1.5 Kongenitale und Mitochondriale Myopathien

Clemens R. Müller-Reible und Peter Seibel

Inhaltsverzeichnis

1.5.1 Kongenitale Myopathien 124
1.5.1.1 Central core disease 125
1.5.1.1.1 Einführung, Historie 125
1.5.1.1.2 Klinik und Verlauf 125
1.5.1.1.3 Morphologie 125
1.5.1.1.4 Ätiologie und Pathomechanismus 126
1.5.1.1.5 Klassische Therapie 126
1.5.1.1.6 Genetik und molekulare Ursachen 126
1.5.1.1.7 Molekulare Diagnostik 127
1.5.1.1.8 Ausblick 127
1.5.1.2 Nemaline-Myopathie 127
1.5.1.2.1 Einführung, Historie 127
1.5.1.2.2 Klinik und Verlauf 127
1.5.1.2.3 Morphologie 128
1.5.1.2.4 Ätiologie und Pathomechanismus 128
1.5.1.2.5 Klassische Therapie 129
1.5.1.2.6 Genetik und molekulare Ursachen 129
1.5.1.2.7 Molekulare Diagnostik 129
1.5.1.3 Zentronukleäre Myopathien 129
1.5.1.3.1 Einführung, Historie 129
1.5.1.3.2 Klinik und Verlauf 130
1.5.1.3.3 Morphologie 130
1.5.1.3.4 Ätiologie und Pathomechanismus 130
1.5.1.3.5 Klassische Therapie 131
1.5.1.3.6 Genetik und molekulare Ursachen 131
1.5.1.4 Myotubuläre Myopathie (fulminante, X-chromosomale Form) 131
1.5.1.4.1 Einführung, Historie 131
1.5.1.4.2 Klinik und Verlauf 131
1.5.1.4.3 Morphologie 131
1.5.1.4.4 Ätiologie und Pathomechanismus 131
1.5.1.4.5 Genetik und molekulare Ursachen 132
1.5.1.4.6 Molekulare Diagnostik 132

1.5.2 Mitochondriale Myopathien 133
1.5.2.1 Mitochondrien 133
1.5.2.2 Energiegewinnung 133
1.5.2.3 Mitochondriales Genom 133
1.5.2.4 Erkrankungen des aeroben Energiestoffwechsels 135
1.5.2.4.1 Einteilung 136
1.5.2.4.2 Mitochondriale Gendefekte: Die häufigsten Krankheiten 137
1.5.2.5 Genetik der Stoffwechselerkrankungen . . . 138
1.5.2.6 Therapie der Stoffwechselerkrankungen . . 141

1.5.3 Literatur 142

1.5.1 Kongenitale Myopathien

In der klinischen Praxis erleichtert eine Einteilung der Myopathien nach dem typischen Erkrankungsalter häufig die differentialdiagnostische Weichenstellung. Die Klassifizierung der kongenitalen Myopathien nach dem Beginn der Symptome war jedoch von Anfang an problematisch, da sie neben den typischen konnatalen Formen auch seltene Sonderformen sonst spät manifestierender Erkrankungen umfaßte (z. B. die kongenitale Form der Myotonischen Dystrophie) und ebenso adulte Myopathien mit einschloß, deren konnataler Beginn oft erst retrospektiv erkannt wird. Da für viele der kongenitalen Myopathien feingewebliche Strukturveränderungen der Muskulatur charakteristisch sind, haben morphologisch orientierte Autoren auch eine Zusammenfassung als „Strukturmyopathien“ vorgeschlagen. In neuerer Zeit ist zudem eine Einteilung nach genetischen Gesichtspunkten möglich geworden, die wiederum den Vorteil bietet, sich auf gemeinsame oder verwandte pathogenetische Mechanismen stützen zu können. Naturgemäß können alle diese Einteilungen trotz starker Überlappung nicht kongruent sein, so daß ihre Koexistenz im jeweiligen Zusammenhang des Fachgebiets weiterhin ihre Berechtigung hat.

In einem Handbuch der Molekularen Medizin liegt es auf der Hand, die molekularen Ursachen einer Erkrankung in den Vordergrund zu stellen. Aus diesem Grund werden die kongenitalen Sonderformen von Myopathien mit bekannter Pathogenese im jeweiligen Zusammenhang abgehandelt, so z. B. die kongenitalen Muskeldystrophien im Kapitel 1.1 (Kapitel 1.1 „Muskeldystrophien“), die

Handbuch der Molekularen Medizin, Band 6
Monogen bedingte Erbkrankheiten 1
D. Ganten / K. Ruckpaul (Hrsg.)
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000

kongenitale Myotonische Dystrophie im Kapitel 1.2 (Kapitel 1.2 „Myotone Syndrome“). Viele der Strukturmyopathien sind Rara und Rarissima, die sich bisher – auch aus diesem Grund – einer genetischer Analyse entzogen haben. Für diese Formen wird auf die einschlägigen Handbücher verwiesen (z. B. Mair u. Tomé 1972; Fardeau u. Tomé 1994). Die folgende Darstellung beschränkt sich auf die häufigeren kongenitalen Myopathien, bei denen wenigstens ansatzweise Kenntnisse über die molekularen Ursachen vorliegen.

1.5.1.1 Central core disease

1.5.1.1.1 Einführung, Historie

Die Central core disease (CCD; OMIM #117.000), im Deutschen gelegentlich auch als Zentralfibrillenerkrankung bezeichnet, war die erste der kongenitalen Strukturmyopathien, die als eigenständige Entität erkannt worden ist (Shy u. Magee 1956). Die Autoren konnten 5 Patienten aus 3 Generationen einer Familie untersuchen, die von Geburt an durch allgemeine Hypotonie und Muskelschwäche aufgefallen waren. Obwohl die Hypotonie im Lauf der Kindheit abklang, verlief die motorische Entwicklung verzögert, und es blieb eine symmetrische Muskelschwäche v. a. der proximalen unteren Extremitäten, die sich als nicht progressiv erwies. Die Muskelbiopsie zeigte auffällige, scharf begrenzte, amorphe Areale inmitten der Mehrzahl der Muskelfasern, die später von Greenfield (1958) als „central cores“ bezeichnet wurden und der Erkrankung schließlich den Namen gaben.

1.5.1.1.2 Klinik und Verlauf

Charakteristische Merkmale der ersten Lebensjahre bei CCD-Patienten sind eine allgemeine Muskelhypotonie und -schwäche sowie eine z. T. deutliche Verzögerung der motorischen Entwicklung. In der Regel können aber alle Bewegungen gegen die Schwerkraft ausgeführt werden. Im Jugend- und Erwachsenenalter überwiegt eine Schwäche der Extremitätenmuskulatur, die an den Beinen meist stärker ausgeprägt ist als an den Armen. Die proximalen Muskeln sind dabei stärker betroffen als die distalen. Die meisten Patienten haben ein schmächtiges Muskelprofil, ausgeprägte Atrophie ist aber eher selten. Faszikulationen und Kontrakturen sind untypisch, die Reflexe in der Regel vermindert. Die fazialen und extraokularen Muskeln sind meist nicht, allenfalls leicht betroffen, ebenso ist die Herzmuskelfunktion im Regelfall normal. Die intellektuelle Entwicklung ist nicht beeinflußt.

Häufig kommt es zu assoziierten Skelettveränderungen, wie kongenitaler Hüftluxation, Skoliosen und Deformationen des Thorax und der Füße.

Die instrumentelle neurologische Untersuchung und die Laborbefunde sind nicht wegweisend. Das EMG ist meist normal, in Einzelfällen leicht myopathisch, der Serum-CK-Wert kann mäßig erhöht sein.

Das Ausmaß der Behinderung reicht von einer leichten Einschränkung beim Laufen und Treppensteigen bis hin zu seltenen Fällen von dauernder Immobilität. Dabei kann die Schwere der Erkrankung auch innerhalb einer Familie stark variieren. Die Symptome sind i. allg. nicht progressiv, eine langsame Verschlechterung wird gelegentlich beschrieben.

Denborough et al. (1973) beobachteten erstmals das Auftreten einer Malignen Hyperthermie (MH) während der Narkose eines CCD-Patienten. Obwohl MH-ähnliche Narkosezwischenfälle auch bei anderen neuromuskulären Grunderkrankungen immer wieder beschrieben worden sind, erschien die Assoziation zwischen CCD und MH besonders strikt (Harriman u. Ellis 1973; Eng et al. 1978; Frank et al. 1980; Shuaib et al. 1987; Krivosic-Horber u. Krivosic 1989). Sie bildete denn auch den Ausgangspunkt für die genetische Analyse der CCD (s. unten). Erst in jüngerer Zeit wurde über CCD-Patienten berichtet, die die Disposition zur Malignen Hyperthermie nicht tragen (Romero et al. 1993; Islander et al. 1995; Halsall et al. 1996).

1.5.1.1.3 Morphologie

Angesichts der recht unspezifischen klinischen Symptomatik kommt der histopathologischen Beurteilung des Muskelbioptats entscheidende differentialdiagnostische Bedeutung zu. In der Übersicht finden sich eine mäßige Kalibervariation mit hypertrophen und atrophen Muskelfasern sowie eine Prädominanz der Typ-I-Fasern, die gelegentlich sehr ausgeprägt sein kann. Der Anteil zentralständiger Kerne ist erhöht, Fasernekrose und -regeneration werden jedoch typischerweise nicht beobachtet. Herausstechendes morphologisches Merkmal sind die zentralen „cores“, die mit allen Standardfärbungen erkannt werden können, besonders deutlich aber durch das Fehlen oxidativer Enzymaktivitäten hervortreten (NADH-Dehydrogenase- oder Sukzinatdehydrogenasefärbung). Die Cores sind meist scharf begrenzt, einzeln und zentral im Querschnitt der Faser gelegen (Abb. 1.5.1).

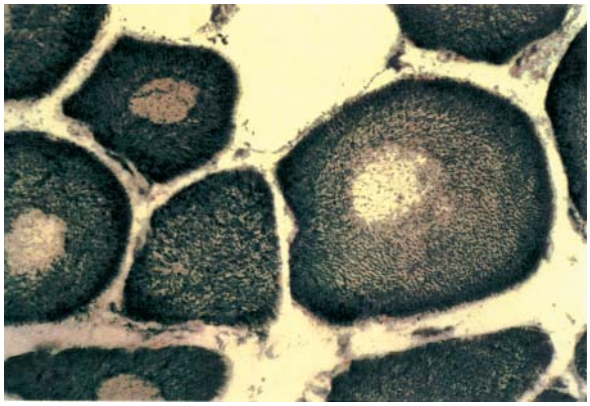


Abb. 1.5.1. Central core disease. Querschnitt durch ein Muskelbiopsat (NADH-Oxidase-Färbung). Die hellen zentralen Areale entsprechen den namengebenden „cores“

Längsschnitte zeigen, daß sie sich über die ganze Länge einer Faser erstrecken können.

Bei elektronenmikroskopischer Untersuchung erscheinen die Cores mit Myofilamenten dicht gepackt und scharf abgegrenzt gegen die umliegenden, normalen Myofibrillen. Innerhalb der Cores kann die Myofilamentstruktur erhalten („structured cores“) oder unterbrochen sein („unstructured cores“). Die Zahl der Mitochondrien in den Cores ist deutlich vermindert in Übereinstimmung mit dem Fehlen der oxidativen Enzymaktivitäten. Im allgemeinen bringt die ultrastrukturelle Analyse – abgesehen von der Histochemie – wenig zusätzlichen Informationsgewinn.

Die Cores an sich sind noch kein spezifisches Merkmal, da sie immer wieder auch in anderen pathologischen Muskelbiopsien gefunden werden. Diese „unspezifischen“ Cores sind jedoch in der Tendenz kleiner, diffus begrenzt, und häufig sind mehrere Cores pro Muskelfaser zu finden. Die Diagnose einer CCD ist demnach nur in der Zusammenschau mit der Klinik zu stellen und kann histologisch nur dann als gesichert gelten, wenn eine deutliche Prädominanz der Typ-I-Fasern vorliegt und die große Mehrzahl dieser Fasern typische „central cores“ aufweist.

1.5.1.1.4 Ätiologie und Pathomechanismus

Über Ätiologie und Pathomechanismus der CCD herrscht weitgehend Unklarheit. Zeitpunkt und Mechanismus der Entstehung der Cores sind ebenso unbekannt wie ihre biochemische Zusammensetzung. Eine Ähnlichkeit mit „target fibres“, wie sie sich bei einer Reinervation nach experimenteller Denervation finden, ist diskutiert worden und hat an eine neurogene Komponente denken lassen (Resnick u. Engle 1967; Mair u. Tomé 1972). Es überwiegen jedoch die Hinweise auf einen myogenen Ursprung (EMG, Histologie), ohne daß diese Frage endgültig geklärt wäre.

1.5.1.1.5 Klassische Therapie

Eine kausale Therapie der CCD steht nicht zur Verfügung. Die Behandlung beschränkt sich derzeit auf die orthopädische Korrektur allfälliger Skelettfehlbildungen und auf erhaltende physiotherapeutische Übungen.

1.5.1.1.6 Genetik und molekulare Ursachen

Bereits die Erstbeschreiber hatten den autosomaldominanten Erbgang vermerkt, und nahezu alle familiären Fälle sind mit diesem Vererbungsmodus vereinbar. Allerdings sind wiederholt „sporadische“ Fälle beschrieben worden, deren Eltern klinisch völlig unauffällig waren. In Einzelfällen fanden sich in der Muskelbiopsie solcher asymptomatischen Genträger die typische Cores. Es ist derzeit nicht klar, ob die anscheinend nicht-familiären Fälle durch solche blanden Verläufe des dominanten Erbgangs, durch eine rezessive Form der CCD oder durch Neumutationen zu erklären sind.

Die Assoziation mit der Malignen Hyperthermie (MH) gab den Anstoß zur chromosomalen Kartierung des CCD-Locus, nachdem ein erster Locus für die Disposition zur MH auf Chromosom 19q13.1 lokalisiert worden war (McCarthy et al. 1990). Genetische Kopplungsstudien in einer australischen und 3 deutschen CCD-Familien konnten den Genort für CCD derselben Chromosomenregion zuweisen und damit die Vermutung einer engen Beziehung zur MH auch genetisch stützen (Kausch et al. 1990, 1991; Haan et al. 1991). Parallel dazu konnte das Gen für den sog. Ryanodinrezeptor (RYR1) innerhalb des fraglichen Genomabschnitts kartiert werden (MacLennan et al. 1990). Der Ryanodinrezeptor vermittelt nach entsprechendem Impuls den Ausstrom von intrazellulär gespeicherten Kalziumionen aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum (SR). Das Protein ist in den terminalen Zisternen des SR gegenüber den transversen Tubuli lokalisiert. Es interagiert vermutlich direkt mit dem Dihydropyridinrezeptor, der seinerseits in der Membran der transversen Tubuli verankert ist und als Spannungssensor fungiert. Das RYR1-Gen besteht aus 106 Exons, die für ein Polypeptid aus 5038 Aminosäuren kodieren. Der funktionelle Rezeptor bildet ein Homotetramer.

Biochemische und physiologische Untersuchungen an Schweinen mit dem sog. „porcine stress syndrome", einer Relaxationsstörung des Skelettmuskels, die große Ähnlichkeit zur MH beim Menschen aufweist, machten RYR1 zu einem plausiblen Kandidaten für den molekularen Defekt. In der Tat konnten Mutationen dieses Gens sowohl bei Menschen als auch bei Schweinen mit dem MH-Phänotyp nachgewiesen werden (Fujii et al. 1991; Gillard et al. 1991; Quane et al. 1993, 1994 a, b; Keating et al. 1994; Phillips et al. 1994; Lynch et al. 1996; Keating et al. 1997). Auch in 3 Familien mit CCD wurden Mutationen des RYR1-Gens beschrieben (Quane et al. 1993, 1994 a; Zhang et al. 1993). Die meisten dieser Mutationen konnten in vitro exprimiert werden und zeigten durchweg eine erhöhte Sensitivität für die Auslösung der Kalziumfreisetzung (Treves et al. 1994; Otsu et al. 1994; Richter et al. 1997; Tong et al. 1997). Unterschiedliche Auswirkungen von verschiedenen Mutationen ein und desselben Gens sind gerade von Ionenkanälen gut bekannt (vgl. die Myotonien des muskulären Choridkanals, Übersicht bei Koch et al. 1992). Allerdings erklären die In-vitro-Daten nicht, wie einerseits die Übererregbarkeit des Muskels bei der Malignen Hyperthermie und andererseits die permanente Muskelschwäche bei CCD aus der Funktion des mutierten Ryanodinrezeptors zu erklären seien.

1.5.1.1.7 Molekulare Diagnostik

Bisher sind 3 Mutationen des RYR1-Gens in CCD-Familien beschrieben worden, alle wurden nur in jeweils einer Familie beobachtet. Für die große Mehrzahl der CCD-Patienten konnte noch kein ursächlicher Gendefekt nachgewiesen werden. Eine systematische Mutationssuche gestaltet sich wegen der Größe des RYR1-Gens sehr aufwendig (15 kb mRNA, 106 Exons). Es ist daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht klar, ob die lückenhafte Datenlage auf eine unvollständige Analyse oder auf genetische Heterogenität der CCD zurückzuführen ist. Eine routinemäßige molekulare Diagnostik wird derzeit nicht angeboten.

1.5.1.1.8 Ausblick

Die gegenwärtigen Bemühungen gelten v. a. der Identifizierung neuer Mutationen und der experimentellen Überprüfung der pathologischen Auswirkung der bereits beschriebenen Sequenzvarianten. Von besonderem Interesse ist die potentielle Allelie mit der Malignen Hyperthermie. Es existiert derzeit keine überzeugende Hypothese, die einerseits die Übererregbarkeit des Muskels in einer Narkosekrise und andererseits die chronische Muskelschwäche bei CCD als Wirkung allelischer Mutationen erklären könnte.

1.5.1.2 Nemaline-Myopathie

1.5.1.2.1 Einführung, Historie

Im Jahr 1963 beschrieben die Arbeitsgruppen von Shy und Conen unabhängig voneinander eine neue Form der kongenitalen Myopathien, die histologisch durch die massenhafte Ablagerung stäbchenförmiger Strukturen („rods") in den Muskelfasern gekennzeichnet ist. Shy et al. (1963) schlugen den Namen „nemaline" Myopathie vor (von griech. νεμα: Faden), der sich gegen Conens Begriff „myogranules" durchgesetzt hat. Eine Literatursuche vermittelt den Eindruck, daß es sich um die häufigste und am sorgfältigsten untersuchte kongenitale Myopathie handelt, die weltweit beobachtet wird.

1.5.1.2.2 Klinik und Verlauf

Es werden 3 Verlaufsformen unterschieden, die nicht alle notwendigerweise perinatal auffällig sein müssen:

- die „klassische", kongenitale, nicht oder langsam progressive Nemaline-Myopathie,
- eine schwere, neonatale, meist fatale Form und
- eine Erwachsenenform.

Die meisten Fallberichte beziehen sich auf die „klassische" Form, die bereits von Geburt an durch eine generalisierte Hypotonie und Muskelschwäche gekennzeichnet ist; dazu kommt häufig eine ausgeprägte Trinkschwäche. Die motorische Entwicklung ist deutlich verzögert, die Muskelschwäche konzentriert sich auf die proximalen Extremitäten, so daß die typischen Gangstörungen und Gowers-Manöver beobachtet werden. Zusätzlich sind meist die Gesichtsmuskulatur (mit Ausnahme der extraokulären Muskeln) und die Kiefermuskulatur betroffen. Daraus resultieren eine Facies myopathica sowie Sprach- und Schluckstörungen. Die Sehnenreflexe fehlen oder sind stark vermindert, Sensibilität und geistige Entwicklung sind normal.

Assoziierte dysmorphe Zeichen werden häufig beschrieben: hoher Gaumen, Mikrognathie und Prognathie, Thoraxdeformationen, Klinodaktylien, Pes cavus und Talipes equinovarus.

Die Symptome sind in der Regel nicht oder nur langsam progressiv, so daß die meisten Patienten relativ gut mobil bleiben. Allerdings kann es zu sekundären Skelettfehlbildungen (z.B. Kyphoskoliosen) kommen, die u. U. die Atemkapazität deutlich einschränken können. Herzfehler sind nicht selten und können auch plötzlich auftreten. Die Mortalität bis zum 6. Lebensjahr wird mit 20% angegeben.

Deutlich seltener tritt die schwere, neonatale Form auf, bei der meist schon Geburtskomplikationen beschrieben werden. Die allgemeine Hypotonie ist stark ausgeprägt, kongenitale Kontrakturen sind häufig, ebenso erhebliche Trink- und Schluckschwächen. Bronchopulmonale Infektionen, Atemversagen oder dilative Kardiomyopathie führen bei den meisten betroffenen Kindern zum Tod innerhalb weniger Monate, wenige überleben die Säuglingsperiode.

Am wenigsten einheitlich präsentieren sich die Fälle mit Beginn im Erwachsenenalter. Retrospektiv hat sich bei einigen dieser Patienten eine minimale kongenitale Schwäche erst im Lauf der Jahre zu subjektiven Beschwerden entwickelt, andere werden erst im Rahmen von Familienuntersuchungen auffällig. Es bleibt weiteren genetischen Studien vorbehalten, zu klären, ob die typischen „nemaline rods“ durch die in diesen Fällen die Diagnose gestellt wird (s. unten), eine eigenständige Untergruppe rechtfertigen.

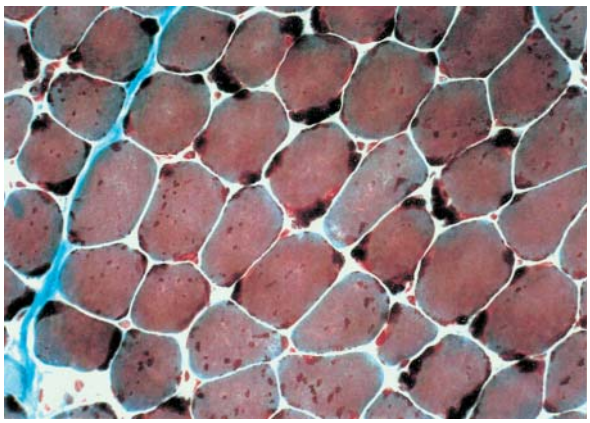


Abb. 1.5.2. Nemaline-Myopathie. Querschnitt durch ein Muskelbioptat. In der modifizierten Gomori-Trichromfärbung sind die dunklen peripheren „rods“ in vielen Muskelfasern gut zu erkennen

1.5.1.2.3 Morphologie

Wie bei anderen kongenitalen Myopathien ist die Beurteilung der Muskelbiospie entscheidend für die Differentialdiagnose. Vor allem in der modifizierten Gomori-Trichromfärbung sind auf dem blau-grünen Hintergrund der Myofibrillen die abundanten purpurroten „nemaline rods“ gut zu erkennen, deren Länge sich zwischen 1 und 7 µm bei einem Durchmesser von 0,5–2 µm bewegt (Abb. 1.5.2). Sie können parallel zu den Myofibrillen liegen, oft wird auch eine fokale Anhäufung unterhalb des Sarkolemms beobachtet.

Elektronenmikroskopisch imponieren kleinere rods oft als Verdickungen der Z-Streifen (Abb. 1.5.3). Im Querschnitt zeigen sie eine regelmäßige Gitterstruktur wie die normalen Z-Scheiben, wirken jedoch im direkten Vergleich wie komprimiert und dichter gepackt.

Anzahl, Größe und Lokalisation der rods lassen keine Korrelation mit dem Schweregrad des klinischen Bilds erkennen. Andere morphologische Veränderungen sind unspezifisch und treten gegenüber den rods in den Hintergrund.

1.5.1.2.4 Ätiologie und Pathomechanismus

Die strukturellen Untersuchungen lassen den Defekt der Nemaline-Myopathie zunächst im Sarkomer vermuten. Damit kommen alle strukturellen Komponenten des Sarkomers sowie die am Turnover der Strukturproteine beteiligten Enzyme als

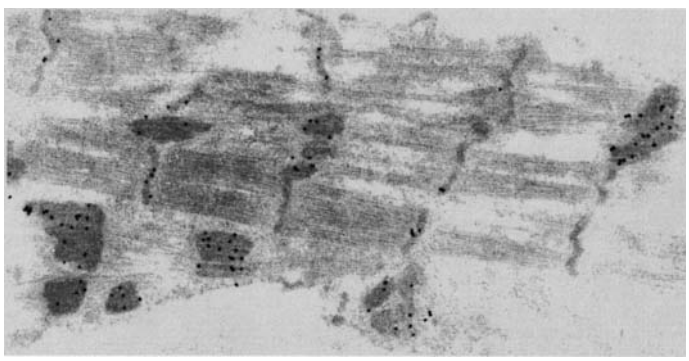


Abb. 1.5.3. Nemaline-Myopathie. Immunogolddarstellung von α-Aktinin in einem elektronenmikroskopischen Präparat. Die amorphen „rods“ imponieren z. T. als Verdickung der Z-Scheiben und zeigen eine Anhäufung von α-Aktinin

Ziele der primären Störung in Frage. Immunhistologische Untersuchungen haben gezeigt, daß die rods große Mengen an α-Aktinin enthalten (Sugita et al. 1974; Jockusch et al. 1980; Wallgren-Petterson 1995 b). Aus Abb. 1.5.3 wird auch die strukturelle Verwandtschaft der rods mit den Z-Scheiben deutlich. Biochemische Analysen lassen jedoch keinen quantitativen Unterschied im Gehalt an α-Aktinin erkennen. Es könnte daher an eine Störung der α-Aktinin-Verteilung oder des Turn-overs gedacht werden, wozu auch die genetischen Befunden passen könnten (s. unten).

1.5.1.2.5 Klassische Therapie

Auch für die Nemaline-Myopathie ist keine ursächliche, spezifische Therapie verfügbar, so daß sich die Behandlung auf konservative Maßnahmen beschränken muß.

1.5.1.2.6 Genetik und molekulare Ursachen

In den ersten beschriebenen Fällen wurde eine autosomal-dominante Vererbung mit variabler Penetranz angenommen (Shy et al. 1963; Spiro u. Kennedy 1965; Hopkins et al. 1966; Arts et al. 1978). Nicht selten sind jedoch Anlageträger klinisch asymptomatisch und erst durch die Muskelbiopsie zu identifizieren. Wallgren-Petterson et al. (1990) konnten in einer sehr sorgfältigen Studie an 10 finnischen Familien nachweisen, daß für die schwere, kongenitale und die klassische Form auch ein autosomal-rezessiver Erbgang hochwahrscheinlich ist. Genetische Kopplungsanalysen haben die genetische Heterogenität definitiv bestätigt. In einer großen australischen Familie mit autosomal-dominanter Vererbung in 5 Generationen konnte der Genort auf Chromosom 1q22–q23 kartiert werden (NEM1, OMIM #161.800; Laing et al. 1992); für die rezessiven Formen konnte ein unabhängiger Locus auf Chromosom 2q gefunden werden (NEM2, OMIM #256.030; Wallgren-Petterson et al. 1995 b). Nachträglich wurden 1 der 4 Gene für α-Tropomyosin (TPM3) in der NEM1-Region auf Chromosom 1q kartiert und eine Mutation gefunden, die mit der Erkrankung segregiert (Laing et al. 1995). Die Mutation betrifft das Methionin 9 im ersten Exon des TPM3-Gens. Dieses Exon wird vorwiegend in muskelspezifischen Transkripten verwendet. In allen bisher sequenzierten TPM3-Genen steht an dieser Position ein Methionin. Durch die NEM1-Mutation wird es durch Arginin ersetzt. Die N-terminale Domäne ist für die Dimerisierung je eines α- und β-Tropomyosins vermutlich essentiell (Reinach 1995). Eine Störung dieses Bereichs könnte zu einer verstärkten Bindung des Aktinins an α-Tropomyosin führen und damit möglicherweise die Akkumulation von α-Aktinin in den „nemaline rods“ erklären.

Alle 4 TPM-Gene werden durch alternatives Spleißen in mehreren Isoformen translatiert, so daß ein gewebespezifisches Muster an Tropomyosinen entsteht. Mutationen in einer prävalenten Isoform des Herz- und schnellen Skelettmuskels, TPM1, werden als Ursache einer seltenen Form der familiären hypertrophen Kardiomyopathie angesehen (Thierfelder et al. 1994).

Interessanterweise deckt sich die chromosomale Position des rezessiven NEM2-Locus mit der des Nebulingens (Pelin et al. 1997). Nebulin ist eine essentielle Strukturkomponente des Sarkomers und daher ebenso wie α-Tropomyosin eine guter Kandidat für die Nemaline-Myopathie.

1.5.1.2.7 Molekulare Diagnostik

Mutationen des TPM3-Gens wurden bislang nur in der australischen Familie von Laing et al. (1995) beschrieben. Dieselben Autoren haben ohne Erfolg auch andere Patienten mit Nemaline-Myopathie untersucht. Es steht also noch eine Bestätigung des kausalen Zusammenhangs zwischen der Mutation und der Erkrankung aus. Eine molekulare Diagnostik ist daher zum jetzigen Zeitpunkt nicht verfügbar.

1.5.1.3 Zentronukleäre Myopathien

1.5.1.3.1 Einführung, Historie

Mitte der 60er Jahre dieses Jahrhunderts wurden die ersten Fälle von kongenitalen Myopathien beschrieben, die histologisch durch eine große Anzahl zentralständiger Kerne in den Muskelfasern charakterisiert waren (Spiro et al. 1966; Sher et al. 1967). Diese morphologische Auffälligkeit, die bei zahlreichen Patienten mit ganz unterschiedlicher klinischer Präsentation beobachtet wurde, hat zu der Bezeichnung „zentronukleäre Myopathie“ geführt (Abb. 1.5.4). Später wurde erkannt, daß die Muskulatur der am schwersten betroffenen Kinder viele Anzeichen einer mangelhaften Ausdifferenzierung aufweist, wie sie auch in fetalen Muskelzellen beobachtet werden. Darauf stützt sich der Namensvorschlag „myotubuläre Myopathie“. Beide Begriffe werden bis heute synonym gebraucht, ohne daß eine verbindliche Zuordnung zu den Un-

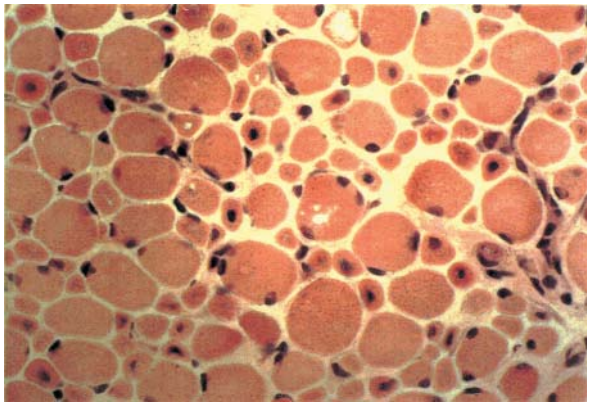


Abb. 1.5.4. Zentronukleäre Myopathie. Querschnitt durch ein Muskelbioptat. Bereits in der Standard-HE-Färbung tritt die große Anzahl zentralständiger Kerne (v.a. in den kleineren Fasern) deutlich hervor

terformen des heterogenen Krankheitsbilds allgemein akzeptiert wäre. Fardeau u. Tomé (1994) haben den sinnvollen Vorschlag gemacht, den Begriff „myotubuläre Myopathie" auf die fulminante, X-chromosomale Form zu beschränken und den Terminus „zentronukleäre Myopathie" nur auf die autosomalen Formen anzuwenden. Die Gliederung dieses Kapitels folgt diesem Vorschlag und behandelt die schwerste, infantile Verlaufsform in einem separaten Unterkapitel.

1.5.1.3.2 Klinik und Verlauf

Nach dem klinischen Verlauf können 2 Formen der zentronukleären Myopathie unterschieden werden, wobei die Übergänge fließend sind (De Angelis et al. 1991).

- Die kongenitale oder infantile Form scheint die häufigste Variante der zentronukleären Myopathie darzustellen. Sie beginnt mit Muskelschwäche und allgemeiner Hypotonie bei der Geburt oder in der frühen Kindheit, Ateminsuffizienz und Trinkschwäche. Die motorische Entwicklung ist deutlich verzögert, viele Kinder erreichen nie die körperlichen Leistungen ihrer Altersgenossen. Obwohl die Symptome typischerweise nur langsam fortschreiten, führen Skoliosen, Lordosen und verminderte Vitalkapazität zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, viele Patienten werden schon in jugendlichem Alter rollstuhlabhängig. Als eine Besonderheit dieser Form sind eine eingeschränkte Beweglichkeit der Augen, Ptosis und Ophthalmoplegie zu erwähnen, die für andere kongenitale Myopathien eher ungewöhnlich sind. Die Sprache ist häufig nasal.

  Die Sehnenreflexe sind deutlich vermindert oder fehlen völlig. Es bestehen keine Empfindungsstörungen. Viele Patienten entwickeln ein Anfallsleiden, das sich jedoch meist gut medikamentös einstellen läßt. Die Laborwerte sind unauffällig, gelegentlich werden mäßig erhöhte CK-Werte gesehen. Im EMG sind unspezifische myopathische Reaktionen zu sehen, die jedoch diagnostisch nicht wegweisend sind.
- Deutlich seltener wird eine spät manifestierende Form mit Beginn im frühen oder sogar hohen Erwachsenenalter beschrieben. Die atrophische Muskelschwäche betrifft vorwiegend die Gliedergürtel und den Nacken, seltener die distalen Muskeln, Hypertrophien und Beteiligung der Augenmuskeln sind selten.

1.5.1.3.3 Morphologie

Wie bei anderen Strukturmyopathien erfordert die definitive Diagnose eine histopathologische Beurteilung eines Muskelbioptats. Die charakteristische, namengebende Veränderung ist die große Anzahl zentralständiger Kerne, sowohl in Typ-I- als auch in Typ-II-Fasern. Zudem ist eine deutliche Prädominanz der Typ-I-Fasern zu beobachten. Da zentrale Kerne bei nahezu allen myopathischen Bioptaten – unabhängig von der Ätiologie – beobachtet werden können, hängt die Spezifiät der Diagnose vom Anteil der betroffenen Fasern (>30%), von der gleichzeitigen Prädominanz der Typ-I-Fasern und vom *Fehlen anderer struktureller Veränderungen* ab.

Die Expression fetalen Myosins ist benutzt worden, um die hier besprochenen autosomalen von der schweren X-chromosomalen Form abzugrenzen (Sawchak et al. 1991). Autoptische Untersuchungen haben gezeigt, daß alle Muskeln einen hohen Anteil zentraler Kerne aufweisen, wohingegen sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem unauffällig sind.

1.5.1.3.4 Ätiologie und Pathomechanismus

Die molekulare Ätiologie der zentronukleären Myopathien ist unbekannt. Da auch in unreifen, fetalen Myotuben die Kerne zunächst eine zentrale Position einnehmen und erst am Ende des 2. Trimenons an die Peripherie wandern, ist spekuliert worden, ob die zentrale Lokalisation der Kerne ein Ausdruck der Unreife der Muskelfasern, eines strukturellen Defekts des Zytoskeletts oder einer Störung in der Signalübertragung sei. Für die ful-

minante, X-chromosomale myotubuläre Myopathie ist durch die Identifizierung des Gens die 3. Hypothese wahrscheinlich geworden (s. unten). Alle 3 Störungen könnten in einer permanenten Schwäche der Muskeln resultieren.

1.5.1.3.5 Klassische Therapie

Ateminsuffizienz und Trinkschwäche können eine vorübergehende instrumentelle Versorgung erfordern. Bei fortgeschrittener Muskelschwäche sind die üblichen orthetischen Hilfen indiziert. Eine spezifische Therapie steht nicht zur Verfügung.

1.5.1.3.6 Genetik und molekulare Ursachen

Die Formalgenetik ist nicht zufriedenstellend geklärt. Bei den früh beginnenden Formen sind wiederholt Geschwisterfälle und Konsanguinität der Eltern beschrieben worden, was einen autosomalrezessiven Erbgang nahelegt (z. B. Schochet et al. 1972). Für die adulten Formen ist eine autosomaldominante Vererbung in großen Familien dokumentiert (z. B. MacLeod et al. 1972). Die verantwortlichen Gene sind nicht bekannt. Autosomale Homologe des Myotubularingens (s. unten) kommen als Kandidaten in Betracht.

1.5.1.4 Myotubuläre Myopathie (fulminante, X-chromosomale Form)

1.5.1.4.1 Einführung, Historie

Innnerhalb der Myopathien mit einer Prädominanz zentralständiger Kerne kann eine fulminante, konnatale Form klar abgegrenzt werden, die einem X-chromosomal-rezessiven Erbgang folgt und typischerweise nur neugeborene Jungen betrifft. Seit der Erstbeschreibung (van Wijngaarden et al. 1969; Barth et al. 1975) sind zahlreiche weitere Familien identifiziert worden. Da hier die relative Unreife der Muskelfasern am deutlichsten zutage tritt, erscheint es sinnvoll, den Begriff der „myotubulären" Myopathie auf diese Form zu beschränken.

1.5.1.4.2 Klinik und Verlauf

Bereits während der Schwangerschaft sind verminderte Kindsbewegungen und Hydramnion auffällig. Bei der Geburt zeigen die Kinder eine massive Ateminsuffizienz, die der sofortigen Intervention bedarf. Sie sind extrem hypoton und schwach, Ptose und faziale Muskelschwäche sind meist deutlich. In Folge der ausgebliebenen intrauterinen Bewegung kommt es zu Fehlstellungen der großen Gelenke (Arthrogryposis). Die Mortalität in der ersten Lebensphase ist sehr hoch, die Prognose hängt davon ab, ob es gelingt, die Kinder zu selbständiger Atmung zu bringen. Die wenigen überlebenden Patienten stablisierten sich, und die motorischen Funktionen wurden besser (Wallgren-Pettersson et al. 1995 a).

Das klinische Bild kann einer kongenitalen myotonischen Dystrophie stark ähneln, so daß eine Bestimmung der CTG-Repeats des Myotoninkinasegens differentialdiagnostisch hilfreich sein kann (vgl. Kapitel 1.2 „Myotone Syndrome").

1.5.1.4.3 Morphologie

Sowohl in der Muskelbiopsie als auch in der postmortalen Untersuchung zeigt sich, daß alle Skelettmuskeln betroffen sind. Neben dem hohen Anteil zentraler Kerne fällt die geringe Größe der Muskelfasern auf, die mit wenigen übergroßen Fasern durchsetzt sind. Die myofibrillären Filamente erscheinen im Zentrum der Fasern (noch) nicht ausgebildet (negative Areale in der ATPase-Färbung). Diese Befunde, zusammen mit dem immunhistologischen Nachweis fetaler Muskelproteine (fetales Myosin, Vimentin, Desmin) lassen den Schluß zu, daß es sich um eine Reifungsstörung der Muskulatur handeln könnte (Sarnat et al. 1990; Sawchak et al. 1991; Fidzianska et al. 1994).

1.5.1.4.4 Ätiologie und Pathomechanismus

Die Differenzierung der Muskelfasern in höheren Vertebraten erfolgt in 2 Schüben: Nach der Fusion „früher" Myoblasten bilden sich primäre Myotuben, denen nach einiger Zeit eine zweite Fusion „später" Myoblasten zu sekundären Myotuben folgt, aus denen sich die meisten reifen Muskeln entwickeln, nachdem die Kerne an die Peripherie gewandert sind (Übersicht bei Donoghue u. Sanes 1994). Dieser letzte Vorgang erscheint bei der myotubulären Myopathie blockiert zu sein. Nach der Klonierung des „Myotubularin" genannten Gens (s. unten) ergaben sich interessante Hypothesen zur Pathogenese. Myotubularin (MTM1) gehört zu einer neuen Familie von intrazellulären Proteintyrosinphosphatasen (PTP), die typischerweise Bestandteile von Signaltransduktionsketten sind. Es erscheint daher denkbar, daß Myotubularin die Wirkung von Faktoren moduliert, die für die späteren Stadien der myogenen Differenzie-

rung wichtig sind, und daß der Ausfall von MTM1 zu einem vorzeitigen Arrest der Myogenese führt. Bisher liegen keine experimentellen Daten zu dieser Hypothese vor.

1.5.1.4.5 Genetik und molekulare Ursachen

Der X-chromosomal rezessive Erbgang ist schon in den Erstbeschreibungen dokumentiert worden: Es sind nur männliche Neugeborene betroffen. In familiären Fällen sind die Patienten stets über ihre Mütter, niemals über ihre Väter verwandt. Ein hoher Anteil der Fälle erscheint jedoch sporadisch, so daß formal zunächst keine Aussage über den Erbgang gemacht werden kann. Wie bei anderen letalen X-chromosomalen Erkrankungen, so z. B. bei der Muskeldystrophie Duchenne oder der Hämophilie A, ist auch hier eine hohe Mutationsrate anzunehmen.

Kopplungsanalysen in größeren Familien führten zu einer Kartierung des Gens in die Region Xq28 (Thomas et al. 1990; Darnfoss et al. 1990; Lehesjoki et al. 1990; Starr et al. 1990; Liechti-Gallati et al. 1991). Mehrere partielle Deletionen dieses Chromosomenabschnitts konnten die Kandidatenregion auf etwa 430 kb einengen (Dahl et al. 1995; Hu et al. 1996). Eine systematische Analyse von Transkripten aus diesem Bereich führte schließlich zur Identifizierung eines Gens, das bei mehreren Patienten Mutationen aufwies (Laporte et al. 1996). Dieses „Myotubularin" (MTM1) genannte Gen umfaßt 15 Exons, die für 603 Aminosäuren kodieren. MTM1 repräsentiert eine neue Klasse von Proteintyrosinphosphatasen (PTP) und zeigt hohe Sequenzähnlichkeit mit Genen aus den niedrigen Eukaryoten *Saccharomyces* und *Caenorhabditis*, deren Funktion jedoch nicht bekannt ist. Auch im menschlichen Genom fanden sich 3 homologe Gene noch unbekannter Funktion. PTPs sind i. allg. Glieder von Signaltransduktionsketten, bei denen Proteinphosphorylierung und -dephosphorylierung erforderlich sind. MTM1 weist keine Transmembrandomäne auf, so daß es zur Untergruppe der intrazellulären PTPs zu rechnen ist. Die hohe phylogenetische Konservierung läßt auf eine basale und ubiquitäre Funktion schließen, die nicht auf Muskelzellen beschränkt ist. Dem entspricht auch das breite Expressionmuster des Gens: Transkripte wurden in allen untersuchten Geweben gefunden, ein kleineres, muskelspezifisches Transkript scheint sich nur durch die Verwendung eines alternativen Polyadenylierungssignals zu unterscheiden.

Inzwischen wurden die Gene von über 100 Patienten untersucht (Laporte et al. 1996, 1997; de Gouyon et al. 1997), nur bei etwa der Hälfte konnten Mutationen gefunden werden, kleine Deletionen und Insertionen sowie Missense- und Nonsense-Substitutionen in allen Exons des Gens. Knapp 2/3 der Mutationen lassen erwarten, daß kein Protein gebildet werden kann, die übrigen Mutationen führen zum Austausch einzelner Aminosäuren. Nur 5 der Mutationen konnten wiederholt bei nicht verwandten Patienten beobachtet werden. Sie machen zusammen etwa 1/4 aller Mutationen aus, so daß Hot spots für Mutationen vorzuliegen scheinen. Viele der Mutationen waren de novo entstanden.

Für den hohen Anteil an Patienten ohne Mutation im MTM1-Gen bieten sich folgende Erklärungen an:

- eine geringe Sensitivität der Detektionsmethode,
- ein signifikanter Anteil von Mutationen außerhalb der kodierenden Regionen,
- genetische (Locus-)Heterogenität der X-chromosomalen myotubulären Myopathie.

Im Zusammenhang mit Punkt 3 ist es interessant, daß eines der MTM1-verwandten Gene in unmittelbarer Nachbarschaft lokalisiert ist, allerdings konnten hier noch keine krankheitsrelevanten Mutationen entdeckt werden. Die anderen MTM1-homologen Gene bieten sich als Kandidaten für die autosomalen Formen der zentronukleären Myopathie an.

1.5.1.4.6 Molekulare Diagnostik

Die Kenntnis des molekularen Defekts liefert die Basis für eine molekulare Diagnostik im Rahmen der genetischen Familienberatung. Dabei ist jedoch zu bedenken, daß ein hoher Anteil (theoretisch 1/3) aller Patienten auf Neumutationen zurückgeht. Laporte et al. (1997) konnten in der Tat bei 7 von 28 untersuchten Müttern die Mutation des Indexpatienten *nicht* nachweisen (De-novo-Mutationen), ein Anteil, der der theoretischen Erwartung nahekommt. Gleichwohl muß in solchen Fällen nach dem Beispiel anderer X-chromosomaler letaler Erkrankungen davon ausgegangen werden, daß auch ein Keimzellmosaik vorliegen kann. Für die Mutter eines Patienten ist daher eine Pränataldiagnostik immer indiziert, wenn die ursächliche Mutation bekannt ist. Kann die ursächliche Mutation des Indexpatienten nicht (mehr) ermittelt werden, ist derzeit vor einer indirekten Diagnostik mit Hilfe intragener Polymorphismen zu warnen, da die Frage einer möglichen genetischen Heterogenität noch nicht geklärt ist.

1.5.2 Mitochondriale Myopathien

1.5.2.1 Mitochondrien

Das Mitochondrium ist bei Eukaryoten der Ort des oxidativen Energiestoffwechsels. Typischerweise unterscheiden sich Mitochondrien je nach Herkunft und Stoffwechselzustand beträchtlich in Form und Größe. Mit einem Durchmesser von etwa 0,5 µm und einer Länge von 1,0 µm bilden sie ellipsoide Organellen innerhalb der Zelle und sind in ihrer Größe Bakterien vergleichbar. Aufgrund des ähnlichen Aufbaus von Bakterien und Mitochondrien geht man heute davon aus, daß Mitochondrien aus Archaebakterien hervorgegangen sind, die endosymbiotisch in primitiven Wirtszellen lebten (Ernster u. Schatz 1981). Aufgebaut ist das Mitochondrium aus 2 ungleichen Membransystemen, einem glatten äußeren und einem stark gefalteten inneren (Abb. 1.5.5), die sich zudem in ihrer Lipidzusammensetzung unterscheiden. Die Anzahl der Membranfaltungen, die als Cristae bezeichnet werden, hängt stark vom oxidativen Energiestoffwechsel des Zelltyps ab. Da die Enzyme und Enzymkomplexe des sauerstoffabhängigen Energiemetabolismus (Atmungskette, Enzyme der Elektronentransportkette) mit der inneren Mitochondrienmembran assoziiert sind, wird folgerichtig in Zellen und Geweben mit einem hohen oxidativen Energiestoffwechsel eine erhöhte Anzahl von Cristae gefunden, so daß ein vergrößertes innneres Mitochondrienmembransystem mehr Atmungskettenenzyme aufnehmen kann.

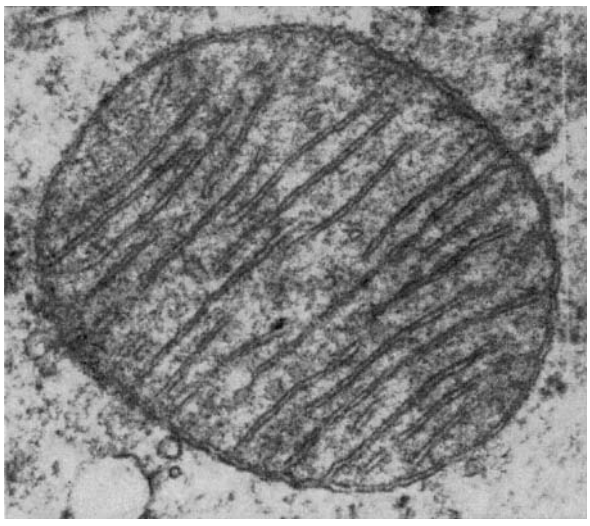


Abb. 1.5.5. Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Mitochondriums

1.5.2.2 Energiegewinnung

Die eigentliche Atmungskette (Elektronentransportkette) besteht aus 4 Multiproteinenzymen. Durch einen 5. Komplex, die ATP-Synthase, wird das oxidative Phosphorylierungssystem vervollständigt. Die endergonische mitochondriale ATP-Synthese aus ADP und P_i wird von der ATP-Synthase (Komplex V) katalysiert. Diese wird von einem elektrochemischen Gradienten angetrieben, der durch die Enzyme der Atmungskette erzeugt wird. Bereits 1966 konnte Peter Mitchell mit seiner chemiosmotischen Hypothese die Kopplung von Atmung und ATP-Synthese hinreichend erklären. Er postulierte, daß die Freie Enthalpie des Elektronentransports dadurch gespeichert wird, daß Protonen aus der mitochondrialen Matrix in den Intermembranraum transloziert (gepumpt) werden und dadurch ein elektrochemischer Gradient über der inneren Mitochondrienmembran erzeugt wird. Das elektrochemische Potential des Gradienten wird dann zur Synthese von Adenosintriphosphat herangezogen (Abb. 1.5.6). Tatsächlich ist diese Hypothese bis heute das Modell, das mit den experimentellen Befunden am besten im Einklang steht. Nach der Synthese in der mitochondrialen Matrix muß das ATP ins Zytoplasma transportiert werden. Im Austausch gegen ADP gelangt es über die ADP-ATP-Translokase in den Intermembranraum der Mitochondrien. Ein porenbildendes Protein (Porin) in der äußeren Mitochondrienmembran stellt die Verbindung zum Zytoplasma her und ermöglicht den Stoffaustausch niedrigmolekularer Verbindungen (<5–10.000) zwischen den beiden Kompartmenten. Über einen diffusionskontrollierten Transport gelangt ATP bis in das Zytoplasma der Zelle, wo es in erster Linie als Energielieferant in endergonischen Prozessen Verwendung findet.

1.5.2.3 Mitochondriales Genom

Während über 95% der mitochondrialen Proteine durch das Kerngenom kodiert werden, werden wichtige Proteingene des oxidativen Phosphorylierungssystems kodiert auf dem mitochondrialen Genom vorgefunden. Das mitochondriale Genom des Menschen ist zirkulär und umfaßt 16.569 Basenpaare. Bereits 1981 gelang Anderson et al. die

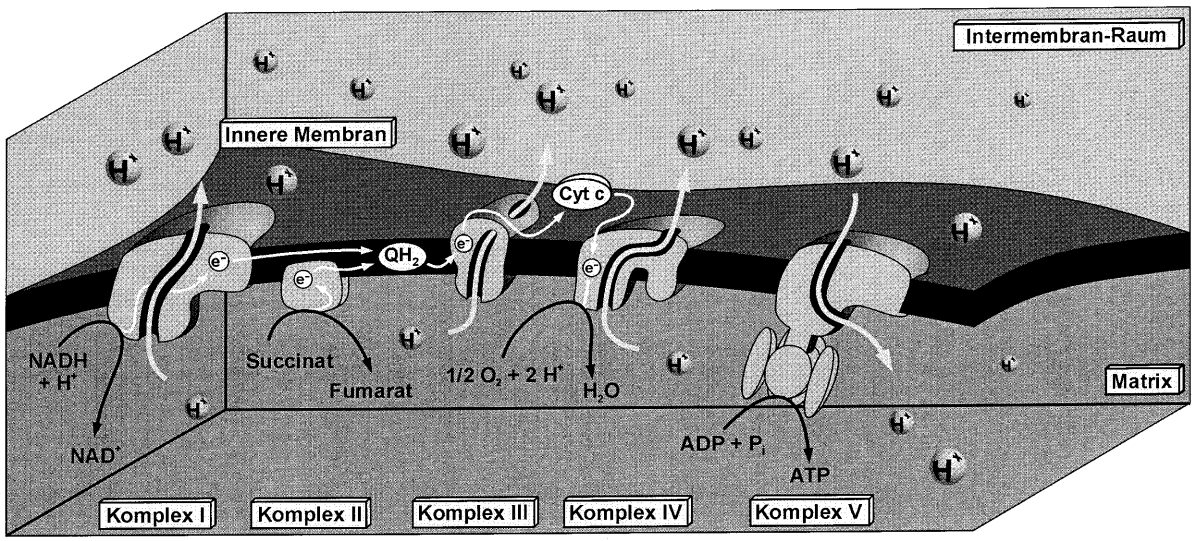


Abb. 1.5.6. Oxidatives Phosphorylierungssystem der Mitochondrien. Das oxidative Phosphorylierungssystem setzt sich aus 5 Enzymkomplexen mit mehreren Proteinuntereinheiten zusammen. Dieses Enzymsystem ist in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert und katalysiert die terminalen Reaktionsschritte im sauerstoffabhängigen (aeroben) Energiestoffwechsel. Sog. Reduktionsäquivalente werden als kurzlebige Zwischenprodukte in Form von Nikotinamidadenindinukleotid (*NADH*) durch *Komplex I* (NADH-Dehydrogenase) oxidiert. Über eine Elektronentransportkette, die aus 2 Transportmolekülen (QH_2 Ubichinon; *Cyt c* Cytochrom c) sowie den Redoxzentren der *Komplexe I*, *III* (Cytochrom b) und *IV* (Cytochrom-c-Oxidase) besteht, werden die Elektronen auf molekularen Sauerstoff übertragen. Es entsteht Wasser. Die bei dieser kontrollierten Knallgasreaktion freiwerdende Energie wird von Teilen der Atmungskette dazu benutzt, Protonen aus der Matrix in den Intermembranraum der Mitochondrien zu transportieren, so daß sich ein Membranpotential über der inneren Mitochondrienmembran ausbilden kann. *Komplex V* (ATP-Synthase) der Atmungskette kann den entstandenen Protonengradienten dazu benutzten, um aus *ADP* und Phosphat (*P*) *ATP* zu synthetisieren

vollständige Sequenzanalyse. In den folgenden Jahren konnte die Sequenzinformation Proteinen, rRNAs und tRNAs zugeordnet werden (Chomyn et al. 1981). Insgesamt kodiert das mitochondriale Genom für 13 Polypeptide, die alle integrale Bestandteile des oxidativen Phosphorylierungssystems sind (Abb. 1.5.7). Ferner beinhaltet das Genom die Information für die 12S und 16S ribosomale RNA sowie die Gene von 22 essentiellen tRNAs, die für die Expression der Proteingene benötigt werden. Durch eine ungleiche Verteilung der Purin- und Pyrimidinbasen besitzen die beiden DNA-Stränge unterschiedliche Molekulargewichte. Mit den Bezeichnungen Heavy-Strand und Light-Strand wurden die Molekulargewichtsunterschiede in die Namensgebung mit einbezogen.

Das mitochondriale Genom beinhaltet außerdem einige Besonderheiten, die es vom nukleären Genom unterscheidet:

- bis zu 10 Kopien des Genoms kommen pro Organelle vor (Shmookler u. Goldstein 1983),
- die mtDNA besitzt keine Introns und nur 3 nicht-kodierende Regionen (Anderson et al. 1981),
- die Transkription wird durch 3 Promotoren polycistronisch gesteuert (Clayton 1984),
- die DNA ist nicht mit Histonen assoziiert,
- die Mutationsrate ist 10- bis 20fach höher als die des Kerngenoms (Wallace et al. 1987),
- die DNA-Replikation verläuft verzögert bidirektional (Clayton 1982),
- zur Translation wird ein eigener genetischer Kode verwendet (Barrell et al. 1980),
- die mitochondriale DNA wird maternal vererbt (Hutchison et al. 1974).

Eine Ausnahme wurde von Gyllensten (1991) beschrieben. Er berichtete, daß bei Mäusen die mitochondriale DNA auch paternal weitervererbt werden kann, wenn auch mit einer sehr niedrigen Frequenz ($<10^{-4}$).

Die Replikation und Transkription des Genoms werden durch einen 1123 bp langen Bereich reguliert (Clayton 1991). Dieser Abschnitt des Genoms ist wahrscheinlich über Proteine mit der inneren Membran der Mitochondrien verbunden und liegt zeitweise in einer Tripel-DNA-Struktur vor, die als Displacement-Loop bezeichnet wird. Sie stellt eine

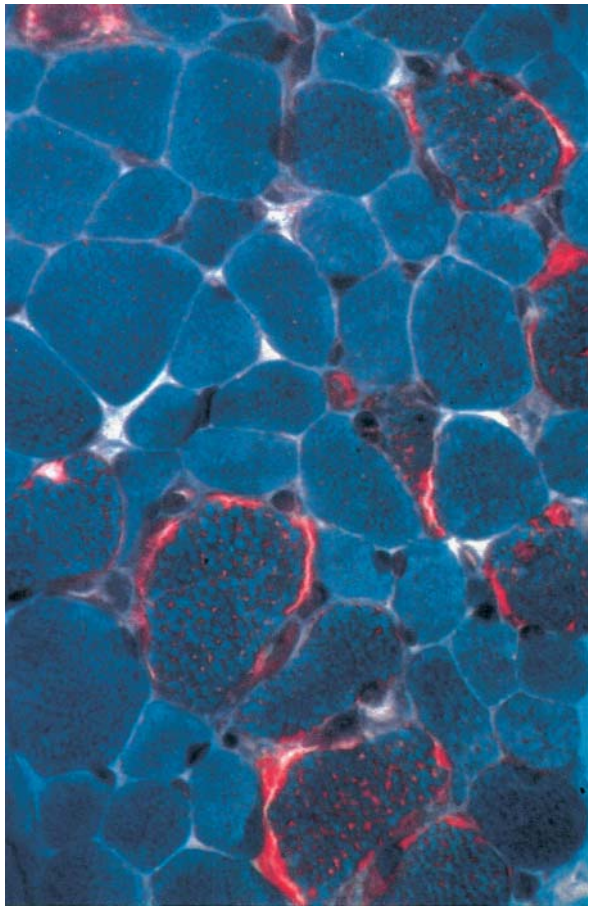


Abb. 1.5.7. Ragged-red fibers. Ein Muskelbiopsiepräparat eines Patienten mit MERRF-Syndrom wurde über die modifizierte Gomori-Trichrom-Methode angefärbt. Defekte Muskelfasern treten charakteristisch als sog. ragged-red fibers hervor

isolierbare Zwischenstufe der DNA-Replikation dar. Die Transkription wird durch 3 Promotoren gesteuert, die selbst Bestandteile dieses Genombereichs sind. Die polycistronischen Primärtranskripte werden prozessiert und polyadenyliert. Die Spaltung der Transkripte erfolgt dabei über einen RNase-ähnlichen Mechanismus. Hierbei erkennt das Enzym die Tertiärstruktur der tRNAs im Primärtranskript und leitet nach ihrer Erkennung die Prozessierung ein (Ojala et al. 1981). Ähnlich wie im Zytoplasma unterliegen die maturierten RNAs einem ständigen Turnover (Gelfand u. Attardi 1981). Um bei einer polycistronischen Transkription einen erhöhten Anteil an 12S und 16S-rRNA-Transkripten zu erzielen, wird die durch P_{H1} und P_{H2} induzierte Transkription durch einen Transkriptionsterminationsfaktor nach dem 16S-rRNA-Gen z. T. unterbunden. Dieser Mechanismus gewährleistet die Synthese einer ausreichenden Menge ribosomaler RNAs, die für den Aufbau der Ribosomen und die Translation der mRNAs benötigt werden.

1.5.2.4 Erkrankungen des aeroben Energiestoffwechsels

Es ist keineswegs unerwartet, daß eine Störung in der Energieversorgung einer Zelle zu biochemischen und physiologischen Veränderungen führen und schwere Funktionsstörungen zellulärer Systeme induzieren kann. Folgerichtig gelang Luft et al. im Jahr 1962 der Nachweis von morphologischen und biochemischen Veränderungen in Muskelmitochondrien von Patienten mit einem Energiemangelsyndrom. Er definierte die Erkrankungsform als *Mitochondriale Myopathie*. Seiner Definition folgend gehören zur Diagnose einer *Mitochondrialen Myopathie*:

- ein typisches klinisches Erscheinungsbild, das sich durch eine mitochondriale Dysfunktion hinreichend erklären läßt (z. B. Ausdauerschwäche und proximale Muskelschwäche),
- morphologisch veränderte Mitochondrien,
- ein charakteristischer biochemischer Defekt des mitochondrialen Metabolismus (im Idealfall nachgewiesen an isolierten Mitochondrien).

In Anlehnung an die betroffene Zellorganelle werden Erkrankungen des aeroben Energiestoffwechsels deshalb auch allgemeiner als *Mitochondriopathien* bezeichnet. Die große Anzahl klinisch heterogener Krankheitsbilder der Neurologie, der Pädiatrie, der Ophthalmologie und der inneren Medizin, die auf Defekten des oxidativen Energiestoffwechsels beruhen, manifestieren sich durch klinische Symptome in der Muskulatur und im zentralen Nervensystem. Daß sich die Symptome in diesen Organen manifestieren, ist nicht unerwartet, wird doch die energetische Grundversorgung dieser Gewebe zu einem großen Teil durch die oxidative Phosphorylierung gedeckt.

Mit der Entdeckung der ragged-red fibers im Jahr 1963 stand erstmals eine histochemische Methode zur Verfügung, mit der die klinische Diagnose auch morphologisch nachgewiesen und verifiziert werden konnte. Mit Hilfe der modifizierten Gomori-Trichromfärbung stellen sich die defekten und proliferierenden Mitochondrien als rotgefärbte subsarkolemmale Anhäufungen in den betroffenen und erkrankten Muskelfasern dar (Abb. 1.5.8). Die Muskelfaser erscheint dadurch zerrissen.

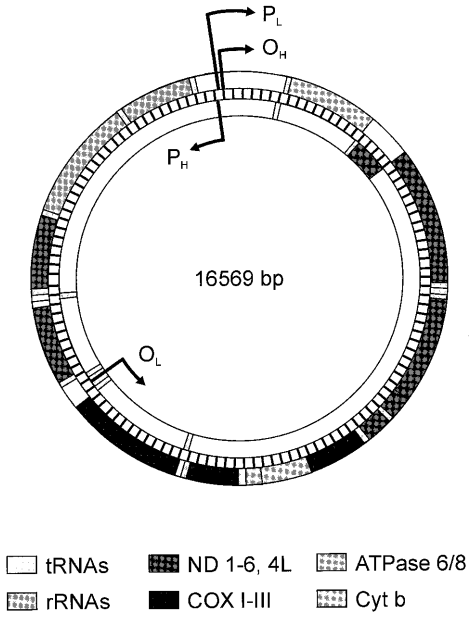


Abb. 1.5.8. Die Genkarte des mitochondrialen Genoms des Menschen. Der äußere Strang wird aufgrund der geringeren Molmasse als Light-Strand, der innere als Heavy-Strand bezeichnet. Die Gene ND 1, ND 2, ND 3, ND 4, ND 4L, ND 5 und ND 6 kodieren für Untereinheiten von *Komplex I* der Atmungskette, Cyt b für Cytochrom b von *Komplex III*, COX I, II und III für die 3 großen Untereinheiten der Cytochrom-c-Oxidase (*Komplex IV*) und ATPase 8/6 für 2 Untereinheiten des F_0-Teils der ATP-Synthase (*Komplex V*). P_L L-Strang-Promotor; P_{H1} und P_{H2} H-Strang-Promotoren; O_L Replikationsursprung des L-Strangs; O_H Replikationsursprung des H-Strangs

Tabelle 1.5.1. Biochemische Klassifizierung mitochondrialer Störungen

Erkrankungsgruppen	Untergruppen
Störungen der oxidativen Phosphorylierung	Atmungskettendefekte Defekte der Energietransduktion Defekte der mitochondrialen Biogenese
Störungen mitochondrialer Dehydrogenasen	Defekte in ETF-abhängigen Acyl-CoA-Dehydrogenasen Aktivitätserniedrigung der Ketosäurendehydrogenasen Erniedrigung anderer Dehydrogenasen
Störungen mitochondrialer Transportprozesse	Defekt des Karnitinsystems Störungen anderer Transportprozesse
Störungen der oxidativen Substratsynthese	Defekt der mitochondrialen Karboxylase Erniedrigung CoA-abhängiger mitochondrialer Enzyme Andere Defekte
Störungen im Hormonstoffwechsel	Steroidhormonabhängige Enzymdefekte Erniedrigungen in anderen hormonabhängigen Enzymen
Andere Defekte	Defekte der Zitrullinsynthese Defekte der mitochondrialen Hämbiosynthese Andere Enzymdefekte

Der Begriff der *Mitochondrialen Enzephalomyopathie* wurde 1977 von Shapira et al. (1977) für eine Gruppe von Erkrankungen mit strukturell oder funktionell abnormen Mitochondrien im Gehirn oder der Muskulatur eingeführt. Dabei stehen Ausfälle aufgrund von Defekten im Nervensystem im Vordergrund. Nachdem Egger et al. (1981) berichteten, daß neben Gehirn und Skelettmuskulatur auch eine Vielzahl weiterer Organe betroffen sein können, wurde die Erweiterung *Mitochondriale Zytopathie* als Überbegriff eingeführt. Neben einer allgemeinen Muskelschwäche beschrieb Egger et al. (1981) zusätzlich progrediente neurologische Dysfunktionen im Extrapyramidalen System, im Vestibularen System sowie der Retina und der Motorneuronen. Zusätzlich können Beeinträchtigungen der Herztätigkeit (Kardiopathie), Hörstörungen, eine Augenmuskelschwäche, progredienter Sehkraftverlust bis hin zur Erblindung sowie Entwicklungsstörungen und epileptische Anfälle mit kognitiven Fehlfunktionen (Demenz), Kleinwuchs und Diabetes mellitus auftreten. Von Bardosi et al. wurde 1987 auch über die Beteiligung von Leber, Herz, Niere, Retina, peripheren Nerven und des Verdauungstrakts bei einem Patienten berichtet.

1.5.2.4.1 Einteilung

Die Klassifizierung *Mitochondrialer Zytopathien* kann nach morphologischen oder klinischen Gesichtspunkten erfolgen. Eine exakte Gruppierung ist aber aufgrund der sehr heterogenen Krankheitsbilder und der unterschiedlichen Kombination von Ursachen nicht möglich. Die biochemische Klassifizierung erlaubt eine kausale Einteilung nach der Ätiologie der Erkrankung. Eine Aufspaltung in mehrere Hauptgruppen wurde vorgeschlagen (DiMauro et al. 1987; Ogier et al. 1988) (Tabelle 1.5.1). Die am besten charakterisierte Gruppe umfaßt dabei die Defekte der oxidativen Phosphorylierung. Zu den wichtigsten Veränderungen zählen hier Defekte der Komplexe I und IV der Atmungskette. Das diese beiden Komplexe an der

Entstehung von Defekten des oxidativen Phosphorylierungssystems entscheidend beteiligt sein können, ist nicht ganz unerwartet, bilden sie doch den Anfangs- und den Endpunkt in der Elektronentransportkette. Insbesondere Komplex IV, der sich aus entwicklungs- und gewebsspezifischen Isoformen zusammensetzt, besitzt als terminales Glied in der Elektronentransportkette eine Schlüsselfunktion. DiMauro et al. (1986) berichteten in diesem Zusammenhang von Patienten, die mit einem schweren Cytochrom-c-Oxidase-Mangel geboren wurden. Abhängig vom Typ der Erkrankung (fatal oder benigne) kann sich der Enzymdefekt reversibel darstellen (DiMauro et al. 1983), so daß sich die enzymatische Aktivität der Cytochrom-c-Oxidase bis zum 2. oder 3. Lebensjahr des Patienten normalisiert. Im Einklang mit einer Beobachtung von Kuhn-Nentwig u. Kadenbach (1985) wurde die Hypothese aufgestellt, daß eine neonatale Isoform der Cytochrom-c-Oxidase den Defekt des Enzyms auslösen könnte (DiMauro et al. 1986, 1987). Nach der Umschaltung der Genexpression auf die adulte Isoform würde dann der Enzymdefekt abklingen und eine Normalisierung der Enzymaktivität eintreten. Als alternative Erklärung wurde vorgeschlagen, daß auch die Beteiligung eines mitochondrialen Gendefekts nicht auszuschließen sei. Während Gendefekte des mitochondrialen Genoms mit biochemischen Defekten der Atmungskette assoziiert werden konnten, wurde bisher noch kein Kerngendefekt der Atmungskettenkomplexe nachgewiesen.

1.5.2.4.2 Mitochondriale Gendefekte: Die häufigsten Krankheiten

Kearns-Sayre Syndrom (KSS)

Das Kearns-Sayre Syndrom ist eine progressiv verlaufende neuromuskuläre Erkrankung, die durch eine Ophthalmoplegie, Herzblock und Retinitis pigmentosa charakterisiert ist. Sie gilt als eine spezielle klinische Variante der chronisch progredienten externen Ophthalmoplegie (CPEO). Die Krankheit bricht in der Regel vor dem 20. Lebensjahr aus und ist bei den einzelnen Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt, verläuft progredient und führt in der Regel zu einem frühen Tod. Als molekulare Ursache werden heterogene Deletionen im mitochondrialen Genom gefunden. In allen Fällen werden heteroplasmatische Populationen von normaler und deletierter DNA nachgewiesen, wobei der Anteil an mutierter DNA in verschiedenen Geweben eines Patienten unterschiedlich groß sein kann. Die auftretenden Deletionen sind häufig von sog. Direct Repeats flankiert. Es handelt sich dabei um kurze DNA-Sequenzen von 13–18 Basen Länge, die den deletierten Bereich umgeben.

Chronisch progrediente externe Ophthalmoplegie (CPEO)

Patienten mit CPEO zeigen als Leitsymptom eine Lähmung der Augenmuskulatur (Ophthalmoplegie). Die Krankheit tritt vorwiegend im Erwachsenenalter auf und verläuft progredient. Als genetische Ursache können entweder Deletionen des mitochondrialen Genoms oder Punktmutationen in tRNA-Genen beobachtet werden.

Pearson-Syndrom (PS)

Das Pearson Syndrom ist eine fatale Erkrankung im Kindesalter, die durch Deletionen der mitochondrialen DNA verursacht wird. Das klinische Erscheinungsbild dieser Erkrankung zeigt eine starke Verminderung der Blutzellen aller Systeme (Panzytopenie) mit makrozytärer Anämie sowie eine exokrine Pankreasinsuffizienz. Einen hohen Anteil an mutierter mtDNA wird im blutbildenden System.

Mitochondriale Enzephalomyopathie, Laktatazidose und Schlaganfall-ähnliche Symptome (MELAS)

Patienten mit MELAS leiden an wiederholt auftretenden Schlaganfällen und an einer Mitochondrialen Myopathie mit *ragged-red fibers*. Die ersten klinischen Symptome manifestieren sich nach normaler Entwicklung im Kindesalter. Das zentrale Nervensystem ist bei MELAS-Patienten am meisten betroffen. Als genetische Ursache dieser matern vererbten Krankheit ist eine Punktmutation im mitochondrialen Genom [$tRNA^{Leu(UUR)}$] ermittelt worden.

Myoklonusepilepsie mit ragged-red fibers (MERRF)

Das MERRF-Syndrom äußert sich, je nach Schwere der Erkrankung, durch Symptome, die von elektrophysiologischen Veränderungen über eine Mitochondriale Myopathie bis hin zur Demenz, Atmungsstörungen sowie Kardiomyopathie reichen. Zusätzlich werden häufig Schwerhörigkeit des Patienten sowie Kleinwuchs beobachtet. Histochemisch sind unregelmäßig geformte, degenerierte Muskelfasern vom Typ I (seltener auch Typ II) mit abnormen Mitochondrienaggregationen charakteristisch, die elektronenmikroskopisch parakristalline Einschlußkörper aufweisen. In der modifizier-

ten Gomori-Trichromfärbung stellen sich die betroffenen Muskelfasern histologisch als ragged-red fibers dar.

Leber-Optikusatrophie (LHON)

Die Leber-hereditäre Optikusatrophie ist eine Erkrankung, die in der Regel innerhalb der 2. Lebensdekade auftritt. Interessanterweise sind männliche Patienten 2fach häufiger betroffen als weibliche. Eine progrediente Verschlechterung der Sehkraft führt oft innerhalb kürzester Zeit (einige Tage bis wenige Wochen) zum vollständigen Visusverlust und damit zur Erblindung des Patienten. Die Leber-Optikusatrophie war die erste Erkrankung, die mit einer mitochondrialen DNA-Veränderung assoziiert werden konnte. In 80% aller Fälle betrifft die Mutation die Position 11.778 des mitochondrialen Genoms.

Neurogene Muskelschwäche, Ataxie und Retinitis pigmentosa (NARP)

Bei dieser zuerst von Holt et al. (1988) beschriebenen Krankheit ist eine Punktmutation im mitochondrialen Genom Auslöser der Erkrankung. Die Patienten zeigen klinisch eine retardierte Entwicklung, Retinitis pigmentosa, proximale neurogene Muskelschwäche und eine sensorische Neuropathie. Eine Punktmutation in einer mitochondrial kodierten Untereinheit der ATP-Synthase wurde als Ursache der Erkrankung beschrieben.

1.5.2.5 Genetik der Stoffwechselerkrankungen

Die Stoffwechselerkrankungen des Menschen lassen sich in spontan auftretende oder vererbte Erkrankungen unterteilen. Interessanterweise werden bei den vererbten Erkrankungen sehr häufig Defekte gefunden, die sich durch einen maternalen Erbgang auszeichnen, so daß eine genetische Veränderung des mitochondrialen Genoms als Auslöser der Erkrankungen diskutiert wurde (s. Tabelle 1.5.2; Novotny, Jr. et al. 1986; Rosing et al. 1985; Wallace, 1986a; Wallace 1987). In der Tat beschrieben Wallace et al. (1988) mit der Leber-Optikusatrophie die erste mit einem mitochondrialen Gendefekt assoziierte Erkrankung. Die beobachtete Veränderung führt zur Substitution eines evolutionär konservierten Arginins im ND-4-Gen der NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase durch Histidin, wodurch die Enzymfunktion von Komplex I beeinträchtigt wird (Tabelle 1.5.2).

Weit häufiger als Mutationen in Proteingenen findet man Basensubstitutionen in mitochondrialen tRNA-Genen nachgewiesen (Tabelle 1.5.3). Die erste Mutation, die mit einer mutierten tRNA der Mitochondrien assoziiert werden konnte, war das MERRF-Syndrom (Shoffner et al. 1990). An Position 8344 des mitochondrialen Genoms führt diese A:G-Transition zu einer Veränderung des TΨC-Loops der tRNA, so daß die mitochondriale Proteinbiosynthese nachhaltig gestört wird. Die erniedrigte Syntheserate der mitochondrial kodierten Proteine führt dann zu einer stark erniedrigten Aktivität des oxidativen Phosphorylierungssystems, so daß weniger ATP synthetisiert werden

Tabelle 1.5.2. Mitochondriale DNA-Veränderungen in Proteingenen, die mit Krankheiten assoziiert wurden (Kogelnik et al. 1996)

Erkrankung	Locus	Position	Nukleotid-austausch	Aminosäure-austausch	Literatur
LHON	ND 1	3460	G:A	A:T	(Howell et al. 1991; Huoponen et al. 1991)
		4216	T:C	Y:H	(Johns u. Berman 1991)
	ND 2	4917	A:G	D:N	(Johns u. Berman 1991)
	ND 4	11778	G:A	R:H	(Wallace et al. 1988)
	ND 5	13708	G:A	A:T	(Johns u. Berman 1991; Johns u. Neufeld 1991)
	ND 6	14484	T:C	M:V	(Brown et al. 1992; Johns et al. 1992; Mackey u. Howell 1992)
	Cytochrom b	15257	G:A	D:N	(Johns u. Neufeld 1991)
		15812	G:A	V:M	(Johns u. Neufeld 1991)
LDYT	ND 6	14459	G:A	A:V	(Jun et al. 1994)
NARP	ATP 6	8993	T:G	L:R	(Holt et al. 1990)
			T:C	L:P	(De Vries Et Al. 1993)

kann. Ein Energiemangelsyndrom der Zelle ist die Folge (Tabelle 1.5.3).

Interessanterweise treten die Veränderungen im mitochondrialen Genom in den seltensten Fällen in Reinform (100%ige Mutation) auf. Durch die hohe Kopienzahl des mitochondrialen Genoms, die als genetische Einheiten in den Mitochondrien innerhalb einer Zelle existieren, können Mischpopulationen von mutierter und normaler mitochondrialer DNA entstehen. Die Mischformen werden als *heteroplasmatische* Populationen bezeichnet. Durch den kontinuierlichen Auf- und Abbau, dem auch Mitochondrien in ausdifferenzierten Zellen und Geweben unterworfen sind, bleibt das Verhältnis von mutierter und intakter DNA nicht konstant. Dieses Phänomen, das in mitotischen Zellen als *mitotische Segregation* bezeichnet wird (Wallace 1986 b), führt zu einer ungleichen Verteilung von mutierten und intakten Mitochondrien in den einzelnen Zellen.

Neben Basensubstitutionen gelten auch mitochondriale DNA-Deletionen als Auslöser neuromuskulärer Erkrankungen. In diesem Zusammenhang berichteten Holt et al. (1988) erstmals von mitochondrialen DNA-Deletionen in Patienten mit *Mitochondrialen Myopathien*). Die Deletionen können dabei wenige 100 Basen (Yuzaki et al. 1989) umfassen oder sich auf bis zu 11 kb erstrecken (Kogelnik et al. 1996). Die am häufigsten beschriebene Deletion, die sog. *common deletion*, umfaßt 4977 Basenpaare (Tabelle 1.5.4). Die Schwere der Erkrankung korreliert dabei nicht mit der Länge der Deletion. Vielmehr spielen der Anteil der mutierten mitochondrialen DNA und deren Verteilung in den Geweben eine entscheidende Rolle bei der Ausbildung der Symptomatik des Patienten.

Von den Deletionen sind in der Regel mehrere Gene betroffen. Der Pathomechanismus, der zu der Entstehung der Enzymdefekte führt, ist nicht vollkommen geklärt. Während bei Basensubstitutionen der Gendefekt einem einzelnen Gen zugeschrieben werden kann, sind bei Deletionen neben Strukturgenen der Atmungskette auch essentielle tRNA-Gene betroffen. Demzufolge kann der genetische Defekt einen Einfluß auf einzelne Untereinheiten der Atmungskette ausüben (Deletion eines Strukturgens) oder die mitochondriale Translation durch den Verlust eines tRNA-Gens blockieren. Welcher der vorgeschlagenen Mechanismen zum Tragen kommt, hängt sehr davon ab, inwiefern innerhalb eines Mitochondriums homoplasmatische oder heteroplasmatische DNA-Populationen vorkommen. Aus biochemischen Messungen leiteten Hammans et al. (1992) ab, daß ein Austausch von tRNAs zur Aufrechterhaltung der Proteinbiosynthese über eine intramitochondriale Komplementierung möglich ist. Hayashi et al. (1991) schränkten ein, daß die Komplementierung offensichtlich mit dem Anteil an deletierter mtDNA verknüpft ist: Unterhalb eines Schwellenwerts von etwa 60% konnten sie eine normale mitochondriale Translation beobachten, während die Überschreitung des Schwellenwerts zu einer starken Erniedrigung der mitochondrialen Biosynthese führte. Im Unterschied zum vorgeschlagenen Komplementierungsmechanismus berichteten Nakase et al. (1990) daß die bei einer Deletion entstehenden Fusionsgene nicht translatiert werden, so daß eine intermitochondriale Komplementierung von tRNAs unrealistisch erscheint und die von Hammans et al. (1992) und Hayashi et al. (1991) beobachteten Phänomene auf eine intramitochondriale Komplementierung von deletierten und intakten Genomen zurückzuführen sind.

Unter der Annahme, daß ein Nukleinsäureaustausch zwischen Mitochondrien unter normalen Bedingungen nicht oder nur selten stattfindet, segregieren Mitochondrien in Organellen mit

Tabelle 1.5.3. Mitochondriale DNA-Veränderungen in tRNA- und rRNA-Genen, die mit Krankheiten assoziiert wurden (Kogelnik et al. 1996)

Erkrankung	Locus	Position	Nukleotidaustausch	Literatur
DEAF	12S rRNA	1555	-G	(Fischel et al. 1993; Hutchin et al. 1993; Prezant et al. 1993)
MELAS	$tRNA^{Leu(UU\ R)}$	3243	-G	(Goto et al. 1990)
		3256	-T	(Moraes et al. 1993)
MMC	$tRNA^{Leu(UUR)}$	3260	-G	(Zeviani et al. 1991)
MM	$tRNA^{Leu(UUR)}$	3302	-G	(Bindoff et al. 1993)
ADPD	$tRNA^{Gln}$	4336	-C	(Wallace 1992)
MERRF	$tRNA^{Lys}$	8344	-G	(Shoffner et al. 1990)
		8356	-C	(Silvestri et al. 1992)
MDM	$tRNA^{Glu}$	14709	-G	(Hanna et al. 1995; Hao et al. 1995)

Tabelle 1.5.4. Mitochondriale DNA-Deletionen, die einzeln oder in Kombination mit Krankheiten assoziiert wurden (Kogelnik et al. 1996)

Locus	Position	Länge der Deletion	Literatur
TFH–ND 2	470–5152	4681	(Johns u. Cornblath 1991)
TFH–ND 2	502–5443	4939	(Hammans et al. 1992)
TM–	547–4443	3895	(Moraes et al. 1991 a)
16S rRNA–ND 2	1836–5447	3610	(Katayama et al. 1991)
16S rRNA–ND 6	3173–14.161	10.987	(Miyabayashi et al. 1991)
ND 1–ND 1	3323–3588	264	(Horton et al. 1996)
TQ–Cytochrom b	4398–14.822	10.422	(Ballinger et al. 1992)
TC–ND 5	5786–13.923	8136	(Degoul et al. 1991 b)
TC–ND 5	5793–12.767	6973	(Rotig et al. 1995 a)
ND 5–TY	5835–12.661	6825	(Mita et al. 1990)
COX I–ND 6	6023–14.424	8400	(Ota et al. 1991)
COX I–ATP 6	6074–9179	3104	(Rotig et al. 1995 a)
COX I–ND 5	6075–13.799	7723	(Mita et al. 1990)
COX I–ND 5	6226–13.456	7279	(Ota et al. 1991)
COX I–ND 5	6238–14.103	7864	(Blok et al. 1995)
COX I–ND 5	6325–13.989	7663	(Larsson et al. 1990)
COX I–ND 5	6329–13.994	7664	(Johns et al. 1989)
COX I–ND 5	6330–13.994	7663	(Mita et al. 1990)
COX I–ND 5	6380–14.096	7715	(Mita et al. 1990)
COX I–ND 5	6465–14.135	7669	(Rotig et al. 1993)
COX I–ND 6	7193–14.596	7402	(Fischel Ghodsian et al. 1992)
COX I–ND 5	7438–13.476	6037	(Hammans et al. 1992)
TS1–TT	7449–15.926	8476	(Degoul et al. 1991 a)
TS1–ND 4	7491–11.004	3512	(Degoul et al. 1991 a; Degoul et al. 1991 b)
TS1–ND 5	7493–12.762	5268	(Ota et al. 1994)
ND 6–TS1	7501–14.428	6926	(Mita et al. 1990)
COX II–Cytochrom b	7635–15.440	7804	(Moraes et al. 1991 b)
COX II–Cytochrom b	7669–15.437	7767	(Degoul et al. 1991 a)
COX II–Cytochrom b	7697–12.364	4666	(Larsson et al. 1992; Oldfors et al. 1992)
COX II–ND 5	7777–13.794	6016	(de Vries et al. 1992)
COX II–Cytochrom b	7808–14.799	6990	(Nakai et al. 1994)
COX II–Cytochrom b	7815–15.381	7565	(Mita et al. 1990)
COX II–ND 5	7829–14.135	6305	(Bet et al. 1994)
COX II–ND 5	7841–13.905	6063	(Yen et al. 1992)
COX II–COX III	7845–9748	1902	(Mita et al. 1990)
COX II–Cytochrom b	7974–15.496	7521	(Mita et al. 1990; Nakase et al. 1990)
COX II–ATT	8032–16.075	8042	(Linnane 1992)
COX II–Cytochrom b	8210–15.339	7128	(Moraes et al. 1992)
COX II–ND 5	8213–13.991	5777	(Hinokio et al. 1995)
TK–ND 5	8278–13.770	5491	(Norby et al. 1994)
TK–Cytochrom b	8304–15.055	6750	(Rotig et al. 1995 a)
ND 5–ATP 8	8426–12.894	4467	(Mita et al. 1990)
ND 5–ATP 8	8468–13.446	4977	(Shoffner et al. 1989)
ND 5–ATP 8	8469–13.447	4977	(Holt et al. 1988)
ATP 8–Cytochrom b	8517–15.421	6903	(Mita et al. 1990)
ATP 6–ND 5	8563–13.758	5196	(Hayashi et al. 1991)
ATP 6–ND 6	8563–14.596	6032	(Degoul et al. 1991 a)
ATP 8–Cytochrom b	8570–13.236	4665	(Lestienne 1989)
ATP 8–Cytochrom b	8573–15.727	7153	(Larsson u. Holme 1992)
ATP 6–Cytochrom b	8580–15.731	7150	(Pang et al. 1994)
ATP 6–TP	8582–15.957	7374	(Morikawa et al. 1993)
ATP 6–Cytochrom b	8623–15.662	7038	(Tanaka et al. 1989)
ATP 6–ND 5	8624–13.886	5261	(Degoul et al. 1991 a)
ATP 6–ND 5	8631–13.513	4881	(Zhang et al. 1995)
ATP 6–TP	8637–16.084	7446	(Remes et al. 1994)
ATP 6–TP	8648–16.085	7436	(Hattori et al. 1991)
ATP 6–ND 5	8707–13.723	5015	(Johns u. Hurko 1989)
ATP 6–Cytochrom b	8823–15.855	7031	(Degoul et al. 1991 a)
ATP 6–Cytochrom b	8828–14.896	6067	(Larsson et al. 1990)
ATP 6–TP	8992–16.072	7079	(Hattori et al. 1991)

Tabelle 1.5.4 (Fortsetzung)

Locus	Position	Länge der Deletion	Literatur
ATP 6–ND 5	9144–13.816	4671	(Ota et al. 1991)
ATP 6–ND 6	9180–14.281	5100	(Degoul et al. 1991 a)
ATP 6–ND 5	9191–12.909	3717	(Tanaka et al. 1989)
COX III–Cytochrom b	9238–15.576	6377	(Superti Furga et al. 1993)
COX III–ND 5	9357–13.865	4507	(Johns et al. 1989)
COX III–ND 5	9515–13.055	3539	(Reynier et al. 1994)
COX III–ND 5	9574–12.972	3397	(Torii et al. 1992)
TG–TT	9995–15.897	5901	(Rotig et al. 1991)
TG–Cytochrom b	10.050–15.076	5025	(Vazquez Acevedo et al. 1995)
ND 6–ND 3	10.058–14.593	4534	(Mita et al. 1990)
ND 3–TT	10.154–15.945	5790	(Mita et al. 1990)
ND 3–ND 6	10.169–14.435	4265	(Degoul et al. 1991 a)
ND 3–ND 5	10.190–13.753	3562	(Rotig et al. 1991)
ND 3–ND 5	10.367–12.829	2461	(Kapsa et al. 1994)
ND 3–Cytochrom b	10.370–15.570	5199	(Mita et al. 1990)
ND 4L–TT	10.587–15.913	5325	(Mita et al. 1990)
ND 4L–ND 5	10.598–13.206	2607	(Rotig et al. 1995 b)
ND 4L–Cytochrom b	10.665–14.856	4190	(Rotig et al. 1991)
ND 4L–Cytochrom b	10.676–14.868	4191	(Rotig et al. 1990)
ND 4L–ND 5	10.744–14.124	3379	(Cormier-Daire et al. 1994)
ND 4–Cytochrom b	10.941–15.362	4420	(Mita et al. 1990)
ND 4–Cytochrom b	10.952–15.837	4884	(Larsson et al. 1990)
ND 4–Cytochrom b	10.961–15.846	4884	(Oldfors et al. 1992)
ND 4–ND 5	11.232–13.980	2747	(Cormier et al. 1990)
ND 4–Cytochrom b	11.368–15.786	4417	(Degoul et al. 1991 a)
ND 4–ND 6	12.102–14.412	2309	(Mita et al. 1990)
ND 4–ND 6	12.103–14.414	2310	(Degoul et al. 1991 a)
ND 4–ND 6	12.113–14.422	2308	(Rotig et al. 1995 a)
TH–Cytochrom b	12.203–15.355	3151	(Sano et al. 1993)

homoplasmatischen mtDNA-Populationen (Wallace 1986 b). Homoplasmatisch mutierte Mitochondrien werden sehr schnell an den essentiellen tRNAs verarmen, so daß eine vollständige Proteinsynthese aller mitochondrial kodierter Untereinheiten nicht mehr möglich ist und die Atmungskettenenzyme nicht erneuert werden können. Eine Depletion an mitochondrial kodierten Untereinheiten ist die Folge. Unterschreitet die Enzymaktivität der oxidativen Phosphorylierung einen Mindestwert, der für die normale Energieversorgung der Zelle notwendig ist, wird ein Energiemangelsyndrom entstehen und die klinische Symptomatik des Patienten induziert.

1.5.2.6 Therapie der Stoffwechselerkrankungen

Die Therapie der *Mitochondrialen Myopathien* besteht bislang hauptsächlich aus symptomatischen Maßnahmen. Für die Behandlung von Patienten, die unter Fehlfunktionen des oxidativen Phosphorylierungssystems leiden, wurde eine Vielzahl stoffwechselaktiver Substanzen getestet (Shoffner et al. 1989). Von der Gabe von Ubichinon (Koenzym Q) und den Vitaminen C und K, Dichlorazetat, aber auch von Karnitin und freien Fettsäuren wurde eine Besserung des Krankheitsverlaufs erhofft (Argov et al. 1986; Eleff et al. 1984; Langsjoen et al. 1985; Ogasahara et al. 1986; Stacpoole et al. 1983). Als bislang einzige medikamentöse Therapie *Mitochondrialer Zytopathien* gilt die Gabe von Koenzym Q, einem Kofaktor der oxidativen Phosphorylierung. Die Zielsetzung dieser Behandlung besteht darin, die verbliebene oxidative Phosphorylierungskapazität der Mitochondrien zu steigern. Bei nur wenigen Patienten wurden mit dieser Therapieform ein Rückgang der erhöhten Laktatwerte im Serum, die Rückbildung des Rechtsschenkelblocks im EKG sowie die Zunahme der Muskelkraft beobachtet. Bei Patienten mit MELAS-Syndrom konnten die Häufigkeit intermittierender Sehkraftverschlechterungen gesenkt und die körperliche Belastungsfähigkeit des Patienten verbessert werden. Eine Heilung, im Sinn einer kausalen Therapie, ist jedoch davon nicht zu erwarten.

Alternative Überlegungen zur Behandlung genetisch bedingter *Mitochondrialer Zytopathien* beziehen auch die Therapie auf genetischer Ebene mit ein (Chrzanowska-Lightowlers et al. 1995). Die

Schlüsseltechnologie für die Umsetzung einer somatischen Gentherapiestrategie zur Behandlung von Erkrankungen des mitochondrialen Genoms ist die Entwicklung eines mitochondrienspezifischen Vektorsystems zur Einschleusung von Nukleinsäuren in die Matrix der Mitochondrien. Erste Anregungen für die Entwicklung eines Vektorsystems für die Einschleusung von Nukleinsäuren in die Mitochondrien fanden sich in den Beobachtungen von Vestweber u. Schatz (1989): Sie zeigten, daß ein Protein, das mit einem kurzen Oligonukleotid verbunden war, über den Weg des natürlichen Proteinimports bis in die Matrix der Mitochondrien vorzudringen vermag. In einem ähnlich aufgebauten Experiment konnten Seibel u. Seibel (1994, 1995a,b) und Seibel et al. (1995) zeigen, daß bereits das Signalpeptid ausreicht, um doppelsträngige DNA-Moleküle bis in die Matrix zu dirigieren. Aufbauend auf diese Beobachtungen lassen sich verschiedene Modelle zur Gentherapie mitochondrialer DNA-Erkrankungen erarbeiten (Brown et al. 1993). Inwiefern diese Modelle bei den hier beschriebenen Erkrankungen verwendet werden können, ist z. Z. nicht vorherzusehen.

Danksagung. Herrn Priv.-Doz. Dr. Ralf Gold, Neurologische Klinik Würzburg, und Dr. Geoffrey Newman, Department of Pathology, University of Wales, College of Medicine, Cardiff, sind wir für die Überlassung von Abbildungen zu großem Dank verpflichtet. Die Arbeiten wurden unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Mu 518/6–3, Se 780/1–1, 780/1–2) und das Sächsische Landesamt für Umwelt und Geologie.

1.5.3 Literatur

Anderson S, Bankier AT, Barrell BG et al. (1981) Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 290:457–465

Argov Z, Bank WJ, Maris J, Eleff S, Kennaway NG, Olson RE, Chance B (1986) Treatment of mitochondrial myopathy due to complex III deficiency with vitamins K3 and C: A 31P-NMR follow-up study. Ann Neurol 19:598–602

Arts WF, Bethlem J, Dingemans KP, Eriksson AW (1978) Investigations on the inheritance of nemaline myopathy. Arch Neurol 35:72–77

Ballinger SW, Shoffner JM, Hedaya EV, Trounce I, Polak MA, Koontz DA, Wallace DC (1992) Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. Nat Genet 1:11–15

Bardosi A, Creutzfeldt W, DiMauro S et al. (1987) Myo-, neuro-, gastrointestinal encephalopathy (MNGIE syndrome) due to partial deficiency of cytochrome-c-oxidase. A new mitochondrial multisystem disorder. Acta Neuropathol (Berl) 74:248–258

Barrell BG, Anderson S, Bankier AT et al. (1980) Different pattern of codon recognition by mammalian mitochondrial tRNAs. Proc Natl Acad Sci USA 77:3164–3166

Barth PG, Wijngaarden GK van, Bethlem J (1975) X-linked myotubular myopathy with fatal neo-natal asphyxia. Neurology 25:531

Bet L, Moggio M, Comi GP et al. (1994) Multiple sclerosis and mitochondrial myopathy: an unusual combination of diseases. J Neurol 241:511–516

Bindoff LA, Howell N, Poulton J et al. (1993) Abnormal RNA processing associated with a novel tRNA mutation in mitochondrial DNA. A potential disease mechanism. J Biol Chem 268:19.559–19.564

Blok RB, Thorburn DR, Thompson GN, Dahl HH (1995) A topoisomerase II cleavage site is associated with a novel mitochondrial DNA deletion. Hum Genet 95:75–81

Brown MD, Voljavec AS, Lott MT, MacDonald I, Wallace DC (1992) Leber's hereditary optic neuropathy: a model for mitochondrial neurodegenerative diseases. FASEB J 6: 2791–2799

Brown MD, Povinelli CM, Hall DH (1993) Distribution and characterization of mutations induced by nitrous acid or hydroxylamine in the intron-containing thymidylate synthase gene of bacteriophage T4. Biochem Genet 31: 507–520

Chomyn A, Hunkapiller MW, Attardi G (1981) Alignment of the amino terminal amino acid sequence of human cytochrome c oxidase subunits I and II with the sequence of their putative mRNAs. Nucleic Acids Res 9:867–877

Chrzanowska-Lightowlers ZM, Lightowlers RN, Turnbull DM (1995) Gene therapy for mitochondrial DNA defects: Is it possible? Gene Ther 2:311–316

Clayton DA (1982) Replication of animal mitochondrial DNA. Cell 28:693–705

Clayton DA (1984) Transcription of the mammalian mitochondrial genome. Annu Rev Biochem 53:573–594

Clayton DA (1991) Replication and transcription of vertebrate mitochondrial DNA. Annu Rev Cell Biol 7:453–478

Conen PE, Murphy EG, Donohue WL (1963) Light and electron microscopic studies of „myogranules" in a child with hypotonia and muscle weakness. Can Med Assoc J 89:983

Cormier V, Rotig A, Quartino AR et al. (1990) Widespread multi-tissue deletions of the mitochondrial genome in the Pearson marrow-pancreas syndrome. J Pediatr 117:599–602

Cormier-Daire V, Bonnefont JP, Rustin P et al. (1994) Mitochondrial DNA rearrangements with onset as chronic diarrhea with villous atrophy. J Pediatr 124:63–70

Dahl N, Hu LJ, Chery M et al. (1995) Myotubular myopathy in a girl with a deletion at Xq27–q28 and unbalanced X inactivation assigns the MTM1 gene to a 600-kb region. Am J Hum Genet 56:1108–1115

Darnfors C, Larsson HE, Oldfors A, Kyllerman M, Gustavson KH, Bjursell G, Wahlstrom J (1990) X-linked myotubular myopathy: a linkage study. Clin Genet 37:335–340

De Angelis MS, Palmucci L, Leone M, Doriguzzi C (1991) Centronuclear myopathy: clinical, morphological and genetic characters. A review of 288 cases. J Neurol Sci 103:2–9

De Gouyon BM, Zhao W, Laporte J, Mandel J-L, Metzenberg A, Herman GE (1997) Characterization of mutations in the recently identified myotubularin gene in 26 patients

with X-linked myotubular myopathy. Hum Mol Genet 6:1499–1504
De Vries DD, Buzing CJ, Ruitenbeek W et al. (1992) Myopathology and a mitochondrial DNA deletion in the Pearson marrow and pancreas syndrome. Neuromuscul Disord 2:185–195
De Vries DD, Van Engelen BG, Gabreels FJ, Ruitenbeek W, Van Oost BA (1993) A second missense mutation in the mitochondrial ATPase 6 gene in Leigh's syndrome. Ann Neurol 34:410–412
Degoul F, Nelson I, Amselem S et al. (1991 a) Different mechanisms inferred from sequences of human mitochondrial DNA deletions in ocular myopathies. Nucleic Acids Res 19:493–496
Degoul F, Nelson I, Lestienne P et al. (1991 b) Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome and ocular myopathies: genetic, biochemical and morphological studies. J Neurol Sci 101:168–177
Denborough MA, Dennett X, Anderson RM (1973) Central-core disease and malignant hyperpyrexia. BMJ 1:272–273
DiMauro S, Nicholson JF, Hays AP, Eastwood AB, Papadimitriou A, Koenigsberger R, DeVivo DC (1983) Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cytochrome c oxidase deficiency. Ann Neurol 14:226–234
DiMauro S, Miranda AF, Sakoda S, Schon EA, Servidei S, Shanske S, Zeviani M (1986) Metabolic myopathies. Am J Med Genet 25:635–651
DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Servidei S, DeVivo DC, Schon EA (1987) Mitochondrial myopathies. J Inherit Metab Dis [Suppl 1] 10:113–128
Donoghue MJ, Sanes JR (1994) All muscles are not created equal. Trends Genet 10:396–401
Egger J, Lake BD, Wilson J (1981) Mitochondrial cytopathy. A multisystem disorder with ragged red fibres on muscle biopsy. Arch Dis Child 56:741–752
Eleff S, Kennaway NG, Buist NR, Darley UV, Capaldi RA, Bank WJ, Chance B (1984) 31P NMR study of improvement in oxidative phosphorylation by vitamins K3 and C in a patient with a defect in electron transport at complex III in skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci USA 81:3529–3533
Eng GD, Epstein BS, Engel WK, McKay DW, McKay R (1978) Malignant hyperthermia and central core disease in a child with congenital dislocating hips. Arch Neurol 35:189–197
Ernster L, Schatz G (1981) Mitochondria: a historical review. J Cell Biol 91:227s–255 s
Fardeau M, Tomé FMS (1994) Congenital myopathies. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds) Myology, vol 2, 2nd edn. McGraw-Hill, New York, pp 1487–1532
Fidzianska A, Warlo I, Goebel HH (1994) Neonatal centronuclear myopathy with N-CAM decorated myotubes. Neuropediatrics 25:158–161
Fischel Ghodsian N, Bohlman MC, Prezant TR, Graham JM Jr, Cederbaum SD, Edwards MJ (1992) Deletion in blood mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. Pediatr Res 31:557–560
Fischel GN, Prezant TR, Bu X, Oztas S (1993) Mitochondrial ribosomal RNA gene mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. Am J Otolaryngol 14:399–403
Frank JP, Harati Y, Butler IJ, Nelson TE, Scott CI (1980) Central core disease and malignant hyperthermia syndrome. Ann Neurol 7:11–17
Fujii J, Otsu K, Zorzato F et al. (1991) Identification of a mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hyperthermia. Science 253:448–451
Gelfand R, Attardi G (1981) Synthesis and turnover of mitochondrial ribonucleic acid in HeLa cells: the mature ribosomal and messenger ribonucleic acid species are metabolically unstable. Mol Cell Biol 1:497–511
Gillard EF, Otsu K, Fujii J et al. (1991) A substitution of cysteine for arginine 614 in the ryanodine receptor is potentially causative of human malignant hyperthermia. Genomics 11:751–755
Goto Y, Nonaka I, Horai S (1990) A mutation in the tRNA(Leu)(UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. Nature 348:651–653
Greenfield JG, Cornman T, Shy GM (1958) The prognostic value of the muscle biopsy in the „floppy infant". Brain 81:461
Gyllensten U, Wharton D, Josefsson A, Wilson AC (1991) Paternal inheritance of mitochondrial DNA in mice. Nature 352:255–257
Haan EA, Freemantle CJ, McCure JA, Friend KL, Mulley JC (1990) Assignment of the gene for central core disease to chromosome 19. Hum Genet 86:187–190
Halsall PJ, Bridges LR, Ellis FR, Hopkins PM (1996) Should patients with central core disease be screened for malignant hyperthermia? J Neurol Neurosurg Psychiatry 61: 119–121
Hammans SR, Sweeney MG, Holt IJ et al. (1992) Evidence for intramitochondrial complementation between deleted and normal mitochondrial DNA in some patients with mitochondrial myopathy. J Neurol Sci 107:87–92
Hanna MG, Nelson I, Sweeney MG, Cooper JM, Watkins PJ, Morgan-Hughes JA, Harding AE (1995) Congenital encephalomyopathy and adult-onset myopathy and diabetes mellitus: different phenotypic associations of a new heteroplasmic mtDNA tRNA glutamic acid mutation. Am J Hum Genet 56:1026–1033
Hao H, Bonilla E, Manfredi G, DiMauro S, Moraes CT (1995) Segregation patterns of a novel mutation in the mitochondrial tRNA glutamic acid gene associated with myopathy and diabetes mellitus. Am J Hum Genet 56: 1017–1025
Harriman DG, Ellis FR (1973) Central-core disease and malignant hyperpyrexia. BMJ 1:545–546
Hattori K, Tanaka M, Sugiyama S et al. (1991) Age-dependent increase in deleted mitochondrial DNA in the human heart: possible contributory factor to presbycardia. Am Heart J 121:1735–1742
Hayashi J, Ohta S, Kikuchi A, Takemitsu M, Goto Y, Nonaka I (1991) Introduction of disease-related mitochondrial DNA deletions into HeLa cells lacking mitochondrial DNA results in mitochondrial dysfunction. Proc Natl Acad Sci USA 88:10.614–10.618
Hinokio Y, Suzuki S, Komatu K et al. (1995) A new mitochondrial DNA deletion associated with diabetic amyotrophy, diabetic myoatrophy and diabetic fatty liver. Muscle Nerve 3: S142–S149
Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA (1988) Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 331:717–719
Holt IJ, Harding AE, Petty RK, Morgan-Hughes JA (1990) A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. Am J Hum Genet 46:428–433
Hopkins IJ, Lindsey JR, Ford FR (1966) Nemaline myopathy. A long-term clinicopathologic study of affected mother and daughter. Brain 89:299–310
Horton TM, Petros JA, Heddi A et al. (1996) Novel mitochondrial DNA deletion found in a renal cell carcinoma. Genes Chromosomes Cancer 15:95–101

Howell N, Bindoff LA, McCullough DA et al. (1991) Leber hereditary optic neuropathy: identification of the same mitochondrial ND1 mutation in six pedigrees. Am J Hum Genet 49:939–950

Hu LJ, Laporte J, Kress W et al. (1996) Deletions in Xq28 in two boys with myotubular myopathy and abnormal genital development define a new contiguous gene syndrome in a 430 kb region. Hum Mol Genet 5:139–143

Huoponen K, Vilkki J, Aula P, Nikoskelainen EK, Savontaus ML (1991) A new mtDNA mutation associated with Leber hereditary optic neuroretinopathy. Am J Hum Genet 48:1147–1153

Hutchin T, Haworth I, Higashi K et al. (1993) A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. Nucleic Acids Res 21:4174–4179

Hutchison CA, Newbold JE, Potter SS, Edgell MH (1974) Maternal inheritance of mammalian mitochondrial DNA. Nature 251:536–538

Islander G, Henriksson KG, Ranklev-Twetman E (1995) Malignant hyperthermia susceptibility without central core disease (CCD) in a family where CCD is diagnosed. Neuromuscul Disord 5:125–127

Jockusch BM, Veldman H, Griffiths GW, Van Oost BA, Jennekens FG (1980). Immunofluorescence microscopy of a myopathy. Alpha-actinin is a major constituent of nemaline rods. Exp Cell Res 127:409–420

Johns DR, Berman J (1991) Alternative, simultaneous complex I mitochondrial DNA mutations in Leber's hereditary optic neuropathy. Biochem Biophys Res Commun 174:1324–1330

Johns DR, Cornblath DR (1991) Molecular insight into the asymmetric distribution of pathogenetic human mitochondrial DNA deletions. Biochem Biophys Res Commun 174:244–250

Johns DR, Hurko O (1989) Preferential amplification and molecular characterization of junction sequences of a pathogenetic deletion in human mitochondrial DNA. Genomics 5:623–628

Johns DR, Neufeld MJ (1991) Cytochrome b mutations in Leber hereditary optic neuropathy. Biochem Biophys Res Commun 181:1358–1364

Johns DR, Rutledge SL, Stine OC, Hurko O (1989) Directly repeated sequences associated with pathogenic mitochondrial DNA deletions. Proc Natl Acad Sci USA 86:8059–8062

Johns DR, Neufeld MJ, Park RD (1992) An ND-6 mitochondrial DNA mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. Biochem Biophys Res Commun 187: 1551–1557

Jun AS, Brown MD, Wallace DC (1994) A mitochondrial DNA mutation at nucleotide pair 14.459 of the NADH dehydrogenase subunit 6 gene associated with maternally inherited Leber hereditary optic neuropathy and dystonia. Proc Natl Acad Sci USA 91:6206–6210

Kapsa R, Thompson GN, Thorburn DR, Dahl HH, Marzuki S, Byrne E, Blok RB (1994) A novel mtDNA deletion in an infant with Pearson syndrome. J Inherit Metab Dis 17:521–526

Katayama M, Tanaka M, Yamamoto H, Ohbayashi T, Nimura Y, Ozawa T (1991) Deleted mitochondrial DNA in the skeletal muscle of aged individuals. Biochem Int 25:47–56

Kausch K, Lehmann-Horn F, Janka M, Wieringa B, Grimm T, Müller CR (1990) Evidence for linkage of the central core disease locus to the proximal long arm of human chromosome 19q. J Neurol Sci 98:549

Kausch K, Lehmann-Horn F, Janka M, Wieringa B, Grimm T, Müller CR (1991) Evidence for linkage of the central core disease locus to the proximal long arm of human chromosome 19. Genomics 10:765–769

Keating KE, Quane KA, Manning BM et al. (1994) Detection of a novel RYR1 mutation in four malignant hyperthermia pedigrees. Hum Mol Genet 3:1855–1858

Keating KE, Giblin L, Lynch PJ, Quane KA, Lehane M, Heffron JJ, McCarthy TV (1997) Detection of a novel mutation in the ryanodine receptor gene in an Irish malignant hyperthermia pedigree: correlation of the IVCT response with the affected and unaffected haplotypes. J Med Genet 34:291–296

Koch MC, Steinmeyer K, Lorenz C et al. (1992) The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia. Science 257:797–800

Kogelnik AM, Lott MT, Brown MD, Navathe SB, Wallace DC (1996) MITOMAP: a human mitochondrial genome database. Nucleic Acids Res 24:177–179

Krivosic-Horber R, Krivosic I (1989) Central core disease associated with malignant hyperthermia sensitivity. Presse Med 18:828–831

Kuhn-Nentwig L, Kadenbach B (1985) Isolation and properties of cytochrome c oxidase from rat liver and quantification of immunological differences between isozymes from various rat tissues with subunit-specific antisera. Eur J Biochem 149:147–158

Laing NG, Majda BT, Akkari PA et al. (1992) Assignment of a gene (NEMI) for autosomal dominant nemaline myopathy to chromosome 1. Am J Hum Genet 50:576–583

Laing NG, Wilton SD, Akkari PA et al. (1995) A mutation in the alpha tropomyosin gene TPM3 associated with autosomal dominant nemaline myopathy. Nat Genet 9:75–79

Langsjoen PH, Vadhanavikit S, Folkers K (1985) Effective treatment with coenzyme Q10 of patients with chronic myocardial disease. Drugs Exp Clin Res 11:577–579

Laporte J, Hu LJ, Kretz C et al. (1996) A gene mutated in X-linked myotubular myopathy defines a new putative tyrosine phosphatase family conserved in yeast. Nat Genet 13:175–182

Laporte J, Guiraud-Chaumeil C, Vincent M-C et al. (1997) Mutations in the MTM1 gene implicated in X-linked myotubular myopathy. Hum Mol Genet 6:1505–1511

Larsson NG, Holme E (1992) Multiple short direct repeats associated with single mtDNA deletions. Biochim Biophys Acta 1139:311–314

Larsson NG, Holme E, Kristiansson B, Oldfors A, Tulinius M (1990) Progressive increase of the mutated mitochondrial DNA fraction in Kearns-Sayre syndrome. Pediatr Res 28:131–136

Larsson NG, Eiken HG, Boman H, Holme E, Oldfors A, Tulinius MH (1992) Lack of transmission of deleted mtDNA from a woman with Kearns-Sayre syndrome to her child. Am J Hum Genet 50:360–363

Lehesjoki AE, Sankila EM, Miao J, Somer M, Salonen R, Rapola J, De la Chapelle A (1990) X linked neonatal myotubular myopathy: one recombination detected with four polymorphic DNA markers from Xq28. J Med Genet 27:288–291

Lestienne P (1989) Mitochondrial and nuclear DNA complementation in the respiratory chain function and defects. Biochimie 71:1115–1123

Liechti-Gallati S, Müller B, Grimm T et al. (1991) X-linked centronuclear myopathy: mapping the gene to Xq28. Neuromuscul Disord 1:239–245

Linnane AW (1992) Mitochondria and aging: the universality of bioenergetic disease [editorial]. Aging (Milano) 4:267–271

Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B (1962) A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with a defect in the maintenance of the mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical and morphological study. J Clin Invest 41:1776–1804

Lynch PJ, Krivosic-Horber R, Reyford H et al. (1997) Identification of heterozygous and homozygous individuals with the novel RYR1 mutation Cys35Arg in a large kindred. Anesthesiology 86:620–626

Mackey D, Howell N (1992) A variant of Leber hereditary optic neuropathy characterized by recovery of vision and by an unusual mitochondrial genetic etiology. Am J Hum Genet 51:1218–1228

MacLennan DH, Duff C, Zorzato F et al. (1990) Ryanodine receptor gene is a candidate for predisposition to malignant hyperthermia. Nature 343:559–561

MacLeod JG, Baker WC, Lethlean AK, Shorey CD (1972) Centronuclear myopathy with autosomal dominant inheritance. J Neurol Sci 15:375

Mair WGP, Tomé FMS (1972) Atlas of the ultrastructure of diseased human muscle. Churchill-Livingstone, Edinburgh London New York

McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ et al. (1990) Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12–13.2. Nature 343:562–564

Mita S, Rizzuto R, Moraes CT et al. (1990) Recombination via flanking direct repeats is a major cause of large-scale deletions of human mitochondrial DNA. Nucleic Acids Res 18:561–567

Mitchell P (1966) Chemiosmotic coupling in oxidative and photosynthetic phosphorylation. Biol Rev Camb Philos Soc 41:445–502

Miyabayashi S, Hanamizu H, Endo H, Tada K, Horai S (1991) A new type of mitochondrial DNA deletion in patients with encephalomyopathy. J Inherit Metab Dis 14:805–812

Moraes CT, Andreetta F, Bonilla E, Shanske S, DiMauro S, Schon EA (1991 a) Replication-competent human mitochondrial DNA lacking the heavy-strand promoter region. Mol Cell Biol 11:1631–1637

Moraes CT, Zeviani M, Schon EA, Hickman RO, Vlcek BW, DiMauro S (1991 b) Mitochondrial DNA deletion in a girl with manifestations of Kearns-Sayre and Lowe syndromes: an example of phenotypic mimicry? Am J Med Genet 41:301–305

Moraes CT, Ricci E, Petruzzella V, Shanske S, DiMauro S, Schon EA, Bonilla E (1992) Molecular analysis of the muscle pathology associated with mitochondrial DNA deletions. Nat Genet 1:359–367

Moraes CT, Ciacci F, Bonilla E et al. (1993) Two novel pathogenic mitochondrial DNA mutations affecting organelle number and protein synthesis. Is the tRNA(Leu(UUR)) gene an etiologic hot spot? J Clin Invest 92:2906–2915

Morikawa Y, Matsuura N, Kakudo K, Higuchi R, Koike M, Kobayashi Y (1993) Pearson's marrow/pancreas syndrome: a histological and genetic study. Virchows Arch 423:227–231

Nakai A, Goto Y, Fujisawa K et al. (1994) Diffuse leukodystrophy with a large-scale mitochondrial DNA deletion. Lancet 343:1397–1398

Nakase H, Moraes CT, Rizzuto R, Lombes A, DiMauro S, Schon EA (1990) Transcription and translation of deleted mitochondrial genomes in Kearns-Sayre syndrome: implications for pathogenesis. Am J Hum Genet 46:418–427

Norby S, Lestienne P, Nelson I, Nielsen IM, Schmalbruch H, Sjo O, Warburg M (1994) Juvenile Kearns-Sayre syndrome initially misdiagnosed as a psychosomatic disorder. J Med Genet 31:45–50

Novotny EJ Jr, Singh G, Wallace DC, Dorfman LJ, Louis A, Sogg RL, Steinman L (1986) Leber's disease and dystonia: a mitochondrial disease. Neurology 36:1053–1060

Ogasahara S, Nishikawa Y, Yorifuji S et al. (1986) Treatment of Kearns-Sayre syndrome with coenzyme Q10. Neurology 36:45–53

Ogier H, Lombes A, Scholte HR et al. (1988) De Toni-Fanconi-Debre syndrome with Leigh syndrome revealing severe muscle cytochrome c oxidase deficiency. J Pediatr 112:734–739

Ojala D, Montoya J, Attardi G (1981) tRNA punctuation model of RNA processing in human mitochondria. Nature 290:470–474

Oldfors A, Larsson NG, Holme E, Tulinius M, Kadenbach B, Droste M (1992) Mitochondrial DNA deletions and cytochrome c oxidase deficiency in muscle fibres. J Neurol Sci 110:169–177

OMIM. Online mendelian inheritance in man. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/

Ota Y, Tanaka M, Sato W et al. (1991) Detection of platelet mitochondrial DNA deletions in Kearns-Sayre syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:2667–2675

Ota Y, Miyake Y, Awaya S, Kumagai T, Tanaka M, Ozawa T (1994) Early retinal involvement in mitochondrial myopathy with mitochondrial DNA deletion. Retina 14:270–276

Otsu K, Nishida K, Kimura Y, Kuzuya T, Hori M, Kamada T, Tada M (1994) The point mutation Arg615–>Cys in the Ca^{2+} release channel of skeletal sarcoplasmic reticulum is responsible for hypersensitivity to caffeine and halothane in malignant hyperthermia. J Biol Chem 269:9413–9415

Pang CY, Lee HC, Yang JH, Wei YH (1994) Human skin mitochondrial DNA deletions associated with light exposure. Arch Biochem Biophys 312:534–538

Pelin K, Ridanpaa M, Donner K et al. (1997) Refined localisation of the genes for nebulin and titin on chromosome 2q allows the assignment of nebulin as a candidate gene for autosomal recessive nemaline myopathy. Eur J Hum Genet 5:229–234

Phillips MS, Khanna VK, De Leon S, Frodis W, Britt BA, MacLennan DH (1994) The substitution of Arg for Gly2433 in the human skeletal muscle ryanodine receptor is associated with malignant hyperthermia. Hum Mol Genet 3:2181–2186

Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC et al. (1993) Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. Nat Genet 4:289–294

Quane KA, Healy JM, Keating KE et al. (1993) Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia. Nat Genet 5:51–55

Quane KA, Keating KE, Healy JM et al. (1994 a) Mutation screening of the RYR1 gene in malignant hyperthermia: detection of a novel Tyr to Ser mutation in a pedigree with associated central cores. Genomics 23:236–239

Quane KA, Keating KE, Manning BM et al. (1994 b) Detection of a novel common mutation in the ryanodine receptor gene in malignant hyperthermia: implications for diagnosis and heterogeneity studies. Hum Mol Genet 3:471–476

Reinach FC (1995) Nemaline myopathy mechanism. Nat Genet 10:8
Remes AM, Hassinen IE, Ikaheimo MJ, Herva R, Hirvonen J, Peuhkurinen KJ (1994) Mitochondrial DNA deletions in dilated cardiomyopathy: a clinical study employing endomyocardial sampling. J Am Coll Cardiol 23:935–942
Resnick JS, Engle WK (1967) Target fibers: structural and cytochemical characteristics and their relationship to neuro-muscular disease and fiber type. In: Smith E, Wiley G (eds) Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders. Excerpta Medica ICS, Amsterdam, pp 147–255
Reynier P, Pellissier JF, Harle JR, Malthiery Y (1994) Multiple deletions of the mitochondrial DNA in polymyalgia rheumatica. Biochem Biophys Res Commun 205:375–380
Richter M, Schleithoff L, Deufel T, Lehmann-Horn F, Herrmann-Frank A (1997) Functional characterization of a distinct ryanodine receptor mutation in human malignant hyperthermia-susceptible muscle. J Biol Chem 272: 5256–5260
Romero NB, Nivoche Y, Lunardi J, Bruneau B, Cheval MA, Hillaire D, Fardeau M (1993) Malignant hyperthermia and central core disease: analysis of two families with heterogeneous clinical expression. Neuromuscul Disord 3:547–551
Rosing HS, Hopkins LC, Wallace DC, Epstein CM, Weidenheim K (1985) Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. Ann Neurol 17:228–237
Rotig A, Cormier V, Blanche S et al. (1990) Pearson's marrow-pancreas syndrome. A multisystem mitochondrial disorder in infancy. J Clin Invest 86:1601–1608
Rotig A, Cormier V, Koll F et al. (1991) Site-specific deletions of the mitochondrial genome in the Pearson marrow-pancreas syndrome. Genomics 10:502–504
Rotig A, Cormier V, Chatelain P, Francois R, Saudubray JM, Rustin P, Munnich A (1993) Deletion of mitochondrial DNA in a case of early-onset diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD, Wolfram syndrome). J Inherit Metab Dis 16:527–530
Rotig A, Bourgeron T, Chretien D, Rustin P, Munnich A (1995 a) Spectrum of mitochondrial DNA rearrangements in the Pearson marrow-pancreas syndrome. Hum Mol Genet 4:1327–1330
Rotig A, Goutieres F, Niaudet P et al. (1995 b) Deletion of mitochondrial DNA in patient with chronic tubulointerstitial nephritis. J Pediatr 126:597–601
Sano T, Ban K, Ichiki T, Kobayashi M, Tanaka M, Ohno K, Ozawa T (1993) Molecular and genetic analyses of two patients with Pearson's marrow-pancreas syndrome. Pediatr Res 34:105–110
Sarnat HB (1990) Myotubular myopathy: arrest of morphogenesis of myofibres associated with persistence of fetal vimentin and desmin. Four cases compared with fetal and neonatal muscle. Can J Neurol Sci 17:109–123
Sawchak JA, Sher JH, Norman MG, Kula RW, Shafiq SA (1991) Centronuclear myopathy heterogeneity: distinction of clinical types by myosin isoform patterns. Neurology 41:135–140
Schochet SS Jr, Zellweger H, Ionasescu V, McCormick WF (1972) Centronuclear myopathy: disease entity or syndrome: light and electron microscopic study of two cases and review of the literature. J Neurol Sci 16:215
Seibel P, Seibel A (1994) Chimäres Peptid-Nukleinsäure-Fragment, Verfahren zu seiner Herstellung und Verfahren zur zielgerichteten Nukleinsäureeinbringung in Zellorganellen und Zellen. Deutsches Patent P 44 21 079
Seibel P, Seibel A (1995 a) Chimäres Peptid-Nukleinsäure-Fragment, Verfahren zu seiner Herstellung, sowie seine Verwendung zur zielgerichteten Nukleinsäureeinbringung in Zellorganellen und Zellen. Int Patent PCT DE 95/00.775
Seibel P, Seibel A (1995 b) Replikatives und transkriptionsaktives Peptid-Nukleinsäureplasmid sowie seine Verwendung zur Einbringung in Zellen und Zellorganellen. Deutsches Patent P 19 52 0815
Seibel P, Trappe J, Villani G, Klopstock T, Papa S, Reichmann H (1995) Transfection of mitochondria: strategy towards a gene therapy of mitochondrial DNA diseases. Nucleic Acids Res 23:10–17
Shapira Y, Harel S, Russell A (1977) Mitochondrial encephalomyopathies: a group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. Isr J Med Sci 13:161–164
Sher JH, Rimalovski AB, Athanassiades TJ, Aronson SM (1967). Familial myotubular myopathy: a clinical, pathological, histochemical and ultrastrucural study. J Neuropathol Exp Neurol 26:132
Shmookler RR, Goldstein S (1983) Mitochondrial DNA in mortal and immortal human cells. Genome number, integrity, and methylation. J Biol Chem 258:9078–9085
Shoffner JM, Lott MT, Voljavec AS, Soueidan SA, Costigan DA, Wallace DC (1989) Spontaneous Kearns-Sayre/chronic external ophthalmoplegia plus syndrome associated with a mitochondrial DNA deletion: a slip-replication model and metabolic therapy. Proc Natl Acad Sci USA 86:7952–7956
Shoffner JM, Lott MT, Lezza AM, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC (1990) Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA(Lys) mutation. Cell 61:931–937
Shuaib A, Paasuke RT, Brownell KW (1987) Central core disease. Clinical features in 13 patients. Medicine (Baltimore) 66:389–396
Shy GM, Magee KR (1956) A new congenital non-progressive myopathy. Brain 79:160
Shy GM, Engel WK, Somers JE, Wanko T (1963) Nemaline myopathy: a new congenital myopathy. Brain 86:793
Silvestri G, Moraes CT, Shanske S, Oh SJ, DiMauro S (1992) A new mtDNA mutation in the tRNA(Lys) gene associated with myoclonic epilepsy and ragged-red fibers (MERRF). Am J Hum Genet 51:1213–1217
Spiro AJ, Kennedy C (1965) Hereditary occurrence of nemaline myopathy. Arch Neurol 13:155
Spiro AJ, Shy GM, Gonatas NK (1966) Myotubular myopathy. Persistence of fetal muscle in an adolescent boy. Arch Neurol 14:1–14
Stacpoole PW, Harman EM, Curry SH, Baumgartner TG, Misbin RI (1983) Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate. N Engl J Med 309:390–396
Starr J, Lamont M, Iselius L, Harvey J, Heckmatt J (1990) A linkage study of a large pedigree with X linked centronuclear myopathy. J Med Genet 27:281–283
Sugita H, Masaki T, Ebashi S, Pearson CM (1974) Staining of the nemaline rod by fluorescent antibody against 10 S-actinin. Proc Jpn Acad 50:237
Superti Furga A, Schoenle E, Tuchschmid P et al. (1993) Pearson bone marrow-pancreas syndrome with insulin-dependent diabetes, progressive renal tubulopathy, organic aciduria and elevated fetal haemoglobin caused by deletion and duplication of mitochondrial DNA. Eur J Pediatr 152:44–50
Tanaka M, Sato W, Ohno K, Yamamoto T, Ozawa T (1989) Direct sequencing of deleted mitochondrial DNA in myo-

pathic patients. Biochem Biophys Res Commun 164:156–163
Thierfelder L, Watkins H, MacRae C et al. (1997) Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. Cell 77:701–712
Thomas NS, Williams H, Cole G et al. (1990) X-linked neonatal centronuclear/myotubular myopathy: evidence for linkage to Xq28 DNA marker loci. J Med Genet 27:284–287
Tong J, Oyamada H, Demaurex N, Grinstein S, McCarthy TV, MacLennan DH (1997) Caffeine and halothane sensitivity of intracellular Ca^{2+} release is altered by 15 calcium release channel (ryanodine receptor) mutations associated with malignant hyperthermia and/or central core disease. J Biol Chem 272:26.332–26.339
Torii K, Sugiyama S, Tanaka M et al. (1992) Aging-associated deletions of human diaphragmatic mitochondrial DNA. Am J Respir Cell Mol Biol 6:543–549
Treves S, Larini F, Menegazzi P et al. (1994) Alteration of intracellular Ca^{2+} transients in COS-7 cells transfected with the cDNA encoding skeletal-muscle ryanodine receptor carrying a mutation associated with malignant hyperthermia. Biochem J 301:661–665
Van Wijngaarden GK, Fleury P, Bethlem J, Mejer AEFH (1969) Familial „myotubular" myopathy. Neurology 19:901
Vazquez Acevedo M, Coria R, Gonzalez Astiazaran A, Medina Crespo V, Ridaura Sanz C, Gonzalez Halphen D (1995) Characterization of a 5025 base pair mitochondrial DNA deletion in Kearns-Sayre syndrome. Biochim Biophys Acta 1271:363–368
Vestweber D, Schatz G (1989) DNA-protein conjugates can enter mitochondria via the protein import pathway. Nature 338:170–172
Wallace DC (1986 a) Mitochondrial genes and disease. Hosp Pract (Off Ed) 21:77–87, 90
Wallace DC (1986 b) Mitotic segregation of mitochondrial DNAs in human cell hybrids and expression of chloramphenicol resistance. Somat Cell Mol Genet 12:41–49
Wallace DC (1987) Maternal genes: mitochondrial diseases. Birth Defects 23:137–190
Wallace DC (1992) Diseases of the mitochondrial DNA. Annu Rev Biochem 61:1175–1212
Wallace DC, Ye JH, Neckelmann SN, Singh G, Webster KA, Greenberg BD (1987) Sequence analysis of cDNAs for the human and bovine ATP synthase beta subunit: mitochondrial DNA genes sustain seventeen times more mutations. Curr Genet 12:81–90
Wallace DC, Singh G, Lott MT et al. (1988) Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science 242:1427–1430
Wallgren-Pettersson C (1997) 45th ENMC workshop: myotubular myopathy. 13–15th September 1996, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 7:268–271
Wallgren-Pettersson C, Kaariainen H, Rapola J, Salmi T, Jaaskelainen J, Donner M (1990) Genetics of congenital nemaline myopathy: a study of 10 families. J Med Genet 27:480–487
Wallgren-Pettersson C, Clarke A, Samson F et al. (1995 a) The myotubular myopathies: differential diagnosis of the X linked recessive, autosomal dominant, and autosomal recessive forms and present state of DNA studies. J Med Genet 32:673–679
Wallgren-Pettersson C, Avela K, Marchand S et al. (1995 b) A gene for autosomal recessive nemaline myopathy assigned to chromosome 2q by linkage analysis. Neuromuscul Disord 5:441–443
Yen TC, Pang CY, Hsieh RH, Su CH, King KL, Wei YH (1992) Age-dependent 6 kb deletion in human liver mitochondrial DNA. Biochem Int 26:457–468
Yuzaki M, Ohkoshi N, Kanazawa I, Kagawa Y, Ohta S (1989) Multiple deletions in mitochondrial DNA at direct repeats of non-D-loop regions in cases of familial mitochondrial myopathy. Biochem Biophys Res Commun 164: 1352–1357
Zeviani M, Gellera C, Antozzi C et al. (1991) Maternally inherited myopathy and cardiomyopathy: association with mutation in mitochondrial DNA tRNA(Leu)(UUR). Lancet 338:143–147
Zhang C, Baumer A, Mackay IR, Linnane AW, Nagley P (1995) Unusual pattern of mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of an adult human with chronic fatigue syndrome. Hum Mol Genet 4:751–754
Zhang Y, Chen HS, Khanna VK et al. (1993) A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease. Nat Genet 5:46–50

http://www.springer.com/978-3-540-65529-9

Monogen bedingte Erbkrankheiten 1
Ganten, D.; Ruckpaul, K. (Hrsg.)
2000, XXI, 583 S. 169 Abb., 19 Abb. in Farbe.,
Hardcover
ISBN: 978-3-540-65529-9