

Parieto-temporaler Insult?

Swantje Beyer, Peter Krebs^a, Roland Spiegel^b, Walter Waespe^c

^a Spital Uster, Innere Medizin (Chefarzt: Dr. med. M. Spiegel)


^b Genetica AG, Humangenetisches Labor, Zürich

^c Neurologische Praxis, Spital, Zollikerberg

Fallbeispiel

Der 24jährige, kleinwüchsige (162 cm) Patient mit kindlichem Körperbau stellt sich wegen Dysästhesien des linken Armes seit vier Tagen vor. In der persönlichen Anamnese ist eine audiometrische Abklärung wegen Schwerhörigkeit im Vorjahr nennenswert. Zudem fallen eine minimale Schulbildung und wegen intellektueller Schwierigkeiten der Abbruch der Lehre als Feinmechaniker auf. Aktuell arbeitet er als Lagerist. Noxen, insbesondere Drogen, werden verneint. Er gibt keine früheren oder aktuellen Kopfschmerzen an, er unternimmt ausgedehnte Wanderungen um den Zürichsee. Seine ebenfalls kleinwüchsige (145 cm), 53jährige Mutter trägt einen Hörapparat, die einzige, 169 cm grosse Schwester wird als unauffällig geschildert, sie leide wohl an Kopfschmerzen, die jedoch nicht einer Migräne entsprechen.

Klinisch-neurologisch findet sich bei Eintritt eine Hypästhesie, Hypalgesie, Dysmetrie und distal betonte Parese des linken Armes. Im Ver-

lauf der Hospitalisation mit Komplikationen werden auch intermittierende Haltemyoklonien einzelner Finger und der Unterarme beidseits beobachtet. Ein visueller Neglekt nach links bleibt fraglich. Es findet sich keine Ptosis, die Sakkaden sind normal in ihrer Geschwindigkeit und Amplitude. Bei leichter Myopie ist der Nahvisus 1,0 ds, das Stereosehen erfolgt prompt. Eine sichere Retinitis pigmentosa kann nicht nachgewiesen werden, jedoch ist das Kaliber der retinalen Gefässe eher schmal. In der Computertomographie des Schädels zeigen sich zwei Areale mit Hypodensitäten, ein grösseres parieto-temporal rechts, welches als akute Ischämie im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media, sowie ein kleineres im Gyrus temporalis superior links, welches als älterer ischämischer Insult interpretiert wird. Weiterhin erscheint das Kleinhirn deutlich atroph. Die Veränderungen bestätigen sich im Kernspintomogramm (KST, Abb. 1 ); das KS-Angiogramm wie auch die Duplexsonographie sind unauffällig. Das EKG ist unauffällig und die transösophageale Echo-

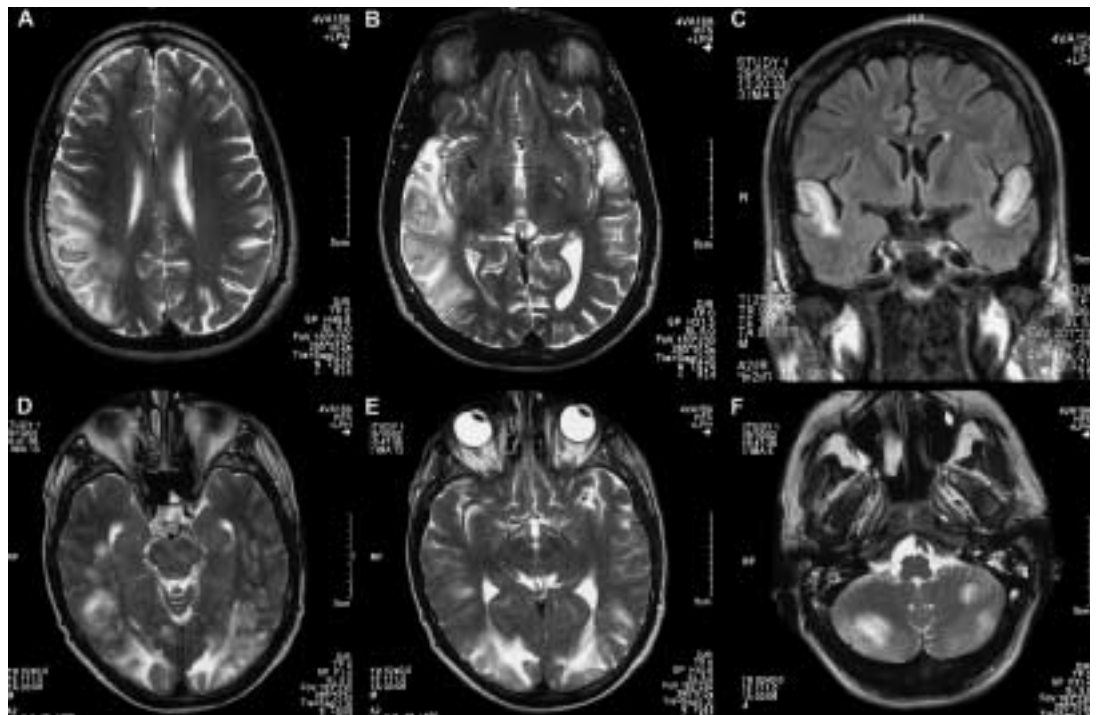


Abbildung 1.

Kernspintomogramme A–C des Patienten mit MELAS und D–F eines 42jährigen Patienten mit einer reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie nach Pneumonie und Nierenversagen mit klinisch akuter Erblindung, Verwirrung bis Somnolenz und Blickdeviation nach links (E). A, B, axiale T₂-gewichtete Bilder; C, koronares T₂-gewichtetes Bild: kortikal und subkortikal ausgedehnte Hyperdensitäten parieto-temporal rechts in etwa dem Versorgungsgebiet der A. cerebri media entsprechend sowie bds. im temporalen Pol. D–F girlandenförmige Hyperdensitäten in T₂-gewichteten axialen Bildern, kortikal und subkortikal gelegen beidseits in der occipitalen und temporalen Hemisphäre sowie auch im Kleinhirn (F) und Hirnstamm (nicht gezeigt).

kardiographie zeigt lediglich eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels bei normaler Auswurfraction.

Verlauf: Der Patient erleidet einen zweimaligen fokalen und sekundär generalisierten Anfall. Er wird adäquat rasch mit Phenytoin aufgesättigt, in der Kontrolle ist jedoch das Gesamtphenytoin im Serum deutlich im toxischen Bereich mit einem Blickrichtungsnystagmus klinisch, Ataxie und intermittierendem Verwirrungszustand. Er klagt nun wiederholt über starke Kopfschmerzen verbunden mit schwallartigem Erbrechen. Wegen einer bilateralen Pneumonie, welche auf eine Aspiration im Rahmen der Krampfanfälle zurückgeführt wird, muss er während einer Woche beatmet werden. In der Blutgasanalyse fallen durchwegs erhöhte Laktatwerte trotz genügender Sauerstoffsättigung auf. Auch muss wegen deutlich erhöhter Blutzuckerwerte vorübergehend Insulin eingesetzt werden. Schliesslich entwickelt der Patient das Bild einer biventrikulären Herzinsuffizienz.

Labor: Die Lumbalpunktion war normal, das Laktat wurde nicht bestimmt. Eine Koagulopathie, eine rheumatische oder spezifische Vasculitis, eine Hyperhomozysteinämie, ein Antiphospholipid-AK-Syndrom, eine Fabry-Anderson-Erkrankung werden ausgeschlossen. Hingegen wird in den Leukozyten die mitochondriale DNS-Punktmutation (Deletion) A3243G mit einer Heteroplasmie (siehe Kommentar) von 20–30% nachgewiesen, welche – zusammen mit der Klinik – die Diagnose einer mitochondrialen

Enzephalopathie, Laktatazidose und «stroke-like»-Episoden (MELAS) erlaubt (Labor Dr. phil. M. Morris, Genf).

Katamnese: Nach rund einem Monat Hospitalisationsdauer kann der Patient in die neurologische Rehabilitation entlassen werden. Es ereignet sich nochmals ein epileptischer Anfall. Die neuropsychologische Beurteilung ergibt mittelschwere bis schwere Minderleistungen. Bis auf eine diskrete Dysdiadochokinese der linken Hand finden sich zwei Monate nach dem Ereignis keine Ausfälle mehr. Die Kraft ist allseits normal mit unauffälliger Muskelatrophie. Die Arbeit als Lagerist kann er wieder zu 30% aufnehmen. Die antiepileptische Abschirmung wird mit Carbamazepin (Tegretol CR®) 200 mg weitergeführt. Das EEG zeigt 3 Monate nach dem akuten Ereignis nur minimale allgemeine, jedoch keine fokalen Veränderungen. Weitere Untersuchungen inklusive KST und klinische Kontrollen werden vom Patienten leider abgelehnt. Die Muskelbiopsie- und Leukozytenuntersuchung der klinisch unauffälligen Schwester des Patienten ergeben ebenfalls die typische Mutation einer MELAS mit einer Heteroplasmie von 20–30%.

Kommentar


Das MELAS (Tab. 1 ) gehört zur immer grösser werdenden Gruppe der mitochondrialen Erkrankungen und ist charakterisiert durch ischämieähnliche Ereignisse, wobei die Patienten

Tabelle 1. Mitochondriopathien bei Mutationen von mtDNS.

Krankheit	Klinik	Gen
Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) Chronische progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO)	Myopathie mit RRFs, Kardiomyopathie, Schwerhörigkeit, Retinitis pigmentosa, Laktatazidose, DM, Liquoreiweissvermehrung u.a.	Unbekannt. Deletionen (Muskelbiopsie, RRFs)
Mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose, «stroke-like»-Episoden (MELAS)	Insultähnliche Veränderungen occipito-parietal mit Hemianopsie, kortikaler Erblindung, Migräne, Retinitis pigmentosa, Schwerhörigkeit, DM, Myopathie, CPEO, Überleitungsstörungen, Anfällen, Kleinwuchs, geistige Retardation, Katarakt, Verkalkungen in Basalganglien	Mindestens 14 verschiedene mtDNS-Mutationen (Punktmutationen, Deletionen) beschrieben, häufigste Genmutation A3243G, tRNS-(Leukin-)Punktmutation. Unterschiedlicher Nachweis der Mutation in Leukozyten, immer in der Muskelbiopsie
Myoklonus-Epilepsie, «ragged red fibers» (MEERF)	Myoklonusepilepsie, andere Anfälle, Schwerhörigkeit, Ataxie, Myopathie mit RRFs, Laktatazidose, Minderbegabung, Lipome	Verschiedene, häufigste Genmutation A8344G, tRNS (Lysin-)Punktmutation
Neuropathie, Ataxie, Retinitis pigmentosa (NARP) Leigh-Syndrom	Neurogene Muskelatrophie, Ataxie, Retinitis pigmentosa, mentale Retardation, schwere Entwicklungsstörung, Laktatazidose	Verschiedene. Häufigste Genmutationen T8993G und T9176C
Leber'sche hereditäre Optikusneuropathie (LHON)	Optikusatrophie mit ausgeprägter Visusverminderung bei jungen Männern mit retinalen Veränderungen, Überleitungsstörungen, selten mit anderen neurologischen Symptomen wie Spastik (bei Müttern selten MS-ähnliche Bilder)	Verschiedene. Häufigste Genmutationen G3460A und G11778A

RRFs: «ragged red fibers», DM: Diabetes mellitus, MS: Multiple Sklerose

sich initial mit heftigen migräneähnlichen Kopfschmerzen präsentieren, epileptischen Anfällen mit neurologischen Ausfällen und häufig Hemiopsien. Während einer Episode ist im EEG oft eine fokale epileptische Aktivität nachweisbar und im KST sind die Veränderungen überwiegend occipito-parieto-temporal lokalisiert. Sie sind nicht unbedingt an ein umschriebenes Gefässterritorium gebunden und können sich über Wochen ausdehnen [1]. Sie können innert Tagen bis Wochen wieder verschwinden. Hinweise auf die Diagnose sind Kleinwüchsigkeit, Schwerhörigkeit, intellektuelle Minderbegabung, proximale Muskelschwäche und Laktaterhöhung im Liquor auch ausserhalb einer akuten Episode. Pathophysiologisch werden zwei Mechanismen angenommen, die sich jedoch nicht notwendigerweise ausschliessen müssen:

- eine primäre Ischämie infolge einer mitochondrialen Angiopathie mit Spasmen und einer Störung der Blut-Hirn-Schranke [2],
- eine primäre metabolische Störung mit Energiemangel sowohl der Gefässmuskelzellen wie auch der Nerven- und Gliazellen mit einer neuralen Überregbarkeit mit weiterem Zusammenbruch des Energiemetabolismus mit Hyperperfusion, vasogenem Ödem, Mikroblutungen und laminären Nekrosen [1].

Mitochondriale Zytopathien sind seltene Systemerkrankungen mit einer vielfältigen Phänomenologie bedingt durch strukturelle und funktionelle Störungen der Mitochondrien. Die Biochemie der Mitochondrien als Hauptenergieproduzenten der Zellen ist komplex. Neben dem Krebszyklus sind sie verantwortlich für die oxidative Phosphorylierung innerhalb der Atmungskette mit ihrem Elektronentransportsystem. Mitochondriopathien mit Störungen der oxidativen Phosphorylierung werden auch OxPhos-Erkrankungen genannt.

Die Komplexität mitochondrialer Erkrankungen ist bedingt durch verschiedene Besonderheiten, einige seien erwähnt [3, 4]:

- Die Mitochondrien haben wohl eine eigene ringförmige Doppelstrang-DNS (mtDNS), die nukleäre DNS (nDNS) kodiert jedoch einen Grossteil der mitochondrialen Bestandteile und Enzymsysteme. Die mtDNS kodiert 13 Polypeptide der Atmungskettenenzyme, 2 ribosomale RNS (rRNS) sowie 22 transfer-RNS (tRNS). Die Mitochondrien stammen zum überwiegenden Teil aus den Oozyten (maternale Transmission).
- Heteroplasmie: Da eine Zelle hundert oder mehr Mitochondrien (Muskelzellen bis zu 10 000) enthält, welche eine Mutation tragen (mutierte Mitochondrien) oder nicht tragen («wild type»-Mitochondrien), kommt es zur Mosaikstruktur (Heteroplasmie) und eine Mutation wird nur dann manifest, wenn der Energiehaushalt kritisch gestört ist (Schwel-

lenwert). Beim MELAS z.B. ist das klinische Vollbild zu sehen, wenn über 85% der Mitochondrien die Punktmutation zeigen; wenn jedoch nur 5-30% der Mitochondrien betroffen sind, kommt es lediglich zu oligosymptomatischen Formen mit lediglich Schwerhörigkeit und Diabetes mellitus. Warum jedoch überhaupt eine akute Episode ausgelöst wird, ist unbekannt. Ein Schub kann jedoch in metabolisch fordernden Situationen wie Infekt oder Operation ausgelöst werden. Migränekopfschmerzen werden bevorzugt beim CADASIL, bei der familiären hemiplegischen Migräne, beim Antiphospholipid-AK-Syndrom und beim MELAS beobachtet. Ein insultähnliches Ereignis bei einem jüngeren Patienten kann die einzige Manifestation der mitochondrialen Störung eines MELAS sein [5]. Mitochondriale Störungen unbekannter Bedeutung werden zunehmend vermutet bei Patienten mit «normaler» Migräne mit Aura. Allerdings werden jene mtDNS-Mutationen, welche mit MELAS, MERRF und LHON assoziiert sind, bei Migräniker mit Aura und/oder Insultereignis nicht gefunden [6].

- Medikamente, welche die Atmungskette hemmen, müssen vermieden werden. Zu ihnen gehören das Antiepileptikum Valproinsäure, welches die Cytochrom-c-Oxidase hemmt und zu einem akuten Leberversagen führen kann, sowie Tetrazykline und Barbiturate [7].
- Mitochondriopathien sind progrediente Erkrankungen, die schubförmig verlaufen können mit unterschiedlichem Manifestationsalter.
- Pathologische Mitochondrien führen zur Aggregation an der Zellmembran; in Muskelzellen werden diese als «ragged red fibers» bezeichnet. Jedoch kann eine Muskelbiopsie normal sein, einerseits weil die Muskelzellen nicht erkrankt sind oder wegen der oben erwähnten Heteroplasmie.
- Wie bei anderen genetisch determinierten neurologischen Erkrankungen (z.B. Ataxien) ist auch bei den Mitochondriopathien zu beobachten, dass Genotyp und Phänotyp sehr unterschiedlich sein können, d.h., derselbe Genotyp führt zu verschiedenen Phänotypen und derselbe Phänotyp hat verschiedene Genmutationen. Zum Beispiel die Punktmutation A3243G kann sowohl zur MELAS wie auch zur CPEO plus führen [8].
- Mitochondriopathien infolge Punktmutationen können in den Leukozyten, andere Genmutationen jedoch nur in der Muskelbiopsie («ragged red fibers», Cytochrom-c-Oxidase-[COX]-negative Fasern) oder im betroffenen Gewebe direkt nachgewiesen werden. Ein Normalbefund der Leukozyten und der Muskelzellen schliesst damit eine Mitochondriopathie nicht aus.

Tabelle 2. Seltene Ursachen von ischämischen Insulten bei Jugendlichen, wobei pathophysiologisch nicht immer eigentliche ischämische Ereignisse dem Krankheitsbild zugrunde liegen.

Zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukoenzephalopathie (CADASIL)
Hereditäre Endotheliopathie mit Retinopathie, Neuropathie und Stroke (HERNS)
Zerebroretinale Vaskulopathie (RRV) mit zerebralen Pseudotumoren
Fabry-Anderson-Krankheit
MELAS
Progerie (Werner-Syndrom)
SICRET-(Susac-)Syndrom mit zerebralen, cochleären und retinalen Insulten
Hyperhomocysteinämie
Moya-Moya-Krankheit
Takayasu-Arteriitis
Bindegewebskrankheiten (fibromuskuläre Dysplasie, Ehlers-Danlos-Syndrom)
Hashimoto-Enzephalopathie
Neuro-Behcet
Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndrom, Sneddon-Syndrom
Kollagenkrankheiten (Neuro-Lupus u.a.)
Koagulopathien
Paradoxe Embolien bei venös-arteriellen kardialen Kurzschlüssen, kongenitalen Herzfehlern, pulmonalen AVMs

Tabelle 3. Differentialdiagnose von occipito-parietalen KST-Veränderungen.

MELAS
Reversible posteriore Leukoenzephalopathie verschiedener Ursachen (Hyperkalzämie, Cyclosporin, Vincristin, Tacrolimus, Erythropoietin, hypertone Krisen, Eklampsie)
Hepatische Porphyrien
Lupus-Enzephalopathie
ZNS-Lymphom (diffuse Variante)
Ischämische Insulte verschiedener Ursache (Embolien), Migräne mit Insult (meistens Hemianopsie)
Sinusvenen/Brückenvenen-Thrombosen (hämorrhagisch)
Andere: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML), HIV-Enzephalopathie, Adrenomyeloneuropathie, Heroin-Chinese-Blowing

Korrespondenz:
Frau med. pract. S. Beyer
Dept. Innere Medizin
Universitätsspital
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
swantje.beyer@usz.ch

Literatur

- 1 Iizuka T, Sakai F, Suzuki N, Hata T, Tsukahara S, Fukuda M, Takiyama Y. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology* 2002;59:816–24.
- 2 Hasegawa H, Matsuoka T, Goto Y, Nonaka I. Strongly Succinate dehydrogenase-reactive blood vessels in muscles from patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Ann Neurol* 1991; 29:601–5.
- 3 Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *NEJM* 1995; 333:638–44.
- 4 DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993;50:1197–208.
- 5 Martínez-Fernández E, Gil-Peralto A, García-Lozano R, Chinchón I, Aquilera I, Fernández-López O, et al. Mitochondrial disease and stroke. *Stroke* 2001;32:2507–10.

An eine Mitochondriopathie muss bei folgenden Symptomkombinationen gedacht werden [7, 8]:

- Chronisch-progrediente externe Ophthalmoplegie (CPEO) mit Ptosis,
- Laktat/Pyruvat-Erhöhung im Serum/Liquor,
- starke Liquoreiweissvermehrung (>1 g/Liter),
- proximale Myopathie, CK-Erhöhung,
- im CT-Hypodensitäten, Verkalkungen in den Basalganglien,
- Schwerhörigkeit,
- Kleinwüchsigkeit, intellektuelle Minderbegabung,
- «stroke-like»-Episoden mit vor allem visuellen Störungen,
- Kardiomyopathien, Überleitungsstörungen,
- endokrine Dysfunktionen (z.B. Diabetes mellitus).

Eine etablierte Therapie der Mitochondriopathien existiert nicht. Verschiedene Substanzen, jedoch ohne überzeugende Wirkung, können gegeben werden wie CoQ, Riboflavin, Carnitin, Idebenon [7]. Energetisch stark belastende Situationen sollten vermieden werden.

Die ebenfalls betroffene Schwester erhält im Falle eines Schwangerschaftswunsches eine genetische Beratung.

Die Ursachenfindung von Insultereignissen bei jungen Patienten kann sehr komplex werden (Tab. 2 ☹). Eingeengt werden differentialdiagnostische Überlegungen durch die Klinik und die Lokalisation der KST-Veränderungen in der occipito-parieto-temporalen Region (Tab. 3 ☹). Eine wichtige Differenzierung von vaskulären Insultereignissen, die sich an definierte arterielle Gefäßterritorien halten, erfolgt gegenüber dem MELAS als einer Mitochondriopathie und der reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie [9]. Insultähnliche Ereignisse – mit jedoch häufig einer anderen zeitlichen Dynamik als territoriale Infarkte – zusammen mit migräneartigen Kopfschmerzen charakterisieren das MELAS. Eine etablierte medikamentöse Therapie von Mitochondriopathien gibt es nicht.

- 6 Ojaimi J, Katsabanis S, Bower S, Quigley A, Byrne E. Mitochondrial DNA in stroke and migraine with aura. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:102–106.
- 7 Fadic R, Johns DR. Clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Seminars in Neurology* 1996;16:11–20.
- 8 Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, Morris AAM, Turnbull DM, Bindoff LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain* 1995;118:339–57.
- 9 Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L Wang A, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *NEJM* 1996;334:494–500.