

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Zierz)

**Polyneuropathie als Plus-Symptom  
bei chronisch progressiver externer Ophthalmoplegie:  
Phänotypischer Unterschied zwischen singulären und  
multiplen Deletionen der mitochondrialen  
Desoxyribonukleinsäure**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anna-Sophia Mechthild Carolina Clajus  
geboren am 20.03.1983 in Münster

Gutachter: PD Dr. med. Marcus Deschauer  
Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber  
PD Dr. med. Cornelia Kornblum

Eröffnungsdatum: 06.04.2010  
Tag der Verteidigung: 28.01.2011



## Referat

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, phänotypische Unterschiede bei CPEO-Patienten mit singulären und multiplen Deletionen der mitochondrialen DNA (mtDNA) zu analysieren und bestehende Unterschiede zwischen den Gruppen aufzudecken.

Im Rahmen der Studie wurden 33 CPEO-Patienten mit molekulardiagnostisch gesicherter CPEO im Zeitraum von 2005 bis 2008 in der neurologischen Universitätsklinik Halle untersucht. Von den Patienten hatten 15 Patienten multiple Deletionen der mtDNA und 18 Patienten eine singuläre Deletion der mtDNA. Als wichtige Parameter zur Beurteilung der klinischen Ausprägung galten drei Scores (mICARS, mTNS, mRS) sowie klinisch-neurologische und elektrophysiologische Parameter. Das Vorhandensein einer Neuropathie sollte mittels genannter Parameter bewertet und deren Ausprägung in den Gruppen beurteilt werden. Bei der Auswertung wurden die Parameter zwischen den Gruppen miteinander verglichen und auffällige Patientendaten diskutiert.

Obwohl es bei Mitochondriopathien bislang keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Beziehung gibt, bedingt durch die hohe Überlappungsrate einzelner Symptome bei verschiedenen Syndromen und der Tatsache, dass verschiedene Gendefekte zu einem Syndrom führen können, konnten für das Kollektiv der CPEO-Patienten in Bezug auf diese Beziehung Unterschiede festgestellt werden.

Die Ergebnisse zeigen, dass sich CPEO-Patienten nicht nur im Genotyp sondern auch im Phänotyp deutlich voneinander unterscheiden. CPEO-Patienten mit multiplen Deletionen der mtDNA sind in der klinischen Ausprägung an den peripheren Nerven stärker betroffen als CPEO-Patienten mit einer singulären Deletion der mtDNA.

Die Gruppe der multiplen Deletionen neigt in 2/3 der Fälle zur Entwicklung einer distal betonten, symmetrischen sensomotorischen Neuropathie mit sensiblem Schwerpunkt, während diese bei Patienten mit singulären Deletionen der mtDNA nur selten (11%) sind. Das Patientenkollektiv der multiplen Deletionen erzielt ebenso in zwei Scores (mICARS und mTNS) signifikant höhere Punktwerte als die Vergleichsgruppe.

*Clajus, Anna-Sophia Mechthild Carolina: Polyneuropathie als Plus-Symptom bei chronisch progressiver externer Ophthalmoplegie: Phänotypischer Unterschied zwischen singulären und multiplen Deletionen der mitochondrialen Desoxyribonukleinsäure. Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 76 Seiten, 2010.*

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Mitochondrienerkrankungen	1
1.2	CPEO	3
1.2.1	Definition der CPEO	3
1.2.2	CPEO plus – KSS – SANDO	4
1.3	Klinik der Ataxie und Polyneuropathie	6
1.3.1	Ataxie: Definition, Formen, Ätiologie	6
1.3.2	Polyneuropathie: Definition, Einteilungen, Diagnostik	7
1.4	Genetik der Mitochondrienerkrankungen	9
1.4.1	Allgemeines zur Mitochondriengenetik	9
1.4.2	Genetik bei CPEO	11
1.4.2.1	Multiple Deletionen bei nukleären Gendefekten	12
1.4.2.2	Singuläre Deletionen	13
1.4.2.3	Punktmutationen	14
<b>2</b>	<b>Ziel- und Fragestellungen der Arbeit</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>17</b>
3.1	Patienten	17
3.2	Klinische Untersuchung	20
3.3	Beurteilung des klinischen Befundes anhand von Scores	21
3.4	Elektrophysiologische Untersuchung	22
3.4.1	Neurographie	22
3.4.2	Somatosensibel evozierte Potenziale (SEP)	24
3.4.3	Nadel-Elektromyographie	24
3.4.4	Normwerte der elektrophysiologischen Untersuchungen	24

3.5	Kriterien zur Erfassung einer Polyneuropathie	25
3.6	Statistische Analysen	26
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
4.1	Ergebnisse zu Fragestellung 1	27
4.1.1	Gibt es zwischen beiden Gruppen Unterschiede anhand verschiedener klinischer und diagnostischer Kriterien?	27
4.1.2	Gibt es für einzelne klinische und diagnostische Kriterien Prädiktoren, die für eine Gruppenzugehörigkeit sprechen?	30
4.2	Ergebnisse zu Fragestellung 2	31
4.2.1	Ist die PNP distal symmetrisch betont?	31
4.2.2	Ist die PNP vorwiegend sensibel, motorisch oder gemischt sensorisch-motorisch?	41
4.2.3	Hat die PNP einen axonalen oder demyelinisierenden Charakter?	41
4.3	Ergebnisse zu Fragestellung 3	44
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>61</b>
<b>9</b>	<b>Thesen</b>	<b>75</b>

## Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
AIDP	Akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis
Ampl.	Amplitude
Anm.	Anmerkung
ANT	Adenin-Nukleotid-Translokator
ASR	Achillessehnenreflex
Aufl.	Auflage
aut.-dom.	autosomal-dominanter Erbgang
aut.-rez.	autosomal-rezessiver Erbgang
bds.	beidseits
BSR	Bizepssehnenreflex
ca.	circa
CIDP	Chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuritis
COX	Cytochrom-c-Oxidase
CPEO	Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie
Del.	Deletion, -en
DL	Distale Latenz
D.m.	Diabetes mellitus
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDB	Musculus extensor digitorum brevis
EMG	Elektromyographie
et al.	und Mitarbeiter

Fkt.	Funktion
ggf.	gegebenenfalls
Gr.	Gruppe
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin
HMSN	hereditäre motorisch sensible Neuropathie
J.	Jahre, -n
kb	Kilobasen
KG	Kraftgrad (KG 0-5/5)
klin.	klinisch
KSS	Kearns-Sayre-Syndrom
LHON	hereditäre Leber-Optikus-Neuropathie
L/li	links
lt.	laut
m	Mittelwert
M.	Musculus
m1-m15	15 Probanden mit multiplen Deletionen der mtDNA
mA	Milliampere
max.	maximal
mICARS	modified International Cooperative Ataxia Rating Scale
MELAS	Mitochondriale Encephalopathie, Laktatazidose und schlaganfallähnliche Episoden
MERRF	Myoklonusepilepsie mit Ragged-red-Fasern
min	Minuten
MNGIE	Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie

mRS	modified Rankin Scale
ms	Millisekunden
MSAP	Muskelsummenaktionspotenzial
mtDNA	mitochondriale Desoxyribonukleinsäure
mTNS	modified Total Neuropathy Score
mult. Del.	multiple Deletionen
μV	Mikrovolt
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N.	Nervus
NARP	Neuropathie, Ataxie, Retinitis pigmentosa
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
n.u.	nicht untersucht
o.g.	oben genannt, -e, -en
OR	Odds Ratio
OXPPOS	Oxidative Phosphorylierung
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat.	Patient, -en
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PNP	Polyneuropathie
POLG	Polymerase-Gamma
PSR	Patellarsehnenreflex
R/re	rechts

RPR	Radialis-Periost-Reflex
RRF	Ragged-red-Fasern
rRNA	Ribonukleinsäure
s/Sek.	Sekunden
s1-s18	18 Probanden mit singulärer Deletion der mtDNA
SANDO	Sensible Ataxie Neuropathie Dysarthrie Ophthalmoparese
SD	Standardabweichung
SDH	Succinat-Dehydrogenase
sing. Del.	singuläre Deletion
SNAP	sensibles Nervenaktionspotenzial
sog.	sogenannte,-er, -es
Tab.	Tabelle
TPR	Tibialis posterior Reflex
tRNA	Ribonukleinsäure
TSR	Trizepssehnenreflex
u.v.a.m.	und viele andere mehr
v.a.	vor allem
V	Geschwindigkeit
vgl.	vergleiche
vs.	versus
zw.	zwischen
z.T.	zum Teil

# 1 Einleitung

## 1.1 Mitochondrienerkrankungen

Die Mitochondrien der Zelle sind von essenzieller Bedeutung für zahlreiche Stoffwechselwege sowie für den Energie- und Betriebsstoffwechsel der Zelle. Die Synthese von ATP, dem Energielieferanten der Zelle, trägt zur Aufrechterhaltung der zellulären Funktionen bei. Fehlfunktionen der Mitochondrien weisen eindrucksvolle Beispiele dafür auf (Buddecke, 2002). Mitochondriale Veränderungen wurden erstmals 1959 von Ernster und Luft beschrieben (Ernster et al., 1959; Luft et al., 1962). Sie beschrieben eine junge Frau mit muskulärer Schwäche bei einem nicht-thyreoidalen Hypermetabolismus und fanden heraus, dass es sich bei der Erkrankung um eine Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung handelte. Als oxidative Phosphorylierung bezeichnet man den Elektronentransport in der Atmungskette, bei dem ein Protonengradient zwischen Matrixraum und Intramembranraum aufgebaut wird. Die Enzymkomplexe I, III und IV der Atmungskette sind für diesen Elektronentransport aus dem Matrixraum in den Intermembranraum zuständig. Des Weiteren konnten Ernster et al. im Muskelgewebe elektronenmikroskopisch abnorme Mitochondrien identifizieren (Ernster et al., 1959). Diese Mitochondrienveränderungen zeigten sich auch bei Patienten mit chronisch progressiver externer Ophthalmoplegie (CPEO) an den Augenmuskeln, später auch bei diesem Patientenkollektiv in der Skelettmuskulatur. Strukturelle Mitochondrienveränderungen konnten durch die von Engel und Cunningham 1963 eingeführte, modifizierte Gomori-Trichrom-Färbung lichtmikroskopisch nachgewiesen werden (Engel und Cunningham, 1963). In den sechziger Jahren wurde der Begriff der „Ragged-red-Fasern“ geprägt, der die fuchsinroten, z.T. zerrissenen, alternierten und akkumulierte Mitochondrien subsarkolemmal beschreibt (Olson et al., 1972). Shapira et al. führten 1977 den Begriff der „Mitochondrialen Enzephalomyopathie“ für eine Gruppe von Erkrankungen ein, die strukturell oder funktionell alterierte Mitochondrien in Gehirn oder Muskulatur zeigten (Shapira et al., 1977).

Heute versteht man unter einer mitochondrialen Erkrankung ein klinisches Beschwerdebild, das durch eine Störung der Energieproduktion in den Mitochondrien bedingt ist. Da Mitochondrien in allen Körperzellen vorhanden sind, führen mitochondriale Erkrankungen meist zu einer heterogenen, multisystemischen Symptomatik (Deschauer und Zierz, 2003a).

Klinisch sind vor allem mitochondrienreiche Organe mit hohem Energiebedarf wie Muskelgewebe und Nervenzellen betroffen, aus diesem Grund auch mitochondriale Enzephalomyopathien genannt. Aber auch die Herzmuskulatur, das Gehirn, die Netzhaut und andere Organe können betroffen sein. Der Gehalt an krankhaft veränderten Mitochondrien ist Ursache dafür, dass manche Organe stärker betroffen sind als andere. Mitochondriale Enzephalomyopathien zeichnen sich durch ein breites Spektrum an Symptomen aus. Diese sind in Abb.1 dargestellt. Es können Symptome wie z.B. externe Ophthalmoplegie, Visusverlust, Hypakusis, Diabetes mellitus, Reizleitungsstörungen am Herzen, Paraplegie, Enzephalopathien, gastrointestinale Symptome u.v.a.m. vorliegen.

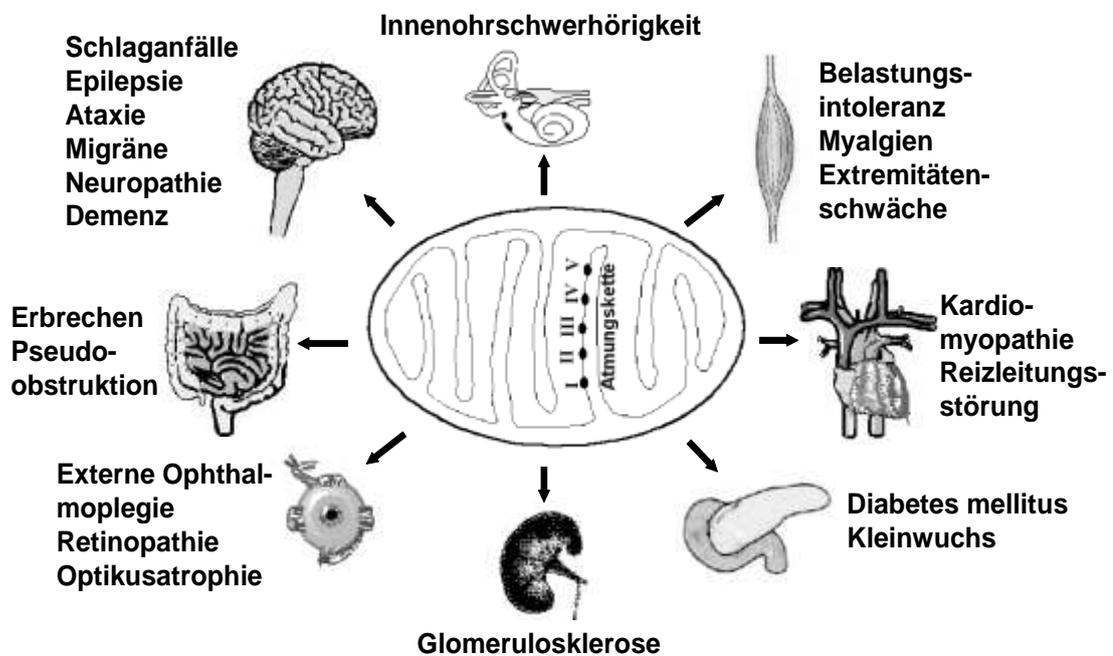


Abb.1: Multiorganbeteiligung mitochondrialer Enzephalomyopathien  
(Deschauer, 2003b)

Einzelne charakteristische Symptome sind als Syndrome zusammengefasst worden (Tab.1). Aufgrund der Heterogenität mitochondrialer Enzephalomyopathien und der Tatsache, dass sich die Syndrome häufig überschneiden (sog. Overlap-Syndrome), ist eine einheitliche Klassifikation bisher nicht gängig.

Tab.1: Wichtige Syndrome mitochondrialer Enzephalomyopathien

CPEO plus	Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie: Augenbewegungsstörung mit Ptosis plus Extremitätenschwäche, Retinopathie, Reizleitungsstörung am Herzen, Psychosyndrom, Demenz, Polyneuropathie, Kleinwuchs, Diabetes mellitus, Ataxie, Hypakusis
KSS	Kearns-Sayre Syndrom: Trias aus CPEO, Retina- und Herz-beteiligung (Kearns and Sayre 1958)
MELAS	Mitochondriale Encephalopathie, Laktatazidose, schlaganfallähnliche Episoden: Hypakusis, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Psychosyndrom, Demenz, Diabetes mellitus, Kleinwuchs
MERRF	Myoklonusepilepsie mit Ragged-red-Fasern: Myokloni, generalisierte Krampfanfälle, Ataxie, Hypakusis, Extremitätenschwäche, Psychosyndrom, Demenz, Optikusatrophie, Polyneuropathie
MNGIE	Mitochondriale neurogastrointestinale Enzephalomyopathie: Augenbewegungsstörung mit Ptosis, Darmmotilitätsstörung, Diarrhoe, Pseudoobstruktion, Übelkeit, Erbrechen, Kachexie, Polyneuropathie, Leukenzephalopathie
NARP	Sensible Neuropathie, Ataxie, Retinitis pigmentosa, epileptische Anfälle
LHON	Hereditäre Leber-Optikus-Neuropathie: rasch fortschreitende Visusminderung mit Zentralskotom und Optikusatrophie
LEIGH	Muskelhypotonie, psychomotorische Retardierung, Nystagmus, Ophthalmoplegie, Ptosis, Dystonie, Saug- bzw. Schluckbeschwerden, zerebrale Krampfanfälle

Für die biochemischen und funktionellen Aufgaben sind die Mitochondrien mit ca.1000 Proteinen ausgestattet. Diese werden durch zwei verschiedene Genome kodiert. Molekulargenetisch können mitochondriale Enzephalomyopathien entweder einen Defekt des mitochondrialen Genoms aufweisen oder durch nukleäre Gendefekte bedingt sein. Die Störung der Energiebereitstellung in Form von ATP steht letztlich bei allen Defekten des oxidativen Stoffwechsels im Vordergrund. Die Angaben für die Prävalenz mitochondrialer Erkrankungen variieren, die minimale Prävalenz liegt bei 11,8/100.000 (Chinnery and Turnbull, 2001), die maximale Prävalenz bei 13,1/100.000 (Skladal et al., 2003).

## 1.2 CPEO

### 1.2.1 Definition der CPEO

Albrecht von Gräfe beschrieb 1868 erstmalig die chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO) und vermutete als Pathogenese eine progrediente Degeneration der motorischen Hirnnervenkerne (Gräfe von, 1868). Durch

muskelbiopsische Untersuchungen war seit Anfang der fünfziger Jahre bekannt, dass das Krankheitsbild durch progrediente Dystrophien der Augenmuskeln selbst bedingt ist. Erst Anfang der sechziger Jahre konnte nachgewiesen werden, dass die Ursache eine Mitochondriopathie ist. Die CPEO ist ein Leitsymptom mitochondrialer Erkrankungen. Sie ist durch eine uni- bzw. bilaterale Ptose gekennzeichnet, die von einer langsam progredienten Störung der Bulbusmotilität begleitet wird. Die Muskelschwäche manifestiert sich allerdings meist nicht nur an der Augenmuskulatur sondern manifestiert sich häufig auch an der Extremitätenmuskulatur. Die Diagnose der CPEO kann gestellt werden durch (1) die lichtmikroskopischen Veränderungen der Mitochondrien (sog. Ragged-red-Fasern), (2) einen histochemischen Cytochrom-c-Oxidase-Mangel (Komplex IV der Atmungskette), der sich in Form COX-negativer Fasern nachweisen lässt, (3) erhöhte Werte des Ruhe-Laktats bzw. eines pathologischen Laktatanstiegs unter Belastung, (4) den biochemischen Nachweis verminderter Aktivitäten der Atmungskettenkomplexe sowie (5) durch den molekulargenetischen Nachweis veränderter mtDNA oder Genveränderungen in nukleären Genen, die für mitochondriale Proteine kodieren.



Abb.2: Phänotypisches Bild mit Ptosis bei einem Patienten mit CPEO

### 1.2.2 CPEO plus - KSS - SANDO

#### CPEO plus:

Von einer CPEO plus spricht man, wenn zusätzlich zu o.g. Symptomatik eine Multisystembeteiligung vorliegt. Diese ist durch das Vorhandensein einer Ataxie, Retinopathie, Reizleitungsstörungen am Herzen, Demenz, Polyneuropathie, Diabetes mellitus, psychischen Veränderungen, Kleinwuchs und/oder Hypakusis (Zierz et al., 1990, Deschauer et al., 2001a) charakterisiert.

#### KSS:

Das Kearns-Sayre-Syndrom (KSS) wurde erstmals 1958 beschrieben (Kearns and Sayre, 1958) und umfasst die Trias aus CPEO, Retina- und Herzbeteiligung. Rowland hingegen definierte das KSS als CPEO mit Retinopathie und dem Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr und zusätzlich eines der folgenden Kriterien; kardiale Reizleitungsstörung im Sinne eines Leitungsblocks, zerebelläre Ataxie und/oder

Liquoreiweisserhöhung von mind. 100mg/dl (Rowland, 1983). Auch Di Mauro et al. fassten diese Kombination als KSS zusammen (Di Mauro et al., 1985). Das KSS manifestiert sich fast ausschließlich sporadisch und wird durch eine singuläre Deletion der mtDNA verursacht, wobei relativ häufig eine 4977 Basenpaar große Deletion nachzuweisen ist, die sog. „common deletion“ (Holt et al., 1988). Begleitsymptome können eine neurale Schwerhörigkeit, Kleinwuchs, demenzielles Syndrom, Spastik, Diabetes mellitus oder Zeichen einer Polyneuropathie sein. Das KSS scheint eine „schwerere“ Variante einer CPEO zu sein.

### SANDO:

Dieser Symptomkomplex, bestehend aus sensibler Ataxie bei Neuropathie, Dysarthrie und Ophthalmoplegie wurde erstmals 1997 durch Fadic et al. beschrieben und in Zusammenhang mit multiplen Deletionen der mtDNA gebracht. Die multiplen Deletionen haben dabei eine Grösse von 4,5-10kb (Fadic et al., 1997). Damals wurde angenommen, dass das SANDO-Syndrom ein eigenständiger mitochondrialer Phänotyp sei. Klinisch zeigte sich bei den Patienten ein ataktisches Gangbild, ein positiver Romberg-Stehversuch sowie ein Verlust des Vibrations- und des Lageempfindens (Fadic et al., 1997). Das SANDO-Syndrom war mit einer sensibel axonal betonten Polyneuropathie assoziiert. Elektrophysiologisch war insbesondere der N. suralis betroffen. Eine periphere Neuropathie wurde bis zur Einführung dieses Syndroms schon in früheren Studien bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen beschrieben (Croft et al., 1977; Peyronnard et al., 1980; Gemignani et al., 1982; Van Domburg et al., 1996). Es blieb dabei unklar, ob die Genese der Neuropathie primär in der Störung der Mitochondrienfunktion lag oder ob es andere Faktoren für die Genese der Erkrankung gab. Eine Neuropathie bei mitochondrialer Erkrankung war lange Zeit nur beim NARP- und beim MNGIE-Syndrom typisch und definierte diese beiden Erkrankungen. Heute ist bekannt, dass das SANDO-Syndrom durch multiple Deletionen der mtDNA bei POLG1-Mutationen autosomal-rezessiv (Goethem et al., 2003) und bei Mutationen im C10Orf2-Gen (Twinkle Protein) autosomal-dominant (Hudson et al., 2005) vererbt wird. Neuere Studien zeigen, dass das SANDO-Syndrom kein eigenständiges Krankheitsbild ist, sondern eine charakteristische Konstellation der multisystemischen Symptomatik einer CPEO mit multiplen Deletionen der mtDNA (Deschauer et al., 2005a). Das SANDO-Syndrom findet sich bei Patienten mit multiplen Deletionen der mtDNA relativ häufig. In manchen Fällen gibt es auch inkomplette SANDO-Formen ohne Dysarthrie.

### **1.3 Klinik der Ataxie und Polyneuropathie**

Wie stark das periphere Nervensystem bei Patienten mit mitochondrialer Grunderkrankung betroffen ist, variiert in Form und Ausprägung sehr. Eine klare Genotyp-Phänotyp-Beziehung konnte bei diesen Erkrankungen bislang nicht erkannt werden.

#### **1.3.1 Ataxie: Definition, Formen, Ätiologie**

Der Begriff „Ataxie“ (griechisch: a-taxia; Unordnung), beschreibt verschiedene Störungen der Bewegungskoordination und Gleichgewichtsregulation, deren Ursache entweder zentral oder peripher liegt. Nach den Formen der Ataxie unterscheidet man zwischen einer Rumpf-, Stand- und Gangataxie. Eine Rumpfataxie liegt vor, wenn der Patient beim Sitzen stark schwankt bzw. nicht mehr frei sitzen kann. Man bezeichnet als Standataxie die Unsicherheit beim Stehen, so dass die Betroffenen nur noch mit Hilfe steh- und gehfähig sind. Ein breitbasiger, unsicherer Gang ist typisch für eine Gangataxie. Topodiagnostisch unterscheidet man zwischen zerebellärer Ataxie und sensibler Ataxie. Bei den sensiblen Ataxien kann die Schädigung spinal oder aber peripher im Nerven lokalisiert sein. Hereditäre Ataxien sind häufig spinocerebellär und werden in autosomal-rezessive und autosomal-dominante Ataxien unterteilt.

##### Zerebelläre Ataxie:

Bei der zerebellären Ataxie liegt eine zentrale Störung der Koordination von Motorik und Gleichgewichtsregulation vor, die durch optische Kontrolle nicht beeinflusst werden kann. Nach der Ätiologie unterscheidet man zwischen erblichen und idiopathischen Ataxien. Klinisch zeigen sich Rumpf-, Stand-, Gangataxie, Intentionstremor, Dysmetrie der Zielbewegung, skandierende Sprache, Dysdiadochokinese und/oder ein positives Rebound (Rückstoß)-Phänomen sowie eine sakkadierte Blickfolgebewegung. Auch ein Blickrichtungsnystagmus und das Fehlen des Vestibulookkulären Reflexes können vorliegen.

##### Sensible Ataxie:

Von einer sensiblen Ataxie spricht man bei einer peripheren Nervenschädigung, einer Hinterstrangaffektion oder einer Störung übergeordneter thalamischer oder kortikaler Strukturen. Da eine spinale Ataxie auf einer Sensibilitätsstörung beruht, kann der

Betroffene einen Teil der Störungen durch optische Kontrolle der Bewegungen kompensieren. Als Hinweis dafür dient der Romberg-Stehversuch. Hierbei soll der Patient mit nach vorne ausgestreckten Armen und zunächst geöffneten Augen einen maximalen Beinschluss durchführen. Es wird beurteilt, ob der Patient sicher oder unsicher steht, ein Sturz zu befürchten ist oder eine gerichtete oder ungerichtete Fallneigung vorliegt (Kornhuber und Zierz, 2005). Eine ungerichtete Fallneigung kann auf eine sensible Ataxie hinweisen. Patienten mit sensibler Affektion berichten, sich bei Dunkelheit im Raum unsicher zu bewegen. Eine Hinterstrangaffektion führt zu einer gestörten Wahrnehmung von propriozeptiven und exterozeptiven Impulsen aus der Peripherie, so dass nicht nur die Information aus Sehnen-, Muskel- und Gelenkrezeptoren über Lage und Stellung im Raum gestört ist, sondern ebenso die Wahrnehmung von Lokalisation und Qualität einer Berührung.

### **1.3.2 Polyneuropathie: Definition, Einteilungen, Diagnostik**

Polyneuropathien sind generalisierte, erworbene oder hereditäre Erkrankungen mehrerer peripherer Nerven, einschließlich der Hirnnerven. Bei einer Polyneuropathie (PNP) können alle außerhalb des ZNS liegenden Strukturen, also motorische, sensible und autonome Nerven betroffen sein. Sie werden nach dem zeitlichen Verlauf (akut, subakut oder chronisch), nach dem klinisch betroffenen Ausfallsmuster (motorisch, sensibel, autonom oder sensomotorisch), nach der Verteilung der Symptome (symmetrisch/asymmetrisch) oder nach der Art der Nervenschädigung, die durch eine neurophysiologische bzw. bioptische Untersuchung gesichert wurde (primär axonal, primär demyelinisierend, Mischbild), eingeteilt. Eine einheitliche Klassifikation der Polyneuropathien gibt es nicht.

#### Einteilung nach dem Verteilungstyp:

Am häufigsten findet man bei den Polyneuropathien den distal-symmetrischen Verteilungstyp. Klassischerweise ist die Ausbreitungstendenz an den Extremitäten von distal nach proximal und mit charakteristischer socken-, strumpf- und handschuhförmiger Verteilung (Dengler, 1999). Man unterscheidet hierbei einen symmetrisch sensiblen von einem symmetrisch sensomotorischen Typ (Heuss, 2001). Davon abzugrenzen ist der proximal symmetrische Verteilungstyp, der sich vor allem motorisch, sehr selten sensibel, manifestiert. Den multifokalen und fokalen Verteilungstyp sowie die Neuropathie einzelnen oder mehrerer Hirnnerven sind

ebenfalls zu erwähnen. Seltener findet sich ein asymmetrisches Verteilungsmuster von Polyneuropathien.

Klinische Befunde:

Sensible Reiz- und Ausfallerscheinungen einer Polyneuropathie können sich als Minus- und/oder Plussymptome äußern. Als Minussymptome bezeichnet man das Vorliegen einer Hypästhesie, Hypalgesie, Thermhypästhesie, Pallhypästhesie und/oder einer Störung des Lagesinns. Als Plussymptome werden das Vorliegen von Dysästhesien, Hyperästhesien, Hyperalgesie und/oder Hyperpathie bezeichnet. Des Weiteren können Schwellungs- oder Druckgefühl, Gangunsicherheit (v.a. bei Dunkelheit) und/oder schmerzlose Wunden auftreten. Motorische Reiz- und Ausfallerscheinungen äussern sich meist in Form einer schlaffen, meist atrophischen Parese. Beim Ausfall afferent autonomer Nerven können Störungen wie fehlende vegetative Regulation bei einer Hypoglykämie, fehlendes Gefühl für die Blasenfüllung oder fehlende Schmerzen bei Koronarischämie auftreten. Efferent autonome Störungen können sich durch Pupillenstörungen, Ödeme, Hypo-/Anhidrose und/oder orthostatische Hypotonie äussern.

Primär demyelinisierende vs. primär axonale Polyneuropathie:

Eine weitere Möglichkeit der Einteilung von Polyneuropathien ergibt sich aus der Art der Nervenschädigung. Es gibt Krankheitsbilder, die typischerweise zu einer axonalen oder demyelinisierenden PNP neigen (Tab.2, 3).

Tab.2: Hauptursachen axonaler PNP (nach Wilbourn, 2000)

<b>sensomotorisch</b>		<b>rein sensibel</b>	
<i>familiär</i>	<i>erworben</i>	<i>familiär</i>	<i>erworben</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ HMSN II</li> <li>➤ Porphyrie</li> <li>➤ Amyloidose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ D.m.</li> <li>➤ Alkohol</li> <li>➤ Vit.B12 Mangel</li> <li>➤ Metronidazol</li> <li>➤ Arsen</li> <li>➤ Amyloidose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ HSAN I-IV</li> <li>➤ Spinozerebelläre Atrophie</li> <li>➤ Spinale Muskelatrophie Typ Kennedy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Cisplatin</li> <li>➤ Nitrate</li> <li>➤ Pyridoxin</li> <li>➤ Paraneoplastisch (Denny-Brown-S.)</li> <li>➤ Sjögren-Syndrom</li> <li>➤ idiopathisch</li> </ul>

Tab.3: Hauptursachen demyelinisierender PNP (nach Wilbourn, 2000)

<i>familiär</i>	<i>erworben</i>
➤ HMSN I, HMSN III, HMSN IV	➤ AIDP (GBS), CIDP, CIDP-Varianten

Besteht der Verdacht auf eine PNP, so kann anhand neurophysiologischer Untersuchungen zwischen einer primär demyelinisierenden oder axonalen Polyneuropathie unterschieden werden.

Bei einem chronisch demyelinisierenden Schaden findet man in der Neurographie eine deutliche Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), eine Verlängerung der distal motorischen Latenz und eine Verlängerung der F-Wellen-Latenz. Die Amplitude der Muskelsummenaktionspotenziale (MSAP) bleibt längere Zeit noch gut erhalten, erst später kann sie reduziert sein. Die Konfiguration der MSAP können aufgesplittert sein. In der Elektromyographie (EMG) sieht man keine bzw. nur wenig pathologische Spontanaktivität (PSA). Die Konfiguration der Einzelpotenziale ist normal, das Interferenzbild dicht (Schlotter-Weigel et al., 2002).

Bei einem axonalen Schaden ist die NLG anfangs noch normal, fakultativ um max. 30% der altersentsprechenden unteren Normwerte reduziert. In späteren Stadien ist die NLG oft nicht mehr ableitbar. Die F-Wellen-Latenz kann leicht verlängert oder normal sein. Es kommt früh zu einer Amplitudenreduktion der MSAP, deren Konfiguration aber normal ist. Im EMG zeigt sich als Zeichen der axonalen Schädigung viel pathologische Spontanaktivität. Die Potenzialdauer der motorischen Einheiten ist verlängert, die Potenzialamplitude durch das Aussprossen neuer Axone mit Vergrößerung motorischer Einheiten erhöht. Das Interferenzbild ist stark gelichtet (Schlotter-Weigel et al., 2002).

## 1.4 Genetik der Mitochondrienerkrankungen

### 1.4.1 Allgemeines zur Mitochondriengenetik

Mitochondrien, auch „Kraftwerke der Zelle“ genannt, dienen der Energiebereitstellung der Zelle in Form von Adenosintriphosphat (ATP). Die Atmungskette umfasst fünf Enzymkomplexe, die an der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert sind und miteinander eine Funktionseinheit bilden. Da vier der fünf Komplexuntereinheiten (I, III, IV und V) sowohl von mitochondrialen als auch von nukleären Proteinen kodiert werden, sind bei mitochondrialen Erkrankungen sowohl maternale als auch Mendel'sche Vererbungen möglich. Die Mitochondrien der Zelle besitzen eine zirkuläre Doppelstrang DNA (mtDNA), die aus 16569 Basenpaaren besteht. Die mtDNA selbst

beinhaltet 37 Gene (28 Gene auf dem schweren Strang und 9 Gene auf dem leichten Strang), aus denen 13 Proteine der Atmungskette, 2 rRNAs und 22 tRNAs kodiert werden (Buddecke, 2002). Für die Komplexe der Atmungskette werden 70 Proteine benötigt. 57 dieser Proteine werden durch die nukleäre DNA kodiert, an zytoplasmatischen Ribosomen translatiert und über einen komplizierten Mechanismus in das Mitochondrium transportiert (Neupert, 1997). Eine Zelle selbst besitzt wenige bis tausende von Mitochondrien, jedes Mitochondrium wiederum je nach Energiebedarf des Gewebes 2-10 mtDNA-Moleküle (Abb.3).

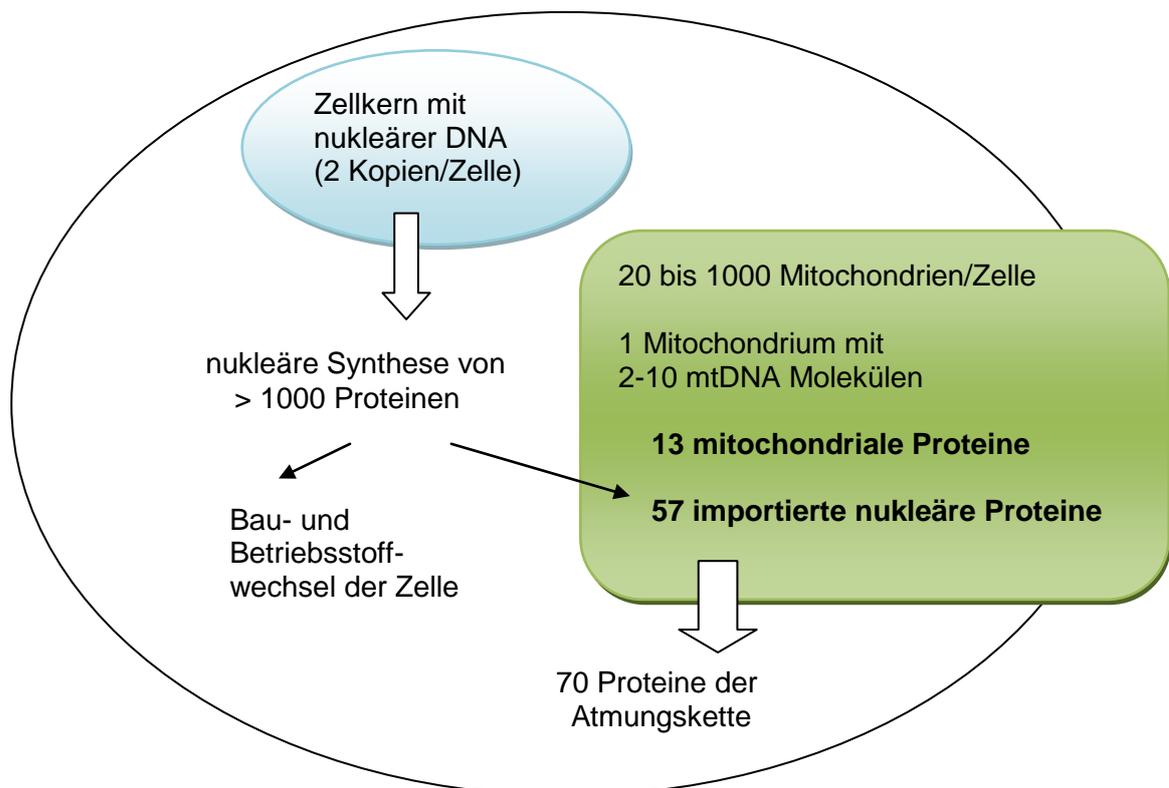


Abb. 3: Genetische Besonderheiten der Zelle

Wegen des Fehlens von Histonen und anderen protektiven Proteinen sowie ineffizienten Reparaturmechanismen und einer hohen Exposition gegenüber Sauerstoffradikalen mutiert die mtDNA etwa 10-mal häufiger als die nukleäre DNA (Kulozik, 2000). Wenn alle mtDNA-Kopien im Genotyp identisch sind (alle normal oder mutiert), bezeichnet man dies als Homoplasmie. Liegt dagegen normale und mutierte mtDNA in variablem Mengenverhältnis vor, wird dies als Heteroplasmie bezeichnet (Holt et al., 1988). Der Heteroplasmiegrad beschreibt den prozentual mutierten Anteil von mtDNA in einem untersuchten Gewebe. Überschreitet dieser mutierte Anteil einen gewissen Prozentsatz (sog. Schwellenhypothese), kommt es zu einem kritischen Abfall

der Energiegewinnung (ATP) der Zelle und zum Auftreten von klinischen Symptomen. Mutationen der mtDNA sind entweder Rearrangements (Deletion oder Duplikation) oder Punktmutationen. Das mitochondriale Genom wird nahezu ausschließlich maternal und mit ca. 200.000-300.000 Kopien/Eizelle vererbt. Nur in seltenen Einzelfällen ist eine paternale mtDNA nachweisbar (Schwartz und Vissing, 2002; Kraysberg et al., 2004). Trägt die Oozyte bei der Befruchtung eine Mischpopulation von mtDNA in sich, resultiert bei weiterer Replikation und Zellteilung (sog. mitotische Segregation) eine zufällige Verteilung dieser auf die Tochterzellen, so dass in manchen Geweben eine Zunahme, in anderen Geweben eine Abnahme von mutierter mtDNA resultiert.

#### **1.4.2 Genetik bei CPEO**

Häufig finden sich bei der CPEO Deletionen der mitochondrialen DNA. In der Genetik versteht man unter einer Deletion das Fehlen eines DNA-Abschnittes mit einem Verlust von genetischer Information. Prinzipiell können einzelne Nukleinbasen oder auch eine grosse Anzahl von Nukleinbasen fehlen. Bei den Deletionen der mtDNA handelt es sich um sog. „large-scale“-Deletionen, die mehrere tausend Basen umfassen (ca. 2-9kb).

Typischerweise finden sich die meisten bisher gefundenen Bruchpunkte der mtDNA im sog. „major arc“ des zirkulären Genoms. Dieser Bereich findet sich auf dem schweren Strang zwischen Nukleotid 110-441 und auf dem leichten Strang zwischen Nukleotid 5721-5798. Häufig findet man die sog. „common deletion“ mit einer Grösse von 4977 Nukleinbasen (ca. 5kb) zwischen Nukleotidposition 8482 und 13459. Die genaue Ursache für die Entstehung von Deletionen im mitochondrialen Genom ist bislang nicht bekannt. Es werden Fehler bei der Replikation (Shoffner et al., 1989) und bei der Rekombination (Schon et al., 1989; Zeviani et al., 1989) diskutiert.

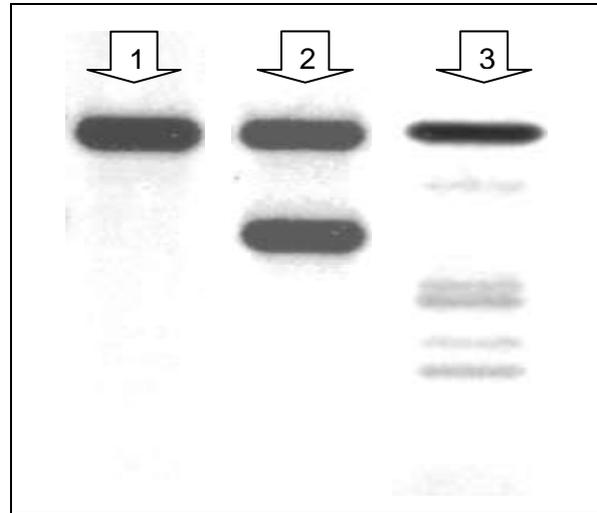
Ursache einer mitochondrialen Funktionsstörung kann entweder ein Defekt nukleärer Gene oder eine Deletion der mtDNA sein. Liegt ein autosomal-rezessiver oder autosomal-dominanter Erbgang vor, so finden sich häufig multiple Deletionen der mtDNA. Sporadische CPEO-Fälle kommen bei singulärer Deletion der mtDNA vor, wohingegen ein maternaler Erbgang meist mit einer Punktmutation der mtDNA assoziiert ist, am häufigsten mit der Punktmutation 3243A>G.

Man spricht von multiplen Deletionen der mtDNA, wenn die aus dem Zellgewebe untersuchte Erbsubstanz verschieden lange Verluststücke der mtDNA zeigen. Die Ringstruktur einzelner mtDNA-Moleküle ist dabei unterschiedlich gross. Diese Veränderung lässt sich mittels sog. Southern Blot Analyse darstellen. Man spricht von

einer singulären mtDNA-Deletion, wenn die aus dem Zellgewebe untersuchte Erbsubstanz Verluststücke zeigt, die bei allen mtDNA-Molekülen gleich gross sind. Dies lässt sich ebenfalls mittels Southern Blot Analyse darstellen.

Abb.4: Deletionen der mtDNA in der Southern Blot Analyse

Anm.: von links nach rechts  
 Spalte 1: negative Kontrolle  
 Spalte 2: singuläre Deletion  
 Spalte 3: multiple Deletionen



#### 4.1.2.1 Multiple Deletionen bei nukleären Gendefekten

Das nukleäre Genom kodiert für bestimmte Untereinheiten der Atmungskette, die zur Struktur- und Funktionsstabilität der vier Enzymkomplexe wichtig sind. Des Weiteren kodiert es Faktoren, die für die sog. „intergenomische Kommunikation“ von Bedeutung sind. Dabei handelt es sich um Faktoren, die der mitochondrialen Transkription, Replikation und Translation dienen und aus dem Zytoplasma in das Mitochondrium importiert werden. Man geht davon aus, dass ein verändertes nukleäres Protein die mitochondriale DNA im Mitochondrium so beeinträchtigt, dass dadurch multiple Deletionen der mtDNA entstehen können (Abb.5).

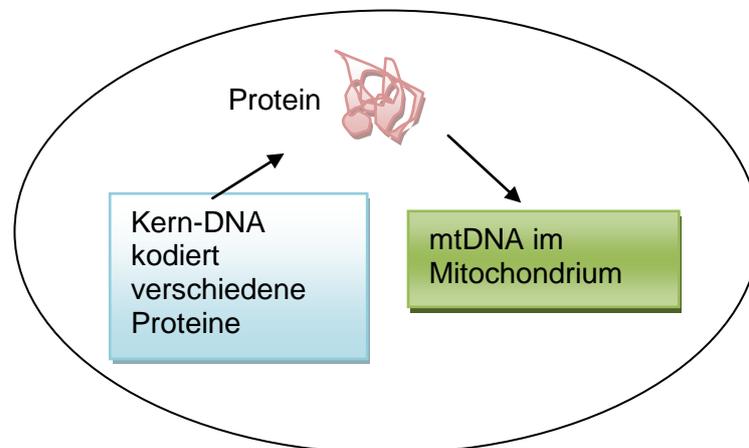


Abb.5: Einfluss der Kern-DNA auf die mitochondriale DNA

Bislang sind bei der CPEO sieben nukleäre Gendefekte bekannt, die sekundär zu multiplen Deletionen der mtDNA führen können. Einige dieser Proteine konnten im Laufe der Zeit besonders gut charakterisiert werden.

Dabei handelt es sich um die Thymidin-Phosphorylase (Nishino et al., 1999), den Adenosin-Nukleotid-Translokator, auch ANT1 genannt (Kaukonen et al., 2000), das C10Orf-Gen (PEO1-Gen), auch Twinkle genannt (Spelbrink et al., 2001) und die katalytische Untereinheit der Polymerase Gamma1, auch POLG1 genannt (Van Goethem et al., 2001). Auch Mutationen in OPA1, das für eine Dynamin-assoziierte GTPase kodiert, kann zu multiplen Deletionen der mtDNA führen (Hudson et al., 2008). Eine weitere nukleäre Mutation führt in der katalytischen Untereinheit der Polymerase Gamma2 zu einer Funktionsstörung, die ebenfalls zu einer CPEO führen kann (Longley et al., 2006). Kürzlich wurde gezeigt, dass Mutationen im RRM2B-Gen, das für eine Untereinheit der Ribonukleotid-Reduktase kodiert, zu einer Veränderung der mtRNA führt und ebenfalls zu einer CPEO mit multiplen Deletionen der mtDNA führen kann (Tynismaa et al., 2009). Der Erbgang bei Twinkle-, RRM2B- und ANT1-Mutation ist aut.-dom. und kann bei POLG1-Mutationen sowohl aut.-dom. als auch aut.-rez. sein (Deschauer et al., 2005b). Ein Thymidin-Phosphorylase-Defekt wird aut.-rez. vererbt (Deschauer und Zierz, 2003a). Die Mutationen bei OPA1 (Hudson et al., 2008) ist ebenso wie eine Punktmutation im POLG2-Gen (Longley et al., 2006) mit autosomal-dominanter CPEO assoziiert. Unter den nukleären Gendefekten scheinen POLG1-Mutationen am häufigsten zu sein. Sie wurden bei 13-46% der Patienten mit autosomal-dominant vererbter CPEO identifiziert (Lamantea et al., 2002; Filosto et al., 2003).

#### **1.4.2.2 Singuläre Deletionen**

Singuläre Deletionen der mtDNA konnten erstmals 1988 bei CPEO-Patienten nachgewiesen werden (Holt et al., 1988) und treten meist sporadisch auf. Sie führen zur CPEO, CPEO plus oder zum Kearns-Sayre-Syndrom (KSS). Nur in 4% der Fälle wird sie vererbt (Chinnery et al., 2004). Sie treten bei circa der Hälfte der Patienten mit CPEO auf (Holt et al., 1988).

### 1.4.2.3 Punktmutationen

Punktmutationen können sich in Form einer Substitution (Austausch einer Nukleinbase gegen eine andere), einer Deletion (Verlust einer Nukleinbase) oder einer Insertion (Zugewinn einer Nukleinbase) manifestieren. Bei der das MELAS-Syndrom verursachenden häufigen Punktmutation 3243A>G, die in 80% der MELAS-Fälle nachweisbar ist, handelt es sich um eine Substitution, d.h. den Austausch einer Base gegen eine andere (Goto et al., 1990). Diese Punktmutation findet man ebenfalls bei der maternal vererbten Formen der CPEO, wohingegen andere Punktmutationen hier seltener sind (Deschauer et al., 2001b).

## 2 Ziel- und Fragestellungen der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, bei CPEO-Patienten klinische Unterschiede hinsichtlich der Genotyp-Phänotyp-Beziehung herauszuarbeiten. Dabei werden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt; multiple vs. singuläre Deletionen der mtDNA. Anhand der Klinik, Paraklinik und weiteren diagnostischen Kriterien soll untersucht werden, ob sich Patienten mit multiplen Deletionen nicht nur im Genotyp sondern auch im Phänotyp von Patienten mit singulärer Deletion der mtDNA unterscheiden. Dabei soll insbesondere die Hypothese überprüft werden, ob im Unterschied zur CPEO durch singuläre Deletionen bzw. Punktmutationen die sensible Ataxie häufiger ein Zeichen einer CPEO mit multiplen Deletionen ist und ob Patienten mit multiplen Deletionen eher zu einer Polyneuropathie neigen als Patienten mit singulärer Deletion der mtDNA. Des Weiteren soll die Manifestationsform der Neuropathie untersucht und bewertet werden. Bis heute wurde der elektrophysiologische Befund bei CPEO-Patienten mit multiplen Deletionen fast ausschließlich an einem kleinen Patientenkollektiv untersucht. Schon früher gab es Fallbeschreibungen, in denen sich bei einzelnen Familienmitgliedern mit multiplen Deletionen der mtDNA eine Neuropathie entwickelte. Dies wurde erstmals in mehreren italienischen Familien mit autosomal-dominanter CPEO plus beschrieben. Bei den Patienten hatte sich im Verlauf der Erkrankung eine milde sensomotorische Neuropathie entwickelt (Zeviani, 1992). Demgegenüber ist in der Literatur bei Patienten mit singulärer Deletion selten von der Entwicklung einer Neuropathie berichtet worden. Es stellt sich die Frage, ob eine Polyneuropathie ein typisches Zeichen für eine CPEO mit multiplen Deletionen im Unterschied zur CPEO mit singulärer Deletion der mtDNA ist. Diese Hypothese wurde noch nicht untersucht. Ob Patienten mit CPEO eine axonale, demyelinisierende oder gemischte Form der Neuropathie entwickeln, bleibt ebenso wie die Frage nach anderen phänotypischen Unterschieden zwischen den Gruppen offen. Studien, die ein grösseres Patientenkollektiv dahingehend untersucht haben, gibt es bislang nicht.

Aus der Erkenntnis, dass es mögliche phänotypische Unterschiede zwischen den Patienten mit singulären und multiplen Deletionen der mtDNA gibt, könnte man zukünftig gezieltere Diagnostik bei Verdacht auf CPEO noch unklarer Molekulargenetik durchführen. Den Patienten mit CPEO könnten weitere Aussagen bezüglich möglicher neu auftretender Symptome im Verlauf der Erkrankung (z.B. Entwicklung einer Neuropathie) nahegelegt werden. Präventive Maßnahmen könnten ebenso in Betracht gezogen werden. Hierzu gehört z.B. das verstärkte Meiden von toxisch-wirkenden Substanzen, die die Nerven schädigen (z.B. Alkohol und Zytostatika), die gute Einstellung eines vorhandenen Diabetes mellitus und das Durchführen von

Koordinationstraining mit Schulung der Feinmotorik. Da auch eine zerebelläre Störung bei einer Mitochondriopathie denkbar ist, soll untersucht werden, ob eine Ataxie bei CPEO-Patienten vorhanden ist und ob sie zerebellärer oder sensibler Genese ist. Die konkreten Fragen der Arbeit werden nachfolgend (Tab.4) gelistet.

Tab.4: Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

<p><b>Fragestellung 1:</b> ► <b>Gibt es Unterschiede zwischen den beiden Kollektivgruppen?</b></p> <p>1.1 Gibt es zwischen beiden Gruppen Unterschiede anhand verschiedener klinischer und diagnostischer Kriterien? (1) Alter beim Bemerken/Beginn der Ptosis (2) Klinik: Romberg-Stehversuch, Lagesinn, Achillessehnen-Reflex, Pallhypästhesie (3) Paraklinik: N. suralis-Amplitude (4) Diagnostische Kriterien: Liegt eine Polyneuropathie gemäss der Kriterien vor? (5) Diagnostische Kriterien: Was zeigen die Scorewerte? Sind sie in den Gruppen verschieden hoch?</p> <p>1.2 Gibt es für einzelne klinische und diagnostische Kriterien oder Prädiktoren, die für eine Gruppenzugehörigkeit sprechen?</p>
<p><b>Fragestellung 2:</b> ► <b>Sollte sich eine Polyneuropathie diagnostizieren lassen, um welche Art von Polyneuropathie handelt es sich?</b></p> <p>2.1 Ist sie distal symmetrisch betont? 2.2 Ist sie vorwiegend sensibel, motorisch oder gemischt sensomotorisch? 2.3 Hat die PNP einen axonalen oder demyelinisierenden Charakter?</p>
<p><b>Fragestellung 3:</b> ► <b>Ist die sensible Ataxie allein durch die PNP oder zusätzlich durch eine Hinterstrangaffektion bei Multisystemerkrankung bedingt? Besteht zudem auch eine zerebelläre Ataxie?</b></p>

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Patienten

Für die Studie wurden Daten von 33 Patienten mit CPEO analysiert, die von 2005 bis 2008 in die Neurologische Universitätsklinik Halle zur Diagnostik kamen. Bei den Indexpatienten erfolgte eine diagnostische Muskelbiopsie (Tab.35, 36, Anhang). 6 von 33 Patienten wurden auswärtig histologisch untersucht (Patient m8, m11, s4, s11, s14, s17), der myohistologische Befund lag nicht vor. Die Diagnose der CPEO beruhte auf dem typischen klinischen Bild einer externen Ophthalmoplegie mit Ptosis, dem Nachweis von zumindest geringen myohistologischen Veränderungen in der Muskelbiopsie (Ragged-red-Fasern in der modifizierten Gomori-Trichrom-Färbung bzw. COX-negative Fasern in der sequenziellen COX/SDH-Färbung) und/oder dem molekulargenetischen Nachweis von Deletionen der mitochondrialen DNA im Muskel in der Southern Blot Analyse oder in der sensitiven Long Range PCR Analyse.

Bei 18 Patienten lag eine singuläre Deletion der mtDNA vor (Tab.5). Die Erkrankung war bei 17 Patienten sporadisch auftretend, bei einem Patienten (s7) maternal vererbt. Die sog. „common deletion“ von 4,9kb trat bei 4 Patienten auf (s1, s7, s13, s17). Die singulären Deletionen hatten eine Längenvariation von 2kb-6,5kb, der Heteroplasmiegrad im Muskel lag bei 5 Patienten <5% und variierte bei den anderen bis zu 78%. Bei 15 Patienten lagen multiple Deletionen der mtDNA vor (Tab.6). Dabei handelte es sich um 12 Indexpatienten und 3 betroffene Familienmitglieder. Der nukleäre Gendefekt der zu den multiplen Deletionen führte war bei 6 Patienten bekannt und bleibt bei 9 Patienten weiterhin unbekannt.

Bei 3 Indexpatienten gab es eine autosomal-dominante Vererbung (ANT1-Mutation bei Pat. m1 und m2, Twinkel-Mutation bei Pat. m5). Anamnestisch lag eine positive Familienanamnese für eine Ptosis bei Patient m1 und m2 vor, eine fraglich negative Familienanamnese bei Patient m5. Indexpatient m6 und m7 waren betroffene Geschwister ohne Betroffene in einer anderen Generation welches für das Vorliegen einer autosomal-rezessiven Vererbung spricht. Der genetische Defekt liess sich bei ihnen bislang nicht herausfinden, multiple Deletionen lagen in der Long Range PCR Analyse vor. Indexpatient m9 und m10 waren Sohn und Vater. Auch hier konnten lediglich in der Long Range PCR Analyse multiple Deletionen nachgewiesen werden. Indexpatient m11 hatte bei einer POLG1-Mutation eine positive Familienanamnese, Indexpatient m14 und m15 hatten bei POLG1-Mutation eine negative Familienanamnese.

Tab.5: Molekulargenetik: Pat. mit singulären Deletionen der mtDNA

Gr./ Nr.	Deletionsnachweis mittels Southern Blot Analyse zum Nachweis von Deletionen der mtDNA aus dem Muskelgewebe	Long Range PCR Analyse zum Nachweis von mitochondrialen Deletionen der mtDNA im Muskel	Nachweis der „common deletion“ der mtDNA mittels spezifischer PCR im Muskel	Densitomerisch gemessener Heteroplasmie- grad in der Southern Blot Analyse
s1	5kb	5kb	positiv	50%
s2	4,5kb	4,5kb	nicht durchgeführt	48%
s3	5kb	5kb	negativ	<5%
s4	6,5kb	6,5kb	nicht durchgeführt	43%
s5	5,5kb	5,5kb	nicht durchgeführt	<5%
s6	3,5kb	3,5kb	nicht durchgeführt	37%
s7	5kb	5kb	positiv	51%
s8	6kb	6kb	nicht durchgeführt	40%
s9	4,5kb	4,5kb	nicht durchgeführt	52%
s10	3,5kb	3,5kb	nicht durchgeführt	40%
s11	6kb	6kb	nicht durchgeführt	70%
s12	2,5kb	2,5kb	nicht durchgeführt	78%
s13	5kb	5kb	positiv	48%
s14	4kb	4kb	nicht durchgeführt	45%
s15	2kb	2kb	nicht durchgeführt	<5%
s16	nicht nachweisbar	5kb (*)	negativ	<5%
s17	5kb	5kb	positiv	50%
s18	5kb	5kb	negativ	<5%

Anm.(\*):

Kommt es in der Southern Blot Analyse nicht zum Nachweis von Deletionen der mtDNA so schliesst dies das Vorhandensein von Deletionen der mtDNA nicht aus. Es sollte dann mittels sensitiver Long Range PCR Analyse, die auch schon einen kleinen Anteil mutierterter DNA nachweist, geprüft werden, ob Deletionen der mtDNA vorliegen.

Tab.6: Molekulargenetik: Pat. mit multiplen Deletionen der mtDNA

Gr./ Nr.	Verwandte	ANT1-Mutation	POLG1-Mutation	Twinkle-Mutation (PEO1/ C10Orf)	Multiple Deletionen in der Southern Blot Analyse im Muskel	Multiple Deletionen in der Long Range PCR Analyse im Muskel
m1	m1 und m2: Geschwister	A90D (*) heterozygot	nein	nein	nein	ja
m2		A90D heterozygot (*)	nein	nein	n.u.	n.u.
m3		n.u.	nein	n.u.	ja	ja
m4		nein	nein	nein	ja	ja
m5		nein	nein	K319T heterozygot (*)	ja	ja
m6	m6 und m7: Geschwister	nein	nein	nein	ja	ja
m7		nein	nein	nein	nein	ja
m8		nein	nein	nein	ja	ja
m9	m9 und m10: Sohn und Vater	nein	nein	nein	ja	ja
m10		nein	nein	nein	ja	ja
m11		nein	A467T homozygot (**)	nein	ja	ja
m12		nein	nein	nein	ja	ja
m13		n.u.	nein	n.u.	nein	ja
m14		n.u.	A467T und W748S heterozygot (**)	n.u.	nein	ja
m15		nein	T251I/ P587L und R627Q heterozygot (**)	nein	nein	ja

Anm. (\*): dominante Mutation

Anm. (\*\*): rezessive Mutation

Trotz der Möglichkeit einer Polyneuropathieentwicklung bei Diabetes mellitus wurden 6 CPEO-Patienten mit dieser Nebendiagnose in die Studie eingeschlossen, davon 3 Patienten aus der Gruppe mit multiplen Deletionen und 3 Patienten aus der Gruppe mit singulären Deletionen (Tab.27, 28, Anhang). Andere Ursachen für eine PNP gab es nicht.

Bei allen Patienten wurden Laboruntersuchungen hinsichtlich Kollagenosen, Vaskulitiden, Niereninsuffizienz und Alkoholkrankheit durchgeführt. Bei den Patienten wurden folgende Blutwerte erfasst: Natrium, Kalium, Calcium, HbA1c, Kreatinin, Harnstoff, ASAT, ALAT, gGT, CK, Gesamt-Eiweiss, Vitamin B12, Folsäure im Serum, TSH, Ruhe-Laktat, Triglyceride, Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, kleines Blutbild, Eiweiß-Elektrophorese, Immunfixation, ANA und Blutsenkung. Das Blut wurde bei den Patienten vor der Elektromyographie entnommen (Tab.32, 33, Anhang). Es gab keine Hinweise auf eine toxische Genese der Polyneuropathie. Bei Patient m5 erfolgte in einem peripheren Krankenhaus eine Biopsie des N. suralis, der Patient wurde dennoch in die Studie aufgenommen (Tab.34, Anhang).

### **3.2 Klinische Untersuchung**

Bei den Patienten wurden Daten über die Familienanamnese, Körpergröße, Gewicht, Vorerkrankungen, vegetativer Anamnese und allgemeine Risikofaktoren (Rauchen, Alkohol, Drogen, Medikamentenanamnese) erfasst. Das Alter bei Studienuntersuchung und das Alter bei subjektiv empfundenem Krankheitsbeginn mit erstmaliger Registrierung hängender Augenlider wurden dokumentiert. Typische Plus- und Minussymptome als Zeichen einer Polyneuropathie wurden erfasst. Alle Patienten wurden einer körperlich-neurologischen Untersuchung unterzogen und oberärztlich nachuntersucht (Tab.25, 26, Anhang). Die Muskelkraft wurde nach Kraftgraden (KG 0-5/5) eingeteilt. Zeichen einer Muskelatrophie wurden dokumentiert, besonders die Trophik des M. extensor digitorum brevis wurde beidseits beurteilt, da dieser Muskel bei einer Polyneuropathie frühzeitig atrophieren kann. Die Beurteilung des Reflexniveaus erfolgte in „nicht auslösbar“, „schwach auslösbar“ und „lebhaft auslösbar“. Hinsichtlich zerebellärer Symptome wurden die typischen Zeichen untersucht. Da die Okkulomotorik bei CPEO-Patienten aber oft erheblich eingeschränkt ist, konnten Sakkadierung, Dysmetrie der Sakkaden und die glatte Blickfolge nur eingeschränkt beurteilt werden. Diadochokinese, Rumpfataxie, Finger-Nase-Versuch und Knie-Hacke-Versuch wurden geprüft, eine Beeinflussung durch höhergradige Paresen war dabei zu berücksichtigen. Auch hinsichtlich einer zerebellären Dysarthrie ist eine Unterscheidung von einer Dysarthrie durch eine Schwäche der pharyngealen Muskeln nicht immer eindeutig möglich gewesen. Der Romberg-Stehversuch wurde durchgeführt und folgendermaßen beurteilt: „sicher“, „unsicher ohne Standverlust“ und „unsicher mit Standverlust“.

### **3.3 Beurteilung des klinischen Befundes anhand von Scores**

Zur Objektivierung des klinischen Befundes wurden drei Scores ausgewählt. Hierbei handelte es sich um die „International Cooperative Ataxia Rating Scale“, den „Total Neuropathy Score“ und die „Rankin Scale“. Die drei Scores wurden jeweils modifiziert.

#### International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS):

Der ICARS wurde 1997 erstmals vorgestellt. Ziel war es, die Quantität einer zerebellären Ataxie standardisiert messen zu können um einen pharmakologischen Effekt von Medikamenten bei zerebellärer Ataxie besser beurteilen zu können (Trouillas et al., 1997). Für den ICARS wurden eine Doppel-blinde-Kontrollstudie durchgeführt, einzelne Funktionssysteme des Patienten untersucht und ein maximal erreichbarer Scorewert von 100 Punkten vergeben. Der Test wird als valides Testverfahren für eine Ataxie angesehen. Zu beachten ist, dass es hinsichtlich der Bewertung des Scores keinen typischen Cut-off-Wert gibt, der einen zerebellären Befund sichert. Der Score wurde für Studien erstellt, die einen Verlauf der klinischen Symptomatik bei zerebellärer Ataxie beurteilen. Ursprünglich sollte der ICARS eine Medikamentenwirksamkeit bei Ataxie nachweisen, die durch einen niedrigeren Scorewert belegt wird. Der Score wurde für diese Studie modifiziert (mICARS). Es wurden anstatt von 100 Punkten maximal 94 Punkte vergeben, da die Prüfung der Okkulomotorik bei CPEO-Patienten zu falsch-positiv erhöhtem Punktescore geführt hätte (Darstellung des mICARS, Anhang S.61).

#### Total Neuropathy Score (TNS):

Der Total Neuropathy Score dient der Erfassung primär axonaler Polyneuropathien (toxischer oder diabetischer Genese) und beinhaltet ursprünglich eine quantitative sensorische Testung (sog. „QST“) mittels technischer Messverfahren (Cornblath et al., 1999). Der Score gibt keinen typischen Cut-off-Wert an, der eine axonale Polyneuropathie diagnostizieren liesse, er wird als ergänzender Test in der Klinik angewandt. Der Score wurde für diese Studie modifiziert (mTNS), die Sensibilität nach klinisch-neurologischem Untersuchungsverfahren untersucht und bewertet. Autonome Symptome wie Harninkontinenz, rezidivierender Harndrang, Potenzstörungen, Stuhlinkontinenz, Erbrechen, Durchfall und orthostatische Beschwerden wurden anamnestisch von den Patienten erfasst. Anhand der Normwerte wurden für die Amplitude des N. suralis und die Amplitude des N. peroneus (Tab.7, 8, Abschnitt 3.4.4) prozentual errechnete Scorepunkte vergeben (Darstellung des mTNS, Anhang S.64).

### Rankin Scale (RS):

Der Test wird als Qualitätsindikator in der Schlaganfallbehandlung genutzt und dokumentiert den Funktionszustand des Patienten zu zwei verschiedenen Zeitpunkten (Rankin, 1957). Er dient der Beurteilung des Verlaufs der Symptomatik und der Therapiekontrolle bei einem Schlaganfall. Der Score wurde modifiziert (mRS), es wurden statt maximal 6 Punkten (6=Tod), 5 Punkte vergeben. Durch ihn sollte der subjektiv empfundene Grad der Beschwerden bei CPEO-Patienten in beiden Gruppen miteinander verglichen werden (Darstellung der mRS, Anhang S.65).

## **3.4 Elektrophysiologische Untersuchung**

Bei den CPEO-Patienten wurde zur Frage einer Polyneuropathie bzw. Myopathie eine elektrophysiologische Untersuchung durchgeführt. Die Einzeluntersuchungen erfolgten gemäss standardisierter Techniken unter Verwendung eines digitalen EMG-Gerätes der Firma Multiliner, Tönnies. Bei der Neurographie der Nerven wurde darauf geachtet, dass die Hauttemperatur an Händen und Füßen mindestens bei 30°C lag. Die Stimulation der motorischen und sensiblen Nerven erfolgte mit einer bipolaren Oberflächenelektrode. Für die Nervenstimulation wurden Einzelreize appliziert. Die Neurographie wurde bei allen 33 Patienten durchgeführt. Die Nadel-Elektromyographie wurde am linken Musculus tibialis anterior durchgeführt. Bei 3 Patienten wurde kein EMG durchgeführt (s5, s8, s16), sie lehnten die Untersuchung ab.

### **3.4.1 Neurographie**

#### **Messmethode für motorische Nerven**

Folgende Nerven wurden beidseits untersucht:

- Nervus peroneus communis
- Nervus tibialis

#### **→ Messung der Nervenleitgeschwindigkeit:**

Die Messung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) für die Nervenfasern erfolgt mit supramaximaler Stimulation der Nerven im mV-Bereich an einem distalen und proximalen Reizort. Supramaximale Reizung bedeutet, dass man bei Erreichen der maximalen Amplitude des Antwortpotenzials die Stromstärke erneut um 25-50% erhöht, um alle relevanten Nervenfasern zu erregen. Das Ende der motorischen Latenzzeit (ms) und die Amplitude (mV) des Antwortpotenzials wurden manuell markiert. Zur Berechnung der NLG wurde die Distanz zwischen beiden Reizorten

gemessen. Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nerven wurde nach der Formel  $V=\Delta d/\Delta t$  berechnet ( $\Delta d$ =Distanz zwischen den Stimulationspunkten in mm,  $\Delta t$ =Differenz der Leitungszeit zum Muskel nach distaler und proximaler Stimulation in ms) (Conrad, 1998; Stöhr, 1998).

Nervus peroneus communis: Die distal elektrische Stimulation erfolgte zwischen der Sehne des M. tibialis ant. und der Sehne des M. extensor hallucis longus proximal des Sprunggelenks. Die proximal elektrische Stimulation erfolgte distal vom Fibulaköpfchen. Abgeleitet wurde auf dem M. extensor digitorum brevis.

Nervus tibialis: Die distal elektrische Stimulation erfolgte hinter dem Malleolus medialis, die proximal elektrische Stimulation erfolgte in der Fossa poplitea, etwas lateral davon gelegen. Abgeleitet wurde auf dem M. abductor hallucis.

### **Messmethode für sensible Nerven**

Folgende Nerven wurden beidseits untersucht:

- Nervus suralis
- Nervus radialis

#### **→ Messung der Nervenleitgeschwindigkeit**

Die Bestimmung der sensiblen NLG erfolgt als Ableitung über dem Nerven. Die sensible NLG wird mit Hilfe eines Averagers zur elektronischen Mittelwertbestimmung aus 10-15 Reizen ermittelt, da die Amplituden der sensiblen Potentiale sehr niedrig sind. Es gibt zwei Möglichkeiten zur Messung der sensiblen NLG. Bei der orthodromen Methode wird der Nerv distal stimuliert und proximal abgeleitet, bei der antidromen Methode wird der Nerv proximal gereizt und distal abgeleitet. Beide Methoden sind gleichermaßen geeignet, um die sensible NLG zu bestimmen (Stöhr, 2002). Die Untersuchung erfolgte mittels orthodromer Methode an beiden Nerven. Ein wichtiger Parameter der sensiblen Neurographie ist die Beurteilung der Amplitude des sensiblen Nervenaktionspotenzials (SNAP). Sie dient der Differenzialdiagnose zwischen nervalen und radikulären Läsionen (Stöhr, 2002).

N. suralis: Die elektrische Stimulation erfolgte lateral und proximal der Sehnen des M. triceps surae. Abgeleitet wurde zw. Achillessehne und Malleolus lateralis.

N. radialis: Die elektrische Stimulation erfolgte an der radialen Seite des Radius. Die Ableitung erfolgte entweder mit einer Oberflächenelektrode im Spatium interosseum dorsale I oder mit einer Ringelektrode am proximalen Daumen.

### 3.4.2 Somatosensibel evozierte Potenziale (SEP)

Somatosensibel evozierte Potenziale (SEP) wurden erstmals 1954 beschrieben (Dawson, 1954). Nach peripher elektrischer Stimulation können Potenziale über dem somatotopisch gegliederten sensiblen Kortex abgeleitet werden. Die elektrische Stimulation erfolgt, im Gegensatz zur Neurographie, nicht supramaximal sondern mit geringerer Stromstärke. Die Messungen können an mehreren Körperstellen auf dem Weg nach kranial bestimmt werden und dienen dazu, Läsionen in den aufsteigenden Bahnen aufzudecken.

Bei den CPEO-Patienten wurde ein 2-kanaliges Tibialis-SEP beidseits durchgeführt. Der Patient wurde aufgefordert, mit angezogenen Beinen auf der Seite liegend, möglichst gut zu entspannen. Die Stimulation des N. tibialis mit 100-2000 Einzelreizen (sog. Averaging-Verfahren) erfolgte am Malleolus medialis. Es wurde das Antwortpotenzial an Lendenwirbelkörper 1 und kortikal (Gyrus postcentralis) abgeleitet. Die P40 und die Amplitude des Antwortpotenzials (Amp40) wurden bestimmt.

### 3.4.3 Nadel-Elektromyographie

An der linken Extremität wurde der Musculus tibialis anterior (L5) untersucht. Der Muskel wurde mit einer konzentrischen Nadelelektrode zwischen dem mittleren und oberen Drittel des Unterschenkels, unmittelbar neben dem Tibiaschaft angestochen. Der Patient nahm dabei eine entspannte Rückenlage ein. Folgende Parameter wurden bei der elektromyographischen Untersuchung beurteilt:

(1) Einstichaktivität, (2) Spontanaktivität (Ruheaktivität des Muskels bei voller Entspannung), (3) Beurteilung der Aktionspotenziale einzelner motorischer Einheiten bei leichter Willkürinnervation, sog. MUAP-Analyse, (4) Interferenzmuster bei Maximalinnervation und (5) Beurteilung der Größe motorischer Einheiten.

### 3.4.4 Normwerte der elektrophysiologischen Untersuchungen

Tab.7: Normwerte der motorischen Nervenleitgeschwindigkeiten (Stöhr, 1998)

	Latenz (ms)		NLG (m/s)		Amplitude (mV)	
	m	oberer Grenzwert	m	unterer Grenzwert	m	unterer Grenzwert
<b>N. peroneus</b>	3,7	4,8	49,5	41,7	10,1	4,0
<b>N. tibialis</b>	3,9	5,1	48,8	40,6	19,1	5,0

Tab.8: Normwerte der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeiten (Stöhr, 1998)

	NLG (m/s)		Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	
	m	unterer Grenzwert	m	unterer Grenzwert
<b>N. radialis</b>	63,5	55,6	39,1	16,0
<b>N. suralis (&lt; 40J.)</b>	52,5	41,3	20,9	4,9
<b>N. suralis (<math>\geq</math> 40J.)</b>	51,1	39,3	17,2	3,8

Tab.9: Normwerte des Tibialis-SEP (Stöhr, 1989)

Latenz der P40	(ms)	Amplitude der N33/P40	( $\mu\text{V}$ )
<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	38,8 $\pm$ 2,0	<b>Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	1,8 $\pm$ 1,3
<b>oberer Grenzwert</b>	43,9	<b>Streubreite</b>	0,35 - 5,2
<b>max. Seitendifferenz</b>	2,1	<b>max. Seitendifferenz</b>	2,5

Tab.10: Normwerte der Elektromyographie am M. tibialis ant. (Stöhr, 1998)

	in $\mu\text{V}$	in mV
<b>Amplitude</b>	666 $\pm$ 254	0,666 $\pm$ 0,254
<b>oberer Grenzwert</b>	1572	1,572
<b>unterer Grenzwert</b>	194	0,194

### 3.5 Kriterien zur Erfassung einer Polyneuropathie

In Anlehnung an England et al. wurden Bewertungskriterien aufgestellt, anhand derer eine PNP diagnostiziert wurde (England et al., 2005). Das Bewertungsschema differenziert nicht hinsichtlich der Genese der PNP sondern berücksichtigt die Summe der einzelnen klinischen Befunde. Folgende Kriterien galten als Zeichen einer PNP:

→ Zwei klinische Zeichen vorhanden, bestehend aus:

- Pallhypästhesie distal bds. (<6/8)
- Lageempfinden gestört bds.
- fehlender Achillessehnen-Reflex (ASR) bds.
- Parästhesien distal bds.
- Atrophie des M. extensor digitorum brevis (EDB) bds.

→ Neurographie abnorm für die Nervenleitgeschwindigkeit oder Amplitude in zwei Nerven, wobei der N. suralis obligat betroffen sein muss:

- N. suralis obligat betroffen plus fakultativ :
  - N. radialis
  - N. peroneus
  - N. tibialis

### 3.6 Statistische Analysen

Die statistische Analyse wurde mit den Programmen „Sigma Stat for Windows“ und „SPSS“ durchgeführt.

Fragestellung 1: **Bewertungsschema:** Die Ergebnisse einzelner klinischer und Parameter der Gruppen wurden jeweils in Kreuztabellen dargestellt. Zur Beantwortung der Frage nach einem Suralis-Potenzial wurden in der Gruppe der multiplen Deletionen 3 Patienten nicht bewertet (m3, m8, m15), da sie in der elektrophysiologischen Untersuchung an einer Extremität ein echtes Antwortpotenzial hatten, an der anderen jedoch kein Antwortpotenzial zeigten und sie daher nicht einer Bewertungseinheit im Sinne von „pathologisch/normwertig“ und „vorhanden/nicht vorhanden“ zugeordnet werden konnten (multiple Deletionen n=12). In der Gruppe der singulären Deletionen wurden 3 Patienten nicht bewertet (s3, s4, s17), da bei ihnen die Ableitung des N. suralis nur auf einer Seite untersucht wurde (singuläre Deletionen n=15). **Statistik:** Für den Vergleich der Parameter wurde der Fisher's exakter Test durchgeführt. Die Berechnung der Signifikanz mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde für die 4 Parameter nicht korrigiert. Weitere klinische Merkmale wurden deskriptiv beschrieben. Die Scores wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% beurteilt. Die 4 Parameter (Romberg-Stehversuch, Lagesinn, ASR, Pallhypästhesie) und die Scores wurden mit einer binär-logistischen Regression mit Backwards-Algorithmus untersucht. Aus dem Regressionskoeffizienten B kann das OR berechnet werden ( $OR = \exp(B)$ ).

Fragestellung 2: **Bewertungsschema:** Alle aus der Neurographie erhobenen Messwerte wurden in die Bewertung einbezogen. **Statistik:** Die elektrophysiologischen Daten wurden mit dem nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben bewertet (Abb.6-14, Tab.20, 30, 31).

Fragestellung 3: **Bewertungsschema:** Um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Amplitude des N. suralis und der Amplitude des Tibialis-SEP zu sehen, wurden die Messwerte beider Gruppen in einem Diagramm aufgetragen. Es wurde eine deskriptive Beschreibung durchgeführt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse zu Fragestellung 1

*Gibt es Unterschiede zwischen beiden Kollektivgruppen?*

#### 4.1.1 Gibt es zwischen beiden Gruppen Unterschiede anhand verschiedener klinischer und diagnostischer Kriterien?

1.) Die meisten Patienten bemerkten die Ptosis erst, nachdem sie von Familienmitgliedern oder Bekannten auf ein „müdes Aussehen“ angesprochen wurden. Das Alter zum Zeitpunkt des Beginns von Ptosis/Doppelbildern variierte zwischen 12-64 Jahren. Der Altersdurchschnitt lag in der Gruppe der multiplen Deletionen bei 42,2 Jahren und in der Gruppe der singulären Deletionen bei 27,4 Jahren ( $p < 0,05$ ) (Tab.11). Der Mittelwerte des Alters bei Untersuchungszeitpunkt lag in der Gruppe der multiplen Deletionen bei 56,9 J. vs. 49,0 J. in der Gruppe der singulären Deletionen.

Tab.11: Mann-Whitney-U-Test: Alter bei klinischem Symptombeginn im Vergleich

Gruppe	Mittelwert (Variationsbreite)	Standardabweichung	p-Wert
<b>Multiple Del. (n=15)</b>	42,20 (17-64)	± 14,65	0,006
<b>Singuläre Del. (n=18)</b>	27,44 (12-60)	± 13,58	

2.) In der klinisch-neurologischen Untersuchung zeigten sich folgende univariable Ergebnisse (Tab.12). Das Ergebnis des Romberg-Stehversuchs zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ( $p > 0,418$ ). Die Beurteilung „unsicher“ umfasste die Unterteilung mit und ohne Standverlust. Die Ergebnisse für den Lagesinn, Achillessehnenreflex und die Pallhypästhesie zeigten hingegen deutliche Signifikanzen ( $p < 0,05$ ). In diesen drei Merkmalen unterschieden sich die Gruppen voneinander. Die Gruppe der multiplen Deletionen schnitt dabei signifikant schlechter ab.

Tab.12: Fisher´s exakter Test: Klinisch-neurologische Merkmale im Vergleich

	Romberg-Stehversuch		p-Wert
	sicher	unsicher	
<b>Multiple Del. (n=15)</b>	10 (67%)	5 (33%)	0,418
<b>Singuläre Del. (n=18)</b>	15 (83%)	3 (17%)	

	Lagesinn		p-Wert
	intakt	gestört	
<b>Multiple Del. (n=15)</b>	7 (47%)	8 (53%)	0,020
<b>Singuläre Del. (n=18)</b>	16 (89%)	2 (11%)	

Tab.12: Fisher's exakter Test: Klinisch-neurologische Merkmale im Vergleich

	Achillessehnenreflex		p-Wert
	auslösbar	nicht auslösbar	
<b>Multiple Del. (n=15)</b>	5 (33%)	10 (67%)	0,005
<b>Singuläre Del. (n=18)</b>	15 (83%)	3 (17%)	

	Pallhypästhesie		p-Wert
	nein	ja	
<b>Multiple Del. (n=15)</b>	1 (7%)	14 (93%)	0,000
<b>Singuläre Del. (n=18)</b>	15 (83%)	3 (17%)	

Da es bei der Beurteilung der Atrophie des Musculus extensor digitorum brevis (EDB), einer Dysarthrie, SANDO-Syndrom und KSS nur wenige betroffene Patienten gab, ist das Ergebnis tabellarisch dargestellt (Tab.13). Eine Atrophie des EDB bds. zeigten Pat. m5, m11, m12, m14 (Tab.25, 26, Anhang), eine Dysarthrie hatten Pat. m2, m10, m14 und s18, ein SANDO-Syndrom Pat. m2 und m14 und ein KSS Pat. s4 (Tab.27, 28, Anhang).

Tab.13: Atrophie, Dysarthrie, SANDO-Syndrom und KSS im Vergleich

	Atrophie EDB		Dysarthrie		SANDO		KSS	
	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
<b>Multiple Del. (n=15)</b>	4	11	3	12	2	13	0	15
<b>Singuläre Del. (n=18)</b>	0	18	1	17	0	18	1	17

3.) Hinsichtlich der Frage nach einem Potenzial des N. suralis und der Bewertung in „vorhandenes“ oder „nicht vorhandenes“ Potenzial wurden 6 Pat. nicht bewertet, (m3, m8, m15 mit nur einseitig ableitbarem Potenzial und s3, s4, s17 mit nur einseitig durchgeführter Messung). Das Potenzial des N. suralis war bei 7/12 Patienten (58%) mit multiplen Deletionen und bei 2/15 Patienten (13%) mit singulären Deletionen beidseits nicht vorhanden (Tab.14). (Neurographie Tab.30, 31, Anhang).

Tab.14: Vorhandensein eines Suralis-Potenzials an beiden Extremitätenseiten

	Potenzial des N. suralis	
	vorhanden	nicht vorhanden
<b>Multiple Del. (n=12)</b>	5 (42%)	7 (58%)
<b>Singuläre Del. (n=15)</b>	13 (87%)	2 (13%)

4.) Das Vorhandensein einer PNP wurde anhand o.g. Kriterien (S.25) zur Diagnosestellung genutzt. Hierbei musste der Patient sowohl in der Klinik als auch in der Paraklinik einen typischen pathologischen Befund aufweisen.

Laut Diagnosekriterien hatten 10/15 Patienten (67%) mit multiplen Deletionen der mtDNA zum Zeitpunkt der Untersuchung Zeichen einer PNP (Tab.15). Auffällig war zudem, dass Patient m1 und m2 nur klinische Zeichen aufwiesen (Tab.25, Anhang). Patient m1 und m2 hatten distale Pallhypästhesien und einen fehlenden ASR beidseits. Diese klinisch-neuropathischen Zeichen liessen sich jedoch elektrophysiologisch nicht bestätigen (Tab.30, Anhang). Patient m15 hingegen war klinisch nur mit distalen Pallhypästhesien auffällig, zeigte jedoch einen pathologischen Befund in der elektrophysiologischen Messung mehrerer Nerven (Tab.25, 30, Anhang).

Tab.15: Vorhandensein einer PNP bei Pat. mit multiplen Deletionen der mtDNA

	<b>Klinische Bewertung</b>	<b>Paraklinische Bewertung</b>
<b>Multiple Deletionen</b>	Pathologisch lt. Kriterien: m1,2,3,4,5,6,7,8,10,11,12,14	Pathologisch lt. Kriterien: m3,4,5,6,7,8,10,11,12,14,15
	Bewertung beider Kriterien zusammen: PNP bei 67%; m3, m4, m5, m6, m7, m8, m10, m11, m12, m14 (n=10/15) <i>Besonderheit:</i> m1 und m2 nur klinisch auffällig <i>Besonderheit:</i> m15 nur paraklinisch auffällig	

Laut Diagnosekriterien hatten 2/15 Patienten (13%) mit singulärer Deletion der mtDNA zum Zeitpunkt der Untersuchung Zeichen einer PNP (Tab.16). Patient s16 war nur klinisch mit distalen Pallhypästhesien und Parästhesien auffällig (Tab.26, Anhang), die elektrophysiologischen Daten waren jedoch unauffällig (Tab.31, Anhang).

Tab.16: Vorhandensein einer PNP bei Pat. mit singulären Deletionen der mtDNA

	<b>Klinische Bewertung</b>	<b>Paraklinische Bewertung</b>
<b>Singuläre Deletionen</b>	Pathologisch lt. Kriterien: s2,10,16	Pathologisch lt. Kriterien: s2,10
	Geht man davon aus, dass die Messwerte des N.suralis von Patient s3, s4 und s17 wie an der Gegenseite normwertig sind, haben 2/18 Patienten (11%, s2 und s10) eine PNP <i>Besonderheit:</i> s16 nur klinisch auffällig	

5.) Die drei Scores (Darstellung im Anhang) wurden nach standardisierten Verfahren bewertet. Im mICARS betrug der Mittelwert in der Gruppe der multiplen Deletionen 15,47 Punkte, in der Gruppe der singulären Deletionen 6,67 Punkte. Bei einem p-Wert von 0,009 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Auch im mTNS konnte dies beobachtet werden, der p-Wert betrug 0,000.

Im mRS wurden in beiden Gruppen annähernd gleiche Ergebniswerte erzielt, der Mittelwert in den Gruppen betrug 2,4 vs. 2,5 Punkte bei einem p-Wert von 0,782 (Tab.17).

Tab.17: Mann-Whitney-U-Test bei den Scores: Mittelwertvergleich der Gruppen

<b>mICARS</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Multiple Del.</b>	15	15,47	± 10,91	0,009
<b>Singuläre Del.</b>	18	6,67	± 4,90	

<b>mTNS</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Multiple Del.</b>	15	12,53	± 6,33	0,000
<b>Singuläre Del.</b>	18	4,61	± 3,47	

<b>mRS</b>	<b>n</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Standardabweichung</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Multiple Del.</b>	15	2,40	± 1,06	0,782
<b>Singuläre Del.</b>	18	2,50	± 0,99	

#### 4.1.2 Gibt es für einzelne klinische und diagnostische Kriterien Prädiktoren, die für eine Gruppenzugehörigkeit sprechen?

Um die Frage einer Gruppenzugehörigkeit zu klären, die sich aus dem klinischen Befund der Untersuchung und den Scores ergibt, wurde nach univariabler Analyse der klinischen Merkmale und der Scores eine logistische Regression mit Backwards-Algorithmus durchgeführt (Tab.18).

##### 1.) Logistische Regression der klinischen Merkmale:

Bei der Untersuchung ohne Backwards-Algorithmus ist die Pallhypästhesie signifikantes Merkmal ( $p=0,01$ ) dafür, in der Gruppe der multiplen Deletionen häufiger aufzutreten. Es zeigt sich, dass bei den gegebenen Merkmalen eine Pallhypästhesie die Chance um das 51-fache erhöht, um in der Gruppe der multiplen Deletionen zu sein. Nach Backwards-Berechnung ist die Pallhypästhesie hoch signifikant ( $p=0,000$ ). Eine Pallhypästhesie erhöht die Chance um das 70-fache um in der Gruppe der multiplen Deletionen zu sein.

Tab.18: Binär-logistische Regression der klin.-neurologischen Merkmale

Klin.-neurologische Merkmal		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	p-Wert	Exp(B)
<b>Schritt 1</b>	Romberg-Stehversuch	0,75	1,57	0,63	2,12
	Lagesinn	0,19	1,39	0,89	1,21
	ASR	0,75	1,32	0,57	2,12
	Pallhypästhesie	3,93	1,39	0,01	50,84
<b>Schritt 2</b>	Romberg-Stehversuch	0,79	1,54	0,61	2,21
	ASR	0,81	1,25	0,52	2,25
	Pallhypästhesie	3,98	1,33	0,00	53,72
<b>Schritt 3</b>	ASR	1,11	1,14	0,33	3,04
	Pallhypästhesie	3,83	1,25	0,00	46,13
<b>Schritt 4</b>	Pallhypästhesie	4,25	1,21	0,00	70,00

Anm.: Schritt 1: Binär-logistische Regression der klin.-neurologischen Merkmale

Schritt 2-4: Binär-logistische Regression mit Backwards-Algorithmus

2.) Logistische Regression für die beiden Scores: mICARS und mTNS:

Folgende Frage soll beantwortet werden: Um wie viel Prozent steigt die Wahrscheinlichkeit im jeweiligen Score, mit einem Punkt mehr in der Gruppe der multiplen Deletionen zu sein?

Tab.19: Logistische Regression für die Scores: mICARS und mTNS

Scores	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	p-Wert	Exp(B)
<b>mICARS</b>	0,09	0,10	0,36	1,10
<b>mTNS</b>	0,28	0,13	0,03	1,32

Jeder Punkt im mTNS erhöht die Chance um 32% um in der Gruppe der multiplen Deletionen zu sein. Das Ergebnis aus dem mICARS ist nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Die Anwendung des mTNS scheint in der Diagnostik einer Polyneuropathie bei CPEO-Patienten sinnvoll, der Score liefert Hinweise für eine Gruppenzugehörigkeit.

4.2 Ergebnisse zu Fragestellung 2

*Sollte sich eine Polyneuropathie diagnostizieren lassen, um welche Art von Polyneuropathie handelt es sich?*

4.2.1 *Ist die PNP distal symmetrisch betont?*

Folgende klinisch-neurologische Merkmale wurden zur Beurteilung eines symmetrischen Befundes berücksichtigt: Pallhypästhesie, Lagesinn, ASR, distale Parästhesien und die Trophik des EDB (Tab.25, 26, Anhang). Pathologische Befunde

beider Extremitätenseiten werden im Folgenden genannt: 14/15 Patienten (93%) zeigten eine nach distal zunehmende Pallesthesie (<6/8), 8/15 Patienten (53%) eine Störung des Lagesinns, 10/15 Patienten (67%) einen nicht auslösbaren ASR, 7/15 Patienten (47%) distale Parästhesien und 4/15 Patienten (27%) eine Atrophie des EDB. In der Gruppe der singulären Deletionen zeigten 3/18 Patienten (17%) eine nach distal zunehmende Pallesthesie (<6/8), 2/18 Patienten (11%) eine Störung des Lagesinns, 3/18 Patienten (17%) einen nicht auslösbaren ASR und 4/18 Patienten (22%) distale Parästhesien. Kein Patient zeigte eine Atrophie des EDB. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich in beiden Gruppen vor allem um ein distal symmetrisches Verteilungsmuster hinsichtlich der klinischen Befunde handelt, da bei pathologischem Befund immer beide Extremitätenseiten betroffen waren. Nur Patient m3 zeigte klinisch einen Befund mit einseitig pathologischen distalen Parästhesien. Die Gruppe der multiplen Deletionen ist klinisch von Zeichen einer Neuropathie stärker und häufiger betroffen als die Gruppe der singulären Deletionen. Die Atrophie des EDB als motorisches Zeichen einer PNP war bei 4 Patienten mit multiplen Deletionen (m5, m11, m12 und m14) zu sehen. In der Gruppe der singulären Deletionen war der Muskel hingegen bei allen Patienten beidseits eutroph.

Zur Bestätigung des klinischen Befundes wurden elektrophysiologische Untersuchungen an den Nerven bei jedem Patienten bds. durchgeführt (Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen Tab.30, 31, Anhang). Die folgenden Abbildungen (Abb.6-15) zeigen die Mittelwerte der elektrophysiologischen Untersuchungen beider Gruppen im Vergleich unter Berücksichtigung der jeweiligen Extremitätenseite. Vergleichsweise sind beide Gruppen nebeneinander aufgetragen. Dabei gibt es pro Gruppe drei Darstellungen; in der ersten Spalte sind die Werte der Ableitungen von beiden Extremitäten (rechts und links) zusammen berechnet, in den beiden folgenden Spalten jeweils eine Extremitätenseite (rechts bzw. links) dargestellt. Die Darstellung veranschaulicht, dass die Mittelwerte in der jeweiligen Gruppe (multiple vs. singuläre Deletion) immer annähernd auf gleicher Höhe liegen und es sich um eine symmetrische Verteilung der Neuropathie handelt. So lässt sich paraklinisch ein symmetrischer Befall der peripheren Nerven zeigen.

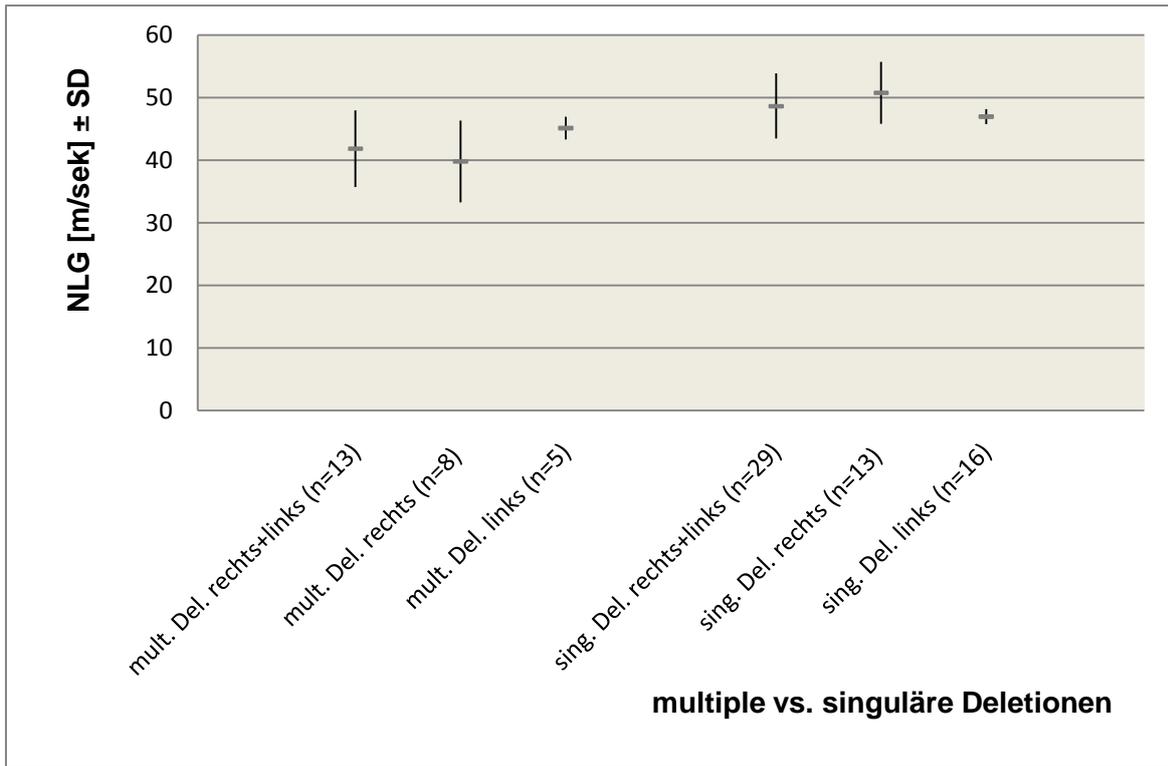


Abb. 6: Mittelwertvergleich für die NLG des N.suralis unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

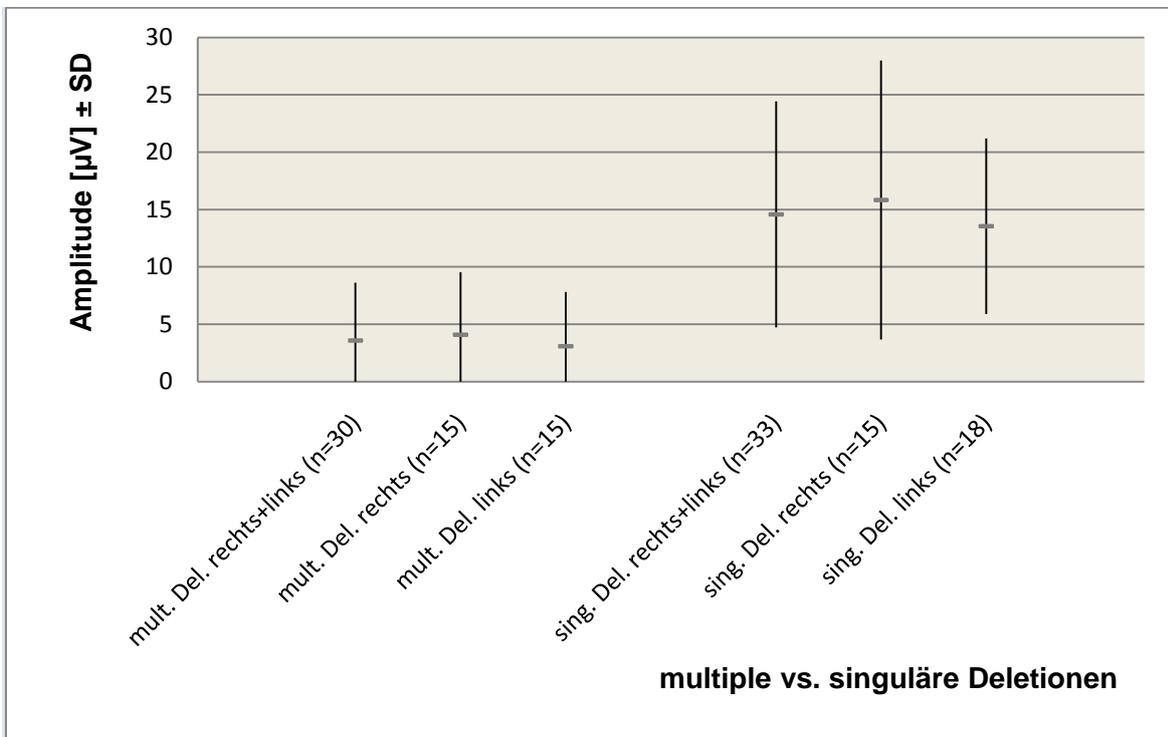


Abb.7: Mittelwertvergleich für die Amplitude des N.suralis unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

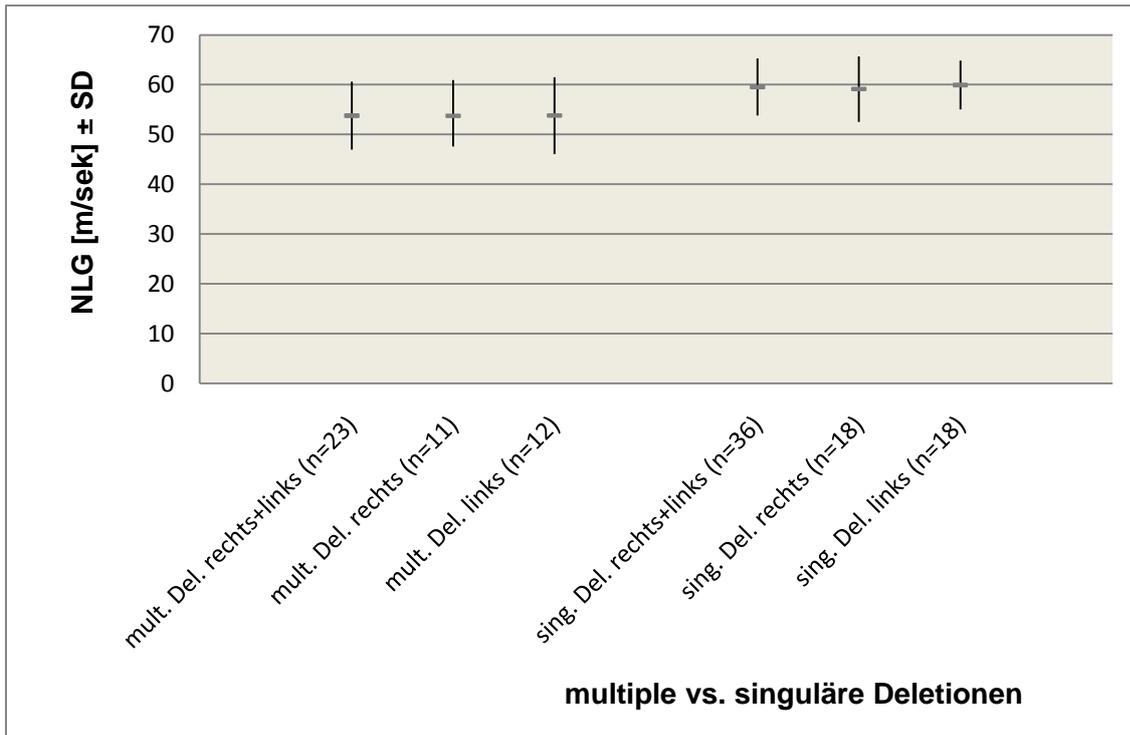


Abb.8: Mittelwertvergleich für die NLG des N.radialis unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

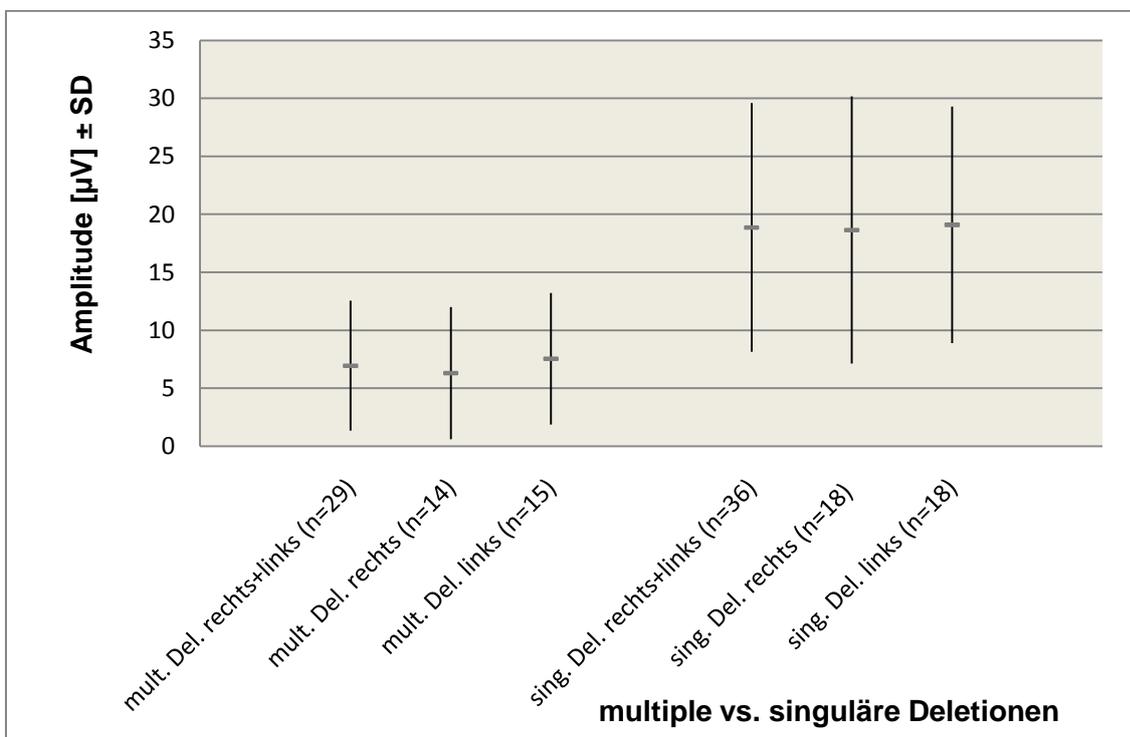


Abb.9: Mittelwertvergleich für die Amplitude des N.radialis unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

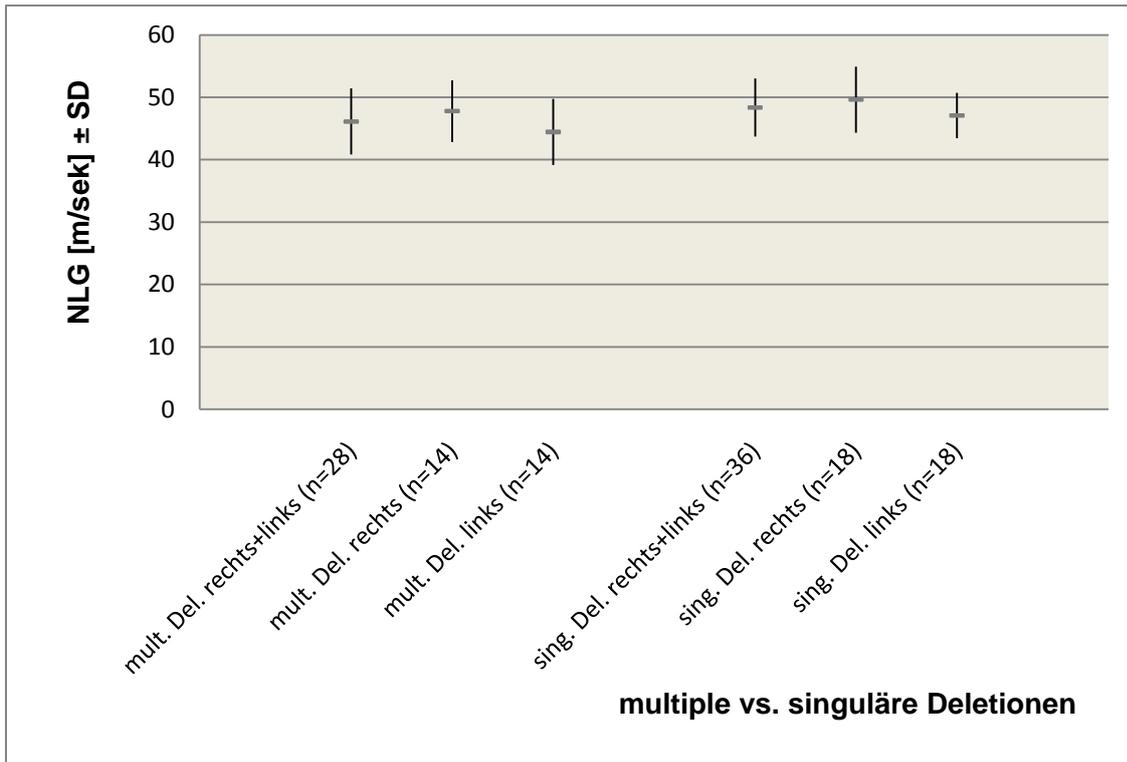


Abb.10: Mittelwertvergleich für die NLG des N.tibialis unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

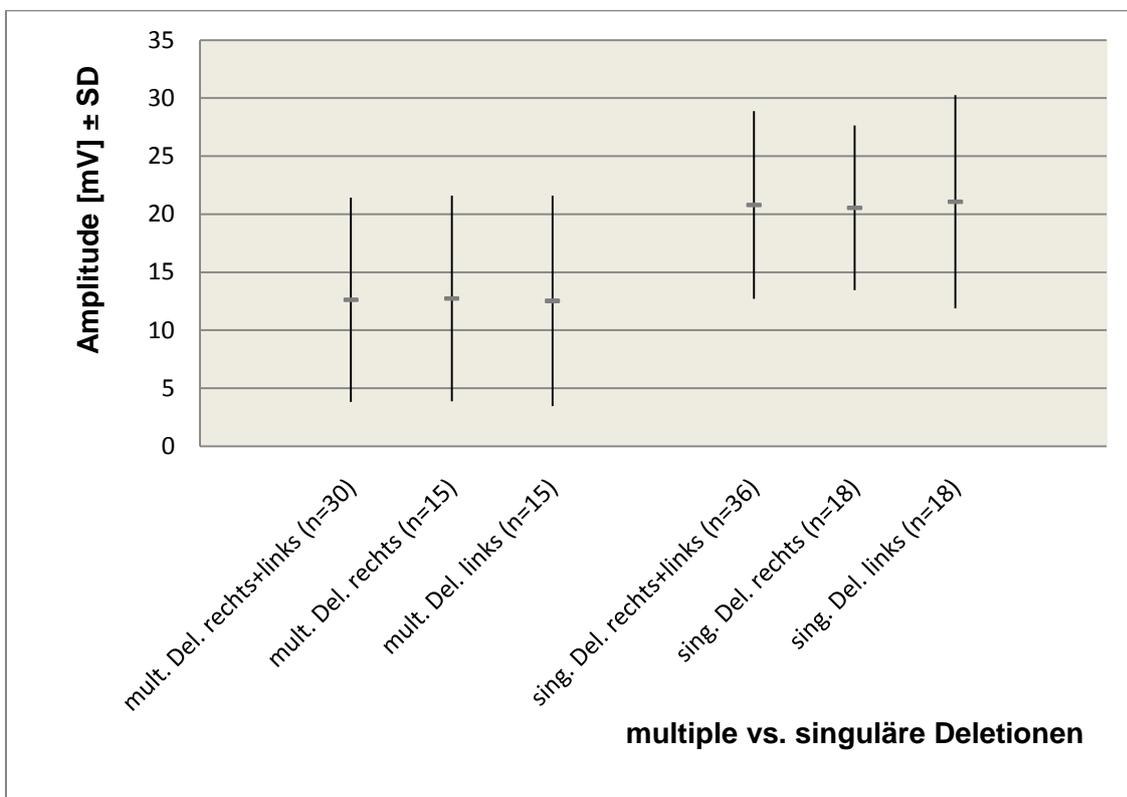


Abb.11: Mittelwertvergleich für die Amplitude des N.tibialis unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

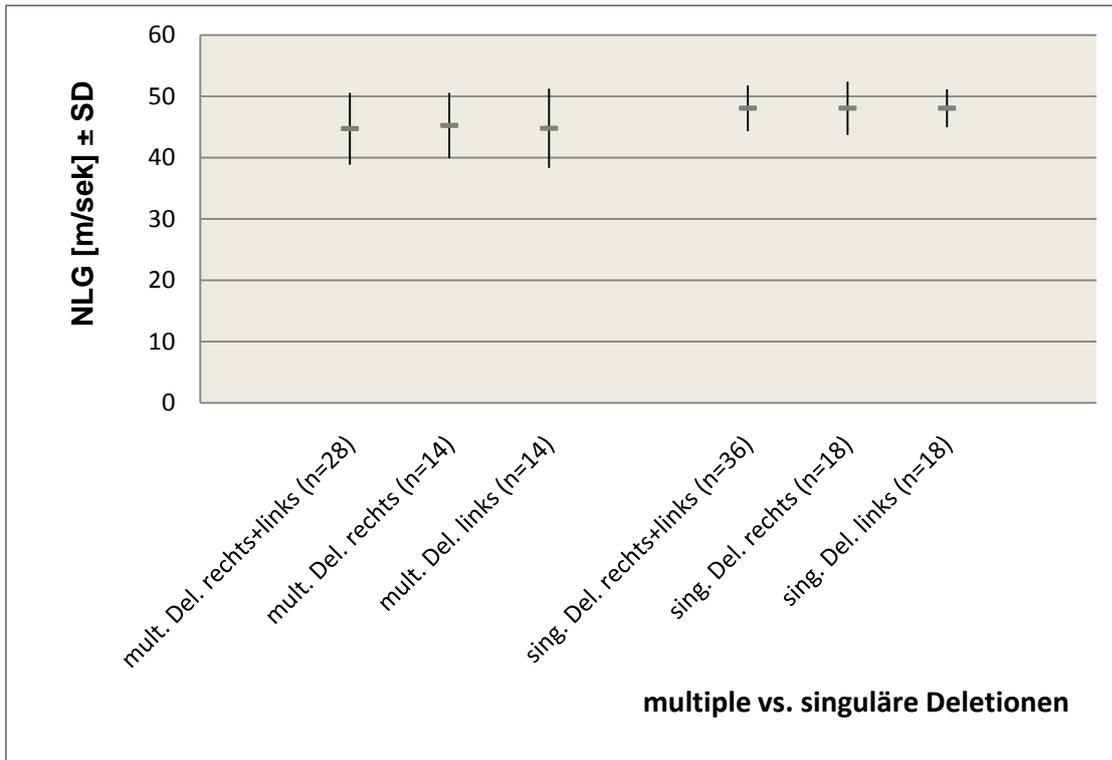


Abb.12: Mittelwertvergleich für die NLG des N.peroneus unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

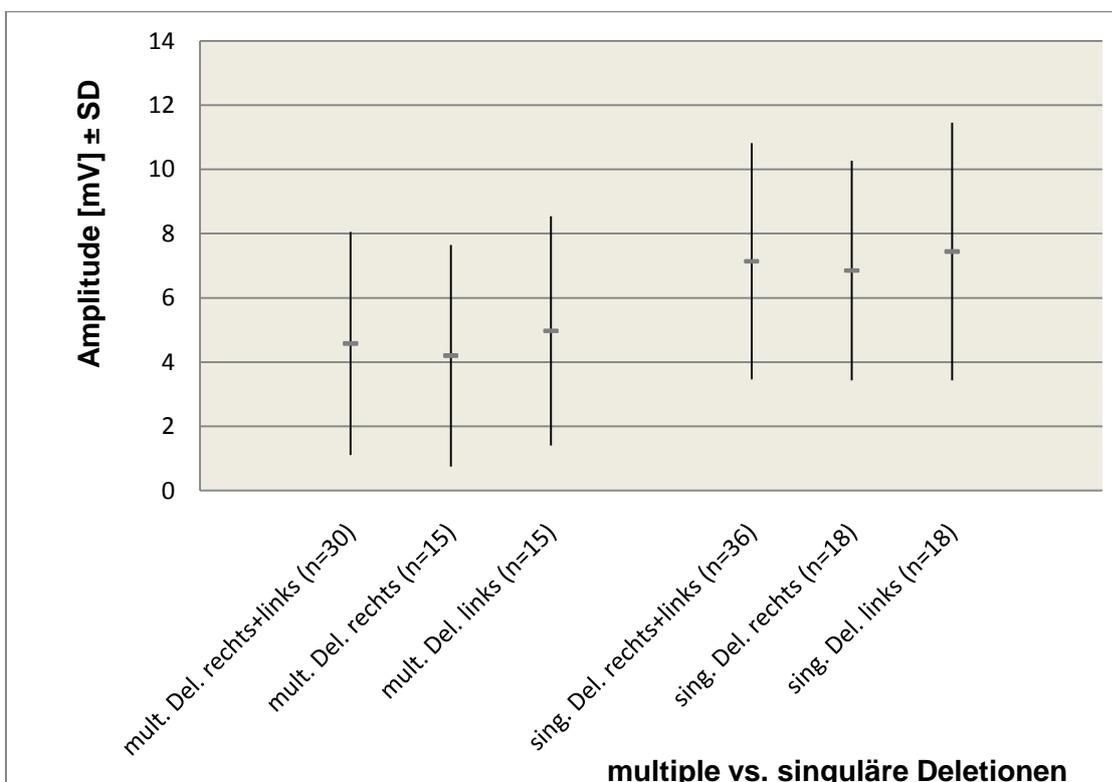


Abb.13: Mittelwertvergleich für die Amplitude des N.peroneus unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

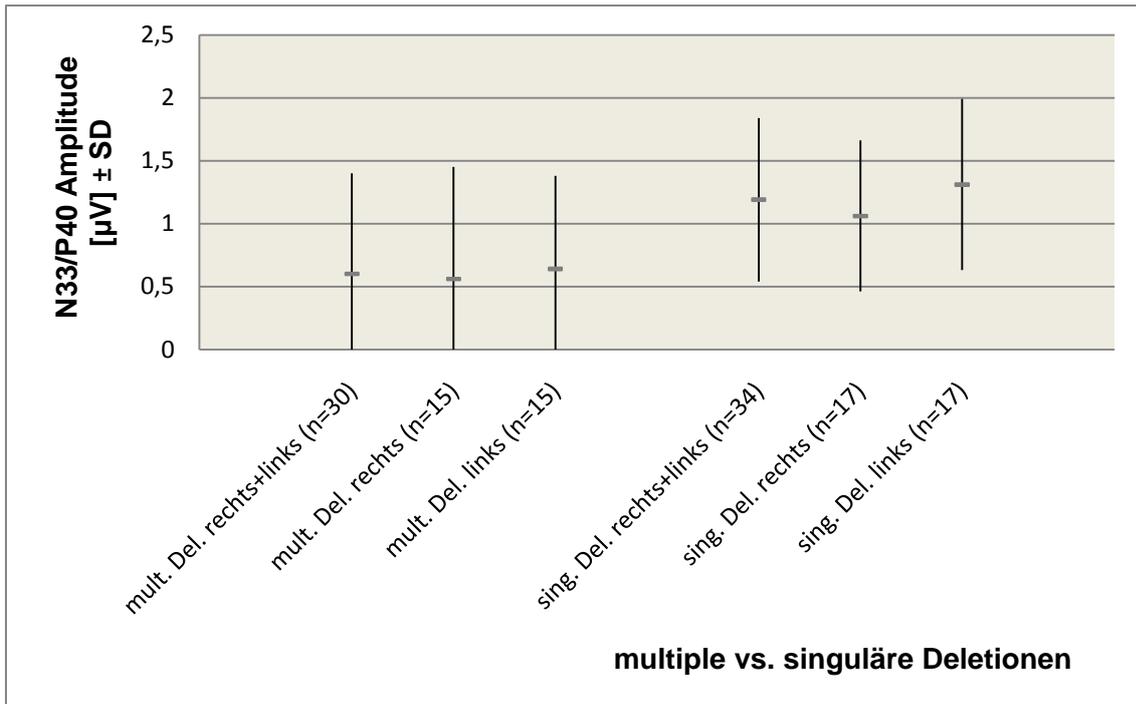


Abb.14: Mittelwertvergleich für die Amplitude des Tibialis-SEP unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

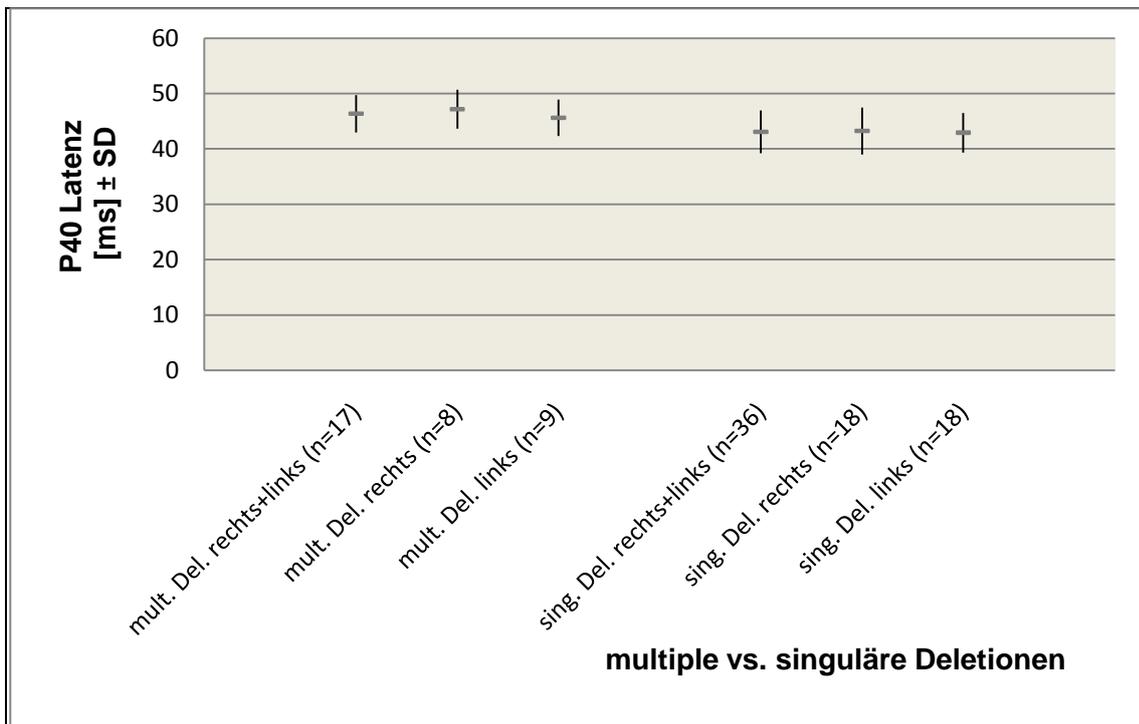


Abb.15: Mittelwertvergleich für die P40 Latenz des Tibialis-SEP unter Berücksichtigung der Extremitätenseite

Des Weiteren wurde der Mann-Whitney-U-Test für die elektrophysiologischen Daten angewandt (Tab.20(a-e)). Die p-Werte der einzelnen Extremitätenseite beider Gruppen wurden berechnet um die Darstellung der Ergebnisse aus rechter und linker Extremitätenseite zu rechtfertigen.

Tab.20(a): Mann-Whitney-U-Test: Elektrophysiologische Daten unter Berücksichtigung der Extremitätenseite (re/li)

		<b>NLG (m/s) des N. suralis MW (n) ± SD</b>	<b>Ampl. (µV) des N. suralis MW (n) ± SD</b>
<b>mult. Del.</b>	re + li	41,83 (n=13) ± 6,13	3,58 (n=30) ± 5,04
	re	39,79 (n=8) ± 6,53	4,09 (n=15) ± 5,46
	li	45,10 (n=5) ± 1,82	3,08 (n=15) ± 4,73
<b>sing. Del.</b>	re + li	48,64 (n=29) ± 5,20	14,58 (n=33) ± 9,85
	re	50,74 (n=13) ± 4,96	15,83 (n=15) ± 12,15
	li	46,94 (n=16) ± 1,22	13,54 (n=18) ± 7,65
<b>p-Wert: mult. Del. und sing. Del.</b>	re + li	0,002	0,000
	re	0,002	0,003
	li	0,425	0,000
<b>Normwert:</b>		<b>NLG (m/s) des N. suralis</b>	<b>Ampl. (µV) des N. suralis</b>
<b>Mittelwert</b>		51,8	19,05
<b>Unterer Grenzwert</b>		40,3	4,35

Tab.20(b): Mann-Whitney-U-Test: Elektrophysiologische Daten unter Berücksichtigung der Extremitätenseite (re/li)

		<b>NLG (m/s) des N. radialis MW (n) ± SD</b>	<b>Ampl. (µV) des N. radialis MW (n) ± SD</b>
<b>mult. Del.</b>	re + li	53,77 (n=23) ± 6,86	6,94 (n=29) ± 5,61
	re	53,74 (n=11) ± 6,16	6,30 (n=14) ± 5,69
	li	53,79 (n=12) ± 7,73	7,53 (n=15) ± 5,67
<b>sing. Del.</b>	re + li	59,53 (n=36) ± 5,73	18,86 (n=36) ± 10,72
	re	59,12 (n=18) ± 6,58	18,64 (n=18) ± 11,52
	li	59,93 (n=18) ± 4,88	19,09 (n=18) ± 10,19
<b>p-Wert: mult. Del. und sing. Del.</b>	re + li	0,002	0,000
	re	0,037	0,001
	li	0,026	0,000
<b>Normwert:</b>		<b>NLG (m/s) des N. radialis</b>	<b>Ampl. (µV) des N. radialis</b>
<b>Mittelwert</b>		63,5	39,1
<b>Unterer Grenzwert</b>		55,6	16,0

Tab.20(c): Mann-Whitney-U-Test: Elektrophysiologische Daten unter Berücksichtigung der Extremitätenseite (re/li)

		<b>NLG (m/s) des N. tibialis MW (n) ± SD</b>	<b>Ampl. (mV) des N. tibialis MW (n) ± SD</b>	<b>DL (ms) des N. tibialis MW (n) ± SD</b>
<b>mult. Del.</b>	re + li	46,11 (n=28) ± 5,30	12,63 (n=30) ± 8,80	3,71 (n=28) ± 0,87
	re	47,78 (n=14) ± 4,94	12,73 (n=15) ± 8,85	3,81 (n=14) ± 1,14
	li	44,44 (n=14) ± 5,28	12,53 (n=15) ± 9,06	3,58 (n=14) ± 0,48
<b>sing. Del.</b>	re + li	48,35 (n=36) ± 4,65	20,80 (n=36) ± 8,09	3,47 (n=36) ± 0,61
	re	49,63 (n=18) ± 5,29	20,54 (n=18) ± 7,09	3,43 (n=18) ± 0,47
	li	47,08 (n=18) ± 3,62	21,06 (n=18) ± 9,19	3,51 (n=18) ± 0,73
<b>p-Wert: mult. Del. und sing. Del.</b>	re + li	0,082	0,000	0,211
	re	0,318	0,010	0,218
	li	0,122	0,012	0,735
<b>Normwert:</b>		<b>NLG (m/s) des N. tibialis</b>	<b>Ampl. (mV) des N. tibialis</b>	<b>DL (ms) des N. tibialis</b>
<b>Mittelwert</b>		48,8	19,1	3,9
<b>Grenzwert</b>		40,6 (u.G.)	5,0 (u.G.)	5,1 (o.G.)

Tab.20(d): Mann-Whitney-U-Test: Elektrophysiologische Daten unter Berücksichtigung der Extremitätenseite (re/li)

		<b>NLG (m/s) des N. peroneus MW (n) ± SD</b>	<b>Ampl. (mV) des N. peroneus MW (n) ± SD</b>	<b>DL (ms) des N. peroneus MW (n) ± SD</b>
<b>mult. Del.</b>	re + li	44,70 (n=28) ± 5,84	4,58 (n=30) ± 3,47	3,99 (n=28) ± 0,64
	re	45,23 (n=14) ± 5,34	4,20 (n=15) ± 3,45	4,01 (n=14) ± 0,66
	li	44,78 (n=14) ± 6,46	4,97 (n=15) ± 3,57	3,98 (n=14) ± 0,66
<b>sing. Del.</b>	re + li	48,04 (n=36) ± 3,73	7,14 (n=36) ± 3,68	3,98 (n=36) ± 0,79
	re	48,03 (n=18) ± 4,36	6,85 (n=18) ± 3,42	4,08 (n=18) ± 0,90
	li	48,03 (n=18) ± 3,10	7,44 (n=18) ± 4,01	3,88 (n=18) ± 0,66
<b>p-Wert: mult. Del. und sing. Del.</b>	re + li	0,012	0,005	0,933
	re	0,124	0,035	0,801
	li	0,053	0,070	0,668
<b>Normwert:</b>		<b>NLG (m/s) des N. peroneus</b>	<b>Ampl.(mV) des N. peroneus</b>	<b>DL (ms) des N. peroneus</b>
<b>Mittelwert</b>		49,5	10,1	3,7
<b>Grenzwert</b>		41,7 (u.G.)	4,0 (u.G.)	4,8 (o.G.)

Tab.20(e): Mann-Whitney-U-Test: Elektrophysiologische Daten unter Berücksichtigung der Extremitätenseite (re/li)

		<b>P40 Latenz (ms) des Tibialis-SEP MW (n) ± SD</b>	<b>N33/P40 Ampl. (µV) des Tibialis-SEP MW (n) ± SD</b>
<b>mult. Del.</b>	re + li	46,35 (n=17) ± 3,36	0,60 (n=30) ± 0,80
	re	47,18 (n=8) ± 3,50	0,56 (n=15) ± 0,89
	li	45,62 (n=9) ± 3,26	0,64 (n=15) ± 0,72
<b>sing. Del.</b>	re + li	43,09 (n= 36) ± 3,88	1,19 (n=34) ± 0,65
	re	43,24 (n=18) ± 4,25	1,06 (n=17) ± 0,60
	li	42,93 (n=18) ± 3,58	1,31 (n=17) ± 0,68
<b>p-Wert: mult. Del. und sing. Del.</b>	re + li	0,003	0,002
	re	0,025	0,075
	li	0,067	0,014
<b>Normwert:</b>		<b>P40 Latenz (ms) des Tibialis-SEP</b>	<b>N33/P40 Ampl. (µV) des Tibialis-SEP</b>
<b>Mittelwert ± SD</b>		38,8 ± 2,9	1,8 ± 1,3
<b>Oberer Grenzwert</b>		43,9	-
<b>Streubreite</b>		-	0,35-5,2

Unter Berücksichtigung beider Extremitätenseiten (re/li) lassen sich folgende Ergebnisse darstellen: Der Mittelwert der Amplitude des N. suralis betrug in der Gruppe der multiplen Deletionen 3,58µV, in der Gruppe der singulären Deletionen 14,58µV. Bei einem unteren Grenzwert (der Amplitudennorm) von 4,35µV zeigt sich, dass es einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse zwischen beiden Gruppen gibt (p=0,000). Zudem liegt der Mittelwert der Amplitude des N. suralis in der Gruppe der multiplen Deletionen unter dem unteren Grenzwert. Der Mittelwert der NLG des N. suralis betrug in der Gruppe der multiplen Deletionen 41,83m/s, in der Gruppe der singulären Deletionen 48,64m/s. Es zeigt sich auch hier ein signifikanter Unterschied (p=0,002). Der untere Grenzwert von 40,3m/s wird von beiden Gruppen nicht unterschritten.

Der Mittelwert der Amplitude des N. radialis betrug in der Gruppe der multiplen Deletionen 6,94µV, in der Gruppe der singulären Deletionen 18,86µV. Bei einem unteren Grenzwert von 16µV zeigte sich, dass sich die Werte signifikant voneinander unterscheiden (p=0,000) und dass der Mittelwert in der Gruppe der multiplen Deletionen unter dem unteren Grenzwert lag. Der Mittelwert der NLG des N. radialis betrug in der Gruppe der multiplen Deletionen 53,77m/s und in der Gruppe der singulären Deletionen 59m/s. Es liess sich auch hier ein signifikanter Unterschied (p=0,002) zwischen den beiden Gruppen nachweisen. Der untere Grenzwert von 55,6m/s wurde in der Gruppe der multiplen Deletionen unterschritten. Der Mittelwert der Amplitude des N. tibialis betrug in der Gruppe der multiplen Deletionen 12,63mV, in der Gruppe der

singulären Deletionen 20,80mV ( $p=0,000$ ). Bei einem unteren Grenzwert von 5,0mV zeigte sich in beiden Gruppen kein Unterschreiten der Werte. Der Mittelwert der NLG des N. tibialis betrug in der Gruppe der multiplen Deletionen 46,11m/s, in der Gruppe der singulären Deletionen 48,35m/s. Es liess sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,082$ ) zeigen. Der untere Grenzwert von 40,6m/s wurde nicht unterschritten. Der Mittelwert der Amplitude des N. peroneus betrug in der Gruppe der multiplen Deletionen 4,58mV und in der Gruppe der singulären Deletionen 7,14mV bei einem  $p=0,005$ . Der untere Grenzwert von 4,0mV wurde nicht unterschritten. Der Mittelwert der NLG des N. peroneus betrug in der Gruppe der multiplen Deletionen 44,70m/s, in der Gruppe der singulären Deletionen 48,04m/s. Es liess sich auch hier ein signifikanter Unterschied ( $p=0,012$ ) zeigen. Der untere Grenzwert von 41,7m/s wurde in beiden Gruppen nicht unterschritten. Auch im 2-kanaligen Tibialis-SEP zeigt sich, dass sich die N33/P40 Amplituden in den Gruppen signifikant voneinander unterscheiden ( $p=0,002$ ). In der Gruppe der multiplen Deletionen lag der Wert im Mittel bei 0,60 $\mu$ V und in der Gruppe der singulären Deletionen bei 1,19 $\mu$ V. Auch die P40 Latenz zeigte signifikante Unterschiede im Vergleich ( $p=0,003$ ).

#### *4.2.2 Ist die PNP vorwiegend sensibel, motorisch oder gemischt sensomotorisch?*

Polyneuropathien können sich an den Nerven in Form von primär sensiblen, motorischen oder gemischt sensomotorischen Schäden äussern.

Eine PNP zeigte sich bei 10/15 Patienten mit multiplen Deletionen (67%) und bei 2/18 Patienten mit singulären Deletionen der mtDNA (11%). Klinisch liess sich in der Gruppe der multiplen Deletionen vorwiegend eine sensomotorische Neuropathie mit sensiblem Schwerpunkt zeigen. Eine Atrophie des EDB lag in 4/15 (27%) der Fälle beidseits vor. In der Gruppe der singulären Deletionen gab es keinen Patienten mit einem atrophem EDB. Die proximale Muskulatur der unteren Extremität zeigte bei den Probanden kein atrophes Muster wenngleich einige Patienten Zeichen einer proximalen Myopathie mit diskreter Kraftminderung ( $KG \leq 4/5$ ) zeigten.

#### *4.2.3 Hat die PNP einen axonalen oder demyelinisierenden Charakter?*

In den Abbildungen 6-14 sieht man in beiden Gruppen anschaulich, dass in den Abbildungen für die Nervenleitgeschwindigkeiten (m/s) immer ein annähernd gleich hoher Wert erreicht wird, wohingegen sich ein deutlicher Höhenunterschied zwischen den Gruppen in der Darstellung der Amplituden (mV bzw.  $\mu$ V) zeigt. Die Gruppe der

multiplen Deletionen zeigt im Durchschnitt deutlich niedrigere Amplitudenwerte als die Gruppe der singulären Deletionen, was für einen axonalen Befallstyp spricht.

In der Paraklinik wurden die Ergebnisse anhand der Grenzwerte und der Mittelwerte beurteilt. Eine reduzierte Amplitude, die unterhalb des Grenzwertes lag, zeigte sich in der Gruppe der multiplen Deletionen beim N. suralis, N. radialis und beim Tibialis-SEP. Auch die untersuchten motorischen Nerven (N. tibialis und N. peroneus) waren ebenfalls hinsichtlich einer Amplitudenreduktion in der Gruppe der multiplen Deletionen betroffen. Diese Werte lagen jedoch für beide Nerven oberhalb des unteren Grenzwertes, d.h. im Normbereich. Da die Daten vor allem mit einer Reduktion der Amplitude einhergehen, kann man von einem axonal-betonten Schädigungsmuster sprechen.

Als Ergebnis zu Fragestellung 2 lässt sich zusammenfassend eine sensomotorisch axonal betonte PNP mit sensiblem Schwerpunkt, die sich vorwiegend in der Gruppe der multiplen Deletionen zeigen lässt, feststellen. Bei den Patienten fand sich kein Anhalt für einen demyelinisierenden Schaden an den Nerven. Die hierfür typischen elektrophysiologischen Zeichen einer verminderten Nervenleitgeschwindigkeit, eines Leitungsblocks oder einer temporalen Dispersion traten bei keinem Probanden auf.

Zur Bestätigung, dass es sich wie klinisch und neurographisch gezeigt, um eine axonale Schädigung der motorischen Nerven handelt und nicht um eine demyelinisierende Schädigung, wurde eine Elektromyographie am M. tibialis anterior durchgeführt. Das Ergebnis wurde oberärztlich befundet (Tab.21, 22).

Tab. 21: Elektromyographischer Befund vom M. tibialis ant. bei multiplen Deletionen

Gr./Nr.	Neurogens EMG	Myogenes EMG	Normalbefund	Mittelwert der Amplitude (mV)	PSA	Vorzeitige Rekrutierung
m1			ja	0,63		nein
m2			ja	0,53		nein
m3	ja			2,5		gelichtet
m4	ja			0,81		nein
m5	ja			3,2		gelichtet
m6			ja	0,5		nein
m7			ja	0,4		nein
m8			ja	0,37		nein
m9			ja	0,39		nein
m10		ja		0,37	ja	vorzeitig
m11	ja			4,2	ja	gelichtet
m12			ja	0,4		nein
m13			ja	0,46		nein
m14	ja			1,15	ja	gelichtet
m15			ja	0,65		nein

Tab. 22: Elektromyographischer Befund vom M. tibialis ant. bei singulären Deletionen

Gr./Nr.	Neurogens EMG	Myogenes EMG	Normalbefund	Mittelwert der Amplitude (mV)	PSA	Vorzeitige Rekrutierung
s1			ja	0,61		nein
s2			ja	1,06		nein
s3			ja	0,67		nein
s4			ja	0,5		nein
s5	n.u.					
s6			ja	0,37		nein
s7			ja	0,51		nein
s8	n.u.					
s9			ja	0,42		nein
s10			ja	0,42		nein
s11		ja		0,23	ja	vorzeitig
s12		ja		0,32		vorzeitig
s13			ja	0,83		nein
s14			ja	0,54		nein
s15			ja	0,36		nein
s16	ja			1,8		gelichtet
s17			ja	0,55		nein
s18	n.u.					

Anm.: Patient s5, s8 und s18 lehnten die Untersuchung ab

In der Gruppe der multiplen Deletionen zeigten 5/15 Patienten ein chronisch-neurogenes Muster, das z.T. mit einem dafür typisch gelichteten Interferenzmuster einherging. 1/15 (7%) Patienten zeigten ein myogenes Muster, bei 9/15 (60%) Patienten lag ein Normalbefund vor.

In der Gruppe der singulären Deletionen zeigte nur ein Patient ein neurogenes Muster mit gelichtetem Interferenzmuster. 2/15 (13%) Patienten zeigten ein myogenes Muster, bei 12/15 (80%) Patienten lag ein Normalbefund vor.

Die Amplituden der Mittelwerte sind in Tab.23 gelistet. Sie sind nicht signifikant im Unterschied ( $p=0,150$ ). Man erkennt jedoch anhand der Werte, dass die Amplituden in der Gruppe der multiplen Deletionen im Mittel grösser sind (1,10mV) als in der Gruppe der singulären Deletionen (0,61mV). Dies kann als Zeichen eines neurogenen Umbaus gewertet werden. Bei Proband m3, m5, m11 und s16 zeigten sich gelichtete Interferenzmuster die für einen neurogenen Prozess sprechen.

Tab.23: Elektromyographie am M. tibialis ant.: Mittelwertvergleich der Amplituden

Gruppe	n	Mittelwert	Standardabweichung	p-Wert
<b>Mult. Del.</b>	15	1,10	$\pm 1,20$	0,150
<b>Sing. Del.</b>	15	0,61	$\pm 0,39$	

#### 4.3 Ergebnisse zu Fragestellung 3

*Ist die sensible Ataxie allein durch die PNP oder zusätzlich durch eine Hinterstrangaffektion bei Multisystemerkrankung bedingt? Besteht zudem auch eine zerebelläre Ataxie?*

Um eine zerebelläre Ataxie von einer spinalen Ataxie zu unterscheiden, wurden zerebelläre Zeichen klinisch-neurologisch untersucht (Tab.29, Anhang). Da die Patienten durch die externe Ophthalmoplegie okkulär z.T. stark eingeschränkt waren und der Knie-Hacke- sowie der Finger-Nase-Versuch durch eine Parese bei diskreter Myopathie beeinträchtigt war, wurden diese Zeichen nicht bewertet. Zerebelläre Zeichen waren ein Intentionstremor (im Finger-Nase- und Knie-Hacke-Versuch), eine Rumpfataxie und eine zerebelläre Sprache. Es zeigte sich weder in der Gruppe der multiplen, noch in der Gruppe der singulären Deletionen klinische Zeichen einer zerebellären Ataxie. Eine sensible Ataxie mit pathologischem Romberg-Stehversuch hatten 5/15 Pat. (33%) mit multiplen Deletionen (m2, m3, m5, m11, m14) und 3/18 Pat. (17%) mit singulärer Deletion (s1, s4, s18) der mtDNA. Ob die sensible Ataxie durch die Polyneuropathie oder durch eine zusätzliche Affektion der Hinterstränge bei Multisystembeteiligung einer CPEO bedingt ist, bleibt offen. Hierzu fehlen die Obduktionsbefunde mit Untersuchung der Hinterstränge. Eine genaue Aussage über die Beteiligung der Hinterstränge ist zudem nicht möglich, da das 2-kanalige Tibialis-SEP für diese Fragestellung nicht aussagekräftig genug war und z.T. durch Störartefakte (v.a. ungenügende Entspannung) beeinflusst war. In Abb.16 ist die Amplitude des N. suralis gegen die Amplitude des Tibialis-SEP dargestellt. Man erkennt, dass sowohl die Amplituden des N. suralis als auch die Amplituden des Tibialis-SEP in beiden Gruppen relativ niedrig sind. Vor allem aber sieht man, dass sich die blauen Kreise (multiple Deletionen) im Schnittpunktbereich ballen. Es kann angenommen werden, dass bei CPEO-Patienten sowohl peripher als auch zentral ein Schaden an den Nerven im Sinne einer Multisystembeteiligung auftritt, wobei der Effekt bei multiplen Deletionen deutlicher zu erkennen ist. (Normwerte Tibialis-SEP und Amplitude N.suralis S.25).

### Tibialis-SEP

N33/P40-Amplitude ( $\mu\text{V}$ )

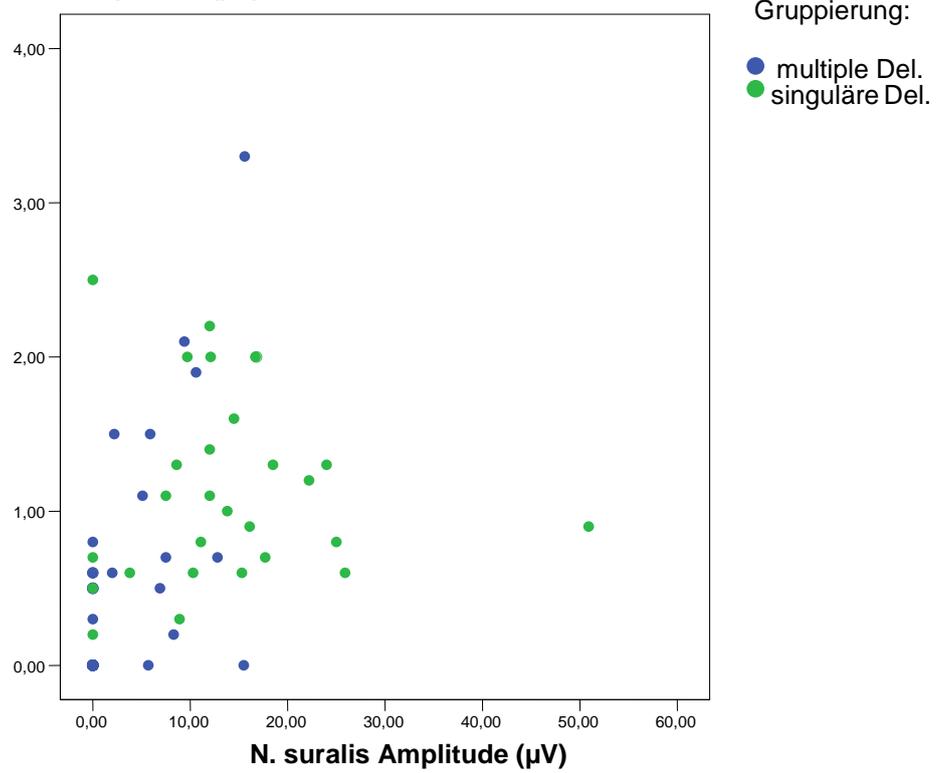


Abb.16: Darstellung der Amplituden vom N. suralis und Tibialis-SEP

## 5 Diskussion

Eine periphere Neuropathie wurde schon in früheren Studien bei Patienten mit Mitochondriopathien beschrieben (Croft et al., 1977; Peyronnard et al., 1980; Gemignani et al., 1982; Fadic et al., 1997). Es ist unklar, auf welchen Pathomechanismen die Neuropathie entsteht.

Ein Problem für die Beantwortung dieser Frage ist, dass bisherige Studien weder klinisch noch elektrophysiologisch einheitlich durchgeführt wurden, Kriterien zur Erfassung pathologischer Befunde nicht genau dargestellt sind und pathologische Befunde der Nerven nur in Einzelfällen vorliegen. Grössere Studien an einem speziellen Patientenkollektiv (z.B. CPEO-Patienten) wurden bisher selten durchgeführt, oft handelte es sich um Studien, die mehrere Syndrome untersuchten oder Einzelfallstudien bewerteten.

Elektrophysiologische Studien haben sehr unterschiedliche Befunde hinsichtlich einer Neuropathieentwicklung bei Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen gezeigt. Die Neuropathie kann sich bei mitochondrialer Grunderkrankung sowohl als eine axonale (Peyronnard et al., 1980; Eymard et al., 1991; Girlanda et al., 1991; Mizusawa et al., 1991; Yiannikas et al., 1986; Fadic et al., 1997; Chu et al., 1997; Santoro et al., 2006), demyelinisierende (Mizusawa et al., 1991) oder gemischte Form (Bardosi et al., 1987, Molnar et al., 1996) manifestieren.

Die periphere Neuropathie wurde bei mitochondrialen Defekten meist als sensomotorische Form mit Verlust der Tiefensensibilität (Vibrations- und Lageempfinden), leichter distaler Schwäche und distaler Hyporeflexie beschrieben. Yiannikas et al. untersuchten in einer Studie 20 Patienten mit mitochondrialer Myopathie auf das Vorhandensein einer Neuropathie (Yiannikas et al., 1986). 5 Patienten hatten klinische Zeichen einer sensomotorischen Neuropathie, bei 10 Patienten war der elektrophysiologische Befund sowohl für motorische als auch sensible Nerven pathologisch in Nervenleitungsgeschwindigkeit als auch Amplitude. Darunter waren solche mit alleiniger Muskelschwäche, mit CPEO und Myopathie, mit KSS und CPEO plus. Mittels Elektronenmikroskop konnte bei 4 der Patienten mit Neuropathie eine chronisch axonale Degeneration am N. suralis diagnostiziert werden. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine periphere Neuropathie häufig mit mitochondrialer Myopathie assoziiert sei und dass es sich bei der Erkrankung um eine Multisystemerkrankung handle (Yiannikas et al., 1986). Nervenbiopsien vom N. suralis zeigten entweder eine axonale Degeneration (Yiannikas et al., 1986) oder einen primär demyelinisierenden Charakter (Mizusawa et al., 1991).

Peyronnard et al. konnten mittels Elektronenmikroskop in einer Fallstudie bei einem Patienten mit CPEO am N. suralis eine schwere axonale Degeneration, einhergehend mit Verlust myelinisierter Fasern, diagnostizieren (Peyronnard et al., 1980).

Die Hypothese, dass nicht nur die peripheren Nerven bei mitochondrialen Erkrankungen betroffen sind sondern ebenso rückenmarkzentrale Nerven wurde in einer Studie von Van Domburg et al. untersucht. Die mitochondriale Erkrankung führte zu einer erblich schweren sensiblen Neuropathie mit CPEO, Ataxie und myoklonisch epileptischen Anfällen und wurde an 6 erwachsenen Patienten aus 3 Familien untersucht. Die Obduktion zeigte dabei bei 2 dieser Patienten eine Degeneration der Hinterstränge, spinozerebellärer Bahnen und der Hinterhörner (Van Domburg et al., 1996). Eine weitere Studie konnte zeigen, dass eine frühe Degeneration spinozerebellärer Bahnen und des Clark'schen Kerns bei experimentell herbeigeführtem COX-Defizit entstehen kann (Wong-Riley, 1989). Hinsichtlich einer Neuropathieentwicklung bei anderen mitochondrialen Syndromen beschrieben Hara et al. erstmals einen Fall, bei dem eine junge Frau nach Geburt des ersten Kindes mit Zeichen einer akuten axonalen Neuropathie symptomatisch wurde (Hara et al., 1994). Im Muskelgewebe zeigten sich Ragged-red-Fasern, die Nervenbiopsie einen Verlust myelinisierter Fasern und die Muskelbiopsie eine A3243G Punktmutation. Die Diagnose einer MELAS wurde gestellt, welches bis dahin nicht mit einer Neuropathie in Verbindung gebracht wurde. In einer Studie an 30 MELAS-Patienten mit Punktmutation A3243G wurde gezeigt, dass 77% der Betroffenen einen pathologischen Befund in der Neurographie zeigten. Davon hatten 52% der Patienten eine axonale Neuropathie, 30,6% der Patienten ein gemischt axonal- und demyelinisierende Neuropathie und 17,4% der Patienten eine rein demyelinisierende Neuropathie (Kaufmann et al., 2006). Andere Studie zeigten, dass das NARP-Syndrom vor allem mit axonaler Neuropathie einher geht und das MNGIE- und Leigh-Syndrom mit vorwiegend demyelinisierender Neuropathie assoziiert ist. Patienten mit MERRF-Syndrom zeigten eine gemischt axonal- und demyelinisierende Neuropathie (Pezeshkpour et al., 1987; Mizusawa et al., 1991; Chu et al., 1997).

Fadic et al. beschrieben erstmals bei Patienten mit multiplen Deletionen eine Symptomkombination, bestehend aus sensibler Ataxie, Neuropathie, Dysarthrie und Ophthalmoplegie (SANDO-Syndrom). Sie vermuteten, dass das SANDO-Syndrom ein eigenständiger mitochondrialer Phänotyp sei. Dies konnte in anderen Studien widerlegt werden (Van Goethem et al., 2001; Deschauer et al., 2005a).

Bis heute wurde der elektrophysiologische Befund bei CPEO-Patienten mit multiplen Deletionen vorwiegend an einem kleinen Patientenkollektiv untersucht. Schon früher gab es Einzelfallbeschreibungen, in denen sich bei Familienmitgliedern mit multiplen Deletionen der mtDNA eine Neuropathie entwickelte. Erstmals wurde dies in italienischen Familien mit autosomal-dominanter CPEO plus beschrieben. In diesen Fällen entwickelte sich eine milde sensomotorische Neuropathie (Zeviani, 1992). In einer anderen Fallstudie an zwei Cousins mit POLG1-Mutation konnte bei beiden Patienten eine schwere axonale Neuropathie diagnostiziert werden (Santoro et al., 2006).

Im Allgemeinen lässt sich als Ergebnis der vorliegenden Studie feststellen, dass sich Patienten mit multiplen Deletionen der mtDNA nicht nur im Genotyp sondern auch im Phänotyp von Patienten mit singulären Deletionen der mtDNA unterscheiden.

Das Alter bei Beginn der klinischen Symptomatik (Ptosis/Doppelbilder) war in beiden Gruppen unterschiedlich. So scheinen Patienten mit singulärer Deletion der mtDNA in der 2. Lebensdekade, Patienten mit multiplen Deletionen der mtDNA eher in der 4. Lebensdekade klinisch symptomatisch zu werden. In der Literatur haben Kawai et al. einen Altersbeginn bei autosomal-dominant vererbter CPEO in der 3. Lebensdekade und bei sporadischen CPEO-Fällen in der 2. Lebensdekade beschrieben (Kawai et al., 1995). Erstsymptom der Erkrankung war in keinem Fall die PNP, sondern immer eine Ptosis. Der Altersdurchschnitt bei Beginn der Klinik lag dabei bei Patienten mit singulären Deletionen signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger (27 Jahre) als bei Patienten mit multiplen Deletionen (42 Jahre).

6 von 33 Patienten, die in der Studie hinsichtlich einer Neuropathie untersucht wurden hatten einen Diabetes mellitus als Nebendiagnose. Es handelte sich um Patient m4, m10, m14 und Patient s2, s4, s16. Der HbA1c-Wert lag bei Untersuchungszeitpunkt bei Patient m10, m14, s4 bei  $< 6,5\%$ , was für eine gute Blutzuckereinstellung innerhalb der letzten 6-8 Wochen spricht. Bei Patient m4, s2 und s16 lag der HbA1c zwischen 6,5-7,5%, was für eine unzureichende Blutzuckereinstellung der letzten Wochen spricht. Patient s4 (16J.) hat scheinbar einen Diabetes mellitus im Rahmen des KSS. Bei dem Diabetes mellitus ist bekannt, dass er nach Jahren zu einer Neuropathie führen kann. Diese manifestiert sich vor allem als distal-symmetrische PNP. Im Allgemeinen lassen sich in 70-75% der Fälle symmetrische Neuropathien (v.a. sensibel (50-70%), akut oder subakut motorische (5-20%) oder aber auch autonome Neuropathien) unterscheiden. Des Weiteren können beim Diabetes mellitus in 20-25% aber auch asymmetrische Neuropathien beobachtet werden. Unter Berücksichtigung des Diabetes mellitus zeigten nach genannten Bewertungskriterien Patient m4, m10, m14

und s2 eine PNP (4/6 Patienten). Davon hatten Patient m4, m14 und s2 eine primär sensomotorische PNP, Patient m10 eine primär sensibel betonte PNP. Die Dauer des Diabetes mellitus betrug bei Patient m4 seit Diagnosestellung 7 Jahre, bei Patient m14 9 Jahre und bei Patient s2 bereits 18 Jahre. Patient m10 erhielt die Diagnose eines D.m. vor 2 Jahren. Bei Patient s4 und s16 konnte laut PNP-Kriterien keine Polyneuropathie diagnostiziert werden. Patient s4 hatte klinisch und paraklinisch keine Zeichen einer Polyneuropathie. Patient s14 zeigte in der Neurographie einen pathologischen Befund für die Amplituden des N. radialis beidseits, die Amplitude des N. suralis einseitig sowie für die NLG des N. radialis einseitig. Die Dauer des D.m. betrug bei Patient s4 schon 4 Jahre und bei Patient s16 einige Jahre.

Drei von vier Diabetes-Patienten zeigten eine sensomotorische PNP, einer von vier der Diabetes-Patienten eine sensibel axonal-betonte PNP. Ob bei diesen Patienten eine Kombination aus Diabetes mellitus und CPEO-Erkrankung zu einer Neuropathie geführt hat, kann retrospektiv nicht beantwortet werden.

Eine PNP zeigte sich bei 12/33 der CPEO-Patienten (36%). Davon hatten 10/15 Patienten (67%) mit multiplen Deletionen und 2/18 Patienten (11%) mit singulärer Deletion eine PNP. Die PNP war distal-symmetrisch ausgeprägt. In der Gruppe der multiplen Deletionen hatten von den betroffenen Patienten 80% (Patient m3-m7, m11, m12, m14) eine sensomotorische PNP und 20% (Patient m8, m10) eine rein sensible PNP. In der Gruppe der singulären Deletionen hatten beide betroffenen Patienten (100%) eine sensomotorische PNP. Lässt man die Patienten mit Diabetes mellitus (n=6) aus der Bewertung für eine PNP heraus, so haben 8/27 der CPEO-Patienten (30%) eine PNP, davon 7/12 (58%) Patienten mit multiplen Deletionen und 1/15 Patienten (7%) mit singulären Deletionen.

Das Ergebnis zeigt, dass 2/3 der Patienten mit multiplen Deletionen eine distal symmetrische axonale PNP mit sensiblem Schwerpunkt aufweisen, während diese bei Patienten mit singulären Deletionen der mtDNA nur selten zu finden ist (11%). Der geringe Altersunterschied zwischen Patienten mit singulären (49,0 Jahre) und multiplen Deletionen (56,9 Jahre) erklärt die deutlichen Unterschiede der elektrophysiologischen und klinischen Ergebnisse nicht.

Bei Patienten mit CPEO und PNP als Plus-Symptom ist an erster Linie an einen Defekt der intergenomischen Kommunikation zu denken. Aufgrund der relativ kleinen Anzahl der Patienten ist es sinnvoll, dieses Ergebnis zukünftig an einem größeren Patientenkollektiv zu untersuchen.

Bei der elektrophysiologischen Untersuchung fiel auf, dass die Nervenleitgeschwindigkeit am N. radialis oftmals stärker pathologisch war als die für den N. suralis. Da eine geminderte Hauttemperatur zu einer Reduktion der NLG führt, wurde vor Untersuchungsbeginn bei allen Patienten kontrolliert, ob diese im Normbereich lag. Die Hauttemperatur als Fehlerquelle scheint, ebenso wie messtechnische Ungenauigkeiten, ausgeschlossen.

Erhöhte Ergebniswerte im mICARS können am ehesten durch die Multisystemerkrankung bei CPEO-Patienten erklärt werden. Es scheint unwahrscheinlich, dass eine zerebelläre Symptomatik die Ergebniswerte im mICARS erklärt. Typische zerebelläre Zeichen existierten bei keinem der Patienten (Tab.29). Fraglich bleibt, ob man den mICARS im Verlauf der Erkrankung erneut bei Patienten mit CPEO erfassen sollte um eine zerebelläre Ataxie mit höherer Wahrscheinlichkeit ausschliessen oder ggf. diagnostizieren zu können. Der Mittelwert im mICARS lag in der Gruppe der multiplen Deletionen bei 15,47 Punkten und bei Patienten mit singulärer Deletion bei 6,67 Punkten. Dieses Ergebnis zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p < 0,05$ ) und weist erneut darauf hin, dass sich die Gruppen in einem weiteren Kriterium klinisch voneinander unterscheiden.

Die Bewertung des mTNS gestaltete sich komplizierter. Studien, die den Score nutzten, geben keinen Aufschluss hinsichtlich der Punktevergabe bei der Bewertung einer Neuropathie. In dieser Studie zeigt sich, dass das Ergebnis aus dem mTNS in sehr guter Korrelation zu den PNP-Bewertungskriterien steht. Im mTNS hatten alle Patienten, die einen Scorewert von  $\geq 10/32$  Punkten hatten eine manifeste PNP (Tab. 24, Anhang). Benutzt man den mTNS alleine, so scheint ein Wert von  $\geq 10/32$  Punkten ein guter Cut-off-Wert zur Bewertung einer PNP bei Patienten mit CPEO zu sein.

Ob dies auch für ein anderes Kollektiv von Patienten mit mitochondrialer Grunderkrankung gilt, muss untersucht werden.

Die modifizierte Rankin Scale, die ähnliche Werte in beiden Gruppen zeigt (Tab.24, Anhang) sagt wenig über Gruppenunterschiede aus, da die Beurteilung rein subjektiv vom Patienten erfolgte. Beide Kollektivgruppen fühlen sich im Alltag durch die Beschwerdesymptomatik im Durchschnitt mindestens leicht beeinträchtigt.

Die Augensymptomatik, die immer Erstsymptom der Erkrankung war (und nie die Polyneuropathie) beeinträchtigt die CPEO-Patienten subjektiv am stärksten. Neuropathische Symptome hingegen wurden von vielen Patienten selbst nicht wahrgenommen. Ein Beginn dieser Symptomatik konnte demnach nicht festgestellt werden. Viele der Patienten wiesen lediglich subklinische Zeichen einer Polyneuropathie auf, die für viele Patienten im alltäglichen Leben kaum eine Bedeutung trägt.

Hinsichtlich der elektrophysiologischen paraklinischen Daten (Abb.6-14) muss berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse von beiden Extremitätenseiten bewertet wurden. Obwohl die p-Werte bei den Amplituden und Nervenleitgeschwindigkeiten beim Vergleich rechts und links zur Summe aus rechts und links zwischenzeitlich nicht signifikant waren (Tab.20), wurde dennoch eine Gesamtbetrachtung der Werte durchgeführt.

Eine kleine Anzahl von Patienten hat möglicherweise die Ergebnisse statistisch verändert, dadurch treten nicht immer Signifikanzen auf. Bei Betrachtung der Daten von rechts und links sind Tendenzen zu sehen, die vor allem mit einer Senkung der Amplitude einhergehen und eher für einen axonalen als für einen demyelinisierenden Prozess einer Neuropathie sprechen. Die typische temporale Dispersion als Zeichen einer Demyelinisierung wurde elektrophysiologisch in keinem der Befunde gesehen.

Es ist auffallend, dass in der Gruppe der singulären Deletionen die Nervenleitgeschwindigkeit für den N. suralis und den N. tibialis im Normbereich lagen. Beim N. radialis traten hingegen verminderte Nervenleitgeschwindigkeiten gehäuft auf. Lediglich zwei Ableitungen beim N. peroneus waren in dieser Gruppe pathologisch. In der Gruppe der multiplen Deletionen hingegen waren die Nervenleitgeschwindigkeiten deutlich häufiger reduziert und zeigten sich bei allen Nerven mit pathologischen Werten. Dieser Effekt kann möglicherweise in Verbindung mit einem starken Axonschaden bei PNP gebracht werden. Nach Wilbourn 2000 ist bei deutlichen axonalen Schädigungen an den Nerven eine Reduktion der NLG bis zu 20% möglich (Wilbourn, 2000). Dieser Effekt scheint vor allem bei Patienten mit multiplen Deletionen der mtDNA aufzutreten, da die PNP hier häufiger und stärker ausgeprägt ist.

In der Literatur zeigen Obduktionsbefunde, dass Patienten mit mitochondrialen Erkrankungen eine multisystemische Mitbeteiligung der spinozerebellären Bahnen haben (Van Domburg, 1996). Geht man nun, wie in diesen Befunden gezeigt, von einer Polyneuropathie aus, so besteht möglicherweise eine Mitbeteiligung peripher stark myelinisierter Nerven der Mechanorezeptoren, die für die epikritische Sensibilität verantwortlich sind. Eine Neuropathie schädigt im Verlauf die Nerven der Mechanorezeptoren, die das Tibialis-SEP generieren und über das Rückenmark zum Cortex leiten. Die geminderte Amplitude des Tibialis-SEP könnte durch die Schädigung des peripher geschädigten N. suralis erklärt werden, der durch einen axonalen Schaden bei mitochondrialer Erkrankung eine pathologische Afferenz zum Rückenmark darstellt. Dieser Zusammenhang ist in Abb.15 dargestellt. Patienten mit geminderter Amplitude des N. suralis haben im Durchschnitt auch eine reduzierte Amplitude im Tibialis-SEP. Die augenscheinlichen beiden Ausreisser sind dabei

Normalbefunde: Bei Pat. s5 zeigt sich eine hohe Amplitude des N.suralis von 50,9µV und eine Amplitude von 0,9µV im Tibialis-SEP. Bei Pat. m13 zeigt sich eine Amplitude des N. suralis von 15,6µV und eine Amplitude von 3,3µV im Tibialis-SEP.

Laut Literatur sind Patienten mit einer ANT1-Mutationen im Vergleich zu Patienten mit Twinkle-Mutationen und besonders zu Patienten mit POLG1-Mutationen weniger von multisystemischen Symptomen betroffen (Van Goethem et al., 2003).

Patient m1 und m2 (ANT1-Defekt) hatten keine PNP, Patient m5 (Twinkle-Mutation) hatte, ebenso wie Patient m11 und m14 (POLG1-Mutation) eine manifeste PNP. Patient m15 (POLG1-Mutation) war hingegen nur elektrophysiologisch auffällig, während Patient m1 und m2 mit ANT1-Mutation nur die klinischen Kriterien einer PNP erfüllten.

Es scheint, dass Patienten mit CPEO eine symmetrisch axonal betonte PNP vom sensomotorischen Typ, die vorwiegend mit einem sensiblen Schwerpunkt einhergeht, entwickeln. Dabei sind Patienten mit singulärer Deletion seltener betroffen (11%) als Patienten mit multiplen Deletionen der mtDNA (67%). Eine Genotyp-Phänotyp-Beziehung ist vorhanden, bei Patienten mit CPEO und PNP als Plus-Symptom ist in erster Linie an einen Defekt der intergenomischen Kommunikation zu denken.

Letztlich bleibt die Genese der PNP bei Patienten mit mitochondrialer Erkrankung offen. Es gibt bislang keine ausreichenden Daten über pathomorphologische Veränderungen an den peripheren Nerven bei Patienten mit CPEO. Es ist bekannt, dass Polyneuropathien zu einer Axonopathie, Myelinopathie, Neuronopathie, Vaskulopathie oder infiltrativen Prozessen führen können (Schaumburg et al., 1992). Hier kämen am ehesten eine distale Axonopathie oder eine Neuronopathie als pathomorphologisches Korrelat in Frage. Eine distale Axonopathie äussert sich dabei durch einen sich von distal nach zentral ausbreitenden Faseruntergang von Vorderhornzellen und/oder Spinalganglienzellen. Diesen Typ findet man bei toxischen PNP aber auch bei den in Tab.3 gelisteten familiären bzw. erworbenen Erkrankungen. Eine Neuronopathie stellt einen besonderen Zustand der PNP dar und ist zudem eine kritischere Manifestation einer PNP. Die Neuronopathie geht mit einem irreversiblen Untergang sensibler Spinalganglienneurone einher, die nicht mehr ersetzt werden können. Elektrophysiologisch zeigen sich dabei Besonderheiten. Eine distal vom Spinalganglion gelegene Läsion sowie eine im Spinalganglion selbst gelegene Läsion wie bei einer Neuronopathie, führt dabei zur Amplitudenreduktion, wohingegen eine proximal vom Spinalganglion gelegene Läsion die Amplitude nicht beeinflusst, da es

nicht zur Waller-Degeneration kommt. So findet man selbst bei einem klinisch kompletten Sensibilitätsverlust (z.B. Bandscheibenprolaps) ein regelrechtes SNAP. Die Amplitude der SNAP dient der Differenzialdiagnose zwischen nervalen und radikulären Läsionen (Stöhr, 2002).

Studien zur Untersuchung von Spinalganglienneuronen bei CPEO-Patienten gibt es nicht. Beispiele für eine Neuronopathie finden sich bei Infektionen mit dem Herpes-Zoster-Virus, einer Intoxikation mit Doxorubicin oder der Denny-Brown Erkrankung (sensible paraneoplastische PNP) (Neundörfer, 2007).

Da es sich bei der Polyneuropathie bei mitochondrialer Erkrankung um eine sensomotorischen PNP mit sensiblem Schwerpunkt handelt, scheint als pathomorphologische Veränderung am ehesten eine distale Axonopathie ursächlich zu sein. Diese Hypothese bestätigt der Befund der Biopsie des N. suralis von Patient m5 (Tab.34, Anhang). Der Befund zeigt einen hochgradigen Verlust myelinisierter axonaler Strukturen. Ein Entzündungsprozess oder vaskulitischer Prozess liegt nicht vor. Ebenso gibt es keinen Amyloidhinweis oder immunhistochemischen Hinweis auf eine Expression von Leichtketten. Es findet sich kein Hinweis für eine Remyelinisierung, zum Teil liegt sogar ein axonaler Kollaps vor. Zusammenfassend handelt sich um eine Endstadienneuropathie mit weitgehend starkem Verlust der kleinen und grossen myelinisierten Axonen, die elektrophysiologisch zum Untersuchungszeitpunkt eine sensomotorische PNP zeigt.

Patient m5 zeigt mit seiner komplexen Symptomatik und seinen Befunden am eindrucksvollsten den klinischen Verlauf einer CPEO bei multiplen Deletionen der mtDNA, die zu einer Entwicklung einer sensomotorischen PNP mit Untergang axonaler Strukturen geführt hat. Die Amplitudenreduktion ist sowohl an den sensiblen als auch motorischen Nerven zu sehen.

## 6 Zusammenfassung

Eine CPEO kann durch verschiedene molekulargenetische Defekte verursacht werden. Man unterscheidet dabei zwischen multiplen Deletionen der mtDNA, die durch verschiedene nukleäre Gendefekte bedingt sind und singulären Deletionen der mtDNA, die meist sporadisch auftreten. Neben der muskulären Symptomatik können verschiedene andere Organe mitbetroffen sein (CPEO plus), so auch der periphere Nerv. Eine Genotyp-Phänotyp-Beziehung ist bei Mitochondriopathien gering.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Hypothese zu überprüfen, ob sich CPEO-Patienten mit multiplen Deletionen der mtDNA hinsichtlich einer Polyneuropathie in ihrer klinischen Ausprägung von jenen mit einer singulären Deletion der mtDNA unterscheiden. Es wurden 33 CPEO-Patienten (singuläre Deletionen n=18, multiple Deletionen n=15) in die Studie eingeschlossen. Bei 6/15 Patienten mit multiplen Deletionen war der nukleäre Gendefekt bekannt.

Die klinisch-neurologischen und elektrophysiologischen Daten (Neurographie, Somatosensibel evozierte Potenziale und Elektromyographie) wurden analysiert. Es wiesen 10/15 (67%) Patienten mit multiplen Deletionen und 2/18 (11%) Patienten mit singulären Deletionen der mtDNA eine distal symmetrische axonale Polyneuropathie mit sensiblem Schwerpunkt auf. Der geringe Altersunterschied zwischen Patienten mit singulären und multiplen Deletionen erklärt die deutlichen Unterschiede der elektrophysiologischen und klinischen Ergebnisse nicht. Bei Patienten mit CPEO und PNP als Plus-Symptom ist in erster Linie an einen Defekt der intergenomischen Kommunikation zu denken.

Es zeigten sich zudem signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den Patienten mit singulären und multiplen Deletionen sowohl in der „Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale“ (mICARS) und dem „Modified Total Neuropathy Score“ (mTNS). Bei einem Scorewert von  $\geq 10/32$  Punkten im mTNS scheint der Befund bei CPEO-Patienten für eine Polyneuropathie zu sprechen. Erstsymptom der Erkrankung war immer die Ptosis/Doppelbilder und nie eine Polyneuropathie. Der Altersdurchschnitt bei Beginn der Klinik (Ptosis/Doppelbilder) lag bei singulären Deletionen signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger (27 Jahre) als bei Patienten mit multiplen Deletionen (42 Jahre).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass CPEO-Patienten mit multiplen Deletionen häufiger eine distal symmetrische axonale Polyneuropathie mit sensiblem Schwerpunkt aufwiesen, während diese bei CPEO-Patienten mit singulären Deletionen der mtDNA nur selten ist. Bei Patienten mit CPEO und PNP als Plus-Symptom ist in erster Linie an einen Defekt der intergenomischen Kommunikation zu denken.

## Literaturverzeichnis

Bardosi A, Creutzfeldt W, Di Mauro S, Felgenhauer K, Fried RL, Goebel HH, Kohlschütter A, Mayer G, Rahlf G, Servidei S et al. (1987) Myo-, neuro-, gastrointestinal encephalopathy (MNGIE syndrome) due to partial deficiency of cytochrome-c-oxidase: a new mitochondrial multisystem disorder. *Acta Neuropathol (Berl)* 74:248-258

Bernal JE, Winz O, Tamayo M (1987) The Kearns-Sayre syndrome in three members of a consanguineous Colombian family. 7. Internationaler Kongress Humangenetik, Berlin

Buddecke E: Molekulare Medizin: Eine systematische Einführung. Ecomed, Landsberg/Lech, 2002, S.122-124

Chinnery PF, Turnbull DM (2001) Epidemiology and treatment of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet* 106:94-101

Chinnery PF, Di Mauro S, Shanske S, Schon EA, Zeviani M, Mariotti C, Carrara F, Lombes A, Laforet P, Ogier H, Jaksch M, Lochmuller H, Horvath R, Deschauer M, Thorburn DR, Bindoff LA, Poulton J, Taylor RW, Matthews JN, Turnbull DM (2004) Risk of developing a mitochondrial DNA deletion disorder. *The Lancet* 364:592-596

Chu CC, Huang CC, Fang W, Chu NS, Pang CY, Wei YH (1997) Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. *Eur Neurol* 37:110-115

Conrad B, Bischoff C: Das EMG-Buch. Thieme, Stuttgart New York, 1998, S.26-50

Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, Joh, T (1999) Total neuropathy score: validation and reliability study. *Neurology* 53:1660-1664

Croft PB, Cutting JC, Jewesbury EC, Blackwood W, Mair WG (1977) Ocular myopathy (progressive external ophthalmoplegia) with neuropathic complications. *Acta Neurol Scand* 55:169-197

Dawson GD (1954) A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin Neuro* 6:65-84

Dengler R: Definition, Klassifikation und klinische Charakteristika. In: Dengler R, Heidenreich F (Hrsg): Polyneuropathien, 1.Aufl. Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, 1999, S.13-20

Deschauer M, Müller T, Dreha S, Zierz S (2001a) Familiäre mitochondriale chronisch progressive externe Ophthalmoplegie - Fünf Familien mit unterschiedlicher Genetik. *Der Nervenarzt* 72:122-129

Deschauer M, Müller T, Wieser T, Schulte-Mattler W, Kornhuber M, Zierz S (2001b) Hearing impairment is common in various phenotypes of the mitochondrial DNA A3243G mutation. *Arch of Neurol* 58:1885-1888

Deschauer M, Zierz S (2003a) Defekte der intergenomischen Kommunikation: Mutationen der Kern-DNA und multiple Deletionen der mitochondrialen DNA bei chronisch progressiver externer Ophthalmoplegie. *Aktuelle Neurologie* 30:103-106

- Deschauer M (2003b) Mitochondriale Enzephalomyopathien. *Psychoneuro* 29(3):108-112
- Deschauer M, Hudson G, Buttmann M, Schimrigk S, Busse K, Chinnery PF, Zierz S (2005a) SANDO-Syndrom bei Patienten mit CPEO und multiplen Deletionen der mtDNA. *Aktuelle Neurologie* 32, Kongressabstract
- Deschauer M, Hudson G, Muller T, Taylor RW, Chinnery PF, Zierz S (2005b) A novel ANT1 gene mutation with probable germline mosaicism in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia. *Neuromuscul Disord* 15:311-315
- Di Mauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, De Vivo DC (1985) Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 17:521-538
- Engel WK, Cunningham GG (1963) Rapid examination of muscle tissue: An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. *Neurology* 13:919-923
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ (2005) Distal symmetrical polyneuropathy: definition for clinical research. *Muscle Nerve* 31:113-123
- Ernster L, Ikkos D, Luft R (1959) Enzymic activities of human skeletal muscle mitochondria: a tool in clinical metabolic research. *Nature* 184:1851-1854
- Eymard B, Penicaud A, Leger JM, Romero N, Marsac C, Fardeau M, Brunet P (1991) Clinical and electrophysiologic study of the peripheral nerve in 28 cases of mitochondrial disease. *Rev Neurol (Paris)* 147:508-512
- Fadic R, Russell JA, Vedanarayanan VV, Lehar M, Kuncl RW, Johns DR (1997) Sensory ataxic neuropathy as the presenting feature of a novel mitochondrial disease. *Neurology* 49:239-245
- Filosto M, Mancuso M, Nishigaki Y, Pancrudo J, Harati Y, Gooch C, Mankodi A, Bayne L, Bonilla E, Shanske S, Hirano M, Di Mauro S (2003) Clinical and genetic heterogeneity in progressive external ophthalmoplegia due to mutations in polymerase gamma. *Arch Neurol* 60:1279-1284
- Gemignani F, Juvarrá G, Marbini A, Calzetti S, Bragaglia MM, Govoni E (1982) Polyneuropathy in progressive external ophthalmoplegia. *Eur Neurol* 21:181-188
- Girlanda P, Toscano A, Nicolosi C, Sinicropi S, Picciolo G, Macaione V, Quartarone A, Messina C (1999) Electrophysiological study of neuromuscular system involvement in mitochondrial cytopathy. *Clin Neurophysiol* 110:1284-1289
- Goto Y, Nonaka I, Horai A (1990) A mutation in tRNA<sup>Leu</sup> (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348:651-653
- Graefe von A (1868): *Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften. Sitzung vom 19. Februar 1868 der Berliner medizinischen Gesellschaft.* *Berl Klin Wochenschr* 5:126-127
- Hara H, Wakayama Y, Kouno Y, Yamada H, Tanaka M, Ozawa T (1994) Acute peripheral neuropathy, rhabdomyolysis, and severe lactic acidosis associated with

3243 A to G mitochondrial DNA mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57:1545-1546

Heuss D, Hecht M (2001) Ätiologische Abklärung einer Polyneuropathie. *Klin Neurophysiol* 32:1-9

Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA (1988) Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 331:717-719

Hudson G, Deschauer M, Busse K, Zierz S, Chinnery PF (2005) Sensory ataxic neuropathy due to a novel C10orf gene mutation with probable germline mosaicism. *Neurology* 64:371-373

Hudson G, Amati-Bonneau P, Blakely EL, Stewart JD, He L, Schaefer AM, Griffiths PG, Ahlqvist K, Suomalainen A, Reynier P, McFarland R, Turnbull DM, Chinnery PF, Taylor RW (2008) Mutation of OPA1 causes dominant optic atrophy with external ophthalmoplegia, ataxia, deafness and multiple mitochondrial DNA deletions: a novel disorder of mtDNA maintenance. *Brain* 131:329-337

Kaufmann P, Pascual JM, Anziska Y, Gooch CL, Engelstad K, Jhung S, Di Mauro S, De Vivo DC (2006) Nerve conduction abnormalities in patients with MELAS and the A3243G mutation. *Arch Neurol* 63:746-748

Kaukonen J, Juselius JK, Tiranti V, Kyttälä A, Zeviani M, Comi GP, Keränen S, Peltonen L, Suomalainen A (2000) Role of adenine nucleotide translocator 1 in mtDNA maintenance. *Science* 289:782-785

Kawai H, Akaike M, Yokoi K, Nishida Y, Kunishige M, Mine H, Saito S (1995) Mitochondrial encephalomyopathy with autosomal dominant inheritance: A clinical and genetic entity of mitochondrial diseases. *Muscle Nerve* 18:753-760

Kearns TP, Sayre GP (1958) Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 60:280-289

Kornhuber ME, Zierz S: *Die neurologische Untersuchung*. 1.Aufl. Steinkopff, Darmstadt, 2005, S. 109-114

Kraytsberg Y, Schwartz M, Brown TA, Ebraldise K, Kunz WS, Clayton DA, Vissing J, Khrapko K (2004) Recombination of human mitochondrial DNA. *Science* 304:981

Kulozik AE, Hentze MW, Bartram CR, Hagemeyer C: *Molekulare Medizin- Grundlagen, Pathomechanismen, Klinik*. Walter de Gruyter, 2000, S. 283

Lamantea E, Tiranti V, Bordoni A, Toscano A, Bono F, Servidei S, Papadimitriou A, Spelbrink H, Silvestri L, Casari G, Comi GP, Zeviani M (2002) Mutations of mitochondrial DNA polymerase gamma are a frequent cause of autosomal dominant or recessive progressive external ophthalmoplegia. *Ann Neurol* 52:211-219

Leveille AS, Newell FW (1980) Autosomal dominant Kearns-Sayre syndrome. *Ophthalmology* 87:99-108

Longley MJ, Clark S, Yu Wai Man C, Hudson G, Durham SE, Taylor RW, Nightingale S, Turnbull DM, Copeland WC, Chinnery PF (2006) Mutant POLG2 disrupts DNA

polymerase gamma subunits and causes progressive external ophthalmoplegia. *Am J Hum Genet* 78:1026-1034

Luft R, Ikkos, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B (1962) A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control; a correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clinical Investigation* 41:1776-1804

Mizusawa H, Ohkoshi N, Watanabe M, Kanazawa I (1991) Peripheral neuropathy of mitochondrial myopathies. *Rev Neurol (Paris)* 147:501-507

Molnar M, Zanssen S, Buse G, Schröder JM (1996) A large-scale deletion of mitochondrial DNA in a case with pure mitochondrial myopathy and neuropathy. *Acta Neuropathol* 91:654-658

Neupert W (1997) Protein import into mitochondria. *Annu Rev Biochem* 66:863-917

Nishino I, Spinazzola A, Hirano M (1999) Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 283:689-692

Olson W, Engel WK, Walsh GO, Einaugler R (1972) Oculocranosomatic neuromuscular disease with „ragged-red“ fibers. *Arch Neurol* 26:193-211

Peyronnard JM, Charron L, Bellavance A, Marchand L (1980) Neuropathy and mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 7:262-268

Pezeshkpour G, Krarup C, Buchthal F, Di Mauro S, Bresolin N, Mc Burney J (1987) Peripheral neuropathy in mitochondrial disease. *J Neurol Sci* 77:285-304

Rankin J (1957) Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. III. Diagnosis and treatment. *Scott Med J* 2:254-268

Rowland LP (1983) Molecular genetics, pseudogenetics and clinical neurology. *Neurology* 33:1179-1195

Santoro L, Manganelli F, Lanzillo R, Tessa A, Barbieri F, Pierelli F, Di Giacinto G, Nigro V, Santorelli FM (2006) A new POLG1 mutation with peo and severe axonal and demyelinating sensory-motor neuropathy. *J Neurol* 253:869-874

Schaumburg HH, Berger, Thomas PK: Disorders of Peripheral Nerves. ed 2. Philadelphia, FA Davis Co, 1992

Schlotter-Weigel B, Pongratz DE (2002) Polyneuropathie-Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr.* 127:2072-2075

Schon EA, Rizzuto R, Moraes CT, Nakase H, Zeviani M, Di Mauro S. (2002) A direct repeat is a hotspot for large-scale deletion of human mitochondrial DNA. *Science* 244:346-349

Schwartz M, Vissing J (2002) Paternal inheritance of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 347:576-580

Shapira Y, Harel S, Russell A (1977) Mitochondrial encephalomyopathies: A group of neuromuscular disorders with defects of oxidative metabolism. *Isr J Med Sci* 13:161-164

- Shoffner JM, Lott MT, Voljavec AS, Soueidan SA, Costigan DA, Wallace DC (1989) Spontaneous Kearns-Sayre/ chronic external ophthalmoplegia plus syndrome associated with a mitochondrial DNA deletion: a slip-replication model and metabolic therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:7952–7956
- Skladal D, Halliday J, Thorburn DR (2003) Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 126:1905-1912
- Spelbrink JN, Li FY, Tiranti V, Nikali K, Yuan QP, Tariq M, Wanrooij S, Garrido N, Comi G, Morandi L, Santoro L, Toscano A, Fabrizi GM, Somer H, Croxen R, Beeson D, Poulton J, Suomalainen A, Jacobs HT, Zeviani M, Larsson C (2001) Human mitochondrial DNA deletions associated with mutations in the gene encoding Twinkle, a phage T7 gene 4-like protein localized in mitochondria. *Nat Genet* 28:223-231
- Stöhr M, Dichgans J, Diener HC, Buettner UW: *Evozierte Potenziale: SEP-VEP-AEP-EKP-MEP*. 2.Aufl, Springer, Heidelberg, 1989, S. 626
- Stöhr M: *Atlas der klinischen Elektromyographie und Neurographie*. 4.Aufl, Kohlhammer, Stuttgart Berlin Köln, 1998, S.46-84
- Stöhr M, Kraus R: *Einführung in die klinische Neurophysiologie: EMG-EEG-Evozierte Potenziale*. 1.Aufl, Steinkopff, Darmstadt, 2002, S.9-12
- Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B (1997) The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology: International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sciences* 145:205-211
- Tyynismaa H, Ylikallio E, Patel M, Molnar MJ, Haller RG, Suomalainen A (2009) A heterozygous truncating mutation in RRM2B causes autosomal-dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple mtDNA deletions. *Am J Hum Genet* 85(2):290-295.
- Van Domburg PH, Gabreels-Festen AA, Gabreels FJ, de Coo R, Ruitenbeek W, Wesseling P, ter Laak H (1996) Mitochondrial cytopathy presenting as hereditary sensory neuropathy with progressive external ophthalmoplegia, ataxia and fatal myoclonic epileptic status. *Brain* 119:997-1010
- Van Goethem G, Dermaut B, Löfgren A, Martin JJ, Van Broeckhoven C (2001) Mutation of POLG is associated with progressive external ophthalmoplegia characterized by mtDNA deletions. *Nat Gen* 28:211-212
- Van Goethem G, Martin JJ, Dermaut B, Lofgren A, Wibail A, Ververken D, Tack P, Dehaene I, Van Zandijcke M, Ceuterick C, De Jonghe P, Van Broeckhoven C (2003) Recessive POLG mutations presenting with sensory and ataxic neuropathy in compound heterozygote patients with progressive external ophthalmoplegia. *Neuromusc. Dis.* 13:133-142
- Wilbourn A: *Multiple Mononeuropathies and Polyneuropathies*. In: *Comprehensive Clinical Neurophysiology*, Levin K, Ho L (eds.). Saunders, Philadelphia, 2000, pp. 215-233

Wong-Riley MTT (1989) Cytochrome oxidase: an endogenous metabolic marker for neuronal activity (Review). *Trends Neurosci* 12:94-101

Yiannikas C, McLeod JG, Pollard JD, Baverstock J (1986) Peripheral neuropathy associated with mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 20:249-257

Zeviani M, Servadei S, Gellera C, Bertini E, Di Mauro S, Di Donato S (1989) An autosomal dominant disorder with multiple deletions of mitochondrial DNA starting at the D-loop region. *Nature* 339:309-311

Zeviani M (1992) Nucleus-driven mutations of human mitochondrial DNA. *J Inher Metab Dis* 15:456-471

Zeviani M, Di Donato S (2004) Mitochondrial disorders. *Brain* 127:2153-2172

Zierz S, von Wersube O, Gerbitz KD, Jerusalem F (1990) Ophthalmoplegia plus: klinische Variabilität, biochemische Defekte der mitochondrialen Atmungskette und Deletionen des mitochondrialen Genoms. *Nervenarzt* 61:332-339

## 7 Anhang

Darstellung: „Modified International Cooperative Ataxia Rating Scale (mICARS)“

### **I. Stand und Gang**

#### *1. Gang*

- 0 Normal
- 1 Fast normal, aber breitbasig
- 2 Klar abnorm, aber ohne Hilfsmittel
- 3 Schwankender Gang, Schwierigkeiten beim Wenden, aber ohne Hilfsmittel
- 4 Freies Laufen nicht möglich, Patient stützt sich gelegentlich an der Wand ab
- 5 Pat. kann nur mit einem Stock laufen
- 6 Pat. kann nur mit zwei Stöcken oder am Rollator laufen
- 7 Pat. kann nur mit Hilfsperson laufen
- 8 Pat. nicht gehfähig

#### *2. Ganggeschwindigkeit*

- 0 Normal
- 1 Gering vermindert
- 2 Deutlich vermindert
- 3 Extrem langsam
- 4 Freies Laufen nicht möglich

#### *3. Standfestigkeit mit offenen Augen*

- 0 normal, kann >10Sek. auf einem Bein stehen
- 1 kann mit geschlossenen Beinen stehen und mit Tandem-Position und kurz auf einem Bein
- 2 kann mit geschlossenen Beinen stehen, aber nicht in Tandem-Position
- 3 kann nicht mit geschlossenen Beinen stehen, aber in normaler Position mit nur leichtem Schwanken
- 4 Kann ohne Hilfe stehen mit beträchtlichem Schwanken
- 5 Kann nur mit Halten an einem Arm stehen
- 6 Kann nur mit Halten an beiden Armen stehen

#### *4. Knöchelabstand bei normalem Stehen*

- 0 Normal (<10cm)
- 1 >10cm
- 2 25-35cm
- 3 >35cm
- 4 normales Stehen nicht möglich

#### *5. Schwanken bei geschlossenen Beinen mit offenen Augen*

- 0 Normal
- 1 Leichtes Schwanken
- 2 Moderates Schwanken (<10cm am Kopf)
- 3 Schweres Schwanken (>10cm am Kopf), Sturz zu befürchten
- 4 Sofortiges Umfallen

#### *6. Schwanken bei geschlossenen Beinen mit geschlossenen Augen*

- 0 Normal
- 1 Leichtes Schwanken
- 2 Moderates Schwanken (<10cm am Kopf)
- 3 Schweres Schwanken (>10cm am Kopf), Sturz zu befürchten
- 4 Sofortiges Umfallen

7. *Sitzen*

- 0 Normal
- 1 Leichtes Schwanken des Rumpfes
- 2 Moderates Schwanken des Rumpfes
- 3 Schweres Schwanken
- 4 Unmöglich

**II. Bewegung/ Koordination**

8. *Knie-Hacke-Versuch: Intentionstremor*

- 0 Normal
- 1 Herunterfahren nicht flüssig oder verlangsamt, aber ohne Wackeln
- 2 Herunterfahren am Schienbein mit Wackeln
- 3 Herunterfahren am Schienbein mit lateralen Bewegungen
- 4 Herunterfahren am Schienbein mit extremen lateralen Bewegungen oder Test unmöglich

9. *Knie-Hacke-Versuch: Aktionstremor*

- 0 normal
- 1 Tremor hört sofort auf, wenn die Hacke das Knie erreicht
- 2 Tremor hört nach max. 10 Sek. auf, wenn die Hacke das Knie erreicht
- 3 Tremor hält mehr als 10 Sek. an, wenn die Hacke das Knie erreicht
- 4 Anhaltender Tremor oder Test nicht durchführbar

10. *Finger-Nase-Versuch: Flüssigkeit und Dysmetrie*

- 0 normal
- 1 Bewegung nicht ganz flüssig
- 2 Bewegung in 2 Phasen abgehackt und/oder moderate Dysmetrie
- 3 Bewegung in 2 Phasen abgehackt und/oder deutliche Dysmetrie
- 4 Pat. erreicht die Nase nicht

11. *Finger-Nase-Versuch: Intentionstremor*

- 0 Normal
- 1 leichte Abweichungen, Amplitude <10cm
- 2 Moderater Tremor mit Amplitude >10cm
- 3 Tremor-Amplitude 10-40cm
- 4 Schwerer Tremor mit Amplitude >40cm

12. *Finger-Finger-Test*

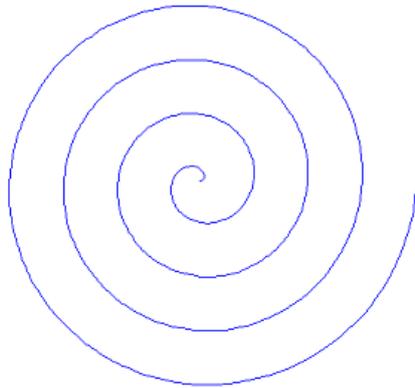
- 0 Normal
- 1 Leicht instabil
- 2 Amplitude >10cm
- 3 Amplitude 10-40cm
- 4 Ruckartige Bewegungen >40cm

13. *Diadochokinese*

- 0 Normal
- 1 Leicht Dys- oder Bradydiadochokinese
- 2 Klare Dys- oder Bradydiadochokinese aber ohne schwankenden Ellenbogen
- 3 Stark irreguläre und langsame Diadochokinese mit schwankendem Ellenbogen
- 4 Nicht möglich bei starker Diadochokinese

14. Archimedes-Spirale Zeichnen

- 0 Normal
- 1 Leichte Abweichungen von der vorgegebenen Linie
- 2 Starke Abweichungen mit Rückführung auf die vorgegebene Linie
- 3 Stärkste Beeinträchtigung mit Hypermetrie
- 4 Nicht möglich



**III. Sprache**

15. Sprachflüssigkeit

- 0 Normal
- 1 Leicht verlangsamt
- 2 Moderat verlangsamt
- 3 Beträchtlich verlangsamt
- 4 Keine Sprache

16. Sprachklarheit

- 0 Normal
- 1 Etwas undeutliche Sprache
- 2 Undeutlich, die meisten Wörter sind zu verstehen
- 3 Stark undeutlich, Sprache unverständlich
- 4 Keine Sprache

Darstellung: „Modified Total Neuropathy Score (mTNS)“ mit Bewertungskriterien

	0	1	2	3	4
<b>Sensorische Symptome</b>	Keine	Nur Zehen oder Finger	Bis Knöchel oder Handgelenk	Bis Knie oder Ellenbogen	Proximal von Knie oder Ellenbogen
<b>Motorische Symptome</b>	Keine	Geringe Schwierigkeiten  FüÙe schleifen  Schwierigkeiten mit Knöpfen	Moderate Schwierigkeiten  FuÙorthese  Zuknöpfen unmöglich, kann Schreiben	Bedarf Hilfe  Läuft am Stock  Kann nicht schreiben	Paralyse  Meist im Rollstuhl  Prox. Armschwäche
<b>Autonome (*) Symptome, n</b>	0	1	2	3	4
<b>Vibrationsempfinden</b>	Normal	Vermindert an Finger/ Zehen	Vermindert an Handgelenk/ Knöchel	Vermindert bis Ellenbogen/ Knie	Vermindert über Ellenbogen/ Knie
<b>Muskelschwäche</b>	Keine	KG 4	KG 3	KG 1-2	KG 0
<b>Reflexe</b>	Normal	ASR reduziert	ASR fehlend	Andere Reflexe abgeschwächt	Areflexie
<b>Suralis-Amplitude</b>	≥ 95%	≥ 75% - 95%	≥ 50% - 75%	≥ 25% - 50%	0% - 25%
<b>Peroneus-Amplitude</b>	≥ 95%	≥ 75% - 95%	≥ 50% - 75%	≥ 25% - 50%	0% - 25%

Anm. (\*): Harninkontinenz, rezidivierender Harndrang, Potenzstörung, Stuhlinkontinenz, Erbrechen, Durchfall, orthostatische Hypotension

**N. suralis < 40J., Amplitude ( $\mu$ V); unterer Grenzwert = 4,90 $\mu$ V (Stöhr, 1998)**

≥ 95% - 100%	≥ 4,66 - 4,90 $\mu$ V
≥ 75% - 95%	≥ 3,68 - 4,66 $\mu$ V
≥ 50% - 75%	≥ 2,45 - 3,68 $\mu$ V
≥ 25% - 50%	≥ 1,23 - 2,45 $\mu$ V
< 25%	< 1,23 $\mu$ V

**N. suralis ≥ 40J., Amplitude ( $\mu$ V); unterer Grenzwert = 3,80 $\mu$ V (Stöhr, 1998)**

≥ 95% - 100%	≥ 3,61 - 3,80 $\mu$ V
≥ 75% - 95%	≥ 2,85 - 3,61 $\mu$ V
≥ 50% - 75%	≥ 1,90 - 2,85 $\mu$ V
≥ 25% - 50%	≥ 0,95 - 1,90 $\mu$ V
< 25%	< 0,95 $\mu$ V

**N. peroneus, Amplitude distal (mV); unterer Grenzwert = 4,0mV (Stöhr, 1998)**

≥ 95% - 100%	≥ 3,80 - 4,00mV
≥ 75% - 95%	≥ 3,00 - 3,80mV
≥ 50% - 75%	≥ 2,00 - 3,00mV
≥ 25% - 50%	≥ 1,00 - 2,00mV
< 25%	< 1,00mV

Darstellung: „Modified Rankin Scale (mRS)“

Scale	Symptome
0	Keine Symptome
1	Keine wesentliche Beeinträchtigung trotz geringer Symptome
2	Leichte Beeinträchtigung, Selbstversorger, aber nicht in der Lage, allen Aktivitäten nachzugehen
3	Mässige Beeinträchtigung, z.T. auf Hilfe angewiesen, Gehen ohne Unterstützung möglich
4	Mittelschwere Beeinträchtigung, auf Hilfe bei fast allen täglichen Aktivitäten angewiesen
5	Schwere Beeinträchtigung, bettlegrig

Tab.24(a): Ergebnisse der Scores

Gr./ Nr.	Alter (in J.)	mIcARS x/94	mTNS x/32	mRS x/5
s1	55	8	5	4
s2	73	9	12 (*)	4
s3	59	1	3	1
s4	16	5	3	2
s5	55	4	0	2
s6	63	5	0	1
s7	54	1	6	2
s8	51	9	4	3
s9	39	7	6	2
s10	56	9	10 (*)	2
s11	33	9	6	2
s12	49	6	6	3
s13	40	0	0	2
s14	39	21	5	4
s15	49	0	0	2
s16	66	9	5	2
s17	40	8	3	3
s18	46	9	9	4

Tab.24(b): Ergebnisse der Scores

Gr./ Nr.	Alter (in J.)	mIcARS x/94	mTNS x/32	mRS x/5
m1	65	19	7	2
m2	70	10	8	2
m3	68	18	18 (*)	2
m4	62	18	13 (*)	2
m5	49	28	21 (*)	3
m6	61	19	14 (*)	2
m7	54	10	11 (*)	2
m8	47	6	13 (*)	2
m9	26	3	0	0
m10	57	16	13 (*)	4
m11	41	12	17 (*)	2
m12	63	11	18 (*)	4
m13	60	10	5	3
m14	56	47	23 (*)	4
m15	74	5	7	2

Anm.Tab.24(\*): Patienten mit diagnostizierter PNP

Tab.25: Klinische Bewertungskriterien für eine PNP: Daten von Pat. mit multiplen Deletionen

Gr./ Nr.	Seite	Pallästhesie	Lagesinn	ASR	Parästhesien distal	EDB
m1	R	gestört	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
	L	gestört	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
m2	R	gestört	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
	L	gestört	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
m3	R	gestört	gestört	nicht auslösbar	nein	normal
	L	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	normal
m4	R	gestört	intakt	schwach auslösbar	ja	normal
	L	gestört	intakt	schwach auslösbar	ja	normal
m5	R	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	atroph
	L	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	atroph
m6	R	gestört	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
	L	gestört	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
m7	R	gestört	gestört	nicht auslösbar	nein	normal
	L	gestört	gestört	nicht auslösbar	nein	normal
m8	R	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	normal
	L	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	normal
m9	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
m10	R	gestört	gestört	schwach auslösbar	ja	normal
	L	gestört	gestört	schwach auslösbar	ja	normal
m11	R	gestört	gestört	nicht auslösbar	nein	atroph
	L	gestört	gestört	nicht auslösbar	nein	atroph
m12	R	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	atroph
	L	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	atroph
m13	R	gestört	intakt	schwach auslösbar	nein	normal
	L	gestört	intakt	schwach auslösbar	nein	normal
m14	R	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	atroph
	L	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	atroph
m15	R	gestört	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	gestört	intakt	auslösbar	nein	normal

Tab.26: Klinische Bewertungskriterien für eine PNP: Daten von Pat. mit singulären Deletionen

<b>Gr./ Nr.</b>	<b>Seite</b>	<b>Pallästhesie</b>	<b>Lagesinn</b>	<b>ASR</b>	<b>Parästhesien distal</b>	<b>EDB</b>
s1	R	intakt	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
s2	R	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	normal
	L	gestört	gestört	nicht auslösbar	ja	normal
s3	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s4	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s5	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s6	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s7	R	intakt	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	nicht auslösbar	nein	normal
s8	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s9	R	intakt	intakt	auslösbar	ja	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	ja	normal
s10	R	gestört	intakt	auslösbar	ja	normal
	L	gestört	intakt	auslösbar	ja	normal
s12	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s13	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s14	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s15	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s16	R	gestört	intakt	auslösbar	ja	normal
	L	gestört	intakt	auslösbar	ja	normal
s17	R	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	intakt	auslösbar	nein	normal
s18	R	intakt	gestört	auslösbar	nein	normal
	L	intakt	gestört	auslösbar	nein	normal

Tab.27: Erweiterte klinische Daten von Pat. mit multiplen Deletionen

Gr./Nr.	Alter	Beginn d. Ptois in J.	Dysarthrie	SANDO	KSS	Retinopathie	Herzblock	Diabetes mellitus	Suralis-Potenzial	Hypakusis	Romberg	Parästhesien distal
m1	65	53	nein	nein	nein	nein	nein	nein	erhalten	nein	sicher	nein
m2	70	50	ja	ja	nein	nein	n.u.	nein	erhalten	nein	unsicher	nein
m3	68	62	nein	nein	nein	n.u.	nein	nein	nicht bewertet	nein	unsicher	ja
m4	62	45	nein	nein	nein	nein	ja	ja	erhalten	nein	sicher	ja
m5	49	41	nein	nein	nein	nein	nein	nein	fehlt	nein	unsicher	ja
m6	61	35	nein	nein	nein	nein	nein	nein	fehlt	nein	sicher	nein
m7	54	35	nein	nein	nein	nein	nein	nein	fehlt	nein	sicher	nein
m8	47	42	nein	nein	nein	nein	n.u.	nein	nicht bewertet	nein	sicher	ja
m9	26	17	nein	nein	nein	nein	n.u.	nein	erhalten	nein	sicher	nein
m10	57	15	ja	nein	nein	n.u.	nein	ja	fehlt	ja	sicher	ja
m11	41	25	nein	nein	nein	nein	n.u.	nein	fehlt	ja	unsicher	nein
m12	63	52	nein	nein	nein	nein	nein	nein	fehlt	nein	sicher	ja
m13	60	48	nein	nein	nein	nein	nein	nein	erhalten	nein	sicher	nein
m14	56	49	ja	ja	nein	nein	ja	ja	fehlt	nein	unsicher	ja
m15	74	64	nein	nein	nein	nein	n.u.	nein	nicht bewertet	nein	sicher	nein

Tab.28: Erweiterte klinische Daten von Pat. mit singulären Deletionen

Gr./Nr.	Alter	Beginn d. Ptois in J.	Dysarthrie	SANDO	KSS	Retinopathie	Herzblock	Diabetes mellitus	Suralis-Potenzial	Hypakusis	Romberg	Parästhesien distal
s1	55	18	nein	nein	nein	nein	ja	nein	erhalten	nein	unsicher	nein
s2	73	40	nein	nein	nein	nein	nein	ja	fehlt	nein	sicher	ja
s3	59	24	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nicht bewertet	nein	sicher	nein
s4	16	13	nein	nein	ja	ja	ja	ja	nicht bewertet	nein	unsicher	nein
s5	55	30	nein	nein	nein	n.u.	n.u.	nein	erhalten	nein	sicher	nein
s6	63	60	nein	nein	nein	nein	nein	nein	erhalten	nein	sicher	nein
s7	54	18	nein	nein	nein	nein	nein	nein	erhalten	nein	sicher	nein
s8	51	49	nein	nein	nein	ja	nein	nein	erhalten	nein	sicher	nein
s9	39	30	nein	nein	nein	nein	nein	nein	erhalten	nein	sicher	ja
s10	56	18	nein	nein	nein	ja	nein	nein	fehlt	nein	sicher	ja
s11	33	14	nein	nein	nein	ja	nein	nein	erhalten	nein	sicher	nein
s12	49	39	nein	nein	nein	nein	nein	nein	erhalten	nein	sicher	nein
s13	40	30	nein	nein	nein	nein	nein	nein	erhalten	nein	sicher	nein
s14	39	31	nein	nein	nein	nein	n.u.	nein	erhalten	nein	sicher	nein
s15	49	37	nein	nein	nein	ja	n.u.	nein	erhalten	nein	sicher	nein
s16	66	17	nein	nein	nein	nein	ja	ja	erhalten	nein	sicher	ja
s17	40	14	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nicht bewertet	nein	sicher	nein
s18	46	12	ja	nein	nein	nein	nein	nein	erhalten	nein	unsicher	nein

Tab.29: Vergleich der klinischen Befunde: Zerebelläre vs. sensible Zeichen

Zerebelläre Zeichen			Sensible Zeichen				
Knie-Hacke-Versuch: Intentions-tremor	Finger-Nase-Versuch: Intentions-tremor	Rumpf-ataxie	Romberg Steh-versuch	Pallhyp-ästhesie distal	Lage-sinn bds.	ASR bds.	distale Paräs-thesien
<b>Zerebelläre vs. sensible Zeichen bei Patienten mit singulären Deletionen der mtDNA</b>							
<u>intakt:</u> s1-s18	<u>intakt:</u> s1-s18	<u>nein:</u> s1-s18	<u>sicher:</u> s2-s3 s5-s17	<u>nein:</u> s1 s3-s9 s11-s15 s18	<u>intakt:</u> s1 s3-s17	<u>intakt:</u> s3-s6 s8-s18	<u>keine:</u> s1 s3-s8 s11-s15 s17-s18
<u>gestört:</u> keiner	<u>gestört:</u> keiner	<u>ja:</u> keiner	<u>unsicher:</u> s1 s4 s18	<u>ja:</u> s2 s10 s16	<u>gestört:</u> s2 s18	<u>fehlt:</u> s1-s2 s7	<u>ja:</u> s2 s9- s10 s16
<b>Zerebelläre vs. sensible Zeichen bei Patienten mit multiplen Deletionen der mtDNA</b>							
<u>intakt:</u> m1- m15	<u>intakt:</u> m1- m15	<u>nein:</u> m1-m15	<u>sicher:</u> m1 m4 m6-m10 m12 m13 m15	<u>nein:</u> m9	<u>intakt:</u> m1-m2 m4 m6 m9 m13 m15	<u>intakt:</u> m4 m9 m10 m13 m15	<u>keine:</u> m1-m2 m6-m7 m9 m11 m13 m15
<u>gestört:</u> keiner	<u>gestört:</u> keiner	<u>ja:</u> keiner	<u>unsicher:</u> m2 m3 m5 m11 m14	<u>ja:</u> m1-m8 m10-m15	<u>gestört:</u> m3 m5 m7-m8 m10-m12 m14	<u>fehlt:</u> m1-m3 m5-m8 m11 m12 m14	<u>ja:</u> m3-m5 m8 m10 m12 m14

Tab.30: Neurographie: Einzeldaten von Pat. mit multiplen Deletionen

Gr./ Nr.	Seite (R/L)	Alter (in J.)	N. suralis		N. radialis		N. tibialis			N. peroneus			Tibialis-SEP	
			NLG (m/s)	Ampl. (µV)	NLG (m/s)	Ampl. (µV)	NLG (m/s)	Ampl. (mV)	DL (ms)	NLG (m/s)	Ampl. (mV)	DL (ms)	Latenz P40 (ms)	Amplitude P40 (µV)
m1	R	65	43,0	6,9	53,0	7,7	40,0	6,8	3,6	38,0	3,2	4,6	49,4	0,5
	L		43,0	7,5	51,0	10,5	42,0	6,0	3,6	41,0	11,0	4,0	51,4	0,7
m2	R	70	37,8	5,1	57,0	7,7	49,1	16,7	3,4	45,5	3,1	4,7	48,2	1,1
	L		39,7	12,8	44,4	8,9	39,6	15,6	2,7	50,0	1,8	4,1	49,0	0,7
m3	R	68	29,8	5,7	43,1	2,2	45,4	7,4	3,1	46,9	6,3	3,1		0,0
	L			0,0	50,5	2,9	42,7	12,4	3,4	51,5	1,8	3,5		0,0
m4	R	62	37,5	2,2	63,0	18,9	50,5	16,0	4,3	43,8	2,6	3,5	46,0	1,5
	L		44,6	9,4	53,8	16,6	39,6	15,1	3,7	43,4	5,1	2,9	47,2	2,1
m5	R	49		0,0		0,0	44,9	1,5	4,3	40,7	0,9	4,7		0,0
	L			0,0		0,0	46,6	4,6	4,2	41,3	2,7	3,7		0,0
m6	R	61		0,0	58,5	2,4	43,4	12,6	3,3	42,9	0,8	4,3		0,0
	L			0,0	67,1	2,0	37,5	6,5	3,3	38,4	0,4	5,1		0,0
m7	R	54		0,0	53,6	4,2	43,0	12,6	3,6	40,0	3,8	3,6	50,0	0,6
	L			0,0	54,6	10,6	43,0	12,9	3,4	41,0	6,3	4,0	43,8	0,5
m8	R	47	36,0	2,0	57,3	11,4	57,3	16,6	3,0	51,5	11,7	3,3	46,2	0,6
	L			0,0	61,9	8,4	53,8	15,4	2,9	50,0	7,4	4,5	45,0	0,5
m9	R	26	45,3	8,3	53,9	8,0	50,6	23,2	3,2	51,5	10,6	3,8	42,2	0,2
	L		48,7	5,9	51,7	15,7	53,2	14,1	3,7	54,1	6,7	3,5	44,6	1,5
m10	R	57		0,0	52,5	8,3	52,8	23,9	3,5	52,9	5,5	4,2	52,4	0,6
	L			0,0	54,2	12,7	50,6	30,8	3,6	48,1	7,2	3,5	40,0	0,3
m11	R	41		0,0		0,0	43,6	0,4	7,4	35,5	1,9	5,1		0,0
	L			0,0		0,0	38,9	1,8	4,4	33,3	1,3	4,6		0,0
m12	R	63		0,0	42,6	3,3	54,5	22,1	4,6	48,0	2,3	4,3		0,0
	L			0,0	38,8	4,5	48,3	18,0	4,2	45,5	10,8	4,6		0,0
m13	R	60	51,2	15,6	n.u.	n.u.	45,6	25,9	3,0	49,5	7,1	2,9	43,0	3,3
	L			49,5	10,6	62,5	7,9	43,3	29,6	3,3	47,4	7,7	3,1	44,8
m14	R	56		0,0		0,0		0,0			0,0			0,0
	L			0,0		0,0		0,0			0,0			0,0
m15	R	74	37,7	15,5	56,6	14,1	48,2	5,2	3,5	46,5	3,2	4,0		0,0
	L			0,0	55,0	12,3	43,0	5,2	3,7	33,5	4,3	4,6	44,8	0,8

Tab.31: Neurographie: Einzeldaten von Pat. mit singulären Deletionen

Gr./ Nr.	Seite (R/L)	Alter (in J.)	N. suralis		N. radialis		N. tibialis			N. peroneus			Tibialis-SEP	
			NLG (m/s)	Ampl. (µV)	NLG (m/s)	Ampl. (µV)	NLG (m/s)	Ampl. (mV)	DL (ms)	NLG (m/s)	Ampl. (mV)	DL (ms)	Latenz P40 (ms)	Amplitude P40 (µV)
s1	R	55	45,2	8,6	53,9	15,9	51,1	22,7	3,2	48,6	8,9	3,2	41,8	1,3
	L		40,9	13,8	58,4	12,1	50,6	25,0	3,3	50,0	11,4	3,1	46,8	1,0
s2	R	73		0,0	57,9	7,4	43,5	5,5	4,2	44,7	2,9	4,6	53,0	0,5
	L			0,0	54,9	11,7	48,6	6,0	5,5	45,7	2,3	4,0	47,0	2,5
s3	R	59	n.u.	n.u.	73,8	11,7	54,8	25,6	3,2	52,4	6,7	5,0	36,4	1,0
	L		54,9	20,2	64,7	11,1	41,1	25,2	3,4	48,5	5,8	4,2	36,2	0,9
s4	R	16	n.u.	n.u.	57,1	20,2	50,0	26,3	2,6	50,8	3,0	4,5	41,6	0,7
	L		47,5	17,0	58,3	20,7	49,3	30,0	3,0	54,5	4,6	4,3	43,0	0,9
s5	R	55	49,4	50,9	44,6	15,7	40,9	31,0	4,4	38,8	3,2	5,6	40,8	0,9
	L		43,0	10,3	53,0	15,2	43,9	32,9	4,2	45,2	6,3	5,3	39,4	0,6
s6	R	63	48,4	16,1	69,6	6,2	46,1	22,1	3,5	53,5	9,8	3,7	40,4	0,9
	L		54,0	14,5	68,8	8,0	44,8	11,1	2,5	48,7	8,3	3,4	38,8	1,6
s7	R	54	63,3	12,1	53,6	13,0	45,8	20,0	3,4	48,1	5,1	4,8	48,8	2,0
	L		41,7	9,7	57,9	16,0	45,5	17,5	3,5	43,8	6,6	3,7	48,0	2,0
s8	R	51	48,9	16,8	65,2	13,3	43,9	10,2	3,1	46,3	2,3	5,1	49,2	2,0
	L		55,0	24,0	67,4	11,0	42,4	9,8	3,2	43,3	4,3	5,2	49,6	1,3
s9	R	39	47,0	16,7	54,1	29,1	53,4	16,6	3,5	48,8	7,6	3,6	41,8	2,0
	L		42,3	12,0	57,3	23,6	47,7	8,8	4,3	48,6	5,5	4,0	41,4	2,2
s10	R	56		0,0	62,5	21,8	55,4	14,2	3,4	40,4	3,4	3,7	48,0	0,2
	L			0,0	67,9	24,5	43,0	18,3	3,5	42,9	2,8	4,4	43,8	0,7
s11	R	33	50,7	12,0	57,4	32,1	53,1	32,6	3,0	48,4	10,2	3,4	43,8	1,1
	L		45,0	25,0	62,5	35,3	51,9	35,7	3,1	52,3	7,1	3,9	42,0	0,8
s12	R	49	53,4	15,3	58,1	8,6	44,7	12,6	4,1	42,7	5,1	2,7	42,8	0,6
	L		48,1	7,5	60,8	11,4	45,1	12,5	2,7	49,3	3,0	3,3	43,2	1,1
s13	R	40	44,9	25,9	61,0	16,2	55,4	28,4	3,1	50,8	12,3	3,5	40,2	0,6
	L		42,4	22,2	61,8	15,2	53,1	32,1	3,0	51,4	10,5	3,1	40,0	1,2
s14	R	39	52,2	8,9	55,3	11,5	42,7	20,4	3,5	45,5	11,4	3,3	46,6	0,3
	L		52,2	3,8	58,3	15,1	48,1	16,3	4,5	48,6	18,1	3,1	46,8	0,6
s15	R	49	56,7	18,5	58,7	9,2	51,4	21,2	3,7	48,5	12,0	3,3	38,8	1,3
	L		44,4	12,0	56,6	10,8	48,6	21,5	3,1	47,4	11,1	4,0	40,6	1,4
s16	R	66	50,5	11,1	63,7	29,9	58,8	16,6	3,8	50,8	8,8	3,7	41,2	0,8
	L		45,9	17,7	58,5	45,1	43,0	18,9	3,5	49,4	12,3	4,1	42,8	0,7
s17	R	40	n.u.	n.u.	55,6	21,0	48,2	21,2	3,0	55,4	7,1	5,9	43,2	1,9
	L		43,8	11,9	51,7	22,8	48,8	30,0	3,8	46,5	7,9	3,5	43,4	2,8
s18	R	46	49,0	24,5	62,0	52,8	54,0	22,5	3,0	50,0	3,5	3,8	40,0	n.u.
	L		50,0	22,1	60,0	33,9	52,0	27,5	3,0	49,0	6,0	3,2	40,0	n.u.

Tab.32: Laborwerte: Einzeldaten von Pat. mit multiplen Deletionen (SI-Einheiten)

Gr./Nr.	Alter (in J.)	Diabetes mellitus (ja/nein)	CK <2,41 (µmol/lxs)	HbA1c <6,5 (rel%)	Ruhe-Laktat <2,2 (mmol/l)	ASAT <0,52 (µmol/lxs)	ALAT <0,56 (µmol/lxs)	gGT <0,63 (µmol/lxs)	Vit B12 133-675 (pmol/l)	Folsäure >6,80 (nmol/l)	Kreatinin <88 (µmol/lxs)	Harnstoff <8,0 (mmol/l)
m1	65	nein	2,50	5,8	1,1	0,31	0,48	0,56	462	38,60	80	5,3
m2	70	nein	2,51	6,0	1,8	0,40	0,47	0,15	373	45,30	82	6,1
m3	68	nein	2,58	5,8	1,3	0,44	0,36	0,08	193	10,17	75	3,6
m4	62	ja	1,67	6,8	1,3	0,60	0,66	1,60	n.u.	n.u.	78	n.u.
m5	49	nein	2,29	5,7	1,5	0,47	0,71	0,47	291	23,20	73	4,2
m6	61	nein	6,92	6,0	1,8	0,68	0,49	0,17	191	9,09	65	5,5
m7	54	nein	4,38	5,6	2,3	0,65	0,49	n.u.	181	6,80	57	2,8
m8	47	nein	19,33	5,5	1,3	0,87	0,60	0,08	149	8,81	56	2,7
m9	26	nein	1,70	5,3	2,1	0,64	0,70	0,31	207	10,60	68	2,8
m10	57	ja	7,38	5,5	2,6	0,85	0,74	0,95	118	27,20	112	4,7
m11	41	nein	6,90	5,0	1,4	0,58	0,65	0,56	151	15,50	89	4,7
m12	63	nein	2,26	5,5	1,9	0,43	0,32	0,11	127	22,40	72	4,5
m13	60	nein	1,12	5,1	3,5	0,06	0,25	0,52	177	13,85	54	4,5
m14	56	ja	18,70	6,2	3,2	0,78	0,78	0,62	221	33,30	67	5,0
m15	74	nein	1,95	6,0	1,2	0,54	0,45	0,29	166	15,08	94	4,7

Tab.33: Laborwerte: Einzeldaten von Pat. mit singulären Deletionen (SI-Einheiten)

Gr./Nr.	Alter (in J.)	Diabetes mellitus (ja/nein)	CK <2,41 (µmol/lxs)	HbA1c <6,5 (rel%)	Ruhe-Laktat <2,2 (mmol/l)	ASAT <0,52 (µmol/lxs)	ALAT <0,56 (µmol/lxs)	gGT <0,63 (µmol/lxs)	Vit B12 133-675 (pmol/l)	Folsäure >6,80 (nmol/l)	Kreatinin <88 (µmol/lxs)	Harnstoff <8,0 (mmol/l)
s1	55	nein	3,81	5,8	2,3	0,53	0,64	0,63	n.u.	n.u.	78	2,5
s2	73	ja	3,24	6,6	1,0	0,25	0,26	0,42	124	24,95	61	7,1
s3	59	nein	5,14	5,6	2,2	0,33	0,33	0,23	202	15,47	62	3,3
s4	16	ja	1,60	6,4	2,6	0,23	0,36	0,34	251	5,20	56	4,8
s5	55	nein	5,74	5,8	1,6	0,39	0,39	0,14	n.u.	n.u.	72	5,3
s6	63	nein	1,90	6,2	1,2	0,40	0,51	0,18	148	24,00	78	5,9
s7	54	nein	3,48	5,4	1,7	0,47	0,45	0,72	213	8,17	76	5,8
s8	51	nein	4,13	6,1	1,2	0,53	0,41	0,11	153	8,58	62	3,0
s9	39	nein	1,27	5,4	1,4	0,29	0,28	0,08	212	7,45	54	3,5
s10	56	nein	1,40	5,4	1,7	0,37	0,35	0,87	126	4,42	61	5,6
s11	33	nein	2,23	5,6	2,5	0,38	0,18	0,08	141	6,43	39	1,7
s12	49	nein	8,58	6,6	3,7	0,64	0,63	2,05	101	16,21	36	2,2
s13	40	nein	1,35	5,6	1,2	0,28	0,34	0,08	166	6,12	74	3,2
s14	39	nein	1,68	5,2	1,8	0,35	0,31	0,12	128	6,32	73	2,6
s15	49	nein	1,78	5,4	2,2	0,17	0,41	0,25	212	22,05	62	4,5
s16	66	ja	2,95	7,0	4,9	0,80	0,33	0,37	265	13,91	86	5,1
s17	40	nein	2,51	5,6	3,5	0,45	0,50	0,13	284	9,70	44	3,4
s18	46	nein	11,69	n.u.	2,9	0,66	0,32	0,28	447	45,30	n.u.	n.u.

Tab.34: Befund der Suralis-Nervenbiopsie von Patient m5

<p>Befundung durch die Pathologie des Universitätsklinikums Halle:</p> <p>Hochgradiger Verlust myelinisierter axonaler Strukturen, kein Entzündungsprozess oder vaskulitischer Prozess. Kein Amyloidnachweis, immunohistochemisch kein Hinweis auf Expression von Leichtketten. Ultrastrukturell Bügnersche Leitbündel, keine zwiebelschalenartigen Schwanzzellproliferationen. Keine Remyelinisierung, z.T. axonaler Kollaps. Kein Nachweis von Myelinophagozyten.</p> <p>Beurteilung: Endstadienneuropathie mit weitgehendem Verlust der kleinen und grossen myelinisierten Axone. Primär axonales Muster.</p>
--

Tab.35: Ergebnis der EMG-Untersuchung und der Muskelbiopsie von Pat. mit multiplen Deletionen

Gr./Nr.	Alter (in J.)	EMG-Befund neurogen / myogen / normal	Muskelbiopsie: myohistologischer Untersuchungsbefund neurogen / myogen / normal
m1	65	normal	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit mehreren RRF
m2	70	normal	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit mehreren RRF
m3	68	neurogen	kein eindeutiger Hinweis auf ein primär myopathisch, neurogener oder entzündlicher Prozess, eine RRF nachweisbar
m4	62	neurogen	geringgradig ausgeprägtes myopathisch Gewebssyndrom mit zahlreichen COX-neg. Fasern und RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich
m5	49	neurogen	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit mehreren COX-neg.Fasern und RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich
m6	61	normal	mäßiggradig ausgeprägtes myopathisch Gewebssyndrom mit mehreren RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich
m7	54	normal	myopathisches Gewebssyndrom mit RRF
m8	47	normal	auswärtig histologisch untersucht
m9	26	normal	mäßiggradig ausgeprägtes myopathisch Gewebssyndrom mit zahlreichen COX-neg. Fasern und RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich
m10	57	myogen	mäßiggradig ausgeprägtes myopathisch Gewebssyndrom mit COX-neg. Fasern und RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich
m11	41	neurogen	auswärtig histologisch untersucht
m12	63	normal	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit zahlreichen COX-neg. Fasern und RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich
m13	60	normal	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit einigen COX-neg. Fasern und einer RRF; nicht neurogen oder entzündlich
m14	56	neurogen	gering bis mäßig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit zusätzlichen neurogenen Veränderungen
m15	74	normal	gering ausgeprägtes neurogenes Gewebssyndrom, Verdacht auf Mitochondriopathie

Tab.36: Ergebnis der EMG-Untersuchung und der Muskelbiopsie von Pat. mit singulären Deletionen

Gr./Nr.	Alter (in J.)	EMG-Befund neurogen / myogen / normal	Muskelbiopsie: myohistologischer Untersuchungsbefund neurogen / myogen / normal
s1	55	normal	mäßiggradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit COX-neg. Fasern und RRF; rimär nicht neurogen oder entzündlich
s2	73	normal	mäßiggradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit RRF; p rimär nicht neurogen oder entzündlich
s3	59	normal	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit einzelnen COX-neg. Fasern und RRF; primär nicht neurogen o. entzündlich
s4	16	normal	auswärtig histologisch untersucht
s5	55	n.u.	mittelschweres myopathisches Gewebssyndrom mit einer hohen Anzahl COX-neg. Fasern
s6	63	normal	myopathisches Gewebssyndrom mit RRF
s7	54	normal	mäßiggradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich
s8	51	n.u.	leichtgradig myopathisches Gewebssyndrom mit COX-neg. Fasern und RRF
s9	39	normal	myopathisches Gewebssyndrom mit mehreren RRF
s10	56	normal	mäßiggradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit zahlreichen RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich
s11	33	myogen	auswärtig histologisch untersucht
s12	49	myogen	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit einzelnen COX-neg. Fasern und RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich
s13	40	normal	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit zahlreichen COX-neg. Fasern und mehreren RRF; primär nicht neurogen o. entzündlich
s14	39	normal	auswärtig histologisch untersucht
s15	49	normal	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit zahlreichen COX-neg. Fasern und RRF
s16	66	neurogen	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom
s17	40	normal	auswärtig histologisch untersucht
s18	46	n.u.	geringgradig ausgeprägtes myopathisches Gewebssyndrom mit Nachweis COX-neg. Fasern und RRF; primär nicht neurogen oder entzündlich

## Thesen

1. Molekulargenetische Untersuchungen geben durch immer sensitivere Nachweismethoden zunehmend mehr Aufschluss über den Genotyp verschiedener Mitochondriopathien.
2. Eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei Mitochondriopathien ist bislang nicht möglich, da viele Syndrome überlappende klinische Merkmale aufweisen und einzelne Syndrome wiederum auf verschiedenen Mutationen beruhen.
3. CPEO-Patienten mit singulären und multiplen Deletionen der mtDNA unterscheiden sich nicht nur im Genotyp sondern auch im Phänotyp voneinander.
4. Das Manifestationsalter bei Beginn von Ptosis/Doppelbildern ist bei singulären Deletionen signifikant niedriger (27 Jahre) im Vergleich zu multiplen Deletionen (42 Jahre).
5. CPEO-Patienten mit multiplen Deletionen neigen im Vergleich zu Patienten mit singulären Deletionen zur Entwicklung einer distal symmetrisch betonten, axonal sensomotorischen Polyneuropathie mit sensiblem Schwerpunkt.
6. Bei Patienten mit CPEO und PNP als Plus-Symptom ist in erster Linie an einen Defekt der intergenomischen Kommunikation zu denken.
7. Der geringe Altersunterschied zwischen Patienten mit singulären und multiplen Deletionen (49,0 Jahre vs. 56,9 Jahre) erklärt die deutlichen Unterschiede der elektrophysiologischen und klinischen Ergebnisse nicht.
8. Der „Modified Total Neuropathy Score (mTNS)“ in Kombination mit den aufgestellten diagnostischen Kriterien zur Bewertung einer Polyneuropathie ergänzen einander sinnvoll.
9. Benutzt man den mTNS bei CPEO-Patienten alleine, so spricht ein Ergebnis von  $\geq 10/32$  Punkten für das Vorhandensein einer Polyneuropathie.
10. Die Multisystemerkrankung bei CPEO-Patienten scheint sich in beiden Gruppen auch an den Hintersträngen zu manifestieren. Pathologische Studien die dies validieren stehen aus.
11. Ob die Genese der PNP eine distale Axonopathie oder eine Neuronopathie ist, muss in weiteren pathologischen Studien untersucht werden.
12. Es scheint sinnvoll die Obduktionsbefunde der Hinterstränge von Pat. m3, m5, m11 und m14 zu vergleichen. Diese vier Patienten haben Gemeinsamkeiten; sie zeigen eine distal symmetrisch betonte, axonal sensomotorische

Polyneuropathie, im EMG des M. tibialis ant. ein gelichtetes Interferenzmuster bei neurogenem Befund und Zeichen einer sensiblen Ataxie.

13. Eine Polyneuropathie mit sensibler Ataxie scheint eher für multiple Deletionen der mtDNA typisch zu sein als für singuläre Deletionen der mtDNA.
14. Multiple Deletionen, die nicht in Zusammenhang mit dem SANDO-Komplex auftreten, können auch eigenständig zu einer Polyneuropathie führen.
15. Die molekulargenetische Diagnostik mittels Southern Blot Analyse und sensitiver Long Range PCR Analyse kann in der Diagnostik nicht durch eine klinische Untersuchung ersetzt werden.
16. Bisher ist nur bei einem Teil der CPEO-Patienten mit multiplen mtDNA-Deletionen ein Defekt in den bekannten nukleären Genen zu identifizieren. Weitere noch unbekannte nukleäre Gendefekte sind zu vermuten.
17. Eine prognostische Abschätzung hinsichtlich der Multisystembeteiligung bei CPEO-Patienten ist bislang nicht möglich. Um genauere Aussagen diesbezüglich machen zu können, sind Längsschnittstudien an einem grösseren Patientenkollektiv notwendig.
18. Ob bestimmte nukleäre Gendefekte mit einem typischen klinischen Befund assoziiert sind und ob sich verschiedene nukleäre Gendefekte im Schweregrad der klinischen Ausprägung unterscheiden, bleibt offen.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name, Vorname: Clajus, Anna-Sophia Mechthild Carolina  
Geburtsdatum: 20.03.1983  
Geburtsort: Münster  
Eltern: Dr. med. Peter Clajus, Mechthild Clajus, geb. Kribber

### Schulische Ausbildung

06/2002 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)  
08/1995 - 06/2002 Schiller-Gymnasium Hameln  
08/1993 - 07/1995 Orientierungsstufe West (Hameln)  
08/1989 - 07/1993 Grundschule Klein Berkel (Hameln)

### Studium der Humanmedizin

10/2002 - 06/2009 Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg  
06/2009 Ärztliche Approbation  
09/2004 Ärztliche Vorprüfung

### Praktisches Jahr

09/2008 – 01/2009 Chirurgie: Diakoniewerk Halle, Deutschland  
Prof. Dr. med. U. Rose  
06/2008 – 09/2008 Innere Medizin: Kantonsspital Winterthur, Schweiz  
Prof. Dr. med. P. Ballmer  
02/2008 – 06/2008 Neurologie: Universitätsklinikum Kröllwitz, Deutschland  
Prof. Dr. med. S. Zierz

### Berufstätigkeit

seit 09/2009 Assistenzärztin Innere Medizin, Vinzenzkrankenhaus Hannover

---

Ort, Datum

Unterschrift: Carolina Clajus

## **Selbständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

---

Ort, Datum

Unterschrift: Carolina Clajus

## **Erklärung der Promotionsversuche**

Hiermit erkläre ich, Anna-Sophia Mechthild Carolina Clajus, dass ich keinerlei frühere Promotionsversuche unternommen habe und dass an keiner anderen Fakultät oder Universität ein Promotionsverfahren anhängig ist.

---

Ort, Datum

Unterschrift: Carolina Clajus

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. S. Zierz danke ich für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Dissertation und die damit verbundene Bereitstellung von Patientendaten und Materialien.

Herrn PD Dr. med. M. Deschauer gebührt mein besonderes Dankeschön für die Überlassung des Themas der Dissertation, das Anvertrauen der Patienten sowie für die durchgehend zuverlässige, engagierte, sehr gute Betreuung. Vielen Dank für Ihre Unterstützung.

Herrn PD Dr. med. M.E. Kornhuber danke ich für die Hilfsbereitschaft zur Diskussion vieler Fragen sowie für die Geduld bei der Auswertung elektrophysiologischer Daten.

Für die ständige Unterstützung, den Zuspruch sowie das Willkommen sein in der elektrophysiologischen Ambulanz danke ich besonders Frau Winzig, Frau Schmidt, Frau Berg und Frau Tannert. Das Zusammenarbeiten mit Euch hat Spass gemacht.

Ich danke meinem Onkel, Herrn Prof. Dr. med. E. Buddecke für die anregenden Gespräche.

Bei meinen Eltern, Schwestern und meinem Freund möchte ich mich von Herzen für die Geduld, Unterstützung, das Interesse und den Zuspruch bedanken.