

Mitochondriale Zytopathien

■ Th. Dorn

Schweizerische Epilepsieklinik, Zürich

Summary

Dorn T. [Mitochondrial cytopathies.] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2001;152:195–202.

Mitochondrial cytopathies are genetically determined diseases caused by dysfunction of the oxidative phosphorylation in the mitochondria. This group of diseases was first recognised when myopathies with structural abnormal mitochondria were studied. Later it was shown that disturbance of respiratory chain function was the crucial biochemical marker of these diseases which can also affect the nervous system and other organs. Finally it became evident that a lot of these inborn errors of metabolism are caused by mutations in the mitochondrial genome. These entities are characterised by maternal transmission, heteroplasma, threshold effect, and replicative segregation explaining the great variation of phenotype and age of manifestation. Diagnosis and proof of mutation in mitochondrial DNA are very difficult and often time consuming. At present no therapy exists with an effect proven under scientific conditions. Nevertheless, exact diagnosis is the prerequisite for adequate symptomatic therapy and prevention of complications. Furthermore, it determines genetic counselling.

Keywords: *mitochondria; respiratory chain; mtDNA; epilepsy; myoclonic; myopathy*

Zusammenfassung

Mitochondriale Zytopathien sind genetisch bedingte Erkrankungen, bei deren Ätiopathogenese einer gestörten oxydativen Phosphorylierung in den Mitochondrien eine zentrale Bedeutung zukommt. Aufmerksam wurde man auf diese Er-

krankungsgruppe durch die Entdeckung von Myopathien mit strukturell abnormen Mitochondrien. Später erkannte man die Störung der Atmungskettenfunktion und stellte fest, dass nicht nur die Muskulatur, sondern auch das Nervensystem und andere Organsysteme involviert sein können. Schliesslich zeigte sich, dass viele dieser angeborenen Stoffwechselstörungen auf eine Mutation im mitochondrialen Genom zurückzuführen sind. Diese sind charakterisiert durch maternale Vererbung, Heteroplasmie, Schwellenwerteffekt und replikative Segregation, was einen vielgestaltigen Phänotyp mit sehr variablem Manifestationsalter bedingt. Dementsprechend gestaltet sich die Diagnosestellung bzw. molekulargenetische Diagnosesicherung schwierig und langwierig. Auch wenn es bis anhin keine wissenschaftlich ausreichend begründete Therapie gibt, erscheint eine exakte Diagnose jedoch vor allem wegen der sich daraus ergebenden Konsequenzen für die symptomatische Therapie und die Früherkennung von Komplikationen wichtig. Ausserdem ist sie Voraussetzung für eine adäquate genetische Beratung.

Schlüsselwörter: *Mitochondrien; Atmungskette; mtDNA; Epilepsie; Myoklonie; Myopathie*

Einleitung

Mitochondriale Zytopathien (mitochondriale Myopathien, mitochondriale Enzephalopathien) sind Erkrankungen, die mit einer Störung der Energiegewinnung in den Mitochondrien einhergehen. Sie betreffen in der Regel mehrere Organsysteme, vor allem das Nervensystem, Sinnesorgane und die (Herz-)Muskulatur. Sie können erworben oder ererbt sein. Im folgenden werden die genetisch bedingten Formen abgehandelt, und zwar vorzugsweise jene Formen, bei denen der genetische Defekt in der mitochondrialen DNA (mtDNA) lokalisiert ist. Die sich hieraus ergebenden Besonderheiten bezüglich Vererbung, Symptomatik, Verlauf, Diagnose und genetischer Beratung werden aufgezeigt. Aufgrund der oft schwierigen Diagnose werden diese Erkrankungen auch

Korrespondenz:

Dr. med. Thomas Dorn
Schweizerische Epilepsieklinik
Bleulerstrasse 20
CH-8008 Zürich
e-mail: Thomas.Dorn@swissep.ch

heute noch häufig nicht oder erst sehr spät diagnostiziert, so dass ihre Häufigkeit und klinische Bedeutung unterschätzt werden dürften.

Historisches und Grundbegriffe

Luft [1] beschrieb 1962 eine metabolische Myopathie mit veränderten Mitochondrien in den Muskelzellen. Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie fand er in einzelnen Muskelzellen eine Vermehrung der Mitochondrien, die überdies strukturell auffällig waren. Mit der von Engel 1963 [2] entwickelten Gomori-Trichrom-Färbung liessen sich solche Muskelfasern mit abnormen Mitochondrien als «ragged red fibers» (RRF) darstellen. In den 70er Jahren wurde dann über genetisch bedingte Enzephalomyopathien mit abnormen Mitochondrien in Muskel und Gehirn berichtet [3]. Es stellte sich dann heraus, dass eine elektronenmikroskopisch darstellbare subsarkolemmale Akkumulation von Mitochondrien (SSMA) [4] bzw. die RRF nicht pathognomonisch für Erkrankungen mit primär gestörter Mitochondrienfunktion sind, da sie auch im Rahmen des Alterns [5] physiologischerweise sowie bei verschiedenen anderen, sicher nicht primär mitochondrialen und sogar erworbenen Erkrankungen, z.B. Muskeldystrophien, Polymyositiden [6, 7] oder auch bei der hereditären Spinalparalyse [8] auftreten können.

Wie schon in der Arbeit von Luft angedeutet, zeigte sich in den folgenden beiden Jahrzehnten aber, dass es eine Gruppe von Erkrankungen geben muss, die besser biochemisch durch eine gestörte oxydative Phosphorylierung als morphologisch durch abnorme Mitochondrien charakterisiert werden kann. Die Störung der Atmungskettenfunktion konnte bei mancher dieser Erkrankungen histochemisch durch den Nachweis Zytochrom-Oxidase(COX)-negativer Muskelfasern dargestellt werden [9]. Die COX-negativen Fasern erwiesen sich als nicht identisch mit den RRF, aber auch als nicht spezifisch für Erkrankungen mit primärer Störung der Atmungskettenfunktion [10]. Unlängst wurde ein COX-Mangel sogar in epilepsiechirurgisch entferntem Hirngewebe nachgewiesen [11]. Unter Anwendung biochemischer und der oben erwähnten morphologischen Kriterien einer gestörten Mitochondrienfunktion wurden dann in den 80er Jahren erstmals enzephalomyopathische Syndrome wie die «myoclonus epilepsy with ragged red fibers» (MERRF) [12] und die «mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes» (MELAS) beschrieben [13].

Parallel zu diesem klinisch-medizinischen Erkenntniszuwachs wurden Struktur und Funktion der Mitochondrien zunehmend erforscht. Nur ein Jahr nach der erwähnten Veröffentlichung von Luft, nämlich 1963, wurde die mitochondriale DNA (mtDNA) entdeckt [14]. Es sollte dann aber bis 1988 dauern, bis die erste durch eine Mutation der mtDNA bedingte Erkrankung, eine Myopathie, beschrieben wurde [15]. Seither wurden zahlreiche andere, nicht nur die Muskulatur betreffende Erkrankungen beschrieben, denen Punktmutationen, einfache oder multiple Deletionen, Depletionen, Duplikationen bzw. Rearrangements der mtDNA zugrunde liegen. Daneben wurden Polymorphismen beschrieben, deren medizinische Relevanz noch unklar ist. Der wachsenden Bedeutung gemäss existiert inzwischen eine eigene Internet-Datenbank, MITOMAP (www.gen.emory.edu/mitomap.html).

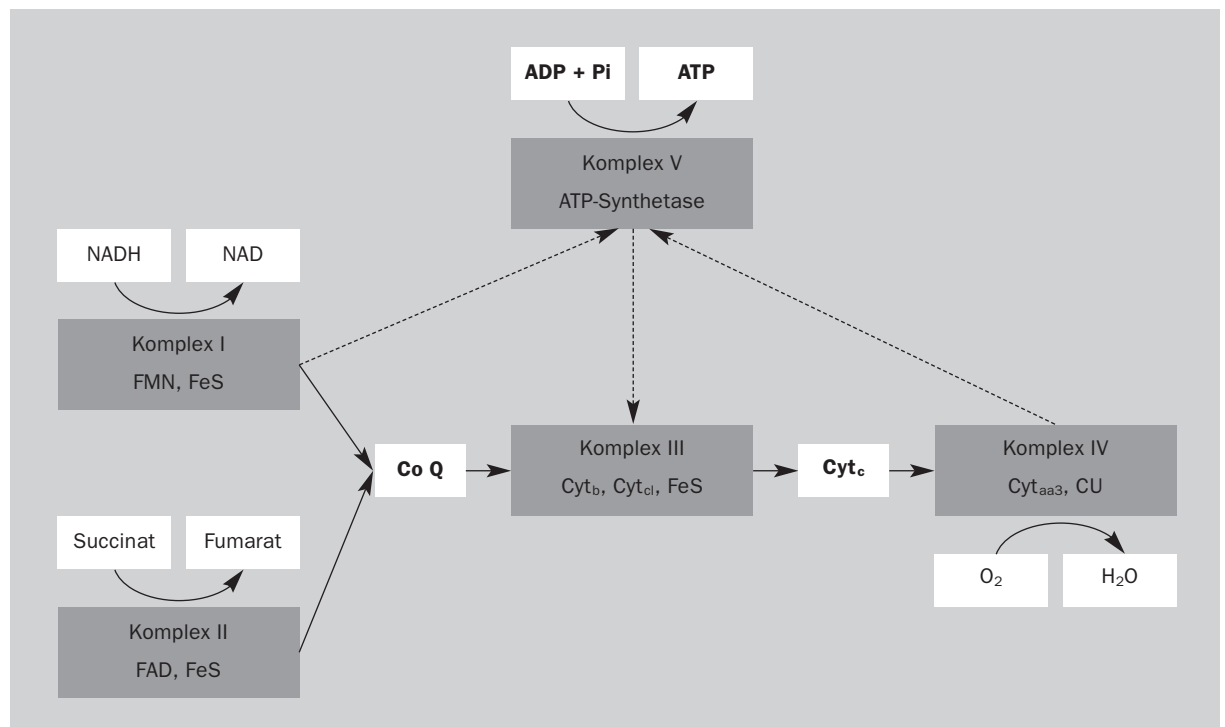
Aufbau und Funktion der Mitochondrien

Eine gute Zusammenfassung, auch über die biochemischen Details, gibt Finsterer [16], mehr klinisch orientierte Übersichten geben Wallace et al. sowie Fadic und Johns [17, 18]. Mitochondrien sind im Zytosol schwimmende Organellen. Eine Muskelzelle kann bis zu 10000 davon enthalten. Sie bestehen aus einer glatten äusseren und gefalteten inneren Doppelmembran und beinhalten die Enzyme der Atmungskette, d.h. der oxydativen Phosphorylierung (Abb. 1), den Pyruvatdehydrogenase-Komplex, Fermente der β -Oxidation, eines Teils des Aminosäurestoffwechsels, des Glutamatzyklus sowie – allerdings nur in der Leber – des Harnstoff- und Ketonkörperzyklus. Darüber hinaus finden sich Enzymsysteme, die die Assemblierung importierter, im Zytosol synthetisierter Atmungskettenbausteine katalysieren; denn nur ein Teil der Atmungskettenenzyme wird durch die oben erwähnte mtDNA kodiert und mitochondrial translatiert – Komplex I, III, IV und V enthalten mitochondrial und nukleär, Komplex II nur nukleär kodierte Polypeptide –, die Gene für die Mehrzahl der mitochondrialen Enzyme liegen auf der nukleären DNA (nDNA).

Das mitochondriale Genom besteht aus einer ringförmigen Doppelstrang-DNA, die aus 16569 Basenpaaren zusammengesetzt ist. Sie kodieren 13 Polypeptide (Untereinheiten der Atmungskettenenzyme) sowie 2 ribosomale RNA (rRNA) und 22 Transfer-RNA (tRNA). Nur etwa 1000 Basenpaare sind nicht kodierend. Der genetische Code ist anders als der der nDNA. Es gibt keine Reparaturenzyme.

Abbildung 1

Schematische Darstellung der Atmungskette nach Lenhard [40]. Die bei den durch die Komplexe I, III und IV gesteuerten Elektronentransporten freiwerdende Energie wird mittels der ATP-Synthetase in Form von ATP gespeichert.



NADH = reduziertes Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid; FeS = Eisenschwefel-Protein; FMN = Flavin-Mononukleotid; FAD = Flavin-Adenin-Dinukleotid; Co Q = Coenzym Q10 (Ubichinon); Cyt = Cytochrom; CU = Kupfer; ATP = Adenosintriphosphat; ADP = Adenosindiphosphat; Pi = anorganisches Phosphat

Ein Mitochondrium enthält selten eine, meist 2–10 solcher Ring-DNA, die unabhängig vom Zellzyklus repliziert werden. Ebenso ist die Teilung der Mitochondrien – nach erfolgter Replikation der mtDNA – unabhängig vom Zellzyklus. Allerdings steuert die nDNA die Mitochondrienvermehrung. Es gibt nämlich auch Mitochondriopathien, bei denen eine Störung der nDNA zu einem völligen oder teilweisen Verlust der mtDNA führt [19, 20]. Störungen der Replikation – und somit Neumutationen – treten vor allem während der Oogenese auf, da es hier zu einer erheblichen Vervielfachung der Mitochondrienzahl innerhalb einer Zelle kommt [21, 22].

Charakteristika von Erkrankungen durch mtDNA-Mutationen

Auch diese sind in den oben erwähnten Übersichten [16–18] dargestellt. Diese Erkrankungen werden nur von Müttern, nicht von Vätern weitervererbt (*maternale Transmission*). Dies hängt damit zusammen, dass nur in den Eizellen, nicht aber in den Samenzellen Mitochondrien und damit mtDNA vorhanden ist. Ein weiteres wichtiges Phänomen ist die sogenannte *Heteroplasmie*, d.h., in

einer Zelle kommen Mitochondrien mit mutierter und solche mit wild-type mtDNA vor. Pathogen wird eine mtDNA-Mutation erst dann, wenn ein bestimmter *Schwellenwert* für die Zahl der Mitochondrien mit mutierter mtDNA überschritten wird, der für die verschiedenen Erkrankungen und Organsysteme unterschiedlich ist. In normalem Gewebe liegen dagegen wild-type mtDNA homeoplastisch vor. Während einer Zellteilung (Meiose oder Mitose) werden die «kranken» und die «gesunden» Mitochondrien nicht notwendig gleichmässig auf alle Tochterzellen verteilt (*replikative Segregation*), so dass es innerhalb der Nachkommenschaft einer betroffenen Frau zu erheblichen Unterschieden des Phänotyps kommen kann, und zwar hinsichtlich Erkrankungsbeginn, -schwere und auch der Art der betroffenen Organsysteme.

Im Laufe des vergangenen Jahrzehnts wurden zunächst die verschiedenen Syndrome bestimmten (Punkt-)Mutationen der mtDNA zugeordnet. So fanden sich bei MERRF oder MELAS besonders häufig Punktmutationen, die jeweils ein Gen für eine tRNA betrafen. Es zeigte sich jedoch, dass die *Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp komplex* und keineswegs so starr sind, wie zu Beginn der Beforschung dieser Krankheitsgruppe

angenommen wurde. Ein Blick in die MITOMAP bzw. in OMIM (www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html) verdeutlicht dies. Als Beispiel sei die Beziehung zwischen dem Morbus Leigh, dem Syndrom «neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa» (NARP) und dem Kearns-Sayre-Syndrom einerseits und den Punktmutationen mtDNA T8993G und T9176C (betreffen Gen für ATPase 6, wobei Thymin durch Guanin bzw. Thymin durch Cytosin ersetzt ist) sowie G1644T (betrifft Gen für tRNA) bzw. Mutationen der nDNA andererseits angeführt. Dem Morbus Leigh können sowohl Mutationen der nDNA – gemäss OMIM liegen verantwortliche, z.T. schon identifizierte Gene auf 19p13, 11q13 und 9q34 – als auch die oben angegebenen Punktmutationen der mtDNA zugrunde liegen (*Heterogenie*) [23, 24]. Ist für den Morbus Leigh eine mtDNA-Mutation ursächlich, spricht man auch von «maternal inherited Leigh syndrome» (MILS). Die Punktmutation mtDNA T8933G kann aber auch für NARP oder ein Kearns-Sayre ähnliches Bild [22] verantwortlich zeichnen (*Pleiotropie*). Darüber hinaus wurden auch «Overlap-Syndrome» beschrieben, z.B. MELAS/MERRF [25].

Gleichgültig, ob sich Symptome bereits unmittelbar nach der Geburt oder erst spät im Erwachsenenalter zeigen, die *Symptomatik nimmt im Laufe der Jahre zu* [26]. Dies hängt sehr wahrscheinlich mit einer Zunahme des Anteils «kranker» Mitochondrien im Laufe des Lebens zusammen, die sich in Blutzellen darstellen und mit der Schwere des Phänotyps korrelieren liess, wobei allerdings einer bei einem Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt in Blut- oder Muskelzellen bestimmten Heteroplasmierate keine prognostische Bedeutung zukommen dürfte [27]. Es wurde aber auch eine Abnahme des Anteils «kranker» Mitochondrien in Blutzellen mit steigendem Alter trotz Zunahme der Symptomatik diskutiert [28]. Es liegt auch eine Kasuistik mit MELAS vor, in der ein Symptommrückgang parallel zu einer Abnahme der Heteroplasmierate in Muskelzellen berichtet wird [29]. Es ist weiterhin zu beachten, dass die Heteroplasmierate bei einem Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt in den verschiedenen Geweben sehr unterschiedlich ist [30].

Die Pathophysiologie dieser Erkrankungen, d.h. die Entstehung einzelner Symptome wie Myoklonien, epileptische Anfälle, «stroke-like episodes» usw. ist noch weitgehend unklar. Weitere Erkenntnisse erhofft man sich unter anderem von der Forschung an Cybriden – hierbei handelt es sich um Zellen, deren mtDNA und damit auch ihre Mitochondrien zunächst selektiv chemisch zerstört wurden und denen dann Mitochondrien von

Blutzellen eines Patienten mit mitochondrialer Zytopathie eingepflanzt werden [31]. Natürlich kommen auch In-vivo-Verfahren wie FDG-PET oder Magnetresonanztomographie zum Einsatz [32, 33].

Klinische Synopsis einzelner Syndrome

Die Symptomatik der Syndrome MERRF, MELAS, Kearns-Sayre, NARP, MILS und der Leberschen Optikusatrophie (LHON) ist in der Tabelle 1 entsprechend der «clinical synopsis» im OMIM wiedergegeben. Da, wie oben dargestellt, die einzelnen Syndrome nicht ohne weiteres voneinander abgrenzbar sind, zeigt die Tabelle zusammenfassend einfache Symptome bzw. Symptomkombinationen, die an eine mitochondriale Zytopathie denken lassen sollten. Die Anordnung der einzelnen Symptome unter einem Syndrombegriff gibt nicht die Rangfolge ihrer Häufigkeiten wieder.

Diagnosestrategien

Aufgrund der oben erwähnten allgemeinen Charakteristika ergibt sich, dass die Diagnose oft sehr schwierig und langwierig ist. Verschiedene Autorengruppen haben sich zu Diagnosestrategien geäussert.

Nach Jackson et al. [34] begründen progrediente Symptome von Seiten des Zentralnervensystems zusammen mit einer Myopathie und Beteiligung anderer Organsysteme bei maternaler Vererbung oder auch sporadischem Auftreten die klinische Verdachtsdiagnose. Es sind dann Zusatzuntersuchungen wie unter anderem Laktat-Bestimmungen in Blut und Liquor, CT, EMG und Muskelbiopsie durchzuführen. Als obsolet werden dabei Fahrradergometrie, venöser Laktat-Pyruvat-Quotient sowie Serumlaktat nach Fasten angesehen. Die Befunde und Symptome werden in solche 1. bis 3. Ranges eingeteilt, wobei progressive externe Ophthalmoplegie, Laktat-Erhöhung in Serum bzw. Liquor, maternale Vererbung, Hypodensität des Putamens im CT und SSAM in der Muskelbiopsie Erstrangsymptome sind und jedes für sich eine weitere molekulargenetische Abklärung begründet. Diese sollte in einem Screening für bekannte Mutationen der mtDNA in Blutzellen und/oder Muskelgewebe bestehen.

Der Diagnosealgorithmus von Fadic und Johns [18] ist hiervon etwas abweichend. Das Betroffensein vieler Organsysteme einschliesslich zentralem und peripherem Nervensystem begründet hier

Tabelle 1 Klinische Symptome bei verschiedenen mitochondrialen Zytopathien. Die einzelnen Syndrome sind klinisch oft sehr schwer voneinander abgrenzbar, da Symptome eines Syndroms auch bei anderen auftreten können. Die Anordnung der einzelnen Symptome eines Syndroms spiegelt nicht die Häufigkeit ihres Auftretens bei dem jeweiligen Syndrom wider.

MERRF	MELAS	Kearns-Sayre
Myoklonien	migräniforme Kopfschmerzen	Ophthalmoplegie
epileptische Anfälle	epileptische Anfälle	Pigmentdegeneration der Retina
Ataxie	stroke-like episodes	Visusverlust
Spastizität	progrediente neurologische Ausfälle (u.a. Hemianopsie, Hemiparese)	sensorineurale Schwerhörigkeit
myogene Paresen	Demenz	Kardiomyopathie
sensorineurale Schwerhörigkeit	myogene Paresen	
	episodisches Erbrechen	
	sensorineurale Schwerhörigkeit	
	bilaterale Katarakt	
	schlanker Körperbau, wenig Muskulatur	
NARP	MILS	LHON
frühe Blindheit, Retinitis pigmentosa	frühkindliche Hypotonie	plötzlicher zentraler Visusverlust
Nystagmus	verplumpte Motorik	initial geschwollene Sehnervenpapille
träge Pupillenreaktion	Tremor	initial Kopfschmerzen
zentrale Paresen	Ataxie	Dystonie
periphere (neurogene, myogene) Paresen	Pyramidenbahnzeichen	Herzrhythmusstörungen
sensible Polyneuropathie	fehlende Muskeleigenreflexe	
Ataxie	abnorme Augenbewegungen	
epileptische Anfälle	träge Pupillen	
Demenz	Blindheit	
Entwicklungsverzögerung	Atemregulationsstörungen/Atemstillstand	

MERRF = myoclonus epilepsy with ragged red fibers; MELAS = mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes; NARP = neurogenic muscle weakness, ataxia, retinitis pigmentosa; MILS = maternal inherited Leigh syndrome; LHON = Leber hereditary optic neuropathy

zusammen mit fakultativen Hinweisen für eine maternale Transmission die klinische Verdachtsdiagnose. Die dann fällige Zusatzdiagnostik sollte aus Diabetes-Screening, Laktat- und Pyruvat-Bestimmungen, EKG, Neurographie, Audiometrie, CT, besser MRI, nach Möglichkeit auch Phosphor-MR-Spektroskopie, PET und SPECT sowie Lumbalpunktion bestehen. Wenn sich hierbei weitere Hinweise für eine mitochondriale Zytopathie ergeben, sollte ein molekulargenetisches Screening erfolgen. Nur wenn dieses negativ ist, ist eine Muskelbiopsie mit der Frage nach RRF und COX-negativen Fasern angezeigt. Der zu biopsierende Muskel soll mit Hilfe des EMG ausgewählt werden.

Mit Blick auf diese Arbeiten und aufgrund eigener Erfahrungen in der Diagnostik von mitochondrialen Zytopathien möchte der Autor zu bedenken geben, dass die Diagnosestrategien stark von der jeweiligen Subspezialisierung des Neuro-

logen abhängig sein dürften und müssen. Dem Myologen begegnen andere Phänotypen als dem Epileptologen oder dem Schlaganfallspezialisten, obwohl die jeweils zugrundeliegenden Genotypen gleich sein können. In einer epileptologischen Klientel sollte das Bild einer progressiven Myoklonus-Epilepsie an eine mitochondriale Zytopathie denken lassen, die nicht notwendig mit einer Ophthalmoplegie oder Myopathie bzw. einer kardialen Beteiligung einhergehen muss. Der Autor betreut gegenwärtig zwei Patientinnen mit einer eher milden progressiven Myoklonusepilepsie seit der späten Kindheit. Familienanamnese, übrige medizinische Vorgeschichte – bei beiden gibt es Hinweise für Synkopen zusätzlich zu epileptischen Anfällen –, klinische Neurophysiologie (EEG, SEP, VEP), Labor inklusive Liquorlaktat sowie die in beiden Fällen unauffällige Muskelbiopsie lassen ausser der Diagnose progressive Myoklo-

nusepilepsie keine weitere differentialdiagnostische Eingrenzung zu. Einzig eine erst kurz vor der molekulargenetischen Diagnosestellung klinisch in Erscheinung getretene und dann auch audiometrisch bestätigte Innenohrschwerhörigkeit bei der einen Patientin weist auf die in diesem Falle vorliegende mitochondriale Zytopathie (Mutation bei mtDNA 3271) hin. Bei der anderen Patientin war eine Unverricht-Lundborg-Erkrankung molekulargenetisch zu diagnostizieren.

Ebenso unterschiedlich wie die oben erwähnten Algorithmen, die zur Indikation für eine molekulargenetische Abklärung führen sollen, sind auch die von den einzelnen Labors im Rahmen eines Screening gewählten Untersuchungsmethoden der mtDNA. Dabei ist auch noch zu berücksichtigen, dass im Verlaufe der letzten Jahre immer mehr klinisch relevante Mutationen entdeckt wurden, so dass ein vor 5 Jahren mit negativem Resultat durchgeführtes Screening keineswegs eine mitochondriale Zytopathie sicher ausschliesst. Auch bei oben erwähnter Patientin mit mitochondrialer Zytopathie fand sich bei der Untersuchung der Basenpaare 8167 bis 9049 einige Jahre zuvor keine Mutation. Die Sequenzierung der gesamten mtDNA bei einem Patienten ist zwar möglich, wird aber von den Labors mit Verweis auf die neben den Mutationen vorkommenden und in ihrer klinischen Bedeutung noch unklaren Polymorphismen wegen der interpretatorischen Schwierigkeiten als nicht sinnvoll erachtet. Deshalb werden entweder nur bestimmte, häufig vorkommende Mutationen enthaltende mtDNA-Abschnitte (z.B. die tRNA kodierenden) analysiert, oder man beschränkt sich dem jeweils aktuellen Wissensstand (MITOMAP) und der sich aus den Angaben des Klinikers ergebenden Wahrscheinlichkeit entsprechend auf den Ausschluss einzelner Punktmutationen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass aufgrund unterschiedlicher Heteroplasmieraten bei einem Patienten die Untersuchung von Blutzell-mtDNA ein negatives, die von Muskelzell-mtDNA dagegen ein positives Resultat ergeben kann. Schliesslich ist die Sensitivität verschiedener Untersuchungsmethoden unterschiedlich, d.h., im Falle niedriger Heteroplasmieraten können wenig sensitive Verfahren zu falsch negativen Resultaten führen (persönliche Mitteilung von Dr. M. Morris, Institut für Molekulargenetik, Universität Genf). Somit kann letztlich ein klinisch begründeter Verdacht auf eine mitochondriale Zytopathie molekulargenetisch zwar bestätigt, aber nie mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

Warum ist die exakte Diagnose wichtig?

Auch wenn es bei den durch Mutationen der mtDNA bedingten Erkrankungen wie bei anderen genetisch bedingten Syndromen keine kausale Therapie gibt, ist die exakte molekulargenetische Diagnose aus folgenden Gründen wichtig:

1. Für die *Betreuung und Führung des Patienten* ist die genaue Diagnose wichtig, da dann allfällige Begleiterkrankungen (auf nicht-neurologischem Fachgebiet) rascher erkannt und behandelt werden können. Man wird beispielsweise bei einem Patienten mit MERRF eher kardiale Synkopen erwarten als bei einem von der Unverricht-Lundborg-Erkrankung Betroffenen und nicht jedes anfallsartige Ereignis als epileptischen Anfall ansehen.
2. Im Falle einer Epilepsie bestimmt die exakte Diagnose die *Auswahl des Antiepileptikums*. Valproinsäure ist aufgrund einzelner Kasuistiken [35, 36] bei mitochondrialer Zytopathie kontraindiziert, da ein akutes Leberversagen auch nach einer zunächst guten Therapiephase bzw. eine Progression der Grundkrankheit ausgelöst werden könnte. Sehr wahrscheinlich spielt hierfür eine Rolle, dass Valproinsäure zu einem grossen Teil über die mitochondriale β -Oxidation metabolisiert wird.
3. Für eine fundierte *genetische Beratung* ist eine exakte, molekulargenetisch abgesicherte Diagnose eine wichtige Voraussetzung. Allerdings sind die Verhältnisse aufgrund von Heteroplasmie, Schwellenwerteffekt und replikativer Segregation viel unübersichtlicher als bei einem Mendelschen Erbgang. Dennoch ergeben sich klare Unterschiede im Vergleich zu einem autosomal-dominanten oder -rezessiven Erbgang, die für die Lebensplanung von Betroffenen und deren Angehörigen von Belang sein könnten.
4. Auch wenn es keine kausale Therapie der mitochondrialen Zytopathie gibt, so sind doch in Einzelfällen günstige Effekte durch die *Gabe z.B. von Coenzym Q* [37], *DCA (Dichloroacetat)* [38] oder *den Vitaminen B₁ und B₂ in Kombination mit Zytochrom C* [39] berichtet worden, so dass die Gabe dieser Medikamente bzw. Kofaktoren angezeigt sein kann, wobei allerdings sowohl auf erwünschte als auch unerwünschte Effekte geachtet werden sollte. Bei der oben erwähnten Patientin des Autors mit mitochondrialer Zytopathie, die sich im wesentlichen durch eine Myoklonus-Epilepsie manifestierte, traten 2–3 Wochen nach Einführung von Coenzym Q in die Therapie im Abstand von wenigen Wochen zwei «stroke-

like episodes» auf, die nach Sistieren dieses Kofaktors in einem Zeitraum von jetzt mehr als einem Jahr nicht mehr beobachtet wurden.

Literatur

- 1 Luft R, Ikkos D, Palmieri G. A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin respiratory control – a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest* 1962;41:1776.
- 2 Engel WK, Cunningham GG. Rapid examination of muscle tissue – an improved trichrome method for fresh frozen biopsy sections. *Neurology* 1963;13:919–23.
- 3 Shapira Y, Harel S, Russell A. Mitochondrial encephalopathy. A group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Isr J med Sci* 1977;13:161–4.
- 4 Stadhouders AM, Sengers RCA. Morphological observations in skeletal muscle from patients with a mitochondrial myopathy. *J Inher Metab Dis* 1987;10(Suppl 1):62–80.
- 5 Müller-Höcker J. Cytochrome c oxidase deficient fibers in the limb muscle and diaphragm of man without muscular disease: an age-related alteration. *J Neurol Sci* 1990;100:14–21.
- 6 Rowland LP, Blake DM, Hirano M, DiMauro S, Schon EA, Hays AP, et al. Clinical syndromes associated with ragged red fibers. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:467–73.
- 7 Sengers RCA, Stadhouders AM. Secondary mitochondrial pathology. *J Inher Metab Dis* 1987;10(Suppl 1):98–104.
- 8 Casari G, Fusco M, Ciarmatori S. Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metallopeptidase. *Cell* 1998;93:973–83.
- 9 Di Mauro S, Mendell SR, Sahenk Z, Bachmann D, Scarpa A, Scofield RM, et al. Fatal infantile myopathy and renal dysfunction due to cytochrome-c-oxidase deficiency. *Neurology* 1980;30:795–804.
- 10 Byrne E, Dennett X. Respiratory chain failure in adult muscle fibers: relationship with aging and possible implication for the neuronal pool. *Mutat Res* 1992;275:125–31.
- 11 Kunz WS, Kudin AP, Vielhaber S, Blümcke I, Zischratter W, Schramm J, et al. Mitochondrial complex 1 deficiency in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000;48:766–73.
- 12 Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa S, Tsubaki T. Myoclonus epilepsy with ragged red fibers (mitochondrial abnormalities): disease entity or syndrome? Light and electromicroscopic studies of two cases and review of literature. *J Neurol Sci* 1980;47:117–33.
- 13 Pavlakis SG, Philips PC, Di Mauro S, DeVivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481–8.
- 14 Nass MMK, Nass S. Intramitochondrial fibers with DNA characteristics: 1. Fixation and electron staining reactions. *J Cell Biol* 1963;19:593.
- 15 Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathy. *Nature* 1988;331:717–9.
- 16 Finsterer J. Mitochondriopathien. *Akt Neurologie* 1997;24:231–41.
- 17 Wallace DC, Lott MT, Shoffner JM, Ballinger S. Mitochondrial DNA mutations in epilepsy and neurological disease. *Epilepsia* 1994;35(Suppl 1):S43–S50.
- 18 Fadic R, Johns DR. Clinical spectrum of mitochondrial diseases. *Semin Neurol* 1996;16:11–20.
- 19 Papadimitriou A, Comi GP, Hadjigeorgiou GM, Bordoni A, Sciacco M, Napoli L, et al. Partial depletion and multiple deletions of muscle mtDNA in familial MNGIE syndrome. *Neurology* 1998;51:1086–92.
- 20 Suomalainen A, Majander A, Wallin M, Setälä K, Kontula K, Leinonen H, et al. Autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple deletions of mtDNA: clinical, biochemical, and molecular genetic features of the 10q-linked disease. *Neurology* 1997;48:1244–53.
- 21 Biousse V, Brown MD, Newmann NJ, Allen JC, Rosenfeld J, Meola G, et al. De novo 14484 mitochondrial DNA mutation in monozygotic twins discordant for Leber's hereditary optic neuropathy. *Neurology* 1997;49:1136–8.
- 22 Santorelli FM, Tanji K, Shanske S, DiMauro S. Heterogenous clinical presentation of the mtDNA NARP/T8993G mutation. *Neurology* 1997;49:270–3.
- 23 Chalmers RM, Lamont PJ, Nelson I, Ellison DW, Thomas NH, Harding AE, et al. A mitochondrial DNA tRNA^{Val} point mutation associated with adult-onset Leigh syndrome. *Neurology* 1997;49:589–92.
- 24 Campos Y, Martin MA, Rubio JC, Solana LG, Garcia-Benayas C, Terradas JL, et al. Leigh syndrome associated with the T9176C mutation in the ATPase 6 gene of mitochondrial DNA. *Neurology* 1997;49:595–7.
- 25 Zenner K, Gold R, Meurers B, Reichmann H. Die mitochondrialen Enzephalomyopathien Kearns-Sayre-Syndrom, MELAS und MERRF im Vergleich. *Der Nervenarzt* 1990;61:597–603.
- 26 Leff AP, McNabb AW, Hanna MG, Clarke CRA, Larner AJ. Complex partial status epilepticus in late onset MELAS. *Epilepsia* 1998;39:438–41.
- 27 Hammans SR, Sweeney MG, Hanna MG, Brockington M, Morgan-Hughes JA, Harding AE. The mitochondrial DNA transfer RNA^{Leu(UUR)} A->G⁽³²⁴³⁾ mutation. A clinical and genetic study. *Brain* 1995;118:721–34.
- 28 Poulton J, Morten K. Noninvasive diagnosis of the MELAS syndrome from blood cell DNA [letter]. *Ann Neurol* 1993;34:116.
- 29 Kawakami Y, Sakuta R, Hashimoto K, Fujino O, Fujita T. Mitochondrial myopathy with progressive decrease in mitochondrial tRNA^{(Leu)(UUR)} mutant genomes. *Ann Neurol* 1994;35:370–3.
- 30 Graf WD, Sumi SM, Copass MK, Ojemann LM, Longstreth Jr WT, Shanske S, et al. Phenotypic heterogeneity in families with the myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease point mutation in mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1993;33:640–5.
- 31 Koga Y, Davidson M, Schon EA, King MP. Analysis of cybrids harboring MELAS mutations in the mitochondrial tRNA^{(Leu)(UUR)} gene. *Muscle Nerve* 1995;3:119–23.
- 32 Duncan DB, Herholz K, Kugel H, Roth B, Ruitenbeek W, Heindel W, et al. Positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy of cerebral glycolysis in children with congenital lactic acidosis. *Ann Neurol* 1995;37:351–8.

-
- 33 Lodi R, Taylor DJ, Tabrizi SJ, Kumar S, Sweeney M, Wood NW, et al. In vivo skeletal muscle mitochondrial function in Leber's hereditary optic neuropathy assessed by ^{31}P magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1997;42:573–9.
-
- 34 Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, Morris AAM, Turnbull, Bindolf LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain* 1995;118:339–57.
-
- 35 Müllges W, Dorn T, Paulus W, Sebel P, Reichmann H. A case of myoclonus epilepsy and lactic acidosis: difficulties in diagnosis and treatment of terminal mitochondrial cytopathy. *Intensive Care Med* 1994;20:613–4.
-
- 36 Lam CW, Lau CH, Williams JC, Chan YW, Wong LJ. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 1997;156:562–4.
-
- 37 Chan A, Reichmann H, Kögel A, Beck A, Gold R. Metabolic changes in patients with mitochondrial myopathies and effects of coenzyme Q10 therapy. *J Neurol* 1998;245:681–5.
-
- 38 Saitoh S, Momoi My, Yamagata T, Mori Y, Imai M. Effects of dichloroacetate in three patients with MELAS. *Neurology* 1998;50:531–4.
-
- 39 Tanaka J, Nagai T, Arai H, Inui K, Yamanouchi H, Goto Y, et al. Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with a combination of cytochrome C and vitamins B₁ and B₂. *Brain Dev* 1997;19:262–7.
-
- 40 Lenhard HG. Muskelkrankheiten. In: Schulte FJ, Spranger J, Hrsg. *Lehrbuch der Kinderheilkunde*. Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. 27. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag; 1993. S. 893–904.
-

Richtlinien für die Autoren

Directives pour les auteurs

Guidelines for authors

Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie

Archives suisses de neurologie et de psychiatrie

Swiss Archives of Neurology and Psychiatry

Richtlinien für die Autoren

Es wird vorausgesetzt, dass die im Manuskript zur Publikation im Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie enthaltenen Daten vorher nicht publiziert worden sind, ausgenommen als Zusammenfassung. Die Manuskripte können in Deutsch, Französisch oder Englisch verfasst sein. Ein Original und zwei Kopien sowie, wenn möglich, eine Diskette sollten eingereicht werden.

Arbeiten, die nicht den Richtlinien entsprechen, werden den Autoren zurückgeschickt.

Gestaltung der Manuskripte: Manuskripte (inkl. Tabellen, Abbildungen und Literaturverzeichnis) dürfen maximal 10 Manuskriptseiten umfassen. 1½fachen bis doppelten Zeilenabstand einhalten. Bei Erfassung des Textes auf einem PC möglichst auf Format- und Schriftwechsel verzichten und der definitiven (zur Publikation angenommenen) Textfassung eine Diskette beilegen. Titelseite, Zusammenfassungen, Tabellen und Legenden müssen je auf einem separaten Blatt aufgeführt werden. Die Titelseite muss enthalten: Titel, Name(n) des/der Autor(en), Klinik oder Institut, aus dem die Arbeit stammt, Korrespondenzadresse sowie Telefon- und Fax-Nummer. Jede Arbeit muss mit einer Zusammenfassung von nicht mehr als 150 Wörtern in der Originalsprache und in Englisch (samt dem Artikeltitel in beiden Sprachen) versehen sein sowie mit 3 bis 6 Schlüsselwörtern. Die Originalmanuskripte sowie Abhandlungen sollen nach folgendem Schema gegliedert sein: Einführung, Methoden, Resultate, Diskussion (kann mit Resultate verbunden sein), Schlussfolgerungen, Verdankungen und Referenzen. Bei Medikamenten sind generische Bezeichnungen zu verwenden; in der Regel sind die entsprechenden Markennamen in Klammern oder in einer Fussnote zu erwähnen.

Kurze Mitteilungen: Maximaler Umfang 2 bis 3 Manuskriptseiten (1500 Wörter) mit einer Zusammenfassung von höchstens 50 Wörtern.

Briefe an den Herausgeber: Höchstens 500 Wörter.

Abbildungen: Es müssten publikationsreife Schwarzweissvorlagen abgeliefert werden. Fotos sollten auf Glanzpapier entwickelt sein. Alle Abbildungen müssen im Text erwähnt und fortlaufend nummeriert werden.

Beschriftungen an den Abbildungen müssen konsequent gleich sein und eventuelle Verkleinerungen berücksichtigen. Bei farbigen Abbildungen müssen die Autoren einen Teil der Kosten übernehmen. Jede Abbildung muss gut lesbar auf der Rückseite nummeriert und mit dem Namen der Autoren versehen sein.

Tabellen: Alle Tabellen müssen im Text erwähnt sein. Sie sollten auch einen Titel haben und fortlaufend nummeriert werden.

Literaturverzeichnis: Die Autoren sind für die Genauigkeit der Referenzen verantwortlich. Das Literaturverzeichnis ist in der Reihenfolge der Zitierung im Text und nicht alphabetisch zu ordnen und zu nummerieren. Die entsprechende Nummer ist im Text in Klammern anzuführen. Nur Artikel und Bücher, die publiziert oder im Druck sind (Name der Zeitschrift erwähnen), dürfen im Literaturverzeichnis aufgelistet werden. Die ersten sechs Autorennamen und die vollständigen Titel der zitierten Arbeiten sind zu nennen. Bei mehr als sechs Autoren «et al.» hinzufügen.

Beispiele:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980–3.

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood-leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006–12.

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Philips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465–78.

Druckfahnen werden ohne andere Anweisungen an den Erstautor gesandt.

Sonderdrucke: Die Autoren erhalten 50 Sonderdrucke gratis.

Urheberrecht: Sobald der Artikel zur Veröffentlichung akzeptiert ist, wird angenommen, dass der Autor seine Urheberrechte dem Verlag übergeben hat. Anträge für Wiedergabe des Artikels müssen beim Herausgeber gestellt werden.

Manuskripte sind an folgende Adresse zu senden:

Neurologische Manuskripte:

Prof. Dr. med. A. J. Steck,
Neurologische Universitätsklinik,
Kantonsspital, CH-4031 Basel

Prof. Dr. med. J. Bogousslavsky,
Service de neurologie, CHUV,
CH-1011 Lausanne

Psychiatrische Manuskripte (in Deutsch oder Englisch):

Prof. Dr. med. D. Hell,
Psychiatrische Universitätsklinik,
Postfach 68, CH-8029 Zürich 8

Psychiatrische Manuskripte in Französisch:

Prof. Dr. med. F. Ferrero,
Clinique de psychiatrie adulte II
HUG – Belle-Idée, CH-1225 Chêne-Bourg

Directives pour les auteurs

La soumission d'un article aux Archives suisses de neurologie et de psychiatrie implique que les données contenues n'ont pas été publiées précédemment (sauf sous forme de résumé) et ne sont pas soumises ailleurs.

Les articles peuvent être écrits en allemand, français ou anglais. L'original doit être accompagné de 2 copies et si possible d'une disquette.

Les articles qui ne sont pas conformes aux directives seront retournés aux auteurs.

Présentation du manuscrit: Les manuscrits d'une longueur de 10 pages maximum (tout compris) doivent être dactylographiés avec un interligne de 1½ ou 2. En cas de saisie du texte sur un ordinateur personnel, éviter les changements de format et de caractères et joindre une disquette à la version définitive (acceptée pour la publication) du texte.

La page de titre, les résumés, les tableaux, et la bibliographie doivent être présentés sur des feuilles séparées. La page de titre doit inclure: le titre, le(s) nom(s) et affiliation(s) du (ou des) auteur(s), l'adresse de correspondance, les numéros de téléphone et de fax. Tout travail doit inclure un résumé ne dépassant pas 150 mots en langue originale et en anglais y compris le titre de l'article dans les deux langues ainsi que 3 à 6 mots