

Seltene Differenzialdiagnose bei okzipital betonten Hirninfarkten und subkortikalen Marklagerveränderungen

Fallbericht

Eine 55-jährige kaufmännische Angestellte (Gewicht 55 kg, Größe 165 cm, Body-Mass-Index 20,2 kg/m²) stellte sich erstmals im Mai 2020 mit einer Feinmotorikstörung der linken Hand vor, welche apoplektiform aufgetreten war. Zudem bemerkte sie seit 4 Tagen einen neu aufgetretenen Tinnitus und einen pulsierenden Kopfschmerz rechts frontal.

Vorerkrankt war die Patientin an einem Diabetes mellitus Typ 2, therapiert mit oralen Antidiabetika. Aufgrund einer Hypakusis war sie seit 6 Jahren mit Hörgeräten versorgt. Hinsichtlich der Familienanamnese berichtete sie, dass ihre Mutter mit 71 Jahren an einem Schlaganfall gestorben sei. Ihr Bruder und ihre einzige Tochter seien gesund.

Bei der Untersuchung fielen neben der Hypakusis eine Feinmotorikstörung der linken Hand, ein Absinken im Beinhalteversuch links sowie ein taktiler Neglekt bei unauffälliger Oberflächensensibilität links und eine unauffällige Gesichtsfeldprüfung auf.

In der internistischen Untersuchung inklusive Elektrokardiogramm (EKG) zeigten sich insgesamt unauffällige Befunde.

Aufgrund der Hemisymptomatik wurde die Arbeitsdiagnose eines Infarkts im Versorgungsgebiet der A. cerebri media rechts gestellt. Es erfolgten ein cerebrales Computertomogramm (cCT) und eine CT-Angiographie mit hypodensen Arealen in der rechten Hemisphäre (**Abb. 1a**). Ein im Verlauf ergänztes cerebrales Magnetresonanztomogramm (cMRT) zeigte unterschiedlich alte Diffusionsstörungen im Thalamus rechts, rechts temporoparietoinulär im Versorgungsgebiet der A. cerebri media, rechts okzipitopolar im Versorgungsgebiet der A. cerebri posterior sowie im linken PICA-Versorgungsgebiet (**Abb. 1b–d**). Duplexsonographisch zeigten sich lediglich gering- bis mittelgradige Wandveränderungen ohne Plaques oder relevante Stenosen.

Unter der initialen Annahme einer kardiogenen Emboliequelle erfolgten zur weiteren Abklärung ein TEE und eine Langzeit-EKG. Im TEE konnten neben einer linksventrikulären

ren Hypertrophie keine weiteren Auffälligkeiten nachgewiesen werden, im LZ-EKG fand sich ein durchgehender Sinusrhythmus. Unsere Patientin wurde in eine Rehabilitationseinrichtung verlegt, dem Hausarzt wurde die Durchführung wiederholter Langzeit-EKG zur Erhärtung des Verdachts auf ein okkultes intermittierendes Vorhofflimmern empfohlen. Eine Sekundärprophylaxe mit ASS 100 mg tgl. wurde begonnen.

Einen Monat später erfolgte die erneute Notfalleinweisung nach komplex-fokalen epileptischen Anfällen mit Myoklonien der linken Körperhälfte. In der körperlichen Untersuchung war die Patientin psychomotorisch verlangsamt und apraktisch, jedoch voll orientiert. Außer einem leicht unsicheren Seiltänzergang blieb die übrige neurologische Untersuchung unauffällig.

Ein erneutes cMRT zeigte rückläufige DWI-Läsionen sowie T2/FLAIR-Läsionen, sodass die Befunde rückblickend differenzialdiagnostisch, zumindest teilweise, als Folge epileptischer Anfälle interpretiert wurden. Die Patientin wurde unter bestehender Dauermedikation mit Levetiracetam anfallsfrei entlassen.

Fünf Monate später stellte sich die Patientin mit einem über Nacht eingetretenen vollständigen bilateralen Hörverlust vor, welcher vom primär konsultierten HNO-Arzt ätiologisch nicht weiter eingeordnet werden konnte. Außerdem traten weitere komplex-fokale Anfälle mit Myoklonien der linken Körperhälfte auf. In der Untersuchung war die nun gehörlose Patientin nach wie vor orientiert, eine Kommunikation war nur noch schriftlich möglich. Darüber hinaus zeigten sich keine fokalneurologischen Auffälligkeiten.

Eine neuerliche cMRT zeigte linkstemporal eine neue diffusionsgestörte Läsion mit lokal raumforderndem Ödem (**Abb. 2a, b**). Trotz fehlender Mitbeteiligung der Basalganglien wurde aufgrund der über definierte Gefäßterritorien hinausgehenden und im Verlauf wieder rückläufigen Diffusionsstörungen mit laminaren Nekrosen und des vorwiegend parietookzipitalen Verteilungsmusters der Läsionen nun als weitere Differenzialdiagnose das Vorliegen eines MELAS-Syndroms (mitochondriale Myopathie, Enzephalopathie mit Laktatazidose und „stroke like episodes“) diskutiert.

Eine ergänzende MR-Spektroskopie zeigte in morphologisch unauffälligem, jedoch an infarzierte Areale angrenzendem Hirngewebe einen Laktatpeak, was diese Verdachtsdiagnose weiter stützte (**Abb. 2c**). Die ergänzende EMG-Diagnostik blieb bei fehlenden klinischen Hinweisen auf eine Myopathie unauffällig. In den akustisch evozierten Potenzialen waren die Wellen I und III beidseits nicht abgrenzbar, die Latenz der Welle V war beidseits normal, sodass insgesamt eine bds.

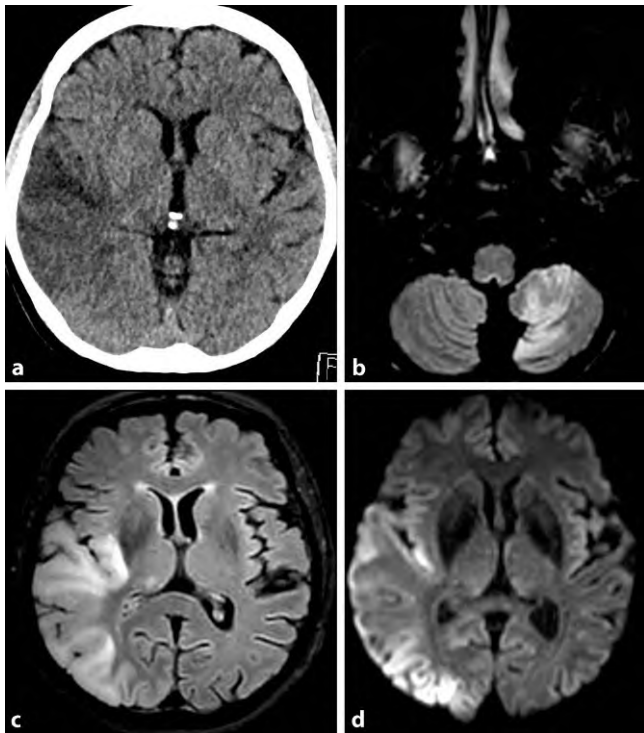


Abb. 1 a Transversales cCT nativ zeigt ein hypodenses Areal temporoinsulär rechts, verdächtig auf eine subakute Ischämie; b in der transversalen T2-FLAIR Nachweis eines Ischämieareals im PICCA-Stromgebiet links; c vorwiegend kortikale Signalhebung temporoinsulär rechts in der transversalen T2-FLAIR bis nach okzipital reichend. d Das Areal ist in der Diffusion (B1000 Bild) nur teilweise diffusionsgestört, damit multiple Ischämien unklaren Alters



Abb. 3 Das transversales CCT nativ zeigt eine progrediente Infarktdemarkation links temporookzipital; alte abgeräumte Defekte rechts temporookzipital

periphere Läsion im Sinne einer Innenohrschwerhörigkeit diagnostiziert wurde. Die Liquordiagnostik ergab 2 Zellen/ μ l, ein Gesamteiweiß von 0,57 g/l, Albumin von 40,3 mg/dl. Vor allem auffällig war eine Laktatkonzentration von 6,6 mmol/l. Außerdem wurde eine genetische Testung auf MELAS veranlasst.

Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin rasch zunehmend fremdaggressive Tendenzen sowie eine deutliche Verschlechterung des psychopathologischen Befunds mit zunehmender Verknennung bekannter Personen, Affektlabilität und Distanzminderung. Die erneute Bildgebung mittels cCT ergab

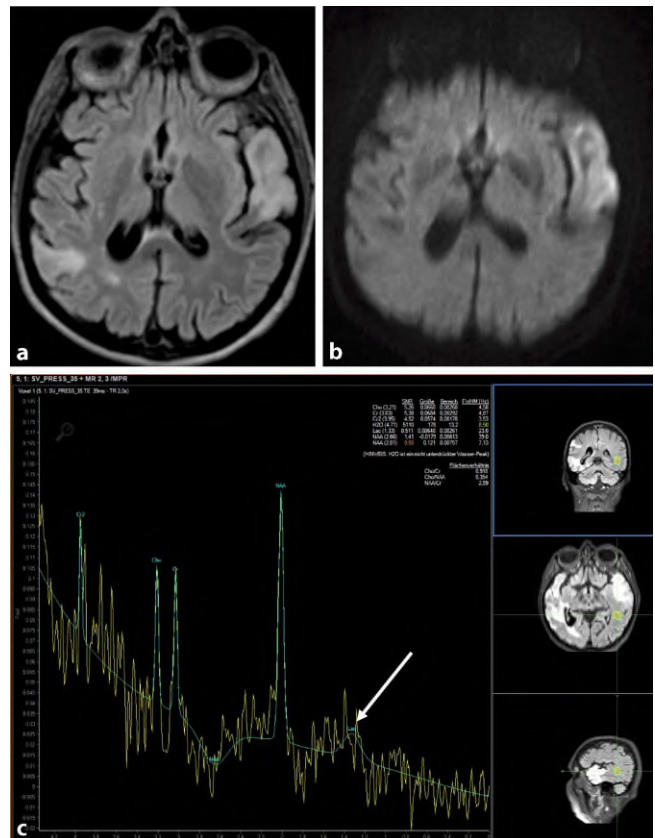


Abb. 2 a Die transversale T2-FLAIR zeigt ein altes postischämischer Areal rechts temporookzipital sowie eine frische Ischämie bei neu aufgetretenem hyperintensem Areal im temporalen Operculum links mit b Diffusionsrestriktion im B1000-Bild; c Single-Voxel-Spektroskopie (TE 35 ms) mit Laktatpeak (Pfeil) in einem in T2-FLAIR unauffälligen Areal links temporookzipital

den Nachweis einer deutlichen Ausweitung der Hypodensitäten insbesondere links parietal und okzipital bis temporomesial zusätzlich zu den vorbekannten Hypodensitäten links temporal (**Abb. 3**).

Die Verdachtsdiagnose eines MELAS-Syndroms konnte molekulargenetisch durch Nachweis der Punktmutation *m.3243A>G* im mitochondrialen Genom bestätigt werden. Retrospektiv waren neben den verdächtigen bildgebenden Befunden auch die Laktatwerte im Blut deutlich erhöht: 05/2020 BGA-Laktat: 3,1 mmol/l, 07/2020 BGA-Laktat: 3,8 mmol/l (Norm 0,5–1,6 mmol/l) und im Oktober im Liquor: 6,6 mmol/l.

Bei rasch progredientem Verlauf und schwerem hirnrorganischem Psychosyndrom musste für die Patientin bei ausgeprägter Fremdaggressivität eine gerichtliche Unterbringung beantragt werden, nach deren Bewilligung die Patientin auf eine beschützende Station in der hiesigen Psychiatrie verlegt wurde. Eine Dauertherapie mit Arginin wurde empfohlen.

Diagnose

Mitochondriopathien präsentieren sich aufgrund von Mutationen der mitochondrialen, aber auch der nukleären DNA genetisch und klinisch heterogen. Typische Symptome können sein: proximal betonte Muskelschwäche, Polyneuropathie, kognitive Beeinträchtigungen, epileptische Anfälle, Innenohrschwerhör-

rigkeit, Ataxie, Diabetes mellitus und Kardiomyopathie. Diese Heterogenität kann die Diagnosestellung initial oft erschweren, was zu einer Verzögerung in der Diagnosestellung führen kann. Dies zeigt sich anschaulich auch an unserem Fall, bei dem durchaus bei kritischer Wertung der Symptomkonstellation und der Befunde eine frühzeitigere Diagnosestellung möglich gewesen wäre.

In der Literatur besteht in den meisten Fällen, wie auch im Fall unserer Patientin, eine leere Familienanamnese [1].

Die Verdachtsdiagnose eines möglichen MELAS-Syndroms ergab sich im vorliegenden Fall in Zusammenschau der bildgebenden Diagnostik, der Laktatazidose in Serum und Liquor, einer zunehmenden Innenohrschwerhörigkeit, neuropsychiatrischen Auffälligkeiten und des Diabetes mellitus. Besonders bemerkenswert im Falle unserer Patientin war der sehr rasche Verlauf der „stroke like episodes“ und der neuropsychiatrischen Auffälligkeiten bei zuvor langjährig oligosymptomatischem Verlauf. Neuropsychiatrische Symptome sind dabei bei mitochondrialen Erkrankungen im Allgemeinen keine Seltenheit, die Bandbreite der Manifestationen reicht hier von Depressionen und akuten Psychosen über bipolare Störungen bis hin zu Frontalhirnsyndromen [2].

Laut den aktuellen Leitlinien sind neben der Basisdiagnostik v. a. eine molekulargenetische Testung bezüglich einer mtDNA-Mutation *m.3243A>G* und ggf. eine Muskelbiopsie vorgesehen [3]. Das MELAS-Syndrom ist eine matern vererbte Mitochondriopathie, bei der, wie auch in unserem Fall, in 80 % der Fälle eine Punktmutation am *m.3243A>G*-Gen und in 10 % eine Punktmutation am *m.3271T>C*-Gen nachgewiesen werden kann. Spontanmutationen sind ebenfalls möglich [3]. Dabei ist die Konzentration mutierter DNA bei der Mutter auch mit dem Erkrankungsrisiko für die Nachkommen assoziiert [4].

Angesichts häufiger Heteroplasmie sollte nebst Serum auch immer das Urinsediment molekulargenetisch untersucht werden. Auch ist auf die Notwendigkeit einer Muskelbiopsie im Falle einer negativen molekulargenetischen Testung hinzuweisen. Eine erhöhte Dichte von Mitochondrien in den Muskelzellen als Kompensationsmechanismus, um den erhöhten Energiebedarf zu decken, würde demnach den Verdacht einer Mitochondriopathie unterstützen.

Durch gestörte oxidative Phosphorylierung wird die anaerobe Glykolyse angeregt, und es kommt sekundär zu einem Überschuss an Laktat und Pyruvat. Die Hemmung des mitochondrialen Stoffwechsels bei MELAS-Patienten führt zu einer geringeren Konzentration von Arginin, was in einer geringeren NO-Konzentration im Endothel resultiert, da Stickstoffmonoxid (NO) durch die NO-Synthase aus L-Arginin synthetisiert wird. Dies wiederum führt zu einer gestörten Vasodilatation, was für den Pathomechanismus der „stroke like episodes“ eine große Rolle spielt [5]. Die Hypoxie kann wiederum die mitochondriale Proliferation in der glatten Muskulatur, eine Angiopathie und verminderte vaskuläre Versorgung verschiedener Organe begünstigen [6]. Die chronische Laktatazidose führt dabei zu einer Reihe von neurologischen Symptomen wie beispielsweise epileptischen Anfällen, Migräne oder Ataxie [7]. Andere typische neurologische Symptome sind: Myopathie, Enzephalopathie, migräneartige Kopfschmerzen, Retinitis pigmentosa, Innenohrschwerhörigkeit und mentale Retardierung, was jedoch bei MELAS-Patienten eher untypisch ist.

Zu Symptomen kommt es vorwiegend in Organen mit hoher metabolischer Aktivität, wie dem Gehirn, der Skelettmuskulatur, der Herzmuskulatur, aber auch dem Ohr und dem Auge, die meist bereits vor dem 40. Lebensjahr auftreten. Durch die Heteroplasmie ist die Symptomatik jedoch individuell sehr variabel ausgeprägt. Im Fall unserer Patientin waren vorwiegend das Gehirn sowie das Innenohr betroffen.

Bildgebend typisch ist ein im Verlauf *wanderndes* Muster von parietal nach okzipital im cCT oder cMRT. Im Akutstadium zeigt sich typischerweise ein zytotoxisches Ödem mit geschwollenen Gyri, petechialen Blutungen, wobei auch subkortikale Hirnareale betroffen sind. Die chronische Phase ist charakterisiert durch Beteiligung mehrerer Territorien, meist parietookzipital und parietotemporal, mit Nekroseherden [8]. Der Diffusionskoeffizient ist dabei im Gegensatz zur Infarktdemarkation nicht immer reduziert, und die MRT Signalveränderungen überschreiten häufig die vaskulären Versorgungsgebiete [9]. Zur Objektivierung und Abgrenzung zu typischen Infarkten liefert die MR-Spektroskopie mit Messung des Laktatspiegels eine hohe Sensitivität in der Diagnostik [10].

Die mitochondriale Punktmutation *m.3243A>G* präsentiert sich am häufigsten als Innenohrschwerhörigkeit, die nicht nur für das MELAS-Syndrom typisch ist, sondern sich auch beim matern vererbten Diabetes mit Schwerhörigkeit (MIDD) präsentiert. Typischerweise werden die meisten Patientin bereits während der ersten 10 Lebensjahre mit Wachstumsverzögerung, Gedeihstörung und progredienter Schwerhörigkeit symptomatisch. Allerdings wurden auch, korrelierend zu unserem Fall, Erstdiagnosen von Patienten über 40 Jahre berichtet [11]. Eine erstmalige klinische Präsentation mit epileptischen Anfällen ist insbesondere bei älteren Patienten typisch, wobei sich im EEG normalerweise keine spezifischen Muster nachweisen lassen.

Differenzialdiagnosen

Aufgrund des typischen, vorwiegend okzipital betonten Ödems, begleitet von Verwirrheitszustand, Kopfschmerzen, epileptischen Anfällen und Sehstörungen, ist differenzialdiagnostisch insbesondere an das posteriore reversible Enzephalopathiesyndrom (PRES) zu denken. Neben anderen mitochondrialen Erkrankungen (beispielsweise MERRF, Leigh-Syndrom, Kearns-Sayre-Syndrom) kommen auch eine ZNS-Vaskulitis oder das reversible zerebrale Vasokonstriktionssyndrom in Betracht.

Therapieansätze

Es gibt bislang keine Therapie, die nachgewiesenermaßen die Krankheitsprogression signifikant beeinflussen kann [3]. Bei der antikonvulsiven Behandlung ist Valproat kontraindiziert, da es die Protonenpumpenfunktion von Komplex IV in der Atmungskette beeinträchtigt und somit die MELAS-Symptomatik verschlimmern kann [12]. Ebenso sollte auf Metformin verzichtet werden, da dieses mit einem erhöhten Risiko einer Laktatazidose einhergeht [5, 6].

Unter den verschiedenen symptomatischen Therapieansätzen ist L-Arginin (neben L-Carnitin und Zitrullin) am besten untersucht: In einer prospektiven Studie [6] waren 15 der 96 Studienteilnehmer bis zum Abschluss der Studie beteiligt und erhielten während der Akutphasen der „stroke like episodes“ eine parenterale L-Arginine-Gabe sowie interiktal eine

systematische orale L-Arginin-Therapie. Hierbei zeigte sich unter einer 2-jährigen oralen und parenteralen Gabe eine signifikante Verbesserung, u. a. eine Verringerung der Frequenz und des Ausprägungsgrades der „stroke-like episodes“, ohne signifikante Nebenwirkungen.

Fazit für die Praxis

Unser Fall illustriert die Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung eines MELAS. Die o. g. charakteristische Konstellation eines möglichen MELAS wäre bereits relativ früh im Krankheitsverlauf erkennbar gewesen, insbesondere hinsichtlich typischer Befunde wie einer bilateralen Hörstörung in Kombination mit einem Diabetes mellitus und einer entsprechenden bildgebenden und laborchemischen Konstellation. Unser Fallbericht soll daher auch dazu beitragen, das Bewusstsein für diese wichtige Differenzialdiagnose zu schärfen.

Beim MELAS-Syndrom handelt es sich um eine seltene, aber wahrscheinlich deutlich unterdiagnostizierte Ursache rezidivierender Schlaganfälle. Daran denken lassen sollten:

- Schlaganfallähnliche Episoden, v. a. bei Patienten vor dem 40. Lebensjahr
- Episodisches Erbrechen (Laktatazidose)
- Epileptische Anfälle im Frühverlauf ggf. begleitet von Enzephalopathie
- Kopfschmerzen
- Myopathie
- Typische fakultative Begleitsymptome wie Kleinwuchs, Innenohrschwerhörigkeit, Retinopathia pigmentosa, Kardiomyopathie und Diabetes mellitus

Typische Hinweise insbesondere in der MR-Bildgebung sind hyperintense Läsionen, die sich im Verlauf von parietal nach okzipital ausbreiten („march“), begleitet von Veränderungen im subkortikalen Marklager (zytotoxisches Ödem) ohne Beziehung zu genauen Gefäßversorgungsgebieten, ggf. kombiniert mit Basalganglienverkalkungen. Bei entsprechendem Verdacht zielt die Diagnostik primär auf die Molekulargenetik, bei der sowohl Patientenserum als auch Urinsediment untersucht werden sollten. Eine kausale Therapie ist nicht möglich, im Vordergrund stehen daher die symptomorientierte Therapie und die interdisziplinäre Patientenversorgung.

Literatur

1. Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, Kulikova R, Oskoui M, Sproule DM et al (2011) Natural history of MELAS associated with mitochondrial DNA m.3243A>G genotype. *Neurology* 77(22):1965–1971
2. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI (2012) The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry* 73(4):506–512
3. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, Horvath R, Klopstock T, Mancuso M et al (2019) Consensus-based statements for the management of mitochondrial stroke-like episodes. *Wellcome Open Res* 4:201
4. Chinnery PF, Howell N, Lightowlers RN, Turnbull DM (1998) MELAS and MERRF. The relationship between maternal mutation load and the frequency of clinically affected offspring. *Brain* 121(Pt 10):1889–1894
5. Henry C, Patel N, Shaffer W, Murphy L, Park J, Spieler B (2017) Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes-MELAS syndrome. *Ochsner J* 17(3):296–301

6. El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F (2015) MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 116(1–2):4–12
7. Nesbitt V, Pitceathly RD, Turnbull DM, Taylor RW, Sweeney MG, Mudanohwo EE et al (2013) The UK MRC Mitochondrial Disease Patient Cohort Study: clinical phenotypes associated with the m.3243A>G mutation—implications for diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(8):936–938
8. Malhotra K, Liebeskind DS (2016) Imaging of MELAS. *Curr Pain Headache Rep* 20(9):54–16
9. Koenig MK, Emrick L, Karaa A, Korson M, Scaglia F, Parikh S et al (2016) Recommendations for the management of stroke-like episodes in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *JAMA Neurol* 73(5):591–594
10. Castillo M, Kwock L, Green C (1995) MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 16(2):233–239
11. Sinneker T, Andelova M, Mayr M, Ruegg S, Sinnreich M, Hench J et al (2019) Diagnosis of adult-onset MELAS syndrome in a 63-year-old patient with suspected recurrent strokes—a case report. *BMC Neurol* 19(1):91
12. Lam CW, Lau CH, Williams JC, Chan YW, Wong LJ (1997) Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 156(7):562–564

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. M. Ertl

Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie
Universitätsklinikum Augsburg
Stenglinstr. 2, 86156 Augsburg, Deutschland
Michael.Ertl@uk-augsburg.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Ertl, C. Fettweis, L. Braadt, C. Maurer und M. Naumann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.