

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. Dan Rujescu)

**Kognitive Defizite und zerebrale Läsionen in der Magnetresonanztomographie bei Patienten
mit MELAS-Syndrom**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
an der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Lena Neumann
geboren am 20.08.1982 in Braunschweig

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Hellmuth Obrig
2. PD Dr. rer. nat., rer. medic. habil Stefan Watzke
3. Prof. Dr. med. Stephan Zierz

03.09.2013

13.05.2014

Meinen Eltern

Referat

Zielsetzung: In der vorliegenden Arbeit wurden die kognitiv-mnestischen Funktionen von Patienten mit MELAS-Syndrom (Mutationen A3243G und POLG1) untersucht. Untersuchungsziel war der Nachweis von Defiziten in einzelnen Teilbereichen kognitiv-mnestischer Funktionen und die Quantifizierung der Ausprägung dieser Defizite innerhalb der Patientengruppe. Weiterhin wurde untersucht, ob Zusammenhänge mit den in der MRT des Kopfes nachgewiesenen spezifischen Veränderungen beim MELAS-Syndrom, der klinischen Ausprägung und dem Erkrankungsalter bestehen.

Methode: Bei 11 Patienten mit MELAS-Syndrom sowie einer Kontrollgruppe wurden neuropsychologische Untersuchungen der kognitiven Bereiche Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis, Visuokonstruktion und Intelligenz durchgeführt und miteinander verglichen. Weiterhin erfolgte eine neurologische Untersuchung, wobei die Ergebnisse mittels eines klinischen Scores (NMDAS) bewertet wurden. Zur Frage von spezifischen Veränderungen im Rahmen des MELAS-Syndroms wurde eine zerebrale MRT durchgeführt. Anschließend wurde nach Zusammenhängen zwischen kognitiven Defiziten und der zerebralen Bildgebung sowie der klinischen Ausprägung des MELAS-Syndroms in Form des verwendeten Scores (NMDAS) gesucht.

Ergebnisse: Die Leistungen der MELAS-Patienten-Gruppe sind in allen kognitiven Teilbereichen schlechter, als die der Kontrollgruppe. Signifikante Unterschiede finden sich im Gruppenvergleich im Bereich der Aufmerksamkeit, den Exekutivfunktionen und der Visuokonstruktion.

In der MRT zeigen sich im parietalen, temporalen und occipitalen Bereich T2-hyperintense Läsionen. Es lassen sich Zusammenhänge für die Läsionslast, auch deren Verteilung und die neuropsychologische Testung feststellen. Ebenso bestehen Zusammenhänge zwischen der Klinik der Patienten und den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung. Für das Erkrankungsalter ließen sich keine Zusammenhänge darstellen.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen

1	Einleitung	1
1.1	Mitochondriopathien	1
1.2	Genetischer Hintergrund und Epidemiologie	2
1.3	Das MELAS-Syndrom	5
1.3.1	Epidemiologie.....	6
1.3.2	Genetik.....	6
1.3.3	Klinisches Erscheinungsbild des MELAS-Syndroms	6
1.3.4	Vermutete Pathophysiologie	11
1.3.5	Diagnose und Therapie	12
1.3.6	Kognitive Defizite beim MELAS-Syndrom und anderen Mitochondriopathien.....	14
1.3.7	Das radiologische Bild des MELAS-Syndroms	16
1.4	Zielstellung.....	19
1.4.1	Fragestellungen	20
2	Material und Methoden	20
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	20
2.2	Untersuchungsablauf	21
2.3	Neuropsychologisches Assessment	22
2.3.1	Intelligenztests	23
2.3.2	Räumlich-figurales Denken - ROCFT.....	24
2.3.3	Gedächtnistests	25
2.3.4	Testung der Exekutivfunktionen.....	27
2.3.5	Aufmerksamkeitstest.....	29
2.3.5	Angst und Depression.....	30
2.4	NMDAS-Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale	30
2.5	Zerebrale MRTs.....	32
2.5.1	Verwendete Sequenzen	32
2.5.2	Auswertung der zerebralen MRTs	33
2.6	Hypothesen.....	34
2.7	Statistische Analyse	34

3	Ergebnisse.....	35
3.1	Stichprobe und Gruppenvergleich.....	35
3.2	Ergebnisse zu den Hypothesen	36
3.2.1	Deskriptive Beschreibung der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung	36
3.2.2	Ergebnisse zu Hypothese 1.....	39
3.2.3	Deskriptive Beschreibung der zerebralen MRTs	40
3.2.4	Ergebnisse zu Hypothese 2.....	44
4	Diskussion.....	48
4.1	Methodenkritik.....	48
4.2	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	49
4.3	Diskussion der Befunde	50
4.4	Schlussfolgerung und Ausblick	58
5	Zusammenfassung.....	60
6	Literaturverzeichnis	61
7	Thesen	68
8	Anhang.....	69

Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung und Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Verzeichnis der Abkürzungen

ADC	Apparent diffusion coefficient
ATP	Adenosintriphosphat
AVLT	Auditiv-verbaler Lerntest
BADS	Behavioural Assessment of the Dysexekutive Syndrome
COX	Cytochrom-C-Oxidase
CPEO	Chronisch Progressive Externe Ophthalmoplegie
CSF	cerebral spinal fluid
Df	degrees of freedom (Freiheitsgrade)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DWI	Diffusion-weighted imaging
F	Werte der F-Teststatistik
FLAIR	fluid attenuation inversion recovery
GLV	Gesamtläsionsvolumen
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version
IS	Ischemic stroke, ischämischer Schlaganfall
KSS	Kearns-Sayre-Syndrom
LHON	Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie
LPS	Leistungsprüfsystem
LJ	Lebensjahr
M	Mittelwert
MELAS	Mitochondriale Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose und strokelike episodes
MERRF	Myoklonus Epilepsie und ragged-red fibers
MNGIE	Mitochondriale Neurogastrointestinale Enzephalopathie
MRT	Magnetresonanztomographie
mtDNA	Mitochondriale DNA
MWT	Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest
N	Anzahl
nDNA	nukleäre DNA
NMDAS	Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale
OXPHOS	Oxidative Phosphorylierung
POLG	Polymerase-Gamma-Gen

R	Korrelationskoeffizient
RCD	Respiratory Chain Disease
ROCF	Rey Osterrieth Complex Figure
ROS	reaktive oxygen species
RRF	ragged-red fibers
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SD	Standardabweichung
SE	spin echo
SDMT	Symbol Digit Modalities Test
SLE	Stroke-like episode; schlaganfallähnliche Episode
SLL	Stroke-like lesion
TA	acquisition time
TE	echo time
TI	inversion time
TMT	Trail Making Test
TR	repetition time
TSE	turbo spin echo
WMS	Wechsler Memory Scale

1 Einleitung

1.1 Mitochondriopathien

Mitochondriale Erkrankungen stellen eine heterogene Gruppe von Multisystemerkrankungen dar, die durch eine Störung einer oder mehrerer mitochondrialer Stoffwechselprozesse gekennzeichnet sind. Von Luft et al. (1962) wurde erstmals ein metabolischer Defekt der Mitochondrien bei einer Patientin mit muskulärer Schwäche und nicht-thyreoidalem Hypermetabolismus nachgewiesen. Als ursächlich wurde die Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung, dem Elektronentransport in der Atmungskette, gefunden. Insbesondere Gewebe mit hohem Energiebedarf, hierunter vornehmlich die Muskulatur und das Nervensystem, sind betroffen. Bereits 1959 konnte Ernster et al. (1959) elektronenmikroskopisch abnorme Mitochondrien im Skelettmuskelgewebe darstellen. Mittlerweile sind multiple phänotypisch unterschiedliche Formen von Mitochondriopathien bekannt (Deschauer 2003; Finsterer 2004). In Tabelle 1 findet sich eine Gegenüberstellung einzelner Syndrome mitochondrialer Enzephalomyopathien mit deren jeweiliger klinischen Symptomatik.

Tabelle 1: Mitochondriale Enzephalomyopathien; modifiziert nach Finsterer (2004) und Deschauer (2003)

Syndrom	mögliche klinische Symptomatik
CPEO plus	Ophthalmoparese, -plegie, Ptosis, Retinopathie, Extremitätenschwäche, Reizleitungsstörungen des Herzens, Psychosyndrom/Demenz, Polyneuropathie, Kleinwuchs, Diabetes mellitus, Ataxie, Hypakusis
MELAS	Stroke-like episodes (SLE), Epilepsie, Psychosyndrom/Demenz, Ataxie, kortikale Blindheit, Atrophie d. N. opticus, Taubheit, Migräne, Kardiomyopathie, Erbrechen
MERRF	Myopathie, Myoklonie, general. Krampfanfälle, Ataxie, Psychosyndrom/Demenz, CPEO, Taubheit, Epilepsie
LHON	Rasch fortschreitende Visusminderung bis Erblindung, meist zentrales Skotom,
Leigh Syndrom	Entwicklungsverzögerung, Muskelhypotonie, Ophthalmoplegie, Ptosis, Nystagmus, Dystonie, Saug-/Schluckschwierigkeiten, zerebrale Krampfanfälle
MNGIE	Augenbewegungsstörung mit Ptosis, Störung der Darmmotilität, Diarrhoe, Pseudoobstruktion, Übelkeit, Erbrechen, Kachexie, Polyneuropathie, Leukencephalopathie

Mitochondrien sind von fundamentaler Bedeutung für die Zelle, hier finden verschiedene für den Zellstoffwechsel essentielle Prozesse statt. Mitochondrien bilden den größten Anteil des zellulären ATPs über den Aufbau eines Protonengradienten zwischen der Intramembran- und der Mitochondrienmatrix. An der Innenmembran der Mitochondrien befinden sich die Komplexe der Atmungskette. Komplex V, die ATP-Synthase, stellt mittels der oxidativen Phosphorylierung ATP aus ADP und Phosphat her.

ATP ist notwendig für viele wichtige Zellreaktionen, wie die Muskelkontraktion, Synthese von Kohlenhydraten, Proteinen und Lipiden sowie Nukleinsäuren.

In den Mitochondrien laufen weitere essentielle Stoffwechselwege ab: neben der β -Oxidation der Fettsäuren auch der Zitratzyklus, der Abbau von Aminosäuren, Teile der Häm-Biosynthese, des Steroid-Stoffwechsels, des Harnstoffzyklus' und der mitochondrialen Proteinbiosynthese.

Weiterhin dienen Mitochondrien in Muskelzellen, ähnlich wie das endoplasmatische Retikulum vor allem als intrazellulärer Calciumspeicher.

Auch spielen Mitochondrien eine Rolle bei der Vermittlung der Apoptose (Finsterer 2004).

Im Durchschnitt finden sich 2000 Mitochondrien pro Körperzelle. Das Volumen, der sich in einer Zelle befindenden Mitochondrien, macht ein Viertel des gesamten Zellvolumens aus (Horn 2003).

Nass und Nass (1963) konnten DNA in menschlichen Mitochondrien nachweisen. Erst Anderson et al (1981) gelang es fast zwei Jahrzehnte später, die mtDNA komplett zu sequenzieren.

1.2 Genetischer Hintergrund und Epidemiologie

Mitochondriale Erkrankungen sind Erkrankungen der Atmungskette (= RCD's = Respiratory Chain Diseases).

Die Atmungskette wird als einziger metabolischer Prozess in der Zelle vom mitochondrialen als auch vom nukleären Genom kontrolliert, so dass Veränderungen an der mtDNA sowie der nDNA mitochondriale Erkrankungen hervorrufen können. Die mtDNA kodiert für Proteine der Komplexe I, III, IV und V. Die nDNA für Komplex II der Atmungskette, des Weiteren für Cytochrom C und Coenzym Q.

Auf zellulärer Ebene betrachtet liegt der Pathomechanismus von Mitochondriopathien darin, dass ein chronischer Energiemangel in Form verminderter ATP-Produktion vorliegt. Ein Defekt auf verschiedenen Ebenen der Atmungskette, ebenso Mangel an Mitochondrien oder Mangel an Sauerstoff führen dazu, dass weniger auf „herkömmlichen“ Wege der oxidativen

Phosphorylierung, sondern vermehrt über anaerobe Glykolyse Energie gewonnen werden muss, um den Energiebedarf der Zelle zu decken. Dabei entsteht mittels der Laktatdehydrogenase Laktat aus Pyruvat unter NADH-Verbrauch. So kommt es zur Ausbildung einer chronischen Laktatazidose bei MELAS-Patienten und auch bei Patienten anderer Mitochondriopathien (Sproule und Kaufmann 2008).

Es sind über 200 Mutationen der mtDNA bekannt, die eine Mitochondrienerkrankung auslösen können. Es wird angenommen, dass eines von 8.500 Individuen an einer mitochondrialen Erkrankung leidet (Schmiedel et al. 2003).

Die mitochondriale DNA liegt in der Zelle zirkulär in Form einer Doppelhelix, aufgebaut aus 16569 Basenpaaren, vor. Sie codiert für 22 tRNAs, 2 rRNAs und 13 Untereinheiten von Proteinen der Atmungskette.

Da sie ringförmig ist, entspricht sie dem Aufbau der bakteriellen DNA. Auf Grund dieser Ringform wird unter anderem von der Endosymbiontentheorie ausgegangen (Doenecke et al. 2005). Diese Theorie besagt, dass in einer frühen Phase der Evolution der Eukaryoten prokaryotische Zellen durch Endozytose in voreukaryotische Urzellen mit Zellkern aufgenommen wurden und in diesen den Status von Organellen erlangt haben. Mitochondrien sind von ihrem Aufbau her Prokaryonten, d. h. sie besitzen keinen Zellkern, eine ringförmige DNA, wobei die DNA nicht wie bei Prokaryonten durch assoziierte Histone geschützt ist. Ihre Ribosomen ähneln denen der Bakterien, nicht denen der Wirtszelle (70-S- anstatt 80-S-Ribosomen). Die mRNA der beiden Organellen besitzt nicht die für Eukaryonten typische 5'-Cap-Sequenz und auch die Polyadenylierung fehlt (Strickberger 1988). Gestützt wird die Endosymbiontentheorie auch dadurch, dass einige Komplexe der Atmungskette gleichzeitig vom nukleären und vom mitochondrialen Genom kodiert werden.

Abbildung 1 zeigt die ringförmige mitochondriale DNA mit bekannten Mutationen und den dadurch ausgelösten mitochondrialen Erkrankungen.

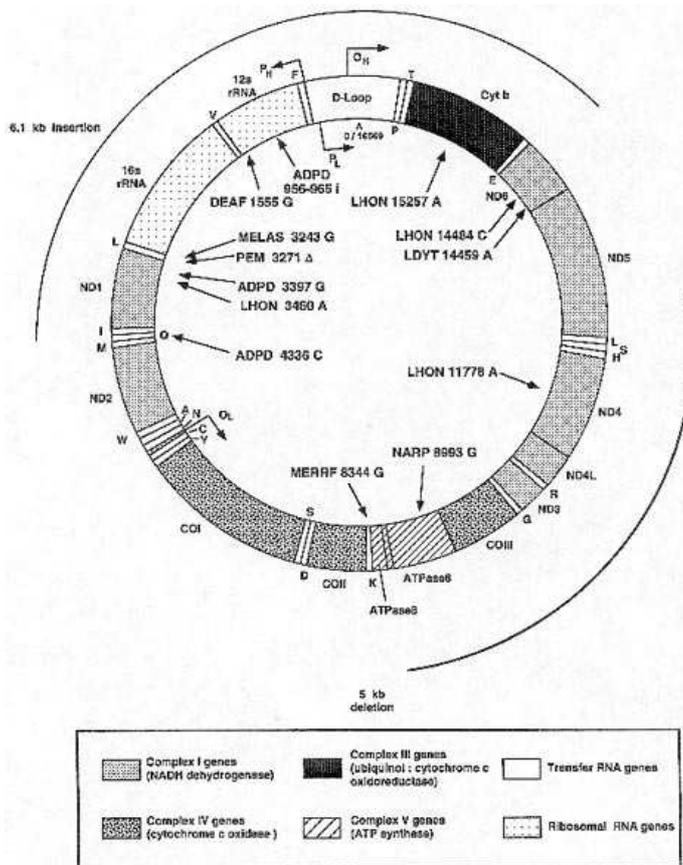


Abbildung 1: Mitochondriale DNA mit Mutationen und Genverteilung (Kogelnik et al. 1996)

Drei Hauptpunkte unterscheiden die mitochondriale von der herkömmlichen Genetik der nukleären DNA.

Erstens werden Läsionen der mtDNA nach rein maternalen Vererbungsmodus weitergegeben. Männliche Erkrankte vererben das Syndrom nicht, was darin begründet ist, dass die Mitochondrien des Spermiums sich allesamt in der Geißel befinden, bei der Befruchtung nicht in die Eizelle eindringen und stattdessen abgebaut werden (Kirchner 2009). Schwartz und Vissing (2002) berichteten über einen einzelnen Fall paternalen Vererbung einer Mutation, die zu einer Fehlfunktion des Komplexes I der Atmungskette mit ausgeprägter Belastungsintoleranz, verbunden mit Laktatazidose, führte. Ein möglicher Erklärungsversuch liegt in einer Störung der Mechanismen, die nach der Befruchtung die Mitochondrien des Spermiums inaktivieren und abbauen (Schwartz und Vissing 2002). Läsionen der nDNA werden nach den Mendel'schen Regeln autosomal von Mutter und Vater weitergegeben. Weiterhin können Mutationen der mtDNA und nDNA sporadisch auftreten.

Zweitens liegen Kopien der mtDNA in multiplen Kopien in der Zelle vor (Polyplasmie); die Zahl

der vorhandenen Mitochondrien beträgt je nach Zelltyp 100 bis 1000 Kopien, in jedem Mitochondrium sind dann wieder 5 bis 10 Kopien der mtDNA enthalten. Die pathologische Mutation umfasst nur einen Teil der vorliegenden mtDNA (Heteroplasmie), so dass in jeder Zelle mutierte neben nichtmutierter mtDNA vorliegt (Doenecke et al. 2005).

Die mutierte mtDNA muss einen bestimmten Schwellenwert (sog. threshold effect) überschreiten, damit es zu einer Beeinträchtigung des oxidativen Stoffwechsels kommt. Das heißt, dass sich die Schwere der mitochondrialen Erkrankung nicht graduell durch die Zunahme der Menge an mutierten mtDNA-Kopien abstuft, sondern es erst zu einer Manifestation der Krankheit kommt, wenn ein Schwellenwert überschritten wird.

Drittens steigt während folgender repetitiver Zellteilungen der Grad an Heteroplasmie, so dass die Mutationslast zunimmt und im Verlauf der kritische Schwellenwert überschritten werden kann, was zur Manifestation des Syndroms führt (DiMauro 2004).

Mitochondriale DNA hat eine etwa zehnfach höhere Mutationsrate als nukleäre DNA (Schmiedel et al. 2003), (Passarge 2004). Dies lässt sich dadurch erklären, dass Histone, welche die nDNA schützen, bei der mtDNA nicht existieren. Des Weiteren ist die mtDNA der Wirkung von Sauerstoffradikalen (ROS), die im Rahmen der OXPHOS und zahlreicher Stoffwechselprozesse in den Mitochondrien entstehen, ausgesetzt und wird geschädigt (McKenzie et al. 2004). Reparaturmechanismen sind im Bereich der mtDNA nur gering ausgeprägt.

Mutationen der mtDNA kumulieren auch bei gesunden Individuen mit zunehmendem Alter, weshalb auch in Zellen gesunder älterer Individuen so genannte „ragged-red fibers“ und mutierte mtDNA gefunden werden kann (Schmiedel et al. 2003).

1.3 Das MELAS-Syndrom

Das MELAS-Syndrom steht als Akronym für den Symptomenkomplex aus mitochondrialer Myopathie, Enzephalopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden. Es wurde 1984 von Pavlakis und Kollegen (1984) als eigene Entität beschrieben und vom schon bekannten Kearns-Sayre-Syndrom und dem MERRF-Syndrom abgegrenzt.

Die 1984 initial dem Syndrom von Pavlakis et al. zugeordnete Triade der „kardinalen Charakteristika“ bestand aus (1) schlaganfallähnlichen Episoden vor dem 40. Lebensjahr, (2) Enzephalopathie, gekennzeichnet durch epileptische Anfälle, Demenz oder beides und (3) Laktatazidose, ragged-red fibers im Skelettmuskel oder beides.

1.3.1 Epidemiologie

Das MELAS-Syndrom ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung und eine der häufigsten Mitochondriopathien mit einer Prävalenz von 0,06%, wobei diese Prävalenzangabe nur Träger der hauptsächlich vorliegenden A3243G-Mutation berücksichtigt, so dass, bei Berücksichtigung der anderen Mutationen (u. a. A3252G, G1642A, T3271C, POLG 1, A8344G; (Finsterer 2004); (Deschauer et al. 2007)), die zum MELAS-Syndrom führen können, von einer höheren Gesamt-Prävalenz auszugehen ist (Sproule und Kaufmann 2008).

In einer englischen Population wurde die Prävalenz auf 0.95 /100 000 geschätzt (Chinnery et al. 2000). Manwaring et al. (2007) schätzten 2007 eine Prävalenz der A3243G-Punktmutation in einem australischen Kollektiv auf 236/100 000, was einer weitaus höheren Prävalenzschätzung als bisher entspricht.

1.3.2 Genetik

Das MELAS-Syndrom kann als polygenetische Erkrankung bezeichnet werden, da 29 Punktmutationen, die zum Auftreten des Syndroms führen, bekannt sind (Sproule und Kaufmann 2008).

Nahezu 80 Prozent der am MELAS-Syndrom Erkrankten tragen die heteroplasmische A3243G-Punktmutation der mtDNA, die für die tRNA^{Leu}(UUR) kodiert (Finsterer 2007). Über ein Dutzend weitere mtDNA-Mutationen sind als Auslöser des Syndroms bekannt (Pronicki et al. 2002). Seltener kommen Mutationen der nDNA vor, wie z. B. die Polymerase-Gamma (POLG)-Mutation der nDNA, die selbst wiederum eine verminderte Funktion der mtDNA hervorruft (Deschauer et al. 2007; Finsterer 2008). Beim MELAS-Syndrom bestehen Defekte in den einzelnen oder mehreren Komplexen der ATP-produzierenden Atmungskette, sowie reduzierte Aktivität von Cytochrom C und Coenzym Q, je nachdem, in welchem Gen der Defekt liegt.

1.3.3 Klinisches Erscheinungsbild des MELAS-Syndroms

Das Eintrittsalter der Erkrankung wurde initial innerhalb einer Spanne von unter zwei bis über 60 Jahren beschrieben. Fast 70 % der Patienten zeigen Erstsymptome zwischen dem zweiten und 20. Lebensjahr (Sproule und Kaufmann 2008).

Der Erkrankungsbeginn liegt meist zwischen Kindheit und Adoleszenz aus völliger Gesundheit heraus (Finsterer 2004).

Kinder leiden zu Beginn der Erkrankung selten am Vollbild der typischen mitochondrialen Syndrome, sondern zeigen eher eine Kombination unspezifischer Symptome. Dieses kann die Diagnosestellung erschweren (Deschauer 2012). Es kann eine Überschneidung mit dem SANDO-Syndrom bestehen (Hansen et al. 2012).

Die Folge des Atmungskettendefektes liegt in einer verminderten ATP-Produktion und somit in einer Energiedefizienz der Zelle (Gellerich et al. 2004).

Da Mitochondrien in fast allen Zellen von Eukaryonten (Ausnahme Erythrozyten) vorkommen, kann sich das MELAS-Syndrom in verschiedenen Organsystemen manifestieren. Besonders ausgeprägt sind die Störungen in Geweben mit hohem Energiebedarf, die weitgehend vom oxidativen Stoffwechsel abhängig sind, oder in Geweben mit geringer mitotischer Teilungsrate, also im Zentralnervensystem sowie in Herz- und Skelettmuskulatur.

Es kann kein klarer Zusammenhang zwischen genetischem Defekt und klinischem Erscheinungsbild hergestellt werden. Verschiedene Mutationen können zum gleichen klinischen Phänotyp führen und jede Mutation kann sich wiederum unterschiedlich manifestieren (Hirano und Pavlakis 1994).

Die Erklärung kann in der unterschiedlichen Verteilung der Mitochondrien auf die Gewebe liegen. Wildtyp- und mutierte DNA können koexistieren. Die Heteroplasmie kann verschiedene Ausprägungen haben. Dies könnte eine Erklärung für die hohe Variabilität des Phänotyps der Erkrankung sein (Sparaco et al. 2003).

In der bisher größten Untersuchung zu Mitochondriopathien werteten Hirano et al. (1994) 110 Fälle von Patienten mit MELAS-Syndrom aus. Neben den oben genannten kardinalen Charakteristika konnten sie zusätzlich eine Belastungsintoleranz, Epilepsie, den Nachweis von Ragged-red fibers (RRF) und eine Laktatazidose feststellen.

Tabelle 2 zeigt eine Übersicht über klinische Merkmale beim MELAS-Syndrom nach den Daten von Hirano und Pavlakis (1994).

Tabelle 2: Klinische Merkmale des MELAS-Syndroms

Kardinale Manifestationen	Häufige Manifestationen	Andere Manifestationen
Belastungsintoleranz	Normale Frühentwicklung	Basalganglienkalzifizierung
Erkrankungsbeginn < 40. LJ	Demenz	Positive Familienanamnese
Stroke-like Episodes	Extremitätenschwäche	Myoklonien
Epilepsie	Hemiparese	Kleinhirnsymptomatik
Ragged-red fibers	Kleinwuchs	Episodisches Koma
Laktatazidose	Hemianopsie	Optikusatrophie
	Übelkeit, Erbrechen	Herzinsuffizienz
	Erkrankungsbeginn < 20. LJ	Retinitis pigmentosa
	Hörverlust	WPW-Syndrom
	Lernschwierigkeiten	Progressive Externe
	Proteingehalt im CSF > 45 mg/dl	Ophthalmoplegie
		Kardialer
		Erregungsleitungsblock
		Diabetes mellitus
		Nephropathie

Für das plötzliche Einsetzen (DiMauro 2006) neurologischer Ausfälle wie Hemiparese, Hemianopsie und/oder kortikaler Blindheit, teilweise-reversibler Aphasie, Hemihypästhesie oder Hemineglect (Finsterer 2009b) sind die schlaganfallähnlichen Episoden verantwortlich, die häufig die Erstmanifestation der Erkrankung darstellen.

Es etablierte sich der Terminus der schlaganfallähnlichen Episoden (stroke-like episodes), da es sich um nicht-ischämische Ereignisse handelt, die unabhängig von Gefäßterritorien sind. Die schlaganfallähnlichen Episoden haben eine irreguläre Verteilung, die eher dem Bild einer metabolischen Ätiologie oder mikroangiopathisch-bedingten Infarkten entsprechen (Sproule und Kaufmann 2008), sie repräsentieren wahrscheinlich ein vasogenes Ödem.

Von den schlaganfallähnlichen Episoden betroffene Hirnregionen sind gekennzeichnet durch erhöhte kapilläre Permeabilität, verstärkte Durchblutung, neuronale Übererregbarkeit und Neuronenverlust (Finsterer 2009b).

Sie treten bereits in der frühen Kindheit, gewöhnlich aber vor dem 40. Lebensjahr auf und ähneln von der klinischen Manifestation ischämischen Schlaganfällen mit einem plötzlichen Einsetzen fokaler neurologischer Defizite.

Die Art der Störung ist abhängig von der Lokalisation der SLE. Auch können auf Grund der SLEs Amnesien, Persönlichkeitsveränderungen und cerebelläre Ataxien auftreten (Finsterer 2007). Kognitive Leistungen können beeinträchtigt werden. Psychosen, Depressionen, Halluzinationen sind möglich (Sproule und Kaufmann 2008). In Einzelfällen traten Sinusvenenthrombosen auf (Finsterer 2009b). Die schlaganfallähnlichen Episoden können von epileptischen Anfällen und migräneartigen Kopfschmerzen begleitet sein. Neurologische Defizite können sich unter anderem auch im plötzlichen Sistieren der Anfallsaktivität zeigen (Schapira 2002).

Die Erkrankung kann sich auch atypisch manifestieren, so dass eine verzögerte Diagnosestellung resultiert. Der Verlauf der Erkrankung ist in der Regel progressiv, unterbrochen von Episoden mit migräneartigem Kopfschmerz, rekurrierender Nausea und Erbrechen, Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden. Die Verschlechterung des klinischen Bildes kann rapide erfolgen (Schapira 2002).

Andere zentralnervöse, weniger spezifische Manifestationen treten bei vielen Betroffenen in Form von sensineuraler Schwerhörigkeit (Deschauer et al. 2001) und peripherer Neuropathie auf. Die Patienten klagen teilweise über handschuh- oder strumpfförmige Sensibilitätsstörungen, Verlust von Propriozeption und Vibrationsempfinden, wobei der Beginn der Sensibilitätsstörungen hier meist im distalen Bereich der unteren Extremitäten liegt (Sproule und Kaufmann 2008). Peripher zeigen die Patienten in der Mehrheit eine Myopathie (Finsterer 2004), die unter Belastung progredient ist und schmerzhaft sein kann.

Das Endokriniem ist bei MELAS-Patienten ebenfalls betroffen; sie sind oft von kleiner Statur, entwickeln im Verlauf der Erkrankung einen Diabetes mellitus oder leiden unter Störungen der Schilddrüsenfunktion.

Des Weiteren zeigt sich bei MELAS-Patienten häufig eine Kardiomyopathie. Holmgren et al. (2003) berichteten über eine Kardiomyopathie bei einem Fünftel der an einer Mitochondriopathie Erkrankten.

Eine weitere Arbeitsgruppe (Ito et al. 1990) berichtete über eine Herzbeteiligung beim MELAS-Syndrom von bis zu 38 %.

Die Herzbeteiligung kann sich in Form einer dilatativen oder hypertrophen Kardiomyopathie äußern. Ebenso kann es zu Reizbildungsstörungen und Rhythmusstörungen kommen (Finsterer 2006).

Insbesondere, wenn bei jungen Patienten eine idiopathische Kardiomyopathie (Cardiomyopathy = CM) auftritt, sollte differentialdiagnostisch eine Mitochondrienerkrankung in Erwägung gezogen werden (Faysoil 2009).

Liegt bei einem Patienten eine Kardiomyopathie vor, so ist seine Prognose schlechter als beim nicht von der CM betroffenen Patienten. Scalia et al. zeigten, dass die Überlebensrate von am MELAS-Syndrom erkrankten Kindern mit CM 18% versus 95% (Kinder ohne CM) lag (Scaglia et al. 2004).

Das Sehvermögen kann durch eine begleitende CPEO, Ptosis und durch kortikale Blindheit, induziert durch schlaganfallähnliche Episoden, beeinträchtigt sein (Bau und Zierz 2005; Bau et al. 2009).

Die Patienten zeigen eine Belastungsintoleranz, die gemessene maximale Sauerstoffaufnahme ist reduziert. Im Vergleich zum Gesunden liegt die Sauerstoffaufnahme bei einem Drittel bis zur Hälfte der normalen O₂-Aufnahme.

Der Laktatspiegel steigt bei der Fahrradergometrie beim Laktat-Stress-Test schon bei leichter Belastung an. Die CK-Spiegel können normal oder leicht erhöht imponieren; erhöht sein können Alanin-Transaminase, Aspartat-Transaminase, Laktatdehydrogenase und/oder Aldolase. Eine Nierenbeteiligung ist möglich (Finsterer 2004)(Hanisch et al. 2006).

Die Laktatazidose und erhöhte Pyruvatspiegel sind sowohl im Serum, als auch im Liquor messbar.

Man kann also von einer möglichen ausgeprägten Multiorganbeteiligung beim MELAS-Patienten ausgehen. Prognoseentscheidend sind vor allem auftretende neurologische Komplikationen und eine mögliche Herzbeteiligung (Faysoil 2009).

Finsterer bezeichnete den Verlauf als chronisch und schleichend progressiv (Finsterer 2004).

Abbildung 2 stellt den erläuterten Multisystemcharakter von Mitochondriopathien dar.

Multisystemcharakter der Mitochondriopathien

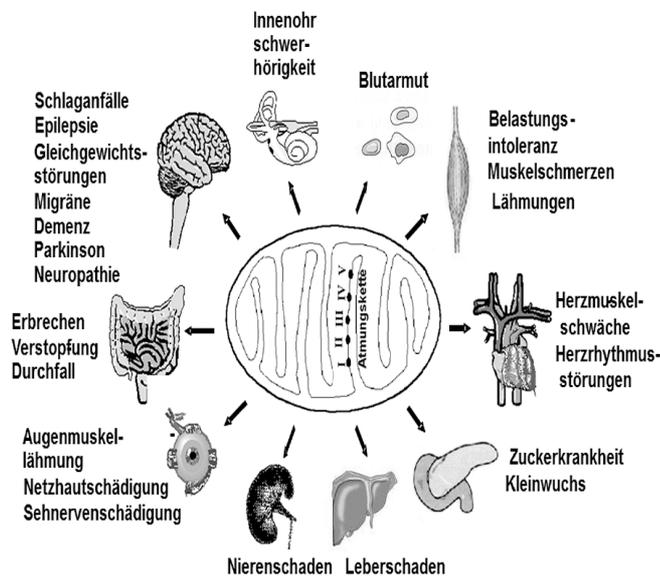


Abbildung 2: Multiorganbeteiligung mitochondrialer Encephalomyopathien (Deschauer 2012).

Um die phänotypische Variabilität von verschiedenen Mitochondriopathien entwickelten Schaefer et al. die Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS). Hierbei handelt es sich um eine Skala, die das breite klinische Spektrum mitochondrialer Erkrankungen standardisiert erfassen kann. So kann nach Erhebung der Skala eine ungefähre Schweregradeinordnung erfolgen. In der Verlaufskontrolle können prognostische Aussagen erhoben werden (Schaefer et al. 2006).

1.3.4 Vermutete Pathophysiologie

Die genotypische Heterogenität und phänotypische Variabilität der meist mitochondrial vererbten Erkrankung lässt sich durch verschiedene Phänomene erklären. Anders als nDNA wird mtDNA während der Zellteilung ungleichmäßig und wahllos auf die Tochterzellen verteilt. In gesunden Zellen sind alle mtDNA-Moleküle identisch (= Homoplasmie). Deletionen der mtDNA betreffen gewöhnlich nicht alle mtDNA-Moleküle einer Zelle oder eines Gewebes, so dass Heteroplasmie entsteht. Unterschiedliche Gewebe und Organsysteme können unterschiedlich stark betroffen sein, was die phänotypische Variabilität der Erkrankung erklärt. Wenn die mutierte mtDNA eine gewisse Schwelle überschreitet, kommt es zur Ausprägung von Krankheitssymptomen.

Manche Patienten können unterschiedliche Ausprägungen ihrer Erkrankung oder sogar verschiedene mitochondriale Erkrankungen im Laufe ihres Lebens zeigen, was dadurch erklärt wird, dass sich während der Zellteilung der Anteil mutierter mtDNA aufgrund ungleicher Verteilung auf die Tochterzellen verändern kann (DiMauro 2004).

Es existieren drei Hypothesen zur Entstehung der schlaganfallähnlichen Hypothesen (Finsterer 2009b).

Am akzeptiertesten ist die Hypothese, dass die SLE Resultat einer Störung der OXPHOS ist. Durch anaeroben Stoffwechsel entsteht Azidose, was zum Sterben von Neuronen führt. Auf Grund der Azidose kommt es im Folgenden zur Hyperperfusion und einem vasogenen Ödem.

Die zweite mögliche Hypothese besagt, dass die SLE auf der im mikroskopischen Präparat beobachteten mitochondrialen Angiopathie der Arterien basiert. Die elektronenmikroskopische Untersuchung zerebraler Arteriolen zeigte eine durch Arteriosklerose und die Vergrößerung der im Endothel befindlichen Mitochondrien hervorgerufene Einengung der Gefäßlumina. Diese kann zu verminderter zerebraler Perfusion und zu einer daraus resultierenden Hypoxie führen. Diese Hypothese wird durch die Tatsache in Frage gestellt, dass während einer SLE der Blutfluss nicht vermindert ist, was Perfusionsuntersuchungen des Gehirns während einer SLE zeigten.

Die letzte Hypothese versucht die SLEs als Folge neuronaler Übererregbarkeit (epileptische Anfälle) zu erklären. Durch die Übererregbarkeit kommt es zum erhöhten Energiebedarf, der durch die defekte Atmungskette nicht gedeckt werden kann. Im Weiteren entsteht zunächst ein vasogenes Ödem und daraufhin Nekrosen.

1.3.5 Diagnose und Therapie

Die Diagnosestellung beim MELAS-Syndrom kann auf Grund der genetisch-phänotypischen Heterogenität der Erkrankung schwierig sein.

Wegweisend sind das klinische Bild aus kardinalen Charakteristika der Erkrankung und eine vor Krankheitsbeginn zumeist normale Entwicklung, bis sich die Erkrankung in der Regel zwischen Kindheit und Adoleszenz manifestiert.

Oft beginnt die Erkrankung mit einer SLE. Hier kann die klinische Symptomatik (Hemiparese, Hemianopsie, Migräne, Erbrechen) in Kombination mit den Besonderheiten der Bildgebung diagnoseführend sein.

Es können aber auch zunächst einzelne, weniger gravierende Symptome auftreten, die mit der

Zeit akkumulieren.

Hinweise auf die Diagnose kann die Erhebung einer ausführlichen Familienanamnese geben. Gab es Todesfälle in der Familie der Mutter oder lässt sich ein maternaler Vererbungsmodus feststellen?

Im Labor kann sich bei RCDs ein um das 20fache erhöhter Laktat-Pyruvat-Quotient, stellvertretend für den cytoplasmatischen Redoxzustand, nachweisen (Finsterer 2004).

Mittels DNA-Diagnostik kann im Muskelgewebe per mtDeletionsscreening nach den häufigsten zum MELAS-Syndrom führenden Mutationen (A3243G, A8344G, T8993C, POLG1) gesucht werden. In der Muskelbiopsie lassen sich oft Ragged-red Fibers mittels Gomori-Trichrom-Färbung darstellen (DGN 2008). RRF sind ein typisches histologisches Korrelat für mitochondriale Myopathien.

Bei über der Hälfte der Erkrankten, deren Diagnose histologisch, biochemisch und klinisch gesichert ist, wird der zu Grunde liegende Gendefekt nicht gefunden.

Eine kurative Therapie des MELAS-Syndroms und auch der kognitiven Defizite ist nicht bekannt. Es kann zurzeit lediglich symptomatisch behandelt werden.

Bisher konnte in keiner Studie die Wirksamkeit von Therapieversuchen belegt werden. Behandlungsversuche werden mit Antioxidantien, Elektronendonatoren und Coenzym Q unternommen (Finsterer 2009b). Um die Erholung nach einer SLE zu beschleunigen, können, ähnlich wie beim Schlaganfall, Physio-, Atem- und logopädische Therapie zum Einsatz kommen. L-Arginin i.v. konnte die Schwere der akuten SLE abmildern und zeigt oral als Dauermedikation eingenommen eine Verringerung der Episodenfrequenz (Koga et al. 2010).

Bei Einnahme von CoenzymQ 10 konnte eine Verbesserung der klinischen Symptomatik und geringere Spiegel von Laktat und Pyruvat im CSF und Serum nachgewiesen werden (Flint Beal 1995).

Eine Reihe Medikamente, die die Symptomatik des Syndroms verstärken können, sollten gemieden werden. Hierunter fallen Metformin, Valproat, Phenytoin, Barbiturate, einige Antibiotika und Virustatika, Anästhetika, Succinylcholin, Betablocker und Acetylsalicylsäure ((Faysoil 2009), (Finsterer 2004), (Finsterer 2009b), (Sproule und Kaufmann 2008)).

Studien zum Einsatz von Medikamenten bei MELAS-Patienten, die bei Demenzerkrankungen eingesetzt werden, wie Rivastigmin oder Donezepil, sind bisher nicht erfolgt.

Bisher gab es einzelne Untersuchungen, bei denen versucht wurde, das Gesamtbild der Mitochondriopathie zu behandeln. Randomisierten, placebokontrollierten Studien mit dem Endpunkt der Verbesserung kognitiver Defizite stehen noch aus.

Das Haupttherapieziel liegt somit derzeit noch in der Prävention von Krankheitsfolgen.

1.3.6 Kognitive Defizite beim MELAS-Syndrom und anderen Mitochondriopathien

Auf Grund des hohen Energiebedarfs des Zentralen Nervensystems stellt dieses beim MELAS-Syndrom und anderen Mitochondriopathien einen Hauptmanifestationsort der Symptomatik, oft in Form kognitiver Auffälligkeiten, dar.

Unter erwachsenen Mitochondriopathie-Patienten treten kognitive Defizite am häufigsten bei MELAS-Patienten auf (Finsterer 2008).

Die Ausmaße kognitiver Defizite wurden bisher in unterschiedlichen Studien verschieden beleuchtet und wahrgenommen.

Einerseits wurde eine demenzähnliche allgemeine Verschlechterung kognitiver Funktionen in Form eines globalen kognitiven Abbaus beschrieben (Kartsounis et al. 1992). Eine weitere Studie von Sproule et al. unterstreicht diese Beobachtung. Sie sahen neben der Akkumulation neurologischer Defizite auch die Akkumulation „demenzieller Symptome“ mit fortschreitendem Krankheitsverlauf (Sproule und Kaufmann 2008).

In einer Studie von Hirano und Pavlakis (1994) wurde festgestellt, dass 90 % der untersuchten MELAS-Patienten (n= 110) Kriterien für die Diagnose einer Demenz erfüllten.

Andere Studien konnten auch spezifische Defizite in den Bereichen Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und visuokonstruktiven Fähigkeiten darstellen. Sartor et al. (2002) konnten in einer follow-up-Untersuchung eines MELAS-Patienten Defizite im temporalen Bereich (Sprache), temporooccipitalen Bereich (visuoperceptive Funktionen) und parietooccipitalen Bereich (Visuokonstruktion) feststellen. Eine allgemeine intellektuelle Beeinträchtigung konnte hier ausgeschlossen werden.

Auch Bosbach et al. (2003) konnten in ihrer Untersuchung von Patienten mit CPEO und KSS kognitive Defizite in Form von eingeschränkten Exekutivfunktionen und visuospatialen Funktionen feststellen. Wiederum konnte kein Muster oder eine Abfolge identifiziert werden, nachdem sich die Defizite entwickeln.

Kognitive Beeinträchtigungen können plötzlich auftreten oder sich langsam über einen Zeitraum entwickeln (Finsterer 2012). Die kognitiven Defizite bei Mitochondriopathien können sowohl isoliert als auch in Kombination mit anderen Symptomen auftreten.

Mögliche Auslöser für den Abbau oder die Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten können Epilepsie, Infekte, physischer oder psychischer Stress, Anästhesie oder die Einnahme mitochondrien-toxischer Medikamente sein. Ebenso laufen die schlaganfallähnlichen Episoden in der Regel assoziiert mit akuter kognitiver Beeinträchtigung ab. Beim MELAS-Syndrom sind

jedoch auch Fälle mit kognitiver Beeinträchtigung ohne das Auftreten von SLE beschrieben (Finsterer 2012).

Die bisherigen Untersuchungen zu kognitiven Defiziten beim MELAS-Syndrom und anderen Mitochondriopathien weisen starke Limitationen auf. Oft fand eine wenig differenzierte Erfassung der kognitiven Defizite statt. So in der Publikation von Hirano et al. (Hirano und Pavlakis 1994). Hier handelt es sich um eine Übersichtsarbeit verschiedener in der Literatur erwähnter Studien. Unklar bleibt, ob die gestellte Diagnose der Demenz bei 90% der Patienten mittels standardisierter neuropsychologischer Testverfahren erhoben wurde oder auf einem klinischen Eindruck beruht.

Andere Studien, die eine differenzierte Erfassung kognitiver Defizite unternommen haben, weisen meist eine geringe Stichprobengröße auf. In der Studie von Sartor et al. (Sartor et al. 2002) handelt es sich um einzelne Case reports.

Weiterhin wurde selten versucht, einen Zusammenhang mit anderen klinischen Maßen herzustellen.

Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit der genaueren Untersuchung und Definition der kognitiven Defizite beim MELAS-Syndrom; insbesondere, da eine kausale Therapie auch der kognitiven Beeinträchtigungen, die mit diesem Syndrom einhergehen, nicht verfügbar ist.

Kognitive Defizite beim MELAS-Syndrom und anderen Mitochondriopathien müssen besser verstanden werden, um eine zeitigere Diagnosestellung sicher zu stellen und von anderen Ursachen für kognitive Einschränkungen abzugrenzen. So können optimale Therapieversuche unternommen und adäquate Therapiestudien entwickelt werden.

Kognitive Beeinträchtigungen im Allgemeinen gehen oft mit morphologischen und funktionellen Veränderungen des Gehirns einher.

Aus diesem Grund verwendeten wir die Bildgebung in Form zerebraler MRT, um mögliche Erkenntnisse über die den Defiziten zu Grunde liegende Pathologie zu gewinnen.

Bestimmten Hirnregionen können bestimmte kognitive Funktionen zugeordnet werden.

So werden exekutive Funktionen wie das Problemlösen und strategisches Denken dem Lobus frontalis (präfrontaler Kortex und Marklagerstrukturen) zugeordnet (Sturm 2009). Aufmerksamkeitsfunktionen werden neben dem präfrontalen Kortex (selektive Aufmerksamkeit und Vigilanz) dem rechts parietalen Kortex (visuell räumlich selektive Aufmerksamkeit) zugeordnet. Subkortikale Areale (Formatio reticularis, Thalamus, Teile des Gyrus Cinguli) und Teile des rechten präfrontalen und inferio-parietalen Kortex spielen eine Rolle bei der Regelung der Aufmerksamkeitsintensität (Sturm 2005).

Gedächtnisfunktionen sind in parietalen und präfrontalen Bereichen des Neokortex, des

limbischen Systems, des Frontalhirns und des Temporallappens lokalisiert (Karnath und Thier 2003).

Visuokonstruktion wird der parieto-occipitalen Region, Visuoperception der temporo-occipitalen Region zugeordnet (Sartor et al. 2002).

Im Bereich der Multiple-Sklerose-Forschung sind Studien mit ähnlichem Endpunkt erfolgt.

Lazeron et al. konnten mittels MRT die Läsionslast bei 82 Multiple-Sklerose-Patienten darstellen und zeigten Zusammenhänge zwischen verschiedenen betroffenen Hirnregionen (Atrophie und Läsionen) und Testergebnissen in der zusammengestellten Testbatterie (Lazeron et al. 2005).

Aus kognitiven Störungen verschiedener Bereiche entstehen alltagsrelevante funktionelle Konsequenzen. Aufmerksamkeitsfunktionen zum Beispiel stellen Basisleistungen dar, die für nahezu jede praktische oder intellektuelle Tätigkeit erforderlich sind (Sturm 2005). Eine Störung der Exekutivfunktionen umfasst neben Modulation der Aufmerksamkeit, Handlungsplanung und Problemlösen. Alle Exekutivfunktionen wirken gemeinsam auf elementare und routinierte kognitive Fähigkeiten steuernd und modulierend und können als Instanz für die kognitive Kontrolle bezeichnet werden (Lehrner 2006). Störungen sind für im Alltag notwendige Abläufe relevant.

Aus der Untersuchung und Definition der betroffenen zentralen kognitiven Leistungsdomänen, ergeben sich Konsequenzen für eine gezieltere Diagnostik kognitiver Störungen bei Patienten mit MELAS-Syndrom. Daraus entsteht die Notwendigkeit dieser Untersuchung. Eine sorgfältige Diagnostik gilt als Voraussetzung für eine adäquate Therapie.

1.3.7 Das radiologische Bild des MELAS-Syndroms

Analog zur klinischen Affektion des Zentralen Nervensystems, lässt sich diese Beteiligung beim MELAS-Syndrom und anderen Mitochondriopathien auch mittels zerebraler Bildgebung darstellen. Hierfür hat sich neben der CT vor allem die MRT als geeignet erwiesen.

Neben einer globalen, diffusen Atrophie die in CT und MRT imponieren kann, sind hyperdense bzw. hyperintense Läsionen typisch. Die sogenannten Schlaganfallähnlichen Läsionen (SLL) sind das Korrelat der Schlaganfallähnlichen Episode (SLE).

Die SLEs können in der MRT mittels T2-gewichteter Sequenzen und hier insbesondere in der sogenannten FLAIR (fluid attenuation inversion recovery)-Sequenz dargestellt werden. Die hyperintensiven Läsionen halten sich dabei nicht an die Gefäßterritorien der großen zerebralen Gefäße und betreffen v. a. den Cortex sowie die subkortikale weiße Substanz. Die SLLs finden

sich vorrangig in den occipitalen und temporo-parietalen Lappen (Apostolova et al. 2005).

Diese Verteilung wurde von Nearing et al. (2007) als „posterior brain pathology“ bezeichnet.

Apostolova et al. beschrieben in einem Case report auch „stroke-like lesions“ in der tiefen weißen Substanz im Grenzzonenbereich der großen Gefäße und bilaterale Beteiligung des Kleinhirns bei unauffälligem Angiogramm (Apostolova et al. 2005). Zuvor waren nur wenige Fälle mit Beteiligung der tiefen weißen Substanz beschrieben worden. Fujii et al. (1990) publizierten einen Fall mit bilateraler Beteiligung der occipitalen und frontalen tiefen weißen Substanz. Matthews et al. berichteten über einen Fall mit Beteiligung des Corpus callosum (Matthews et al. 1991).

Im Akutstadium einer SLE können auch lediglich ödematöse Areale imponieren. Im Verlauf einer akuten Episode können immer wieder Areale mit neuen Ischämien hinzukommen. Die Befunde können fluktuieren und sich unter Umständen erst im Verlauf abgrenzen. Auch eine Normalisierung pathologischer Befunde im Krankheitsverlauf wurde beobachtet (DiMauro 2006), (Takasu et al. 2002).

Während das klinische Bild der SLE der Symptomatik eines ischämischen Schlaganfalls oder einer intrazerebralen Blutung ähnelt, stellt sich das radiologische Bild in der Diffusionswichtung in der MRT von den beiden genannten klinischen Differentialdiagnosen grundsätzlich verschieden dar.

Mittels der Diffusionswichtung können Läsionen, die hyperintens in T2-gewichteten Bildern imponieren, genauer charakterisiert werden (Majoie et al. 2002). Die Diffusionswichtung zeigt in den SLL einen erhöhten ADC (apparent diffusion coefficient), der ein vasogenes Ödem repräsentiert. Ein erhöhter ADC steht also für ein extrazelluläres Ödem, wobei ein erniedrigter ADC für ein zelluläres Ödem, wie er bei Ischämie auftritt, steht (Oppenheim et al. 2000).

Beim MELAS-Syndrom stellen sich die SLEs als hochintens (=hyperintens in den T2-gewichteten Sequenzen) mit normal bis gesteigertem ADC dar, hinweisend auf ein umgebendes vasogenes Ödem. Differentialdiagnostisch stellt sich der ischämische Schlaganfall in der ADC zunehmend hypointens dar. Das Minimum wird am zweiten bis dritten Tag nach Ereignisbeginn erreicht (Oppenheim et al. 2000); hier handelt es sich um ein zytotoxisches Ödem.

Zeigen sich innerhalb der ersten 48 Stunden nach dem Eintritt eines neurologischen Defizits normale bis erhöhte Werte für den ADC, steigt damit die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines MELAS-Syndroms, insbesondere, wenn in der herkömmlichen MRT stroke-like lesions imponieren (Oppenheim et al. 2000).

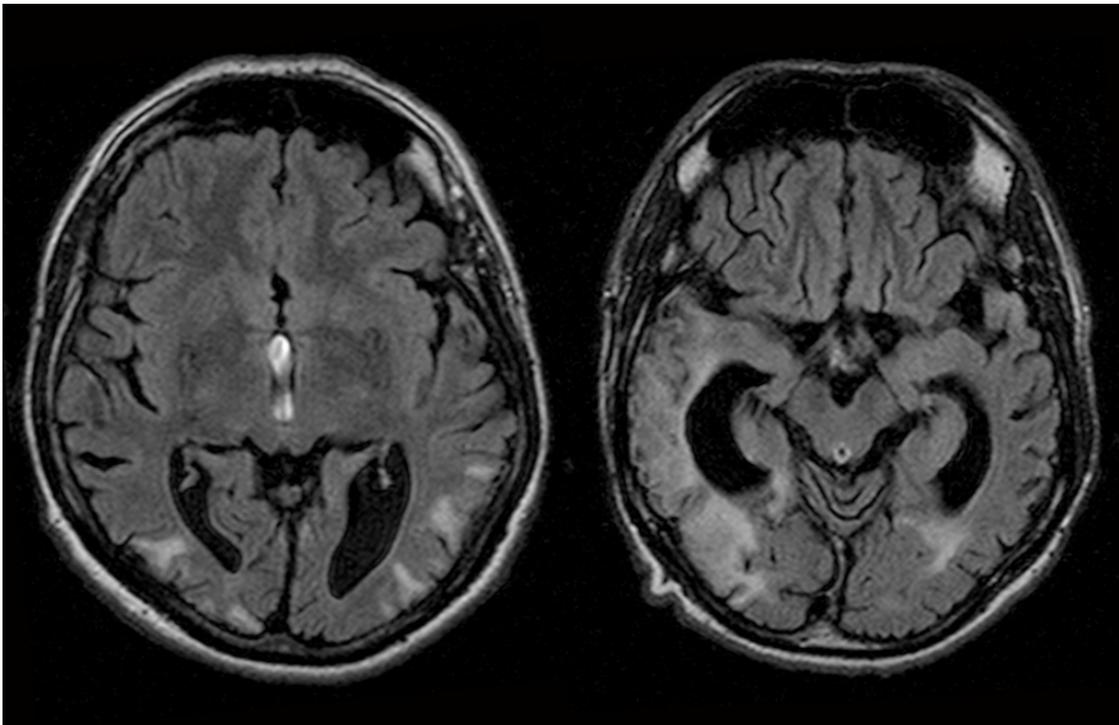
So kann die MRT bei korrekter und frühzeitiger Diagnosefindung hilfreich sein.

Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zeigt sich in der Bildgebung eine moderate, diffuse Groß- und Kleinhirnatrophie (Takasu et al. 2002) mit Sulci- und Ventrikelerweiterungen e vacuo. Ferner können Areale im hinteren temporalen, parietalen oder okzipitalen Marklager als Ausdruck abgelaufener SLEs zurückbleiben.

Daneben finden sich in einigen Fällen Verkalkungen der Basalganglien in der CT. Bilaterale Kalzifizierungen der Basalganglien stellen im Allgemeinen einen Hinweis auf eine Stoffwechselerkrankung dar (Bi et al. 2006).

Abbildung 3 zeigt Stroke-like-Lesions unterschiedlicher Ausprägung zweier MELAS-Patienten in Gegenüberstellung.

Abbildung 3: SLLs bei zwei verschiedenen MELAS-Patienten



Mittels der SPECT zeigt sich eine verminderte Tracer-Anreicherung in betroffenen Gebieten. Dies ist ein Hinweis auf den Verlust metabolisch aktiver Zellen und einen erhöhten Laktatpeak im betroffenen Gewebe, korrelierend zum klassischen ischämischen Stroke. Beim MELAS-Syndrom können erhöhte Laktatlevel auch im nicht von einer SLL betroffenen und gesund erscheinenden Gewebe gemessen werden. Alternativ lässt sich diese Messung auch mittels Spektroskopie in der MR-Spektrographie durchführen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die SLEs nicht auf lokaler Ischämie, resultierend aus einer Makroangiopathie, wie das beim herkömmlichen ischämischen Schlaganfall zutrifft, begründen lässt. Wahrscheinlicher ist hier der veränderte Metabolismus mit verminderter OXPHOS und daraus resultierendem ATP-Mangel sowie eine neurotoxisch-wirkende Laktatämie als ursächlich anzusehen.

Derzeit ist noch nicht geklärt, ob eine zerebrale Störung der Vasoautoregulation und eine beobachtete Mikroangiopathie ursächlich für die SLEs sind, oder die Folge derer (DiMauro 2006). Ein MELAS-Syndrom sollte in differentialdiagnostische Überlegungen mit einbezogen werden, wenn in der MRT eine infarktähnliche Veränderung zu sehen ist, die sich nicht an Gefäßterritorien hält und die beschriebenen Veränderungen in den diffusionsgewichteten Sequenzen aufweist. Generell kann ein weiterer Hinweis auf eine mitochondriale Encephalopathie vorliegen, wenn sich Läsionen in der weißen Substanz in den Folgebildgebungen zunächst zurückbilden, um dann später wieder aufzutreten (Majoie et al. 2002).

1.4 Zielstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die bisher nicht ausreichend definierten neuropsychologischen Defizite bei Patienten, die am MELAS-Syndrom erkrankt sind, aufzudecken und diese durch eine genaue neuropsychologische Untersuchung zu spezifizieren. Wie bereits unter 1.1.4 erläutert, liegen unterschiedliche neuropsychologische Ergebnisse zum MELAS-Syndrom und anderen mitochondrialen Encephalopathien vor. In früheren Untersuchungen wurde von einer mitochondrialen Demenz, einer viele kognitive Domänen betreffende Einschränkung mit generellem Abbau kognitiver Leistungen in dieser Patientengruppe, gesprochen. Andere Studien mit kleineren Kollektiven lieferten Hinweise auf das Vorliegen von Defiziten in speziellen Bereichen.

In dieser Studie haben wir als zentrale kognitive Leistungsdomänen die Exekutivfunktionen, das Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Visuokonstruktion untersucht. Ebenso wird ein allgemeines Intelligenzniveau der Patienten und Kontrollprobanden festgestellt.

Anschließend findet dann ein Vergleich der Ergebnisse sowohl mit den in der Testliteratur vorgegebenen Normwerten, als auch mit einer bildungs-, alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe statt.

Weiterhin sollen neurologische Symptome sowie eine zerebrale Bildgebung zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Untersuchung festgehalten werden.

Anschließend sollen mögliche Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchung und anderen klinischen Maßen, wie der neurologischen Symptomatik einerseits und der zerebralen Bildgebung (cMRT) andererseits, festgestellt werden.

1.4.1 Fragestellungen

- 1.) Finden sich bei Patienten mit einem MELAS-Syndrom kognitive Defizite im Vergleich mit einer Kontrollgruppe? Liegen diese Defizite in bestimmten Teilbereichen kognitiver Funktionen oder lässt sich eher ein globaler Abbau finden?
- 2.) Bestehen Zusammenhänge zwischen der Ausprägung neuropsychologischer Defizite und den zerebralen Läsionen im MRT des Kopfes sowie der Klinik der Patienten und dem Erkrankungsalter?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Untersuchung erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Für die Studie rekrutierten wir Patienten mit MELAS-Syndrom aus ganz Deutschland. Insgesamt schrieben wir 30 Patienten mit MELAS-Syndrom an. Der Rekrutierungszeitraum fand von Ende 2007 bis 2010 statt. Die Rekrutierung gestaltete sich teils problematisch; einige Patienten waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits zu schwer erkrankt, um an der Studie teilnehmen zu können oder inzwischen verstorben (nicht zurückgemeldet = 12; abgelehnt = 2; Pacemaker = 1; zu weit fortgeschrittenes Erkrankungsstadium = 3; Tod = 4).

N = 11 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden, hiervon hatten 10 Patienten eine nachgewiesene A3243G-Mutation und ein Patient eine POLG1-Mutation. Diese waren z. T. bereits der Klinik und Poliklinik für Neurologie bekannte Patienten, teils Patienten, zu denen der Kontakt über die Deutsche Gesellschaft für Muskelerkrankungen (DGM) hergestellt wurde.

Ausschlusskriterien bei den MELAS-Patienten waren Herzschrittmacher-, ICD- oder andere MRT-untaugliche Implantate, Klaustrophobie und andere bekannte psychiatrische

Erkrankungen.

Die Studienteilnehmer oder ihre gesetzlichen Betreuer wurden vor Studienbeginn ausführlich über den Ablauf und Inhalte der Studie informiert und stimmten den folgenden Untersuchungen zu. Zum Vergleich der Daten aus der neuropsychologischen Testung wurde eine Kontrollgruppe (N = 11) aus Patienten der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsklinik Halle-Wittenberg mit ausschließlich peripheren neurologischen Erkrankungen rekrutiert und nach Alter, Geschlecht und Bildungsstand mit den MELAS-Patienten gematched. Eine zerebrale Beteiligung war vor Studieneinschluss durch eine ausführliche neurologische Untersuchung und/oder bildgebende Verfahren ausgeschlossen worden.

Tabelle 3 gibt die demographischen Daten der Patienten sowie die jeweilige zum MELAS-Syndrom führende Mutation wieder und kennzeichnet die nach „matched-pairs“-Technik zugeordneten Kontrollprobanden.

Tabelle 3: Patienten- und Kontrollkollektiv

Patient	Mutation	Geschlecht	Alter [Jahre]	Schulbildung [Jahre]	Kontrollpatient	Geschlecht	Alter [Jahre]	Schulbildung [Jahre]
P 01	A3243G	weiblich	53	9	K 01	weiblich	52	10
P 02	A3243G	männlich	31	10	K 02	männlich	36	10
P 03	A3243G	männlich	44	10	K 03	männlich	55	8
P 04	A3243G	weiblich	52	10	K 04	weiblich	51	10
P 05	A3243G	männlich	24	10	K 05	männlich	29	10
P 06	A3243G	weiblich	28	13	K 06	weiblich	27	13
P 07	A3243G	männlich	35	10	K 07	männlich	41	10
P 08	A3243G	männlich	43	10	K 08	männlich	44	10
P 09	A3243G	männlich	62	7	K 09	männlich	67	10
P 10	A3243G	männlich	56	10	K 10	männlich	56	10
P 11	POLG1	männlich	30	10	K 11	männlich	35	10

2.2 Untersuchungsablauf

Wir führten eine ausführliche neurologische Untersuchung durch, die wir mit Hilfe einer Adaptation der Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (NMDAS) bewerteten.

Die ausführliche neuropsychologische Untersuchung fand mittels einer umfassenden Testbatterie statt (Dauer ca. 1,5 bis 2 Std.), die unter 2.3 detailliert beschrieben wird.

Wir setzten die HADS-Skala ein, um Hinweise auf ein schwere Angst- und/oder depressive

Störung festzustellen und als mögliche Confounder bei den anderen durchgeführten Tests zu markieren.

Am gleichen oder am Folgetag erfolgte eine zerebrale Magnetresonanztomographie (ca. 20 Min. Dauer; siehe Beschreibung unter 2.6).

2.3 Neuropsychologisches Assessment

Zur Untersuchung der Kognition verwendeten wir Tests für das allgemeine Intelligenzniveau (MWT-B), räumlich-figurales Denken (Rey-Osterrieth), Exekutivfunktionen wie Wortflüssigkeit und kognitive Flexibilität (RWT, BADS Zoobesuch), Gedächtnis (AVLT, WMS Zahlenspanne rückwärts) und selektive Aufmerksamkeit (TMT A/B). Den neuropsychologischen Untersuchungsablauf stellt Tabelle 4 dar.

Bei den gewählten Lesitungsdomänen handelt es sich um zentrale kognitive Domänen. Auch andere Untersuchungen von MELAS-/Mitochondriopahtie-Patienten haben vor allem in den gewählten Gebieten Defizite abbilden können.

Bei den gewählten Untersuchungsverfahren handelt es sich um seit Jahren etablierte Goldstandards zur Erfassung kognitiver Funktionen.

Im Folgenden werden die Untersuchungsverfahren genauer charakterisiert.

Tabelle 4: Ablauf der verwendeten neuropsychologischen Testverfahren und jeweilige untersuchte kognitive Leistungsdomäne

	Neuropsychologischer Test	Version	Leistungsdomäne
1)	AVLT unmittelbar 1-5, Liste B	Heubrock 1992	Gedächtnis
2)	TMT - A und TMT - B	Reitan 1992	Selektive Aufmerksamkeit
3)	BADS Zoo 1 + 2	Wilson 1996	Exekutivfunktionen – kognitive Flexibilität
4)	Zahlenspanne rückwärts aus WMS-R	Härting 2000	Gedächtnis
5)	Rey-Osterrieth Copy	Shin, Park et al. 2006	Räumlich figurales Denken, visuelles Gedächtnis
6)	RWT	Aschenbrenner 2000	Exekutivfunktionen – Wortflüssigkeit
7)	MWT-B	Lehr 1995	Allgemeines Intelligenzniveau
8)	Rey-Osterrieth (delay)	Shin, Park et al. 2006	Räumlich figurales Denken, visuelles Gedächtnis
9)	HADS	Herrmann et al. 1995	Angst und Depressivität

2.3.1 Intelligenztests

MWT-B – Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest

Der MWT-B misst das allgemeine Intelligenzniveau, insbesondere die kristalline Intelligenz nach Cattell (1963).

Kristalline Intelligenz sind Wissen und Fertigkeiten, die von Erfahrung und Erlebtem, sowie vom Umfeld und der Kultur, in der das Individuum lebt, abhängig sind.

Die Messung der kristallinen Intelligenz ist für diese Untersuchung von Bedeutung, da mittels dieser das prämorbid Intelligenzniveau ermittelt werden kann, wie es vor Erkrankungsbeginn war. Dieses ist wichtig, um einerseits eine prämorbid Intelligenzminderung, die negativen Einfluss auf die Testdurchführung und -ergebnisse haben kann, zu erkennen, andererseits, um eine Vergleichbarkeit mit der Kontrollgruppe herstellen zu können.

Der MWT-B ist nach einem einfachen Schema konstruiert. Ein umgangs-, bildungs- oder wissenschaftssprachliches Wort wird unter vier sinnlose Wörter gestellt, so dass eine Wortzeile entsteht.

Beispiel: *Sympasie – Symmofeltrie – Symmantrie – Symphonie – Symplanie*

Der Gesamttest besteht aus 37 Reihen mit aufsteigender Schwierigkeit. Der Proband hat die Aufgabe, das richtige Wort aus der Zeile herauszusuchen und zu unterstreichen. Es wird keine Zeitbegrenzung vorgegeben. Ist es der Testperson nicht möglich, ein Wort zu unterstreichen, wird er aufgefordert nach Gefühl zu entscheiden. Es ist eine Rohpunktzahl zwischen 0 und 37 zu erreichen. Der Rohwert kann mittels einer Normwerttabelle verglichen und in Prozentränge und IQ-Werte überführt werden.

2.3.2 Räumlich-figurales Denken - ROCFT

Der Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test (Shin et al. 2006) prüft Visuokonstruktion und das visuelle Gedächtnis.

Die komplexe Rey-Figur besteht aus 18 verschiedenen, zusammengesetzten geometrischen Elementen. Untenstehende Abbildung zeigt die Rey-Figur.

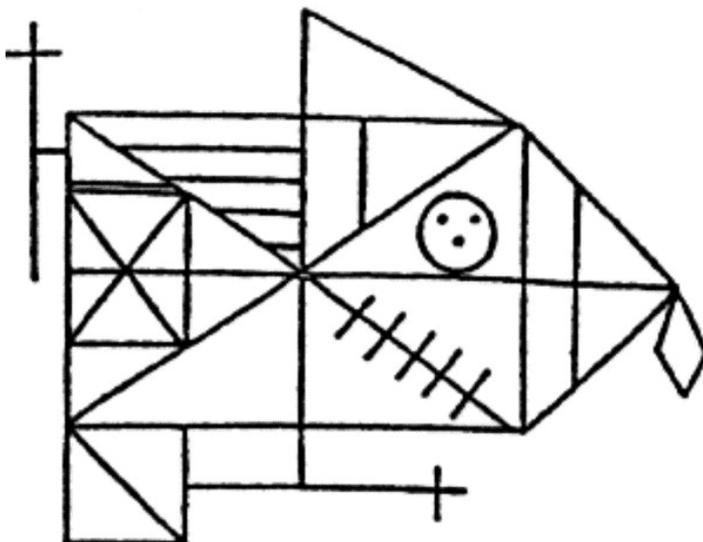


Abbildung 4 : Rey-Osterrieth Figur Form A (Strauss et al. 2006)

Die Testung erfolgt in drei Schritten:

Der Proband bekommt die Rey-Figur vorgelegt und wird gebeten, diese möglichst genau abzuzeichnen (Copy). Nach etwa drei Minuten soll der Proband die Figur aus dem Gedächtnis zeichnen (unmittelbarer Abruf). Nach circa dreißig Minuten wird der Proband erneut gebeten, die Figur erneut aus dem Gedächtnis zu zeichnen (delayed recall).

Für unsere Untersuchung führten wir den Teil „Copy“ und den Teil „delayed recall“ mit den Probanden durch (Beispiel s. Anhang S. 71).

Ausgewertet werden die Zeichnungen mittels dem von Lezak (2004) genannten Bewertungssystem. Hier werden die 18 einzelnen Elemente der Figur bewertet. Für Präsenz, Platzierung innerhalb der Figur und Vollständigkeit werden pro Element 0 – 2 Punkte vergeben, so dass max. 36 Punkte erzielt werden können.

Das Abzeichnen der komplexen Rey-Figur (Form A – Rey Figur) erfordert vom Probanden planerische Fähigkeiten, visuell-räumliche Wahrnehmung und visuokonstruktive Fähigkeiten. Das Reproduzieren der Rey-Figur fordert das visuelle Gedächtnis. (Strauss et al. 2006); (Lezak et al. 2004) .

2.3.3 Gedächtnistests

Bei Einteilung des Gedächtnisses entlang einer Zeitachse erhält man das sensorische (Ultra-Kurzzeit-) Gedächtnis, das Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis und das Langzeitgedächtnis.

- sensorisches Gedächtnis: Schnittstelle zwischen Wahrnehmung und Gedächtnis, unbewusst ablaufend
- Kurzzeitgedächtnis: Behalten von Inhalten für Sekunden bis Minuten, bewusst
- Arbeitsgedächtnis: kognitive Manipulation des Inhalts des Kurzzeitgedächtnisses
- Langzeitgedächtnis: Speicherung der Information, Abruf bei Bedarf

(Lehrner 2006).

In dieser Untersuchung überprüften wir mittels der „Zahlenspanne rückwärts“ Kurz- und Arbeitsgedächtnis, mittels einzelner Abschnitte des AVLT wurde die Fähigkeit der Überführung von Gelerntem ins Langzeitgedächtnis geprüft. Ergebnisse im ROCFT wiesen auf mögliche Beeinträchtigung des visuellen Gedächtnisses hin.

WMS-R – Wechsler Gedächtnistest- revidierte Fassung

Die Wechsler Memory Scale wurde entwickelt, um Gedächtnisfunktionen zu messen und besteht insgesamt aus 13 Untertests.

Der Test ist für Probanden von 15 bis 75 Jahren entwickelt und in 7 Altersgruppen unterteilt.

Zur Untersuchung unserer Probanden verwendeten wir lediglich den Untertest „Zahlenspanne rückwärts“.

Bei der „Zahlenspanne rückwärts“ werden die unmittelbare Merkspanne des Kurzzeitgedächtnisses und zusätzlich das Arbeitsgedächtnis geprüft. So können Hinweise gefunden werden, die auf Störungen beim Behalten und gleichzeitigem Verarbeiten von dargebotenen Informationen hindeuten.

Dem Probanden werden im Sekundentakt Ziffern von Zahlenfolgen wachsender Länge vorgelesen, die er direkt im Anschluss in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben soll. Es wird mit zwei Ziffern begonnen und bei einer Länge von 7 Ziffern beendet. Abgebrochen wird, wenn der Proband zwei Spannen gleicher Länge nicht korrekt wiedergeben konnte.

Pro richtig rückwärts wiedergegebener Zahlenspanne erhält der Patient einen Punkt. So sind insgesamt 6 Rohpunkte zu erreichen.

AVLT – Auditory Verbal Learning Test

Der Auditory Verbal Learning Test (AVLT) (Heubrock 1992) ist ein Listenlernetest zur Überprüfung von verbalen Gedächtnis- und Lernleistungen. Er besteht aus zwei Wortlisten à 15 Wörtern. Zunächst wird eine Wortliste (Liste A) in 5 Durchgängen dem Probanden im Sekundenrhythmus vorgelesen. Der Proband muss nach jedem Hören der Liste so viele Worte der Liste wiedergeben, wie er sich merken konnte, wobei die Reihenfolge der wiedergegebenen Worte keine Rolle spielt. Nach diesen 5 Durchgängen (Liste A) wird dem Probanden einmalig eine Interferenzliste (Liste B) dargeboten. Hier muss er ebenso viele Begriffe wie möglich wiedergeben. Danach gibt es zwei Postinterferenz-Abfragen von Liste A, einmal direkt (Durchgang 6) im Anschluss und eine verspätete nach circa 30 Minuten (Durchgang 7), sowie das Wiedererkennen der Zielwörter unter einer Liste, auf der sich alle Wörter der Liste A, sowie die Wörter der Liste B und semantisch und phonetisch assoziierte Wörter befinden (sog. Distraktoren).

Auf diese Weise kann man relativ einfach Hinweise für das Verständnis der Art und Schwere der Gedächtnisstörungen des Patienten erhalten.

Wir verwendeten in der Auswertung Rohwerte der Gesamtmerksumme (Summe Durchgang I – V) und Rohwerte der Interferenzliste Liste B mit Distraktoren.

Der Test verlangt vom Probanden die Fähigkeit des Lernens, Überführung ins Langzeitgedächtnis und erfordert eine Wiedererkennensleistung.

In der Auswertung des Test ist ein Normvergleich mit amerikanischen Normen erfolgt. (Heubrock 1992).

2.3.4 Testung der Exekutivfunktionen

Zu den Exekutivfunktionen zählt man unter anderem Aufmerksamkeitsmodulation, Planung und Problemlösen, strategisches Abwägen, Initiieren und Inhibieren von Handlungen und das Beibehalten eines Zieles (Lehrner 2006). Weiterhin werden hierzu kognitive Flexibilität und Wortflüssigkeit gezählt. Kognitive Flexibilität beschreibt die Fähigkeit, problemlösend zu denken, einen prospektiven Handlungsentwurf zu entwerfen und sein Verhalten nach Anforderungen adaptiv zu regulieren (Calabrese 2006).

Exekutivfunktionen sind nötig, um Handlungen über mehrere Teilschritte zu planen, die Aufmerksamkeit hierfür zu fokussieren und ungeeignete Handlungen zu unterdrücken (Smith und Jonides 1999).

RWT- Regensburger Wortflüssigkeitstest

Der Regensburger Wortflüssigkeitstest ist ein diagnostisches Instrument zur Erfassung des Konstruktes der Wortflüssigkeit. Er wird zur Erfassung eines Bestandteiles des divergenten Denkens (ein Problem führt zu vielen verschiedenen möglichen Lösungen) bei Patienten mit erworbenen Hirnschädigungen im deutschsprachigen Raum eingesetzt.

Man kann zwischen dem konvergenten und dem divergenten Problemlösen unterscheiden; der RWT prüft das divergente Denken.

Das konvergente Denken gilt als logisches, schlussfolgerndes Denken, das zum Ziel führt, ein Problem zu lösen. Beim divergente Denken, auch als „flüssiges Denken“ bezeichnet, wird nicht eine Lösung, sondern die Entwicklung möglichst zahlreicher Lösungsansätze angestrebt.

Beim divergenten Denken werden Fähigkeiten wie kognitive Flüssigkeit und Flexibilität gefordert (Harth 2004). Mit dem RWT können weniger offensichtliche Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen, wie die Problemlösefähigkeit, erfasst werden.

Wir verwendeten jeweils einen formallexikarischen Wortflüssigkeitstest und einen semantischen Test mit Kategorienwechsel. Wir führten die Untertests zwei- und nicht nur

einminütig, wie ebenfalls möglich, durch, um eine genauere Messung zu erzielen, da bei nur leicht beeinträchtigten Patienten die Defizite oft erst in der zweiten Testminute sichtbar werden können.

Wortflüssigkeitsaufgaben haben sich zur Beschreibung hirngeschädigter Patienten als sehr sensitiv erwiesen.

Patienten und gesunde Kontrollen mussten im vorgegebenen Zeitraum von jeweils zwei Minuten möglichst viele verschiedene Wörter nach vorgegebenen Regeln nennen, um die Wortflüssigkeit zu messen. Um die formallexikarische Wortflüssigkeit zu erfassen mussten die Probanden zunächst möglichst viele Wörter, die mit dem Buchstaben „S“ beginnen, nennen. Der Prozess, der dem ganzen zu Grunde liegt, wird als Gedächtnisabruf mit lexikalischen Beschränkungen beschrieben. Es handelt sich dabei um eine strukturierte Suche im Gedächtnis. Diese Aufgabe erfordert es, Routinen, wie die Auswahl der Begriffe nach einer Bedeutung aufzugeben, zu Gunsten flexibler Suchstrategien.

Bei der Untersuchung der kategorial-semantischen Wortflüssigkeit werden Kategorien vorgegeben, zu denen wiederum im begrenzten Zeitraum von zwei Minuten, möglichst viele Vertreter gefunden werden sollen; hier forderten wir im Kategorienwechsel abwechselnd je eine Sportart und eine Frucht von den Probanden. Hierbei liegt eher ein Geschwindigkeitsfaktor zu Grunde; die formallexikarische Wortflüssigkeit beinhaltet zusätzlich noch eine Flexibilitätskomponente (Aschenbrenner 2000).

Generell ist für die Bearbeitung von Wortflüssigkeitsaufgaben die Fähigkeit zur spontanen Wortproduktion von Nöten. Deshalb resultieren bei aphasischen Patienten Minderleistungen. Der Test hat sich auch zur Diagnostik von Aphasien etabliert. Die Wortproduktion hängt zusätzlich von der Geschwindigkeit kognitiver Leistungen ab; und ein intaktes semantisches und lexikalisches Wissen wird benötigt. Zusätzlich muss zur Wortproduktion ein sinnvoller und koordinierter Abruf des Wissens unter Beachtung verschiedener Regeln stattfinden.

BADS – Behavioural Assessment of the Dysexekutive Syndrome

Als weiteren Test zur Überprüfung der Exekutivfunktionen verwendeten wir den Zoobesuch der BADS-Testbatterie.

Diese Testbatterie ermöglicht eine verhaltensorientierte Erfassung exekutiver Defizite. Sie eignet sich zur Vorhersage von eventuell auftretenden Alltagsschwierigkeiten, da Alltagsanforderungen in den sechs verschiedenen Untertests simuliert werden. Wir setzten aus Zeitgründen lediglich den Zoobesuch Teil 1 und 2 ein. Die Leistung wird mit Rohpunkten zwischen 0 und 4 bewertet.

Beim Zoobesuch soll der Proband sich vorstellen, dass er einen Zoo besucht. Er erhält einen Lageplan dieses Zoos und soll den Weg zu den verschiedenen Tiergehegen und durch den Zoo anhand verschiedener Vorgaben planen. Der Test erwartet hohe Planungsleistungen des Probanden unter zu beachtenden Einschränkungen.

In die Bewertung einbezogen werden die unter Berücksichtigung der gegebenen Bedingungen gewählte Reihenfolge der „besuchten“ Gehege, möglicherweise gemachte Fehler und die Gesamtzeit der Aufgabe. Hier wird noch zwischen Planungs- und Durchführungszeit differenziert ((Wilson 2000) und (Strauss et al. 2006)).

2.3.5 Aufmerksamkeitstest

T-TMT (adults) Trail Making Test

Der Trail Making Test (Reitan 1992) ist ein neuropsychologisches Testverfahren, das visuelle Aufmerksamkeit und Aufgabenwechsel erfordert. Es kann als Testverfahren zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Tempos bezeichnet werden. Vom Probanden wird das Verbinden mit dem Stift in der richtigen Reihenfolge von 25 Kreisen verlangt. In Testteil A soll der Proband zunächst Zahlen (1-25) in aufsteigender Reihe verbinden. Im Teil B des TMT müssen alternierend Zahlen (in aufsteigender Reihenfolge) und Buchstaben (dem Alphabet folgend) verbunden werden. Ziel des Tests ist es, diese Aufgabe so schnell wie möglich korrekt durchzuführen (Bsp. 1-A-2-B-3-C usw.).

Der TMT erfordert sofortiges Wiedererkennen der symbolischen Bedeutung von Buchstaben und Zahlen, die Fähigkeit, die Seite kontinuierlich zu scannen, um die nächste Ziffer oder den nächsten notwendigen Buchstaben in der Sequenz zu identifizieren. Kognitive Flexibilität wird gefordert, um die Zahlen- und die alphabetische Folge zu integrieren, und um die Ausführung dieser Anforderungen unter Zeitdruck durchzuführen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Fähigkeit mit Zahlen und Sprachsymbolen (Zahlen und Buchstaben) umzugehen von der linken Hirnhemisphäre ausgeführt wird. Die Aufgabe des visuellen Scannens der Seite, notwendig, um die räumliche Verteilung der stimulierenden Symbole zu erfassen, wird von der rechten Hemisphäre ausgeführt. Geschwindigkeit und Effizienz der Ausführung können als generelle Charakteristik adäquater Gehirnfunktion angesehen werden.

Studien mit Patienten mit zerebralen Läsionen zeigten, dass der TMT, insbesondere Teil B, sehr sensitiv für zerebrale Beeinträchtigungen ist, ganz egal auf Grund welcher Ätiologie und in welcher Lokalisation (Lateralisation) der Schädigung.

Bewertet wird nach der Zeit, die zur Durchführung der beiden einzelnen Testteile benötigt wurde. Begangene Fehler müssen korrigiert werden, so dass sich die Durchführungszeit erhöht (Reitan 1992).

2.3.5 Angst und Depression

Mittels der HADS-D verwendeten wir ein Screeningverfahren auf Angst und Depression. So sollten mögliche Confounder der neuropsychologischen Ergebnisse detektiert werden (s. auch 2.7).

HADS-D - Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version

Um Angst und Depression bei den Patienten und gesunden Kontrollen zu erfassen, verwendeten wir die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale, die englischsprachige Version ist bereits seit 1983 im Bereich der somatischen Medizin in Gebrauch und hat sich bewährt.

Die HADS ist lediglich ein Screening-Verfahren, das sich in der Untersuchung kardiologischer Patienten bereits zehn Jahre lang bewährt hat, bevor die von uns verwendete deutsche Version erschien. Das Verfahren eignete sich für unsere Studie auf Grund der Kürze des Verfahrens, der beobachteten guten Akzeptanz und der Besonderheit, dass die Items so formuliert sind, dass sie bewusst nicht nach körperlichen Beschwerden als vermeintliche Indikatoren für psychische Störungen fragen. Erfasst wird mittels Selbstbeurteilung die Ausprägung ängstlicher und depressiver Symptome während der vergangenen Woche, die auf zwei Skalen mit je sieben Items erfasst wird. Der Gesamtsummenwert kann als Maß für die allgemeine psychische Beeinträchtigung eingesetzt werden.

In beiden Teilbereichen, zu denen Antwortmöglichkeiten erfasst werden, können maximal 21 Punkte erreicht werden. Bei Rohwerten unter 7 ist von einem negativen Testergebnis auszugehen, ab Ergebnissen von größer/gleich 11 Punkten ist von einem wahrscheinlich positiven Ergebnis auszugehen (Herrmann 1995).

2.4 NMDAS-Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale

Wir führten bei den Patienten eine ausführliche neurologische Untersuchung durch. Um die Schwere der Erkrankung zu messen und zu objektivieren, verwendeten wir die Newcastle Mitochondrial Disease Adult Scale (s. Anhang S. 68-72). Hierbei handelt es sich um den Goldstandard zur Erfassung klinischer Symptome mitochondrialer Erkrankungen. Die NMDAS

wurde zur Erfassung der Erkrankungsmerkmale in verschiedenen zentralen Studien eingesetzt (Mancuso et al. 2011; de Laat et al. 2012). Es handelt sich bei der NMDAS um eine Beurteilungsskala in Form eines strukturierten Interviews. Die Erkrankungsschwere wurde anhand der drei Bereiche des „Disease Scores“ der NMDAS bewertet: Teil I – Aktuelle Funktion (Current function); Teil II – System-spezifische Beteiligung (System-specific involvement); Teil III – Klinische Beurteilung (Clinical Assessment).

Beim Einsatz der NMDAS in ihrer Originalversion ergibt sich das methodische Problem, dass neben den klinischen Manifestationen auch kognitive Beeinträchtigungen erfasst werden. Um die für unsere Studie zentrale Frage der Zusammenhänge zwischen Klinik und Kognition zu untersuchen, war es dementsprechend notwendig, die kognitive Bewertung aus der NMDAS zu eliminieren, um einer möglichen Konfundierung der erfassten Krankheitszeichen (klinisch vs. kognitiv) zu entgegenen.

Die NMDAS wurde somit als rein klinischer Score genutzt.

Folgende Tabelle zeigt die einzelnen bewerteten Bereiche der drei Teile der NMDAS.

Tabelle 5: NMDAS Teil I-III und bewertete Bereiche

NMDAS I Aktuelle Funktionen (max. 51 Punkte)	NMDAS II System spezifische Beteiligung (max. 45 Punkte)	NMDAS III Aktuelle klinische Einschätzung (max. 45 Punkte)
Sehvermögen Hörvermögen Sprache Schlucken Handschrift Essen-Zubereiten Ankleiden Körperpflege Belastungstoleranz Gangsicherheit	Psychiatrische Auffälligkeiten Migräne-Kopfschmerz Epilepsie schlaganfallähnliche Episoden Encephalopathie-Episoden Gastrointestinale Symptome Diabetes mellitus Schwäche der Atemmuskulatur Kardiovaskuläres System	Sehschärfe Ptosis CPEO Dysphonie/Dysarthrie Myopathie Cerebelläre Ataxie Neuropathie Pyramidales System Extrapyramidales System

2.5 Zerebrale MRTs

Mit den Patienten und gegebenenfalls den gesetzlichen Vertretern der Patienten wurde in der Klinik und Poliklinik für Neurologie und vor der Untersuchung durch den Radiologen ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Ablauf, Ziel und eventuelle Komplikationen durch Kontrastmittelgabe der Untersuchung geführt. Es wurde ein standardisiertes Aufklärungsblatt über Magnetresonanztomographie ausgehändigt. Die Untersuchung wurde in keinem Fall abgelehnt.

Die zerebralen Magnetresonanztomographien wurden mittels eines 1.5 Tesla System Magnetom Sonata® der Firma Siemens AG, Erlangen, Deutschland durchgeführt. Es wurde die Kopfspule verwendet.

2.5.1 Verwendete Sequenzen

Tabelle 6 zeigt die in der zerebralen MRT verwendeten Sequenzen und deren Parameter.

Tabelle 6: Sequenzen und Untersuchungsparameter der zerebralen MRT

Wichtung	TR [ms]	TE [ms]	Flip-winkel α	Ausrichtung	Schichtdicke [mm]	Bildmatrix	T1 [ms]	TA
T2 FLAIR	10000	119	150°	transversal	3	512 x 448	2500	8.32
T1 SE	600	14	70°	transversal	6	384 x 320	-	4.14
SE EPI DWI*	3100	96	90°	transversal	6	128 x 128	-	1.10
T2 TSE	3500	355	180°	sagittal	1	256 x 208	-	7.05

*DWI als ADC BILD mit Diffusionsfaktoren $b [s/mm^2] = 0, 500, 1000$;

Zur Darstellung der Läsionen verwendeten wir die T1-SE, die T2-FLAIR und die Diffusionswichtung in koronaren 3- bzw. 6-mm-Schichten. Bei in diesen Sequenzen unklar bleibenden Veränderungen zogen wir die T2-TSE-Wichtung in sagittalen 1-mm-Schichten zu Rate, um ein mögliches Korrelat in einer zweiten Ebene zu finden oder auszuschließen.

2.5.2 Auswertung der zerebralen MRTs

Die Auswertung der zerebralen MRTs und Berechnung der Läsionsvolumina erfolgte mittels des Osirix Dicom Viewer 4.1 (64 bit). Hier wurden in der T2-FLAIR-Wichtung die Läsionen manuell in transversalen 3-mm-Schichten eingezeichnet.

Anschließend ließ sich durch die Addition der Schichtvolumina (Läsionsfläche x Schichtdicke) eine Volumenläsionslast berechnen.

Die Auswertung erfolgte im Konsens durch zwei zunächst unabhängige Untersucher und wurde durch einen Facharzt für Diagnostische Radiologie kontrolliert und ggf. korrigiert.

Es wurde differenziert zwischen „typischen“ beim MELAS-Syndrom auftretenden Läsionen und bei einigen Patienten vermehrt auftretenden periventrikulären Läsionen, wie sie zum Beispiel auch im Rahmen langjährig bestehender arterieller Hypertonie auftreten.

Die Läsionen wurden jeweils den topographisch verschiedenen Regionen zugeordnet (Region frontal rechts/links, frontoparietal rechts/links, frontotemporal rechts/links, parietal rechts/links, temporal rechts/links, parietotemporal rechts/links, occipital rechts/links, parietooccipital rechts/links, temporopccipital rechts/links, sowie periventrikulär rechts/links). Ebenso wurde ein Gesamtvolumen der vorliegenden Läsionen bei jedem Patienten berechnet. In vorherigen Publikationen hatte sich gezeigt, dass in der T2-FLAIR-Wichtung Läsionen mitochondrialer Erkrankungen gut abgrenzbar sind (Barragan-Campos et al. 2005). Saneto et al beschrieben in Ihrem Review, dass sich chronische Läsionen in der MRT in der T2-FLAIR-Wichtung hyperintens mit normalem bis leicht erhöhtem ADC darstellen. Akute ischämische Schlaganfälle hingegen zeigen, neben den ebenfalls in der T2- und FLAIR-Wichtung darstellbaren Signalhyperintensitäten, erniedrigte ADCs (Saneto et al. 2008). So ist eine Differenzierung möglich.

Neben den berechneten Läsionen erhoben wir den Cella-Media-Index n. Meese.

Wir verwendeten die in der Literatur genannten Grenzwerte (Lange 1988):

Grad 0:	≥ 4.1	Normalbefund
Grad I:	3.6 – 4.0	mäßiggradig pathologische Veränderung
Grad II:	3.0 – 3.5	mittelgradig pathologische Veränderung
Grad III:	≤ 2.9	hochgradig pathologische Veränderung

Zusätzlich beurteilten wir visuell das Vorliegen von Atrophie in den unterschiedlichen anatomisch-topographischen Hirnregionen (frontal, parietal, temporal und occipital).

2.6 Hypothesen

Fragestellung 1 kann nun unter Berücksichtigung der beschriebenen Methodik in folgende Hypothese überführt werden: MELAS-Patienten unterscheiden sich in ihren kognitiven Leistungen von den Kontrollprobanden. Defizite treten vor allem im Bereich der Aufmerksamkeit (TMT), des Arbeitsgedächtnisses (Zahlenspanne rückwärts), der Exekutivfunktionen (BADS Zoobesuch, RWT) und der Visuokonstruktion (ROCFT) auf.

Fragestellung 2 kann in folgende Hypothese überführt werden: Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung neuropsychologischer Defizite und den Läsionen (Verteilungsmuster, Volumina) in der cMRT, sowie dem klinischen Bild (NMDAS) der Patienten. Des Weiteren lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Schwere des klinischen Bildes, der zerebralen Läsionslast und kognitiven Einschränkungen mit dem Erkrankungsalter herstellen.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung aller erhobenen Daten wurde mit der Statistiksoftware SPSS (Version 17.0) vorgenommen. Dabei konnten Variablen mit stetiger Ausprägung (z. B. Rohwerte bei neuropsychologischer Testung) und kategoriale Variablen (z. B. Geschlecht) klassifiziert werden.

Zur statistischen Auswertung gruppenbezogener Unterschiede (Patientenkollektiv vs. Kontrollgruppe; Hypothese 1) verwendeten wir multivariate Varianzanalysen (MANOVA) zum Vergleich nicht-transformierter Rohwerte der durchgeführten Tests zur Aufmerksamkeit (TMT A und TMT B), Gedächtnisfunktion (Rey Osterrieth Copy und Rey Osterrieth Delay; AVLT Summe 1-5 und AVLT Liste B; WMS-Zahlenspanne rückwärts) und Exekutivfunktion (BADS Zoo und RWT semantisch S-Wörter/kategorial Sport-Früchte).

Korrelationsanalysen (Hypothese 2) erfolgten standardmäßig unter Verwendung bivariater Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Hier wurden jeweils die Zusammenhänge zwischen kognitiven Leistungen und NMDAS (Hypothese 2a), kognitiven Leistungen und cMRT (Hypothese 2b) und cMRT und NMDAS (Hypothese 2c) abgebildet.

Eine Überprüfung der Verteilungsform der Variablen wurde mittels des Kolmogoroff-Smirnov-Tests durchgeführt und zeigte eine Abweichung von hypothetischen Normalverteilungen für die Variablen AVLT Summe 1-5, AVLT Liste B und den TMT-A. Gruppenunterschiede bzw. Korrelationen mit diesen Variablen werden daher jeweils anschließend non-parametrisch

abgesichert (Mann-Whitney-U-Test, Spearman-Rangkorrelationen).

Weiterhin wurde mittels Korrelationsanalyse der Zusammenhang des Erkrankungsalters jeweils mit der zerebralen Gesamtläsionslast, der klinischen Erkrankungsschwere und der neuropsychologischen Testergebnisse geprüft.

Um dem Problem multipler Einzelvergleiche in der Unterscheidung der Gruppen bezüglich kognitiver Leistungen entgegen zu wirken, wurde folgendes Vorgehen gewählt:

Zunächst wurden in den störungsrelevanten kognitiven Leistungsdomänen kognitive Testparameter sparsam gewählt (ein Kennwert pro Leistungsdomäne und Modalität; verbal-visuell). Damit wurde die Anzahl der durchgeführten Gruppenvergleiche auf 10 beschränkt. Zum Zweiten erfolgte eine Korrektur des α -Fehler-Niveaus innerhalb jeder kognitiven Leistungsdomäne, so dass bei z. B. zwei Kennwerten zum Arbeitsgedächtnis (1. visuell, 2. verbal) das kritische α -Niveau nach Bonferroni von 0.05 auf 0.025 reduziert wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe und Gruppenvergleich

Tabelle 7 stellt die soziodemographischen Variablen, den HADS-Depressionswert und den mittels MWT-B gemessenen IQ der beiden Untersuchungsgruppen dar.

Tabelle 7: Soziodemographische Variablen in den Untersuchungsgruppen und inferenzstatistischer Vergleich				
Variable	M \pm SD bzw. n(%)		Teststatistik F bzw. χ^2 [df=1]	p
	MELAS (n=11)	Kontrollen (n=11)		
Geschlecht (weiblich)	3 (27,3%)	3 (27,3%)	<0,01	1,000
Alter (Jahre)	41,64 \pm 12,86	44,82 \pm 12,52	0,35	0,563
Schulbildung (Jahre)	9,91 \pm 1,38	9,91 \pm 1,30	<0,01	1,000
HADS-Depression	7,09 \pm 4,57	4,18 \pm 2,44	3,47	0,077
MWT-B (IQ)	98,64 \pm 16,09	103,00 \pm 9,00	0,62	0,442

Eine Überprüfung der soziodemographischen Merkmale bzw. Intelligenz und Depressivität zwischen beiden Untersuchungsgruppen erbrachte eine weitestgehende Übereinstimmung der

Untersuchungspopulationen im Geschlecht, der durchschnittlichen Dauer der schulischen Ausbildung und dem allgemeinen Intelligenzniveau. Die Gruppe der Patienten mit MELAS-Syndrom war im Mittel 3,22 Jahre jünger als die Kontrollgruppe. Hinsichtlich des HADS-Depressivitätswertes fand sich ein tendenzieller Gruppenunterschied. Diesem Unterschied wird dadurch Rechnung getragen, dass die HADS-Depressivität in den folgenden Modellen zum Gruppenvergleich (Hypothese 1) bezüglich kognitiver Leistungen als Kontrollvariable mit einbezogen wird.

3.2 Ergebnisse zu den Hypothesen

3.2.1 Deskriptive Beschreibung der Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung

Abbildungen 5 - 14 stellen die Leistungen der Patienten und Kontrollen für den jeweiligen neuropsychologischen Test der Patienten dar.

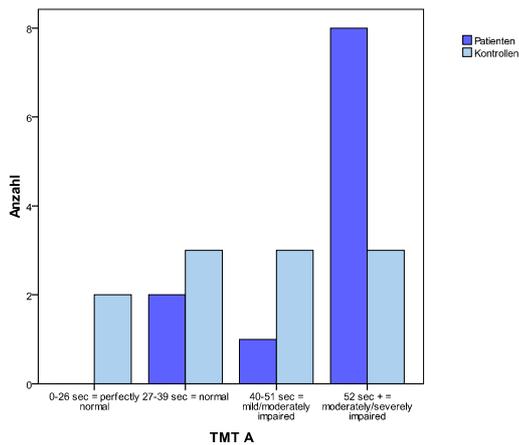


Abbildung 5: Ergebnisse des TMT A

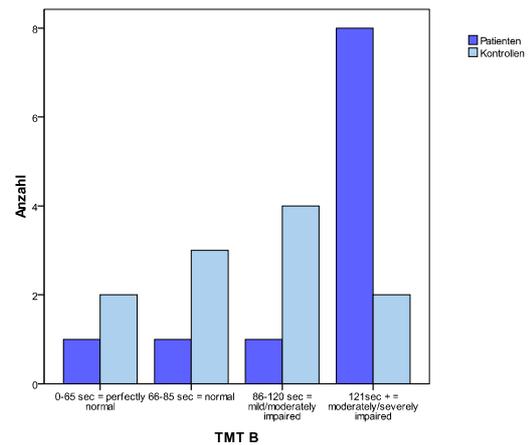


Abbildung 6: Ergebnisse des TMT B

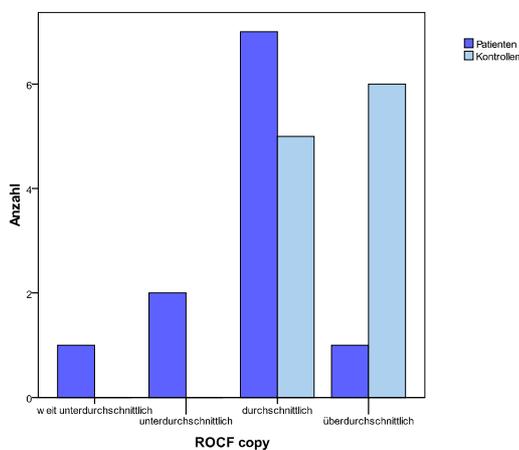


Abbildung 7: Ergebnisse des ROCF copy

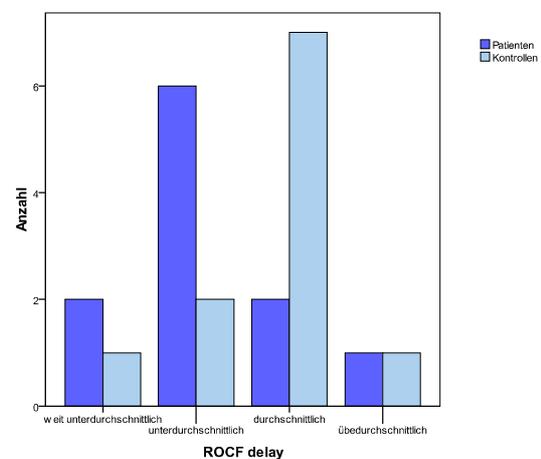


Abbildung 8: Ergebnisse des ROCF delay

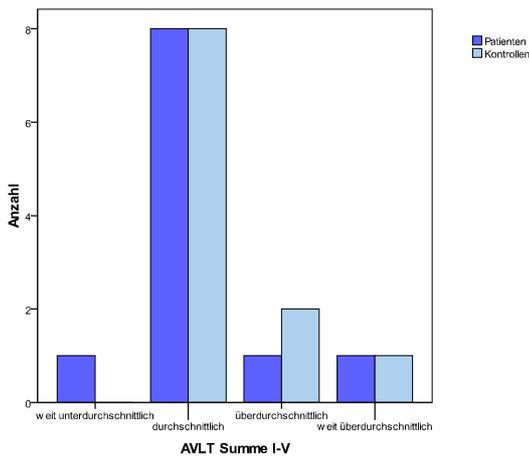


Abbildung 9: Ergebnisse Summe des AVLT

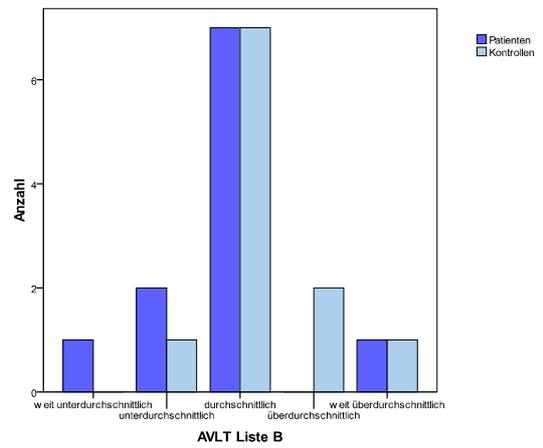


Abbildung 10: Ergebnisse Liste B des AVLT

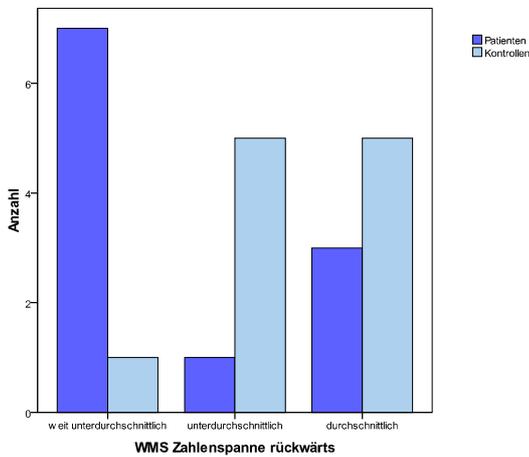


Abbildung 11: Ergebnisse Zahlenspanne rückwärts aus der WMS

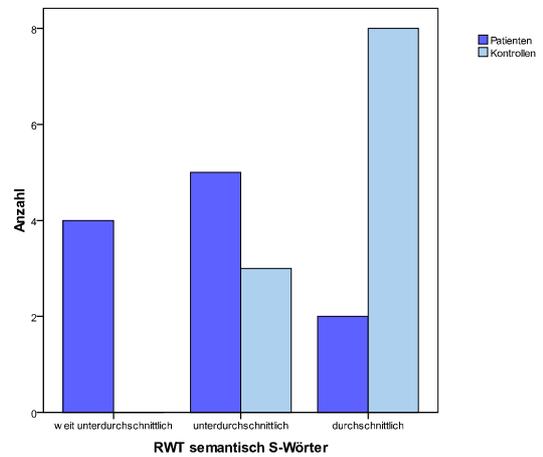


Abbildung 12: Ergebnisse RWT S-Wörter

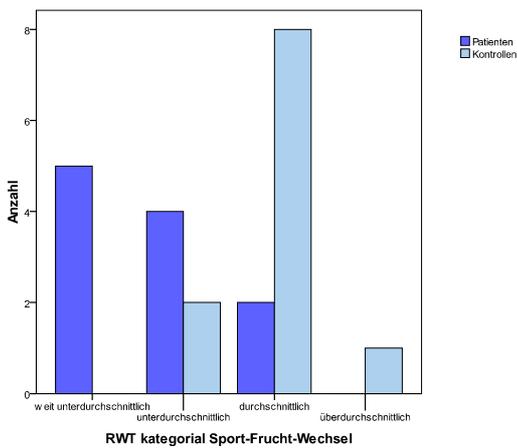


Abbildung 13: Ergebnisse RWT kategorial Sport-Frucht-Wechsel

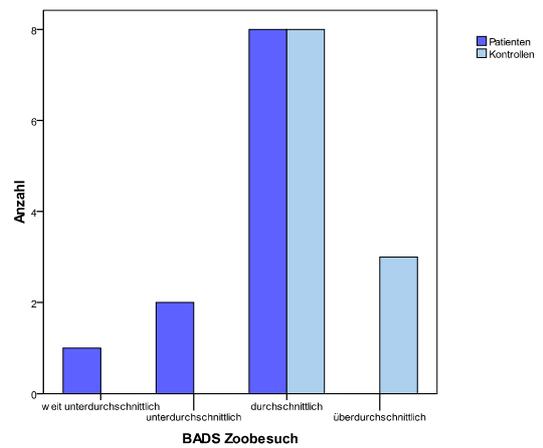


Abbildung 14: Ergebnisse BADS Zoobesuch

Tabelle 8 bietet eine Übersicht über die jeweilig erzielten kognitiven Leistungen der Patienten und der Kontrollpatienten (in Klammern).

Tabelle 8: kognitive Leistungen der Patienten gruppiert nach Leistung [N]; in Klammern Anzahl der Kontrollpatienten mit der entsprechenden erzielten Leistung					
Test	weit unter- durchschnitt- liche Leistung	unter- durchschnitt- liche Leistung	durchschnitt- liche Leistung	über- durchschnitt- liche Leistung	weit über- durchschnitt- liche Leistung
Rey Osterrieth Complex Figure (Copy)	1 (0)	2 (0)	7 (5)	1 (6)	0 (0)
Rey Osterrieth Complex Figure (Delay)	2 (1)	6 (2)	2 (7)	1 (1)	0 (0)
AVLT Summe 1-5	1 (0)	0 (0)	8 (8)	1 (2)	1 (1)
AVLT Liste B	1 (0)	2 (1)	7 (7)	0 (2)	1 (1)
Zahlen- spanne rückwärts	7 (1)	1 (5)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
RWT S-Wörter	4 (0)	5 (3)	2 (8)	0 (0)	0 (0)
RWT Sport- Früchte	5 (0)	4(2)	2 (8)	0 (1)	0 (0)
BADS Zoo	1 (0)	2 (0)	8 (8)	0 (3)	0 (0)
	perfectly normal	normal	mild/moderately impaired	moderately/ severely impaired	
TMT A	0 (2)	2 (3)	1 (3)	8 (3)	
TMT B	1 (2)	1 (3)	1 (4)	8 (2)	

3.2.2 Ergebnisse zu Hypothese 1

Hypothese 1: *Unterschiede in den kognitiven Leistungen zwischen MELAS-Patienten und Kontrollen.*

In unserer Untersuchung auf neuropsychologische Defizite erwarteten wir signifikante Unterschiede zwischen den kognitiven Leistungen der MELAS-Patienten und der Kontrollgruppe, speziell in den Leistungen der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses, des sekundären Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen.

Tabelle 9 kennzeichnet die Gruppenmittelwerte und Standardabweichungen sowie die inferenzstatistischen Parameter für den Gruppenvergleich unter Einbezug der Kontrollvariable „HADS-Depressivität“.

Tabelle 9: kognitive Leistungen in den Untersuchungsgruppen und inferenzstatistischer Vergleich; hochgestellt die Leistungen in Bezug auf altersadaptierte Normwerte				
Variable [Rohwerte]	M±SD		Teststatistik	
	MELAS (n=11)	Kontrollen (n=11)	F [df=1]	p ¹
TMT A	103,18 ^a ± 68,30	42,09 ^b ±18,06	6,20	0,022*
TMT B	263,36 ^a ±201, 73	93,45 ^b ±33,24	6,78	0,017*
Rey Osterrieth Complex Figure (Copy)	25,64 ^e ±6,73	33,64 ^f ±2,06	8,75	0,008*
Rey Osterrieth Complex Figure (Delay)	13,00 ^e ±8,41	14,18 ^e ±6,99	0,00	0,997
Zahlenspanne rückwärts	3,18 ^d ±2,04	5,18 ^d ±1,47	4,27	0,053
AVLT Summe 1-5	37,91 ^e ±12,76	45,00 ^e ±6,78	1,70	0,207
AVLT Liste B	4,55 ^e ±2,43	6,00 ^e ±2,10	1,15	0,297
RWT S-Wörter	11,00 ^d ±5,98	19,18 ^e ±3,16	12,29	0,002*
RWT Sport-Früchte	12,55 ^c ±5,96	21,55 ^e ±4,74	14,28	0,001*
BADS Zoo	2,09 ^e ±0,94	2,82 ^e ±0,96	2,19	0,155

¹ p_{crit}=0,025 (Bonferroni-Korrektur des alpha-Niveaus bei 2 Einzelvergleichen pro kognitiver Leistungsdomäne); * = p < 0,025; ^a = „severely impaired“; ^b = „mild impaired“; ^c = weit unterdurchschnittliche Leistung; ^d = unterdurchschnittliche Leistung; ^e = durchschnittliche Leistung; ^f = überdurchschnittliche Leistung;

Eingesetzte nonparametrische Verfahren (Mann-Whitney-U-Test) für die Variablen mit verletzter Normalverteilung bestätigten die Ergebnisse der Varianzanalyse: „AVLT Summe 1-5“ ($p=0,199$), „AVLT Liste B“ ($p=0,172$) und „TMT-A“ ($p=0,013^*$).

In der neuropsychologischen Untersuchung schnitt die Gruppe der MELAS-Patienten in allen untersuchten kognitiven Bereichen im Mittel schlechter ab als die Kontrollgruppe.

Signifikante Unterschiede (Signifikanzniveau $\alpha < 0,025$) zeigten sich für den TMT-A und TMT-B (kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und geteilte Aufmerksamkeit), den Rey Osterrieth Complex Figure-Test (Copy; visuokonstruktive Fähigkeiten), beide verwendete Untertests des RWT (semantische Wortflüssigkeit: S-Wörter und formallexikalische Wortflüssigkeit: Sport-Früchte-Kategorienwechsel).

Ein tendenzieller, nicht signifikanter Unterschied zeigte sich für die Zahlenspanne rückwärts der Wechsler Memory Scale ($p = 0,053$; verbales Arbeitsgedächtnis). Kein signifikanter Unterschied der kognitiven Leistungen in den beiden Gruppen zeigte sich für die Leistungen im verzögerten Abruf des ROCF-Tests, für die beiden verwendeten Indizes des ALVT (AVLT Summe 1-5 und AVLT Liste B) sowie für die Aufgabe „Zoobesuch“ der BADS-Batterie.

3.2.3 Deskriptive Beschreibung der zerebralen MRTs

Abbildung 14 zeigt die Verteilung der zerebralen Läsionen bei den Patienten. Bei der Kontrollgruppe wurde bei fehlender klinischer Indikation keine zerebrale MRT durchgeführt.

Frontal, frontotemporal und frontoparietal sind keine hyperintensiven Läsionen in der T2 FLAIR-Wichtung aufgetreten. Vor allem in der temporooccipitalen, occipitalen und parietooccipitalen Region findet sich kumulativ die höchste Läsionslast.

Abbildung 15 zeigt die kumulative Läsionsverteilung über die unterschiedlichen zerebralen Regionen.

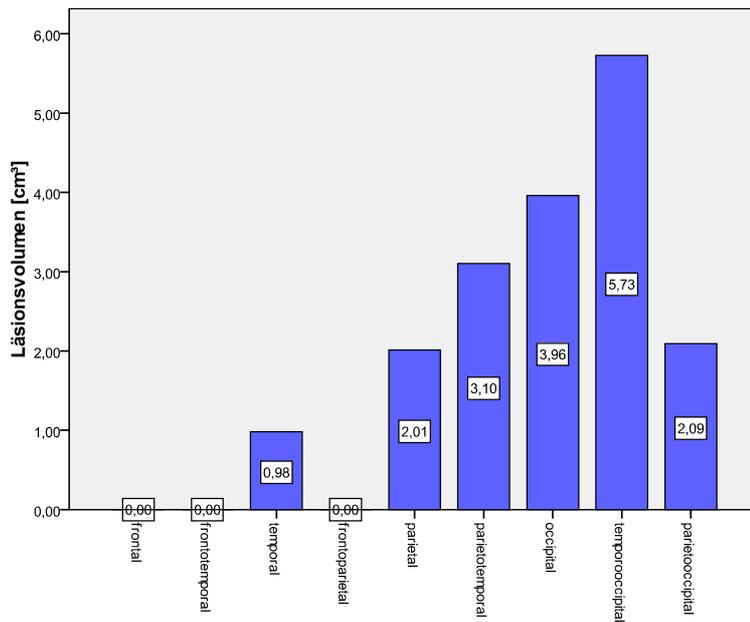


Abbildung 15: Verteilung der zerebralen Läsionen in cm³

Neben den berechneten Läsionen in der T2-FLAIR-Wichtung ermittelten wir bei der Patientengruppe den Cella-Media-Index als Atrophiemarker.

Hierbei ließ sich bei keinem Patienten ein hochgradig pathologischer Cella-Media-Index ermitteln. Drei Patienten zeigten einen mittelgradig pathologischen, 6 Patienten einen mäßiggradig pathologischen Befund und zwei Patienten wiesen einen Normalbefund auf.

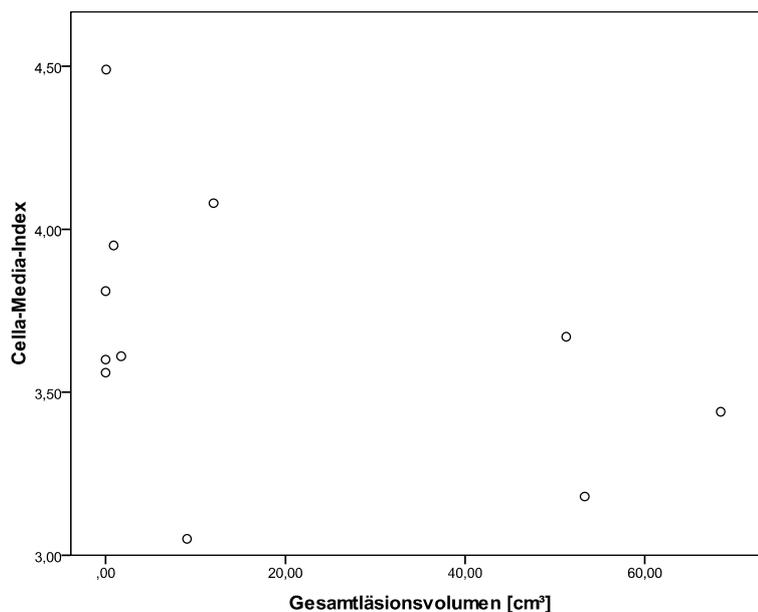


Abbildung 16: Gesamtläsionsvolumen der einzelnen Patienten mit dazugehörigem CMI

Abbildung 16 stellt den jeweiligen CMI als Atrophieparameter mit dem dazugehörigen Gesamtläsionsvolumen dar.

Die folgenden drei Abbildungen (Abbildung 17 – 19) zeigen markierte morphologische Veränderungen beim MELAS-Syndrom in unterschiedlicher Ausprägung bei verschiedenen MELAS-Patienten in der zerebralen MRT.

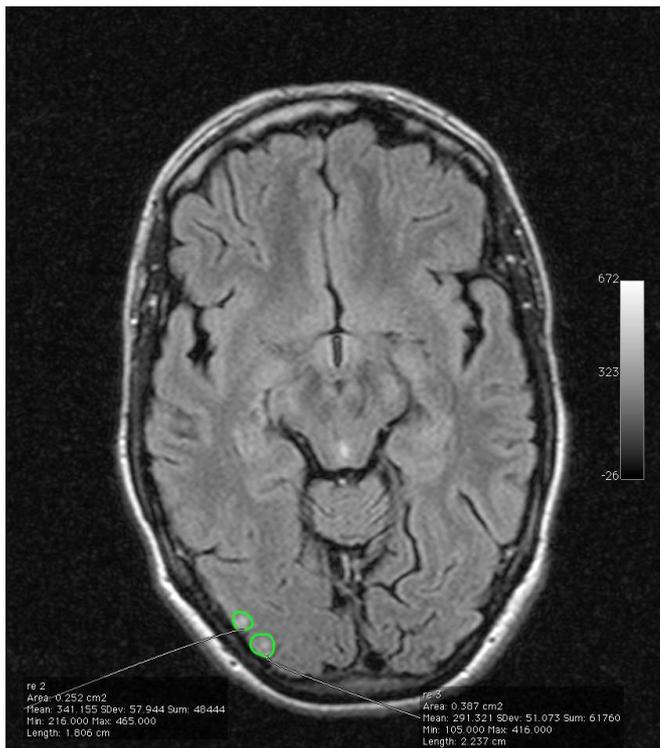


Abbildung 17: Geringe Ausprägung von hyperintensiven Veränderungen im rechten Occipitallappen bei einer Studienpatientin.

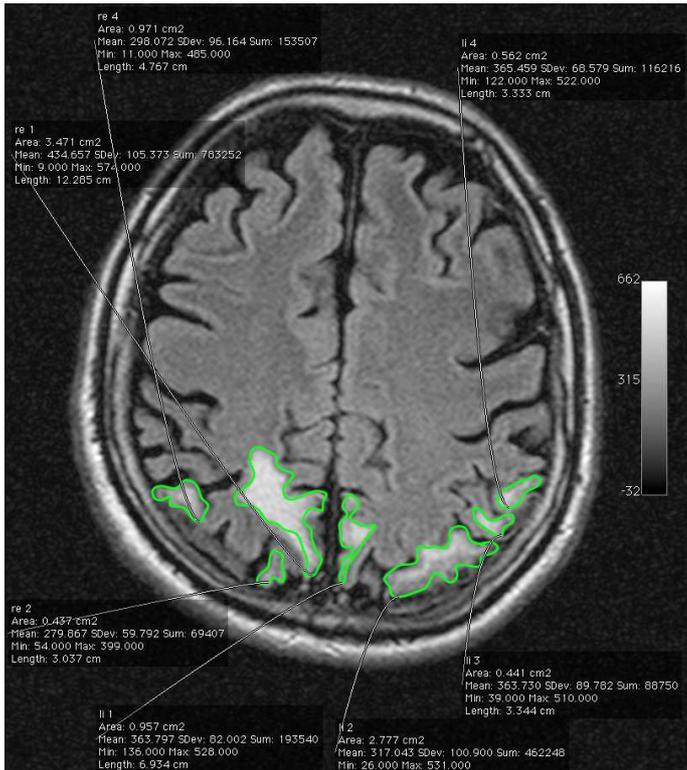


Abbildung 18: T2-hyperintense Läsionen von „mittlerem Ausmaß“ in beiden Occipitalregionen bei einem Patienten.

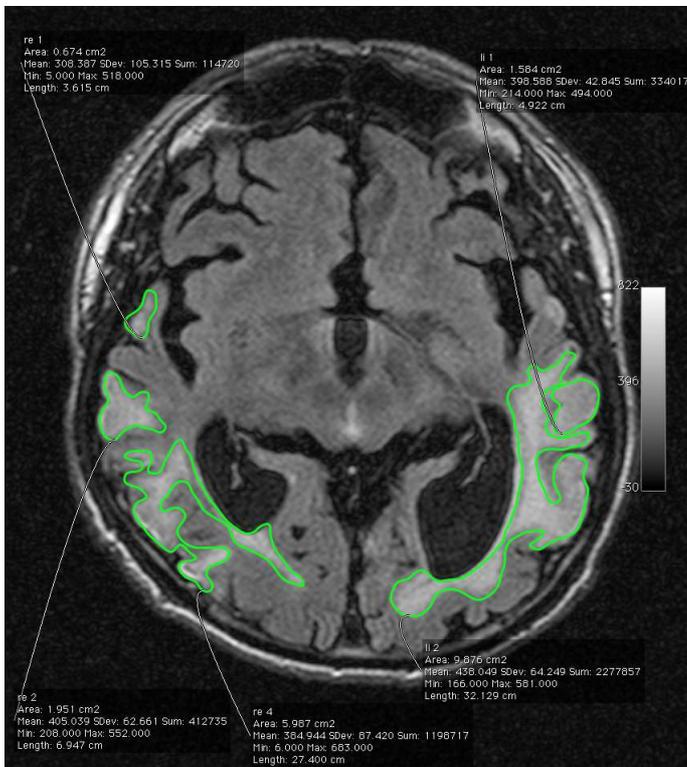


Abbildung 19: Ausgeprägte Veränderungen im temporooccipitalen Bereich beider Hemisphären.

3.2.4 Ergebnisse zu Hypothese 2

Hypothese 2: *Des Weiteren erwarteten wir Zusammenhänge zwischen dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung bei den MELAS-Patienten mit dem eingesetzten klinischen Score (NMDAS) und der zerebralen MRT.*

Darüber hinaus erwarteten wir einen Zusammenhang mit dem Erkrankungsalter und den kognitiven Beeinträchtigungen, der zerebralen Läsionslast und dem klinischen Score.

Dies überprüften wir mit einer Korrelation nach Pearson, bzw. mittels einer Spearman-Rang-Korrelation bei den nicht normalverteilten Variablen.

Wir prüften Korrelationen zwischen der Kognition der MELAS-Patienten und der klinischen Erkrankungsschwere (NMDAS), sowie der Kognition und den Läsionsvolumina in der zerebralen MRT.

Weiterhin überprüften wir mögliche Zusammenhänge zwischen der zerebralen MRT und der Klinik der Patienten (NMDAS).

In Teil I der NMDAS (Aktuelle Funktionen) werden aktuelle beim täglichen Leben benötigte Fertigkeiten geprüft. Hier erzielten die Patienten im Mittel einen Wert von 12,27 ($\pm 5,71$) von 51 Punkten. In der NMDAS Teil II, der die system-spezifische Beteiligung beschreibt, haben die Patienten im Mittel 12,73 ($\pm 3,69$) von 45 Punkten erreicht. In der „Aktuellen klinischen Einschätzung“ (Teil III) wurden im Mittel 7,18 ($\pm 4,75$) von 45 Punkten vergeben.

In der Gesamtsumme der NMDAS ergibt sich ein Mittelwert von 32,13 ($\pm 11,30$) von 141 Punkten.

Tabelle 10 stellt die Korrelationskoeffizienten/Rangkorrelationskoeffizienten und p-Werte ausschließlich für die signifikanten Korrelationen, berechnet zwischen neuropsychologischer Testung und NMDAS der MELAS-Patienten, dar.

Tabelle 10: Signifikante Korrelationen neuropsychologische Testung und NMDAS

Test	NMDAS-Teil	r	p ¹
TMT A	NMDAS I	0,62 ^b	0,044*
	NMDAS I, II + III	0,82 ^b	0,002*
RWT S-Wörter	NMDAS I	- 0,65 ^a	0,032*
	NMDAS I, II + III	- 0,63 ^a	0,039*
RWT Sport-Frucht	NMDAS I	- 0,62 ^a	0,041*
	NMDAS I, II + III	- 0,63 ^a	0,038*
BADS Zoo	NMDAS I	- 0,65 ^a	0,029*
	NMDAS I, II + III	- 0,72 ^a	0,012*
AVLT Liste B	NMDAS I, II + III	- 0,62 ^b	0,040*
Rey Osterrieth Complex Figure (Delay)	NMDAS I, II + III	- 0,62 ^a	0,043*

¹p_{crit}= 0.05; * = p ≤ 0.05; ** = p ≤ 0.01; *** = p ≤ 0.001; ^a = Pearson-Korrelation; ^b = Spearman-Rang-Korrelation;

Für die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung und die klinische Schwere der Erkrankung (ausgedrückt durch die modifizierte NMDAS) zeigten sich Zusammenhänge.

Die Gesamthöhe der NMDAS (NMDAS I, II + III) korrelierte signifikant mit dem Trail Making Test - A, den beiden Untertests des Regensburger Wortflüssigkeitstest (semantisch S-Wörter und kategorisch Sport-Frucht) , dem Zoobesuch in der BADS-Testbatterie, der Interferenzliste des AVLT (Liste B) und dem verzögerten Abruf des Rey Osterrieth Complex Figure- Tests.

Beim TMT-A, den RWT-Untertests und dem BADS-Zoobesuch war ebenfalls eine signifikante Korrelation mit dem NMDAS Teil I (Aktuelle Funktionen) messbar.

Tabelle 11 stellt die Korrelationskoeffizienten und p-Werte für die signifikanten Korrelationen zwischen neuropsychologischer Testung und cMRT der MELAS-Patienten dar.

Tabelle 11: Signifikante Korrelationen neuropsychologische Testung und cMRT

Test	cMRT Läsionsort	r	p ¹
TMT A	Gesamtvolumen (Gesamtläsionslast)	0,70 ^b	0,017*
	parietal rechts	0,66 ^b	0,027*
TMT B	temporal rechts	0,62 ^a	0,043*
Rey Osterrieth Complex Figure (Copy)	Gesamtvolumen	- 0,91 ^a	0,000***
AVLT Liste B	Gesamtvolumen	- 0,64 ^b	0,034*
RWT S-Wörter	Gesamtvolumen	- 0,82 ^a	0,002**
RWT Sport-Frucht	Gesamtvolumen	- 0,63 ^a	0,038*

¹p_{crit}= 0.05; * = p ≤ 0.05; ** = p ≤ 0.01; *** = p ≤ 0.001; ^a = Pearson-Korrelation; ^b = Spearman-Rang- Korrelation

Im Falle des TMT A und TMT B ist der Rohwert in einer Zeiteinheit gemessen (Sekunden), so dass eine höherer Betrag einer schlechteren Leistung entspricht; daher hier positive Vorzeichen vor dem Korrelationskoeffizienten. Bei den übrigen Tests sind die Vorzeichen in dem Sinne angepasst, dass negative Korrelationen einheitlich eine niedrigere kognitive Leistung bei höherer Läsionslast repräsentieren.

Beim TMT-A, dem ROCF Copy, der Liste B des AVLT und dem RWT (formal-lexikalisch S-Wörter) lässt sich eine signifikante Korrelation mit dem Volumen der gesamten Läsionen (Gesamtvolumen) in der zerebralen MRT darstellen. Je höher das Läsionsvolumen, desto schlechter das Testergebnis der Patientengruppe im Mittel.

Für den TMT-A und -B ergeben sich signifikante Korrelationen für parietal rechts bzw. temporal rechts liegende Läsionen.

Andere signifikante Korrelationen zwischen neuropsychologischem Test und lokalisierter Läsion ließen sich nicht herstellen.

Tabelle 12 stellt die Korrelationskoeffizienten/Rangkorrelationskoeffizienten und p-Werte für die signifikanten Korrelationen zwischen cMRT und NMDAS der MELAS-Patienten dar.

Tabelle 12: signifikante Korrelationen cMRT und NMDAS

cMRT Läsionsort	NMDAS-Teil	r	p ¹
parietal rechts	NMDAS I	0,70	0,017*
parietal links	NMDAS I	0,62	0,041*
occipital links	NMDAS I	0,61	0,048*
parietooccipital rechts	NMDAS I	0,62	0,041*
parietooccipital links	NMDAS I	0,62	0,041*
Gesamtvolumen	NMDAS I	0,61	0,048*

¹p_{crit}= 0.05; * = p ≤ 0.05;

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Läsionslast in einem bestimmten topographischen Bereich des Gehirns und der Schwere der Erkrankung (NMDAS) ergab die Korrelationsrechnung den Hinweis, dass vor allem parietal, occipital/ parieto-occipitale Läsionen mit einer schlechten „Aktuellen Funktion“ (= NMDAS I) einhergehen.

Für das Erkrankungsalter ließen sich in der statistischen Berechnung keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge mit klinischen Parametern (NMDAS; zerebrale Läsionslast; neuropsycholog. Ergebnisse) ermitteln (s. folgende Tabelle).

Tabelle 13: Korrelationen von Erkrankungsdauer und Gesamtläsionsvolumen, NMDAS und neuropsychologischer Untersuchung

Erkrankungsdauer	Parameter	r ^a	p ¹
	Gesamtläsionsvolumen	- 0,35	0,29
NMDAS I	- 0,09	0,98	
NMDAS II	0,01	0,97	
NMDAS III	0,57	0,87	
NMDAS I, II + III	0,03	0,94	
TMT A	- 0,01	0,99	
TMT B	0,30	0,36	
BADS Zoo	0,04	0,92	
Zahlenspanne rückwärts	- 0,35	0,29	
AVLT Summe 1-5	- 0,12	0,74	

	AVLT Liste B	0,27	0,43
	Rey Osterrieth Complex Figure (copy)	0,22	0,52
	Rey Osterrieth Complex Figure (delay)	- 0,03	0,92
	RWT S-Wörter	0,08	0,98
	RWT Sport-Früchte	- 0,25	0,47
	MWT-B	0,16	0,64

¹p_{crit}= 0.05; ^a = Pearson-Korrelation

4 Diskussion

4.1 Methodenkritik

Die vorliegende Arbeit dient der Untersuchung neuropsychologischer Defizite bei Patienten mit MELAS-Syndrom und deren Zusammenhang mit den Ergebnissen zerebraler Bildgebung und klinischer Symptomatik der Patienten.

Eine Einschränkung erfährt diese Arbeit durch ihre kleine Stichprobengröße. Geschuldet ist dies der relativen Seltenheit der untersuchten Erkrankung und deren Verlauf. Viele Patienten, um deren Einschließung wir bemüht waren, waren zum Zeitpunkt der Kontaktaufnahme so schwer erkrankt, dass eine Teilnahme an der Studie, vor allem an der neuropsychologischen Untersuchung, nicht mehr möglich war.

Eine weitere Limitation der Arbeit liegt im Design der Studie als Querschnittsstudie. Die Daten zur klinischen Untersuchung und neuropsychologischen Testung, ebenso die zerebralen MRTs wurden nur zu einem Zeitpunkt erhoben, im Verlauf fand keine erneute Untersuchung statt. Hier hätten ggfs. weitere Zusammenhänge z. B. zwischen Dynamik in der MRT und der neuropsychologischen Ergebnisse aufgezeigt werden können.

Zu diesem Zweck sollte eine größere und über einen längeren Zeitraum angelegte Longitudinalstudie konzipiert werden.

Die zum Gruppenvergleich herangezogene Kontrollgruppe wurde alters-, geschlechts- und bildungsgematched. Es lag eine weitgehende Übereinstimmung der soziodemographischen Daten und des basalen Intelligenzniveaus vor. Um eine zerebrale Erkrankung der Kontrollprobanden und damit eine Beeinflussung der Testergebnisse auszuschließen, wurden die Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg rekrutiert, so dass entweder durch eine im Vorfeld erfolgte zerebrale Bildgebung

oder durch einen erfahrenen Untersucher eine zerebrale Beeinträchtigung ausgeschlossen wurde.

Bei der Auswahl der etablierten neuropsychologischen Testverfahren beschränkten wir uns auf maximal zwei Tests jeder als relevant identifizierten kognitiven Leistungsdomäne. Einerseits, um die Untersuchung der Patienten in einem zeitlichen Rahmen zu halten, um einer Verzerrung der Ergebnisse durch Ermüdung der Patienten oder eventuelle Unkooperativität entgegenzuwirken, andererseits, um eine weiterführende Alpha-Fehler-Kumulierung zu vermeiden.

Bei einer größeren Stichprobe hätte demnach eine genauere Untersuchung der einzelnen kognitiven Domänen erfolgen können.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass bei MELAS-Patienten verschiedene neuropsychologische Defizite innerhalb der untersuchten kognitiven Bereiche vorliegen.

In allen untersuchten kognitiven Bereichen erzielten die MELAS-Patienten deskriptiv schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe.

Hierbei lag kein signifikanter Unterschied im basalen Intelligenzniveau der beiden Gruppen vor und der IQ der Patientengruppe lag im durchschnittlichen Bereich ($98,64 \pm 16,09$). Dies spricht dafür, dass die im Folgenden berichteten Gruppenunterschiede nicht darauf zurückzuführen sind, dass sich Untersuchungs- und Kontrollgruppe systematisch bereits in ihrem kognitiven Ausgangsniveau unterscheiden, sondern dass die ermittelten kognitiven Defizite im Zusammenhang mit dem untersuchten Erkrankungsmerkmal zu sehen sind.

Im Vergleich der beiden untersuchten Gruppen zeigten sich signifikante Unterschiede in einem weiten Spektrum kognitiver Funktionen. MELAS-Patienten erzielten schlechtere Ergebnisse in den Bereichen der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktionen und der Visuokonstruktion.

Ein hinweisender aber nicht signifikanter Unterschied konnte für das Arbeitsgedächtnis gesehen werden.

Eine Korrelation der neuropsychologischen Testung mit der Läsionslast der zerebralen MRT konnte für die Gesamtläsionslast und im Bereich der „Aufmerksamkeit“ für rechts parietale und rechts temporale Läsionen gezeigt werden.

Läsionen in der cMRT zeigen teils signifikante Korrelationen mit Beeinträchtigungen von Fähigkeiten der Patienten, die im Alltag von Nöten sind.

Die schlechte Klinik der Patienten korrelierte mit schlechten Ergebnissen in der neuropsychologischen Testung.

Ein Zusammenhang zum Erkrankungsalter konnte weder mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung, der klinischen Schwere der Erkrankung, noch mit der Läsionslast in der MRT festgestellt werden.

4.3 Diskussion der Befunde

Hinsichtlich *Hypothese 1* konnte in den untersuchten kognitiven Bereichen gezeigt werden, dass die MELAS-Patienten schlechtere Leistungen erzielen als die Kontrollpatienten.

Die untersuchten Exekutivfunktionen waren zum Teil eingeschränkt.

Eine Einschränkung exekutiver Funktionen findet sich bei einer Reihe neurologisch-psychiatrischer Erkrankungen, wie Hirninfarkten im Gebiet der A. cerebri anterior oder anteriorer Äste der A. cerebri media. Sie zeigen sich bei fronto-temporalen Demenzen, Multipler Sklerose, Morbus Parkinson oder auch bei psychiatrischen Krankheitsbildern wie Schizophrenie oder Zwangserkrankungen (Sturm 2009).

Die Leistung der Wortflüssigkeit, als Teil des divergenten „flüssigen“ Denkens zeigte sich sowohl im Bereich des Gedächtnisabrufs (S-Wörter des Regensburger Wortflüssigkeitstests), als auch im Bereich einer zusätzlich geforderten Flexibilitätskomponente (Wechsel Sportart-Frucht des RWT) im Vergleich zur Kontrollgruppe stark eingeschränkt ($p = 0,002$ bzw. $0,001$).

Im Vergleich mit den altersadaptierten Normstichproben der Literatur liegen die Wortflüssigkeitsleistungen der Patienten hier im unterdurchschnittlichen und weit unterdurchschnittlichen Bereich.

Einschränkungen, Wörter nach bestimmten Kriterien zu produzieren, finden sich laut Schellig et al. (2009) typischerweise bei Läsionen frontaler Kreisläufe, aber auch bei nicht-frontalen Läsionen können diese Einschränkungen vorkommen. So können auch links parietale Läsionen verantwortlich für phonematische Wortflüssigkeitsstörungen sein (Schellig 2009).

Die Überprüfung der Planungsleistungen mit dem „Zoobesuch“ der BADS-Batterie zeigte keinen Gruppenunterschied und durchschnittliche Leistungen.

Ebenso zeigten sich die Leistungen in beiden Teilbereichen der Aufmerksamkeit, die Aufmerksamkeitsintensität (Leistungsgeschwindigkeit - TMT A) und Aufmerksamkeitsselektivität (geteilte Aufmerksamkeit - TMT B) signifikant schlechter, als die Leistungen der Kontrollgruppe ($p = 0,013$ und $p = 0,017$).

Hierbei muss beachtet werden, dass der TMT-B zusätzlich eine Komponente exekutiver Funktion fordert, was die Beobachtung eingeschränkter Exekutivfunktionen unterstreicht.

Im Vergleich mit Normwerten der Testliteratur stellen die in dieser Domäne erzielten Leistungen eine stark beeinträchtigte Aufmerksamkeitsleistung dar.

Weiterhin erzielte die Patientengruppe ein deutlich schlechteres Ergebnis in den visuokonstruktiven Fähigkeiten (ROCF Copy; $p = 0,008$). Das visuelle Gedächtnis (verzögerte Wiedergabe, delay) stellte sich hingegen unbeeinträchtigt dar. Die Leistung der visuokonstruktiven Fähigkeiten war im Vergleich mit der Literatur noch durchschnittlich, aber im Vergleich mit der Kontrollgruppe mit einem Prozentrang (PR) von 27 vs. einem PR von 95 deutlich eingeschränkt.

Hinsichtlich des Arbeitsgedächtnisses ließen sich hinweisende Unterschiede finden ($p = 0,053$). Keine signifikante Beeinträchtigung kognitiver Leistungen ließ sich für die Bereiche „visuelles Gedächtnis“ und „verbales Gedächtnis“ zeigen.

In der aktuellen Literatur geht die Meinung über kognitive Defizite beim MELAS-Syndrom derzeit auseinander.

Es finden sich wenige kognitive Untersuchungen größerer Kollektive mit MELAS-Patienten, eher Studien, in denen Kollektive von Patienten mit verschiedenen Mitochondriopathien untersucht wurden.

Kartsounis et al. (1992) sahen einen allgemeinen Abbau kognitiver Funktionen in ihrer Untersuchung von 36 Patienten mit Mitochondriopathie. Ebenso konnten Hirano und Pavlakis (1994) in ihrer Übersichtsarbeit darstellen, dass von 110 Patienten mit MELAS-Syndrom 90 % die Kriterien einer Demenz erfüllten. Genauere Angaben über etwaige neuropsychologische Untersuchungen bzw. Diagnostik der Demenz sind jedoch nicht angegeben worden.

Andere Studien zeigen hingegen weniger ein globales kognitives Defizit, als fokale Defizite bestimmter kognitiver Funktionen.

Sartor et al. (2002) berichteten von einer Beeinträchtigung der visuokonstruktiven Fähigkeiten und der Exekutivfunktionen und nicht von einem demenzähnlichen allgemeinen kognitiven Abbau in der 4-Jahres-Follow-up-Untersuchung eines MELAS-Patienten.

Bosbach et al. (2003) fanden bei einem Kollektiv von CPEO- und KSS-Patienten ebenfalls eine Störung der Visuokonstruktion, der exekutiven Funktionen und zusätzlich der Aufmerksamkeit. Es muss allerdings bedacht werden, dass die neuropsychologische Untersuchung nur zu einem Zeitpunkt vorgenommen wurde und somit eine Momentaufnahme darstellt. Die Patientengruppe zeigte sich in allen Domänen eingeschränkt, innerhalb der Gruppe bestanden aber auch starke Unterschiede in den einzelnen Leistungen.

In seiner Übersichtsarbeit betrachtet Finsterer zentralnervöse Beteiligungen bei Mitochondrienerkrankungen. Als eine der zentralnervösen Beteiligungen nennt er „kognitiven Abbau bis hin zur Demenz“ (Finsterer 2012).

So kann, besonders unter Betrachtung der Stichprobengröße, und der Datenerhebung zu einem Zeitpunkt, nicht ausgeschlossen werden, dass der kognitive Abbau bei MELAS-Patienten fortschreiten kann, ggfs. bis zur Demenzentwicklung.

Demenz ist definiert als eine chronische und fortschreitende Erkrankung des Gehirns mit Beeinträchtigung höherer kortikaler Funktionen. Es zeigen sich neuropsychologische Symptome wie Gedächtnisstörungen, Störungen des Denkens und der Orientierung. Begleitet wird dies von Störungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens und der Motivation. Das Bewusstsein ist hierbei nicht getrübt.

Zur Diagnosestellung einer Demenz müssen die Symptome über mindestens 6 Monate bestehen und eine deutliche Verschlechterung gegenüber dem früheren Leistungsniveau aufweisen (Sturm 2009).

Klassifiziert werden die verschiedenen Demenzen unter ICD-10 unter F00.- bis F03.-. Wenn beim MELAS-Syndrom das Bild einer Demenz vorliegen würde, wäre diese am ehesten unter F02.8 „Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern“ einzuordnen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse dieser neuropsychologischen Untersuchung zeigt sich, dass von keiner globalen kognitiven Beeinträchtigung der Patienten im Sinne einer Demenz gesprochen werden kann.

Einige Diagnosekriterien der Demenz nach ICD-10 und DSM-IV werden erfüllt.

In den Kriterien der Demenz nach DSM-IV heißt es, dass kognitive Defizite soziale und berufliche Funktionen beeinträchtigen. Dies ist auch für die untersuchten Patienten zutreffend, jedoch hätte man beim Vorliegen einer Demenz, neben begleitend gestörtem Sozialverhalten und Affekt, einen globalen Abbau kognitiver Fähigkeiten und eine Störung vieler kognitiver Funktionen, wie Auffassung, Sprechen, Sprache, Urteilsvermögen und Denken und Gedächtnis erwartet.

Ebenso wäre für die korrekte Diagnosestellung einer Demenz eine Folgeuntersuchung kognitiver Fähigkeiten nach frühestens 6 Monaten notwendig.

Zusammenfassend zeigen sich in unserer Untersuchung hoch signifikante fokale Defizite wie in den oben genannten Studien im Bereich der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktionen und der Visuokonstruktion.

Das allgemeine Intelligenzniveau der Patienten zeigt sich zum Untersuchungszeitpunkt nicht

beeinträchtigt (Mittelwert IQ: 98,64 ± 16,09).

Hypothese 2:

In der Betrachtung der zerebralen MRTs der Patienten zeigten sich ausschließlich in der parietalen, temporalen und occipitalen Region und deren Übergangsbereichen T2-hyperintense Läsionen. Der Frontallappen war bei keinem der untersuchten Patienten betroffen.

Nach Finsterer (2009a) betrifft eine SLL (stroke-like lesion) meist sowohl die graue, als auch die weiße Substanz, sie ist durch eine T2-Hyperintensität charakterisiert und liegt vorwiegend im parietooccipitotemporalen Bereich und macht dynamische Veränderungen durch, die bis zu Jahren dauern können. Weiterhin halten sich die Läsionen nicht an Gefäßterritorien, was wir in unserer Untersuchung beobachten konnten.

Es hätte noch eine differenziertere Suche nach Läsionsorten durchgeführt werden können. Aufgrund der kleinen Stichprobe haben wir uns auf wesentliche Orte beschränkt, die im Zusammenhang mit kognitiven Beeinträchtigungen relevant sind und in der Literatur genannt werden.

Bei sechs Patienten traten hyperintense Veränderungen in der weißen Substanz, periventrikulär lokalisiert auf. Diese waren bei 5 Patienten in geringem Volumen (je < 4 cm³) vorhanden, knapp 80 % des periventrikulären Gesamtvolumens fiel auf eine einzige Patientin, so dass eine extreme Verteilungsschiefe der Läsionen auftrat.

Es sind Fälle für periventrikuläre Läsionen bei mitochondrialen Erkrankungen beschrieben, diese werden aber in den meisten Publikationen nicht regelhaft genannt (Vasconcellos et al. 2007); (Finsterer 2008). Die Patientin mit den ausgeprägten periventrikulären Veränderungen war zum Zeitpunkt der Untersuchung 52 Jahre alt und litt seit Jahren unter arterieller Hypertonie in Kombination mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Dyslipoproteinämie. „Klassische Läsionen“ im parietooccipitotemporalen Bereich traten nicht auf. Wir sehen das Auftreten der periventrikulären Läsionen hier am ehesten im Zusammenhang mit oben genannten anderen Erkrankungen der Patientin. Daher entschieden wir uns im Sinne einer konservativen Datenauswertung gegen eine gesonderte Auswertung periventrikulärer Läsionen und haben diese, aufgrund der ungünstigen Verteilung in der Stichprobe, aus den Gesamtvolumina herausgenommen.

Bei neun der elf Patienten konnte als Atrophiemarker ein pathologischer Cella-media-Index festgestellt werden. Es konnte jedoch keine signifikante Korrelation zwischen dem CMI und dem Gesamtläsionsvolumen hergestellt werden (s. Abb.16).

Eine höhere Läsionslast muss nach diesen statistischen Ergebnissen also nicht zu einer stärkeren Atrophie des Gehirns führen. SLL und Atrophie könnten unabhängig voneinander entstehen.

Deschauer nennt in seiner Arbeit über mitochondriale Encephalopathien neben SLL eine Erweiterung der äußeren und inneren Liquorräume als typisch beim MELAS-Syndrom (Deschauer 2003).

MRT und neuropsychologische Testung:

In der Literatur zum MELAS-Syndrom sind nur wenige Untersuchungen zum Thema „Bildgebung und MELAS-Syndrom“ bzw. Mitochondriopathie zu finden.

Sartor et al. untersuchten einen bereits oben genannten veröffentlichten Fall eines 37jährigen Patienten mit MELAS-Syndrom im Abstand von 4 Jahren mit standardisierten neuropsychologischen Testverfahren und mit zerebraler MRT. Eine generelle Beeinträchtigung des Intellektes und der Kognition konnte in beiden Untersuchungen ausgeschlossen werden. Es zeigten sich kognitive Defizite im Bereich der Sprache, der Visuoperception, des Rechnens, der visuokonstruktiven Fähigkeiten und des Langzeitgedächtnisses. Diese wurden der temporalen, temporooccipitalen und parietooccipitalen Region und hippocampalen und entorhinalen Strukturen zugeordnet.

Weiterhin fanden sich verschiedene Exekutivfunktionen gestört (Wortflüssigkeit, Problemlösen, Aufmerksamkeit). Aufmerksamkeit als essentielle übergeordnete Funktion ist eine wichtige Voraussetzung für die Bewältigung täglicher Aufgaben wie Planen, Organisieren und Problemlösung und somit können Aufmerksamkeitsleistungen zu den Leistungen der Exekutivfunktionen gezählt werden.

In der MRT fand sich eine Vergrößerung der temporalen und dorsalen Hörner der Seitenventrikel. Die Vorderhörner der Seitenventrikel in der zerebralen Bildgebung waren ebenfalls erweitert, zusätzlich fand sich im rechten Frontallappen des Patienten eine T2-hyperintense Läsion (Sartor et al. 2002).

Eine volumetrische Auswertung und Korrelationsberechnungen der zerebralen MRTs wurden in dieser Untersuchung nicht durchgeführt.

Sparaco et al. publizierten eine Untersuchung an drei MELAS-Patienten; sie konnten post-mortem histologische und immunohistochemische Korrelate zu kognitiven Einschränkungen der Patienten darlegen. Es fand keine neuropsychologische Untersuchung statt (Sparaco et al. 2003).

Turconi et al. (1999) publizierten eine Studie über neuropsychologische Auffälligkeiten und

bildgebende zerebrale Untersuchung mittels SPECT bei Patienten mit Mitochondriopathien. Hier wurden Patienten mit CPEO, CPEO-plus, KSS und MERRF untersucht, aber kein Patient mit MELAS-Syndrom. Es zeigten sich Auffälligkeiten der visuospatialen Fähigkeiten und des Arbeitsgedächtnisses. Die visuospatialen Defizite wurden mit in der SPECT dargestellten Hypoperfusionen im Bereich der Temporal- und Parietallappen abgebildet. Auffälligkeiten im Bereich der Frontallappen, die für eine Störungen im Bereich des Arbeitsgedächtnisses verantwortlich gemacht werden könnten, ließen sich nicht darstellen.

Die Verteilung der auffälligen Regionen in der zerebralen MRT stimmt somit im Wesentlichen mit vorherigen Studien überein. Korrelationsberechnungen mit Gesamtläsionsvolumina und/oder Volumina der einzelnen Hirnregionen konnten wir nicht finden.

Unsere Berechnungen ergaben mehrere signifikante Korrelationen mit dem Gesamtläsionsvolumen (GLV) und Tests verschiedener kognitiver Bereiche. Mit höchster statistischer Signifikanz korrelierten visuokonstruktive Fähigkeiten (ROCF Copy) mit dem GLV ($r=-0,91$). Ebenso korrelierten mit dem GLV die Aufmerksamkeit, das Kurzzeitgedächtnis und im Bereich der Exekutivfunktionen die Wortflüssigkeit.

Aufmerksamkeitsleistung und geteilte Aufmerksamkeit korrelierten mit parietal rechts bzw. temporal rechts liegenden Volumina.

Sturm konnte in seinem Artikel über Aufmerksamkeit und funktionelle Neuroanatomie anhand verschiedener PET- und fMRI-Studien darstellen, dass bei Alertness und Vigilanz, Teilgebieten der Aufmerksamkeitsintensität, vor allem ein rechtshemisphärisches Netzwerk im Cingulum und dorsolateralen Frontalkortex via den Thalamus mit dem „posterioren Aufmerksamkeitsnetz“ im inferioren Parietallappen verbunden ist (Sturm 2004). Grünewald et al. konnten in einer Untersuchung zur visuell-räumlichen Aufmerksamkeit mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) zeigen, dass der temporoparietale Übergang der rechten Hemisphäre eine Rolle bei der Verarbeitung visueller Stimuli zeigt (Grünewald 2004). Laut Hartje et al. befindet sich das funktionale Netzwerk der Aufmerksamkeitsselektivität im präfrontalen Cortex und im Bereich des Cingulums und das Netzwerk für Aufmerksamkeitsintensität im dorsolateralen präfrontalen Cortex, sowie im Bereich des inferioren parietalen Cortex der rechten Hemisphäre (Hartje 2002). Dies unterstützt unsere Beobachtungen.

Die Abwesenheit pathologischer Läsionen im Frontalhirnbereich und dem begleitenden Auftreten von Defiziten im Bereich der Exekutivfunktionen, kann erklärt werden durch eine Störung der Verbindungen und Leitungsbahnen zwischen dem frontalen Bereich und weiter posterior liegenden Regionen. Der Frontallappen ist aus entwicklungsgeschichtlich

uneinheitlichen Funktionskomplexen zusammengesetzt. Neben Verbindungen zum Thalamus und den Stammganglien sind auch die zu anderen Großhirnlappen zahlreich (Lehrner 2006). Der frontale Kortex erhält viel Input über kortikokortikale Bahnen vom parietalen Kortex und indirekte Informationen aus dem Operculum und temporalen Bereichen (Nearing et al. 2007). Wenn also Schäden in den posterioren Bereichen vorliegen, werden konsekutiv auch frontale Funktionen beeinträchtigt.

Auch in anderen Untersuchungen zum Thema zeigten sich exekutive Funktionen gestört ohne bildmorphologische Korrelation in der zerebralen Bildgebung (Sartor et al. 2002).

„Exekutivfunktionen“ ist ein umschreibender Überbegriff für eine Reihe von Mechanismen und Fertigkeiten, die ein flexibles und zielgerichtetes Verhalten ermöglichen.

Hierunter fallen Planen, Problemlösen und Handlungskontrolle.

Hierbei zeigen sich diese Funktionen auch abhängig von anderen kognitiven Fähigkeiten, wie Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen (siehe folgendes Modell in Abb. 20).

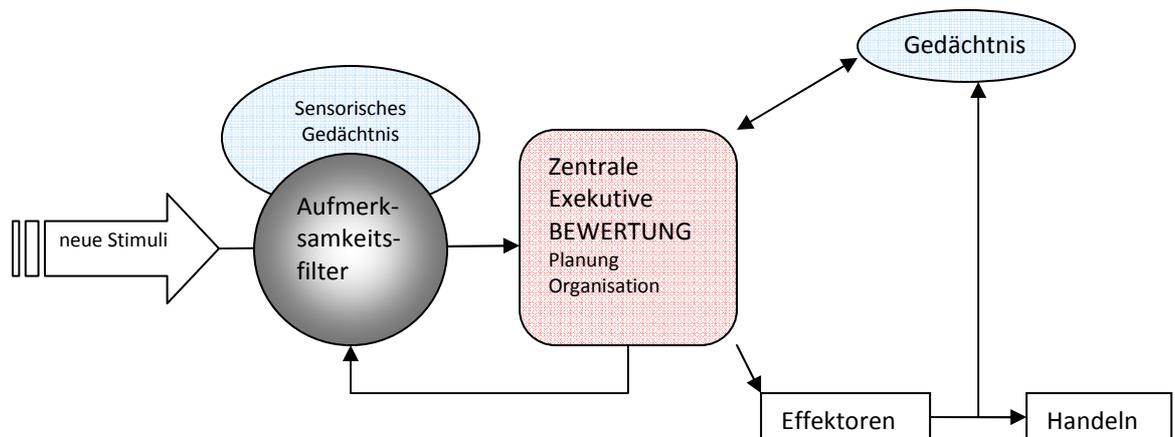


Abbildung 20: Modell kognitiver Funktionen

NMDAS und Neuropsychologie und zerebrale MRT:

In einer Studie, die Zusammenhänge zwischen Mutationslast der A3243G-Mutation in Blut, Urin und Speichel und klinischen Merkmalen (NMDAS) der Patienten untersucht hat, erreichten die Patienten im Mittel in Teil I der NMDAS 4 Punkte, in Teil II 4 und in Teil III 3 Punkte (de Laat et al. 2012); zeigten also eine mildere klinische Symptomatik.

Eine weitere Studie von Mancuso et al., die die NMDAS einsetzte, untersuchte die psychiatrische Komorbidität bei Patienten mit mitochondrialer Erkrankung. Hier konnte kein

Zusammenhang zwischen der Erkrankungsschwere bei Patienten mit (NMDAS Summe 21.5 +/- 14.6) und ohne psychiatrische Beteiligung (NMDAS Summe 20.1 +/- 11.6) festgestellt werden. Auch hier zeigten die Patienten im Ganzen eine geringere Erkrankungsschwere (Mancuso et al. 2011).

Hierzu ist zu sagen, dass die beiden genannten Studien von einem höheren Gesamtscore ausgehen, da wir aus methodischen Überlegungen eine reduzierte NMDAS-Variante anwendeten.

Wir konnten zeigen, dass die Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen mit der Klinik in Form der modifizierten NMDAS korrelieren.

Bezüglich der zerebralen MRT zeigt sich, dass ein Zusammenhang zwischen der Größe verschiedener Läsionsvolumina und der NMDAS I besteht. Die „NMDAS I – Aktuelle Funktionen“ beurteilt vor allem Fähigkeiten des Patienten, die im täglichen Leben, im Alltag des Patienten gefordert sind. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße sollten jedoch diese Ergebnisse nicht überinterpretiert werden.

Dennoch deutet diese kognitive, bildmorphologische und klinische Untersuchung von MELAS-Patienten auf eine gemeinsame Grundlage von Hirnveränderungen, Klinik und Kognition hin. Möglicherweise sind Klinik und Einschränkungen der Kognition als Epiphänomene der veränderten Hirnstruktur zu sehen. Dies wird gestützt durch die Beobachtung, dass ein erhöhtes Gesamtläsionsvolumen zu stärkeren Beeinträchtigungen in den neuropsychologischen Tests führt.

Einfluss der Erkrankungsdauer:

In unserer Untersuchung konnte entgegen den Erwartungen kein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer einerseits und der Beeinträchtigung der neuropsychologischen Funktionen, der klinischen Schwere der Erkrankung und der Gesamtläsionslast in der cMRT belegt werden. Einige Patienten waren erst seit kurzem, dafür aber umso schwerer erkrankt. Eine lange Erkrankungszeit muss nicht zu schlechteren Ergebnissen in der Untersuchung führen. Dieses Ergebnis spiegelt die interindividuellen Unterschiede und damit die phänotypische Variabilität dieses Krankheitsbildes wider.

Diese Erkenntnisse decken sich mit den Beobachtungen in der Literatur. Bei Patienten mit A3243G-Mutation aber auch bei Patienten mit POLG1-Mutation bestehen unterschiedliche Phänotypen des Syndroms. Eine Mutation muss nicht zwingend zu einem MELAS-Syndrom führen (Kaufmann et al. 2011). Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass dieses Phänomen auch bei kognitiv-mnestischen Defiziten zuzutreffen scheint.

Es existieren keine Studien, die speziell untersucht und diskutiert haben, ob länger erkrankte Patienten stärker beeinträchtigt sind. Verschiedene Follow-up-Untersuchungen konnten zeigen, dass in Einzelfällen, hier ist z. B. ein neuropsychologisch-radiologischer Case report von Sartor et al. (Sartor et al. 2002) zu nennen, eine Verschlechterung kognitiver Funktionen im Verlauf der Erkrankung eintritt.

In einer größeren Longitudinalstudie von Kaufmann et al. konnte ebenfalls bei 31 MELAS-Erkrankten im Verlauf eine Verschlechterung in der neuropsychologischen und neurologischen Untersuchung festgestellt werden. Ebenso zeigte sich hier eine Zunahme von MRT-Auffälligkeiten und eine Abnahme des Karnofsky-Indexes als verwendete Skala von symptombezogener Einschränkung (Kaufmann et al. 2011).

Unsere Querschnittsuntersuchung repräsentiert die individuelle Variabilität kognitiver Defizite. Ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsdauer und Schwere kognitiver Beeinträchtigung lässt sich nicht herstellen.

Die oben genannte Longitudinalstudie von Kaufmann et al. (2011) zeigt, dass bei gegebener Variabilität zu einem Zeitpunkt eine individuelle Verschlechterung kognitiver Leistungen zu erwarten ist.

4.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Mit dieser Untersuchung konnten wir zeigen, dass bei MELAS-Patienten fokale kognitive Defizite vorliegen. In welchem Ausmaß die erfassten Defizite unter der globalen Diagnose einer Demenz zu fassen sind, kann mit Blick auf die nur einmalige Testung unserer Patienten sowie auf die selektive Auswahl der kognitiven Leistungstests in der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beantwortet werden. Die Defizite liegen im Bereich der Aufmerksamkeit, der Exekutivfunktionen und der Visuokonstruktion. Ob sich im Verlauf beim MELAS-Syndrom regelhaft eine Demenz aus den fokalen Defiziten entwickelt, bleibt zum jetzigen Zeitpunkt unklar.

In der zerebralen MRT der Patienten können sich hierfür morphologische Korrelate in Form von stroke-like lesions finden. Diese liegen im parietalen, occipitalen und temporalen Bereich, sowie in deren Übergangsbereichen. In Folge der Veränderungen im Gehirn kann es zu einer Atrophie kommen.

Die Gesamtlast der zerebralen Veränderungen steht mit kognitiven Defiziten in korrelativem Zusammenhang. So kann angenommen werden, dass die kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten nicht nur auf einer globalen Minderfunktion durch die zu Grunde liegende

metabolische Störung, sondern auch auf dem morphologischen Korrelat der SLL beruhen.

Ein mit der funktionellen Anatomie übereinstimmender Zusammenhang wurde für das untersuchte Gebiet der Aufmerksamkeit festgestellt: Schlechte Aufmerksamkeitsleistungen korrelierten hierbei gut mit hohen Läsionsvolumina im parietal rechten und temporal rechten Lobus. Die kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten und die Läsionsvolumina in der MRT sind auch mit dem klinischen Erscheinungsbild der Patienten assoziiert.

Beim MELAS-Syndrom sollte so früh wie möglich ein ausführliches neuropsychologisches Assessment erfolgen, um eventuelle Defizite zu detektieren und ggfs. von anderen kognitiven Störungen oder dementiellen Syndromen unterscheiden zu können. Ideal wäre hier eine Untersuchung direkt nach der Diagnosestellung. So kann ein adäquater Therapieversuch erfolgen und es kann versucht werden, das aktuelle kognitive Funktionsniveau so lange wie möglich zu erhalten.

Zukünftige Studien sollten, unter Betrachtung der methodischen Überlegungen und Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, als Longitudinalstudien mit größeren Stichproben konzipiert werden.

Läsionsorte im Hirn sollten noch differenzierter betrachtet werden.

Von großem Nutzen, um den begleitend zu neurologischen Defiziten auftretenden neuropsychologischen Funktionseinbußen entgegen treten zu können, wären Studien mit klinischem und funktionellem Outcome.

Coenzym Q 10 und Kreatin haben in einigen Studien zur Verbesserung von Symptomen geführt, L-Arginin zur Abmilderung akuter schlaganfallähnlicher Episoden (Flint Beal 1995; Komura et al. 2003; Koga et al. 2010). Hier sollte in Zukunft der Einfluss auf kognitive Defizite und ggfs. eine Verbesserung kognitiver Funktion unter Therapie untersucht werden.

Denn therapeutische Effekte sollten auch in Abhängigkeit zu kognitiven Defiziten bewertet werden, auch um speziell kognitive Therapieansätze schaffen zu können, so dass die bisher nur symptomatische Therapie dieses Syndroms optimiert werden kann.

5 Zusammenfassung

Beim in dieser Studie untersuchten Kollektiv von 11 Patienten mit MELAS-Syndrom haben sich bei der neuropsychologischen Untersuchung fokale kognitive Defizite gezeigt. Diese lagen in signifikantem Ausmaß im Bereich der Aufmerksamkeit, der Visuokonstruktion und der Exekutivfunktionen im Vergleich mit einer alters-, geschlechts- und bildungsgematchten Kontrollgruppe. In allen untersuchten kognitiven Domänen schnitten die Patienten mit MELAS-Syndrom schlechter ab, als die Kontrollgruppe, im Vergleich mit testspezifischen Normwerten ergaben sich Leistungen im unterdurchschnittlichen bis weit unterdurchschnittlichen Bereich. Hierbei lag keine Einschränkung des allgemeinen Intelligenzniveaus vor.

Ebenso lag, wie in anderen Studien beobachtet keine Demenz oder allgemeine Beeinträchtigung kognitiver Funktionen vor.

Die Untersuchung der Patienten mittels zerebraler MRT ergab T2-hyperintense Läsionen im parietalen, temporalen und occipitalen Bereich. Bei 9 von 11 Patienten stellt sich eine Atrophie in Form eines pathologischen Cella-Media-Indexes dar.

Die Ergebnisse der neuropsychologischen Testung korrelieren mit einer schlechten Klinik der Patienten und der Gesamtläsionslast in der zerebralen MRT.

6 Literaturverzeichnis

- Anderson, S, A T Bankier, et al. (1981). Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 290(5806): 457-465
- Apostolova, L G, M White, et al. (2005). Deep white matter pathologic features in watershed regions: a novel pattern of central nervous system involvement in MELAS. *Arch Neurol* 62(7): 1154-1156
- Aschenbrenner, S, Tucha, O., Lange, K.W. Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung. Hogrefe 2000, S. 13 - 17
- Barragan-Campos, H M, J N Vallee, et al. (2005). Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial cytopathies. *Arch Neurol* 62(5): 737-742
- Bau, V, M Deschauer, et al. (2009). [Chronic progressive external ophthalmoplegia-symptom or syndrome?]. *Klin Monbl Augenheilkd* 226(10): 822-828
- Bau, V und S Zierz (2005). Update on chronic progressive external ophthalmoplegia. *Strabismus* 13(3): 133-142
- Bi, W L, J M Baehring, et al. (2006). Evolution of brain imaging abnormalities in mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. *J Neuroophthalmol* 26(4): 251-256
- Bosbach, S, C Kornblum, et al. (2003). Executive and visuospatial deficits in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *Brain* 126(Pt 5): 1231-1240
- Calabrese, P (2006). Neuropsychology of multiple sclerosis--an overview. *J Neurol* 253 Suppl 1: I10-15
- Cattell, R B (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology* 54: 1-22
- Chinnery, P F, M A Johnson, et al. (2000). The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol* 48(2): 188-193

- de Laat, P, S Koene, et al. (2012). Clinical features and heteroplasmy in blood, urine and saliva in 34 Dutch families carrying the m.3243A > G mutation. *J Inherit Metab Dis*
- Deschauer, M (2003). Mitochondriale Encephalomyopathien. *psychoneuro* 29(3): 108 - 112
- Deschauer, M, Freislinger, P., Lehmann-Horn, F., Gamroth, C., Obermaier-Kusser, B., Schröter, C., Sperl, W. (2012). Wissenswertes über Mitochondriopathien. Informationsbroschüre der DGM.
- Deschauer, M, T Muller, et al. (2001). Hearing impairment is common in various phenotypes of the mitochondrial DNA A3243G mutation. *Arch Neurol* 58(11): 1885-1888
- Deschauer, M, S Tennant, et al. (2007). MELAS associated with mutations in the POLG1 gene. *Neurology* 68(20): 1741-1742
- DGN (2008). Leitlinie Mitochondriale Erkrankungen. 4
- DiMauro, S (2004). Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 1658(1-2): 80-88
- DiMauro, S, Hirano, M., Schon, E.A. Mitochondrial Medicine. *informa Healthcare*. 2006, S. 31 - 34
- Doenecke, D, J Koolmann, et al. (2005). *Karlsons Biochemie und Pathobiochemie*.
- Ernster, L, D Ikkos, et al. (1959). Enzymic activities of human skeletal muscle mitochondria: a tool in clinical metabolic research. *Nature* 184: 1851-1854
- Faysoil, A (2009). Heart diseases in mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke syndrome. *Congest Heart Fail* 15(6): 284-287
- Finsterer, J (2004). Mitochondriopathies. *Eur J Neurol* 11(3): 163-186
- Finsterer, J (2006). Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Neth J Med* 64(3): 61-71
- Finsterer, J (2007). Genetic, pathogenetic, and phenotypic implications of the mitochondrial A3243G tRNA^{Leu}(UUR) mutation. *Acta Neurol Scand* 116(1): 1-14
- Finsterer, J (2008). Cognitive decline as a manifestation of mitochondrial disorders

- (mitochondrial dementia). *J Neurol Sci* 272(1-2): 20-33
- Finsterer, J (2009a). [Cerebral CT and MRI in mitochondrial disorders]. *Nervenarzt* 80(6): 700-707
- Finsterer, J (2009b). Management of mitochondrial stroke-like-episodes. *Eur J Neurol* 16(11): 1178-1184
- Finsterer, J (2012). Cognitive dysfunction in mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand*
- Flint Beal, M (1995). *Mitochondrial Dysfunction and oxidative damage in neurodegenerative diseases*, Springer. 1: 105
- Fujii, T, T Okuno, et al. (1990). CT, MRI, and autopsy findings in brain of a patient with MELAS. *Pediatr Neurol* 6(4): 253-256
- Gellerich, F N, S Trumbeckaite, et al. (2004). Energetic depression caused by mitochondrial dysfunction. *Mol Cell Biochem* 256-257(1-2): 391-405
- Grünwald, C (2004). Repräsentation visuell-räumlicher Aufmerksamkeit im temporoparietalen Übergang. *Aktuelle Neurologie* 31
- Hanisch, F, T Muller, et al. (2006). Lactate increase and oxygen desaturation in mitochondrial disorders--evaluation of two diagnostic screening protocols. *J Neurol* 253(4): 417-423
- Hansen, N, T Zwarg, et al. (2012). MELAS/SANDO overlap syndrome associated with POLG1 mutations. *Neurol Sci* 33(1): 209-212
- Harth, S, Müller, S.V., Aschenbrenner, S., Tucha, O., Lange, K.W. (2004). Regensburger Wortflüssigkeits-Test. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 15(4)
- Hartje, W, Poeck, K. *Klinische Neuropsychologie*. Thieme. 2002, S. 374
- Herrmann, C, Buss, U., Snaith, R.P. HADS-D. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Textdokumentation und Handanweisung. . Verlag Hans Huber 1995, S.
- Heubrock, D (1992). Der Auditiv-verbale Lerntest (AVLT) in der klinischen und experimentellen Neuropsychologie. Durchführung, Auswertung, und Forschungsergebnisse. *Zeitschrift*

für Differentielle und Diagnostische Psychologie(13): 161 - 174

- Hirano, M und S G Pavlakis (1994). Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes (MELAS): current concepts. *J Child Neurol* 9(1): 4-13
- Holmgren, D, H Wahlander, et al. (2003). Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J* 24(3): 280-288
- Horn, F *Biochemie des Menschen*. Thieme. 2003, S. 206-207
- Ito, T, K Hattori, et al. (1990). Mitochondrial cytopathy. *Jpn Circ J* 54(9): 1214-1220
- Karnath, H-O und P Thier *Neuropsychologie*. Springer, Berlin Heidelberg. 2003, S.
- Kartsounis, L D, D D Troung, et al. (1992). The neuropsychological features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. *Arch Neurol* 49(2): 158-160
- Kaufmann, P, K Engelstad, et al. (2011). Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology* 77(22): 1965-1971
- Kirchner, H, Mühlhäußer, J. *Biochemie Basics*. Urban & Fischer. 2009
- Koga, Y, N Povalko, et al. (2010). MELAS and L-arginine therapy: pathophysiology of stroke-like episodes. *Ann N Y Acad Sci* 1201: 104-110
- Kogelnik, A M, M T Lott, et al. (1996). MITOMAP: a human mitochondrial genome database. *Nucleic Acids Res* 24(1): 177-179
- Komura, K, E Hobbiebrunken, et al. (2003). Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies. *Pediatr Neurol* 28(1): 53-58
- Lange, S *Zerebrale und spinale Computertomographie*. Karger. 1988, S. 104
- Lazeron, R H, J B Boringa, et al. (2005). Brain atrophy and lesion load as explaining parameters for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 11(5): 524-531
- Lehrner, J, Pusswald, G., Fertl, E., Strubreither, W., Krypsin-Exner, I. *Klinische Neuropsychologie. Grundlagen - Diagnostik- Rehabilitation*. Springer. 2006, S. 457; 476; 278 - 279

- Lezak, M D, D B Howieson, et al. Neuropsychological assessment. Oxford University Press. 2004, S. 536 - 548
- Luft, R, D Ikkos, et al. (1962). A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest* 41: 1776-1804
- Majoie, C B, E M Akkerman, et al. (2002). Mitochondrial encephalomyopathy: comparison of conventional MR imaging with diffusion-weighted and diffusion tensor imaging: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 23(5): 813-816
- Mancuso, M, D Orsucci, et al. (2011). Psychiatric involvement in adult patients with mitochondrial disease. *Neurol Sci*
- Manwaring, N, M M Jones, et al. (2007). Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion* 7(3): 230-233
- Matthews, P M, D Tampieri, et al. (1991). Magnetic resonance imaging shows specific abnormalities in the MELAS syndrome. *Neurology* 41(7): 1043-1046
- McKenzie, M, D Liolitsa, et al. (2004). Mitochondrial disease: mutations and mechanisms. *Neurochem Res* 29(3): 589-600
- Nass, S und M M Nass (1963). Intramitochondrial Fibers with DNA Characteristics. II. Enzymatic and Other Hydrolytic Treatments. *J Cell Biol* 19: 613-629
- Neargarder, S A, M P Murtagh, et al. (2007). The neuropsychologic deficits of MELAS: evidence of global impairment. *Cogn Behav Neurol* 20(2): 83-92
- Oppenheim, C, D Galanaud, et al. (2000). Can diffusion weighted magnetic resonance imaging help differentiate stroke from stroke-like events in MELAS? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69(2): 248-250
- Passarge, E Taschenatlas der Genetik. Thieme. 2004, S. 110
- Pavlakakis, S G, P C Phillips, et al. (1984). Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 16(4): 481-488

- Pronicki, M, J Sykut-Cegielska, et al. (2002). Diversity of clinical symptoms in A3243G mitochondrial DNA mutation (MELAS syndrome mutation). *Med Sci Monit* 8(11): CR767-773
- Reitan, R M Trail Making Test. Manual for Administration and Scoring. Reitan Neuropsychology Lab, South Tucson. 1992, S. 1- 9
- Saneto, R P, S D Friedman, et al. (2008). Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion* 8(5-6): 396-413
- Sartor, H, R Loose, et al. (2002). MELAS: a neuropsychological and radiological follow-up study. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke. *Acta Neurol Scand* 106(5): 309-313
- Scaglia, F, J A Towbin, et al. (2004). Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 114(4): 925-931
- Schaefer, A M, C Phoenix, et al. (2006). Mitochondrial disease in adults: a scale to monitor progression and treatment. *Neurology* 66(12): 1932-1934
- Schapira, A H, DiMauro, S. Mitochondrial Disorders in Neurology. Butterworth-Heinemann. 2002, S. 39 - 43
- Schellig, D, Drechsler, R., Heinemann, D., Sturm, W. Handbuch neuropsychologischer Testverfahren. Aufmerksamkeit, Gedächtnis und exekutive Funktionen. Hogrefe. 2009, S. 912
- Schmiedel, J, S Jackson, et al. (2003). Mitochondrial cytopathies. *J Neurol* 250(3): 267-277
- Schwartz, M und J Vissing (2002). Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 347(8): 4; 576-580
- Shin, M S, S Y Park, et al. (2006). Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc* 1(2): 892-899
- Smith, E E und J Jonides (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science* 283(5408): 1657-1661

- Sparaco, M, A Simonati, et al. (2003). MELAS: clinical phenotype and morphological brain abnormalities. *Acta Neuropathol* 106(3): 202-212
- Sproule, D M und P Kaufmann (2008). Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: basic concepts, clinical phenotype, and therapeutic management of MELAS syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1142: 133-158
- Strauss, E, E M S Sherman, et al. A compendium of neuropsychological tests. Administrations, norms, and commentary. Oxford University Press. 2006, S. 408 - 415; 811-841
- Strickberger, M Genetik. Hanser. 1988, S. 238 - 239
- Sturm, W (2004). Kognitive Kontrolle der Aufmerksamkeitsintensität: Funktionelle Neuroanatomie. *Zeitschrift für Psychologie* 212(2): 107-114
- Sturm, W Aufmerksamkeitsstörungen. Hogrefe. 2005, S. 1; 43
- Sturm, W, Herrmann, M., Münte, T.F. Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. Spektrum. 2009, S. 490; 726-727
- Takasu, M, T Kajima, et al. (2002). A case of MELAS: hyperperfused lesions detected by non-invasive perfusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med Sci* 1(1): 50-53
- Turconi, A C, R Benti, et al. (1999). Focal cognitive impairment in mitochondrial encephalomyopathies: a neuropsychological and neuroimaging study. *J Neurol Sci* 170(1): 57-63
- Vasconcellos, L F, A C Leite, et al. (2007). [Psychotic syndrome developing into dementia as a clinical manifestation of mitochondrial DNA deletion]. *Arq Neuropsiquiatr* 65(1): 114-117
- Wilson, B A BADS Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Thames Valley Test Company 2000, S. 4 - 24

7 Thesen

1. Beim MELAS-Syndrom treten im Verlauf kognitive Defizite auf.
2. Die Defizite liegen im Bereich der Exekutivfunktionen, der Aufmerksamkeit und der Visuokonstruktion.
3. Die pathognomonischen schlaganfallähnlichen Läsionen stellen sich in der zerebralen MRT in Form T2-hyperintenser Veränderungen dar.
4. Typischerweise finden sich Veränderungen im parietalen, temporalen und occipitalen Cortex sowie Marklager.
5. Die schlaganfallähnlichen Läsionen können im Verlauf zu einer Hirnatrophie führen .
6. In der Regel treten keine schlaganfallähnlichen Läsionen im Bereich der Frontallappen auf, so dass Einschränkungen der Exekutivfunktionen, deren Lokalisation in frontalen Hirnarealen vermutet werden, sich nur durch Beeinträchtigung von Verbindungen und Leitungsbahnen zwischen den Frontallappen und weiter posterior liegenden Regionen erklären lassen.
7. Entsprechend treten bei hoher Läsionslast auch schlechtere kognitive Leistungen in den Bereichen Aufmerksamkeit, Visuokonstruktion, Gedächtnis- und Exekutivfunktionen auf.
8. Höhere Läsionsvolumina im rechts parietalen und rechts temporalen Bereich führen zu einer stärkeren Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsfunktionen.
9. Aus diesem Zusammenhang ergibt sich, dass eine höhere Gesamtläsionslast eine starke kognitive Beeinträchtigung zur Folge hat, die ihrerseits in einer Beeinträchtigung von Alltagsfunktionen resultieren.
10. Darüber hinaus korrelieren die neuropsychologischen Ergebnisse mit der Ausprägung der klinischen Beeinträchtigung.

8 Anhang

Im Folgenden befindet sich die verwendete Skala zur Einstufung der klinischen Symptome der MELAS-Patienten.

THE NEWCASTLE MITOCHONDRIAL DISEASE ADULT SCALE (NMDAS)

Disease score (sections I-III)

SF-12v2 Quality of Life score (section IV)

Section I- Current Function

Rate function over the preceding **4 week period, according to patient and/or caregiver** interview only. The clinician's subjective judgement of functional ability should **not** be taken into account.

1. Vision with usual glasses or contact lenses

0. Normal.
1. No functional impairment but aware of worsened acuities.
2. Mild - difficulty with small print or text on television.
3. Moderate - difficulty outside the home (eg bus numbers, road signs or shopping).
4. Severe - difficulty recognising faces.
5. Unable to navigate without help (eg carer, dog, cane).

2. Hearing with or without hearing aid

0. Normal.
1. No communication problems but aware of tinnitus or deterioration from prior 'normal' hearing.
2. Mild deafness (eg missing words in presence of background noise). Fully corrected with hearing aid.
3. Moderate deafness (eg regularly requiring repetition). Not fully corrected with hearing aid.
4. Severe deafness - poor hearing even with aid (see 3 above).
5. End stage - virtually no hearing despite aid. Relies heavily on non-verbal communication (eg lip reading) or has cochlear implant.

3. Speech

0. Normal.
1. Communication unaffected but patient or others aware of changes in speech patterns or quality.
2. Mild difficulties - usually understood and rarely asked to repeat things.
3. Moderate difficulties - poorly understood by strangers and frequently asked to repeat things.
4. Severe difficulties - poorly understood by family or friends.
5. Not understood by family or friends. Requires communication aid.

4. Swallowing

0. Normal.
1. Mild - sensation of solids 'sticking' (occasional).
2. Sensation of solids 'sticking' (most meals) or need to modify diet (eg avoidance of steak/salad).
3. Difficulty swallowing solids - affecting meal size or duration. Coughing, choking or nasal regurgitation infrequent (1 to 4 times per month) but more than peers.
4. Requires adapted diet - regular coughing, choking, or nasal regurgitation (more than once per week).
5. Requiring enteral feeding (eg PEG).

5. Handwriting

0. Normal.
1. Writing speed unaffected but aware of increasing untidiness.
2. Mild – Has to write slower to maintain tidiness/legibility.
3. Moderate – Handwriting takes at least twice as long or resorts to printing (must previously have used joined writing).
4. Severe – Handwriting mostly illegible. Printing very slow and untidy (eg 'THE BLACK CAT' takes in excess of 30 seconds).
5. Unable to write. No legible words.

6. Cutting food and handling utensils (irrespective of contributory factors – eg weakness, coordination, cognitive function etc. This is also true for questions 7-10)

0. Normal.
1. Slightly slow and/or clumsy but minimal effect on meal duration.
2. Slow and/or clumsy with extended meal duration, but no help required.
3. Difficulty cutting up food and inaccuracy of transfer pronounced. Can manage alone but avoids problem foods (eg peas) or carer typically offers minor assistance (eg cutting up steak).
4. Unable to cut up food. Can pass food to mouth with great effort or inaccuracy. Resultant intake minimal. Requires major assistance.

5. Needs to be fed.
7. Dressing
0. Normal.
 1. Occasional difficulties (eg shoe laces, buttons etc) but no real impact on time or effort taken to dress.
 2. Mild – Dressing takes longer and requires more effort than expected at the patient’s age. No help required.
 3. Moderate - Can dress unaided but takes at least twice as long and is a major effort. Carer typically helps with difficult tasks such as shoe laces or buttons.
 4. Severe – Unable to dress without help but some tasks completed unaided.
 5. Needs to be dressed.
8. Hygiene
0. Normal.
 1. Occasional difficulties only but no real impact on time or effort required.
 2. Mild – hygienic care takes longer but quality unaffected.
 3. Moderate - bathes and showers alone with difficulty or needs bath chair / modifications. Dextrous tasks (eg brushing teeth, combing hair) performed poorly.
 4. Severe - unable to bathe or shower without help. Major difficulty using toilet alone. Dextrous tasks require help.
 5. Dependent upon carers to wash, bathe, and toilet.
9. Exercise Tolerance
0. Normal.
 1. Unlimited on flat - symptomatic on inclines or stairs.
 2. Able to walk < 1000m on the flat. Restricted on inclines or stairs - rest needed after 1 flight (12 steps).
 3. Able to walk < 500m on the flat. Rest needed after 8 steps on stairs.
 4. Able to walk < 100m on the flat. Rest needed after 4 steps on stairs.
 5. Able to walk < 25m on the flat. Unable to do stairs alone.
10. Gait stability
0. Normal.
 1. Normal gait - occasional difficulties on turns, uneven ground, or if required to balance on narrow base.
 2. Gait reasonably steady. Aware of impaired balance. Occasionally off balance when walking.
 3. Unsteady gait. Always off balance when walking. Occasional falls. Gait steady with support of stick or person.
 4. Gait grossly unsteady without support. High likelihood of falls. Can only walk short distances (< 10m) without support.
 5. Unable to walk without support. Falls on standing.

Section II – System Specific Involvement

Rate function according to patient and/or caregiver interview and consultation with the medical notes. Each inquiry should take into account the situation for the preceding 12 month period only, unless otherwise stated in the question.

1. Psychiatric
 0. None.
 1. Mild & transient (eg reactive depression) - lasting less than 3 months.
 2. Mild & persistent (lasting more than 3 months) or recurrent. Patient has consulted GP.
 3. Moderate & warranting specialist treatment (e.g. from a psychiatrist) - eg. bipolar disorder or depression with vegetative symptoms (insomnia, anorexia, abulia etc).
 4. Severe (eg self harm - psychosis etc).
 5. Institutionalised or suicide attempt.
2. Migraine Headaches During the last 3 months, how many days have headaches prevented the patient from functioning normally at school, work, or in the home?
 0. No past history.
 1. Asymptomatic but past history of migraines.
 2. One day per month.
 3. Two days per month.
 4. Three days per month.
 5. Four days per month or more.
3. Seizures
 0. No past history.
 1. Asymptomatic but past history of epilepsy.
 2. Myoclonic or simple partial seizures only.
 3. Multiple absence, complex partial, or myoclonic seizures affecting function or single generalised seizure.

4. Multiple generalised seizures.
5. Status epilepticus.
4. Stroke-like episodes (exclude focal deficits felt to be of vascular aetiology)
 0. None.
 1. Transient focal sensory symptoms only (less than 24 hours).
 2. Transient focal motor symptoms only (less than 24 hours).
 3. Single stroke-like episode affecting one hemisphere (more than 24 hours).
 4. Single stroke-like episode affecting both hemispheres (more than 24 hours).
 5. Multiple stroke-like episodes (more than 24 hours each).
5. Encephalopathic Episodes
 0. No past history.
 1. Asymptomatic but past history of encephalopathy.
 2. Mild - single episode of personality or behavioural change but retaining orientation in time/place/person.
 3. Moderate - single episode of confusion or disorientation in time, place or person.
 4. Severe – multiple moderate episodes (as above) or emergency hospital admission due to encephalopathy without associated seizures or stroke-like episodes.
 5. Very severe - in association with seizures, strokes or gross lactic acidemia.
6. Gastro-intestinal symptoms
 0. None.
 1. Mild constipation only or past history of bowel resection for dysmotility.
 2. Occasional symptoms of 'irritable bowel' (pain, bloating or diarrhoea) with long spells of normality.
 3. Frequent symptoms (as above) most weeks or severe constipation with bowels open less than once/week or need for daily medications.
 4. Dysmotility requiring admission or persistent and/or recurrent anorexia/vomiting/weight loss.
 5. Surgical procedures or resections for gastrointestinal dysmotility.
7. Diabetes mellitus
 0. None.
 1. Past history of gestational diabetes or transient glucose intolerance related to intercurrent illness.
 2. Impaired glucose tolerance (in absence of intercurrent illness).
 3. NIDDM (diet).
 4. NIDDM (tablets).
 5. DM requiring insulin (irrespective of treatment at onset).
8. Respiratory muscle weakness
 0. FVC normal ($\geq 85\%$ predicted).
 1. FVC $< 85\%$ predicted.
 2. FVC $< 75\%$ predicted.
 3. FVC $< 65\%$ predicted.
 4. FVC $< 55\%$ predicted.
 5. FVC $< 45\%$ predicted or ventilatory support for over 6 hours per 24 hr period (not for OSA alone).
9. Cardiovascular system
 0. None.
 1. Asymptomatic ECG change.
 2. Asymptomatic LVH on echo or non-sustained brady/tachyarrhythmia on ECG.
 3. Sustained or symptomatic arrhythmia, LVH or cardiomyopathy. Dilated chambers or reduced function on echo. Mobitz II AV block or greater.
 4. Requires pacemaker, defibrillator, arrhythmia ablation, or LVEF $< 35\%$ on echocardiogram.
 5. Symptoms of left ventricular failure with clinical and/or x-ray evidence of pulmonary oedema or LVEF $< 30\%$ on echocardiogram.

Section III – Current Clinical Assessment

Rate current status according to examination performed at the time of assessment

1. Visual acuity with usual glasses, contact lenses or pinhole.
 0. CSD ≤ 12 (ie normal vision - 6/6, 6/6 or better).
 1. CSD ≤ 18 (eg 6/9, 6/9).
 2. CSD ≤ 36 (eg 6/12, 6/24).
 3. CSD ≤ 60 (eg 6/24, 6/36).
 4. CSD ≤ 96 (eg 6/60, 6/36).
 5. CSD ≥ 120 (eg 6/60, 6/60 or worse).

2. Ptosis
 0. None.
 1. Mild ptosis - not obscuring either pupil.
 2. Unilateral ptosis obscuring < 1/3 of pupil.
 3. Bilateral ptosis obscuring < 1/3 or unilateral ptosis obscuring > 1/3 of pupil or prior unilateral surgery.
 4. Bilateral ptosis obscuring > 1/3 of pupils or prior bilateral surgery.
 5. Bilateral ptosis obscuring >2/3 of pupils or >1/3 of pupils despite prior bilateral surgery.
3. Chronic Progressive External Ophthalmoplegia
 0. None.
 1. Some restriction of eye movement (any direction). Abduction complete.
 2. Abduction of worst eye incomplete.
 3. Abduction of worst eye below 60% of normal.
 4. Abduction of worst eye below 30% of normal.
 5. Abduction of worst eye minimal (flicker).
4. Dysphonia/Dysarthria
 0. None.
 1. Minimal - noted on examination only.
 2. Mild – clear impairment but easily understood.
 3. Moderate – some words poorly understood and infrequent repetition needed.
 4. Severe – many words poorly understood and frequent repetition needed.
 5. Not understood. Requires communication aid.
5. Myopathy
 0. Normal.
 1. Minimal reduction in hip flexion and/or shoulder abduction only (eg MRC 4+/5).
 2. Mild but clear proximal weakness in hip flexion and shoulder abduction (MRC 4/5). Minimal weakness in elbow flexion and knee extension (MRC 4+/5 - both examined with joint at 90 degrees).
 3. Moderate proximal weakness including elbow flexion & knee extension (MRC 4/5 or 4 -/5) or difficulty rising from a 90 degree squat.
 4. Waddling gait. Unable to rise from a 90 degree squat (=a chair) unaided.
 5. Wheelchair dependent primarily due to proximal weakness.
6. Cerebellar ataxia
 0. None.
 1. Normal gait but hesitant heel-toe.
 2. Gait reasonably steady. Unable to maintain heel-toe walking or mild UL dysmetria.
 3. Ataxic gait (but walks unaided) or UL intention tremor & past-pointing. Unable to walk heel-toe - falls immediately.
 4. Severe - gait grossly unsteady without support or UL ataxia sufficient to affect feeding.
 5. Wheelchair dependent primarily due to ataxia or UL ataxia prevents feeding.
7. Neuropathy
 0. None.
 1. Subtle sensory symptoms or areflexia.
 2. Sensory impairment only (eg glove & stocking sensory loss).
 3. Motor impairment (distal weakness) or sensory ataxia.
 4. Sensory ataxia or motor effects severely limit ambulation.
 5. Wheelchair bound primarily due to sensory ataxia or neurogenic weakness.
8. Pyramidal Involvement
 0. None.
 1. Focal or generalised increase in tone or reflexes only.
 2. Mild focal weakness, sensory loss or fine motor impairment (eg cortical hand).
 3. Moderate hemiplegia allowing unaided ambulation or dense UL monoplegia.
 4. Severe hemiplegia allowing ambulation with aids or moderate tetraplegia (ambulant).
 5. Wheelchair dependant primarily due to hemiplegia or tetraplegia.
9. Extrapyrmidal
 0. Normal.
 1. Mild and unilateral. Not disabling (H&Y stage 1).
 2. Mild and bilateral. Minimal disability. Gait affected (H&Y stage 2).
 3. Moderate. Significant slowing of body movements (H&Y stage 3)
 4. Severe. Rigidity and bradykinesia. Unable to live alone. Can walk to limited extent (H&Y stage 4).
 5. Cannot walk or stand unaided. Requires constant nursing care (H&Y stage 5).

10. Cognition

Patients undergo testing using WTAR, Symbol Search and Speed of Comprehension Test.

0. Combined centiles 100 or more.
1. Combined centiles 60 - 99
2. Combined centiles 30 - 59
3. Combined centiles 15 - 29
4. Combined centiles 5 - 14
5. Combined centiles 4 or below.

Folgende Abbildungen zeigen Ergebnisse der Untersuchung eines MELAS-Patienten mit dem Rey-Osterrieth-Complex-Figure-Test.

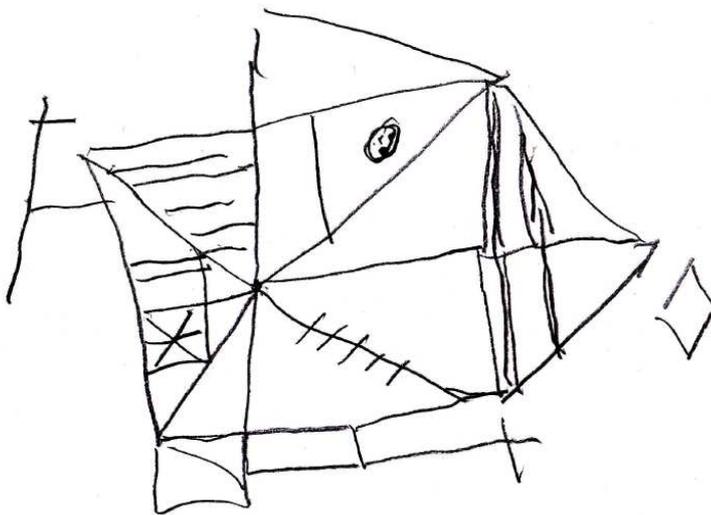


Abbildung 21: ROCF-Test: Abzeichnen der Rey-Figur durch einem Patienten; hier durchschnittliche Leistung.

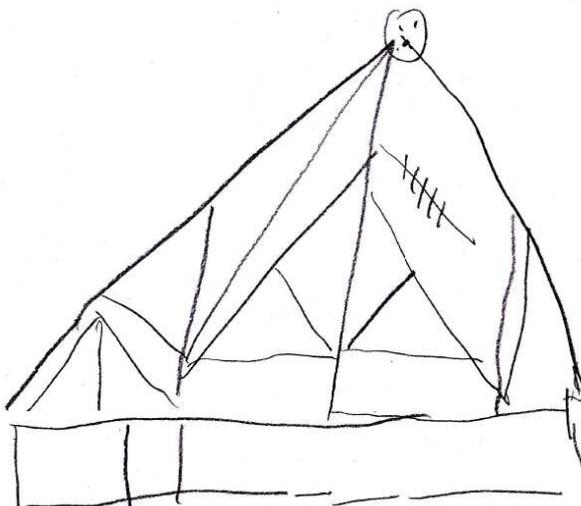


Abbildung 22: ROCF-Test delay – Zeichnen der Rey-Figur nach 30 Minuten aus dem Gedächtnis bei demselben Patienten mit weit unterdurchschnittlicher Leistung.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name, Vorname: Neumann, Lena
Geburt: 20.08.1982 in Braunschweig
Eltern: Jörg Neumann und Heike Christa Neumann, geb. Braun

Schulische Ausbildung

2002 Abitur mit der Note gut (1,9)
08/1995 – 06/2002 Gymnasium in Wolfenbüttel
08/1993 - 06/1995 Orientierungsstufe in Wolfenbüttel
08/1989 – 06/1993 Grundschule in Remlingen

Studium der Humanmedizin

10/2002 – 10/2009 Studium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
10/2009 Zweites Staatsexamen mit der Note gut (2,5)
08/2005 Ärztliche Vorprüfung mit der Note befriedigend (2,66)

Praktisches Jahr

08/2008 – 12/2008 PJ: Herz- und Thoraxchirurgie; UKK Halle
Prof. Dr. med. Silber
12/2008 – 03/2009 PJ: Klinik für Innere Medizin III, UKK Halle
Prof. Dr. med. Werdan
03/2009 – 07/2009 PJ: Gynäkologie und Geburtshilfe, St. Elisabeth-
und St. Barbara-Krankenhaus Halle
Chefarzt Dr. med. Lantzsch und Chefarzt Dr. med. Seeger

Berufstätigkeit

seit 07/2012 Medizinische Klinik I des Basedow Klinikums Saalekreis
Chefarzt Dr. med. Prondzinsky
04/2010 bis 03/2012 Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle Kröllwitz
Prof. Dr. med. Werdan

Ort, Datum

Unterschrift: Lena Neumann

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Lena Neumann, an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift: Lena Neumann

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit erkläre ich, Lena Neumann, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

Ort, Datum

Unterschrift: Lena Neumann

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dan Rujescu für die Möglichkeit der Promotion an der Universitäts- und Poliklinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. med. Torsten Kraya und Dr. med. Dietrich Stoevesandt für die Bereitstellung des Themas und die Idee zu dieser Forschungsarbeit. Beide standen mir immer mit konstruktiven Ideen, Unterstützung und Einsatz zur Seite.

Ebenso danke ich Frau Dr. Yvonne Paelecke-Habermann, die vor ihrem Weggang aus Halle, die neuropsychologische Testbatterie zu dieser Arbeit entwickelt hat und die mir ein Erlernen der neuropsychologischen Methoden in der Anfangsphase ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Stefan Watzke. Er hat die Betreuung in neuropsychologischen Fragen und der Promotionsarbeit später übernommen. Er stand immer für Fragen meinerseits zur Verfügung und wurde nicht müde, mir über einige Hürden hinwegzuhelfen.

Danke an meine Familie und Freunde, dass ihr mich immer ermutigt und unterstützt habt.

Ein großer Dank gilt allen Probanden dieser Studie und ihren Familien, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.