

Mitokondriesygdomme

Klinik, udredning og genetik

OVERSIGTSARTIKEL

Elsebet Østergaard, cand.scient. Flemming Wibrand,
lic.pharm. Nina Horn & Karen Brøndum-Nielsen

Resumé

Artiklens formål er at give et overblik over gruppen af mitokondriesygdomme. Mitokondrierne er ansvarlige for energiproduktionen i cellerne. Betegnelsen mitokondriesygdomme dækker sædvanligvis sygdomme, som skyldes fejl i respirationskæden. Mitokondriesygdomme kan skyldes mutationer i mitokondriets eget DNA eller i kerne-DNA. Et karakteristisk træk ved mitokondriesygdomme er, at næsten alle organsystemer kan rammes, og at en defekt udtrykkes forskelligt i forskellige væv. Højt differentieret energikrævende væv er ofte sæde for mitokondriesygdomme. Det gælder fx neuroner, skeletmuskelvæv, hjertemuskelvæv og endokrine organer. Mitokondriesygdomme er vanskelige at diagnosticere. Den laboratoriemæssige udredning omfatter blandt andet metabolisk screening, enzymundersøgelser, mikroskopi af muskelvæv og mutationsundersøgelser. I artiklen har vi fokuseret på børn, idet denne gruppe er specielt vanskelig at udrede og diagnosticere.

Mitokondriet blev opdaget for over hundrede år siden. Ordet mitokondrion stammer fra græsk mitos (tråd) og kondros (korn) og hentyder til mitokondriets udseende under spermatogenesis. Mitokondrierne er cellelegemer i cytoplasmaet, som er ansvarlige for størstedelen af cellernes

energiproduktion. Den svenske læge *Rolf Luft* beskrev i 1962 som den første mitokondriesygdom hos en kvinde (1). Siden har et fortsat stigende antal sygdomme kunnet tilskrives dysfunktion af mitokondrierne, herunder forandring i mitokondriets eget DNA (mtDNA). Velkendte sygdomme som Friedreichs ataksi og Wilsons sygdom har vist sig at tilhøre gruppen af sygdomme, som skyldes forandringer i mitokondriernes struktur og funktion (2, 3).

Mitokondriesygdomme blev tidligere anset for at være sjældne, men inden for de seneste år er det blevet klart, at det formentlig er nogle af de hyppigste metaboliske sygdomme (4). Man regner med, at visse former for mitokondriesygdomme er årsag til omtrent 1,5% af tilfældene af diabetes mellitus og mindst 1% af apopleksitilfældene hos unge (5, 6).

Patienter med mitokondriesygdomme har et vidt spektrum af symptomer, og læger i de fleste specialer vil derfor kunne møde patienter med disse sygdomme. Mitokondriesygdomme er alvorlige sygdomme, som er svære at diagnosticere, og de er vigtige differentialdiagnoser til andre multisystemsygdomme og neuromuskulære sygdomme.

Artiklens formål er at give et overblik over gruppen af mitokondriesygdomme. Der er fokuseret på børn, idet denne gruppe er specielt vanskelig at udrede og diagnosticere.

Mitokondrierne og energistofskiftet

Mitokondrierne er via respirationskæden ansvarlige for cellernes energiproduktion. **Fig. 1** viser principperne i energiforbrænding. Mitokondrierne indeholder mange enzymsy-

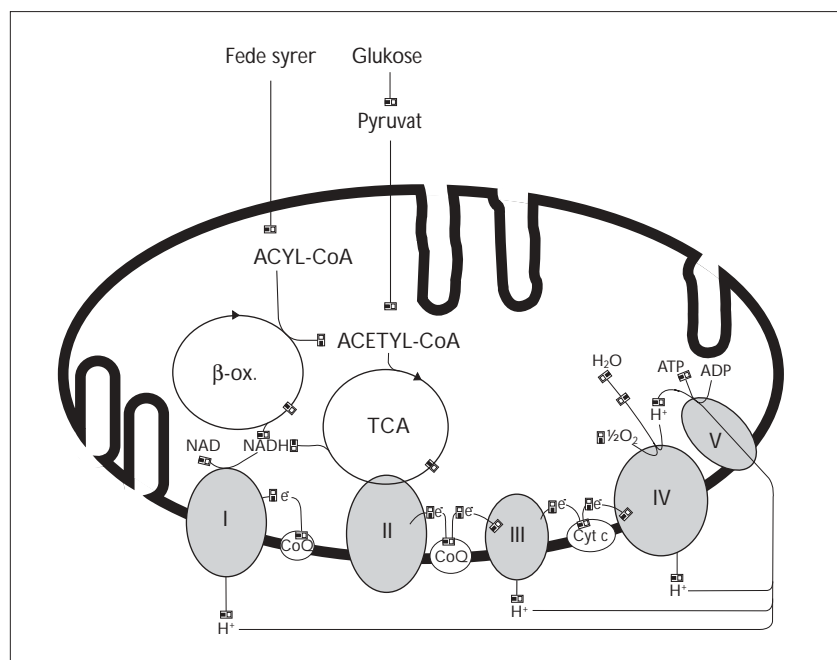


Fig. 1. Mitokondriets energiomsætning. Efter (7). β -ox. = β -oxidation; TCA = Krebs' cyklus; I-V = kompleks I-V; CoQ = koenzym Q10; Cyt c = cytokrom c.

Mitokondriegenomet

- Eneste DNA uden for cellekernen.
- Cirkulært molekyle af dobbeltstret DNA.
- Består af 16.569 basepar.
- Findes i mange kopier i hver celle.
- Koder for to ribosomal RNA (rRNA), 22 transfer DNA (tRNA) og 13 polypeptider i respirationskæden.
- Udgør under 1% af den totale mængde DNA.

stemer, såsom pyruvatdehydrogenase-komplekset (PDH), karnitincyklus, beta-oxidationssystemet og Krebs' cyklus, som er koblet til respirationskæden. Betegnelsen mitokondriesygdomme dækker sædvanligvis sygdomme, som skyldes fejl i respirationskæden.

Respirationskæden

Respirationskæden findes i den indre mitokondriemembran og producerer energi i form af ATP via kompleks V (ATP-syntasen) (Fig. 1). Denne proces kaldes oxidativ fosforylering.

Respirationskæden består af 83-84 proteiner, hvoraf 13 er kodet af mtDNA og resten, dvs. ca. 70 af nukleært/kerne-DNA (nDNA). Proteinerne er samlet i fem enzymkomplekser (I-V). Efter syntetisering i cytoplasmaets Golgiapparat transporteres de nukleært kodede proteiner over mitokondriemembranen, hvor de samles med mtDNA-kodede proteiner, som bliver syntetiseret i mitokondrierne.

Klinik ved mitokondriesygdomme

Et karakteristisk træk ved mitokondriesygdomme er, at næsten alle organsystemer kan rammes. Vævene er i forskellig grad afhængige af oxidativ metabolisme, hvilket medfører, at nogle organer hyppigere end andre viser tegn på mitokondriesygdom. Højt differentieret energikrævende væv er ofte sæde for mitokondriesygdomme. Det gælder fx neuroner, skeletmuskulærvæv, hjertemuskulærvæv og endokrine organer.

I Fig. 2 ses en række af de symptomer, som kan ses ved mitokondriesygdomme. Der vil ofte være neurologiske symptomer, men sygdommene kan også som eneste manifestation have ikkeneurologiske symptomer, fx kardiomyopati (8). Mitokondriesygdomme kan debutere fra neonatalperioden til sen voksenalder.

Mitokondriesygdomme hos voksne

Hos voksne kan der ses en række veldefinerede og let genkendelige syndromer, som for de flestes vedkommende skyldes mutationer i mtDNA. Gruppen omfatter bl.a. *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes* (MELAS), *myoclonic epilepsy with ragged red fibres* (MERRF), *Leber hereditary optic neuropathy* (LHON), *chronic progressive external ophthalmoplegia* (CPEO), kronisk progredierende ekstern oftalmoplegi, retinitis pigmentosa, ataksi, demens, kardiomyopati og mitokondriel myopati (Kearns-Sayres syndrom), *neurogenic weakness ataxia with*

retinitis pigmentosa (NARP) og mitokondriel neuro-myo-gastrointestinal encefalopati (MNGIE).

Hos andre er der ikke tale om et veldefineret syndrom, men sammensætningen af symptomer og fund peger tydeligt i retning af en mitokondriesygdom. Det gælder fx døvhed kombineret med diabetes, lav højde kombineret med døvhed eller migræne kombineret med diabetes. Mitokondriesygdomme kan også manifestere sig, uden at det kliniske billede umiddelbart giver mistanke om mitokondriesygdom. Et eksempel er monosymptomatisk døvhed ved A1555G-mutationen i mtDNA.

Mitokondriesygdomme hos børn

De symptombilleder, som er beskrevet hos voksne, kan også ses hos børn, mens andre manifestationer er mere specifikke for børn. Børn får ofte symptomer på mitokondriesygdom tidligt. Debutalder var første leveår hos henholdsvis 59% og 66% i to forskellige undersøgelser (9, 10). De hyppigste symptomer hos børn er uspecifik encefalopati og/eller myopati. Andre symptomer og fund er andre neurologiske manifestationer, laktacidose, kardiomyopati, leversvigt eller nyresvigt. Børnene er ofte initialt hypotone, men kan senere udvikle spasticitet. Symptomerne kan debutere eller forværres under febrile episoder.

Den hyppigste fænotype er Leighs sygdom. Debutalder er som regel før toårsalderen. Symptomerne omfatter psykomotorisk retardering, abnormt respirationsmønster, ny-

Centralnervesystemet

Psykomotorisk retardering, ataksi, chorea, dystoni, hemiplegi, nystagmus, myoklon epilepsi, kramper, mikrocefali, makrocefali, spasticitet, migræne og arbejdsintolerans

Perifere nervesystem

Perifer neuropati

Muskler

Rabdomyolyse, udtrætning, muskelsvaghed, hypotoni og hypertoni

Øjne

Oftalmoplegi, ptose, retinitis pigmentosa og optikusatrofi

Ører

Sensorineural døvhed og høretab

Hjerte

Kardiomyopati og overledningsforstyrrelser

Endokrinologisk

Diabetes, eksokrin dysfunktion af pancreas, binyreinsufficiens og hypoglykæmi

Nyrer

Fanconis syndrom og aminoaciduri

Lever

Leversvigt

Gastrointestinalt

Dysfagi, opkastninger og diaré

Hæmatologisk

Sideroblastær anæmi

Systemisk

Lav højde og træthed

Fig. 2. Symptomer og fund ved mitokondriesygdomme.

stagnus, optikusatrofi, ataksi og dystoni. Børnene dør efter gennemsnitligt fem års sygdomsforløb.

Prævalens

I en australsk undersøgelse er fødselsprævalensen af mitokondriesygdom anslået til 10 per 100.000 for mitokondriesygdom, som manifesterer sig i barnealderen (11). Da mange mitokondriesygdomme først debuterer i voksenalderen er hyppigheden formentlig betydeligt højere. I en engelsk undersøgelse er minimumsprævalensen af mitokondriesygdom hos voksne anslået til 6,57 per 100.000 (12).

Genetik

mtDNA

Personer med mtDNA-sygdom har ofte en blanding af normalt og muteret mtDNA, et fænomen som kaldes heteroplasm. Mængden af muteret mtDNA er forskellig i forskellige væv og skal overskride en vis grænse, for at cellen udtrykker en defekt i respirationskæden. Dette er medvirkende til vævsspecificiteten ved mitokondriesygdomme.

MtDNA-sygdomme optræder enten sporadisk eller nedarves maternelt, idet mitokondrier altid arves via æggcellens cytoplasma. En kvinde med en homoplasmisk punktmutation videregiver denne til alle sine børn. Duplikationer kan nedarves fra mor til barn og er ikke i sig selv patogene, men disponerer til dannelse af deletioner. Deletioner er dog oftest sporadiske. Nukleære gener medvirker til produktion af enzymer, som bruges ved replikation, transkription, translation og reparation af mtDNA. Deletioner i mtDNA kan derfor skyldes mutationer i nukleære gener (13). Generelt medfører primære mtDNA-defekter enkeltdeletioner, mens defekter i nDNA medfører multiple deletioner af mtDNA.

nDNA

Den største del af proteinerne i respirationskæden er som nævnt kodede af nukleære gener.

I respirationskæden har man hidtil fundet mutationer i nukleære gener, som koder for strukturelle proteiner i kompleks I og II. Derudover er der fundet mutationer i SURF1, SCO1, SCO2 og COX10, som har betydning for samlingen af kompleks IV (14).

Ud over disse gener findes et ukendt antal nukleært kodede gener, sandsynligvis flere hundrede, som koder for proteiner, der medvirker til blandt andet transport over mitokondriemembranen.

Sygdomme, som skyldes mutationer i nDNA, nedarves X-bundet recessivt, autosomt recessivt eller autosomt dominant. Mitokondriesygdomme, som skyldes recessive mutationer i nDNA, må formodes at optræde hyppigere hos børn af konsangvine forældre. En undersøgelse af 157 børn med mitokondriesygdom viste en hyppighed af konsangvinitet hos forældre til børn med kompleks IV-defekt enten alene eller kombineret med kompleks I-defekt på 20-30% (15). I familier med isoleret kompleks I-, II- eller III-defekt var hyppigheden 10-17%.

Genotype-fænotype-sammenhæng

Mitokondriesygdomme er karakteriseret ved genetisk og

Mutationer i mtDNA

Rearrangementer (deletioner og duplikationer)
Kearns-Sayres syndrom
Diabetes og døvhed
Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO)

Mutationer i proteinkodende gener
Leber hereditary optic neuropathy (LHON)
Neurogenic ataxia with retinitis pigmentosa (NARP)
Leighs sygdom

Mutationer i tRNA-gener
Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)
Myoclonic epilepsy with ragged red fibres (MERRF)
Kardiomyopati
Myopati
Diabetes og døvhed

Mutationer i rRNA-gener
Aminoglykosidinduceret døvhed

Mutationer i nDNA

Mutationer i gener kodende for proteiner i respirationskæden
Leighs sygdom
Optikusatrofi og ataksi

Mutationer i gener kodende for mitokondrieproteiner, som ikke er en del af respirationskæden
Friedreichs ataksi
Leighs sygdom
Wilson's sygdom
Mohr-Tranebjærg syndrom
Hereditær spastisk paraplegi

Mutationer i nDNA som medfører deletioner af mtDNA

Chronic progressive external ophthalmoplegia (CPEO)
Mitokondriel neuro-gastro-intestinal encefalomyopati (MNGIE)

Fig. 3. Eksempler på mitokondriesygdomme ved mutationer i forskellige gener.

fænotypisk heterogenitet. Mutationer i et gen kan således medføre forskellige fænotyper. A3243G-mutationen i tRNA^{Leu(URR)} kan eksempelvis medføre MELAS, MERRF, ren myopati, maternelt arvet diabetes og døvhed eller kardiomyopati og høretab. En bestemt klinisk fænotype kan omvendt skyldes mutationer i flere forskellige gener (Fig. 3). Leighs sygdom kan således skyldes mutationer i enten PDH, nukleære gener i kompleks I og II, SURF1, mtDNA-kodede gener i kompleks V (ATPase6) eller tRNA^{Lys} (16).

Symptomerne hos patienter med mutationer i nukleære gener er generelt mere ensartede end hos patienter med mutationer i mtDNA – både i familier og mellem ikkebeslægtede patienter. En sammenligning af søskendepar med mutationer i henholdsvis mtDNA og nDNA viste, at børn med mutationer i nukleære gener fik symptomer tidligere (neonatalt eller tidligt i barndommen) og havde hurtig progression og alvorlige symptomer (17). Patienter med mtDNA-mutationer fik symptomer senere, og debutalderen og det kliniske billede mellem søskende var mere variabelt.

I en undersøgelse af børn og voksne med mitokondriesygdom fandt man patogene mtDNA-mutationer hos ca. en tredjedel af de voksne, men kun hos 4% af børnene (18). Forskellen skyldes formentlig, at mtDNA-mutationer reelt er

hyppigere hos voksne, mens børn oftere har mutationer i nDNA.

Undersøgelser og diagnostik ved mistanke om mitokondriesygdom

Hvornår bør man have mistanke om mitokondriesygdom? Som nævnt rejses mistanken let ved nogle af de velkendte syndromer som MELAS og LHON. Generelt bør multisystemsygdom, komplekse neurologiske symptomer eller neurologiske symptomer kombineret med symptomer fra andre organsystemer henlede tanken på en mitokondriesygdom.

Klare diagnostiske kriterier for mitokondriesygdomme er ikke fastlagt, men baserer sig som regel på kriterierne i Fig. 4 (7).

Fig. 5 viser et forslag til en udredningsstrategi ved mistanke om mitokondriesygdom.

Billeddiagnostik

CT eller MR-scanning af cerebrum viser ved Leighs sygdom

karakteristiske neuroradiologiske fund: fokale, bilaterale, symmetriske spongiforme læsioner primært i thalamus og hjernestammen (19).

Ved MELAS kan der ses infarktforandringer eller basalganglielcalcifikationer.

Andre hyppige neuroradiologiske fund ved mitokondriesygdomme er forsinket myelinisering eller områder med demyelinisering, leukodystrofi eller atrofi.

Ved MR-spektroskopi kan der blandt andet ses laktatophobning i basalganglierne.

Metabolisk screening

Laktat og laktat/pyruvatratio er ofte forhøjede i blod og spinalvæske ved mitokondriesygdom.

Undersøgelse af aminosyrer i blod og aminosyrer og organiske syrer i urin kan ved mitokondriesygdom vise normale forhold eller forhøjet udskillelse af forskellige metabolitter.

Hos voksne patienter kan funktionstest, fx aerob underarmstest og cykeltest anvendes i udredningen (20).

Major diagnostiske kriterier	Minor diagnostiske kriterier
1. Klinisk komplet respirationskæde encefalomyopati (fx MELAS, MERRF eller NARP)	1. Muskel- eller CNS-symptomer, men ikke en komplet encefalomyopati
2. >2% ragged red fibres (RRF) i en muskelbiopsi	2. Mindst et af følgende tegn på øget indhold af mitokondrier eller abnorme mitokondrier i muskelvæv: <ul style="list-style-type: none"> - 1-2% RRF ved alder 30-50 år - RRF ved alder <30 år - Udbredte elektronmikroskopiske forandringer
3. Et eller flere af følgende tegn på nedsat enzymaktivitet i respirationskæden: <ul style="list-style-type: none"> - <20% aktivitet af aldersjusteret gennemsnit af et eller flere komplekser i respirationskæden - >2% COX-negative fibre i en muskelbiopsi ved alder <50 år - >5% COX-negative fibre i en muskelbiopsi ved alder >50 år 	3. Et eller flere af følgende tegn på nedsat enzymaktivitet i respirationskæden: <ul style="list-style-type: none"> - 20-30% aktivitet af aldersjusteret gennemsnit af et eller flere komplekser i respirationskæden - Antistofbaseret påvisning af en defekt i ekspressionen af respirationskædekomplekser
4. Identifikation af en patogen nDNA- eller mtDNA-mutation	4. Identifikation af en muligvis patogen mtDNA-mutation
	5. En eller flere indikatorer for hæmning af den oxidative fosforylering: <ul style="list-style-type: none"> - Forhøjet laktat, pyruvat og/eller alanin i blod eller spinalvæske - Forhøjet protein i spinalvæske hvis der er formodning om Kearns-Sayres syndrom - Nedsat metabolisme i muskel eller hjerne ved MR-spektroskopi eller PET - Nedsat maksimal iltoptagelse

Fig. 4. Diagnostiske kriterier for mitokondriesygdomme. Efter (7).

Sikker mitokondriesygdom: to major kriterier eller et major kriterium og to minor kriterier.

Sandsynlig mitokondriesygdom: et major kriterium og et minor kriterium eller tre minor kriterier.

Mulig mitokondriesygdom: et major kriterium eller et minor kriterium og det kliniske kriterium.

Undersøgelse af muskelbiopsi

Hvis sygehistorien tyder på en specifik mtDNA-sygdom, som fx MELAS eller MERRF kan man undersøge for punktmutationer i en blodprøve. Hvis der ikke påvises nogen mutationer, kan man tage en muskelbiopsi.

På muskelbiopsien foretages måling af enzymaktivitet i respirationskæden, som ved mitokondriesygdom kan vise nedsat aktivitet i et eller flere komplekser. Denne undersøgelse suppleres med histokemiske undersøgelser og lys- og elektronmikroskopi af muskelvæv og mitokondrier. Ved mitokondriesygdom kan der ses abnorm farvning af muskelfibre, blandt andet de såkaldte *ragged red fibres*, som er et udtryk for proliferation af mitokondrierne. Elektronmikroskopi kan vise strukturelt forandrede mitokondrier. Den mikroskopiske undersøgelse kan dog også, især hos børn, vise normale forhold.

Mutationsundersøgelser

Hvis ovenstående undersøgelsesprogram bekræfter mistanken om mitokondriesygdom, kan man foretage mutationsundersøgelse af mtDNA eller nDNA. En række specifikke mutationer i mtDNA er kendt, og det er også muligt at sekvensere hele mtDNA-molekylet. Mutationsundersøgelse af nukleære gener er endnu i sin vorden.

Undersøgelse for mitokondriesygdomme i Danmark

Udredning af patienter med mulig mitokondriesygdom foretages i et samarbejde mellem de kliniske afdelinger, de klinisk genetiske afdelinger og de patologiske afdelinger. På nuværende tidspunkt foretages der mutationsundersøgelse af mtDNA på molekylærgenetisk laboratorium på Rigshospitalet og enzymundersøgelse af muskel- og hudbiopsier på John F. Kennedy Institutet.

På John F. Kennedy Institutet er der fra starten af 1998 til midten af 2001 foretaget enzymundersøgelser af muskelbiopsier fra 48 børn på mistanke om mitokondriesygdom.

Mitokondriesygdomme

- Hyppige metaboliske sygdomme.
- Kan ramme alle organsystemer, men oftest hjjerne, hjerte og muskler.
- Kan ramme alle aldersgrupper.
- Kan skyldes mutationer i mitokondriets eget DNA eller i kerne-DNA.
- Laboratorieudredningen omfatter metabolisk screening, enzymundersøgelser, DNA-undersøgelser og histologi.
- Ingen kurativ behandling.

Baseret på kriterierne i Fig. 4 havde seks børn (13%) sikker mitokondriesygdom, syv børn (15%) sandsynlig mitokondriesygdom og 19 børn (40%) mulig mitokondriesygdom.

Prænatal diagnostik

I nogle få specialiserede centre udføres prænatal diagnostik for mitokondriesygdomme baseret på måling af enzymaktiviteten i villusceller eller amnionceller (21). På grund af den forskellige ekspresion af en mitokondriedefekt i forskellige væv, udtrykkes en enzymdefekt ikke nødvendigvis i villus eller amnionceller, hvilket kan gøre prænatale undersøgelser særdeles vanskelige at tolke. Hvis den molekulærgenetiske defekt i et nukleært gen kendes, kan der foretages direkte mutationsdiagnostik på DNA fra villus- eller amnionceller.

Behandling

Der er ingen kurativ behandling for mitokondriesygdomme. Den symptomatiske behandling består blandt andet af bikarbonat til korrektion af laktacidose og behandling af kramper med antikonvulsiva. Visse medikamenter, for eksempel valproat, bør undgås, da de forværrer tilstanden.

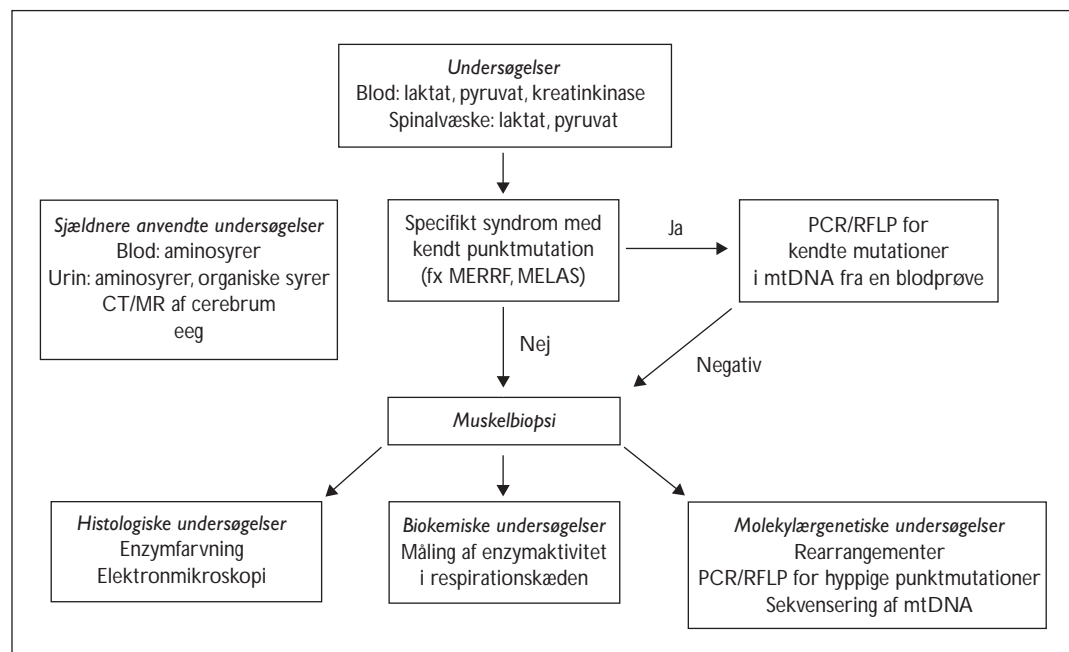


Fig. 5. Undersøgellesprogram ved mistanke om mitokondriesygdom.

Der er hos nogle patienter beskrevet gavnlige effekt af koenzym Q10 på kardiomyopati ved Friedreichs ataksi og hos enkelte andre patienter med andre mitokondriesygdomme (22, 23).

Summary

Elsebet Østergaard, Flemming Wibrand, Nina Horn & Karen Brøndum-Nielsen:
Mitochondrial disorders. Clinical features, investigations, and genetics.

Ugeskr Læger 2003;165: 663-8.

The aim of this article is to give an overview of mitochondrial disorders.

Mitochondria are responsible for the generation of energy in the cells. The term, mitochondrial disorders, usually refers to disorders of the respiratory chain.

These disorders can be caused by mutations in the DNA of the mitochondria or in the nuclear DNA. A characteristic feature is that all tissues can be affected, and a defect is expressed differently in different tissues. Highly differentiated energy-demanding tissues, such as neurons and muscle cells, are often affected.

Mitochondrial disorders are difficult to diagnose. The investigations comprise metabolic screening, respiratory chain enzyme analysis in muscle tissue, muscle histology, and mutation analysis. The focus of this article is on diagnostic evaluation of childhood disorders, because investigation and diagnosis are particularly difficult in children.

Reprints: *Elsebet Østergaard*, John F. Kennedy Institutttet, Gl. Landevej 7, DK-2600 Glostrup. E-mail: els@kennedy.dk

Antaget den 19. juni 2002.

John F. Kennedy Institutttet, Glostrup.

Litteratur

- Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. 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 Clin Invest* 1962; 41: 1776-804.
- Lodi R, Cooper JM, Bradley JL, Manners D, Styles P, Taylor DJ et al. Deficit of in vivo mitochondrial ATP production in patients with Friedreich ataxia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11492-5.
- Lutsenko S, Cooper MJ. Localization of the Wilson's disease protein product to mitochondria. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 6004-9.
- Zeviani M, Bertagnolio B, Uziel G. Neurological presentations of mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19: 504-20.
- Gerbitz KD, van den Ouweland JM, Maassen JA, Jaksch M. Mitochondrial diabetes mellitus: a review. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271: 253-60.
- Majamaa K, Turkka J, Karppa M, Winqvist S, Hassinen IE. The common MELAS mutation A3243G in mitochondrial DNA among young patients with an occipital brain infarct. *Neurology* 1997; 49: 1331-4.
- Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies: a diagnostic classification. *Eur Neurol* 1996; 36: 260-7.
- Arbustini E, Diegoli M, Fasani R, Grasso M, Morbini P, Banchieri N et al. Mitochondrial DNA mutations and mitochondrial abnormalities in dilated cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998; 153: 1501-10.
- Nissenkorn A, Zeharia A, Lev D, Watemberg N, Fattal-Valevski A, Barash V et al. Neurologic presentations of mitochondrial disorders. *J Child Neurol* 2000; 15: 44-8.
- Tulinius MH, Holme E, Kristiansson B, Larsson NG, Oldfors A. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. II. Clinical manifestations and syndromes. *J Pediatr* 1991; 119: 251-9.
- Skoldal D, Bernier FP, Halliday JL, Thorburn DR. Birth prevalence of mitochondrial respiratory chain defects in children. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23 (suppl 1): 138.
- Taylor RW, Hayes CM, Chinnery PF, Johnson MA, Kler RS, McFarland R et al. Diagnosis and incidence of mitochondrial respiratory chain disease in adults. *J Inherit Metab Dis* 2000; 23 (suppl 1): 136.
- Nishino I, Spinazzola A, Papadimitriou A, Hammans S, Steiner I, Hahn CD et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: an autosomal recessive disorder due to thymidine phosphorylase mutations. *Ann Neurol* 2000; 47: 792-800.
- Shoubridge EA. Nuclear genetic defects of oxidative phosphorylation. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2277-84.
- Von Kleist-Retzow JC, Cormier-Daire V, de Lonlay P, Parfait B, Chretien D, Rustin P et al. A high rate (20%-30%) of parental consanguinity in cytochrome-oxidase deficiency. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 428-35.
- Dahl HH. Getting to the nucleus of mitochondrial disorders: identification of respiratory chain-enzyme genes causing Leigh syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 1594-7.
- Rubio-Gozalbo ME, Dijkman KP, van den Heuvel LP, Sengers RC, Wendel U, Smeitink JA. Clinical differences in patients with mitochondrial cytopathies due to nuclear versus mitochondrial DNA mutations. *Hum Mutat* 2000; 15: 522-32.
- Shoffner JM. Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases. *Lancet* 1996; 348: 1283-8.
- Brown GK, Squier MV. Neuropathology and pathogenesis of mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19: 553-72.
- Jensen TD, Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Vissing J. A forearm exercise screening test for mitochondrial myopathy. *Neurology* 2002; 58: 1533-8.
- Faivre L, Cormier-Daire V, Chretien D, Christoph von K-R, Amiel J, Domergues M et al. Determination of enzyme activities for prenatal diagnosis of respiratory chain deficiency. *Prenat Diagn* 2000; 20: 732-7.
- Lerman-Sagie T, Rustin P, Lev D, Yanoov M, Leshinsky-Silver E, Sagie A et al. Dramatic improvement in mitochondrial cardiomyopathy following treatment with idebenone. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24: 28-34.
- Lodi R, Hart PE, Rajagopalan B, Taylor DJ, Crilly JG, Bradley JL et al. Antioxidant treatment improves in vivo cardiac and skeletal muscle bioenergetics in patients with Friedreich's ataxia. *Ann Neurol* 2001; 49: 590-6.