Aus dem Institut für Medizinische Cytobiologie
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

DER MORBUS LEIGH
(subakute nekrotisierende Enzephalomyelopathie)
Klinik, Ätiologie und Pathohistologie
2 Fallstudien von Morbus Leigh
Elektronenmikroskopische Untersuchung anhand von Biopsiematerial

I N A U G U R A L - D I S S E R T A T I O N
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Rembert Bernhard Heinrich Mammes
aus Neuenkirchen (Steinfurt)

1987

Dekan: Prof. Dr. E. Macher

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Themann
2. Berichterstatter:

Tag der Promotion: 7. Dezember 1987

Aus dem Institut für Cytologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Referent: Prof. Dr. H. Themann
Korreferent:

Zusammenfassung

Mammes, Rembert Bernhard Heinrich

DER MORBUS LEIGH, KLINIK, ÄTIOLOGIE UND PATHOHISTOLOGIE, ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNG ANHAND VON BIOPSIEMATERIAL

Der literarische Teil der Arbeit befaßt sich, neben einem Überblick über die Erscheinungsformen, mit einer Gesamtdarstellung des M. Leigh. Es werden hier besonders ätiologische Hypothesen gegenübergestellt, und differentialdiagnostische Möglichkeiten herausgearbeitet.

Dann wurde die Stellung des M. Leigh innerhalb metabolischer Myopathien sowie die charakteristischen Merkmale im cytomorphologischen Bild ausgeleuchtet, und eine Abgrenzung soweit möglich vorgenommen.

Im praktischen Teil wurden Muskelbiopsien von zwei klinisch hochverdächtig an M. Leigh erkrankten Patienten elektronmikroskopisch durchgemustert und befundet. Die hierbei gefundenen, cytopathologischen Alterationen beider Fälle wurden mit den in der Literatur gefundenen und miteinander verglichen.

Die gefundenen, pathologischen Erscheinungen decken sich überwiegend mit den in der Literatur beschriebenen. Eine, wenn auch nicht spezifische, so doch hinweisgebende Einengung der Diagnose auf den M. Leigh durch die cytomorphologische Beurteilung ist bei weiter zunehmender Fallzahl mehr und mehr möglich. Jedoch wird die eindeutige Diagnose, ähnlich einigen anderen Erkrankungen, nur durch die Kombination mehrerer Haupt- und Nebenkriterien möglich sein.

I N H A L T

1. EINLEITUNG 1

2. MORBUS LEIGH 4
2.1. Allgemeine Angaben über den Morbus Leigh . 4
2.1.1. Einteilung 4
2.1.2. Neuropathologie 6
2.1.3. Ätiologie und Pathogenese 8
2.1.4. Methoden zur Differential-diagnostischen Abklärung 24
2.2. Formen des Morbus Leigh 30
2.2.1. Infantile Form 30
2.2.1.1. Klinische und laborchemische Befunde . 30
2.2.1.2. Erscheinungsbild bei der Computer-tomographie des Schädels und Gehirns . 38
2.2.1.3. Morphologie der Skelettmuskulatur- und Leberbiopsie 39
2.2.2. Juvenile und adulte Formen 40
2.2.2.1. Klinische und laborchemische Befunde . 40
2.2.2.2. Computertomographie (CT) 48
2.2.2.3. Morphologie der Skelettmuskulatur . . . 49
2.2.3. Atypische Formen 50

3. MITOCHONDRIALE MYOPATHIEN 54
3.1. Systematik 50
3.2. Pathomorphologie der Mitochondrien 61

4. FALLSCHILDERUNGEN 64
4.1. Klinik, Labor und Computertomographie-Befunde 64
I. Fall 64
II. Fall 69
4.2. Methoden 71
4.3. Bildmaterial und Befunde 73

5. DISKUSSION 93
6. LITERATUR 98
7. ANHANG 111
8. LEBENSLAUF 112

1. EINLEITUNG

Das pädiatrisch-neurologische Krankheitsbild des Morbus Leigh, synonym mit subakuter nekrotisierender Enzephalomyelopathie (SNE), wurde 1951 erstmals von D. Leigh bei einem 7 Monate alten männlichen Säugling beschrieben. Seit dieser Zeit ist weltweit von über 200 Fällen berichtet worden, wobei allerdings bezüglich Ätiologie, Diagnostik und Therapie nach wie vor große Unklarheit besteht. Die Sicherung der klinischen Diagnose ist bislang nur postmortal durch die typische Neuropathologie der periventrikulären und Hirnstammkerngebiete möglich. Die Klinik erstreckt sich von Entwicklungsstörungen über neurologische Ausfälle und Atemlähmungen bis zu manifesten, biochemischen Laborveränderungen.

Aufgrund von Stammbaumuntersuchungen sowohl der elterlichen als auch der geschwisterlichen Generationen liegt die Vermutung eines autosomal rezessiven Erbganges nahe. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um einen genetisch bedingten Enzymmangel bzw. eine Enzyminhibition im Bereich der ATP - also Energiebereitstellung im weitesten Sinne. Cytomorphologische Untersuchungen wirken hier sowohl wegweisend als auch bestätigend, da die signifikanteste, cytomorphologische Alteration im peripheren Gewebe in den Skelett-

muskelzellen und dort vor allem in den Mitochondrien liegt, womit der Brennpunkt weiterer bio- und histochemischer Untersuchungen auf den mitochondrialen Stoffwechsel gelegt wird.
Diese Tatsache sowie die typische Klinik mit unter anderem Muskelschwäche, Ophthalmoplegie und Schluckstörungen lassen den M. Leigh unter dem Oberbegriff der mitochondrialen Myopathien erscheinen.
Hierunter fällt eine große Anzahl von klinisch ähnlichen Krankheitsbildern, die sich auch morphologisch bezüglich mitochondrialer Veränderungen voneinander nur wenig unterscheiden. Es besteht also hier in bezug auf die Diagnose des M. Leigh noch immer große Unsicherheit bei der Bewertung einer elektronenoptisch nachgewiesenen, mitochondrialen Veränderung in einer Muskelbiopsie. Andere Methoden zur differentialdiagnostischen Eingrenzung sind die Enzymhistochemie, das Schädelcomputertomogramm und neuerlich auch das NMR-Tomogramm. Alle würden in Anbetracht ihrer jeweiligen, bekannten oder später noch erwähnten Nachteile durch die Cytomorphologie um eine schnelle und frühzeitige Erkennungsmethode ergänzt, so daß die Verdachtsdiagnose aus einer weiteren Richtung gestützt würde und mehr Zeit für gezielte, palliative oder kurative therapeutische Versuche verbliebe.
Hieraus folgert die Notwendigkeit der, aus ähnlichen

Gründen auch von J. Egger et. al. geforderten, vermehrten, elektronenmikroskopischen Aufarbeitung von Muskelbiopsien des M. Leigh, um eine genauere Beurteilung pathologischer, mitochondrialer Veränderungen im Hinblick auf ihre Spezifität und Ätiologie zu ermöglichen.

2. MORBUS LEIGH

2.1. Allgemeine Angaben über den M. Leigh

2.1.1. Einteilung

Der M. Leigh kommt in drei verschiedenen Formen vor, wobei allerdings die beiden letzten eher als Leigh-Syndrom bezeichnet werden sollte. (24, 104, 109)

I. Infantile Form
Der Beginn der Erkrankung liegt hier in den ersten Lebensmonaten, und der größte Teil der Patienten verstirbt vor Ablauf des 24. Monates.

II. Juvenile Form
Hier wird der Beginn der Erkrankung meist nach Vollendung des zweiten Lebensjahres festgestellt; die Verlaufsdauer liegt ungefähr bei 2-15 Jahren, wobei die Altersgrenze der Neuerkrankungen fließend in das Erwachsenenalter übergeht (59, 62).

III. Adulte Form
Es sind meist sporadische Fälle, die im frühen und mittleren Erwachsenenalter auftreten und im allgemeinen eine bessere Prognose haben als die beiden vorher erwähnten Formen. (4, 31)

Der Anspruch hier, unterschiedliche Formen zu postulieren, liegt in der abweichenden Verlaufsdauer, Symptomatologie und Prognose begründet, die zwar jeweils mit dem Erkrankungsalter korrelieren, aber nicht zwangsläufig davon abhängen. So beschreibt K.-L. Ho (48) den Fall einer 34jährigen, die nach kurzem Klinikaufenthalt an den Folgen der SNE verstarb, während G. Kluitmann (52) und J.H. Pincus (89) von länger als vier Jahre dauernden Verläufen mit Remissionen und Exazerbationen im frühen Kindesalter berichten, ebenso P. Rondot (100), der einen im 6. Lebensjahr Erkrankten, sich nun bereits 14 Jahre hinziehenden Fall erwähnt. Diese große Variabilität im Verlauf und Erscheinungsbild der Erkrankung läßt sogar die Vermutung zu, daß leichtere Fälle existieren, bei denen es nie zur klinischen Verdachtsdiagnose SNE kam und somit auch nachträglich keine autoptische Diagnosesicherung erfolgen konnte. (92)
Zudem findet man insgesamt eine leichte, männliche Prädominanz (104) bei den klinisch auffälligen Patienten, aus der die Hypothese einer eventuell existierenden, geschlechtsgebundenen Form der SNE abgeleitet werden kann. (84)

2.1.2. Neuropathologie

Weitgehend allen Formen gemeinsam und damit auch charakteristisch für die Erkrankung ist das neuropathologische Bild bei der Autopsie. Dies sind bilateral - symetrische, morphologische Strukturveränderungen, deren häufigste Manifestationen im Bereich der Basalganglien, des Mittelhirns, des Hirnstammes und des Rückenmarks liegen. (36, 104) Das Mittelhirn und die Brückenhaube sind dabei in 90 % und die Basalganglien in 66 % der beschriebenen Fälle betroffen. (52) M.B. Delisle (24) bringt hierzu eine eingehende anatomische Studie eines Falles.

Auch Anteile des optischen Systems wie Fasciculi optici und Chiasma werden häufig mitbefallen. (52, 58) So zeigen denn auch von 65 Fällen von SNE 61 wenigstens ein opthalmologisches Symptom. (103) Im Gegensatz zum morphologisch sehr ähnlichen Bild der Wernik'schen Enzephalopathie sind die Corpora mammillaria bei der SNE äußerst selten mit einbezogen. (36, 52, 59, 109)

Auch der sporadische Befall von Fornix (42), Corpus callosum und geniculatum laterale wird im Schrifttum mitgeteilt. (59)

Einen Überblick über die in der Literatur erwähnten Lokalisationen von Läsionen soll folgende Aufstellung

geben:

-- Lokalisation der pathomorphischen Befunde bei subakuter, nekrotisierender Enzephalomyelopathie --

1. Telencephalon:		Rinde und Weiße Substanz
		Ammonsformation
		Fornix
		Corpus callosum
2. Diencephalon:		Pallidum (Nucleus Centiformis)
	Thalamus:	Corpus geniculatum laterale
		paraventrikulär des III.
		Ventrikels
	Hypothalamus:	Fasc. opticus
		Chiasma
		Corpora mammillaria
3. Mesencephalon:		Tegmentum
		periaquäductale, graue Substanz
		Lamina tecti
		Substantia nigra
		Nucleus ruber
		Brückendach
4. Metencephalon:		Cerebellum
		Nucleus dentatus
		Pons
5. Medulla oblongata:		periventrikulär IV. Ventrikel
		untere Oliven

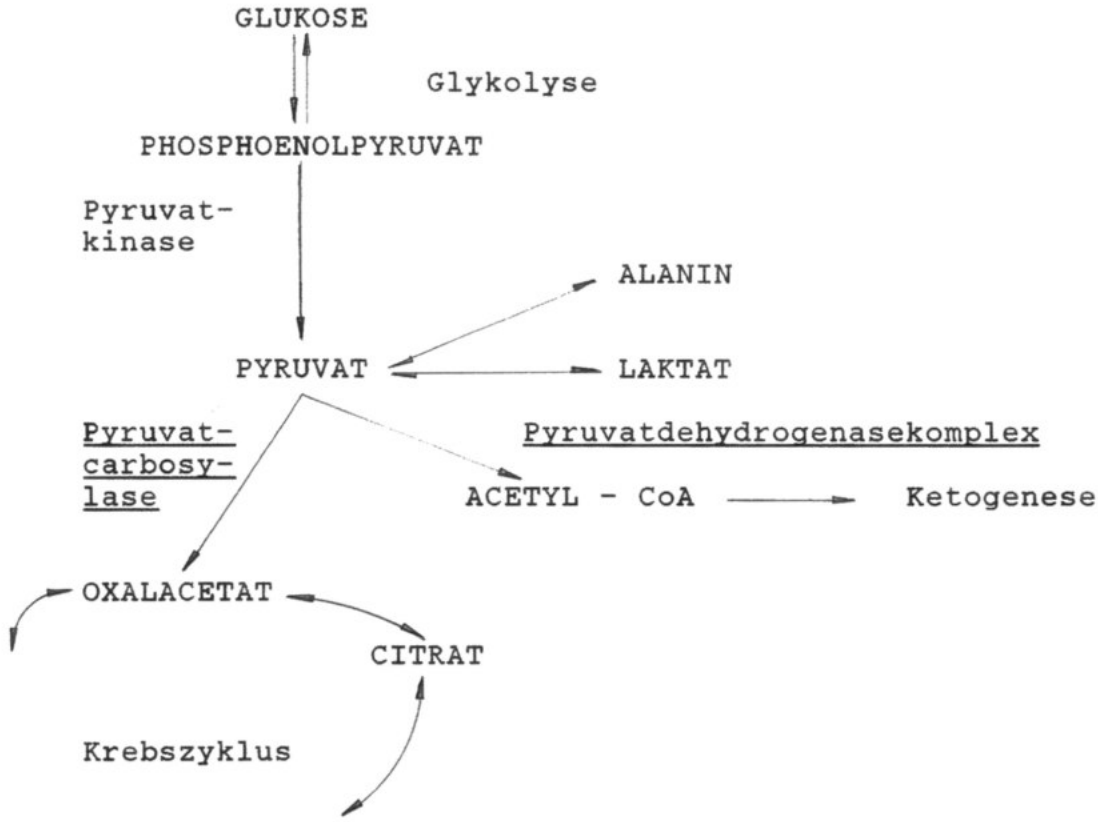
6. Myelon:	graue Substanz vor allem nach caudal abnehmend
7. Peripherer Nerv:	(nur wenig untersucht)

Histologisch handelt es sich um nekrotische Degenerationen, welche durch progredienten, spongiformen Gewebsuntergang mit mikropseudocystischen Defekten, Entmarkungen und Fasergliosen sowie starker Kappilarproliferation gekennzeichnet sind. (36, 59) Hin und wieder findet man auch perivaskuläre, lymphozytäre Infiltrationen. (48)

2.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Bei der Suche nach der Ätiologie des M. Leigh ist man bis zum heutigen Tage noch zu keinem definitiven Ergebnis gekommen. Die variablen, uncharakteristischen klinischen Symptome erlauben keine spezifische Diagnose, wecken aber den Verdacht auf eine Stoffwechselerkrankung, wobei die erhöhten Blutkonzentrationen von Pyruvat, Laktat und Alanin für eine Störung im Pyruvatmetabolismus sprechen, besonders ohne gleichzeitige Erhöhung anderer organischer Säuren. (4)
Zur Veranschaulichung dieser und folgender Ausführungen sei an dieser Stelle eine kurze Darstellung der

Hauptschritte des Pyruvatabbaus eingefügt. (In modifizierter Form übernommen aus D.C. DeVivo et al.; Defective Activation of the Pyruvate Dehydrogenase Complex in Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy (Leigh Disease).)



Wie sich aus diesem Schaubild entnehmen läßt, kommen als Ursache einer beeinträchtigten Pyruvatverstoffwechselung die zu Anflutung von Py, Lak. und Alanin führt, in der Hauptsache die Pyruvatcarboxylase und der Pyruvatdehydrogenase-Komplex mit Co-Enzymen in Frage. Nach den Untersuchungen einiger Forschungsgrup-

pen scheinen dies allerdings nicht die einzigen Möglichkeiten vermutlicher Enzymdefekte zu sein; so wird von R.N. Boustany (10), P.E. Minchom (70) und S. Miyabayashi (72) ein zum Teil sogar isolierter Cytochrom-c-Oxidasemangel aber auch gemischte Cytochrom-aa_3 und -b Mängel nachgewiesen.

A.W. Behebehani (5) beschreibt einen Fall der infantilen Form mit typischer Klinik, bei dem lediglich ein ausschließliches Fehlen der Succinat-Cytochrom-c-Oxidoreductase im Muskel auffällig war, ebenso Sengers et al. (zit. n. 57). Aus den vielen Vermutungen zur biochemischen Ursache des M. Leigh haben sich in den letzten Jahren vier große Ursachenkomplexe als wahrscheinlichste herauskristallisiert.

1. Defekte innerhalb des PHD-Komplexes (56, 79, 110, 114)
2. Defekte der Pyruvatcarboxylase
3. Defekte beim Elektronentransport zwischen den Cytochromen
4. Defekte bei der Thiamintriphosphatsynthese

ad 1.

Um auf die Möglichkeiten der Defekte im Pyruvatdehydrogenase-Komplex einzugehen, sollte dieser kurz erläutert werden. Es handelt sich hierbei um einen

mitochondrialen Enzymkomplex, der für die Decarboxilierung von Pyruvat zu Acetyl-CoA verantwortlich ist. Der Komplex besteht aus fünf Proteinen und den jeweiligen Coenzymen (31).

E_1 = Pyruvatdecarboxylase (25, 31) auch Pyruvatdehydrogenase (11, 110) genannt,
Coenzym ist Thiaminpyrophosphat

E_2 = Dihydrolipolyltransacetylase (25, 31) bzw. Lipoat Acetyltransferase (110)
Coenzym ist Liponsäureamid (Budecke)

E_3 = Dihydrolipolyldehydrogenase (25, 31) bzw. Lipoamiddehydrogenase (110)
Coenzyme sind FAD und NAD^+

E_4 = PDH - Phosphat Phosphatase (25, 31) bzw. PDH - Phosphatase (110) (für Aktivierung von E_1 durch Dephosphorylierung)

E_5 = PDH - Kinase (31, 110) (für ATP-abhängige Inaktivierung von E_1 durch Phosphorylierung)

Verschiedene Abhandlungen erschienen in den letzten 15 Jahren, die sich mit einem offensichtlichen Defekt in diesem komplizierten Multienzymsystem beschäftigen (Rückblick bei Blass et al. (7)). Die biochemischen Ursachen reichen von isolierten Defekten der Enzymkomponenten E_1 und E_3 bis zu vermutlichen Fehlern des Regulatorenzymes PDH-Phosphat-Phosphatase (E_4), welche

die E_1-Komponente durch Dephosphorylierung aktiviert. Es sind also nicht nur Schäden im intrinsischen Bereich der katalytischen Einheit, sondern auch Veränderungen der regulatorischen Mechanismen in Betracht zu ziehen. So fand DeVivo (25) in seinen Untersuchungen auffällig niedrige Werte von nicht-aktivierter Pyruvatdehydrogenase in Gehirn- und Leberproben von Leigh-Patienten, was er auf einen Mangel an ATP ursächlich zurückführt. Da die Phosphorylierung und somit Inaktivierung der E_1-Komponente von der Magnesium-ATP-abhängigen PDH-Kinase katalysiert wird, ist hierbei die Verfügbarkeit von ATP sehr wichtig. Zusätzlich fand DeVivo auch die spontane Reaktivierung der PDH im Vergleich zur Norm verzögert und letztlich auch geringer ausfallend, was auf einen Defekt in den Aktivierungsvorgängen des Enzymkomplexes hindeutet. Dieser Aktivierungsmangel kann durch mehrere Möglichkeiten verursacht sein:

1. Eine molekülstrukturelle Veränderung der E_1-Komponente, die die Affinität dieses Apoenzyms für die Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungs-Regulationsprozesse unteroptimiert.

2. Einen Mangel an Pyruvatdehydrogenase-Phosphat-Phosphatase entweder sekundär aufgrund der verrin-

gerten Synthese des Enzymproteins mit resultierender Abnahme der katalytischen Effizienz.

3. Eine exessive Überphosphorylierung der E_1-Komponente an zusätzlichen Molekülstellen verhindert eine normgerechte Aktivierung (112).

Zwischen diesen Möglichkeiten konnte DeVivo aufgrund der Wahl seiner Methoden nicht weiter unterscheiden. In einer weniger eingehenden Studie findet Othake (79) in Leben und Gehirn seiner Fälle eine nicht meßbar geringe Aktivität der PDC, was den PDC-Mangel als Ursache der SNE nach seiner Ansicht bestätige. Bei einer weiteren Erforschung des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes als mögliche Ursache der SNE verdichteten sich die Vermutungen um eine Abnormalität in der endogenen Pyruvatdehydrogenase$_b$-Phosphatase, welche normalerweise die phosphorylierte, inaktivierte PDH reaktiviert. Hierzu untersuchen K.-F. Rex Sheu et al. (107) direkt die Aktivität der PDH$_b$-Phosphatase und finden bei den beiden untersuchten M.-Leigh-Patienten mit defizitärer Aktivität des PDH-Komplexes eine normale Phosphataseaktivität. Als Erklärung dieser Ergebnisse vermuten sie Fehler in regulatorischen Mechanismen oder der intrinsischen Aktivität einer der katalytischen Einheiten. LM Hinman (46) untersucht

weiterführend die PDH-Komplex-Reaktivierbarkeit durch PDH-Phosphatase aus Taubenleber, was jedoch bei M.-Leigh-Zellen nicht möglich war. Interessanterweise brachte die Zugabe von exogener Lipoamid-Dehydrogenase, der E_3-Komponente also, die PDH-Komplexaktivität in Normbereiche, wodurch sich auf eine Abartigkeit des körpereigenen LAD oder zumindest auf eine Störung der Stöchiometrie innerhalb des PDH-Komplexes schließen läßt.

Jedoch auch der PDH-Komplex mit allen bereits diskutierten Möglichkeiten ist noch nicht als gesicherte Ursache anzusehen. B. Kustermann-Kuhn (57) berichtet über drei autopsierte Fälle von M. Leigh, bei denen die PDH-Aktivität in Leber und Gehirn nicht erniedrigt war und lehnt es ab, die "sekundär oder primär erniedrigte PDC-Aktivität als allen SNE-Patienten gemeinsame metabolische Defiziens" (33) zu bezeichnen, denn er fand bei seinen drei Patienten durchgehend die Pyruvatcarbosylase-Aktivität im Autopsiegewebe nicht meßbar, was die Meinung bezüglich der Rolle der PC von Gilbert et al. (36) stützt. Interessant ist hierzu auch die enzymatische Studie in bezug auf die SNE an Hautfibroblasten und biopsiertem Muskel von S. Miyabayashi (71) bei 28 Kindern mit Laktazidose. Es wurden zwei Fälle von SNE mit PDC-Mangel gefunden,

ebenso aber auch zwei an M. Leigh erkrankte Geschwister mit Cytochrom-c-Oxidase-Mangel in Leber, Gehirn und biopsiertem Muskel. Miyabayashi vermutet die PDH-Komplex-Insuffizienz als eine mögliche Ursache von SNE, er beobachtet jedoch, daß Patienten mit PDHC-Defizit nicht immer, sondern nur bei schwerer Defizienz eine SNE entwickeln. Insgesamt sieht er es aufgrund weiterer Untersuchungen als erwiesen an, daß die SNE nicht nur durch einen einzigen, erblichen Moleküldefekt verursacht wird (72). Anders herum sieht Stansbie et al. (111) den PDH-Mangel als mögliche nicht spezifische Folge vieler, verschiedener, neurologisch degenerativer Erkrankungen, die sich alle zusammen als M. Leigh präsentieren.

ad 2.

Wie oben schon erwähnt, fanden einige Forschungsgruppen einen isolierten Mangel an Pyruvatcarboxylase (PC) in verschiedenen Organen, aber vor allem im Gehirn bei autoptisch gesicherten Fällen von M. Leigh. Dies führte dazu, die Pyruvatcarboxylase unter anderem auch als ursächliches Enzym bei der Pahtogenese der SNE anzusehen. So wird ein PC-Mangel von DiMauro et al. (26) sowie von G.J. Siegel et al. (108) als ein in Frage kommender, vermutlich primärer Stoffwechseldefekt bei M. Leigh angegeben. Beide Veröffentlichungen

geben jedoch noch einige weitere, mögliche Enzymdefekte an. Auch C. Bachmann (4) benennt den PC-Defekt als eine Ursache einer primären, kongenitalen Laktazidose bei M. Leigh, legt sich aber nicht auf diese als einzige fest. Schon 1972 und später auch 1979 (zitiert nach 34) weckten Grover et al (41) Zweifel an der Ursächlichkeit des PC-Mangels durch Berichte über Patienten, deren zu Beginn der Erkrankung untersuchte Leberbiopsie normale PC-Werte zeigte, während später im Autopsiematerial von Leber und Gehirn stark erniedrigte Werte gefunden wurden. Pincus et al. (91) stellte 1976 ebenfalls die Ursächlichkeit des PC-Mangels durch die Deutung als Finalstadiumphänomen in Frage. Andererseits jedoch wurde auch weiterhin wiederholt von Fällen berichtet, bei denen in relativ frühem Krankheitsstadium ein PC-Defizit gefunden wurde (47, 118). Eine Erklärung könnte hier die Untersuchung J.V. Murphy's (78) bedeuten. Er beurteile alle Studien über mit PC-Mangel assoziierten M. Leigh als nicht optimal untersucht oder als falsch positiv diagnostizierte SNE. Weiterhin teilt er mit, daß sich, soweit nachforschbar, kein Patient mit einwandfrei dokumentierten PC-Mangel als an M. Leigh erkrankt erwies. Den Grund für PC-Mangel bei nachweislich M. Leigh Erkrankten sieht er in der Zerstörung der PC während der Lagerung bei nicht ausreichend geringen Temeraturen

(höher als -78 C°) oder während der Homogenisierung, wahrscheinlich aufgrund der Freisetzung proteolytisch wirkender, lysosomaler Enzyme. Eine weitere Erklärung für eine unterschiedliche Aktivität der PC zu Beginn und im späteren Verlauf der Krankheit, die an die Vermutung von Pincus (91) über das Finalstadiumphänomen anknüpft, kommt von E. Pronika (95). Er beobachtet den Säure-Base-Haushalt von Leigh-Patienten und hält durch künstliche Beatmung den pCO_2 im Normbereich. Bei den beatmeten Patienten steigt daraufhin der base-excess in den Normbereich, und die Laktatkonzentration nimmt um ca. 50 % ab. Dies veranlaßt zu der pathogenetischen These, daß die durch Hyperventilation aufgrund von hirndegenerativen Veränderungen entstandene Alkalose primär ist. Reaktiv werden sekundär durch Hemmung der PC-Aktivität Laktat- und Pyruvatkonzentration erhöht, was zu einer Renormalisierung des pH-Wertes im Blut führt. Es wird hier die PC-Aktivitätsminderung als kompensatorische Stoffwechselreaktion gedeutet, wobei allerdings die Frage offen bleibt, warum in einigen Fällen (47, 118) ein isolierter PC-Mangel in frühen Krankheitsstadien nachgewiesen wurde und in anderen Fällen (72) selbst im Finalstadium und bei der Autopsie normale PC-Werte gefunden wurden.

ad 3.

Wie schon von S. Miyabayashi berichtet, wurde auch von anderen Untersuchern bei M.-Leigh-Patienten Defekte im Redoxsystem der Cytochrome speziell vor allem ein Mangel an Cytochrom-c-Oxidase entdeckt (3, 71). Synonym für Cytochrom-c-Oxidase steht im Deutschen auch die Cytochrom-c-O_2-Oxidoreduktase. Ihre Aufgabe besteht darin, den Elektronentransport von Cytochrom c auf Sauerstoff zu katalysieren. Sie enthält das Cytochrom a/a_3-System und ein Kupferprotein (11). Die Cytochrom-c-Oxidase-Aktivität ist ein sehr feines Maß für das funktionell aktive Cytochrom a/a_3 (10).

In den letzten Jahren wurde z.B. von DiMauro (26) und P.E. Minchom (70) über Fälle von Laktazidose, Aminoazidurie, Hypotonie, muskuläre Schwäche, Gedeihstörungen und Tod an Ateminsuffizienz nach 14 oder 15 Wochen berichtet. Sie gingen regelmäßig mit Veränderungen der Mitochondrien einher, wobei sowohl Vergrößerungen als auch Verringerungen ihrer Größe und Anzahl ihrer Cristae auftraten. Gemeinsam ist diesen vermutlichen Fällen von SNE ein Fehlen der Cytochrom-c-Ox. sowie ein Mangel an Cytochrom a/a_3 und Cytochrom-b. Die Familiengeschichte läßt immer wieder auf autosomal rezessive Vererbung schließen. Interessant, aber unklar, ist noch ein weiterer Befund. Die Enzymdefizite konnten nur in einigen bestimmten Organen ausgemacht

werden, wobei die befallenen Organe dann aber nicht konstant waren, sondern von Fall zu Fall auch noch variierten (10).

A.W. Behebehani (5) schildert hierzu einen leider nicht autoptisch gesicherten Fall mit angeblich sehr typischer Klinik. Er untersuchte die Aktivität von PC und PDH sowie Cytochrom-c-O. und Succinat-Cytochrom-c-Oxidorekduktase[1]) und fand lediglich bei letzterer einen Mangel und diesen nur in den Muskel-Mitochondrien. Die aus Lebermitochondrien ermittelten Werte aller untersuchten Enzyme waren normal.

Bei seinen Untersuchungen fand Boustany, daß ein SNE-Patient ohne Muskelbeteiligung in Form einer mitochondrialen Myopathie keine Hyperlaktatämie zeigt, was wahrscheinlich in direktem Zusammenhang miteinander

---

[1])Die Schreibweise dieses von A.W. Behebehani in seiner biochemischen Funktion nicht näher beschriebenen Redoxenzymkomplexe ändert sich im Laufe seines Berichtes mehrmals. So treten neben der im eigenen Text übernommenen Form zwei weitere auf; zum einen: Succinat: Cytochrom-c-Oxidoreduktase, mit Doppelpunkt, als auch zum anderen: Succinat Cytochrom-c-Oxidorektase, ohne jegliches Verbindungszeichen. Da ich in der mir zur Verfügung stehenden Literatur keine weiteren Angaben zum genannten Enzym fand, habe ich die der gebräuchlichen Nomenklatur entsprechende Schreibweise übernommen. Es handelt sich bei diesem Enzymnamen wohl um die zusammenfassende Bezeichnung der Komplex; Succinat-Ubichinon-Oxidoreduktase und der Ubichinon-Cytochrom-c-Oxidoreduktase, da hier über das Ubichinon eine Redoxreaktion zwischen Succinat und Cytochrom-c stattfindet, obwohl jeweils verschiedene Reaktione, einmal ein Wasserstofftransport und zum anderen ein Elektronentransport, katalysiert werden.

steht, da Muskulatur bei behindertem, oxidativen Metabolismus die größte Menge an Laktat bildet. Der Laktatspiegel könnte sich aufgrund dieses Mechanismus als Indikation für eine vorzunehmende Muskelbiopsie bei vermuteter, mitochondrialer Myopathie herausstellen.

ad 4.

Das Thiamin genannte Vitamin B_1 wird vorwiegend in der Leber zu Thiaminpyrophosphat phosphoryliert (TPP). In dieser Form nimmt es als Coenzym an den Reaktionen teil, die durch die Pyruvatdecarboxylase, L-Ketoglutaratdehydrogenase und Transketolase katalysiert werden. Ein Vitamin B_1-Mangel führt, aufgrund des Stoffwechselblockes der Erythrozytentransketolase, zu einem Anstieg der Pentosephosphate wie auch zu Erhöhungen des Blut-Laktat- und -Pyruvatspiegels durch Hemmung des Pyruvatdehydrogenasekomplexes.
Da bei der SNE als ein typisches Zeichen Pyruvat und Laktat erhöht sind, und die ZNS-Läsionen, wie schon erwähnt, denen des Wernicke Syndroms sehr ähnlich sind, wurde angenommen, daß es sich bei der SNE, wie beim Wernicke Syndrom auch, um eine Störung des Thiaminstoffwechsels handeln könnte (2). Im Kontrast zum Wernicke Syndrom liegen bei der SNE jedoch normale Thiaminwerte vor. So wurden die oben genannten vom TPP

abhängigen Enzyme auf ihre Aktivität hin untersucht, ohne jedoch eindeutige Ergebnisse für oder gegen einen sich konstant bei der SNE wiederholenden TPP-Mangel zu liefern (15, 17, 39, 49, 87, 88, 97). McBurney untersuchte hierbei die Erythrozytentransketolase als einfach zu messendes TPP-abhängiges Enzym hinsichtlich der Eignung zur differential-diagnostischen Methode. Aber auch für dieses Enzym waren keine konstanten für oder gegen SNE sprechende Aussagen zu machen.
Immer wieder wurde bei zunehmender Fallzahl ein totales Fehlen von TTP, Thiamintriphosphat, im Gehirn beobachtet (63), wodurch die Aufmerksamkeit auf das TTP erzeugende Enzym TPP-ATP-Phosphoryltransverase gelenkt wurde (121, 122). So wies Cooper et al. (18) erstmals in Körperflüssigkeiten von SNE-Patienten einen Faktor nach, der die TPP-ATP-PT hemmte. A. Plaitakis (92) untersuchte die 217 Familienangehörigen eines autoptisch gesicherten SNE Falles bezüglich des Zusammenhangs von neurologischen Abnormalitäten und des ATP-TDP-PT-Inhibitors. Er stellte eine große Koinzidenz von neurologischen Ausfällen und Auftreten des ATP-TDP-PT-Inhibitors innerhalb der untersuchten Familien fest und behauptet, ein positiver Test auf Inhibitor weist bei asymptomatischen Patienten auf einen heterozygoten Genträger der autsomal rezessiven Krankheit hin. Er geht sogar so weit, einen eindeutig

oder grenzwertig vorhandenen Inhibitor gerade bei jungen Kindern als Vorzeichen einer sich entwickelnden SNE zu deuten.

Seitdem jedoch Pincus und Cooper über diesen Screening-Test berichteten, erschienen mehr und mehr falsch negative Fälle in der Literatur. McBurney sieht diesen Test aufgrund der von ihm gewonnenen Ergebnisse im Gegensatz zu Pincus et al. (90) als nicht spezifisches Diagnostikum an. Auch S. Miyabayashi (71) kann bei seinen sicheren Fällen von SNE keinen eindeutig positiven Träger des Inhibitors nennen und deutet die Abnahme der TTP-Synthese als durch anderweitige Störungen des Energiehaushaltes verursacht. Nach Therapieversuchen mit Thiamin hat man sogar beobachtet, daß bei bestimmten Patienten Vitamin B_1 in großen Dosen den TPP-ATP-PT-Inhibitor supprimiert oder ganz verschwinden läßt. Die Unfähigkeit sowohl den Phosphotransferase-Inhibitors chemisch zu analysieren als auch eine stetige Beziehung des Inhibitors zur SNE nachzuweisen, spricht gegen diesen Mechanismus als grundlegende Ursache des M. Leigh (31). Da aber erniedrigte TTP-Werte an spezifischen Stellen neuronaler Läsionen auftauchen und nicht mit anderen Erkrankungen in Verbindung zu bringen sind, müssen sie in kausalem Zusammenhang mit der SNE stehen (20). Einen Ausweg aus diesem Widerspruch zwischen nachweislichen

TPP- oder TTP-Defiziten und den unerklärlichen, verursachenden, pathobiochemischen Mechanismen deutet Muralt an. Er zeigt erstmalig, daß Thiamin außer in seiner Funktion als Coenzym auch eine unersetzliche Rolle bei der Nervenexzitation besitzt, die es bei Vitamin B_1-Defizit als Verursacher neurologischer Erkrankungen erscheinen lassen. Thiamindiphosphat und -triphosphat sind in den Nervenmembranen an dem Mechanismus der Natriumpumpen beteiligt und verhindert bei Mangel den Aufbau eines osmotischen Gradienten. Erweiternd zu dieser nicht-coenzymatischen Rolle betont Gilbert (36) die Bedeutung von Thiaminanaloga beim Aufbau von neuronalen Strukturen, gestützt durch die Tatsache der bei SNE in Gebieten gehäuft auftretender Nekrotisierung oft erniedrigten TTP-Werte (19).

In Anbetracht der verwirrenden Vielzahl ursächlicher, metabolischer Möglichkeiten und pathobiochemischer Zusammenhänge fällt eine abschließende, zusammenfassende Diskussion der Ätiologie sehr schwer, zumal sich, wie dargestellt, kein enzymathologischer "roter Faden" durch die Fallschilderungen ziehen läßt. Sedwick (103) vermutet den Inhibitor des Thiaminstoffwechsels als am ehesten in Frage kommenden biochemischen Defekt. D. Erb (31) betrachtet in einer 1983 erschienen Veröffentlichung zur Ätiologie der SNE

immer noch die Schädigung des Pyruvatdehydrogenase-Komplexes als die wahrscheinlichste Ursache, während sich S. Miyabayashi im gleichen Jahr schon von der Vorstellung, den M. Leigh auf einen einzigen erblichen Moleküldefekt zurückzuführen, abwendet. J.V. Murphy (78) ging in einem schon davor erschienenen Artikel sogar so weit, den M. Leigh als eine Anzahl biochemisch verschiedener Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik und gemeinsamer Nueropathologie zu bezeichnen. Auch G.F. Walter (123) vertritt 1986 dieselbe These. Ich würde mit dieser Ansicht am ehesten übereinstimmen, da, wie schon im einzelnen dargestellt, Enzymdefekte in allen vier aufgeführten metabolischen Bereichen isoliert beschrieben wurden, und bis auf die diskutierten Pyruvatcarboxylase-Defekte ohne Zweifel die Neuropathologie einer SNE als postmortale Diagnose vorlag.

2.1.4. Methoden zur Differentialdiagnostischen Abklärung

- Alanintest

Beim Alanintest wird durch bolusartige Gabe einer größeren Menge von Alanin intravenös das metabolische Fließgleichgewicht der mit Alanin verbundenen Stoff-

wechselreaktionen beeinflußt. Dies führt bei Stoffwechselblock der daraus entstehenden Abbauprodukte wie z.B. Pyruvat, zu einem Anstau derselben, sowie in anabolischer Richtung zu einem Anstau der natürlicherweise über diesen Weg verstoffwechselten Substrate. D.C. DeVivo (25) ist einer der wenigen Untersucher, die den Alanintest bei der Diagnostik des M. Leigh einsetzen. Er findet in den von ihm untersuchten Fällen durchgehend pathologische Stoffwechselreaktionen.

- Bestimmung der Enzymaktivität aus der Biopsie und Hautfibroblastenkulturen

Die Entnahme einer Biopsie ermöglicht nicht nur mikroskopische Untersuchungen, sondern auch Messungen von Enzymaktivitäten im jeweiligen, biopsierten Gewebe. Es werden aus der Gewebeprobe Zellhomogenate hergestellt, die dann auf ihre Aktivität hin bezüglich der ätiologisch in Frage kommenden, unter 2.1.3. genannten, Enzyme getestet werden. Die durch die Erkrankung vor oder auch artifiziell nach der Entnahmeentstandenen reaktiven Veränderungen im Metabolismus der untersuchten Proben können jedoch einzeln und auch im Zusammenhang nicht differenziert werden. Hier bietet die Enzymstudie an in Kulturen gezüchteter Hautfibroblasten weitere Möglichkeiten, da sie die biochemischen Potenzen der isolierten Zellen offenlegt (99).

Kompensatorische Mechanismen auf die Gesamtsituation des Organismus lassen sich hierdurch aber auch nicht bestimmen.
Beide Methoden sind aber für die differenzierte Diagnostik unerläßlich.

- **Bestimmung des Thiaminpyrophosphat - Adenosintri phosphat - Phosphotransferase - Inhibitors aus dem Urin**

Die Bestimmung des Hemmfaktors aus dem Urin ist in den letzten Jahren immer mehr zum Routineprogramm bei Verdacht auf SNE geworden. Die Assays erreichten bei einigen Untersuchern falsch positive Raten von 6 %, richtig negative Raten von 6 %, eine richtig positive Rate von 79 % und nur einen falsch negativen Fall (36).
Wie sich aus dieser Statistik entnehmen läßt, ist aus dem Testergebnis noch keine Sicherheit, jedoch eine relativ eingrenzende, diagnostische Aussage zu entnehmen.

- **BAEP's (Brain-stem auditory evoked potentials) Autidtorisch evozierte Hirnstamm Potentiale**

S.L. Davis (100) berichtet, daß alle von ihm untersuchten Patienten mit SNE BAEB-Anomalitäten zeigten. Bei zwei Patienten ereigneten sich BAEB-Veränderungen

zeitlich vor dem Erscheinen von CT-Läsionen.

- CT des Schädels und Gehirns

Das Computertomogramm des Schädels bei M. Leigh-Erkankten zeigt häufig sehr typische, symetrische, hypodense Bezirke im Bereich der Stammganglien und des Mittelhirns (54), sowie diskrete Erweiterungen des Ventrikelsystems. Jedoch auch stark abweichende Befunde, wie Alterationen der grauen Substanz mit normalen Basalganglien oder erkrankter, weißer Substanz mit fokalen, corticalen Erweiterungen und beidseitiger Nucleus candatus Beteiligung werden beschrieben (82). A. Ollivier (80) hält, wie auch Y. Hirata (47), das CT für ein wertvolles, sehr aussagekräftiges, diagnostisches Element beim M. Leigh. Jedoch muß mit starken Befundänderungen im Laufe der Erkrankung gerechnet werden; so sind laut T.K. Koch (54) und H.J. Paltier et al. (82) sowohl Zunahmen, als auch Abnahmen, wie auch eine starke Variablität der Lokalisation von CT-Befunden entdeckt worden. Dieses, sowie ein völliges Fehlen von typischen Befunden sollte aber nicht von der Diagnose SNE abbringen.

Nach W.J. Schwartz (116) stimmen die Orte der im CT gefundenen Läsionen mit denen der pathologisch-anatomischen Degenerationen überein. Hierin liegt ein

gewisser Widerspruch zur vorhergehenden Aussage von T.K. Koch, da eine nach T.K. Koch's Angaben zu vermutende Regenerierung von Nervengewebe nicht möglich ist. Die Ursache eines im Verlauf der Erkrankung abnehmenden, pathologischen CT-Befundes im ZNS müßte deshalb noch genauer untersucht werden. Eine vorübergehende Dichteabnahme bei den Nekrose- und anschließenden, gliösen Vernarbungsvorgängen ist anzunehmen. Wie sich aus alledem entnehmen läßt, besitzt das Schädel - CT bei der SNE-Diagnose nur supportiven Charakter, sollte aber unbedingt zur Abklärung eines M. Leigh herangezogen werden (103).

- **NMR Kernspinn Resonanz Computertomographie (nuclear magnetic resonance, NMR)**

Im NMR-Schnittbild lassen sich die gleichen Umwandlungen im ZNS dokumentieren wie bei der Röntgencomputertomographie. Darüber hinaus sind sogar Läsionen auffällig, die mit dem Röntgencomputertomographen nicht darzustellen waren. Die im NMR gefundene Entwickelung von Anomalitäten korreliert z.T. recht gut mit der klinischen Verschlechterung (22). Aufgrund dieser Ergebnisse nach seriellen CT-NMR Verlgeichen befürworten die sich damit auseinandersetzenden Forschungsgruppen (22, 55, 81) das NMR als die empfindlichere Untersuchungsmethode, um die praemortale Diagnose

"SNE" zu bestätigen.

- Histo- und Cytopathologie von Biopsien

In einigen Fällen von M. Leigh wurde eine Mitochondriopathie in der Skelettmuskulatur mit einem Auftreten von sogenannten "ragged red fibres" gefunden (21, 29, 30, 124). Egger z.B. fand diese Veränderungen im linken Muskulus vastus lateralis; er beschrieb abnorme Mitochondrien mit Prolieferationen der Christae und parakristallinen Einschlußkörpern im elektronenmikroskopischen Bild, und nahm diesen Befund als Bestätigung seiner Diagnose. Im folgenden gibt er allerdings noch einige Beispiele anderer degenerativer, neurologischer Erkrankungen mit "ragged red fibres" und mitochondrialen Abnormalitäten bzw. pathologischen Mitochondrien. Es muß hier wohl noch weiter differenziert werden zwischen den mitochondrialen, meist parakristallinen Einschlußkörpern, zwischen den verschiedenen Strukturveränderungen der Christae und zwischen den möglichen Anzahl- und Größenvariationen der Mitochondrien überhaupt.

Außer oben Genanntem sollte auch berücksichtigt werden, welche Organe Veränderungen aufweisen. R.J. Seitz (104) berichtet beispielsweise von zwei Fällen mit einerseits pathologischen Mitochondrien ausschließlich im Herzmuskel und andererseits ausschließ-

lich in den Nervenzellen.
Die Bedeutung dieser Methode zur Diagnosestellung des M. Leigh ist noch nicht klar absehbar. Bezüglich der Veränderungen an peripheren Nerven biopsierte H.H. Goebel (37) den Nervus suralis. Er untersuchte ihn licht- und elektronenmikroskopisch vergleichend und fand dabei für eine periphere Neuropathie bei M. Leigh eine präzisere Aussage als durch die Lichtmikroskopie allein.

2.2. Formen des M. Leigh

2.2.1. Infantile Form

2.2.1.1. Klinische und laborchemische Befunde

In 60 % der Fälle beginnt die Erkrankung im 1. Lebensjahr (89) und hier meist vor dem 4. Lebensmonat. In weiteren 30 % liegt der Beginn zwischen dem 12. und 24. Monat (89, 62). Das Kind erkrankt aus vorher gesunder Entwicklung heraus. In der frühen kindlichen Periode sind gewöhnlich der Verlust der Kopfkontrolle (5, 10, 36, 79) und anderer motorischer Funktionen (47, 103), Adynamie (116), Schlaffheit (5, 10, 25, 36, 47, 71, 72, 78, 95, 14) und Gleichgültigkeit sowie Bewußtseinsverlust (71) und vom Körper- und Ernährungszustand her Gewichtsabnahme und Größenwachstums-

defizite die ersten elterlichen Beschwerdebeobachtungen.

Häufigkeit der ersten Symptome u. Zeichen bei M. Leigh (nach J.H. Pincus)

Störung der Atmung im weiteren Sinne	80,7 %
Hirnnerven 3-12	68,7 %
muskuläre Schlaffheit (Hypotonie)	61,5 %
Bewegungsstörung (cerebellär oder extrapyramidal)	41,0 %
Erblindung	37,4 %
Babinski' Zeichen positiv	36,2 %
Anfälle	32,5 %
Sehenreflexe abwesend	25,3 %
Spastiken	15,7 %
Mikroenzephalie	6,0 %

Die psychomotorischen Verschlechterungen werden entweder schleichend oder akut offensichtlich, meist nach einem Fieberschub oder einer Episode von Krampfanfällen (89). Ernährungsprobleme, häufig entstehend aus Säugeschwierigkeiten (5, 25, 36, 47, 71, 79), Anorexie (89), Übelkeit oder Erbrechen (5, 10, 47, 95, 89) sieht man meistens in den Anfangsstadien und können die ursächlichen Enzephalopathie maskieren. Neben den o.g. gastrointstinalen Symptomen werden auch Diarrhoen von einigen Autoren (10, 47) beschrieben.
Beim Krankheitsbeginn im 1. oder 2. Lebensjahr bestehen die ersten Beschwerden vor allem aus Gehschwierig-

keiten (89, 103), Ataxie (71, 89, 95, 103), oder Dysarthrie und intellektuellen Regressionen (25, 36, 71, 89, 103), später werden dann die psychomotorischen Verschlechterungen bedeutender. Symptomatologie, Verlauf und Dauer variieren von einer Familie zur anderen stark. Bei verwandten Erkrankten sind Erkrankungsalter und Verlauf meist ähnlich, obwohl die Dauer sehr unterschiedlich sein kann (89). Einige Zeichen der frühen, infantilen Form der SNE, wie axiale, muskuläre Hypotonie (62, 71, 89), bilaterale, pyramidale Zeichen (25), tonische Spasmen (15, 47, 79, 103), zunehmender, sozialer Kontaktverlust (89), Reizbarkeit und anhaltendes Schreien (62) sind typisch für viele der in diesem Alter eintretenden, diffusen, progressiven Enzephalopathien.

Charakteristischer sind die von der jeweilig dominierenden, zentralen Läsion abhängigen neurologischen Zeichen. Sie treten zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf, manchmal isoliert und manchmal konbiniert. Die wichtigsten sind:

1. Beeinträchtigung der Atmung,
2. Hirnnervenstörungen und
3. pathologische oder unkoordinierte Bewegungsabläufe.

Einen Überblick über die häufigsten Symptome und Zeichen kann die in absteigender Reihenfolge angegebene Liste von J.H. Pincus geben.

Psychomotorische Retadierung	64 %
Erbrechen	60 %
Gewichtsverlust	48 %
Schwächegefühle	48 %
Anfälle	29 %
Fieber	15 %
Erblindung	6 %
Bewegungsstörungen	2 %

1. Die auftretenden Atemstörungen sind fast überall gleich und pathognomisch. Sie können verspätet auftreten, erscheinen aber immer wenn die Krankheit sich voll entwickelt hat. Die häufigsten Ausdrucksformen der respiratorischen Störungen sind: indiopathische, intermittierende Hyperventilationen (25, 47, 89, 103) für Stunden oder Tage, oder unregelmäßige Veränderungen des Atemrhythmus (71, 79) und Dyspnoe (89) mit apnoeischen Anfällen (1, 71, 78), die Intubation und Beatmung notwendig machen. Hierzu sei gesagt, daß Atemstillstand (1, 25, 36, 71, 72, 95, 103) die häufigste Todesursache des M. Leigh ist, weiterhin werden auch Herzstillstand (5), Peritonitis (10), septischer Schock (5) und zentrale Dysregulation (47, 104) genannt. Ebenfalls kennzeichnend, jedoch schnell zu übersehen, sind weniger markante Zeichen, wie unregelmäßige Atmung (71, 79), Lufthunger (104), zur Hyperkapnie führende Ateminsuffizien (10, 25),

inspiratorische Atemnot (116) und Erstickungsanfälle (103). In einigen Fällen kann aufgrund einer frühzeitigen Symptomatik der M. Leigh mit Asthma oder anderen Lungenerkrankungen verwechselt werden.

2. Nukleare oder supranukleare Okulomotoriuslähmungen und anderen Hirnnervenläsionen.
   Okulomotoriuslähmungen sind sehr häufig, wie auch supranukleäre Lähmungen der horizontalen und vertikalen Bockrichtung (10, 36, 71, 72, 116). Lähmungen des III. Hirnnerven können von Ptosis (10, 103) und Mydriasis begleitet werden. Noch andere Arten von pathologischer Augenmotorik werden von E. Pronicka und L.A. Sedwick beschrieben (95, 103). Zeichen für eine Hirnstammbeteiligung sind vestibulärer Horizontal- oder Rotationsnystagmus (103). Die ebenso beschriebenen langsamen, irregulären, "roving" Augenbewegungen (36) sind schwerer zu interpretieren und treten in einigen Fäüllen in Begleitung von homonymen Hemianopsien (103) auf. Echte Schlucklähmungen (36, 47, 71, 72), im Gegensatz zu pseudobulbärer Dysphagie, Dysarthrie und anderer Hirnnervenlähmungen (62) kommen vor.

3. Abnorme Bewegungen und Koordinationsstörungen können krampfartige, choreiforme oder athetoide

Erscheinungsbilder haben (25, 47, 71, 79, 116). Cerebellärer Intentionstremor (71, 79, 95) und Koordinationsstörungen treten meist erst im weiteren Verlauf der Erkrankung auf.

4. Verschiedene andere wichtige Zeichen sind Erblindung mit Opticusatrophie (47), sowie klinische und elektrophysiologische Zeichen von peripherer Neuropathie (103, 104, 47, 48). Das Fehlen der tiefen Sehnenreflexe (5, 10, 36, 79) wurde bei einer Reihe von Fällen aufgezeichnet, ebenso wie auch Lähmungen peripherer Nerven (103), wenn auch inkonstant, als verwertbare Anzeichen berücksichtigt werden müssen.
   Obwohl bei der SNE gewöhnlich Denkveranlagungsamung oder Regressionen in der mentalen Entwicklung (36) vorkommen, ist eine normale intellektuelle Entwicklung nicht unvereinbar mit der Erkrankung. Das Elektroenzephalogramm ist bei der Diagnostik in vielen Fällen genutzt worden und zeigt in den meisten Fällen Veränderungen (25, 36, 47, 79, 104, 116), jedoch sind diese nicht spezifisch, einige Autoren erwähnen sogar normale EEG-Befunde (5, 10).

Die SNE kann sowohl progressiv als auch schubartig verlaufen. Akute Schübe sind charakteristisch und oft

mit Fieber verbunden (25, 47, 89), es wurden aber hierzu auch Fälle mit Hypothermie beschrieben (5). Die Schübe weisen Atemstörungen, Ataxien oder unfreiwillige Bewegungsabläufe, vorübergehenden Nystagmus und mit Erbrechen verbundene Hirnnervenlähmumgen auf. Diese Episoden können durch Infektionen oder andere Streßfaktoren hervorgerufen werden (89). Hierzu beschreibt W.J. Schwartz (116) einen Fall, bei dem offensichtlich eine Otitis media die Erkrankung ausgelöst hatte.
Selten tritt die SNE in einem perakuten, rapid tödlichen Verlauf auf (62). Krämpfe, Bewußtlosigkeit, Atemarhythmien, starke Hirnnervenausfälle, Erbrechen und Fieber sind gewöhnlich die Zeichen der fulminanten Form des M. Leigh (89). Die Dauer der Erkrankung ist sehr variabel. Annähernd 80 % der Patienten mit M. Leigh sterben innerhalb der ersten zwei Krankheitsjahre, davon allein 30 % innerhalb der ersten sechs Monate (62).

Zu den Laborbefunden muß man sagen, daß meistens Erhöhungen der Serumlaktat- und Serumpyruvatwerte angetroffen werden, besonders während akuter Episoden und Schübe (5, 10, 36, 47, 71, 72, 79, 95, 104, 116). Zunahme der Serumalaninwerte kommen ebenfalls vor (72).

Bei der Blutgasanalyse findet man meistens erniedrigte Werte von Kohlendioxyd und einen sauren pH-Wert (5, 10, 25, 71, 79, 95, 104), der allerdings auch später in eine respiratorische Alkalose umschlagen kann (25). Die Ursache-Wirkungszusammenhänge sind hierbei noch ungewiß. Einige Autoren glauben, die Hypokapnie entstehe durch Hyperventilation als Folge einer metabolischen Azidose, andere meinen, eine primäre Hyperventilation habe eine kompensatorische metabolische Azidose zur Folge (15, 62).
Weiterhin berichten einige Arbeitsgruppen über Aminoazidurien sowie über Hypoglykämien (10), LDH und CK-Erhöhungen (47).
Wie sich erwarten läßt, beschränken sich die o.g. erhöhten Laktat- und Pyruvatwerte nicht nur auf das Blutserum, sondern wurden auch in weitaus stärkerem Maße im Liquor der SNE-Patienten gefunden (71, 72, 79). Beim Alanintest wurden erhöhte Glukose-, Laktat- und β-Hydroxybutyratwerte, besonders 45 Minuten nach Testbeginn, gemessen (25). Wie vorangehend schon erwähnt, deutet dieses auf einen Stoffwechselblock im Pyruvatabbau hin.

2.2.1.2. Erscheinungsbild bei der Computertomographie des Schädels und Gehirns

Bis auf einige Fälle, bei denen auch das EEG normal war (8,10), finden sich beim M. Leigh im CT häufig Veränderungen, die meistens sehr mit dem später bei der Autopsie gefundenen, pathologischen Substrat übereinstimmen. Es handelt sich hier oft um ventriculäre Erweiterungen (36, 54) in Form von einem Hydrocephalus internus e vacuo (104). Daneben wird aber auch noch von diffusen (47) oder corticalen Atrophien (54) berichtet. Sie stellen sich als häufig symmetrische, hypodense Bezirke dar. Hauptmanifestationsorte sind innerhalb der weißen Substanz (104), in den Stamm- oder Basalganglien (14), Putamen (103) sowie Thalamus und im Mittelhirn (116) festzumachen. Bedauerlicherweise scheinen diese Befunde nicht sehr konstant zu sein, denn es wird von einigen Arbeitsgruppen über eine finale Abnahme pathologischer Befunde berichtet (103, 54). Auch wird davor gewarnt, bestimmte Befunde in ihrer Spezifität überzubewerten, z.B. periventrikuläre Alterationen der hinteren Schädelgrube, da man sie bei anderen degenerativen ZNS-Erkrankungen auch antreffen kann (64).

2.2.1.3. Morphologie der Skelettmuskel- und Leberbiopsie

Leider haben nicht besonders viele Untersucher die Möglichkeit von Biopsieentnahmen in Anspruch genommen, was zu relativ wenigen Berichten über prämortale, morphologische Muskelzellveränderungen in Assoziation mit dem M. Leigh führt. Die am häufigsten gewählten Entnahmeorgane der Biopsien bei der SNE sind Leber und Skelettmuskel, wobei für letzteren vor allem der Muskulus quadriceps femoris gewählt wird.
Bei den Leberbiopsien wurden sowohl normale (79) als auch pathologische Befunde erhoben. Boustany (10) beschrieb die Leberzellen als vollgepackt mit vergrößerten, auffällig runden Mitochondrien. Nebenbei bemerkt wurden auch Nierenbiopsien entnommen, hierbei fand man eine fokal-sklerosierende, tubulo-interstitielle Glomerulopathie (127). Keine normalen Befunde wurden, wenn biopsiert wurde, bei den Skelettmuskelbiopsien gesehen; hier entdeckte man verschiedenste, pathologische Veränderungen. Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung fielen neben neurogenen, muskulären Atropien (79) vor allem sogenannte "ragged red fibres" auf (5). Boustany (10) beschreibt die Muskelzelle als hochgradig abnorm mit Lipidtropfen und stark vakuolisiert, ebenso fallen auch große Zellkerne mit deutlich

sichtbaren Nukleolie auf. Bezüglich des kontraktielen Apparates lassen sich hingegen kaum pathologische Veränderungen beschreiben.
Die weitere cytomorphologische Untersuchung mit Hilfe des Elektronenmikroskopes zeigte vermehrte, abnorme Mitochondrien (10) mit ebenfalls pathologischer Größe (5). Sie beinhalten häufig intramitochondriale Vakuolen (10), wie auch auffällig viele Christae in circulärer, konzentrischer Anordnung, die von großen Mengen intramitochondrialer Glycogengranula umgeben sind (5, 10). Im Kapitel Mitochondriale Myopathien wird hierauf nochmals aus anderer Perspektive eingegangen.

2.2.2. Juvenile und adulte Formen

2.2.2.1. Klinische und laborchemische Befunde

Als juvenile bzw. adulte Form der SNE, oder auch zusammengefaßt Leigh-Syndrom, bezeichnet man jene etwas über 9 % der an SNE Erkrankten, bei welchen der Erkrankungsbeginn nach dem 24. Lebensmonat auftritt. Meist fällt der Beginn der juvenilen Form ebenso unvermittelt in eine vorher ungestörte Entwicklung ein, wie der der infantilen Form. Die ersten Symptome und Zeichen bei der juvenilen Form sind sehr uneinheitlich; insgesamt beobachtet man bei ihr aber

weniger respiratorische Störungen als bei der frühkindlichen (infantilen) Form. An die Stelle der initialen Symptomatik des Respirationssystems treten hier Bewußtseinseintrübungen (30, 59, 8), welche das Kind auffällig machen. Bezüglich der Respirationsstörungen beschreiben Plaitakis (92) und E. Maso (66) für die adulte Form nur je einen Fall mit zu Beginn bzw. im Verlauf der Krankheitsentwicklung auftretenden Atemwegsinfekt. Als erste Symptome und Zeichen bei der juvenilen Form werden neben o.g. intellektuellen Defiziten, Schluckbeschwerden (59), gieriger Appetit (116), schnupfenähnliche Erkrankung (116), sowie später noch näher zu beschreibende, neurologische Anzeichen geschildert. Ungewöhnlich wie auch unerklärlich sind das von J. Egger et al. (30) beschriebene Auftreten von Diabetes melitus Typ I oder glomerulärer und tubulärer renaler Dysfunktion zeitgleich mit ersten, neurologischen Zeichen oder auch von diesen gefolgt.

Auch das bei der infantilen Form typische Erbrechen wird bei der juvenilen Form vorgefunden (30, 89). Bei der adulten Form wird vor allem anderen von einer zunehmenden Verschlechtertung des Allgemeinbefindens als anfänglicher Symptomatik berichtet. Dies präsentiert sich als Depression (109) und Müdigkeit (48), 109) bis hin zur Apathie (109), und kann sich als

Appetitlosigkeit im Gegensatz zu dem gierigen Appetit der juvenilen Form einleiten. Fieber wird als ebenfalls mit dieser Symptomatik vergesellschaftet gefunden.

Als Einzelfall initialer Symptomatik bei der adulten SNE nennt K.L. Ho (48) den komatös eingelieferten Fall einer 34jährigen Frau, die nach wenigen Tagen im Koma verstarb. Bei ihr kamen jedoch gleichzeitig zum Leigh-Syndrom komplizierend eine Hashimoto Thyedotis und ein M. Addison hinzu, so daß die Pathogenese des Komas fraglich bleibt.

Eine Übersicht über initiale Symptome und Zeichen in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit würde nach J.H. Pincus (89) beim Leigh-Syndrom etwa folgendermaßen aussehen:

Bewegungsstörungen	38 %
psychomotorische Retardierung	25 %
Anfälle	20 %
Erbrechen	12 %
Schwächegefühl	12 %
Koma	12 %
Hemiplegie	12 %
Nystagmus	12 %
Erblindung	6 %

Wie bei der infantilen, so sind auch bei der juvenilen und der adulten Form die neurologischen gegenüber den allgemeinen Befunden charakteristischer, wenngleich

sie auch wesentlich diffuser sind. Insgesamt werden beim Leigh-Syndrom weniger und geringer ausgeprägte neurologische Zeichen gefunden als bei der infantilen Erkrankungsform (71), gleichen dieser jedoch in qualitativer Hinsicht. Die beiden Hauptpunkte neurologischer Zeichen sind bei juveniler und adulter Form 1. Hirnnervstörungen sowie 2. Störungen der Extremitätenmotorik, wobei die Ursachen hier überall zwischen cerebrocorticale Atrophie und peripherer Neuropathie angesiedelt sein können, letzteres aufgetreten bei dem Fall eines an der adulten Form Erkrankten (109).

ad 1.
Unter den Hirnnervenstörungen treten vor allem Ausfälle an den zur Ophtalmoplegie führenden Nervi oculomotorius, trochlearis und abducens auf. Sie sind zwar in ihrer absoluten HÄufigkeit beim Leigh-Syndrom seltener als beim M. Leigh, gehören aber als führende Symptomatik neben den Bewegungsstörungen zu den Hauptcharakteristika der Erkrankung. So wurden neben einer von J. Egger (30) beschriebenen Ophtalmiplegie auch von daraus resultierenden Diplopien (109, 116), Verschwommensehen (48, 109) oder von einem, mehr bei adulten Formen anzutreffenden, nicht näher erläuternden Strabismus (109, 92) berichtet. Als Nebenbefunde wurden auch Ptosis (30, 116) und Ektrophien (116)

beobachtet.
Seltener, jedoch in der Konsequenz für den Patienten dramatischer, beobachten verschiedene Untersucher eine bilaterale Opticusatrophie (58, 66, 100), die mit einer Visusabnahme (92, 109) verbunden war und bis zur Erblindung (58, 59) führen konnte. Neben diesen Hauptzielen der Hirnnervenmanifestationen der Erkrankung werden jedoch auch andere Hirnnervenbefälle genannt. Es fallen hier unter anderem auch Störungen der vestibulatrochleären Funktionen mit Nystagmus (66, 109) oder Hörverlust bis zur Taubheit (30), sowie motorischer Funktionen mit unter anderem geringer facialer Diplegie (116) auf.
Für die hin und wieder aufgeführten Fälle mit dysarthrischen Sprachbeschwerden (59, 66, 92, 100) läßt sich eine Zuordnung der Schädigung zu einem bestimmten Hirnnerven nicht mehr vornehmen, da möglicherweise bei diesem Symptom auch cerebällare Koordinationsstörungen aufgrund von Läsionen im Kleinhirn tatsächlich zugrunde liegen können.

ad 2.
Die Störung der Extremitätenmotorik ist ähnlich wie die vorausgehend beschriebenen Hirnnervenausfälle, von der Art der Störungen her so gut wie gleich mit der infantilen Form, nur die Ausprägung ist in fast di-

rekter Abhängigkeit vom Erkrankungsalter schwächer bei juveniler und adulter Form. Diese motorischen Schäden beginnen in der Regel mit schneller Ermüdbarkeit (71), entwickeln sich weiter über distale Muskelschwäche (30) bis hin zu präfinal auftretenden Hemi- und Tetraparesen (58, 59, 89). Wie bei der infantilen Form, so treten auch hier pathologische, unfreiwillige Bewegungen (71), pyramidale Symptomatik (100), extrapyramidale Rigidität (58, 59, 66, 89, 100) und spastische Diplegie (116) auf. Auch Veränderungen in der Reflexantwort werden bei einigen Fällen beobachtet (30, 59, 66, 116).

Bei einer eventuellen Zuordnung neurologischer Zeichen zu veursachenden ZNS-Läsionen würden Ataxie (30, 66, 71, 116) bis zum Verlust der Gehfähigkeit (59, 89, 92, 109) oder auch, was seltener vorkommt, Tremor (92) für eine krankhafte Mitbeteiligung des Kleinhirns beim Leigh-Syndrom sprechen. Cerebrale übergeordnete Schädigungen zeigen sich vor allem in allgemeiner Hirnleistungsschwäche (58, 59, 89) und, gehäufter bei der adulten Form, mentale Retardierungen (92, 109), sowie bei beiden postinfantilen Formen fokale und generalisierte Krampfanfälle (58, 59, 89, 109, 66).

Das Elektroenzephalogramm wird von den verschiedenen Forschungsgruppen in einigen wenigen Fällen als normal (116), in anderen, häufigeren als pathologisch (30,

58, 59) befundet, wobei es sich dann oft um temporal auftretende Funktionsstörungen (58) handelt.
In der Labordiagnostik werden bei der juvenilen Form wesentlich seltener pathologische Veränderungen beschrieben als bei der infantilen Form. Als einziges Charakteristikum von seiten der Laborparameter bleibt nur die Laktaterhöhung (4, 30, 71), nur bei wenigen Patienten wird über erhöhte Pyruvatwerte (71) berichtet; außerdem werden gelegentlich bei juvenilen Fällen kompensierte, metabolische Azidosen beschrieben (30, 4), deren Bedeutung innerhalb des Gesamtzusammenhangs der Krankheit unwesentlich zu sein scheint, da Schwartz et al. (116) z.B. auch den Fall eines alkalotischen SNE Patienten mit einem Blut pH-Wert von 7,56 angaben. Abgesehen von diesem Zusammenhang wird von ihnen auch über Hypokapnien und Creatinphosphokinaseanstiege (116) berichtet. Bei der adulten Form werden keine auffälligen Laborwertveränderungen aufgeführt. Bei sechs verschiedenen sicheren Fällen von adultem Leigh-Syndrom, deren Fallbeschreibungen mir zugänglich waren, wurden die Labordaten, wenn angegeben, als normal befundet.
Bezüglich Todesursache und Krankheitsdauer kann man aus den bekanntgewordenen Fällen schließen, daß vor allem die juvenile Form die längste Prognose hat. Sie rangiert von fünf und sieben Jahren (30, 58, 62) bis

zu 13 Jahren (100) und zum Teil noch länger. So beziffert Sipe (109) das Erkrankungsalter eines seiner Patienten mit fünf Jahren und das Todesalter mit 32 Jahren. Bei der juvenilen Form tritt allerdings schon das Problem der Definition des Erkrankungsbeginns auf, was bei der adulten Form zur wirklichen Schwierigkeit wird.

Ein Kennzeichen der adulten Form ist nämlich, daß das Todesalter meistens das einzige markante Datum der Krankheit ist; alle anderen Zeichen wie z.B. Krampfanfälle, neurologische Ausfälle und Laborveränderungen treten entweder äußerst sporadisch über das ganze Leben verteilt auf, oder, für letzteres gültig, in so grenzwertiger Form, daß man einen definitiven Krankheitsbeginn nicht auf einen abgrenzbaren Zeitpunkt festlegen kann. Allem Anschein nach muß man jedoch bei der adulten Form von einer kürzeren Krankheitsdauer ähnlich wie bei der infantilen Form, ausgehen, So wird, wie vorangehend bereits erwähnt, von einer bei einem 34jährige, weiblichen Patienten auftretenden Perakutssymptomatik (48) mit nur anderthalbwöchigem Verlauf berichtet.

Die Todesursachen sind ähnlich unterschiedlich. Es ist sowohl bei der juvenilen Form als auch bei der adulten Form, im Gegensatz zum respiratorischen Komplex bei der infantilen Form, vor allem der Komplex der zen-

tralnervösen Dysregulationen, der mittel- oder unmittelbar zum Tode führt. Ein Leigh-Syndrom Patient aus den Schilderungen Eggers et al. ist hiermit einer fünfjährigen Erkrankungsdauer und Tod im Koma als beispielhaft, neben von anderen Arbeitsgruppen (48, 109) erwähnten Fallverläufen, zu nennen. Plaitakis (92) beschreibt auch seine Patienten präfinal als stuporös mit Hirnstammdysfunktionen. Abgesehen jedoch von dieser Haupttodesursache werden von anderen Autoren auch immer noch auf respiratorische Störungen zurückzuführende Todesursachen, wie tracheopulmanale Infekte (58, 59) und finale Pneumonien (Feigin und Boebel zit. n. 109) genannt. Als seltener genannte Möglichkeiten werden das relativ unspezifische Herz- und Kreislaufversagen (59) oder die ebenfalls nicht klar zuzuordnende Disseminierte Intravasale Koagulopathie (Feigin zit. n. 109) aufgeführt.

2.2.2.2. Computertomographie (CT)

Ähnlich wie auch bei der infantilen Form sind beim Leigh-Syndrom des Jugendlichen symmetrische, putaminale Läsionen (100) sowie Dichteabnahme - im Bereich des vorderen Thalamus - um den 3. und 4. Hirnventrikel (116) im Erscheinungsbild des Computertomogramms die

häufigsten, pathologischen Befunde.
Egger et al. (30) verweisen, abweichend vom oben genannten Befund, in ihrem Bericht über einen sechsjährigen Patienten noch auf zwei kleine Läsionen mit geringer Dichte unilateral in der linken Basalganglien. Bei der adulten Form wurden in den wenigen Fällen, in denen computertomographiert wurde, bis auf einen von Gray et al. (38) dokumentierten Fall, keine pathologischen Veränderungen (48) gefunden. Bei diesem Fall einer 31jährigen Frau fanden sich symmetrische Gebiete geringer Röntgendichte im Thalamus, im vorderen Schenkel der Capsala interna und im Korpus callosum.

2.2.2.3. Morphologie der Skelettmuskulatur

Auch beim Leigh-Syndrom wurde bislang wenig Gebrauch von den Möglichkeiten einer licht- und elektronenmikroskopischen Analyse der Skelettmuskelbiopsie gemacht.
Egger et al. (30), die hier bezüglich der Gründlichkeit ihrer Untersuchungen als vorbildlich angesehen werden dürfen, biopsierten den linken Muskulus vastus lateralis bei einem sechsjährigen, durch ein Leigh-Syndrom auffälligen, Patienten. Sie fanden die, im

lichtmikroskopischen Bild der infantilen SNE häufig gefundenen, "ragged red fibres". Ihre elektronenmikroskopische Aufarbeitung deckte abnormale Mitochondrien mit Proliferation der Christae und parakristallinen Einschlußkörpern auf, was ebenfalls an die, bei der infantilenForm der SNE gefundenen, elektronenoptisch dargestellten pathologischen Veränderungen erinnert.

2.2.3. Atypische Formen

Innerhalb des doch relativ uneinheitlichen Krankheitsbildes des M. Leigh ist es, in Anbetracht der geringen Fallzahlen, die weltweit zusammen etwa zwischen 200 und 300 liegen, recht schwierig atypische Formen der Erkrankung von den klinisch nicht genau definierten typischen Formen abzugrenzen. Eine Existenzberechtigung besitzt die Beschreibung atypischer Formen jedoch, da hierunter Symptomatiken fallen, die aus der nosologischen Einheitlichkeit der verschiedenen Erkrankungsformen des M. Leigh in besonderer Weise hervorstechen und aufgrund dessen die Gefahr einer klinischen Verkennung der SNE in sich bergen. Allerdings können sich bei zunehmender Fallzahl bislang atypisch genannte Symptomatiken zunehmend als zwar selten, aber nicht untypisch herausstellen. So

befindet sich der Komplex der Herzbeteiligungen in diesem Grenzgebiet. R.J. Seitz (104) berichtet von dem Fall einer sonographisch diagnostizierten Kardiomegalie, die sich bei weiterer Nachforschung als hypertrophische Kardiomyopathie herausstellte. Eine Herzmuskelbiopsie zeigte im elektronenmikroskopischen Bild pathologische Mitochondrien mit tubulären Einschlüssen, im Gesamtbefund wurden die Veränderungen von Seitz als primäre, mitochondriale Kardiomyopathie bezeichnet. Einen fast gleichen Fall schildert K. Langes et al. (61) in seiner Veröffentlichung. Ähnliche, ebenfalls als hypertrophe Kardiomyopathie bezeichnete Erscheinungsbilder der SNE werden von Rutledge et al. (102) bei sechs von ihm beobachteten Patienten vorgefunden. G. Kluitmann (52), der von einem laborchemisch und symptomatisch typischen Fall der SNE mit einem allerdings atypischen Perikarderguss berichtet, bezeichnet in seiner Veröffentlichung den Manfestaionskomplex der Herzbeteiligung als sogar krankheitstypisch. In Anbetracht der Fülle von Kasuistiken ohne Herzbeteiligung, die ich aus den mir vorliegenden Fallschilderungen entnehme, sowie den schon früher erwähnten, auf größeren Fallzahlen basierenden Studien von Pincus et al. (89) oder S. Miyabayashi (71), in denen eine kardiale Symptomatik nicht erwähnt wird, dürfte für eine Bezeichnung der

Symptomatik als eine "typische" Zurückhaltung geboten sein.

Über andere, wirklich atypische Einzelfälle wird von J. Gallego (35), T. Matsuishi (67) und Pamphlett (83) berichtet. Ersterer beobachtete einen Fall von Morbus Leigh mit einer Torsionsdystonie als einzige klinische Manifestation. Zweiter beschreibt einen Fall mit Lennox-Gastaut-Syndrom und im CT-Bild cerebralen Atrophien, ventrikuläre Erweiterungen und einer arachnoidalen Zyste in der hinteren Schädelgrube.

Pamphlett schildert Fälle von plötzlicher, schwerer Kreislaufhypertonie, die später eine typische, Morbus-Leigh-spezifische Neuropathologie aufweisen. Er beurteilt sie als zentrale, neurogene Hypertonien und vermutet diese als ein bislang vernachlässigtes Leitsymptom der Erkrankung. Als weiteres atypisches Symptom, dessen Zusammenhang schwer einzuordnen ist, wird über Teleangiektasien (95) berichtet, sowie von M. Bourgois (9) über einen untypischen Fall eines adulten Patienten mit psychatrischer Symptomatik.

Abschließend möchte ich noch die von E.D. Aedickes (1) geschilderte Form eines atypischen Falles erwähnen. Er beobachtete eine typische, infantile Klinik mit allerdings geringen, neurologischen Defiziten und baldigem Tod bei Ateminsuffiziens. Die Autopsie konnte aber keine charakteristischen, neurologischen Läsionen auf-

zeigen; man fand allerdings auffällige Demyelinisierungen in den tegmentalen Kernen des Hirnstammes. Dies wurde von Aedickes als sehr frühe, zentralnvervöse Manifestation der SNE im Bereich des Atemzentrums gedeutet, welche sich, aufgrund des kurzen Verlaufs, nicht weiter ausbreiten konnte. Alles in allem sollten jedoch atypische, ophtalmologische und neurologische Befunde immer gegen M. Leigh abzugrenzen versucht werden (65).

3. MITOCHONDRIALE MYOPATHIEN

Unter diesem Punkt soll einer kurzer Überblick über die mitochondrialen Myopathien gegeben werden, wobei auf Systematik und morphologische Erscheinungsbilder eingegangen werden soll. Dies dient zur besseren Einordnung der Aussagekraft der Morphologiebefunde der Muskelbiopsie beim Morbus Leigh, da man die SNE nicht nur klinisch-phänomenologisch beschreiben kann, sondern sie auch unter dem Gesichtspunkt der Myopathien zusammen mit einer Reihe anderer Krankheiten systematisieren kann. Zusätzlich werden noch Erklärungsansätze zur Pathogenese der mitochondrialen Veränderungen aufgeführt.

3.1. Systematik

Der Begriff der mitochondrialen Myopathie wurde erstmals von Ernster (32) erwähnt und beschrieben. Man kann diese, die Mitochondrien einbeziehende Myopathie, zu der großen Gruppe der metabolischen Myopathien zählen.
D. Pongratz, T. Deufel et al. (93, 94) unterscheiden diese metabolischen Myopathien zum einen nach ihrer Leitsymptomatik und zum anderen dann innerhalb dieser

nach ihrem morphologischen Leitbefund.

-- Leitsymptom:

1) Muskelschwäche, Atrophie

   mit Leitbefund: - Glykogenspeicherung pathologisch
   - Lipidspeicherung pathologisch
   - mitochondriale Veränderung
   - Sonderformen

2) belastungsabhängige Kontrakturen oder Rhabdomyolysen

   mit Leitbefund: - Glykogenspeicherung pathologisch
   - ohne spezifischen, morphologischen Befund

Unter Leitsymptom 1) mit dem Leitbefund der mitochondrialen Veränderungen fallen:

- Defekte der oxidativen Phosphorilierung, wozu auch Fehlfunktionen der Atmungskette wie z.B. Cytochromdefizite gezählt werden;
- Pyruvatcarboxylasemängel oder andere Defekte des Pyruvatdehydrogenasekomplexes;
- Defekte der β-Oxdation des Fettstoffwechsels

Ansätze der Systematisierung innerhalb der mitochrondrialen Myopathien.

Sengers, Stadthouders et al. (105) definieren die mitochondrialen Myopathien folgendermaßen:

Eine mitochondriale Myopathie ist eine Muskelerkrankung, die durch strukturell oder numerisch abweichende Mitochondrien auffällt.

Die nun folgende Einteilung dieser Muskelerkrankung stammt von Morgan-Hugues et al. (76) und unterscheidet vier verschiedene Gruppen[2]), basierend auf den jeweilig zugrunde liegenden, biochemischen Störungen.

1) Defekte des mitochondrialen Substrattransportes
   - Monocarboxylat-Translocase-Defizienz
   - Defizienz des Cartin-Acyl-Carnitin-carrierer-Systems
2) Defekt der mitochondrialen Substratverstoffwechselung
   - Pyruvat-Decarboxylase-Defiziens
   - Dihydrolipolyl-Transacetylase-Defizienz
   - Dihydrolipolyl-Dehydrogenase-Defizienz
   - Pyruvat-Dehydrogenase-Phosphatase-Defizienz

   Diese mitochondrialen Enzymdefekte zeigen ein variables klinisches Bild, welches von Qualität und Quantität der Art des Enzymdefektes abhängig ist. W. Sperl et al. (110) unterscheiden bei Pyruvatdehydro-

---

[2])Eine Modifizierung dieser Unterteilung nach Morgan-Hugues fand ich in einer Veröffentlichung von J.B. Clark et al. (16). Er differenziert hier nur in drei verschiedene Gruppen biochemischer Ursachenkomplexe. Den ersten Punkt der Klassifizierung von Morgan-Hugues läßt er ersatzlos wegfallen. Da mir die Vier-Punkte-Unterscheidung vollständiger erscheint, und die von Clark et al. verwandte ansonsten identisch damit, aber nicht gleich differenziert ist, möchte ich letztere hiermit nur kurz erwähnt haben.

genasekomplex-Defiziten schwere Ausfälle, bei denen die Enzymaktivität weniger als 15 % der normalen beträgt - dies ist nach Sperl et al., neben mehreren anderen Erkrankungen, auch der Fall bei der SNE - weiterhin nennt er mittelschwere Störungen mit 20 bis 35 % der Normalaktivität, die durch späten Krankheitsbeginn und geringere Progredienz auffallen, und leichte Störungen mit 35 bis 50 % Normalaktivität, welche sich vor allem in spinocerebellären Degenerationen äußern.

3) Defekte des Elektronentransportes (der Atmungskette)
   - Cytochrom-Oxidase (a,a3) Defekt
   - kombinierte Cytochrom-Defizite
   - Cytochrom-b-Defizite
   - Defekte der NADH Oxidation

   D. Stansbie (117) berichtet hierzu, daß als Auslöser mitochondrialer Myopathien häufig Cytochrom-Oxidase-Defizienzen im Zusammenhang mit dem Detoni-Fanconi-Debré-Syndrom und der SNE beschrieben werden. Ebenso S. Dimauro (27), er stellt den Fall einer isolierten Cytochrom-c-Oxidase-Aktivitätsminderung in Zusammenhang mit einer "mitochondrial-lipid-glycogen disease of muscle" dar, die sich allerdings als unerklärlicher Weise reversibel herausstellt.
   Von anderen Fällen mitochondrialer Myopathien mit Cytochrom-b- und -a,a3-Mängeln wird ebenso berich-

tet (106).

4) Defekte der Energiespeicherung und Übertragung
   - Hypermetabolische, mitochondriale Myopathie (Luft's disease)
   - andere mitochondriale Myopathien mit "loose coupling"
   - mitochondriale ATPase Defizienzen

Stadthouders (105) betont, daß diese Klassifizierung bis heute selten ein tieferes Verständnis der klinischen Symptome oder des Verlaufs der Erkrankung bietet. Nichtsdestoweniger hält er dieses Konzept für sehr wertvoll für die Erforschung der Ätiologie von Myopathien mit abnormen Mitochondrien oder mit neurologischen Syndromen mit bislang nur deskriptiver Diagnose.

Ein anderer Ansatz der Systematisierung ist die von Schmitt (106) gewählte deskriptive Zuordnung von Erkrankungen mit abnormen Mitochondrien nach ihrem klinischen Erscheinungsschwerpunkt.

1) Erkrankungen mit muskulärem Schwerpunkt
   - sudanophile Myopathien, progrediente, externe Ophtalmoplegie Graefe-Fuchs usw.
2) Erkrankungen mit zentralnervösem Schwerpunkt
   - spongiöse Leukodystrophie, Lockayne Syndrom, SNE mit Muskelbeteiligung usw.

3) Experimentell induzierte Veränderungen (meist reversibel)
   - toxisch, diätthetisch durch: Diätbelastung, Vitaminmangel, Steroide, durch Denervierung

Die Versuche von Melmet et al. (69) zur artefiziellen Erzeugung von mitochondrialen Myopathien durch erhöhte Laktatspiegel schlugen allerdings fehl, wodurch die, bei den meisten mitochondrialen Myopathien auftretende Laktazidose, als Ursache der Veränderung der Mitochondrien nicht mehr in Frage kommt.
Als von biochemischer Seite ergänzende Zuordnung betrachtet Schmitt (s. bei (114) für genauere Informationen) die Gegenüberstellung von Stoffwechsel- bzw. Enzymdefekten und Erkrankungen mit abnormen Mitochondrien.

<u>Sudanophile Myopathien aus Punkt 1):</u>

Carnitin-Mangel

Carnitin-Palmitin-Transferase-Mangel

Pyruvat-Decarboxylase-Mangel

NADH-Cytochrom-b-Reduktase-Mangel

<u>Morbus Leigh aus Punkt 2) der von Schmitt genannten Gruppierung:</u>

Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel

Triphosphatthiamin-Mangel

Thiaminpyrophosphat-ATP-Phosphoryl-Transferase-Mangel

Pyruvat-Carboxylase-Mangel

Cytochrom-c-Mangel

Zellweger Syndrom aus Punkt 2):

Defekt der Succinatoxidation

Andere Syndrome:

Defekt in der NADH-Oxidation

Cytochrom-b-Mangel

Menkes Syndrom aus Punkt 2):

Cytochrom und a,a3-Mangel

Progrediente und externe Ophtalmoplegie aus Punkt 1):

Cytochrom a,a3-Oxidase-Mangel und deren Funktionsstörungen

Die Übersicht zeigt laut Schmitts (114) eigener Beurteilung, daß die einzige verbindende Gemeinsamkeit die Lokalisation des Defektes im Bereich des oxidativen Metabolismus und damit der mitochondrialen Atmung liegt, was an die Warburgsche Hypothese der Krebsentstehung denken läßt.

3.2. Pathomorphologie der Mitochondrien

Im lichtmikroskopischen Bild der mitochondrialen Myopathien findet man häufig sogenannte "ragged red fibres"; sie werden durch die Gomoritrichrome Färbung dargestellt. Die "ragged red fibres" besitzen irregulär aussehende Ansammlungen von Mitochondrien. Sie enthalten weiterhin auch große Mengen multipler "lipid droplets" und periphere Halos von Glycogen (27, 105). Verschiedenste, biochemische Abnormalitäten sind assoziiert mit "raged red fibres" (75); hierzu gehören z.B. Cytochrom-c-Oxidase-Mangel (28) und Succinat-Cytochrom-c-Reduktase-Mangel (98).
Aus elektronenmikroskopischer Sicht stellt sich eine pleokoniale Mitochondriose dar. Es sind zu viele, abnorm große, elongierte Mitochondrien vorhanden (13). Ihre Matrix wird teilweise als vakuolisiert (12, 13) beschrieben und enthält abnorm gelagerte Christae in Form von Windungen und konzentrischen Ringen (12, 13). Einzig charakteristisches Merkmal sind parakristalline, intramitochondriale Einschlußkörper (12, 13), die vor allem häufig in bizzaren Formen beim Kearns-Sayre-Syndrom beobachtet werden (114).
Insgesamt nimmt auch die Größe der subsarkolemmalen Anhäufungen zu, was allgemein als Zeichen einer Ischämie angesehen wird (6, 51, 45). Leider lassen

sich die verschiedenen Qualitäten der Veränderungen nicht spezifisch deuten, sie variieren erheblich; man findet unter Umständen sogar Unterschiede innerhalb des gleichen Syndroms, und sie sind nicht in jedem Falle, und auch nicht immer am gleichen Ort (Organ) zu finden; Schmitt (114) gibt hierzu das Beispiel einer SNE.

Die Ursachen für die intramitochondrialen Parakristalline sind noch ungeklärt. Wie aus den experimentellen Daten von V. Hanziklova (44) und B.H. Hyman et al. (50) anzunehmen, hängt die Anwesenheit von Parakristallinen in Mitochondrien mit einem Sauerstoffdefizit oder einer Veränderung der Energieversorgung, sowohl aerob als auch anaerob (113, 120) zusammen. So vermuten H.P. Schmitt et al. (114) pathologisch abgebaute, hochmolekulare Proteinstrukturen, die dann in kristallähnlicher Form abgelagert werden. Ihre biochemischen Eigenschaften werden als metabolisch inert angenommen.

Eine andere Geneseerklärung kommt von Land und Clarke (46 zit. n. 13). Hier führt eine beeinträchtigte Synthese von mitochondrialen DNA-Translationsprodukten zu einer Ansammlung von vom Nukleus codierten Untereinheiten, die als Kristalloide intramitochondrial abgelagert werden.

Die Ursachenerklärung der abnormen Christae mitochon-

driales, sowie der Vermehrung der Mitochondrien in Zahl und Größe ist ebenfalls unklar. Man vermutet adaptive Reaktionen der absoluten, aktiven Oberfläche der Christae, zum Ausgleich des Defektes im oxidativen Stoffwechsel (114). Die Ursachen der Veränderungen können nur durch weitere, kombinierte biochemische und histopathologische Untersuchungen spezifiziert werden (105).

Abschließend noch ein Blick auf die recht stereotypen, klinischen Folgen dieser vielgestaltigen, varianten-reichen Muskelveränderungen, die bei den meisten der dargestellten Myopathien auftreten (105):

1) langsam zunehmende Schwäche der proximalen und distalen Muskeln vom Kindesalter an;
2) vorübergehend gesteigerte Schwäche nach anhaltender Belastung (Manche der mitochondrialen Myopathien können durch einen Belastungstest zum Vorschein gebracht werden (8));
3) Laktazidose nach Belastung und in Ruhe.

4. FALLSCHILDERUNG

4.1. Klinik, Labor und Computertomographie-Befunde

I. Fall

Es handelt sich um einen in Kreta wenige Wochen vor dem errechneten Termin als Bruder eines fünf Jahre älteren, gesunden Geschwisterkindes geborenen 10 Monate alten, männlichen Patienten. Er entwickelte sich anfänglich normal, zeigte dann jedoch zunehmend neurologische Auffälligkeiten. Diese bestanden vor allem aus Strecktendenzen, besonders in Rückenlage, zunehmender Entwicklungsstagnation, sowie häufigem Weinen.

Aufnahmebefund:
Ein 8 1/2 Monate alter männlicher Säugling, dessen Allgemeinzustand und Ernährungszustand unauffällig sind.
Internistisch lassen sich keine pathologischen Befunde erheben, dagegen wurde neurologisch eine sehr ausgeprägte Symptomatik vorgefunden. Sie besteht aus einer sehr geringen Spontanmotorik, Streckspasmen des Rumpfes, die bei Aufregung besonders deutlich sind, mit überstreckter, muskelhypertoner Haltung. Die Körperkontrolle ist stark eingeschränkt; so wurde eine fehlende Kopfkontrolle registriert, es ist kein freies Sitzen möglich und es erfolgt keine Gewichtsübernahme

der Beine beim gehaltenen Stehen. Insgesamt beobachtet man eine Muskelhypertonie besonders der Extremitäten. Das optische Fixieren ist möglich.

Untersuchungen:
Die röntgenologischen Untersuchungen blieben auch bei später erfolgten Kontrollaufnahmen ohne pathologische Befunde. Hierzu gehörten die Beurteilung der Skelettdifferenzierung, die Thoraxübersicht und die Lendenwirbelsäulen-Übersicht. Auch bei Schädelaufnahmen in zwei Ebenen waren weder sekundäre Druckzeichen noch pathologisch intrakranielle Verkalkungen auffällig.
Das Schädel-Computertomogramm stellte erhebliche paraventrikuläre Bereiche von hypodenser Beschaffenheit dar.
Das Schädelsonogramm zeigte entsprechend des Computertomographie-Befundes zwischen Capsula interna und externa schmale, echoarme, längliche Bezirke, die auf Erweiterungen parallel der Seitenventrikel, beginnend in Höhe des 3. Ventrikels, schließen lassen. Zusätzlich wurde das externe Liquorsystem erweitert gefunden. Die Gyri wirkten echodichter als im Normalbefund.

Die Elektokardiographiebefunde waren ohne nennenswerte Auffälligkeiten.
Bei der, auf der Suche nach der in der Literatur beschriebenen Kardiomyopathie, als screening eingesetzte

echokardiographische Unterschungen, ergab sich kein Anhalt auf Veränderungen.

Elektroenzyephalogramm:
Im Elektroenzephalogramm sah man als auffällige Veränderungen unter anderem Seitendifferenzen, zum Teil mit gruppenweise eingelagerten, steileren Abläufen, woraus sich eine eventuelle Anfallsbereitschaft vermuten läßt. Diese Veränderungen tauchten, bis auf das Fehlen der Seitendifferenzen, immer wieder bei den weiteren Kontrollen auf.

Ophthalmologische Befunde:
Das augenärztliche Konsilium deckte keine intraokulären Veränderungen auf. Es wurde allerdings ein Strabismus divergenz links mit zunehmender Tendenz gefunden.
Ebenso wurde eine mögliche, vertikale Blickparese nicht ausgeschlossen.

Labor:
Bei der Untersuchung der Serumparamter ergaben sich Normalwerte für Fermente, Elektrolyte und Blutbild. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war normal. Der Alaminwert im Serum mit 8,8 mg/dl, sowie der Laktatwert im Serum mit 39,9 mg/dl waren beide über die

Normbreite erhöht. Die Blutgasanalyse deckte eine leichte, kompensierte Acidose auf. Bei der Urinuntersuchung ließ sich keine Aminoacidurie nachweisen.
Bei dem im Anschluß durchgeführten Alaninbelastungstest zeigte sich ein pathologischer Laktatanstieg, sowie ein fehlender Anstieg der Blutzuckerwerte. (Bei PDH-Defizit wäre ein Laktat- und Glukoseanstieg zu erwarten, bei PC- oder PEPCK-Mangel ist nur mit einem Laktatanstieg zu rechnen.)
Hierzu widersprüchlich ist das Ergebnis der Glukosebelastung mit einem Fehlen des für den vermuteten PC-Mangel zu erwartenden leichten Laktatanstieges. Bei einem PDH-Defekt wäre sogar mit einem massiven Laktatanstieg zu rechnen.
Liquor: 3/3 Leukos; Differentialbild: Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen

Biopsie:
In der Muskelbiopsie ließ sich mit dem Elektronenmikroskop das Bild einer mitochondrialen Myopathie nachweisen, worauf in der Befundung und Diskussion der elektronenmikroskopischen Fotographien noch eingegangen werden wird.

Epikrise:
Zur Aufnahme kam der Patient unter der Verdachtsdiag-

nose eines Perinatalschadens, der durch Krankengymnastik nach Vojta therapiert wurde.
Nach gewissen anfänglichen Erfolgen nahm die initiale Symptomatik mit rigorartiger Tonussteigerung und athetotischen Spontanbewegungen jedoch zu, es entwickelte sich weiterhin noch ein Fixierverlust dazu.

Die deutlichen Einbußen im Wachheitsgrad veranlaßten zu weiterer Diagnostik, welche aufgrund der oben aufgeführten Befunde, sowie der unten angegebenen Enzymschäden auf einen M. Leigh schließen läßt. Der Patient entwickelte dann im folgenden auch die dazu passenden Atemstörungen im Sinne von Hyperventilation und apnoeischen Phasen.
Da eine kausale Therapie derzeit nicht bekannt ist, wurde in Anbetracht des desolaten Allgemeinzustandes des Patienten auf einen Therapieversuch verzichtet.
Gegen Ende des stationären Aufenthaltes erschien das Kind trotz ausreichender Flüssigkeitszufuhr exsikiert.
Nach etwa 2 1/2 monatiger stationärer Behandlung wurde das Kind dann in einigermaßen stabilem Zustand nach Hause entlassen.

Enzymhistochemie:
Auffällig sind:
a) ein ausgeprägter Karnitinmangel, der mit 0,82 nmol/g Feuchtgewicht nur etwa 21 % der normalen

Menge beträgt;

b) ein Proteinmangel: 90 mg/g (52 %);

c) ein Creatinkinase-Mangel: 81 nmol/min/g (etwa 26 %)

d) ein Cytochrom-c-Oxidase-Mangel: 17 nmol cyt.-c/min/g (etwa 19 %)

e) ein NADH-Oxidase-Mangel: 0,21 nmol NADH/min/g (etwa 6,5 %)

f) ein Succinat-Cytochrom-c-Reduktase-Mangel: 0,2 nmol cyt. c/min/g (etwa 5 %)

g) ein Succinat-Dehydrogenase-Mangel: 95 nmol INTX/min/g (etwa 13 %)

und andere (wahrscheinlich sekundäre), weniger bedeutende Mängel.

II. Fall

Bei diesem Fall handelt es sich um einen 12 Jahre alten, männlichen Patienten, bei dem keine perinatalen Belastungen vorlagen. Im Verlauf seines zweiten Lebensjahres traten dann erste Entwicklungsveränderungen, sowie eine Spastik mit einer minimalen rechts betonten spastischen Diplegie auf. Es war dann jedoch keine Progredienz zu beobachten.

Eine erneute stationäre Aufnahme erfolgte im Alter von 12 Jahren. Es fiel nun eine progrediente Gehverschlechterung mit häufiger Fallneigung auf. Weiterhin bildete sich zunehmend ein Spitzfuß aus.

Die Eltern beobachteten seit neun Monaten eine zunehmend schlechte Feinmotorik, die sich auch in einer verminderten Schreibfähigkeit niederschlug. Ebenso ließen auch mentale und sprachliche Fähigkeiten nach. Es zeichnete sich das Bild einer Dysarthrie ab.
Stationär fielen psychisch und motorisch katatone Phasen mit rigoratig erhöhtem Muskeltonus auf, nebenbei auch athetoide Bewegungsbilder und Hyperventilationsphasen.
Während dieser Phasen imponiert vor allem im Vergleich zum Intervall ein verlangsamtes Hirnstrombild.
Die Verdachtsdiagnose eines M. Leigh stützt sich vorwiegend auf das unten noch näher beschriebene Schädelcomputertomogramm.

Untersuchungen:

- Das Hirnstrombild im Elektroenzephalogramm war verlangsamt.
- Im Labor zeigte der Säure- und Basehaushalt eine respiratorische Alkalose.
  Es konnte keine Aminoacidurie nachgewiesen werden.
  Beim zur metabolischen Eingrenzung durchgeführten Alaninbelastungstest war als auffälligstes Ergebnis ein pathologischer Blutglukosenanstieg zu finden.
  Beim Glukosebelastungs beobachtete man einen pathologischen Laktatanstieg, was in Verbindung mit dem

oben genannten Alaninbelastungstest auf einen Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel schließen läßt.

- Im Schädel-Computertomogramm findet man symmetrische, bilaterale, hypodense Bezirke in den Stammganglien und im Kleinhirn.
- Auf den Befund der Muskelbiopsie wird unter 4.3. noch näher eingegangen werden, er kann aber bereits als mitochondriale Myopathie bezeichnet werden.

4.2. Methode

Zur Gewinnung von quergestreifter Muskulatur wird jeweils chirurgisch ein Würfel von 2 cm Kantenlänge aus dem Musculus quadriceps femoris gewonnen. Dieser wird sofort nach Exzision für mindestens zwei Stunden in Glutardialdehyd (3,5%, pH 7,25) fixiert.
Nach der Wässerung der Muskelprobe bei 4° C für circa 24 Stunden wird sie zur Nachfixierung und Blockkontrastierung für zwei Stunden in eine Osmiumtetroxidlösung (1%iger Konzentration) eingebracht. Nach siebenmaligem Wässern mit Pufferlösung erfolgt die Entwässerung zuerst in 70%igem Äthylalkohol für circa 30 Minuten, dann in 90%igem und 96%igem Äthylalkohol für jeweils 15 Minuten, hierauf in absolutem Ätylalkohol zweimal für je 30 Minuten. Abschließend wird mit zweimaligem,

je 15minütigen Inkubieren in Propylenoxid die Entwässerung beendet. Es erfolgt nun eine Voreinbettung in einem Gemisch aus einem Teil Propylenoxid und zwei Teilen Eponharz für 12 Stunden bei 4° C. Dann wird die endgültige Einbettung in Eponharz und Inkubation bei 56° C für 48 Stunden im Brutschrank vorgenommen. Die eingebetteten Muskelfasern werden mit einem Mikrotom längsgeschnitten. Die hergestellten Ultradünnschnitten haben eine Dicke von etwa 70 nm. Sie werden auf einen Kuperobjektträger aufgebracht und zur Kontrastierung unter einen Tropfen Uranylcitratlösung für 20 Minuten inkubiert. Anschließend wird mit Aqua dest. gespült. Zur Gegenkontrastierung läßt man eine Bleinitratlösung (5%iger Konzentration) für 1 1/2 Minuten einwirken und spült mit Aqua dest..

Nach genügender Trocknung werden die Schnitte mit einem Transmissionselektronenmikrospop (Philips EM 301) beurteilt.

Gesichtspunkte der Biopsieanalyse sind Zellgröße und Zellform, sowie Destruktionen und Autolysen im Sarkoplasmas den Myofibrillen und der Zellmembranen. Zusätzlich wird Menge, Größe, Lokalisation und Morphologie der Zellorganelle und der Cytoplasmabestandteile bewertet. Besonderes Augenmerk wird auf Mitochondrien, Vakuolen, parakristalline Einschlüsse und Glykogengranula gerichtet.

Abweichungen von der Morphologie einer unter klinischen und histopathologischen Gesichtspunkten gesunden Muskelzelle werden photographisch dokumentiert.

4.3. Bildmaterial und Befunde

Fall I

Die elektronenmikroskopische Unterschung des Präparates erbrachte einige Anhaltspunkte für atrophische Prozesse und diskrete Veränderungen verschiedener Zellorganelle (Bild 1) vor allem jedoch deutliche Hinweise auf eine mitochondriale Myopathie. Im größeren Überblick stellen sich die Muskelzellen weitgehend regelrecht dar, ihre Oberfläche ist der klinisch und biochemisch gesunder Muskulatur vergleichbar. Eine leichte Vermehrung des kollagenen Bindegewebes ist nachweisbar. Die Myofibrillen befinden sich in dilatiertem Zustand. Die Querstreifungszonen sind differenzierbar und gut zu erkennen, es imponieren jedoch einige Stellen, in denen Z-Streifenverzerrungen auffallen (Bilder 2, 3). Zu etwa 90 % findet man jedoch einen völlig unauffälligen Verlauf der Myofibrillen. Gelegentlich fallen Gruppenatrophien (Bild 4) sowie Atrophieprozesse mit gering oder nicht mehr nachweisbaren Myofibrillen auf. An einigen Stel-

len zeigen sich die longitudinalen Tubili des sarkoplasmatischen Retikulums erweitert (Bild 8). Vereinzelt finden sich zentral gelegene Zellkerne.

Interessant scheinen vor allem die relativ diskreten Alterationen der Mitochondrien. So fallen schon allein von der Anzahl und Lokalisation her in einigen Muskelzellen subsarkolemmale Anhäufungen auf (Bild 3), die auf Beeinträchtigungen in der Zellatmung zurückzuführen sind. An einigen Stellen lassen sich auch deutliche Christolysen (Bild 4) nachweisen, sowie an anderen ischämische Mitochondriendegenerationen (Bilder 5, 9).

Als besonders auffälliger, jedoch schwer einzuordnender Befund fallen mehrere im Anschnitt ausschließlich ovale Intrazellularkörper von etwa der Größe eines Mitochondriums auf (Bilder 6, 7). Sie beinhalten eine variable Anzahl von konzentrischen Ringstrukturen, die ihrem Erscheinungsbild nach dem mehrfach gepackten mitochondrialen Doppelmembranen ähneln. Diese schließen zum Teil in ihrem Innern jeweils einen einzelnen, größeren Lipidtropfen sowie eine größere Menge von Glykogengranula ein. Gegen die Einordnung als abnorme Mitochondrien mit konzentrisch angeordneten, hyperplastischen Christae, die jedoch die zutreffendste sein dürfte, sprechen die regelmäßig unscharf wirkenden Pole der Ovale. Sie legen die Vermutung nahe, daß es

sich um den schrägen Ausschnitt eines Zylinders einer kristalloiden Ablagerung handelt. Zusätzlich findet man in nächster Umgebung morphologisch normal erscheinende Mitrochondrien. Als Nebenbefund fällt eine kristalloide Formation im kernnahen Bereich einer kapillären Endothelzelle auf (Bild 10), diese hat allerdings keine Ähnlichkeit mit den vorher beschriebenen Ovalen in den Muskelzellen.
In der Gesamtbeurteilung kann durch verschiedene Hinweise auf einen degenerativen Muskelprozeß geschlossen werden. Die gefundenen myopathischen Alterationen lassen sich am ehesten einer mitochondrialen Myopathie zuordnen.

Fall II

Stärkere, degenerative Veränderungen der quergestreiften Muskulatur deckte die elektronenmiskroskopische Untersuchung der Muskelbiopsie des zweiten Falles auf. Auch hier deuten Alterationen der myofibrillären Anordnungen im Verein mit mitochondrialen Auffälligkeiten auf eine mitochondriale Myopathie hin. Augenfällig sind bei der ersten Musterung Bezirke starker Degeneration der Myozyten, in denen Myofibrillen nicht mehr eindeutig oder nur gering differenzierbar nachgewiesen werden können (Bilder 11, 12, 16) sowie Bezirke beginnender myolytischer Degeneration (Bild 14). Myolyti-

sche Areale werden jedoch auch innerhalb der Zelle im Nebeneinander mit weitgehend regelrechten, dilatierten Myofibrillenarealen angetroffen (Bild 12), ebenso wie gänzlich normale Sarkomere mit gut differenzierbaren Querstreifungszonen auffindbar sind.
Zum Teil fällt eine starke Verfettung des Zytoplasmas auf (Bild 12).
Bezüglich der Zellorganelle muß vor allem eine besondere Beeinträchtigung der Mitochondrien genannt werden. Man beobachtet hier neben vermehrten und vergrößterten Mitochondrien, die zum Teil Vakuolen enthalten (Bilder 12, 13), vor allem ischämische Mitochondriengenerationen (Bilder 11, 15), die häufig mit Christolysen einhergehen (Bilder 15, 16). Besonders interessant sind einige alterierte Mitochondrien mit wabenartiger, ringförmiger Anordnung der Christae mitochondriales (Bilder 14, 15), ähnlich tubulären Christae. Es handelt sich hierbei wohl um kompensatorische Hypertrophien im Rahmen einer herabgesetzten, oxidativen Energieutilisation.

Abb. 1:
Mehrere angeschnittene Skelettmuskelzellen. In der rechten Skelettmuskelzelle sogenannter Sarkolemmschlauch. Sonstige Veränderungen hier nicht erkennbar. Vergr. 7000

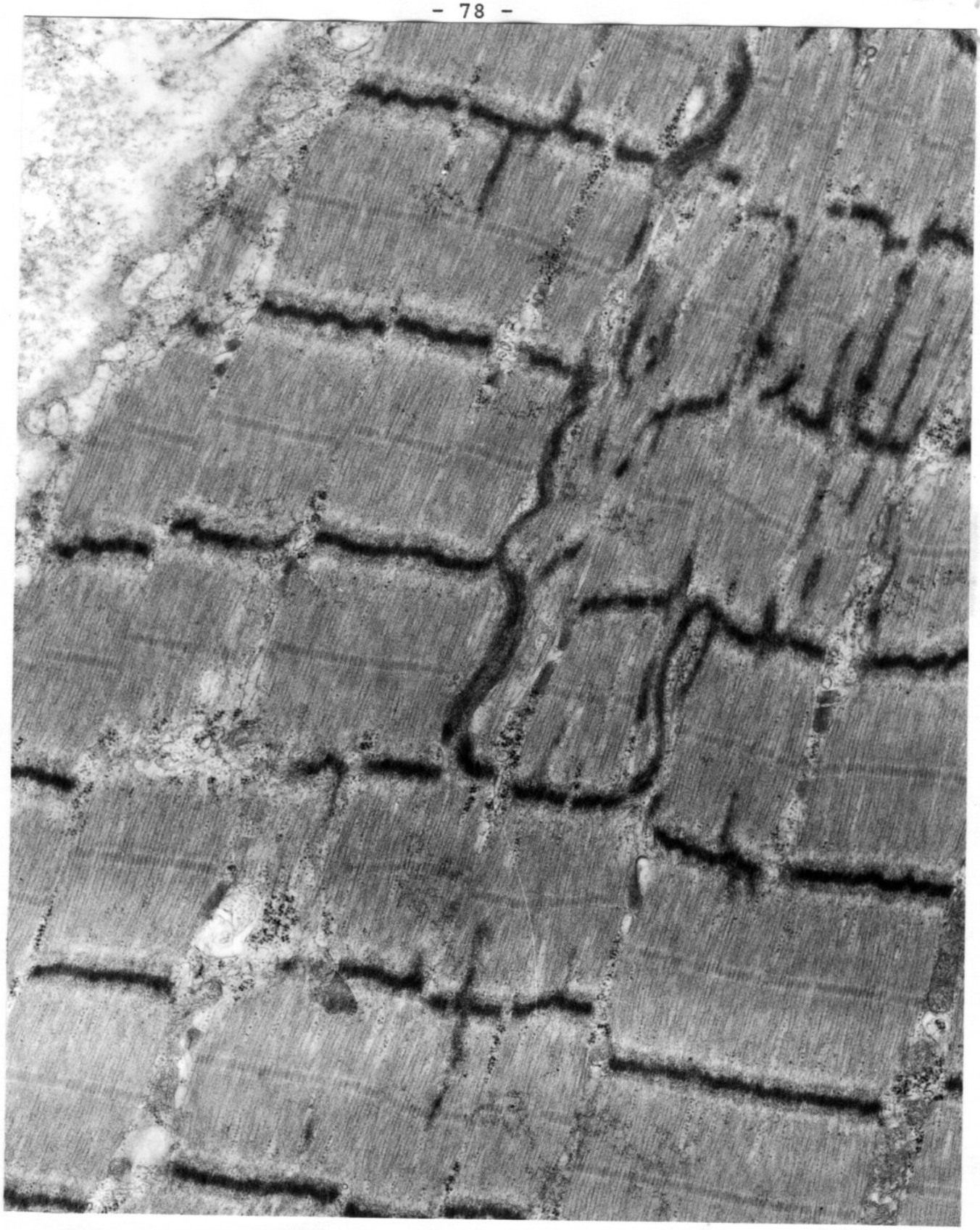


Abb. 2:
Skelettmuskulatur mit deutlicher Z-Streifen-Verzerrung. Sonst normaler Befund. Vergr. 17000

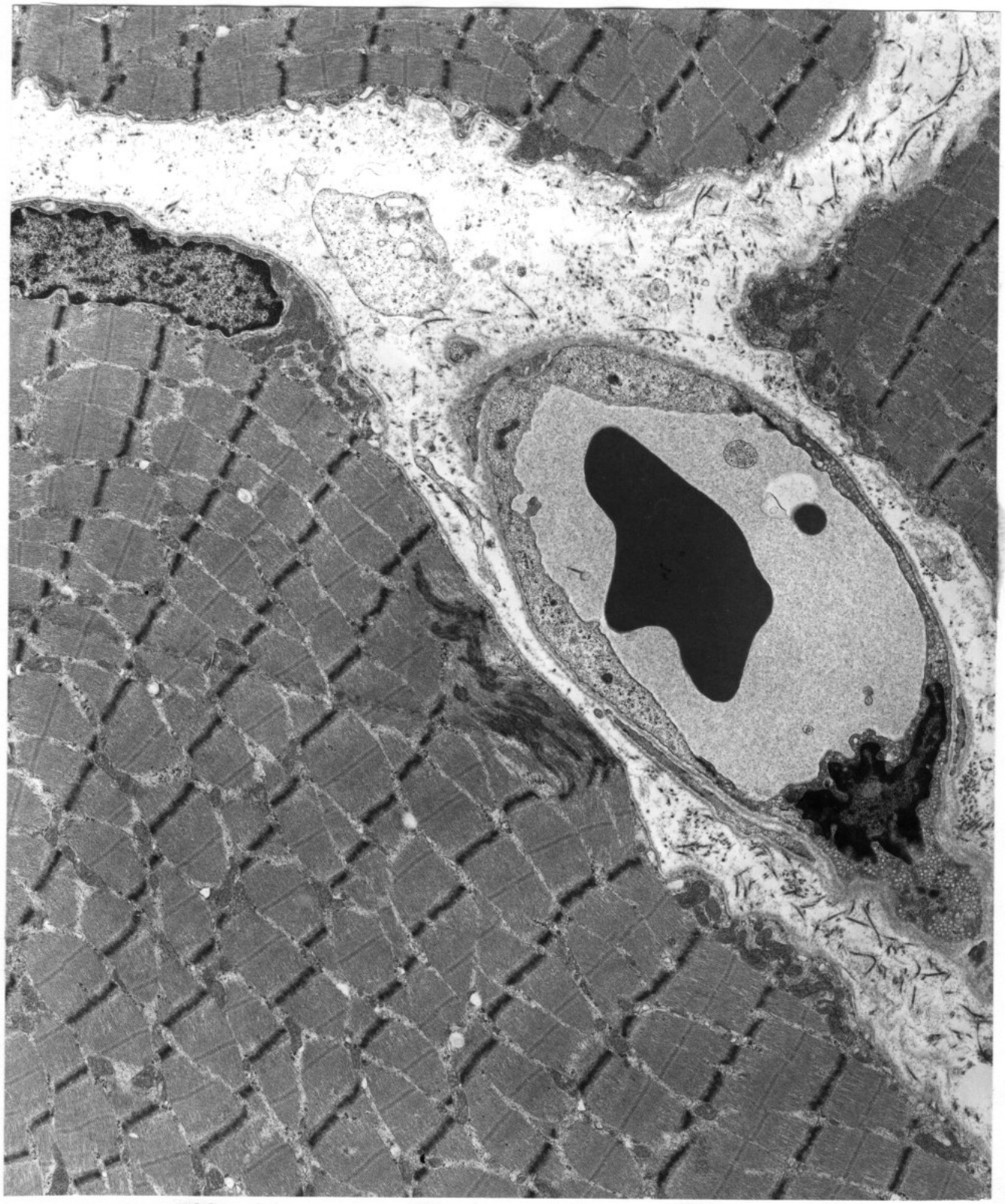


Abb. 3:
Skelettmuskelzellen mit angrenzender Kapillare. Mitochondrien in Zellkernenähe sind geringfügig vermehrt. Die Kapillare ist unauffällig. Die Z-Streifenstruktur ist leicht alteriert. Vergr. 7000

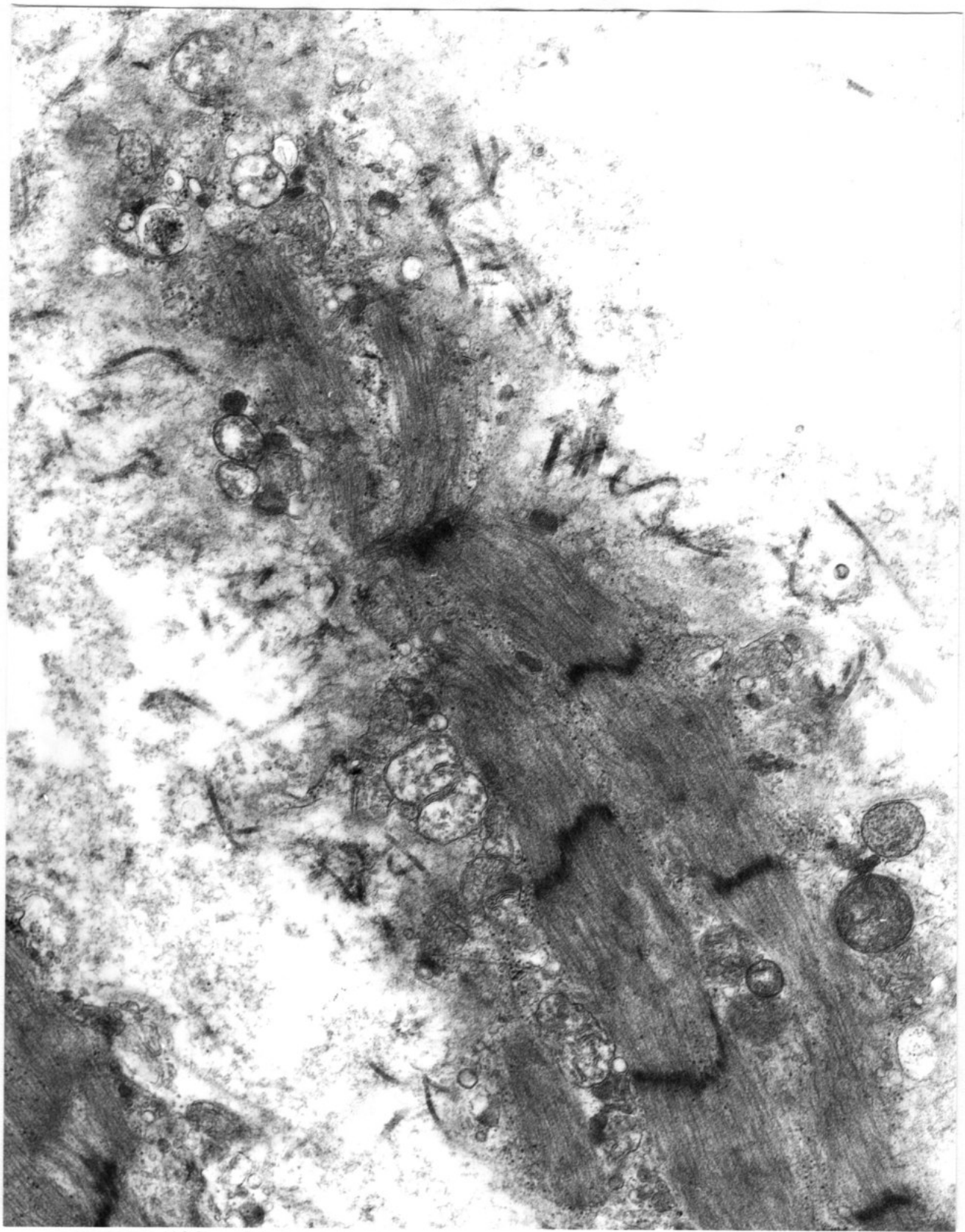


Abb. 4:
Starke Atrophie einer Skelettmuskelzelle mit ischämischer Schädigung der Mitochondrien. Vergr. 17000

Abb. 5:
Atrophische Skelettmuskelzelle mit unregelmäßiger Oberflächenstruktur. Vergr. 21000

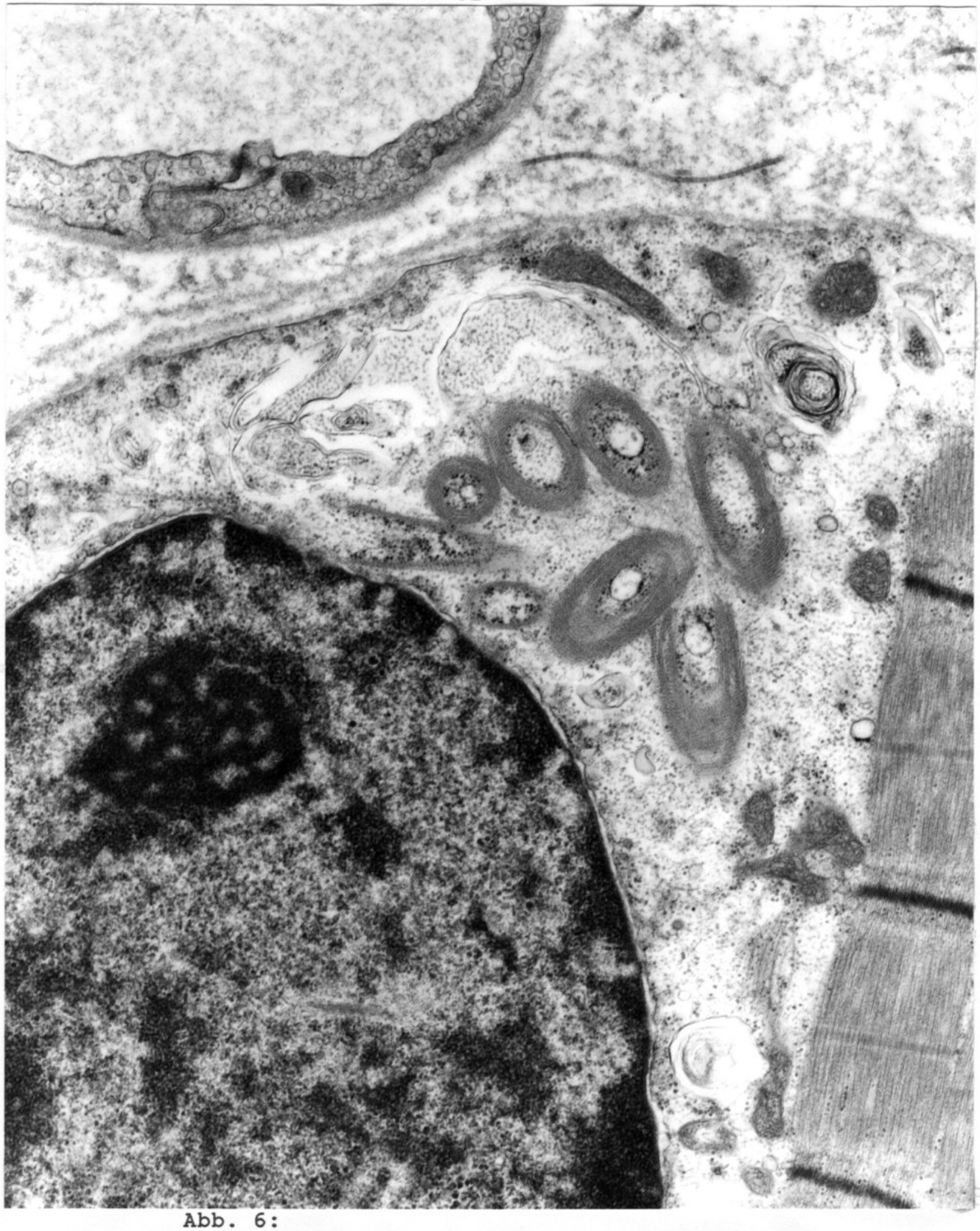


Abb. 6:
Atypische Mitochondrien mit sehr sphäroider Anordnung der Christae mitochondriales im Sinne einer mitochondrialen Myopathie. Vergr. 23000

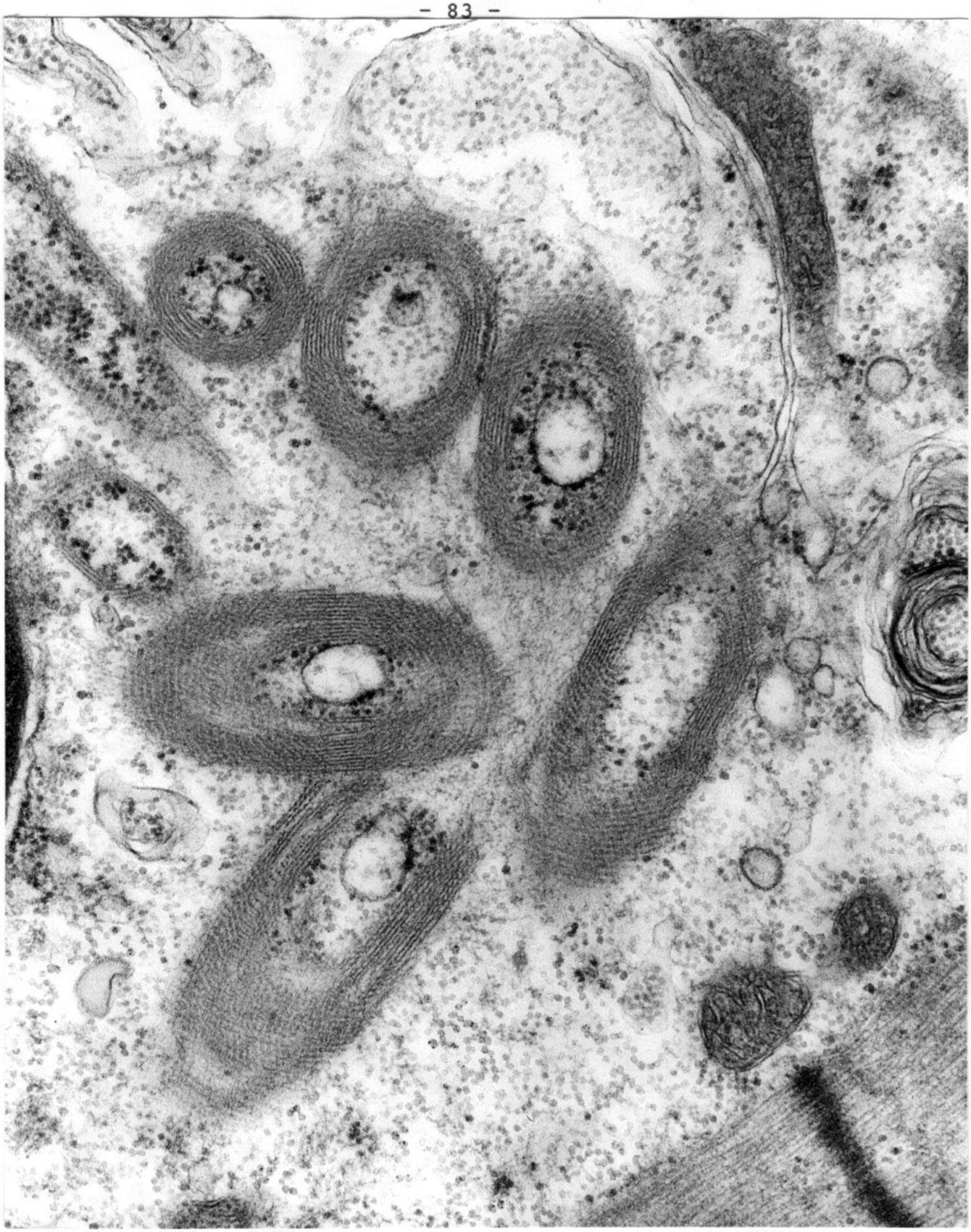


Abb. 7:
Stärkere Vergr. der alterierten Mitochondrien.
Vergr. 48000

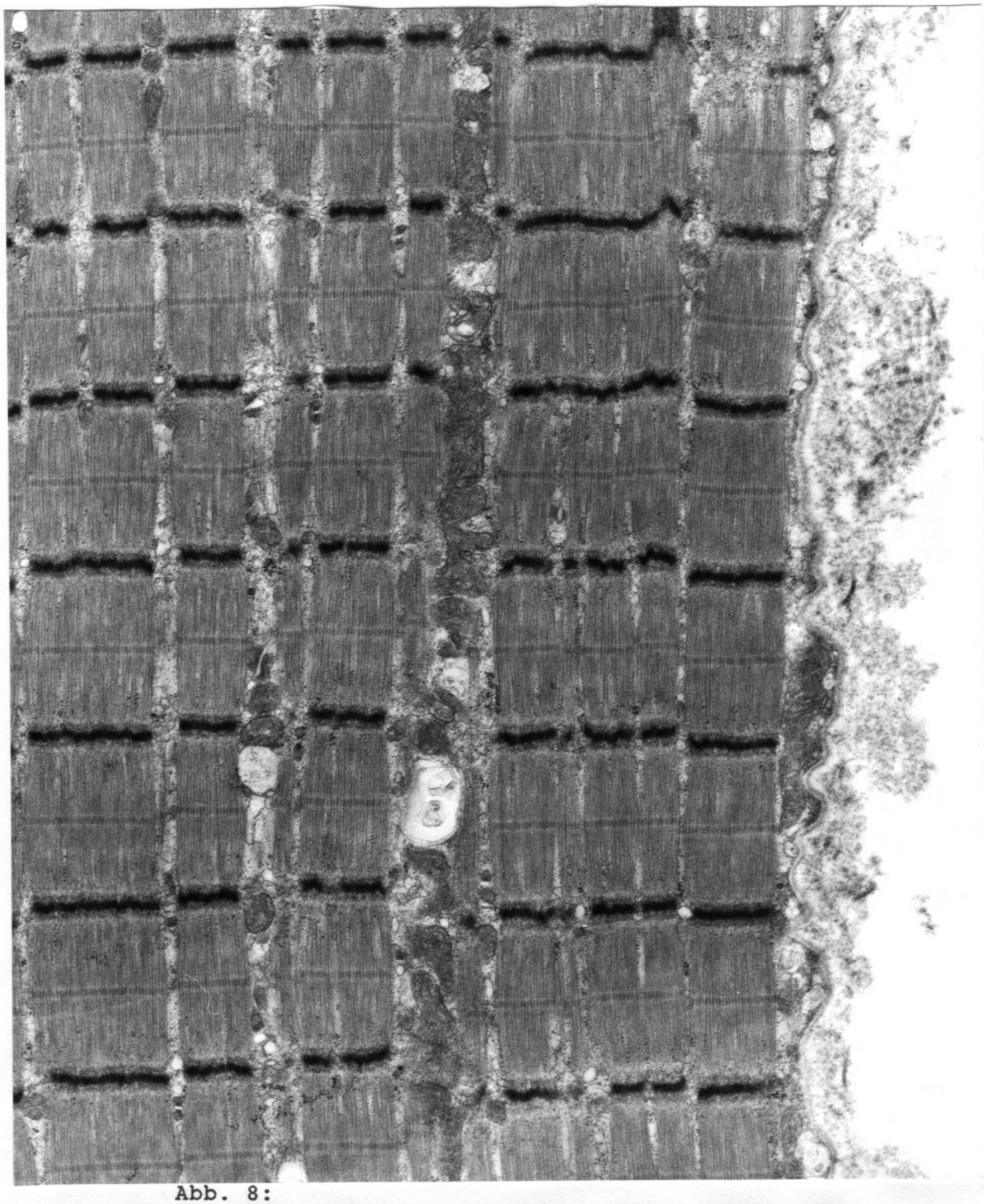


Abb. 8:
Skelettmuskelzelle mit nur geringen Alterationen.
Vereinzelt finden sich leichte mitochondriale Läsionen
und Erweiterungen der longitudinalen Tubuli.
Vergr. 13000

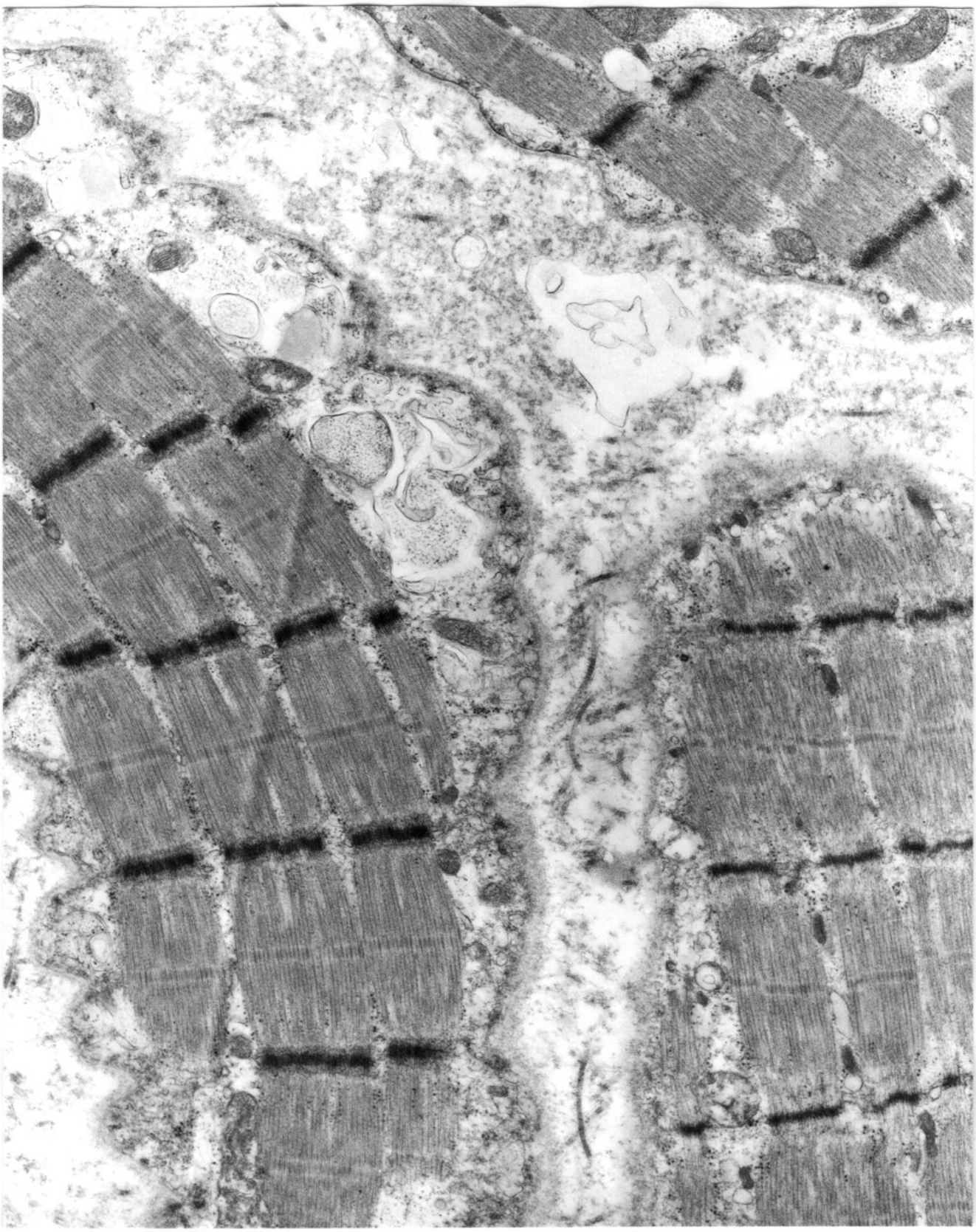


Abb. 9:
Unterhalb des Sarkolemms degenerative Veränderungen.
Vergr. 17000

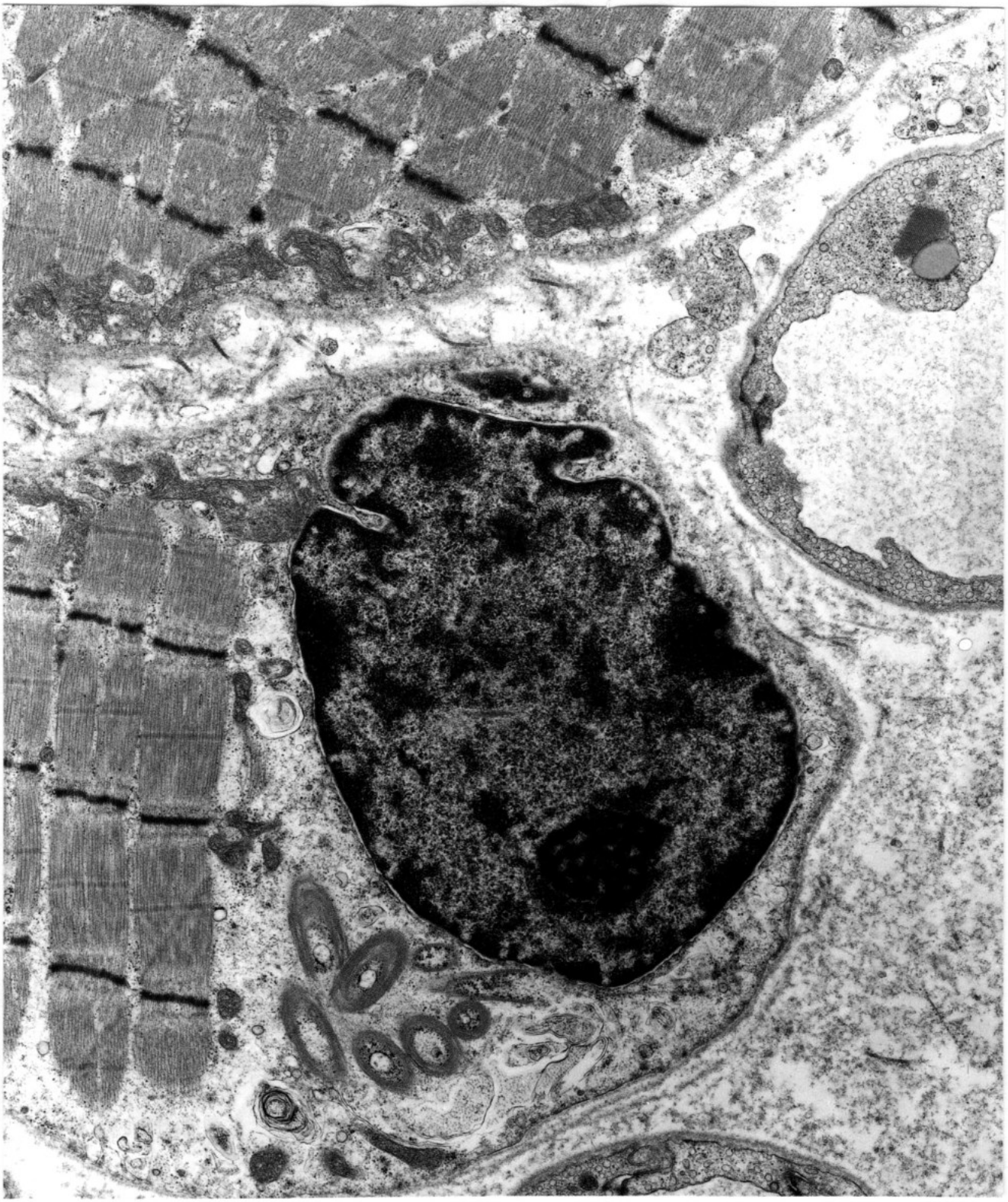
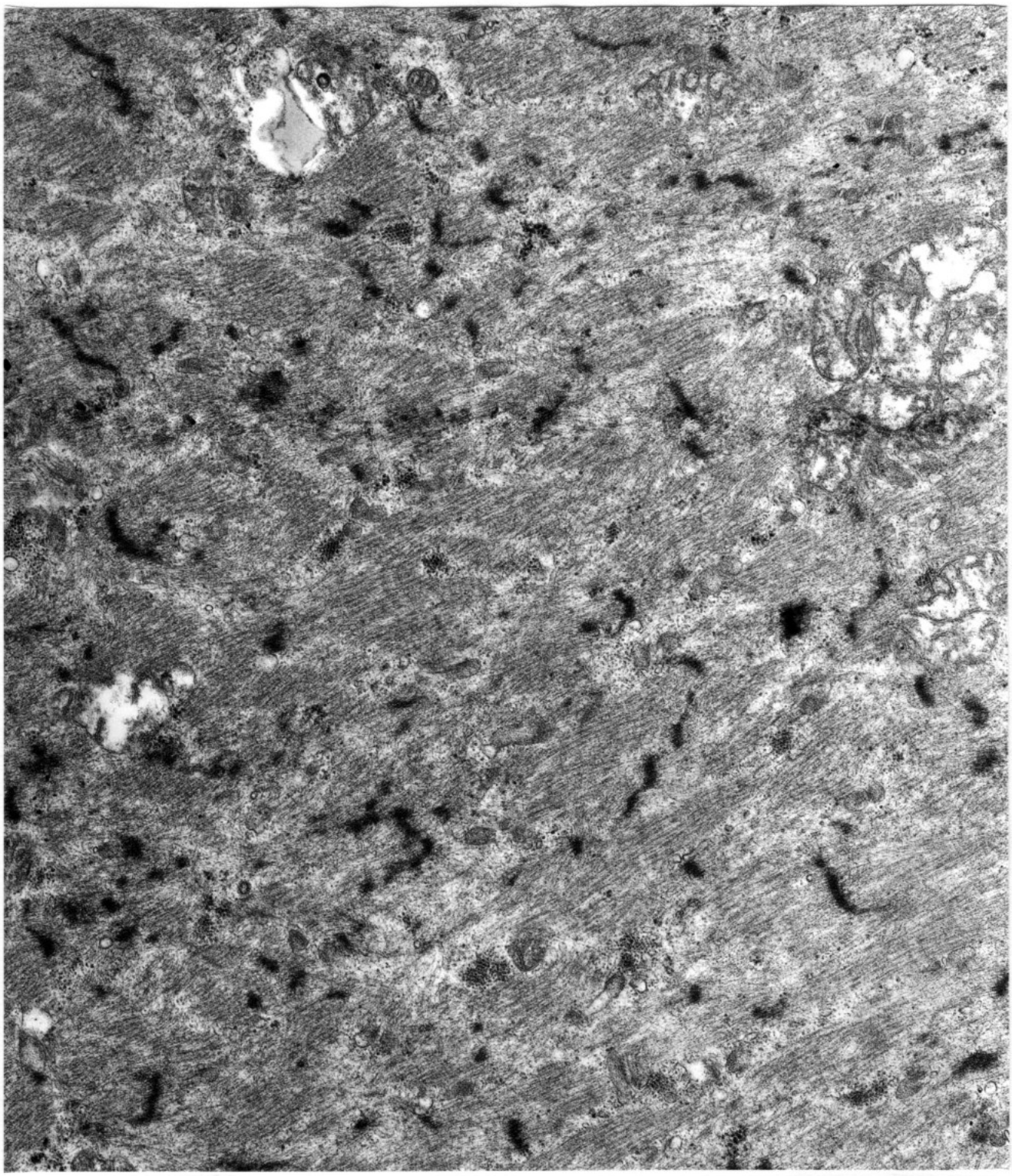


Abb. 10:
Skelettmuskelzelle mit abnormen Mitochondrien im Sinne einer mitochondrialen Myopathie. In der angeschnittenen Endothelzelle der Kapillare findet sich eine parakristalline Struktur. Vergr. 9000



Fall II.

Abb. 11:
Degenerierte Skelettmuskelzelle. Die Z-Streifenstruktur ist nicht mehr erhalten. Die Mitochondrien sind stark degeneriert. Vergr. 17000

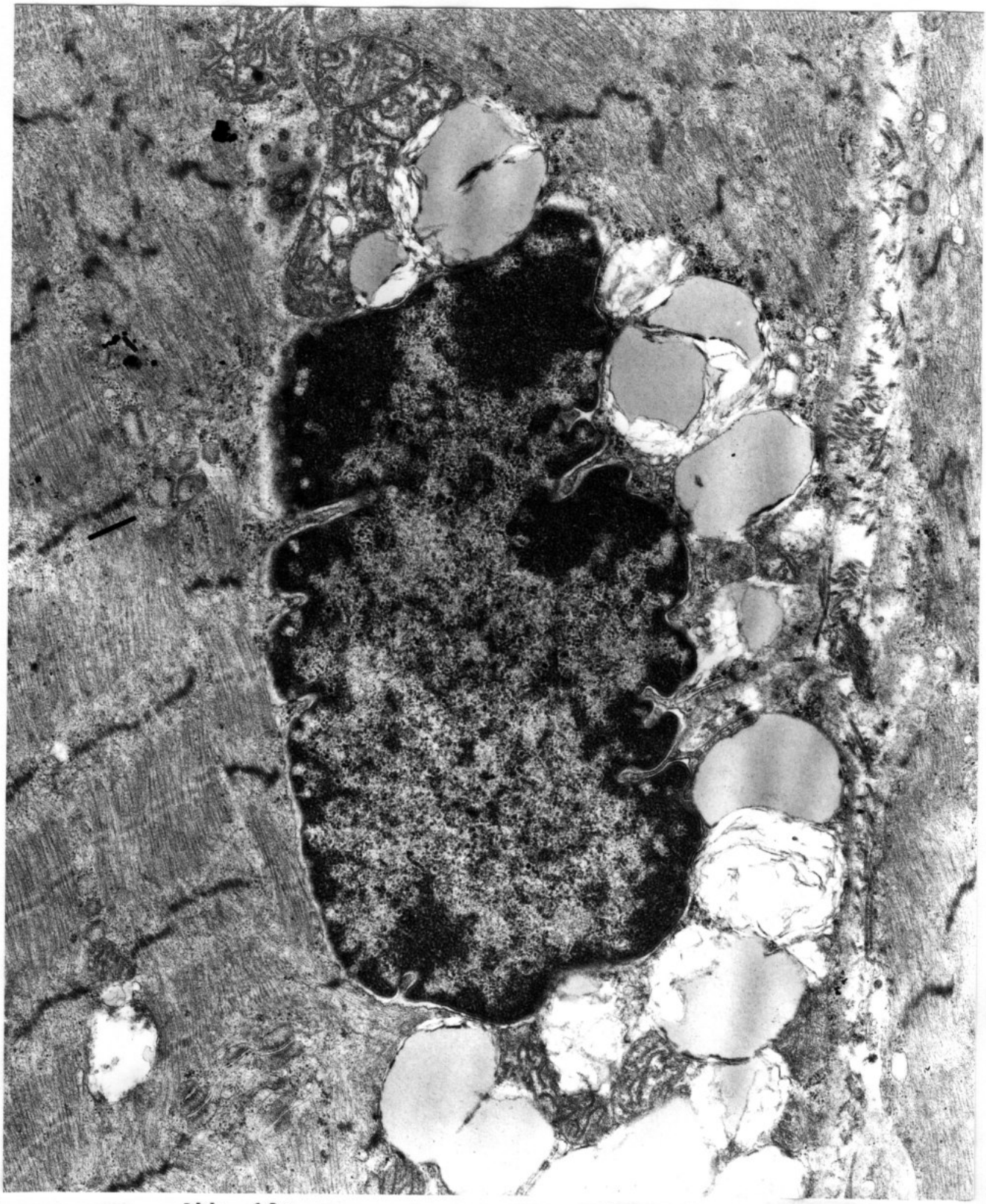


Abb. 12:
Skelettmuskelzellen mit starker Verfettung und beginnender Aufhellung der mitochondrialen Matrix.
Vergr. 17000

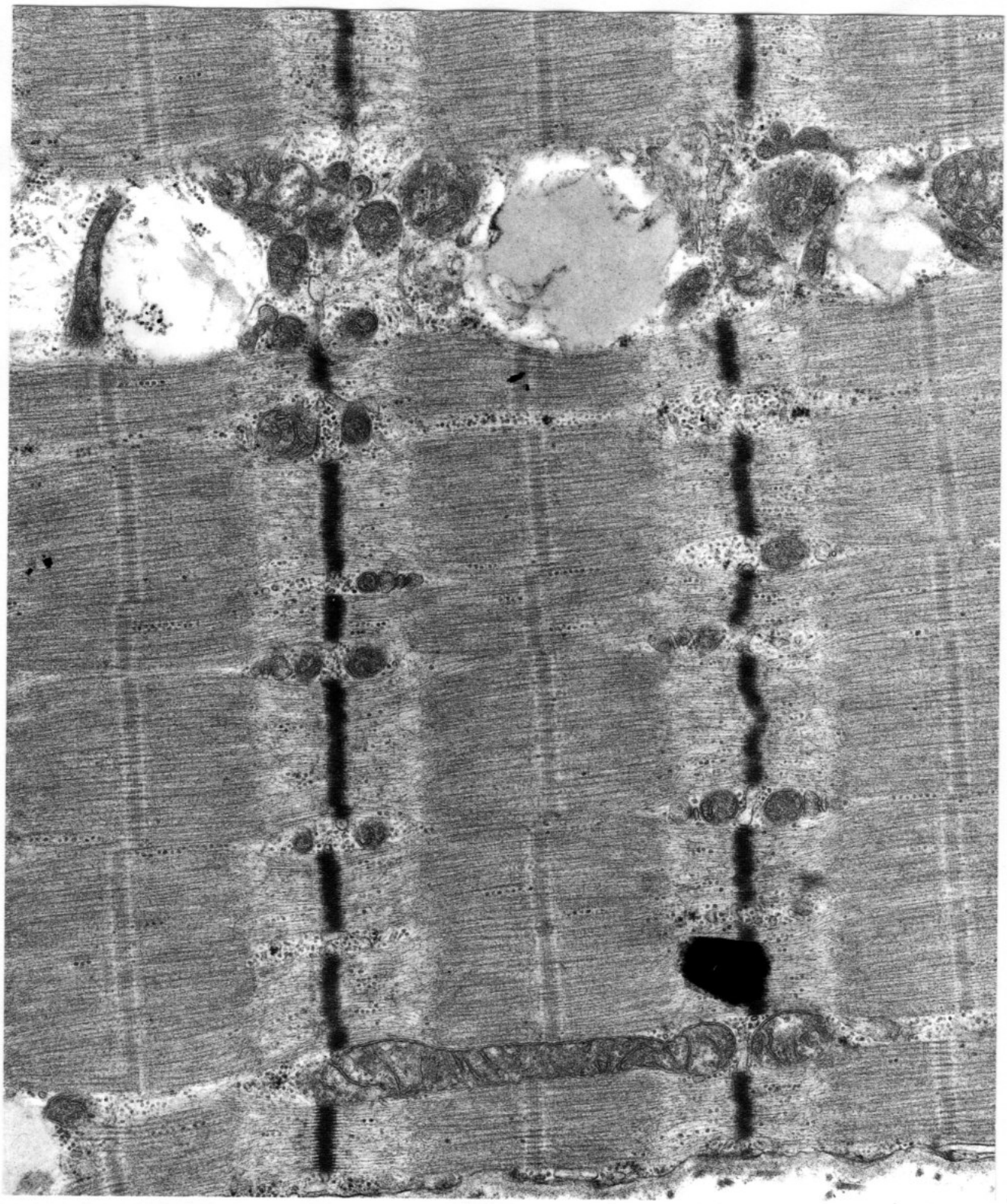


Abb. 13:
Skelettmuskelzellen mit mäßigen Fetteinlagerungen. Die Mitochondrienstruktur ist bis auf Vergrößerungen weitgehend regelrecht. Die Querstreifung ist normal. Vergr. 23000

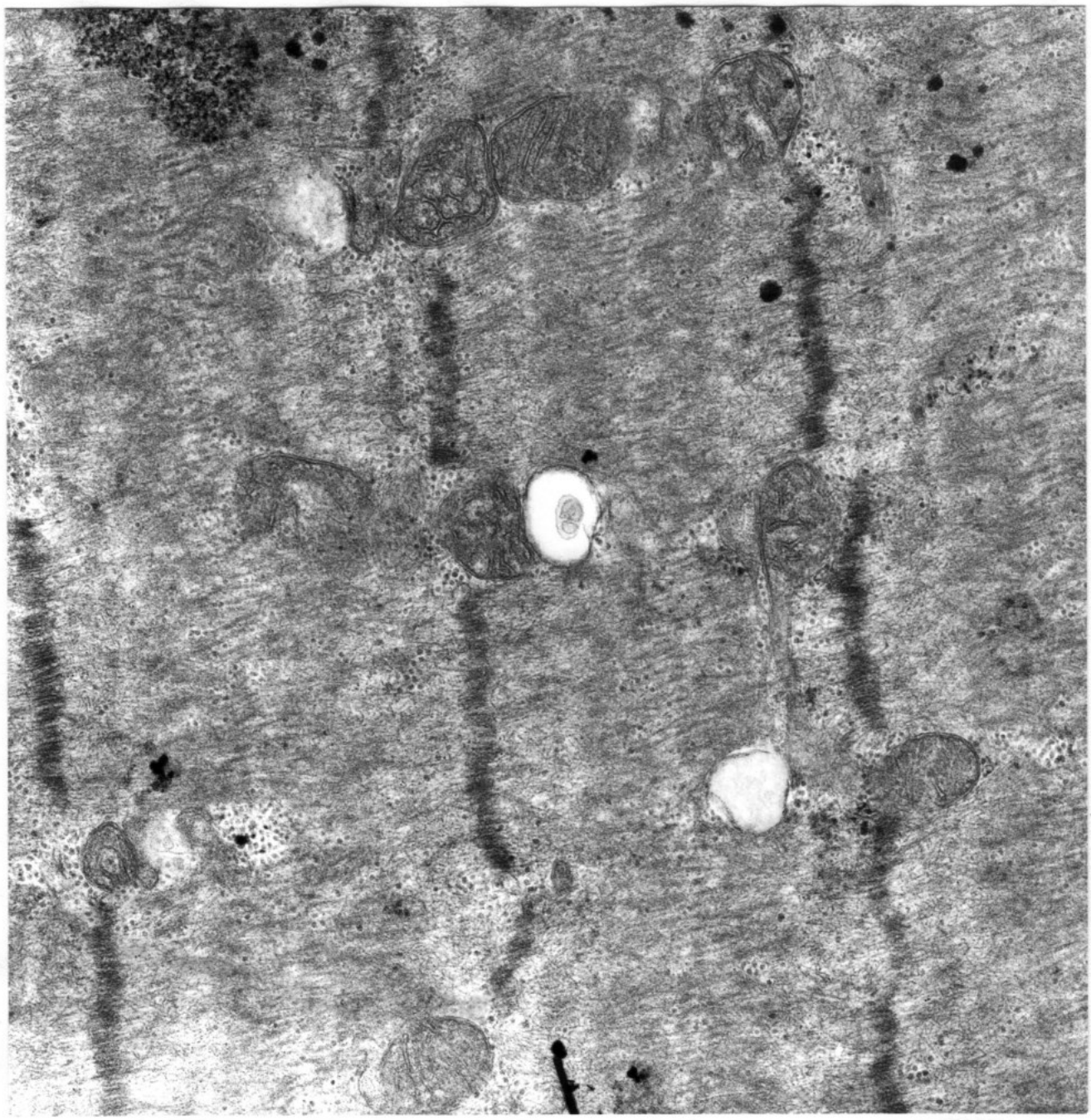


Abb. 14:
Unregelmäßiger Verlauf der Myofibrillen. Möglicherweise resultieren die beiden Vakuolen aus untergegangenen Mitochondrien. Auch zeigt sich eine wabenartige Struktur in einem Mitochondrium in der oberen Bildhälfte. Vergr. 31000

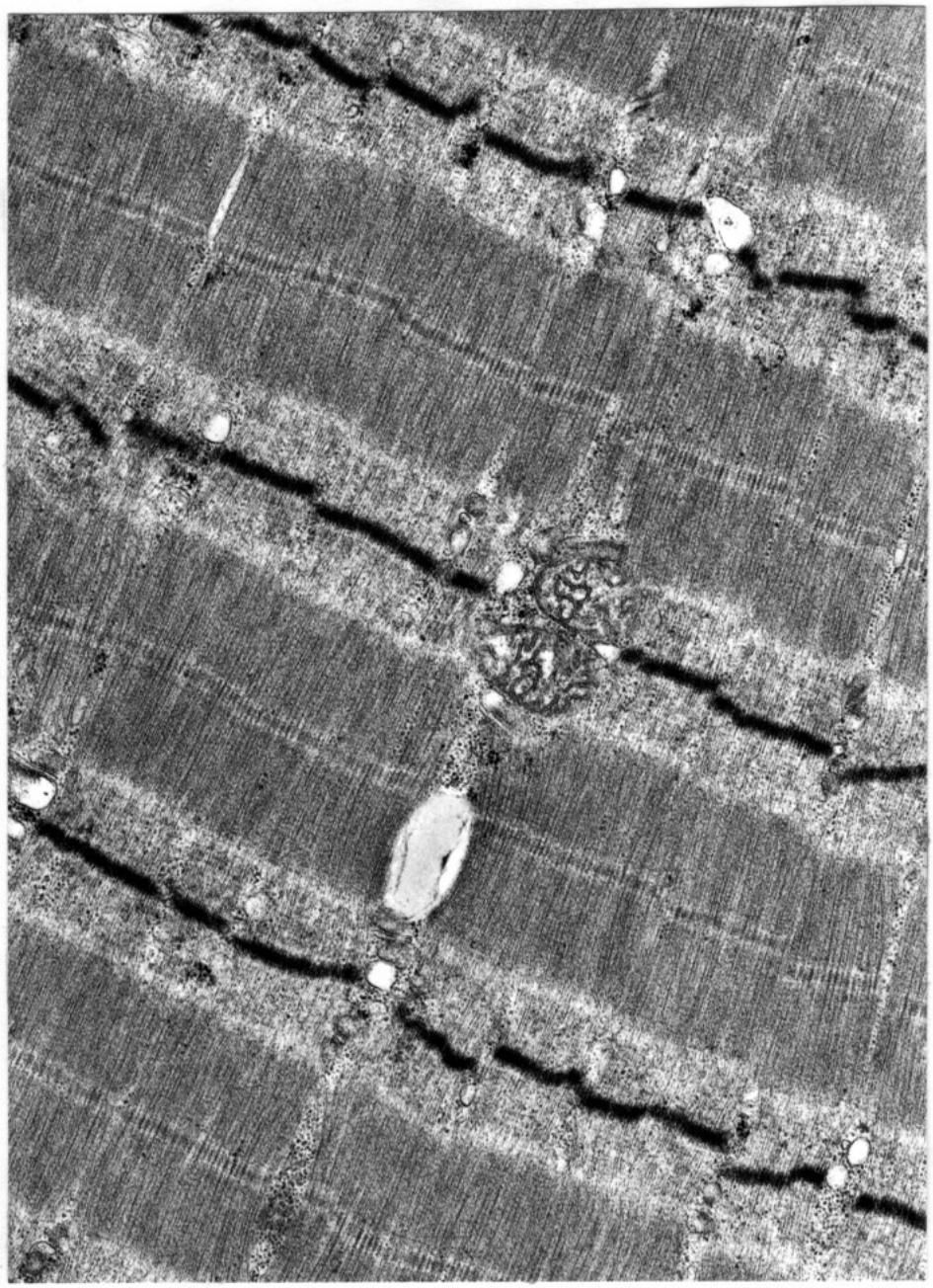


Abb. 15:
Skelettmuskelzelle mit irregulär gestalteten Mitochondrien. Sonst unauffällige Struktur. Vergr. 19000

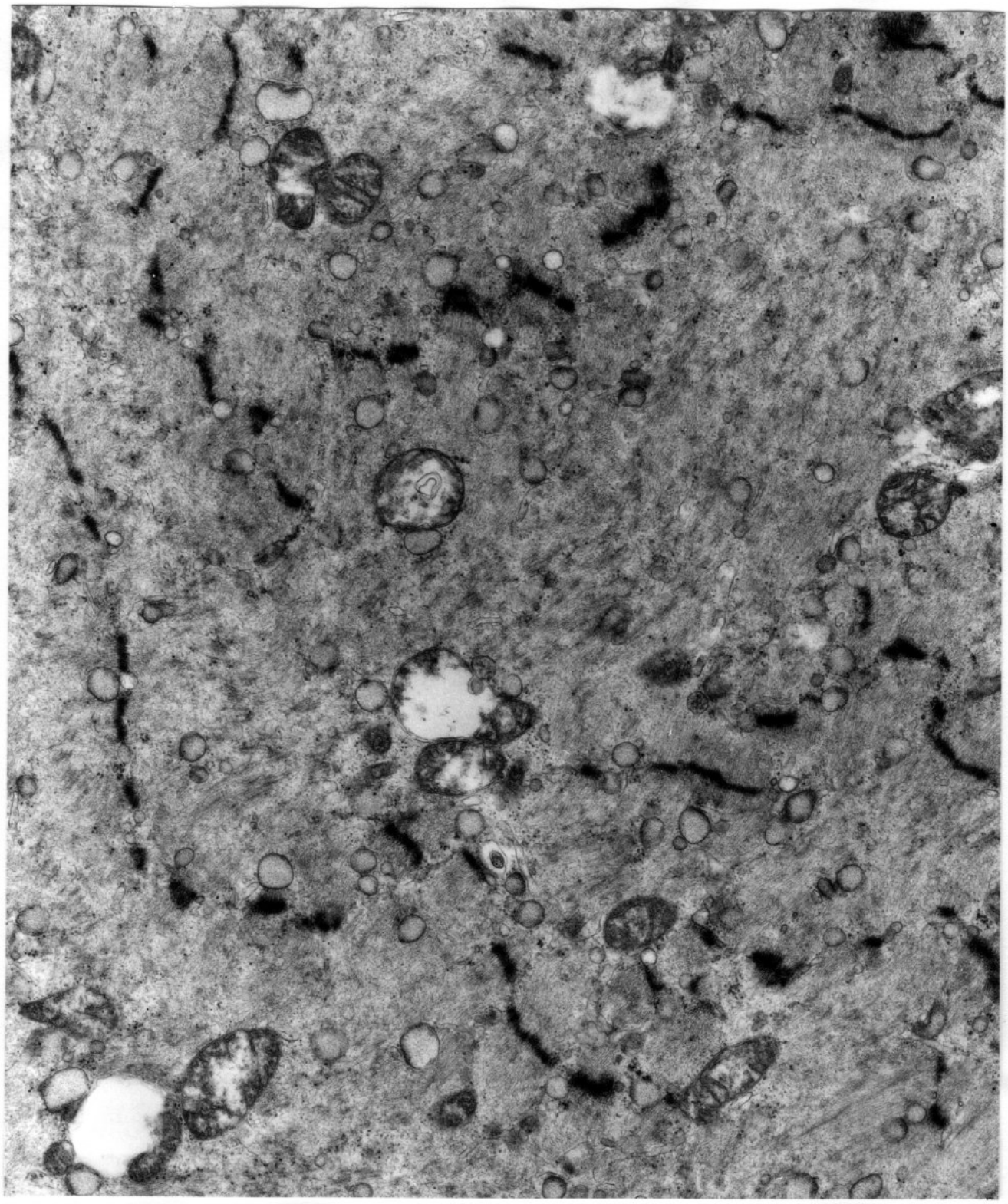


Abb. 16:
Stark degenerierte Skelettmuskelzelle mit Verlust der Myofibrillen. Stark fortgeschrittene Degeneration der Mitochondrien. Vergr. 17000

5. DISKUSSION

In den beiden untersuchten Fällen findet man Anhaltspunkte für eine mitochondriale Myopathie. Darunter fallen vor allem die bei der Befundung beschriebenen mitochondrialen Veränderungen, aber auch die Degenerationszeichen der Myofibrillen. Ob allerdings, und inwieweit diese Veränderungen spezifisch auf eine SNE hinweisen, steht zur Diskussion ebenso wie die Unterschiedlichkeit der Befunde der dargestellten Fälle. Daß ein spezifisches, diagnostisch verwertbares Kriterium aus der cytomorphologischen Untersuchung hervorgeht, ist nach der Diskussion der Literatur sehr zweifelhaft. Jedoch eine eindeutige Zuordnung des klinisch schlecht differenzierbaren Krankheitsbildes zu den mitochondrialen Myopathien, läßt sich anhand der Cytomorphologie schon vornehmen.

Im einzelnen decken sich unsere gefundenen Alterationen sehr mit den speziell bei SNE-Fällen in der Literatur beschriebenen, wenn man die große Verschiedenheit morphologischer Veränderungen, die bei mitochondrialen Myopathien beschrieben werden, in Betracht zieht. So berichten Senger et al. (105), Sperl et al. (110), Pongratz et al. (93, 94) und Byrne et al. (12) im Rahmen der mitochondrialen Myopathien von einer ganzen Palette verschiedener zu beobachtender patholo-

gischer Morphologien, unter denen sich auch Bilder finden, die in den in meiner Arbeit dargestellten stark ähneln. P. Schmidt et al. (114) beschreibt hier einen Fall eines Kearns-Sayre-Syndroms mit vergrößerten Mitochondrien und cirkulären, konzentrischen Christae mitochondriales. Er findet noch zusätzlich intramitochondriale Einschlüsse.
Für eine generelle Zugehörigkeit unserer klinisch dargestellten Fälle zu den mitochondrialen Myopathien sprechen Phänomene wie zum Beispiel subsarkolemmale Anhäufungen von Mitochondrien, wie sie auch von R. Sengers et al. (105) in einem eingehenden Aufsatz beschrieben werden sowie auch die von ihm ebenfalls gefundenen, sehr auffälligen, konzentrisch, zirkulär angeordneten Christae m., welche, wie auch in unserem Fall, Lipidtropfen und Glykogengranula einschließen. Diese Anordnungen in vergrößerten Mitochondrien werden auch von anderen Forschungsgruppen wie zum Beispiel Sperl et al. (110) gefunden. Byrne et al. (12) beschreibt sie sowohl mit als auch ohne parakristalline Einschlüsse und, was wieder an unseren Befund erinnert, im Nebeneinander mit normalen Mitochondrien. Parakristalline, intramitochondriale Einschlüsse, wie sie von fast allen oben genannten Autoren beschrieben werden, konnte man in den von uns untersuchten Präparateteilen nicht entdecken. Hierzu allerdings be-

schreibt Sengers et al. (105), nach Forschungen an seriellen Längsschnitten, daß ein und dieselbe Faser teilweise stark verändert sein und an anderer Stelle ein normale Aussehen haben kann. Dies nebenbei bemerkt widerspricht auch der These von Byrne et al. (13), welcher Änderungen der mitochondrialen Ultrastruktur nur für signifikant hält, wenn sie in einer Biopsie dominieren.

Die von Sengers bei mitochondrialen Myopathien gefundenen Mitochondrien mit tubulären Christae m. in Quer- und Längsrichtung ähneln sehr den in unserem zweiten Fall dokumentierten, wabenartig angeordneten Christae m..

Insgesamt ist also eine Bezeichnung als mitochondriale Myopathie für die von uns untersuchten Krankheitsbilder als durchaus gerechtfertigt anzusehen. Weitergehend lassen sich zusätzlich sogar mit den, in der Literatur speziell bei M. Leigh beschriebenen, cytomorphologischen Befunden auffällige Deckungsgleichheiten finden, was zumindest einen gewissen Hinweis auf eine Spezifität der Veränderungen gibt.

Hierzu gehören allgemeine Veränderungen der Muskelzelle, wie die von Boustany et al. (10) beschriebenen, vermehrten Lipidtropfen sowie stärkere Vakuolisierung, auch großer Zellkerne mit deutlich hervortretenden Nukleoli, die auch teilweise in unseren Fällen auffie-

len. Behebehani et al. (5) und Egger et al. (30) schildern bei ihren Fällen die mitochondrialen Veränderungen sehr übereinstimmend mit den von uns gefundenen. Hier steht in den Mitochondrien vor allem im Vordergrund eine starke Proliferation der Christae in zirkulärer, konzentrischer Anordnung mit zentralen Vakuolen und einer großen Menge von intramitochondrialen Glykogengranula. Aber auch Vermehrung der Mitochondrien und pathologisch zugenommene Größe stimmen mit den von uns gesehenen Alterationen überein.
Nicht nachgewiesen werden konnten die in der Literatur bei M. Leigh erwähnten parakristallinen, intramitochondrialen Einschlußkörper, auch waren bei uns die Degenerationen des kontraktilen Apparates teilweise erheblich, im Gegensatz zu Angaben bei Behebehani (5) zum Beispiel.
Insgesamt kann man wohl festhalten, daß es für den M. Leigh zwar nicht eindeutig spezifische, mitochondrialmyopathische, pathologische Auffälligkeiten gibt, aber, wenn Alterationen überhaupt schon vorhanden sind, sehr deutliche Hinweise, über die Diagnose mitochondriale Myopathie hinaus, in Richtung M. Leigh existieren. Eine vermehrte Aufarbeitung von Muskelbiopsien unter diesem Aspekt würde hier weitere Erkenntnisse ermöglichen. Pongratz et al. (94) hält darüber hinaus die Ergebnisse der Morphologie bei der

SNE für eine notwendige Orientierungshilfe sowohl für das Vorgehen bei den biochemischen Untersuchungen, als auch bei der Interpretation der daraus erwachsenden Ergebnisse bei der Erforschung der Ätiologie.
Zum Abschluß mag gesagt sein, daß es sich bei der SNE alles in allem wohl um eine Erkrankung handelt, bei der die unterschiedliche Symptomkomplexe verursachende Pathogenese auf multifokaler Manifestation in wechselnden Organen, der zu unabhängigen Pathomechanismen führenden metabolischen Ursache beruht.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adickes, E.D.
   Kielhorn, A.
   Sanger, W.G.
   A variant of Leigh's Disease. Laboratory Investigation 50(1): P1 (1984)

2. Anderson, S.
   et al.
   Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 290:457-65 (1981)

3. Arts, W.F.
   Scholte, H.R.
   Loonen, M.C.
   Trijbels, J.M.
   Cytochrom c-oxidase deficiency in s.n.e. Journal of the Neurological Sciences 77(1):103-15 (1987)

4. Bachmann, K.D./
   Wick, H.
   Kongenitale Laktazidosen Kapitel 3 aus Lehrbuch der Pädiatrie in Praxis und Klinik. (Fischer u. Thieme Verlag), 3,30-3,32, 1978

5. Behebehani, A.W.
   Goebel, H.
   Osseborn, G.
   et al.
   Mitochondrial myopathie with lactic acidosis and deficient activity of muscle succinate-cytochrom-c-oxidoreductase. European Journal of Pediatrics 143(1):67-71 (1984)

6. Black, J.T.
   et al.
   Ragged-red-fibres: a biochemical and morphological study. Journal of the Neurological Sciences 26:479-88 (1975)

7. Blass, J.P.
   Clinical and metabolic abnormalities accompanying defects in pyruvat oxidation. Normal and Pathologic Development of Energy Metabolism, NY, Academic pp 193-210 (1976)

8. Bogaard, J.M.
   Exercise response in juvenile mitochondrial myopathy. Bulletin Europeen de Phys. 19(3):P62 (1983)

9. Bourgeois, M.
   et al.
   Leigh's disease in an adult. A case with psychiatric symptoms. An Med Psychol (Paris) 144(5):485-94 (1986)

10. Boustang, R.N. — Mitochondrial cytochrome deficiency presnting as a myopathy ... Annals of Neurology 14(4):462-70 (1983)

11. Buddecke E. — Grundriss der Biochemie 6. Aufl., Berlin, New York, De Gruyfer 1980

12. Byrne, E. — Clinical features of mitochondrial myopathy Australian and New Zealand. Journal of Medicine 13(4):353-58 (1983)

13. Byrne, E. — Historical and current concepts in mitochondrial myopathies Australian and New Zealand. Journal of Medicine 13(3):299-305 (1983)

14. Campistol, J. Lisi, V. et al. — Dystonia as a presenting sign of subacute n.e. in infancy. European Journal of Pediatrics 144(6):589-91 (1986)

15. Canal, N. Comi, G.C. Comola, M. et al. — Centronuclear myopathie with unusual mitochondrial abnormalities. Clinical Neuropathologie4(1):23-7 (1985)

16. Clark, J.B. Hayes, D.J. et al. — Mitochondrial myopathies: defects in mitochondrial metabolism in human skeletal muscle. Biochemical Society Transaktions 11(6):626-7 (1983)

17. Clayton, B.E. et al. — Leigh's s.n.e., a clinical and biochemical study with special referency to therapie with lipoate. archives of disease in childhood 42:467-78 (1967)

18. Cooper, J.R. et al. — Thiamine-triphosphate deficiency in s.n.e.. Science 164:72-3 (1969)

19. Cooper, J.R. et al. — TTP deficiency in Leigh's disease. Inborne errors of Metabolism (NY), Academic Press pp 119-32 (1973)

20. Cooper, J.R. et al.
The role of thiamine in nervous tissue.
Neurochemistry Research
4:223-39 (1979)

21. Crosby, T.W. Chou, S.M.
"Ragged red" bires in Leigh's disease.
Neurology 24:49-54 (1974)

22. Davis, P.C. Hoffmann, J.C.jr. Braun, I.F.
MR of Leigh's disease (s.n.e.).
A J N R 8(1):71-5 (1987)

23. Davis, S.L. et al.
Brain-Stem auditory evoked potentials in children with brainstem or cerebellar diysfunktion.
Archives of Neurology
42(2):156-60 (1985)

24. Delisle, M.B. et al.
S.N.E., Leigh's disease. Apropos of a case.
Annals of Pathology
5(4-5):313-7 (1985)

25. DeVivo D.C. Haymond, M.W. et al.
Defective activation of the PDHC in s.n.e. (Leigh's d.).
Annals of Neurology
6:483-94 (1979)

26. DiMauro, S. et al.
Fatal infantile mitochondrial myopathy and renat dysfunktion due to cyt-c-oxidase deficiency.
Neurology (NY)
30:795-804 (1980)

27. DiMauro, S.
Benign infantile mitochondrial myopathy due to reversible cyt. c-oxidase deficiency.
Annals of Neurology
10(1):90 (1981)

28. DiMauro, S. et al.
Different clinical expressions of cyt.c-oxidase deficiency.
in Cerri, C., Scarlato, G., eds. Mitochondrial Pathology in Muscle Disease (Padua) Piccin Educ.: 111-30 (1983)

29. Egger, J. et al.
Mitochondrial cytopathy. A multisystem disorder with ragged red fibres" on muscle biopsy.
Archives of disease in childhood

30. Egger, J./Wynne-Williams, C.J.E. Erdohazi, Magda — Mitochondrial cytopathy or Leigh's syndrom? Neuropediatrics 13:219-24 (1982)

31. Erb, B.D. — Etiology of Leigh disease. Alabama Journal of Medical Sciences 20(2):176-9 (1983)

32. Ernster, I. et al. — Enzymic activities of human skeletal muscel mitochondria: A tool in clinical metabolic research. Nature (Lond) 184:1851-4 (1959)

33. Evans, O. et al. — PDC-deficiency in s.n.e.. Archives of Neurology 38:515-19 (1981)

34. Feign, I. Goebel, H.H. — "Infantile" s.n.e. in the adukt. Neurology 19:749-59 (1969)

35. Gallego, I. et al. — Leigh disease with torsion dystonia as the sole clinical manifestation. Archives of Neurobiology (Madr.) 49(2):73-8 (1986)

36. Gilbert, E.F. Arya, Sunita et al. — Leigh's n.e. with PC-deficiency. Arch Path L 107(4):162-6 (1983)

37. Goebel, H.H. et al. — Sural nerve biopsy studies in Leigh's s.n.e.. Muscle Nerve (9(2):165-73 (1986)

38. Gray, F. et al. — Adult form of Leigh's disease: a clinicopathological case with C.T. scan examination. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 47(11):1211-5 (1984)

39. Greenhouse, A.H. — S.n.e.: a reapprasal of the thiamine deficiency hypothesis. Neurology (Minea) 18:1-8 (1968)

40. Gröbe, H. et al. — S.n.e.-Clinical, ultrstructural, biochemical and therpeutic studies in an infant Acta Pardiatr Scand 64:755-62 (1975)

41. Grover, W.D. et al.
Biochemical studies and therapy in s.n.e..
J. Pediatr 81:39-44 (1972)

41a. Grover, W.D. Auerbach, V.H. Patel, M.S.
Biochemical studies and therapie in SNE
J. Pediatr 81:39 (1979)

42. Gulotta, F.
Zur Lokalisation der Wernicke-Encephalopathie im Kindes- und Erwachsenenalter.
Arch Psychiat Nervenkrankh. 211:88-108 (1968)

43. Hanefeld, F. v. Maltzan, V. Stoltenburg, G.
Mitochondriale Myopathie bei Rigid Spine Syndrome.
Monatsschrift für Kinderheilkunde 130(8):648 (1982)

44. Hanzlikova, V. et al.
Mitochondrial changes in ischemic skeletal muscle.
J Ultrastruct. Res. 60:121-33 (1977)

45. Heffner, R.R.
The early effects of ischemia upon skeletal muscle mitochondria. Journal of the Neurological Sciences 38:295-315 (1978)

46. Hinmann, L.M.
Stimulation of PDHC Activation by Lipoamide Dehydrogenase in Leigh's Disease Fibroblasts.
Clinical Research 32(2):A492 (1979)

47. Hirata, Y.
An autopsied case of L.-D. with a correlative study with CT scan. Brain & Development 3(2):224 (1981)

48. Ho, K.L. Sabharwal, S. et al.
Adult form of Leigh's disease in a patient with Addison's disease and Hashimoto's disease. Arch Path L 106(2):102 (1982)

49. Hommes, F.A. et al.
Leigh's e.: an inborne error of gluconeogenesis.
Archives of disease in childhood 43:423-6 (1968)

50. Hyman, B.H. et al.
Mitochondrial abnormalities in progressive external ophthal-plegia. Am J Ophthalmol 83:362-71 (1977)

51. Jerusalem, F. et al.
Mitochondria-lipid-glycogen (MLG) disease of muscle. Archives of Neurology 29:162-9 (1973)

52. Kluitmann, G. Braumann, H.G.
Akuter Verlauf des Leigh-Syndroms mit hypertropher Kardiomyopathie bei einem weiblichen Säugling. Monatsschrift für Kinderheilkunde 133:688-93 (1985)

53. Kobayashi, Y. Miyabayashi, S. et al.
Ultrastructural study of the childhood mitochondrial myopathic syndrom associated with lactic acidosis. European Journal of Pediatrics 139(1):25-30 (1982)

54. Koch, T.K.
Variability of serial CT scans in Leigh disease. Annals of Neurology 16(3):410 (1984)

55. Koch, T.K. et al.
M.R. imagin in s.n.e. (Leigh's disease). Annals of Neurology 19(6):605-7 (1986)

56. Kuhara, T.
Chemical diagnosis of dihydrolipoyl dehydrogenase deficiency. Journal of inherited metabolic disease. 7 Supp 12:115-6 (1984)

57. Kustermann-Kuhn,B. Harzer, K. et al.
PDH activity is not deficient in the brain of three autopsied cases with Leigh disease (SNE). Human Genetics 68(1):51-3 (1984)

58. Lahl, R.
Beteiligung des optischen Systems und der Augenmuskulkerne bei der subacuten n.e. (Leigh) aus Pathomorphischer Sicht. Falldarstellung Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 178(6):449-52 (1981)

59. Lahl, R. — Juvenile type of subactue n.e. with unusual CNS-Lokation. Acta Neurologica 55(3):237-42 (1981)

60. Land, J.M. — Childhood mitochondrial myopathy with ophthalmoplegia. Journal of the Neurological Sciences 51(3):371-82 (1981)

61. Langes, K. Kluitmann, G. et al. — Cardiomyopathy associated with Leigh's disease. Virchows Archiv A-Cell Pathology 407(1):97-105 (1985)

62. Lehrbuchausschnitt — S.N.E. (englisch) Lit. beim Verfasser

63. Lehrbuchausschnitt — Thiamine-Responsive Disease (englisch) Lit. beim Verfasser

64. Lo, W.D. et al. — Similarity of brain CT-appearence in spongy degeneration to that of s.n.e.. Annals of Neurology 18(3):352-4 (1985)

65. Marsden, C.D. Lang, A.E. et al. — Familial dystonia and visual failure with striatal CT-lucencies. Neurol Neurosurg Psychiatry 49(5):500-9 (1986)

66. Maso, E. et al. — Leigh's syndrome in an adult. J Neurol 231(5):253-7 (1984)

67. Matsuishi, T. et al. — s.n.e.: report of a case with Lennox-Gastaut syndrome. Brain & Development 7(5):500-4 (1985)

68. McBurney, A. Leigh, Denis McIlwain — Erythrocyte transketolase activity in suspected cases of Leigh's disease, or s.n.e.. Archives of disease in childhoof 55(10):789-94 (1980)

69. Melmed, C. et al. — Experimental mitochondrial myopathy produced by in vivo uncoupling of oxidative phosphorylation. Journal of the Neurological Science 26:305-18 (1975)

70. Minchon, P.E.
Dormer, R.L.
et al.
Fatal infantile mitochondrial myopathy due to chytochrom-c-ox-idase deficiency.
Journal of the Neurological Sciences 60(3):453-63 (1983)

71. Miyabayashi, S.
Ho, T.
et al.
Biochemical study in 28 children with lactic acidosis, in relation to Leigh's e..
European Journal of Pediatrics 143:278-83 (1985)

72. Miyabayashi, S.
Cases of Leigh's Disease.
Brain & Development 5(2):231 (1983)

73. Miyabayashi, S.
et al.
Cyt.c-oxidase deficience in 2 siblings with Leigh's e..
Brain & Development 6(4):362-72 (1984)

74. Monnens, L.
Fatal infantile heredit mitochondrial myopathy and "Detoni-Fanconi-Debré syndrome".
International Journal of Pediatric 3(2):135 (1982)

75. Morgan-Hughes,J.A.
Defects of the energy pathways of skeletal muscle.
in Mathews, OWB, Glaser, GH (eds.): Recent Advances in Clinical Neurology, Vol. 3
Edinburgh, Churchill Livingstone,:1-46 (1982)

76. Morgan-Hughes,J.A.
et al.
Mitochondrial encephalomyopathies. Biochemical studies in 2 cases revealing defects in the respiratory chain.
Brain 105:553-82 (1982)

77. Müller-Höcker, J.
Walther, J.U.
et al.
Mitochondrial myopathy with loosely coupled oxidative phosphorylation in a case of Zellweger Syndrome.
Virchows Archiv B-Cell Pathology 45(2):125-38 (1984)

78. Murphy, J.V.
et al.
PC deficiency: an alleged bioche mical cause of Leigh's Disease.
Pediatrics 68(3):401-4 (1981)

79. Ohtake, M.
Takada, G.
Miyabayashi, S.
et al.
PDC deficiency in a patient with Leigh's..
Tohaku Journal of Experimental Medicine 137(4):379-86 (1982)

80. Ollivier, A.
Diebler, C.
Tomodensiometrie crânienne dans la maladie de Leigh.
Nouvelle Presse Medicale 9(33):2355 (1980)

81. Onuma, A.
Miyabayashi, S.
(X-ray CT and MR findings in male siblings with Leigh's e..
NoTo Hattatsu 18(1):68-9 (1986)

82. Paltiel, H.J.
O'Gorman
et al.
S.n.e. (Leigh's d.):CT study
Radiology 162(1PT1):115-8 (1987)

83. Pamphlett, R.
et al.
Leigh's D.: a cause of arterial hypertension
Med J Aust. 143(7):306-8 (1985)

84. Parker, J.C.
Apparent sex-linked subacute n.e..
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 41(3):379 (1982)

85. Pavlakis, S.G.
Mitochondriale myopathia, encephalopathia, lactic acidosis and strokelike episodes.
Annals of Neurology 16(4):488 (1984)

86. Pavlakis, S.G.
Mitochondrial myopathies, encephalopathies, lactic acidosis and stroklike episodes.
Annals of Neurology 14(3):364-5 (1983)

87. Pincus, J.H.
Enzyme inhibiting factor in s.n.e..
Neurology (Min) 19:841-5 (1969)

88. Pincus, J.H.
et al.
Thiamina, TTP and nerveous system lesions in s.n.e..
Neurology 21:444 (1971)

89. Pincus, J.H.
S.N.E. Leigh's D.: a consideration of clinical features and etiology. Develop. Med. Child Neurol. 14:87-101 (1972)

90. Pincus, J.H. et al.
Spezifity of the urine inhibitor test for Leigh's d..
Neurology (Mine) 24:885-90 (1974)

91. Pincus, J.H. et al.
TTP levels and histopathology.
Arch Neurol 33:759-63 (1976)

92. Plaitakis, A.
Chronic L.-D.. A genetik and biochemical study
Annals of Neurology 7(4):304-10 (1980)

93. Pongratz, D. Hübner, G.
Zur Morphologie metabolischer Myopathien.
Monatsschrift für Kinderheilkunde 132(8):574-80 (1984)

94. Pongratz, D. Deufel, T. Paetzke, I. et al.
Diagnostische Bedeutung von Muskelbiopsien bei metabolischen Myopathien.
Klinische Wochenschrift 62(13):651-8 (1984)

95. Pronika, E. Halikowski, B.
Metabolic acidosis versus a compensation of respirator alkalosis in four children with Leigh's d..
Journal of inherited metabolic disease 7Sup.2:113-114 (1984)

96. Pronika, E. et al.
Suspected pyruvate carboxylase deficiency in 4 children with Leigh's disease.
Neurol neurochir Pol 20(2):89-94 (1986)

97. Reed, M.A.
Letter: Leigh's d.: a family study. Lancet i:1237 (1976)

98. Riggs, J.E. et al.
Mitochondrial encephalomyelopathy with decreased succ-cyt. c-reductase activity.
Neurology (Clev) 34:48-53 (1984)

99. Robinson, B.H. De Meirleir, L. Glerum, M.
clinical presentation of mitochondrial respiratory chain defects in NADH-coenzyme Q reductase and cytochrome oxidase: clues to pathogenesis of Leigh's disease.
J. Pediatr. 110(2):216-22 (1987)

100. Rondot, P.
Recondo, J.
Davous, P.
et al.
Rigidité extra-pyramidale avec dystonie, atrophie optique et atteinte bilatérale du putamen chez un adolescent.
Revue Neurologique
138(2):143-8 (1982)

101. Rosing, H.S.
Myolclonus and mitochondrial myopathy - a clinical, ...
Annals of Neurology
12(1):109 (1982)

102. Rutledge, J.L.
et al.
Hypertrophic cardiomyopathy is a component of s.n.e..
J Pediatr. 101:706-10 (1982)

103. Sedwick, L.A.
Burde, R.M.
et al.
Leigh's s.n.e. Manifesting as Spasmus Nutans.
Archives d'ophtalmologie
102(7):1046-8 (1984)

104. Seitz, R.J.
Langes, K.
Frenzel, H.
et al.
Congenital Leigh's disease: Panencephalomyelopathy and Peripheral Neuropathy.
Acta Neuropathol (Berl)
64:167-71 (1984)

105. Sengers, R.C.A.
Stadhouders, A.M.
Trijbels, J.M.F.
Mitochondrial Myopathies; Clinical morphological and biochemical aspects.
European Journal of Pediatrics
141:192-207 (1984)

106. Sengers, R.C.A.
Stadhouders, A.M.
Trijbels, J.M.F.
Deficiency of cyt.b and aa_3 in muscle from a floppy infant with cytochrome oxidase deficiency.
European Journal of Pediatrics
141:178-180 (1984)

107. Sheu, K.F.R.
siehe Hinmann,L.M.
Normal PDH_b-Phosphatase activity in PDHC deficient Leigh Fibroblasts.
Clinical Research
31(2):A402 (1983)

108. Siegel, G.J.
Albers, R.W.
et al.
Thiamine-responsive disease.
2nd ed. Boston, Little, Brown & Co Basic Neurochemistry:
610-1 (1976)

109. Sipe, J.C.
Leigh's syndrom: The adult form of s.n.e. with predilection for the brainstem.
Neurology 23:1030-8 (1973)

110. Sperl, W.
Maurer, H.
Dworscha, K.E.
Höpfel, I.
Hammerer, I.
Laktazidose mitochondrialer Myopathie auf Grund eines PDH-Defektes (Fallbericht).
Pädiatrie und Pädologie 20:55-67 (1985)

111. Stansbie, D. et al.
Disorders of the PDHC.
Journal of inherited metabolic disease 9(2):105-19 (1986)

112. Sugden, P.H. et al.
Phosphorylation of additional sites on PDH inhibits its reactivation by PDH-Phos.-Phosphatase.
Biochem J 169:433-5 (1978)

113. Schiaffino, S. et al.
Intermembran inclusions induced by anoxia in heart and muscle mitochondria.
Virchows Arch 31:169-80 (1979)

114. Schmitt, H.P.
Zentralnervöse und neuromuskuläre Erkrankungen mit abnormen Mitochondrien.
Nervenartz 53:427-34 (1982)

115. Schwartz, W.J.
Putaminal of Lesions in Leigh-Disease.
Annals of Neurology 11(6):638 (1982)

116. Schwartz, W.J.
Computerized tomography in s.n.e..
Annals of Neurology 10(3):286-71 (1981)

117. Stansbie, O.
Dormer, R.L.
Hughes, I.A.
Mitochondrial myopathy with skeletal muscle cytochrom oxidase deficiency.
Journal of inherited metabolic disease. 5(S1):27-8 (1982)

118. Tang, T.T. et al.
Pathogenesis of Leigh's encephalo-myelopathy.
J. Pediatr. 81:189-90 (1972)

119. Thorner, P.S.
Balfe, J.W.
Berker, L.E.
et al.
Abnormal mitochondria on a renal biopsy from a case of mitochondrial myopathy.
Laboratory Investigation
50(1):P13 (1984)

120. Tomonaga, M.
et al.
Electron microscopic study of the muscle changes in diabetic amyotrophy.
Acta Neuropathol
24:331-9 (1973)

121. van Erven, P.M.
et al.
S.n.e. associated with disturbed oxidation of pyruvate, malate and 2-oxoglutarate in muscle and liver.
Acta Neurol Scand
72(1):36-42 (1985)

122. van Erven, P.M.
et al.
Disturbed oxidative metabolism in s.n.e..
Neuropdiatrics
17(1):28-32 (1986)

123. Walter, G.F.
et al.
Leigh's d. - several nosological entites with an identical histo-pathological complex?
Neuropathol Appl. Neurobiol
12(1):95-107 (1986)

124. Walter, G.F.
et al.
Familial mitochondrial myopathies.
Acta Neuropathol +Suppl+ (Berl)
7:283-6 (1981)

125. Weisberg, L.A..
Putaminal Lesions in L D.
Anals of Neurology
Vol 11 No. 6 (1982)

126. Willems, J.L.
Monnens, L.A.H.
et al.
Leigh's encephalomyopathy in a patient with cyt.c-oxidase deficiency in muscle tissue.
Pediatrics 60:850-7 (1977)

127. Younossi-Hartenstein, A.
et al.
Renal lesions in s.n.e. (Leigh's d.)
International Journal of Pediatric Nephrology 7(2):117-20 (1986)

7. ANHANG

Meinen Dank möchte ich Prof. H. Themann (Institut für Cytobiologie der Westfälischen Wilhelms-Universität) für die Zurverfügungstellung seines Instituts und Prof. F. Gulotta (Institut für Neuropathologie der Westfälischen Wilhelms-Universität) für die Überlassung eines Skelettmuskelpräparates zu Forschungszwecken aussprechen.

Für die Förderung meiner Ausbildung und meines Studiums möchte ich besonders meinen Eltern danken.

Außerdem möchte ich in diesem Zusammenhang die hilfreiche Unterstützung durch Nicole Norris und Evamaria Mammes bei sprachlichen und stilistischen Fragen erwähnen.

8. LEBENSLAUF

Name:	Rembert Mammes
Anschrift:	Prinz-Eugen-Str. 43, 4400 Münster
Geburtsdatum:	12.1.1960
Geburtsort:	Neuenkirchen (Burgsteinfurt)
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Eltern:	Dipl.Ing. Hans-Berend Mammes und Ehefrau Hedwig Mammes geb. Temmen

Schulische Ausbildung

1966 - 1970	Grundschule im Wiesengrund, Iserlohn
1970 - 1975	Hans-Prinzhorn Realschule, Hemer
1975 - 1976	Freiherr von Eichendorff Realschule, Münster: Abschluß: Mittlere Reife
1976 - 1979	diff. Oberstufe Friedensschule Münster, Abschluß: Abitur

Wehrdienst

07/1979 - 10/1980	Unteroffizier der Reserve (München)

Akademische Ausbildung

10/1980 - 9/1982	Vorklinisches Studium an der WWU Münster
8/1982	Physikum (Münster)
10/1982 - 9/1985	Klinisches Studium an der WWU Münster
3/1984	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
8/1985	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/1985 - 10/1986	Praktisches Jahr in Dortmund und an der University of Saskatchewan in Kanada
11/1986	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Münster, Dortmund)
18.12.1986	Approbation als Arzt (RP Arnsberg)
Seit 1.5.1987	Assistenzarzt der Internistischen Abteilung des Maria-Hilf-Krankenhaus in Bochum