

## Clinical Pathway – Diagnose Mitochondrialer Erkrankungen

Allgemeine Diagnostik			
Basisdiagnostik	Muskelbiopsie	Molekulargenetische Diagnostik	Allgemeine Zusatzdiagnostik
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Familienanamnese</li> <li>▶ Neurologischer Status, allgemeiner und internistischer Status</li> <li>▶ Routinelabor plus CK, CK-MB, Ruhe-Laktat im Serum, HbA1c</li> <li>▶ Ggf. Laktat unter Belastung (Fahrradbelastungstest)</li> <li>▶ Elektromyografie und Neurografie</li> <li>▶ EEG</li> <li>▶ EKG, transthorakale Echokardiografie</li> <li>▶ Liquordiagnostik</li> <li>▶ MRT/CT des Schädels</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ histologische und enzymhistochemische Analytik (incl. modifizierter Gomori-Trichrom- und COX/SDH-Färbung)</li> <li>▶ biochemische Analytik:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Bestimmung der isolierten Aktivitäten von Komplex I-V, Citratsynthase</li> <li>▶ ggf. Pyruvatdehydrogenase-Komplex</li> <li>▶ ggf. Coenzym-Q10-Konzentration</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ DNA-Analyse zum Nachweis von mtDNA-Mutationen, v.a.</li> <li>▶ mtDNA-Deletionsscreening (bevorzugt aus Muskelgewebe)</li> <li>▶ Untersuchung der häufigen Punktmutationen m.3243A&gt;G, m.8344A&gt;G (bevorzugt aus Blut)</li> </ul> <p><i>bei negativem Ergebnis oder primär:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Komplettssequenzierung des mitochondrialen Genoms (abhängig von der Befundkonstellation)</li> </ul> <p><i>bei V.a. Mutation der nukleären DNA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ NGS mit Gen-Panel Diagnostik bzw. Einzelgen-Sequenzierung nukleärer Gene aus Blut</li> <li>▶ ggf. Mituntersuchung der mtDNA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ kardiologische Untersuchungen (Kardiomyopathie? Reizleitungsstörungen?):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 24-Stunden-EKG</li> <li>▶ Herzultraschall</li> <li>▶ ggf. Kardio-MRT</li> </ul> </li> <li>▶ ophthalmologischer Status mit Fundoskopie (Pigmentepithelveränderungen der Retina? Netzhautdystrophie? Optikusatrophie? Bulbusmotilitätsstörungen?)</li> <li>▶ Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung (Innenohrschwerhörigkeit? Krikopharyngeale Achalasie? Ösophageale Motilitätsstörung?):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Hörtest</li> <li>▶ ggf. Videofluoroskopie bei Dysphagie</li> </ul> </li> <li>▶ endokrinologische Untersuchungen (Diabetes mellitus? Hypothyreose? Hypoparathyreoidismus?)</li> </ul>

Spezifische Diagnostik			
CPEO	○ Erbgang sporadisch	▶ mtDNA-Deletionsscreening aus Muskel-DNA	○ falls multiple Deletionen ▶ nukleäre Gene <i>POLG</i> , <i>C10orf2</i> ( <i>Twinkle</i> ), <i>RRM2B</i> , <i>SLC25A4</i> ( <i>ANT1</i> ), <i>DGUOK</i> , <i>DNA2</i> , <i>MGME1</i> , <i>OPA1</i> , <i>POLG2</i> , <i>RNASEH1</i> , <i>SPG7</i> , <i>TK2</i>
	○ Erbgang maternal	▶ mtDNA-tRNA-Gene, ggf. mtDNA-Komplettssequenzierung aus Blut-, Urothel-, besser Muskel-DNA	○ falls negativ ▶ mtDNA-tRNA-Gene oder mtDNA-Komplettssequenzierung
	○ Erbgang autosomal	▶ nukleäre Gene <i>POLG</i> , <i>C10orf2</i> ( <i>Twinkle</i> ), <i>RRM2B</i> , <i>SLC25A4</i> ( <i>ANT1</i> ), <i>DGUOK</i> , <i>DNA2</i> , <i>MGME1</i> , <i>OPA1</i> , <i>POLG2</i> , <i>RNASEH1</i> , <i>SPG7</i> , <i>TK2</i> aus Blut-DNA	

KSS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ endokrinologische Untersuchung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Schilddrüse</li> <li>▶ Nebenschilddrüse</li> <li>▶ Hypothalamus/Hypophysen-Achse</li> </ul> </li> <li>▶ Folsäure im Serum, 5-MTHF im Liquor</li> <li>▶ neuropsychologische Testung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Molekulargenetik aus Blut- oder Muskel-DNA: mtDNA-Deletionsscreening</li> </ul>	<i>bei multiplen mtDNA-Deletionen oder negativem Befund:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ nukleäre Gene POLG, C10orf2 (Twinkle), RRM2B (primär bei mtDNA-Deletionen)</li> <li>▶ mtDNA-Komplettsequenzierung (primär bei negativem Befund)</li> </ul>	<i>falls negativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ erweiterte Diagnostik: SLC25A4 (ANT1), DGUOK, DNA2, MGME1, OPA1, POLG2, RNASEH1, SPG7, TK2</li> </ul>
MELAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ endokrinologische Untersuchung von Schilddrüse und Hypothalamus/Hypophysen-Achse</li> <li>▶ EEG ggf. mit Fotostimulation, 24-Stunden-EEG</li> <li>▶ neuropsychologische Testung</li> <li>▶ Muskelbiopsie oft mit Nachweis COX-positiver RRF</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Molekulargenetik: m.3243A&gt;G (MT-TL1) aus Muskel-DNA, Urothel-Zellen (Urinsediment) oder Blut,</li> <li>▶ bzw. Sequenzierung von MT-TL1</li> </ul>	<i>falls negativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Komplettsequenzierung der mtDNA</li> </ul>	<i>falls negativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ POLG, ggf. ADCK3/COQ8A, bzw. weitere nukleäre Gene</li> </ul>
MERRF	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ endokrinologische Untersuchung von Schilddrüse und Hypothalamus/Hypophysen-Achse</li> <li>▶ EEG ggf. mit Fotostimulation, 24h-EEG</li> <li>▶ neuropsychologische Testung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Molekulargenetik aus Blut-, besser Muskel-DNA: m.8344A&gt;G (MT-TK)</li> </ul>	<i>falls negativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Sequenzierung von MT-TK, bzw. weiterer mtDNA-tRNA-Gene, ggf. Komplettsequenzierung der mtDNA</li> </ul>	<i>falls negativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ POLG, ggf. weitere nukleäre Gene</li> </ul>
LHON	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ ophthalmologische Untersuchung mit Fundoskopie (initiale Papillenschwellung? Optikusatrophie? Peripapilläre Teleangiectasien?), Perimetrie, Farbkontrastsehen, optische Kohärenztomographie, eventuell Fluoreszenzangiographie</li> <li>▶ Lumbalpunktion mit Liquordruckmessung (Ausschluss Neuritis N. optici, idiopathische intrakranielle Hypertension, Meningeosis neoplastica)</li> <li>▶ Schädel-MRT mit besonderer Darstellung der Orbita (Ausschluss einer entzündlichen ZNS-Erkrankung, zerebralen Raumforderung, eines orbitalen Prozesses)</li> <li>▶ Visuell evozierte Potenziale</li> <li>▶ Labor mit Schilddrüsen- und Vaskulitisparametern, BSG, C-reaktives Protein</li> <li>▶ Farbduplexsonografie der Karotiden und der A. temporalis superficialis, ggf. Orbitasonografie</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Molekulargenetik primär aus Blut-DNA: m.11778G&gt;A (MT-ND4), m.14484T&gt;C (MT-ND6), m.3460G&gt;A (MT-ND1)</li> </ul>	<i>falls negativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Komplettsequenzierung der mtDNA</li> <li>▶ <i>falls negativ:</i>DNAJC30</li> </ul>
NARP	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ EEG, 24-Stunden-EEG (epilepsietypische Potenziale?)</li> <li>▶ neuropsychologische Testung</li> <li>▶ Elektromyografie und Neurografie (periphere Neuropathie?)</li> <li>▶ Ophthalmologische Untersuchung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Molekulargenetik aus Blut-DNA: Analyse von m.8993T&gt;G, m.8993T&gt;C (MT-ATP6) mit Bestimmung des Heteroplasmiegrades</li> </ul>		<i>falls negativ:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Sequenzierung des MT-ATP6-Gens, bzw. Komplettsequenzierung der mtDNA</li> </ul>

MNGIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Muskelbiopsie: mitochondriale Auffälligkeiten (RRF, COX-negative Fasern, ggf. morphologisch abnorme Mitochondrien)</li> <li>▶ Schädel-MRT (Leukenzephalopathie?)</li> <li>▶ Gastroenterologischer Status (Magen-Darm-Passage, eventuell Gastro-, Duodeno-, Koloskopie)</li> <li>▶ Thymidinphosphorylase-Aktivität im “buffy coat” (diagnostischer Goldstandard)</li> <li>▶ Serumkonzentrationen von Thymidin (&gt; 3 µmol/l) und Desoxyuridin (&gt; 5 µmol/l)</li> <li>▶ Lumbalpunktion: erhöhtes Liquoreiweiß</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Molekulargenetik aus Blut-DNA: Sequenzierung des TYMP-Gens</li> </ul>	<p><i>falls negativ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Sequenzierung von POLG, RRM2B, MGME1</li> <li>▶ Molekulargenetik aus Muskel-DNA: multiple mtDNA-Deletionen, mtDNA-Depletion</li> </ul>
MM	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Muskelbiopsie: mitochondriale Auffälligkeiten (z.B. RRF, COX-negative Fasern?)</li> </ul>	<p><i>abhängig von der Befundkonstellation Diagnostik primär aus Muskel-DNA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ mtDNA-Deletionsscreening, ggf. Bestimmung der mtDNA-Kopienzahl (mtDNA-Depletion?) und/oder</li> <li>▶ Komplettssequenzierung der mtDNA</li> </ul>	<p><i>abhängig von der Befundkonstellation Molekulargenetik aus Blut-DNA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ NGS mit Gen-Panel Diagnostik</li> </ul>	
MDS	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Schädel-MRT (Signalveränderungen des Marklagers und der Basalganglien?)</li> <li>▶ gastroenterologischer Status, ggf. Leberbiopsie (<i>cave:</i> Gerinnungsstörungen)</li> <li>▶ Organische Säuren im Urin (Methylmalonsäure?)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Molekulargenetik aus Blut-DNA: NGS mit Gen-Panel Diagnostik</li> </ul>	<p><i>bei charakteristischem klinischen Phänotyp:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Direktsequenzierung eines Kandidaten-Gens (Einzelgen-Analyse), z.B. bei Verdacht auf POLG-assoziierte Erkrankung wie Alpers-Syndrom</li> <li>▶ Sequenzierung von POLG</li> <li>▶ Molekulargenetik aus Leber- oder Muskel-DNA: mtDNA-Deletionsscreening, Bestimmung der mtDNA-Kopienzahl (mtDNA-Depletion?)</li> </ul>	
Coenzym-Q10-Defizienz	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Molekulargenetik aus Blut-DNA: NGS mit Gen-Panel Diagnostik (PDSS1, PDSS2, COQ2, COQ4, COQ6, ADCK3/COQ8A, ADCK4, COQ9, ETFDH, APTX, ANO10)</li> </ul>	<p><i>vor allem bei unklarem genetischen Befund:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Biochemische Untersuchung der Atmungskettenkomplexe und Coenzym-Q10-Konzentration im Muskel</li> </ul>		