

## Der Schluck Bier zu viel – tödliche Folge bei seltener Erkrankung!

Plötzliche unerwartete Todesfälle bei jungen Menschen treten in Europa mit einer jährlichen Häufigkeit von ein bis drei auf 100.000 Personen auf. Post-mortale Untersuchungen bleiben oft ergebnislos. Eine Innsbrucker Arbeitsgruppe identifizierte nun eine noch kaum bekannte Mitochondriopathie, die sich bei zwei Geschwistern klinisch eindrücklich manifestierte.

**B**erichtet wird über den langen Weg zur richtigen Diagnose bei zwei Schwestern im Teenageralter, die nach geringem Alkoholkonsum einen Herzstillstand erlitten. Das ältere Mädchen überlebte zwei Asystolien im Alter von 14 und 15 Jahren. Sie wurde einer umfassenden Untersuchung unterzogen, bei der isolierte Herzanomalien wie eine Fibrose, eine dilatative Kardiomyopathie sowie Entzündungen festgestellt wurden.

Die jüngere Schwester erlitt im Alter von 15 Jahren – drei Jahre nach dem ersten Vorfall bei ihrer Schwester – einen Herzstillstand und starb plötzlich im Schlaf, nachdem sie mit Freunden ein bis zwei Biere getrunken hatte. Die toxikologische Untersuchung ergab einen Blutalkoholgehalt von 0,13 Promille. Die Autopsie des Herzens zeigte eine akute

Myokarditis ohne strukturelle Veränderungen. Eine Multigen-Panel-Analyse (ohne PPA2-Gen) ergab bei beiden Schwestern und der gesunden Mutter Varianten in den Genen *SCN5A* und *CACNA1D*. Sechs Jahre später ermöglichte die Duo-Exom-Sequenzierung die Diagnose einer autosomal-rezessiven PPA2-bezogenen Mitochondriopathie.

Manzanilla-Romero HH et al. Only one beer can be mortal: a case report of two sisters with cardiac arrest due to a homozygous mutation in PPA2 gene. *EJPE*. 2023; doi: 10.1007/s00431-023-05034-9

### Kommentar

Die diagnostische Bedeutung von Multigen-Panels und Exom-Analysen ist inzwischen enorm. Ein Mangel am mitochondrialen Enzym Pyrophosphatase Typ 2 (PPA2)

resultiert in einer seltenen Krankheit, die bei jungen Betroffenen zum plötzlichen Herztod und zu fortschreitenden neurologischen Funktionsstörungen führt. Erstaunlicherweise lösen bereits geringe Mengen Alkohol eine Funktionsstörung des Herzens aus und führen zum Herzstillstand. Die genetische Diagnose ist wichtig für die medizinische Versorgung und das tägliche Leben, insbesondere weil Alkoholkonsum strikt vermieden werden sollte.

In dieser Familie war die erste diagnostische Stufe ein NGS-Panel für Herzrhythmusstörungen (48 Gene). Dabei wurden auch zwei heterozygote Varianten der Gene *SCN5A* und *CACNA1D* von unklarer Signifikanz entdeckt. Zu diesem Zeitpunkt war die mit PPA2 zusammenhängende Krankheit noch nicht bekannt. Erst durch die spätere Exom-Sequenzierung ließ sich die Diagnose der 2016 entdeckten Mitochondriopathie stellen.

Nicht eindeutige genetische Ergebnisse müssen vor dem Hintergrund wachsender Erkenntnisse permanent hinterfragt werden. Die Relevanz für die Familie, die richtige Diagnose zu kennen und von der genetischen Last einer autosomal-dominant vererbten Prädisposition für Herzstillstände „befreit“ zu werden, kann gar nicht hoch genug eingeschätzt werden.

*Dr. med. Thomas Hoppen*

## Verapamil kann Betazell-Restfunktion bei Diabetes erhalten

Bei Erwachsenen konnte bereits gezeigt werden, dass Verapamil bei Typ-1-Diabetes die Restsekretion von C-Peptid erhalten kann. Nun liefert eine weitere Studie ähnliche Daten für Kinder und Jugendliche. Lassen sich die Ergebnisse über einen längeren Zeitraum bestätigen, kann das die Typ-1-Diabetes-Therapie deutlich verbessern.

**D**ie autoimmunologische Zerstörung der insulinproduzierenden Betazellen beim Typ-1-Diabetes führt zu einem Insulinmangel, der nach Manifestation (Stadium 3) eine Insulintherapie erforderlich macht. Ein Erhalt der residualen Betazellfunktion geht nicht nur mit einem unkomplizierteren Diabetesmanagement einher, sondern auch mit einer Risikoreduktion für diabetesbedingte Folgeerkrankungen. In den vergangenen 30 Jahren wurden viele Substanzen

erprobt, um die Betazellfunktion nach Manifestation eines Typ-1-Diabetes zu erhalten. Lediglich eine Substanz erreichte dabei das Stadium der Zulassung (allerdings für das frühere Stadium 2).

Eine Überexpression des Tioeredoxin-Interacting-Protein (TXNIP) führt zu einer Betazell-Apoptose und induziert den Zelltod der insulinproduzierenden Zellen. Kalziumkanalblocker wie Verapamil können die TXNIP-Expression reduzieren und so die Apoptose der Be-

tazellen vermindern. Damit sind sie potenzielle Substanzen zum Erhalt der residualen Betazellfunktion. In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit elf Erwachsenen zeigte sich zwölf Monate nach Studienbeginn unter von Verapamil ein im Vergleich zu Placebo um 35 % höherer stimulierter C-Peptid-Wert als Ausdruck einer höheren Betazell-Restfunktion.

In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten, faktoriell designten Studie wurden nun Kinder und Jugendliche im Alter von sieben bis 17 Jahren mit einem Mindestgewicht von 30 kg an vier US-amerikanischen Diabeteszentren direkt nach Typ-1-Diabetes-Manifestation eingeschlossen. Die Teilnehmer wurden in eine von vier Gruppen randomisiert (1:1:1:1). Verglichen wurden eine Standardtherapie mit oder ohne Verapamil sowie eine Therapie mit einem AID-System mit oder ohne Verapamil.