

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeuroNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

## Fallbericht: MELAS mit Mutation

### 3380 G>A der mtDNA

Sedlacek C, Pirker S, Bittner R

Erdler M, Baumgartner C

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2013; 14 (2), 80-82

Homepage:

[www.kup.at/](http://www.kup.at/)

**JNeuroNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-



**FRÜHBUCHER-DEADLINE: 31.12.2024**

# 13. DREILÄNDERTAGUNG 2025 | SALZBURG

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen  
und Österreichischen Gesellschaften für  
Epileptologie und der Schweizerischen  
Epilepsie-Liga

26.–29. März 2025 | Salzburg

[www.epilepsie-tagung.de](http://www.epilepsie-tagung.de)

[www.epilepsie-tagung.de](http://www.epilepsie-tagung.de)



Deutsche  
Gesellschaft für  
Epileptologie



Schweizerische Epilepsie-Liga  
Ligue Suisse contre l'Epilepsie  
Swiss League Against Epilepsy

# Fallbericht: MELAS mit Mutation 3380 G>A der mtDNA

C. Sedlacek<sup>1</sup>, S. Pirker<sup>1</sup>, R. Bittner<sup>2</sup>, M. Erdler<sup>1</sup>, C. Baumgartner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Abteilung des KH Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel und Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie, Wien; <sup>2</sup>Abteilung für angewandte Anatomie, Institut für Anatomie, Zentrum für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Universität Wien

## ■ Einleitung

Das MELAS-Syndrom („mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes“) ist eine maternal vererbte mitochondriale Erkrankung, die durch unterschiedliche Punktmutationen der mitochondrialen DNA verursacht wird.

Klinische Symptome betreffen die Muskulatur, das ZNS oder das Innenohr. Der Verlauf ist variabel.

Patienten sind typischerweise klein und erkranken an Diabetes mellitus, Innenohrschwerhörigkeit, Episoden mit Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Belastungsintoleranz, Laktatazidose, Schlaganfallähnlichen Episoden mit migräneartigen Kopfschmerzen und paroxysmalen neurologischen Ausfällen sowie fokalen oder generalisierten epileptischen Anfällen [1].

In der MRT zeigen sich typischerweise Signalveränderungen in der grauen und weißen Substanz, vorwiegend okzipital und parietal, die einer Ischämie ähnlich sein können („stroke-like lesions“), wobei das Verteilungsmuster nicht den Gefäßterritorien entspricht. Laktat und Pyruvat-Konzentrationen in Serum und Liquor können erhöht sein. Die Diagnose erfolgt mittels genetischer Testung aus dem Blut und der Muskelbiopsie. In ca. 80 % der Fälle zeigt sich die Punktmutation A3243G der mitochondrialen DNA, aber verschiedene andere Mutationen wurden mittlerweile beschrieben. In der Muskelbiopsie zeigen sich „ragged red fibers“ und SDH-reaktive Gefäße [2].

Die Behandlung erfolgt symptomatisch, in Fallberichten wurde die Wirksamkeit von L-Arginin in der Akutphase von Schlaganfallähnlichen Episoden berichtet [3].

## ■ Fallbericht

Eine junge Frau von 31 Jahren (152 cm, 40 kg) aus Rumänien präsentierte sich mit einer Vorgeschichte von rezidivierenden Status epilepticus, kognitivem Abbau, Innenohrschwerhörigkeit, chronischer Niereninsuffizienz, arterieller Hypertonie und wiederholten Phasen abdomineller Beschwerden und Übelkeit.

Bei zuvor unauffälliger Entwicklung kam es im Alter von 15 Jahren zu einer beidseitigen Hörminderung, die damals als Folge wiederholter Mittelohrentzündungen interpretiert wurde. Ab diesem Zeitpunkt war die Patientin links auf ein Hörgerät angewiesen.

Die erste Anfallsserie trat 1996 – ein Jahr später – im Alter von 16 Jahren auf. Semiologisch kam es initial zu einer Blick-

und Kopfversion nach links, gefolgt von generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Nach 12 Stunden kam es unter Behandlung mit Diazepam und Phenytoin zum Sistieren der Anfälle. Die Patientin zeigte sich 2 Tage lang desorientiert. CCT und Lumbalpunktion zeigten unauffällige Befunde. Eine antikonvulsive Therapie mit Carbamazepin und Gabapentin wurde etabliert. Nach einer Woche konnte die Patientin subjektiv beschwerdefrei und ohne neurologisches Defizit aus dem Spital entlassen werden. Allerdings fielen ab diesem Zeitpunkt ein kognitiver Abbau und ein sozialer Rückzug auf.

Mit 18 Jahren kam es neuerlich zu einer identen, > 12 Stunden andauernden Anfallsserie, die neuerlich mit Diazepam und Phenytoin behandelt wurde. Die Patientin war für einige Tage kognitiv deutlich beeinträchtigt, im Vordergrund stand eine passagere Dyslexie. Die antikonvulsive Therapie wurde unverändert fortgeführt.

In den folgenden 2 Jahren kam es vereinzelt zu sekunden- bis minutenlangen Episoden mit Doppelbildern oder Sprechstörungen, die mit Diazepam behandelt wurden.

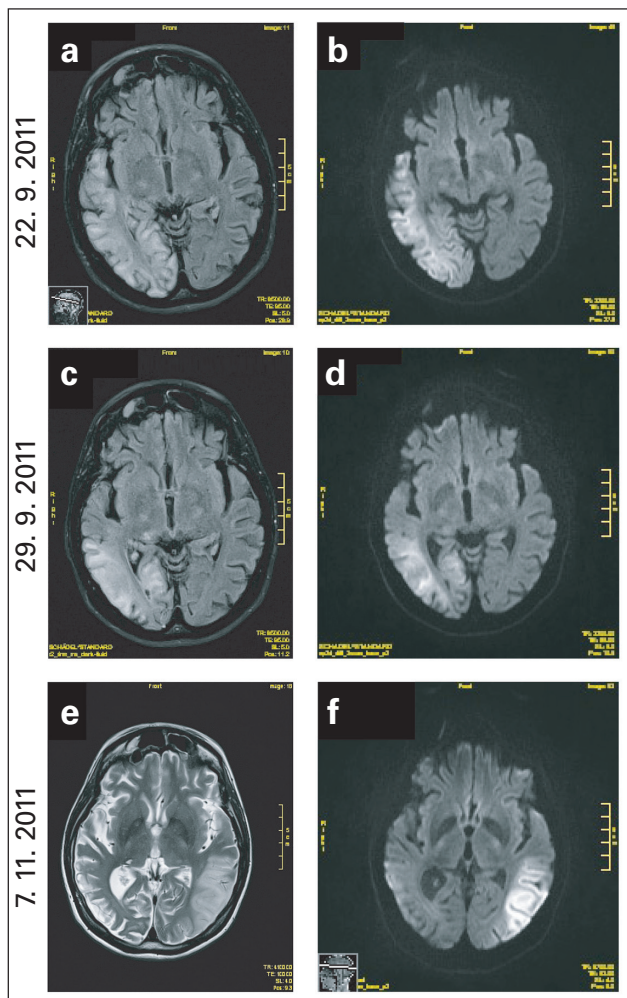
Die einst sehr gute Schülerin konnte aufgrund einer geringen Belastbarkeit die Schule und eine Lehre zur Kosmetikerin nur mit wohlwollender Unterstützung der Lehrer und der Familie abschließen und führte ein sehr zurückgezogenes behütetes Leben im Kreise der Familie.

Mit 20 Jahren traten erstmals wiederholt Myoklonien des linken Arms auf. Im selben Jahr kam es schließlich zur dritten Anfallsserie. In der CCT wurde ein Insult temporoparietal rechts vermutet. Die antikonvulsive Therapie wurde auf Lamotrigin umgestellt. Als Sekundärprophylaxe erhielt die Patientin Clopidogrel.

In den folgenden 11 Jahren war die Patientin anfallsfrei.

Im 28. Lebensjahr traten unspezifische abdominelle Beschwerden und eine Appetitlosigkeit auf. Letztendlich erlitt die Patientin eine Pyelonephritis, die eine einseitige Nephrektomie nach sich zog. Die abdominellen Beschwerden bestanden weiter. In der neuerlichen internistischen Abklärung ergab sich eine chronische Niereninsuffizienz und eine arterielle Hypertonie. Eine zugrunde liegende immunologische oder endokrinologische Erkrankung konnte zu diesem Zeitpunkt ausgeschlossen werden. Die Medikation wurde um Amlodipin und Ramipril erweitert. Gastroskopie, abdominelle Sonographie und Neurostatus zeigten keine wegweisenden Befunde.

Im 31. Lebensjahr wurde die Patientin schließlich im Rahmen einer bereits 48 Stunden andauernden neuerlichen Anfallsserie mit sekundär-generalisiert tonisch-klonischen Anfällen,



**Abbildung 1:** Schädel-MRT der Patientin. Man beachte die kortikalen und subkortikalen T1-hyperintensen Läsionen (a) und die diffusionsgewichteten Auffälligkeiten (b) rechts zentral und okzipital 1 Tag nach stationärer Aufnahme. In (c) sieht man die Rückbildung der T1-hyperintensen Läsionen und Diffusionsstörungen (d) 8 Tage nach Aufnahme. 47 Tage nach Aufnahme zeigten sich neue Läsionen linksseitig in den T2-gewichteten (e) und diffusionsgewichteten Sequenzen (f).

die jeweils durch Kopfversion nach links und Myoklonien der linken oberen Extremität eingeleitet wurden, an unsere Intermediate-Care-Station transferiert. Im Vorfeld hatte die Patientin bereits Diazepam, Clonazepam und Phenytoin erhalten. Die Basismedikation zu diesem Zeitpunkt bestand aus Lamotrigin 150 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d, Ramipril 2,5 mg/d, Amlodipin 5 mg/d und Phenytoin 250 mg/d.

Laborchemisch zeigte sich eine normochrome normozytäre Anämie, ein erhöhtes Serum-Kreatinin (1,89 mg/dl) und eine erhöhte Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn. Die Lumbalpunktion ergab einen deutlich erhöhten Laktatwert (8,79 mmol/l), Tau-Protein, Phosphor-Tau und Protein 14–3–3 waren postiktal ebenso erhöht. Im initialen EEG zeigten sich PLEDS („periodic lateralized epileptiform discharges“) und in den weiteren Kontrollen eine intermittierende Verlangsamung über der rechten Hemisphäre. MR-tomographisch waren T1- und T2-gewichtete hyperintense Signale kortikal und subkortikal parietookzipital sowie im Bereich des rechten Thalamus zu sehen. Rechts hochtemporal zeigte sich ein möglicherweise postschämischer Glioseherd. In den MRT-Kontrollen 7 und 14 Tage später waren die rezenten Veränderungen

gen rückläufig (Abb. 1). Die augenärztliche Begutachtung, EKG und das transthorakale und transösophageale Herzecho zeigten keine auffälligen Befunde. Ein Fahrrad-Laktat-Test musste wegen einer bestehenden Muskelschwäche vorzeitig abgebrochen werden. Elektoneurographisch ergab sich eine subklinische, gemischt axonal-demyelinisierende Nervenschädigung, in der Elektromyographie Hinweise auf einen chronisch myogenen Prozess.

Im Blut konnte keinerlei Mutation nachgewiesen werden. In der Muskelbiopsie imponierten Veränderungen im Sinne einer unspezifischen ausgeprägten Myopathie mit allerdings einzelnen COX-negativen Fasern, die mit einer mitochondrialen Erkrankung kompatibel schienen. „Ragged red fibers“ konnten nicht nachgewiesen werden. Auffällig zeigte sich eine abgeschwächte Reaktivität der SDH-Färbung, wobei einzelne Fasern SDH-hyperreaktiv waren. Diese Fasern waren COX-negativ. Alle übrigen enzymhistochemischen Färbungen erschienen unauffällig. Letztendlich wurde eine Punktmutation des mitochondrialen Genoms 3380 G>A in etwa  $\frac{2}{3}$  der mitochondrialen Genome nachgewiesen. Somit konnte die Diagnose MELAS-Syndrom gestellt werden [4].

Wir entschieden uns zu einer antikonvulsiven Therapie mit Levetiracetam. Eine zusätzliche Oxcarbazepin-Therapie musste aufgrund einer symptomatischen Hyponatriämie bis 122 mmol/l aufgegeben werden. Unter dieser Monotherapie blieb die Patientin vorerst anfallsfrei und konnte mit Levetiracetam 1000 mg/d, Clopidogrel 75 mg/d, Esomeprazol 40 mg/d und Ramipril 1,25 mg/d entlassen werden.

Nach der Entlassung reiste die Patientin zurück in ihre Heimat Rumänien, wo sie mit einer neuerlichen Anfallsserie auf eine Intensivstation eingeliefert wurde. In der MRT des Gehirns zeigten sich T1- und T2-gewichtete hyperintense Läsionen links parietookzipital (Abb. 1). Die Patientin verstarb im Rahmen der stationären Aufnahme im Alter von 32 Jahren.

## ■ Diskussion

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme an unserer Abteilung waren die wesentlichen Ereignisse wiederholte Anfallsreihen im Alter von 16, 18, 20 und 31 Jahren. Fokal-neurologische Befunde im Sinne einer Hemiparese, Hemianopsie, Aphasie oder Hirnnervenbeteiligung als Zeichen von Schlaganfallähnlichen Episoden waren in der Vergangenheit nicht aufgetreten. Die Innenohrschwerhörigkeit war auf eine entzündliche Genese zurückgeführt worden. Nach Einlangen der genetischen Befunde konnte diese retrospektiv dem MELAS-Syndrom zugeordnet werden. Das äußere zarte Erscheinungsbild mit einer im Verhältnis zur Größe der Eltern auffälligen Kleinwüchsigkeit passte zum typischen Phänotyp im Rahmen der Erkrankung, ebenso der berichtete kognitive Abbau und die passagere Dyslexie nach der zweiten Anfallsreihe.

Von internistischer Seite litt die Patientin nach einer Nephrektomie an einer chronischen Niereninsuffizienz und einer milden arteriellen Hypertonie. Yanagihara et al. [5] berichteten über einen Patienten mit autoptisch gesichertem MELAS-Syndrom (A3243G-Punktmutation) mit schlaganfallähnlichen Episoden und chronischer Niereninsuffizienz. Daher ist

die Nierenbeteiligung unserer Patientin möglicherweise Teil ihres MELAS-Syndroms.

Eine sekundärprophylaktische Therapie mit Clopidogrel wurde nach einem suspeziierten Insult im Jahr 2001 begonnen. Das Verteilungsmuster in den aktuellen bildgebenden Befunden zeigte rechtsseitig subkortikale und kortikale Läsionen und eine kleine Läsion im rechten Thalamus. Die Verteilung entsprach jedenfalls keinem Gefäßterritorium. In der letzten kraniellen MRT zeigten sich Läsionen erstmals in der linken Zentralregion.

Der erhöhte Laktatwert im Liquor (8,79 mmol/l) war höher als nach einem Status epilepticus zu erwarten wäre, das Serum-Laktat war am Tag 10 nur leicht erhöht und am Tag 13 bereits wieder im Normalbereich [6].

Aufgrund der Innenohrschwerhörigkeit, der erhöhten Laktatwerte im Liquor und der bekannten Niereninsuffizienz wurde eine Mitochondriopathie suspeziiert. Die genetische Testung im Blut war ergebnislos. Nur die Muskelbiopsie führte zur Diagnose des MELAS-Syndroms.

Bei unserer Patientin waren rezidivierende Status epileptici das führende neurologische Symptom im Gegensatz zu den im Namen des MELAS-Syndroms suggerierten schlaganfallähnlichen Episoden. Nach Durchsicht der Literatur ist der Fall unserer Patientin der erste einer Patientin mit MELAS-Syndrom mit der mitochondrialen Punktmutation 3380 G>A, der sich vordergründig mit rezidivierenden Status epileptici, Innenohrschwerhörigkeit und chronischer Niereninsuffizienz manifestierte.

#### Literatur:

1. Testai F, Gorelick P. Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Arch Neurol* 2010; 67: 19–24.
2. Cock H, Schapira AH. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 3): 33–40.
3. Koga Y, Povalko N, Nishioka J, et al. MELAS and l-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1201: 104–10.

4. Horváth R, Reilmann R, Holinski-Feder E, et al. The role of complex I genes in MELAS: A novel heteroplasmic mutation 3380G>A in ND1 of mtDNA. *Neuromuscul Dis* 2008; 18: 553–6.
5. Yanagihara C, Oyama A, Tanaka M, et al. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome with chronic renal failure. *Intern Med* 2001; 40: 662–5.
6. Calabrese VP, Gruemer HD, James K, et al. Cerebrospinal fluid lactate levels and prognosis in status epilepticus. *Epilepsia* 1991; 32: 816–21.

#### ■ Relevanz für die Praxis

Aus unserer Sicht ist der Fall unserer Patientin in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert: Einerseits konnten erst retrospektiv die einzelnen Symptome der Innenohrschwerhörigkeit, der renalen Insuffizienz sowie einer fokalen Epilepsie unbekannter Ursache, die sich jeweils fulminant durch protrahierte Anfallsreihen manifestierte, zu einer Entität zusammengefasst werden. So wurde in den vorangehenden Abklärungen der Hörverlust der Patientin auf eine rezidivierende Otitis media zurückgeführt. Die Niereninsuffizienz wurde auf eine Nephrektomie im Rahmen einer Pyelonephritis zurückgeführt. Eine MRT-Untersuchung wurde erst sehr spät im Verlauf durchgeführt, sodass die sehr ausgeprägten und wegweisenden Signalalterationen in der MRT erst nach dem vierten Status epilepticus dargestellt werden konnten. Die Laktatwerte waren nur im Liquor deutlich auffällig. Darüber hinaus ergab die genetische Testung aus dem Blut keine mitochondriale Mutation, sodass bei entsprechendem klinischem Verdacht jedenfalls eine Muskelbiopsie an einem erfahrenen Zentrum erfolgen sollte. Der Fall zeigt, dass man bei dieser Symptomkonstellation auch auf einer Erwachsenenneurologie an das MELAS-Syndrom denken muss, welches sonst oftmals in der Zuständigkeit der Pädiater manifest wird. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist wünschenswert, um rechtzeitig eine adäquate symptomatische Therapie einzuleiten und die Lebensqualität zu erhöhen. Eine kurative Therapie steht zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung.

#### Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. DI Dr. med. Christoph Baumgartner  
Karl-Landsteiner-Institut für Klinische Epilepsieforschung  
und Kognitive Neurologie  
2. Neurologische Abteilung  
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosen-  
hügel  
A-1130 Wien  
Riedelgasse 5  
E-Mail: christoph.baumgartner@wienkav.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)