzwischen sind mehr als 250 Gene bekannt, die eine Mitochondriopathie verursachen können, leider ist jedoch der Anteil der Krankheiten deren genetische Ursache wir noch nicht kennen, immer noch groß.

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

Die Atmungskettenkomplexe lassen sich am besten im Muskelgewebe nachweisen, weshalb häufig eine Muskelbiopsie notwendig ist. 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 ein typischer Verlauf einer mitochondrialen Erkrankung im Kindesalter, der ganz unterschiedliche Ursachen haben kann. Es ist eine fortschreitende, überwiegend neurologische Erkrankung, die meist im Säuglingsalter, manchmal auch etwas später, beginnt. Die ersten Symptome treten meist nach Infekten auf, wobei diese nicht die Ursache sind. Typischerweise verlieren die Patienten bereits erlernte Fähigkeiten wie z. B. das Halten des Kopfes, Gehen oder Sprechen. Dies ist häufig begleitet von anderen Zeichen wie Appetitverlust, häufigem Erbrechen und Krampfanfällen.

Die Erkrankung verläuft oft krisenhaft, d. h. es kommt nach Infekten oder Belastungssituationen zu einer akuten Verschlechterung, von der sich die Kinder wieder erholen können. Meist erreichen sie aber nicht mehr das gleiche Niveau wie vor der Krise.

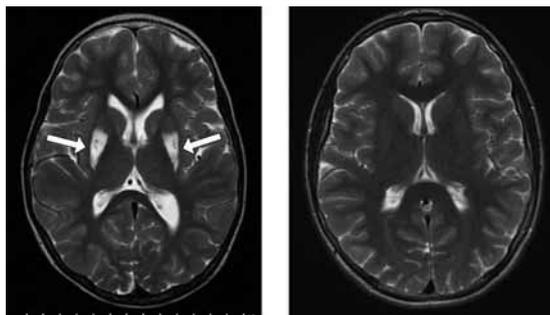
Weitere neurologische Zeichen sind mangelnde Muskelspannung, Nystagmus (Augenzittern) und eine generalisierte Störung in der Bewegungssteuerung (Ataxie).

Oft bleibt das Wachstum zurück (Kleinwuchs) 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 50 unterschiedlichen Genen bekannt. In der Muskelbiopsie findet man Veränderungen in allen Atmungskettenkomplexen (I-V) sowie im Pyruvatdehydrogenasekomplex (PDHC). Wie bei

der überwiegenden Mehrzahl der mitochondrialen Erkrankungen gibt es bisher für das Leigh Syndrom nur in Einzelfällen eine spezifische Therapie. Die Behandlung umfasst in erster Linie die Therapie der verschiedenen Komplikationen (z.B. Epilepsie, Herzinsuffizienz, Ateminsuffizienz, etc.s. Tabelle 1) sowie die Gabe von Vitaminen und Cofaktoren (z. B. Thiamin, Coenzym Q10, Riboflavin u.a.), die je nachdem, welcher Atmungskettenkomplex betroffen ist, gegeben werden und die z.T. zu einer Verbesserung der verbleibenden Aktivität dieser Enzyme führen können. Bei Patienten mit Leigh Syndrom und einem PDHC Defekt (E1) gibt es in einigen Fällen ein Ansprechen mit klinischer Verbesserung auf Thiamin aber 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 Gewebsschädigung infolge des Energiemangels

Pearson-Syndrom

Beim Pearson-Syndrom fallen betroffene Kinder 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 Gedächtnisses. 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 sein. 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 schweren 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 Stoffwechsellvorgänge wie die Oxidation von Fettsäuren, Häm-biosynthese, Harnstoffzyklus, Aminosäuresynthese, Purin-, Pyrimidinbiosynthese, Cholesterolfstoffwechsel, 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.

4 Diagnostik

Dr. Bert Obermaier-Kusser, Ludwigshafen

Mitochondriopathien werden von Störungen der zellulären Energiebereitstellung in Form von ATP verursacht. Sie zeigen genetisch eine besondere Konstellation. Mutationen, die diese Störungen verursachen, können nämlich sowohl in den Genen des Zellkerns, als auch in den eigenen Genen der Mitochondrien, der mitochondrialen DNA, vorkommen. Diese Störungen beeinträchtigen eine Vielzahl von Organsystemen und meist sind die Organe am stärksten betroffen, in denen besonders viel Energie bereitgestellt werden muss.

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

Das standardisierte Vorgehen bei Verdacht auf das Vorliegen einer mitochondrialen Erkrankung beinhaltet: Körperliche Untersuchung und neurologischen Status, Basisdiagnostik der Körperflüssigkeiten, Belastungstests, sowie u. U. die Bestimmung der organischen Säuren im Urin und der Aminosäuren im Blut. Ein wichtiges Leitsymptom der Mitochondriopathien ist die Erhöhung des Laktats (Milchsäure). Eine Beurteilung des Laktatspiegels in Blut (Serum) und Nervenwasser (Liquor) gehört daher zur Basisdiagnostik. Je nach Befund müssen weitere Untersuchungen am betroffenen Gewebe, Organ, oder Organsystem erfolgen. Dazu gehören neben bildgebenden Verfahren insbesondere Kernspintomographie des Kopfes und Herzultraschall, EKG, EEG (Hirnstrommessung), Elektroneurographie (mit Messung der Nervenleitgeschwindigkeit) und Elektromyographie (Messung elektrischer Aktivität im Muskel), sowie Hörtests. Manchmal ist auch eine Ergometrie sinnvoll (standardisierter körperlicher Belastungstest mit Laktatmessung).

Erhärten diese Untersuchungen den Verdacht auf das Vorliegen einer Mitochondriopathie, muss in vielen Fällen betroffenes Gewebe, meist aus einer Muskelbiopsie untersucht werden (d. h. es ist die Entnahme eines erbsengroßen Muskelstückes unter lokaler Betäubung bzw. bei Kindern unter Narkose notwendig), um die Diagnose zu sichern.

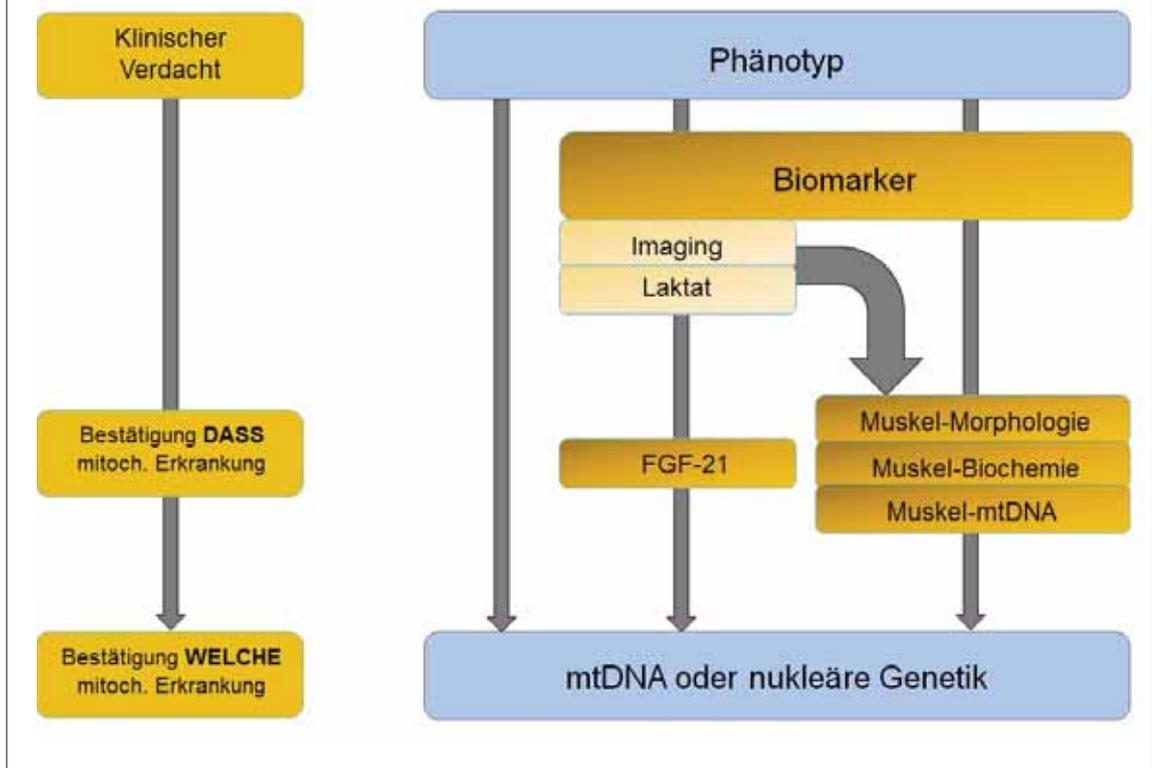
Da sich Mitochondriopathien nicht generell in jedem Gewebe nachweisen lassen, ist die Wahl des passenden Untersuchungsmaterials von entscheidender Bedeutung. Leider kann nur für manche mitochondrialen Erkrankungen Blut als leicht zugängliches Material verwendet werden. Dies ist z.B. der Fall für den genetischen Nachweis von MELAS, LHON und anderen sich vorwiegend neurologisch manifestierenden Erkrankungen, oder für den enzymatischen Nachweis bei einigen Störungen des Fettsäureabbaus. Häufig sind jedoch Untersuchungen im Skelettmuskel erforderlich, so dass eine Muskelbiopsie notwendig wird. Um mit diesem Gewebe alle diagnostischen Möglichkeiten ausschöpfen zu können, müssen beim Umgang mit der Muskelprobe besondere Bedingungen eingehalten werden und mehrere unterschiedliche Untersuchungen zum Einsatz kommen.

Die Sicherung der Diagnose ruht auf drei unabhängigen Säulen:

1. Licht- und ev. Elektronenmikroskopie,
2. Messungen von enzymatischen Aktivitäten der Atmungskettenbestandteile bzw. anderen Stoffwechselwege der Mitochondrien
3. genetische Untersuchungen.

Charakteristisch in der Mikroskopie ist der Nachweis sogenannter Ragged-Red-Fasern in der Gomori-Trichromfärbung (siehe Abb.) die abnorme Mitochondrien anzeigen. Da diese und weitere enzymhistochemische Färbungen unfixiertes Muskelgewebe erfordern, sollte eine Muskelbiopsie nur in einem entsprechend ausgestatteten Zentrum erfolgen. Damit wird zusätzlich die Möglichkeit enzymologischer Untersuchungen eröffnet, deren Ergebnisse zum einen die Diagnose sichern können und zum anderen

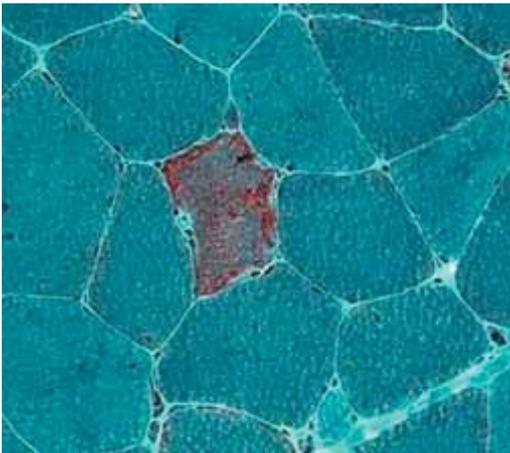
Diagnostisches Vorgehen bei mitochondrialen Erkrankungen



entscheidende Hinweise für die weiteren genetischen Untersuchungen geben. Beispielsweise kann die Aktivitätsminderung des Komplexes IV der Atmungskette durch mitochondriale Gendefekte oder durch Mutationen nukleärer Gene wie SURF1 bzw. SCO2 verursacht werden. Ist der betroffene Patient sehr jung und hat er zudem eine schwere Herzmuskelerkrankung ist es sinnvoll, gezielt das SCO2 Gen zu untersuchen. Häufig ist der Weg aber nicht so direkt (s.u.). Da gegenwärtig bei weitem nicht alle Gendefekte bekannt sind, die einen bestimmten Enzymdefekt verursachen können, liefert in diesen Situationen der enzymologische Nachweis einer Störung in Verbindung mit einem entsprechenden histologischen Befund die Bestätigung der Verdachtsdiagnose.

Eltern kleiner Kinder wollen verständlicherweise den Eingriff einer Muskelbiopsie vermeiden. Da sich aber gezeigt hat, dass die Besonderheiten der mitochondrialen Erkrankungen in vielen Fällen keine ebenso sichere Alternative zur Diagnose eröffnen (Untersuchungen im Blut oder mittels Hautbiopsien, bzw. mittels Nadelbiopsien des Muskels), ist die offene Muskelbiopsie noch das Vorgehen der Wahl. Möglicherweise können zukünftig Laboruntersuchungen aus Blut mehr Informationen liefern, erste Ergebnisse zu dem Biomarker FGF21 lassen dies erhoffen.

In jüngster Vergangenheit gab es wichtige Fortschritte im Hinblick auf eine Optimierung der diagnostischen Strategie und der zum Einsatz kommenden Untersuchungsverfahren. Trotz optimaler diagnostischer Pfade ist es oft noch so, dass eine gezielte Auswahl eines Kandidatengenes sehr schwierig bzw. unmöglich ist. Dies liegt an der großen Anzahl der inzwischen bekannten Gene, bei denen Mutationen zu Mitochondriopa-



Histologische Untersuchung einer Muskelbiopsie mittels Gomori-Trichrom-Färbung: Ragged-Red-Faser in der Mitte der Abbildung.

thien führen (> 250). Hinzu kommt jedoch noch eine unbekannte aber sicher sehr große Anzahl von Genen, die wir noch nicht als Krankheitsgene für Mitochondriopathien kennen.

Erfreulicherweise haben sich in den letzten Jahren die Möglichkeiten der genetischen Diagnostik erheblich verbessert. Durch neue Methoden, bei denen ein Großteil des gesamten Erbgutes analysiert wird (z.B. Exom-Screen) ist in den nächsten Jahren damit zu rechnen, dass bei vielen mitochondrialen Erkrankungen der genetische Defekt diagnostiziert und verstanden wird. Inzwischen werden sogenannte Panels entwickelt, mit denen bis zu 170 mitochondriale Gene untersucht werden können.

Um beim Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung zu einer abschließenden Beurteilung zu kommen bedarf es häufig der Beteiligung verschiedener medizinischer Fachrichtungen (Pädiatrie, Neurologie, Innere Medizin, Pathologie, Humangenetik, Labormedizin) und abschließend der zusammenfassenden Beurteilung aller dabei erhobenen Befunde.

5 Übersicht zu den Therapiemöglichkeiten

Prof. Dr. Marcus Deschauer, Halle/Saale
Prof. Dr. Peter Freisinger, Reutlingen
Prof. Dr. Wolfgang Sperl, Salzburg

Eine Heilung mitochondrialer Myopathien ist nicht möglich und auch derzeit noch nicht absehbar. Selbst wenn der Gendefekt bekannt ist, kann er nicht behoben werden. Forschungen mit dem Fernziel einer Gentherapie werden derzeit unternommen. 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 kaum bewiesen werden. Bei seltenen Fällen mit ausgeprägtem erblich bedingtem Coenzym Q-Mangel wurden aber deutliche Verbesserungen beobachtet. Auch bei einer bestimmten Fettstoffwechselstörung (multipler Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel) ist eine Coenzym Q-Gabe zu empfehlen. Bei dieser Erkrankung und wenigen anderen (z.B. ACAD9-Defekt) ist auch die Gabe von Vitamin B2 wirksam. Da nennenswerte Nebenwirkungen durch Vitamine und Co-Faktoren nicht zu befürchten sind, ist ein Therapieversuch auch bei anderen Mitochondriopathien gerechtfertigt, auch wenn eine Wirksamkeit nicht bewiesen ist. Eine Studie mit Idebenone bei der Leber'sches Optikusneuropathie konnte zwar keine Wirksamkeit im Allgemeinen zeigen, in der Untergruppe der Patienten mit bevorzugtem Befall eines Auges kam es aber zu einer besseren Erholung der Sehschärfe.

Patienten, meistens Kinder, mit einem PDHC Mangel (E1 a Untereinheit) profitieren von einer ketogenen Diät, da der defekte Pyruvatdehydrogenasekomplex umgangen werden kann. Auch bei Kindern mit Mitochondriopathien und Anfallsleiden kann eine ketogene Diät u.U. eine Therapieoption darstellen. Manche der PDHC Defekte sind auch noch durch Vitamin B1 (Thiamin) beeinflussbar. Weitere sehr seltene kofaktorabhängige Defekte sind in jüngster Zeit beschrieben worden, hier ist eine gezielte Substitution des betroffenen Kofaktors (z.B. Thiamin, Liponsäure, NAD) indiziert. Bei Störungen des Fettsäureabbaus sollte eine kohlenhydratreiche Ernährung bevorzugt werden, bzw. je nach Enzymdefekt eine Diät mit mittelkettigen Fettsäuren einge-

halten werden. Besteht ein Carnitin-Mangel, so kann dieses ersetzt werden. Starke körperliche Aktivitäten und Fasten sollten vermieden werden. Sollte es zu einer Attacke mit Muskelzerfall (Rhabdomyolyse) kommen, die sich durch dunkelbraunen Urin und heftige Muskelschmerzen zeigen kann, muss sofort ein Arzt konsultiert werden. Es muss reichlich Flüssigkeit zugeführt werden, um die Niere zu spülen, in der sich das Abbauprodukt „Myoglobin“ ablagern kann. In besonders schweren Fällen kann auch eine Dialyse (Blutwäsche) erforderlich sein. Bei den Mitochondriopathien in allen Altersstufen kommen unterstützenden Maßnahmen eine große Bedeutung zu. Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen ist die rechtzeitige Anlage eines Herzschrittmachers wichtig. Ein Hängen der Lider (Ptose) kann vom Augenarzt operativ korrigiert werden, wenn die Muskeln, die für den Augenschluss verantwortlich sind, kräftig sind. Hörstörungen können durch ein Hörgerät gebessert werden, in Einzelfällen kann auch ein Cochlea-Implantat indiziert sein. Bei schwerer Myopathie kann einer nächtlichen Hypoventilation (Minderatmung) durch eine nicht-invasive häusliche Maskenbeatmung entgegengewirkt werden. Schluckstörungen können durch logopädische Behandlung häufig deutlich gebessert werden. Auch bei Sprechstörungen kann eine logopädische Therapie helfen. Patienten mit Mitochondrien-Erkrankungen können auf bestimmte Medikamente empfindlicher reagieren. Bei der medikamentösen Behandlung epileptischer Anfälle sollte auf Valproat und Barbiturate verzichtet werden, da dieses die Mitochondrienfunktion beeinträchtigen kann. Die Behandlung eines Diabetes mellitus erfolgt nach allgemeinen Richtlinien, auf Metformin sollte aber verzichtet werden. Wenn eine Antibiotika-Therapie erforderlich ist, sollten einige Wirkstoffe vermieden werden: Linezolid, Aminoglykoside, Chloramphenicol und Tetracykline. Auch manche Narkosemittel sollten bei Mitochondriopathien vermieden werden (Details dazu im Abschnitt „Anästhesie bei mitochondrialen Erkrankungen“). Möglicherweise haben auch Statine (Cholesterin-Senker) und das Schmerz-/Fieber-Medikament Paracetamol einen negativen Einfluss auf die Mitochondrien.

Bei Patienten mit Defekten der Atmungskette wurde gezeigt, dass leichtes körperliches Ausdauertraining die Belastungsschwäche verbessern kann. Regelmäßige Krankengymnastik und physikalische Therapie sind wichtig für die Erhaltung der Beweglichkeit und zur Schmerzlinderung. Insbesondere bei Störungen der Handfunktion ist die Ergotherapie von großer Bedeutung.

6 Mitochondriale Erkrankungen und Schmerz

Dipl.-Psych. Carsten Gamroth, Lübeck

Auf den zahlreichen durch die Mito-Diagnosegruppe organisierten Patiententreffen schildern Betroffene immer wieder ihre enorme Belastung durch chronische Schmerzen.

Dieser Aspekt wurde in Amerika bereits seit Jahren intensiv diskutiert, hatte sich in Deutschland aber lange der Wahrnehmung der Diagnostiker entzogen. Nunmehr zeigen auch die über das Mito-Register erhobenen Daten eindeutig: Chronische Schmerzen gehören für Menschen mit Mitochondriopathien ausgesprochen häufig zu den Symptomen mit größtem Leidensdruck. Wir können mittlerweile davon ausgehen, dass chronische Schmerzen (Muskelschmerz und/oder migräneähnlicher Kopfschmerz) neben der Muskelschwäche, der Belastungsintoleranz und Schluckstörungen ein Leitsymptom für mitochondriale Erkrankungen sind. Eigentlich ist dies nicht sehr überraschend, wenn man bedenkt, dass bereits leichte bis mittelschwere körperliche Belastung bei Erkrankten dermaßen starke Beschwerden hervorruft, die ein Gesunder vermutlich erst nach massiver körperlicher Überforderung erleben würde.

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzstörungen legen nahe, dass insbesondere für mitochondrial Erkrankte das sogenannte Schmerzgedächtnis aktiviert wird. Dabei werden nicht nur die schmerzverarbeitenden Zentren im Gehirn angesprochen, sondern auch Strukturen in der Muskelzelle selbst verändern sich ebenso charakteristisch wie die Konzentration der biochemischen Botenstoffe in den Zellen (z.B. Endorphin oder Serotonin).

In der Folge von Schmerz, Muskelschwäche und Erschöpfung kommt es zum weiteren Verlust von Muskelzellen (primär durch muskeldystrophe Prozesse – sekundär durch krankheitsbedingte Inaktivität) und zu ungünstigen Veränderungen in der Durchblutung der Muskulatur. Jetzt befindet sich der Betroffene im typischen Teufelskreis einer chronischen Schmerzerkrankung.

Leider werden diese Schmerzen von vielen behandelnden Ärzten nicht ausreichend beachtet. Die Aussage, dass Mitochondriopathien unheilbar sind, hat zu oft zur Folge, dass sämtliche Therapiemög-

lichkeiten von vornherein verworfen werden. Schmerzen lassen sich aber durch die Kombination verschiedener Therapieansätze in ihrer Qualität günstig beeinflussen.

Die medikamentöse Schmerztherapie ist für Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen mit vielen Einschränkungen und Risiken versehen (siehe auch das Kapitel über Anästhesie/Narkosen). Daher sollten Betroffene unbedingt einen Facharzt für spezielle Schmerztherapie oder eine interdisziplinäre Schmerzambulanz aufsuchen. Schmerztherapeutische Praxen und insbesondere Schmerzambulanzen arbeiten eng mit speziell ausgebildeten Psychotherapeuten und Physiotherapeuten zusammen. Es ist erwiesen, dass eine sogenannte multimodale Schmerztherapie (= Kombination von ärztlichen und nichtärztlichen Therapiebausteinen) den größten und langfristigen Erfolg bei chronischen Schmerzen hat!

Für die Betroffenen, bei denen der Schmerz ein führendes Symptom der mitochondrialen Erkrankung ist, dürfte folgende Information bedeutsam sein: Seit Januar 2009 wurde im „Internationalen statistischen Manual der Krankheiten und verwandter Gesundheitsstörungen“ (ICD-10) eine neue Diagnoseziffer vereinbart, die Muskelkranken mit chronischen Schmerzen gegeben werden kann. Sprechen Sie Ihren Arzt darauf an, dass es mit der Ziffer F45.41 (Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren) eine Diagnose gibt, die Schmerzpatienten von dem Verdacht befreit, dass der Schmerz eine psychische Grunderkrankung sei. Vielmehr wird sichergestellt, dass der Schmerz eindeutig eine organische Ursache hat, die aber im späteren Verlauf auch psychische Folgen nach sich zieht. Diese Diagnose wird erfreulicherweise zunehmend häufig durch die zuständigen Landesämter für soziale Dienste bei der Feststellung des Grades der Behinderung (GdB) als eigenständige Krankheitsentität gewertet. Nichts desto trotz werden Schmerzsignale auf komplexem Wege durch den Körper geleitet um schließlich zentral im Gehirn verarbeitet zu werden. Dadurch gibt es ungeahnte Einflussmöglichkeiten auf die Qualität (Intensität und Dauer) der Schmerzen. Hierzu empfehlen wir die Informationen der Schmerzgesellschaften in Deutschland zu verfolgen (www.dgss.org / www.dgpsf.de). Dort finden Sie auch ein Verzeichnis von qualifizierten Schmerztherapeuten.

7 Mitochondriale Erkrankungen und Psychotherapie

Dipl.-Psych. Carsten Gamroth, Lübeck

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

Spätestens mit der Diagnosestellung wird den Betroffenen bewusst, dass es keine Heilung im engen Sinne gibt und die Krankheit in der Regel progredient verläuft – d.h. die Symptome werden im weiteren Verlauf an Schwere und Umfang zunehmen. Dies zu realisieren und sich an diese Veränderungen zu gewöhnen bedeutet für die Erkrankten aber auch für das gesamte soziale Umfeld an Familie und Freunden eine enorme Anpassungsleistung. Mediziner und Psychotherapeuten stellen in solchen Fällen häufig die Diagnose einer Anpassungsstörung.

Im Allgemeinen gilt eine solche Gesundheitsstörung, die zumeist durch einen hohen Grad an Depressivität charakterisiert ist, als vollkommen verständlich bei Menschen, die an einer chronischen und noch dazu unheilbaren Krankheit erkrankt sind. Unverständlich ist dann, dass es noch nicht zum medizinischen Standard gehört, Betroffenen bereits bei der Diagnosestellung entsprechende Kontakte zu Psychotherapeuten anzuraten oder zu bahnen.

Die Anzahl an Menschen, die aktuell in der Bundesrepublik an Depressionen leiden, schätzt man auf 12-15 Prozent. Untersuchungen an Stichproben von Patienten mit chronischen progredienten Erkrankungen zeigen, dass der Anteil von depressiven Störungen auf bis zu 50 Prozent ansteigt. Das bedeutet, dass vermutlich auch jeder zweite Muskelkranke über die Zeit auch behandlungswürdige Symptome einer Depression aufweist.

Die typischen Symptome einer Depression sind neben der gedrückten, traurigen Stimmung folgende:

- Antriebsminderung oder frühe Ermüdbarkeit
- Verlust von Interesse oder Freude an Aktivitäten, die vormals angenehm erlebt wurden
- Konzentrationsstörungen
- Unschlüssigkeit
- Schlafstörungen
- Verlust von Selbstwertgefühl
- Beschäftigung mit dem Tod oder Gedanken an Suizid
- Appetitverlust oder gesteigerter Appetit
- Neigung zum Grübeln

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

Man kann demnach die Empfehlung aussprechen, dass sich jeder Betroffene, der Unterstützung bei der Krankheitsverarbeitung wünscht, direkt bei einem niedergelassenen Psychotherapeuten um eine Behandlung bemühen sollte. Dies gilt auch ganz besonders für Eltern erkrankter Kinder. Es gilt die Ressourcen zur Bewältigung des Alltagslebens und die allgemeine Lebensqualität zu erhöhen.

Psychotherapie ist eine Behandlungsform, die jede Krankenkasse erstatten muss (gilt für Verhaltenstherapie oder tiefenpsychologisch-analytische Verfahren). Der Psychotherapeut stellt selber die Behandlungsnotwendigkeit fest und beantragt in Kooperation mit dem Hausarzt die Übernahme der Behandlungskosten. Informationen über zugelassene Psychotherapeuten finden Sie in Ihrem regionalen Telefonbuch, bei lokalen Psychotherapeutenvereinigungen oder bei den Psychotherapeutenkammern (www.bptk.de) und Ärztekammern der Länder (www.bundesaerztekammer.de). Sprechen Sie auch ruhig Ihre Ansprechpartner der DGM an. Sie werden sicherlich ebenfalls bei der Suche nach einem geeigneten Therapeuten behilflich sein.

8 Augenbeteiligung bei mitochondrialen Erkrankungen

Dr. 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, Abb.1), 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 bestimmte 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 Austrocknungserscheinungen der Hornhaut, die sich mit Brennen, Sandkorngefühl, Rötung und v.a. zeitweisem Verschwommensehen äußern. Aufgrund der Veränderungen des Tränenfilms werden diese Probleme mit zunehmendem Lebensalter stärker. Pupille und Linse sind in der Regel nicht von der Erkrankung betroffen.

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 ausgeglichen 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.

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



Abb. 3: Rote Augen und Hornhautveränderungen durch Austrocknungserscheinungen

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 Elektretinogramm (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 Patienten 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.

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 ist das klassische Beispiel für eine mitochondriale Sehnervkrankung, 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 Anwendung von Tränenersatzmitteln (künstliche Tränen) anzuraten. Die Häufigkeit richtet sich nach dem Ausmaß der Beschwerden und des Krankheitsbildes. Wässrige Tropfen sind gelartigen Präparaten vorzuziehen, da sie sich besser auf der Augenoberfläche verteilen. Bei unvollständigem Lidschluss, besonders nachts, kommen Augengele und -salben, manchmal auch Uhrglasverbände oder Verbandskontaktlinsen zum Einsatz. Tränenersatzmittel werden von den gesetzlichen Krankenkassen bei unvollständigem Lidschluss (Lagophthalmus) übernommen.

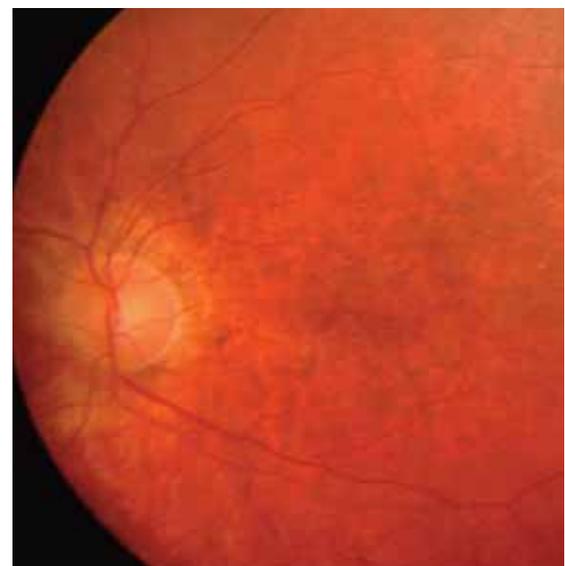


Abb. 4: Typische Netzhautveränderungen bei CPEO



Abb. 5: Ptosisbügel an der Brille

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

9 Diagnostik und Therapie von Schluckstörungen

Prof. Dr. Marcus Deschauer, Halle/Saale
Sandra Sittinger, Halle/Saale

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 heraus transportiert 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 Video-Endoskopie 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 Erkrankungen derzeit nicht möglich ist, spielen aktive Bewegungsübungen mit mehrfachen Wiederholungen eine untergeordnete Rolle (restituierende Therapieverfahren zur Wiederherstellung der Muskelfunk-

tionen). 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. 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 werden 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 werden 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. Nach dem 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 werden 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 Schluckerleichterungen. 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 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).

10 Herzbeteiligungen bei mitochondrialen Erkrankungen

Prof. Dr. 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, 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.
- 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).

- 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 „dilata-tive 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).

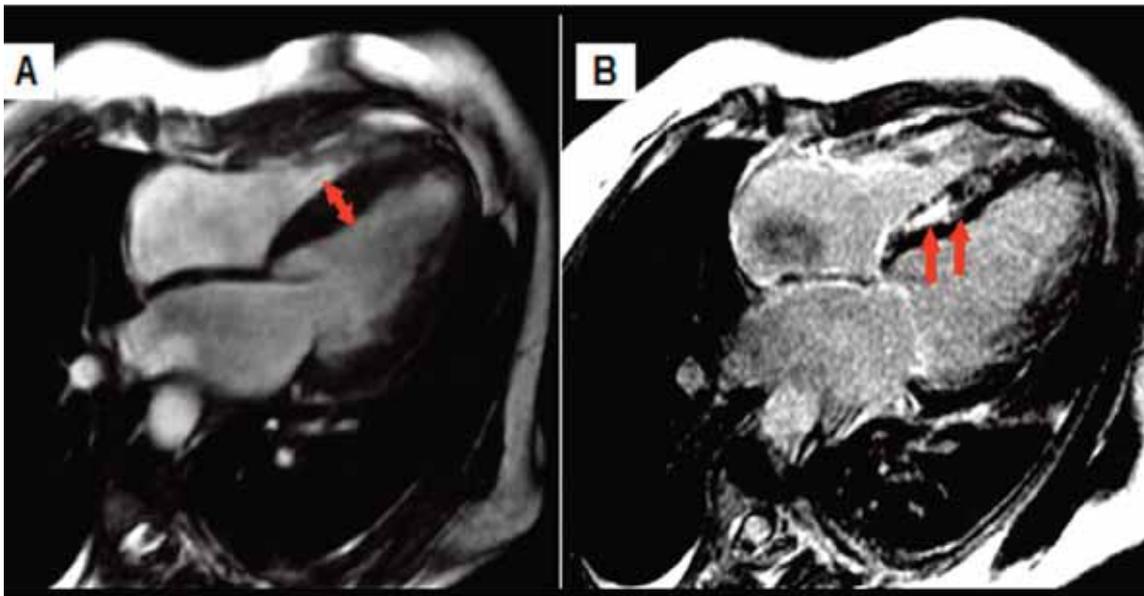
Wie äußert sich eine Herzbeteiligung?

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, Herzrasen, Herzklopfen, Herzstolpern, wiederholtes Schwindelgefühl (auch in Ruhe auftretend) sowie dicke und schwere Beine (v.a. abends). Da jedoch diese Symptome fehlen können, sollten regelmäßige Herzuntersuchungen unabhängig davon durchgeführt werden.

Welche Diagnostik ist erforderlich?

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

Mit der Echokardiographie kann die 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



Herz-MRT-Aufnahmen einer Patientin mit MELAS: In der Abb. A ist eine cine-Aufnahme zu sehen, die zur Beurteilung der Herzgröße, Herzwanddicke und Herzfunktion dient. Der rote Doppelpfeil markiert die Scheidewand der Herzkammern, die deutlich verdickt ist. In Abb. B ist eine Kontrast-Aufnahme in der gleichen Ebene zu erkennen. Im Bereich der verdickten Herzmuskelscheidewand ist eine helle Kontrastmittel-Anreicherung (rote Pfeile) zu sehen. Derartige Kontrastmittel-Anreicherungen sprechen für narbige Veränderungen im Herzmuskel und können Ursprungszentren für gefährliche Herzrhythmusstörungen darstellen. Mit einer reinen Ultraschalluntersuchung des Herzens sind solche Narbenareale nicht erkennbar.

Magnetresonanztomographie“ (Herz-MRT) etabliert: Mit diesem Verfahren können feinste Veränderungen in der Struktur bzw. der Funktion des Herzens sehr genau erfasst werden (siehe Abbildung). 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 mitochon-

drialen Erkrankung mit relativ häufiger Herzbeteiligung handeln (z.B. MELAS, KSS oder CPEO), so sollten Verlaufsuntersuchungen in jährlichen Abständen erfolgen.

Welche Therapie-möglichkeiten 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 bzw. dokumentierten Herzrhythmusstörungen, die von den Herzkammern ausgehen, muss die Notwendigkeit für den operativen Einsatz eines Defibrillators (ICD, internal cardioverter-defibrillator) evaluiert werden.

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 Kennt-

nissen 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
Department für Kardiologie und Angiologie
Klinik für Kardiologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1,
Gebäude A1
48149 Münster
ali.yilmaz@ukmuenster.de

11 Physiotherapie und Rehabilitation bei mitochondrialen Myopathien

Dr. Carsten Schröter, Bad Sooden-Allendorf

Durch die verminderte Kapazität der Zellatmung ist die Belastbarkeit bei 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 Kapazität der Zellatmung 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 Laktat-Anstieg im Blut 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 Beinmuskulatur, 17 eine Verbesserung der allgemeinen körperlichen Ausdauer. Die maximale Sauerstoffaufnahme besserte sich um 26 Prozent bei der Patientengruppe, bei der gesunden Kontrollgruppe signifikant geringer mit 17 Prozent. Die CK-Werte im Blut 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 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
- Blutwerte: 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 waren das zwischen 60 und 70 Prozent.

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 versiert 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. Auch die weitere Versorgung zuhause kann ein wichtiges Thema sein. 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. In allen anderen Fällen übernimmt im Allgemeinen die Krankenkasse Rehabilitationsmaßnahmen.

12 Anästhesie bei mitochondrialen Erkrankungen

*PD Dr. Werner Klingler, Ulm-Günzburg
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 regelmäßig 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 seltenen 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. Allgemeinanästhesien wurden sowohl mit Propofol (intravenöse Anästhesie) als auch mit volatilen Anästhetika (Narkosegase) komplikationslos durchgeführt. Nach dem Erwachen aus der Narkose ist es bei Patienten mit Mitochondriopathien außerordentlich wichtig, dass Atemübungen durchgeführt werden um die Lungenfunktion aufrecht zu erhalten und der Gefahr einer Lungenentzündung vorzubeugen.

BESONDERHEITEN DER NARKOSEFÜHRUNG BEI MITOCHONDRIOPATHIEN

Eingeschränkte Muskelkraft

Im Rahmen von Operationen und Narkosen kann es zur vorübergehenden Verschlechterung der Muskelkraft kommen. Durch die verminderte Muskelkraft und den gedämpften Atemantrieb kann es zur Entwicklung einer Minderbelüftung der Lungen kommen und die Gefahr einer Lungenentzündung entstehen. Sollten Medikamente zur Regulation der Muskelspannung unbedingt nötig sein, werden bei Patienten mit mitochondrialen Myopathien nur die sogenannten nicht-depolarisierenden Muskelrelaxanzien eingesetzt. 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 von lebensbedrohlichen Elektrolytstörungen. Allerdings verzögern nicht nur Muskelrelaxanzien die Erholung der Muskelkraft, sondern auch Beruhigungsmittel und Kortikoide.

Nährstoffe, Elektrolyte und Wärmehaushalt

Patienten mit mitochondrialen Myopathien sind besonders empfindlich gegenüber Störungen des Zuckerstoffwechsels, der Elektrolyte und des Wärmehaushalts. Die vorbestehend eingeschränkte mitochondriale Funktion kann weiter verschlechtert werden und den zellulären Energiemangel verschärfen. Bei mitochondrialen Myopathien kann die sogenannte autonome Regulation z.B. der Temperatur gestört sein. Zittern nach Operationen (sogenanntes „shivering“) führt nicht nur zu einem erhöhten muskulären Energieverbrauch, sondern kann auch direkt den Muskel schädigen. Die bei Operationen häufig verwendeten Infusionslösungen enthalten zum Teil Laktat als Puffer. Es existieren Fallbeschreibungen von Patienten mit Mitochondriopathien, bei welchen solche Lösungen nicht zu erhöhten Laktatwerten im Blut 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 mitochondrialen Erkrankungen auf einer Intensivstation nachbetreut. Die Patienten werden meist wach vom Operationsaal 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 Fettsäure-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 eingesetzt.

Herzrhythmusstörungen

Bei der anästhesiologischen Voruntersuchung wird die Herzfunktion evaluiert, denn es geht bei den mitochondrialen Erkrankungen 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 Dantrolene (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:

PD Dr. Werner Klingler
Neuroanästhesie
Neurochirurgische Universitätsklinik
Ulm-Günzburg
Ludwig-Heilmeyer-Straße 2,
89312 Günzburg
Telefon +49-8221-96 21 64
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 +49-731-500-2 32 51
frank.lehmann-horn@uni-ulm.de



13 Fehldiagnosen

Prof. Dr. Thomas Klopstock, München

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

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

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

Es kommt nicht selten vor, dass eine depressive oder psychosomatische Erkrankung wegen Symptomen wie Erschöpfung fälschlicherweise als mitochondriale Erkrankung eingeordnet wird.

Neben den Kosten, die im Allgemeinen vom Patienten selbst getragen werden müssen, führt dies auch dazu, dass eine eigentlich wirksame antidepressive Therapie oder Psychotherapie unterbleibt.

14 Das Deutsche Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen (mitoNET)

Prof. Dr. Thomas Klopstock, München

Das mitoNET wird seit Februar 2009 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.

Horizontales klinisches Netzwerk, mitoREGISTER und Biobanken

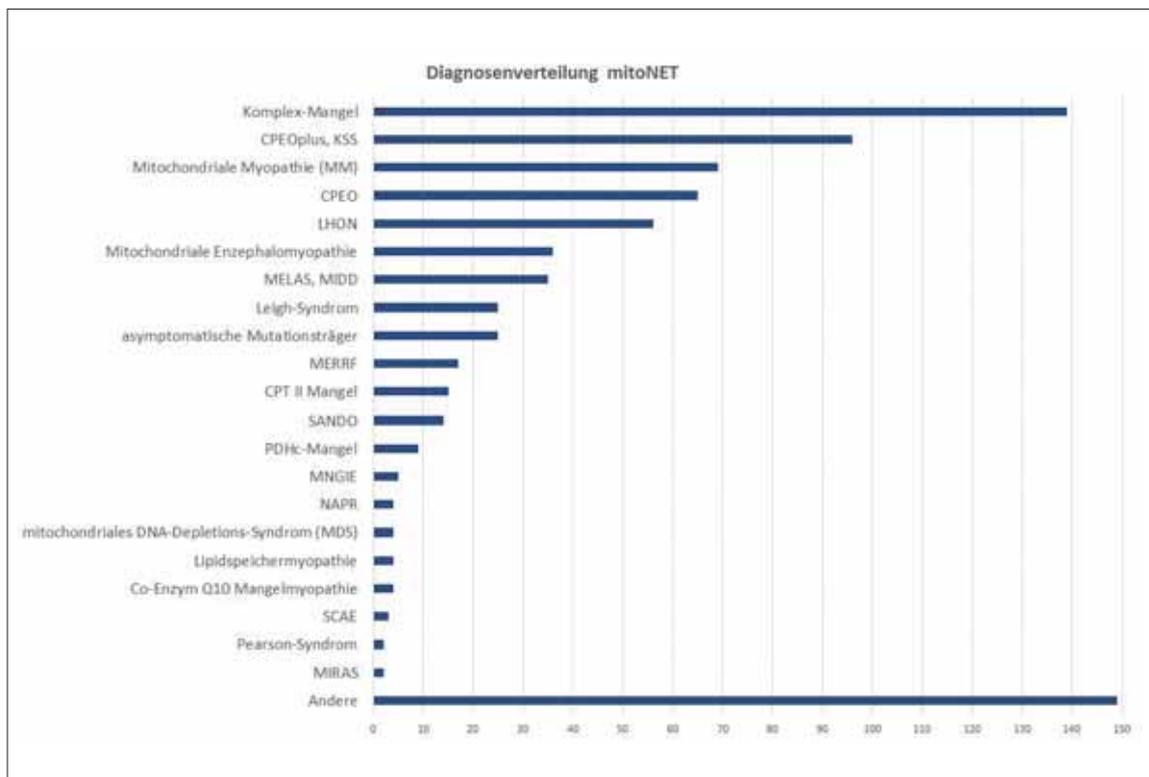
Eine zentrale und entscheidende Rolle für das Verbundprojekt spielt das horizontale klinische Netzwerk. Derzeit sind sieben neurologische sowie acht pädiatrische Kliniken mit besonderer Expertise in mitochondrialer Medizin dem Netzwerk angeschlossen. Sie sind zuständig für die Rekrutierung und Betreuung 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 klinische Untersuchungsbefunde und Angaben zur Lebensqualität erfasst. Der Arzt erhebt zusätzlich auch andere wichtige Informationen wie z.B. eine ausführliche Krankengeschichte, Familienanamnese sowie Ergebnisse von bildgebenden, Labor- oder anderen Untersuchungen. Bei jedem Besuch findet - die Einwilligung des Patienten vorausgesetzt - eine 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. 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 Entwicklung der Patienteneinschlüsse sowie der häufigsten Diagnosen im mitoNET zeigen Abbildung 1 und 2. Mit Stand September 2013 liegen im Register Daten von mehr als 750 Patienten mit gesicherter mitochondrialer Erkrankung oder



hochgradigem Verdacht sowie mehr als 250 Datensätze mit Verlaufsdaten vor. In mitoSAMPLE sind bereits 869 Patientenproben sowie 236 Kontrollproben gespeichert, über mitoCELL sind ca. 100 Zellkulturen verfügbar.

mitoNET-Forschungsprojekte

Auf wissenschaftlicher Ebene werden im Rahmen von mitoNET zurzeit fünf Teilprojekte vom BMBF gefördert.

Vier von diesen Forschungsprojekten zielen auf eine Verbesserung der diagnostischen Mittel durch Etablierung neuer Methoden, ein Teilprojekt beschäftigt 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, 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 er-

geben, 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. Boriana Büchner
 (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
Telefon ab Juni 2014 +49 (0) 89-4400-5-7421
 +49 (0) 89-5160-7421

Fax ab Juni 2014 +49 (0) 89-4400-5-7402
 Fax +49 (0) 89-5160-7402
 boriana.buechner@med.uni-muenchen.de
 www.baur-institut.de
 www.mitoNET.org

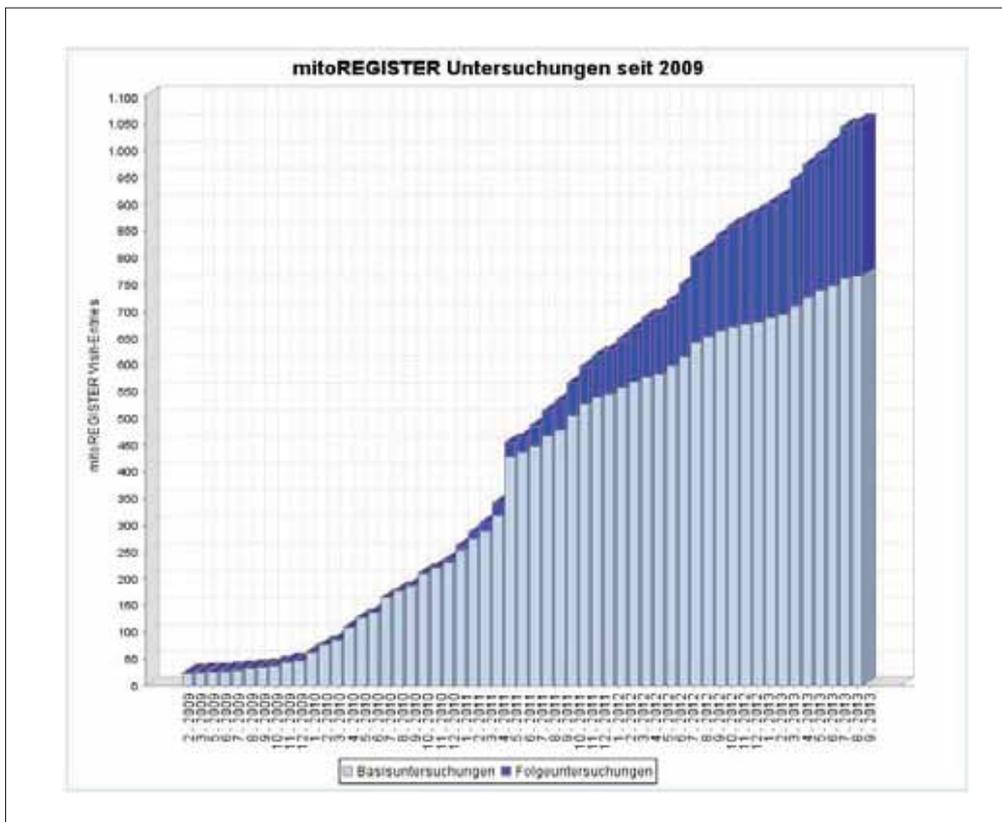
In der DGM Broschüre **Deutsches Netzwerk für mitochondriale Erkrankungen** mitoNET Patientenregister finden Sie die Kontaktdaten des horizontalen klinischen Netzwerks und **der Autoren dieses Handbuchs** aus dem mitoNET.

Bei folgender Klinik haben sich die Rufnummern geändert:

Pädiatrische Abteilungen (Kinder) 

Reutlingen
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Kreiskliniken Reutlingen
 Steinenbergstraße 31
 72764 Reutlingen
 Fax +49-7121-200-4481

Prof. Dr. med. Peter Freisinger
 Telefon +49-7121-200-4051 (Sekretariat)



15 Spendenseite

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 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 sozialrechtlichen 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)

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
Konto-Nr. 777 22 08 · BLZ: 660 205 00
IBAN: DE16660205000007772208 · BIC: BFSWDE33KRL

Mit der Bitte, um Ihre Unterstützung und den besten Grüßen verbleiben wir
Ihre Sprecher der Mito-Diagnosegruppe

Claus-Peter Eisenhardt
Telefon 07133/96 17 50
claus-peter.eisenhardt@dgm.org

Karin Brosius
Telefon 089/3 11 43 48
karin.brosius@dgm.org

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

16 Was tut die DGM für muskelkranke Menschen?

Was tut die DGM für muskelkranke Menschen?
Die DGM ist der älteste und größte Selbsthilfverband 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 ca. 7.800 Mitgliedern ist die DGM kein großer und leider auch kein reicher 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!

Helpen Sie mit Ihrer Spende!

17 Beitrittsformular

Ja, ich will die DGM unterstützen!

Ich spende einen Betrag von _____, - €.

Ich erkläre meinen Beitritt als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

Ich bin Betroffene(r)

Ich bin Angehörige(r)

Ich bin Förderer

Der jährliche Mindestbeitrag beträgt 50,- €.

Körperschaft (Unternehmen, Verein)

Der jährliche Mindestbeitrag beträgt 200,- €.

Zusätzlich zum Mitgliedsbeitrag möchte ich gerne einen Zusatzbeitrag von _____, - € leisten.

Name, Vorname

Geburtsdatum

Straße, Hausnummer

PLZ, Wohnort / Firmensitz

Telefon

E-Mail

Kurzdiagnose (für Beratungszwecke)

Ich bezahle per

Lastschrift *

Überweisung

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

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

"Mut zur Zukunft"

