

MITOCHONDRIENFUNKTIONSTÖRUNGEN BEI MYOPATHIEN UND DEGENERATIVEN ZNS-ERKRANKUNGEN

Kirstin Winkler, Claus-Werner Wallesch

Als im Jahre 1890 erstmals kleine Organellen in einer Zelle beschrieben wurden, die in Größe und Form den Bakterien sehr ähnlich waren, wusste man noch nichts von der Bedeutung dieser sogenannten Mitochondrien. Zunehmend aber wurde erkannt, daß die Mitochondrien für bestimmte Stoffwechselprozesse zuständig sind, insbesondere für solche der Energiebereitstellung. Die Mitochondrienforschung der letzten Jahre förderte dazu bisher völlig unbekannte Eigenschaften zutage, die die Mitochondrien interessant machen im Hinblick auf den Zelltod, für die Vererbungslehre, für die klinische Medizin oder auch für die Gerichtsmedizin. Daß die Mitochondrien bis heute aktueller Forschungsgegenstand sind, beweist eindrucksvoll die Märzausgabe 1999 der hochrangigen internationalen Fachzeitschrift „Science“ (Abb. 1), in der der mitochondrialen Forschung sogar ein Comeback bescheinigt wird.

Was sind Mitochondrien überhaupt? Populärwissenschaftlich werden die kleinen kugelförmigen oder stäbchenförmigen Zellbestandteile häufig als die „Kraftwerke“ der Zelle bezeichnet, weil sie für die Energieversorgung verantwortlich sind. Die vom Körper aufgenommene Nahrung wird zunächst verdaut und über das Blut in die einzelnen Zellen transportiert. Fließt mit dem Blut genug Sauerstoff heran, werden in den Mitochondrien durch das Zusammenspiel einer großen Anzahl biochemischer Reaktionen Kohlenhydrate und Fette zu Wasser und Kohlendioxid abgebaut. Der dabei freiwerdende Wasserstoff wird zu Wasser verbrannt und die gewonnene Energie in Form der energiereichen Verbindung Adenosintriphosphat (ATP) in der Zelle gespeichert. Diesen Vorgang bezeichnet man deshalb auch als oxidative Phosphorylierung oder Zellatmung.

Mitochondrien produzieren durch oxidative Phosphorylierung 90 bis 95 % des benötigten ATPs, und sie sind an 90 bis 95 % des gesamten Sauerstoffverbrauchs beteiligt [1]. Eine entscheidende Rolle spielt die Zellatmung deshalb in Geweben mit relativ hohem Energiebedarf, wie dem Nervengewebe, dem Herzmuskel, der Leber und dem Skelettmuskel. Da das Gehirn selbst im Schlaf die volle Stoffwechselaktivität aufweist und das Zentralnervensystem nur geringfügige andere Energiespeicher besitzt, ist es auf eine kontinuierliche Glucose- und Sauerstoffzufuhr zur Aufrechterhaltung der Gehirnfunktionen angewiesen.

Auch in Herzmuskelzellen stellen die Mitochondrien den größten Anteil der benötigten Energie bereit. Deutlich ist dies daran zu erkennen, daß es schon bei Unterbrechung der Sauerstoffversorgung in kleinen Arealen des Herzmuskels zu einem lebensbedrohlichen Verlust der kontraktiven Fähigkeit kommt. Deshalb wurde zunächst vermutet, daß krankhafte Störungen der oxidativen Phosphorylierung relativ selten sind,

da solchen defekten Zellen keine Existenzchance eingeräumt wurde.

Im Elektronenmikroskop fallen die Mitochondrien besonders durch ihre Doppelmembranstruktur auf. Die vielfach einwärts gefaltete innere Membran ist für die sogenannte „Cristae“-Struktur der Mitochondrien verantwortlich. In dieser

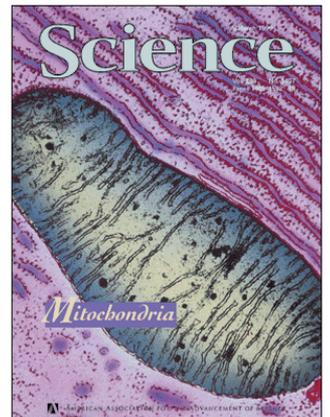


Abb. 1
Science 283 (1999)

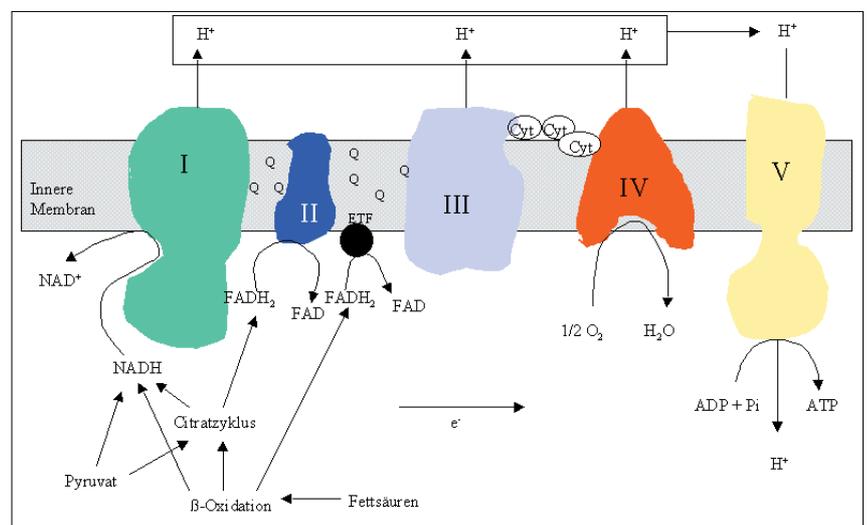


Abb. 2

Die Atmungskette dient der sauerstoffabhängigen (aeroben) Energieversorgung der Zelle und besteht aus fünf Enzymkomplexen (I-V). Durch Komplex I (NADH-Dehydrogenase) wird das Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NADH) oxidiert. Die Transportmoleküle Ubichinon (Q) und Cytochrom c (Cyt) übertragen Elektronen über eine Elektronentransportkette (Komplexe I, III und IV) auf molekularen Sauerstoff. Bei dieser kontrollierten Knallgasreaktion entsteht Wasser, und die freiwerdende Energie wird in Form von Adenosintriphosphat (ATP) gespeichert.

Membran liegen, aufgereiht wie auf einer Perlenkette, fünf Enzymkomplexe (mitochondriale Atmungskettenenzyme I-V), durch deren koordiniertes Zusammenspiel die Zellatmung und damit die Energieversorgung der Zelle erfolgt (Abb. 2). In Anlehnung an die Anordnung der

trale Nervensystem, der Muskel und vereinzelt Herz, Niere und Leber bevorzugt betroffen. Außerdem verursachen besonders Mutationen in den für die mitochondriale Proteinsynthese wichtigen „transfer-RNA“ (tRNA)-Genen eine Vielzahl unterschiedlicher klinischer Symptome. So können bei einigen Patienten Schwerhörigkeit, Epilepsie, schlaganfallähnliche Episoden und progressive Demenz zu den vordergründigen Symptomen gehören. Des Weiteren können mit diesen Mutationen Herzmuskelerkrankungen oder endokrine Erkrankungen, wie der Diabetes mellitus, assoziiert sein.

Bekannte mitochondriale Enzephalomyopathien sind das MELAS-Syndrom, das MERRF-Syndrom und das Kearns-Sayre-Syndrom (KSS). Letzteres ist ein Krankheitsbild, das mit Augenbewegungsstörungen, Veränderungen des Augenhintergrundes, kardialen Reizleitungsstörungen, Störung der Bewegungsabläufe, zunehmender Muskelschwäche, Kleinwuchs und einem Krankheitsbeginn meist vor dem 20. Lebensjahr einhergeht. Eine ähnliche Erkrankung ist die chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO), die sowohl sporadisch als auch familiär auftritt. Häufig empfinden solche Patienten zunächst nur ihre herunterhängenden Augenlider (Ptosis) als störend, bevor sie dann erfahren, daß sie an einer chronisch fortschreitenden Myopathie leiden (Abb. 4).

Zu den klassischen Verfahren des Nachweises dieser metabolischen Erkrankungen gehört die Untersuchung des Skelettmuskels mit histochemischen Methoden. Sie beruhen auf der qualitativen Messung mitochondrialer Enzymaktivitäten (Atmungskettenenzyme) mit verschiedenen Farbreaktionen. Häufig sind Atmungskettendefekte mit strukturellen Zellveränderungen assoziiert. Zu den bekanntesten morphologischen Abnormalitäten bei Atmungskettendefekten gehören die sogenannten „ragged red“-Fasern, Muskelfasern, die sich im Mikroskop durch eine abnorme Anfärbbarkeit zu erkennen geben. Bei der Gomori-Trichrom-Färbung [6] sieht man rot umsäumte Muskelfasern, die durch die vermehrte Anhäufung von Mitochondrien im Randbereich der Muskelzelle entstehen (Abb. 5).

Eine zweite klassische Methode zur Detektion von Atmungskettendefekten ist die Bestimmung von Enzymaktivitäten im Muskelhomogenat (speziell aufgearbeiteter Gewebeprei). Dabei konnte durch Einzelmessung der Enzymaktivitäten ein Defekt in dem jeweiligen Atmungskettenkomplex lokalisiert werden. Bei Patienten mit KSS-Syndrom oder bei CPEO-Patienten wurden häufig sowohl ein Komplex I-Mangel, als auch ein Cytochromoxidase-Mangel (Komplex IV) gefunden. Mit molekularbiologischen Methoden findet man hier vermehrt Deletionen (Abb. 6) bzw. Duplikationen.

Beim MELAS-Syndrom sind ebenfalls Komplex I-Defizienzen beschrieben worden. Oftmals tritt diese Erkrankung jedoch kombiniert mit einem Cytochrom c-Oxidase-Mangel auf. Eine Reduzierung der Aktivität der Atmungskettenenzyme wird auch beim MERRF-Syndrom gefunden.



Abb. 4
Herabhängendes Oberlid (Ptosis) bei Patientin mit einer mitochondrialen Erkrankung (CPEO)

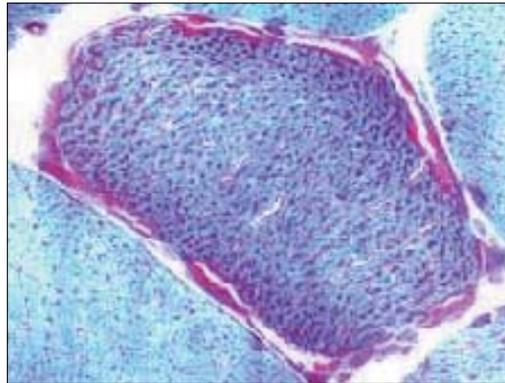


Abb. 5
Auffällige, rot umsäumte Muskelfaser (RRF) nach histochemischer Färbung bei Patienten mit mitochondrialer Myopathie

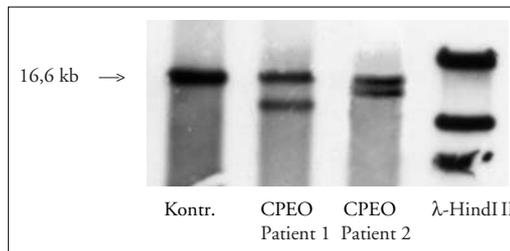


Abb. 6
Verkürzte mitochondriale DNA-Moleküle bei Patienten mit einer mitochondrialen Erkrankung
Die Muskel-DNA wurde mit einem speziellen Enzym (PvuII) geschnitten, elektrophoretisch aufgetrennt und mit einer mtDNA-Sonde sichtbar gemacht. Liegt ein verkürztes (deletiertes) mtDNA-Molekül vor, sieht man eine obere Wildtyp-DNA-Bande und eine untere, um die Länge der Deletion verkürzte Bande. Mit Hilfe eines DNA-Längenmarkers kann die Größe der DNA-Fragmente abgeschätzt werden.

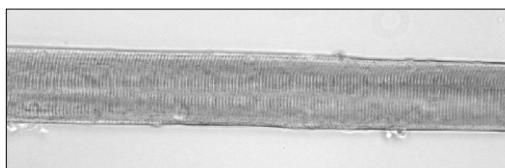


Abb. 7
Saponin-permeabilisierte Muskelfaser

Mitochondriale DNA (mtDNA)

- doppelsträngig
- kodiert 37 Gene (13 mRNA, 22 tRNA, 2 rRNA)
- maternal vererbt
- hohe Mutationsrate (6- bis 17fach höher als in Kern-DNA)
- Kopienzahl pro Zelle: 10 bis 10 000

Mitochondriale Myopathien/ Enzephalomyopathien

- MELAS (Mitochondriale Enzephalopathie mit Laktatazidose und Schlaganfall-ähnlichen Episoden)
- MERRF (Myoklonusepilepsie mit „ragged red“-Fasern)
- KSS (Kearns-Sayre-Syndrom)
- CPEO (Chronisch-progressive externe Ophthalmoplegie)

Bei unseren Untersuchungen sind wir bemüht, den mitochondrialen Funktionsdefekt an sehr geringen Untersuchungsmengen biochemisch nachzuweisen [7]. Dies ist durch eine spezielle Aufbereitung von Muskelproben möglich (Abb. 7). Bei Behandlung mit Saponin (eines der bekanntesten Saponine ist Digitonin aus Samen des Fingerhuts) wird die Zellmembran für verschiedene Substanzen permeabel, während die Mitochondrien und andere Zellorganellen funktionell intakt bleiben. Dadurch sind an den Mitochondrien der Muskelfasern biochemische Untersuchungen möglich, ohne zuvor eine aufwendige Isolation dieser Organellen durchführen zu müssen. Für die Untersuchung der mitochondrialen Funktion sind z. B. Sauerstoffverbrauchsmessungen üblich. In einer Meßkammer wird dabei kontrolliert, wie gut die Mitochondrien verschiedene Stoffe zur Energiegewinnung umsetzen und dabei den in der Meßkammer enthaltenen Sauerstoff „veratmen“. Bei mitochondrialen Funktionsstörungen tritt oftmals eine verminderte Sauerstoffverbrauchsgeschwindigkeit für mitochondriale Substrate (Atmungsgeschwindigkeit) auf. Solche verminderten Maximalatmungen können jedoch durch eine verminderte Anzahl völlig intakter Mitochondrien verursacht werden. Andererseits versucht eine Zelle, die durch einen mitochondrialen Atmungskettendefekt auf ein „tödliches“ energetisches Defizit zusteuert, den daraus resultierenden Zelluntergang durch eine kompensatorische Mitochondrienvermehrung aufzuhalten. Um diese unterschiedlichen Sachverhalte besser charakterisieren zu können, wurde eine spezielle Methode für Saponin-behandelte Muskelfasern entwickelt, bei der der Sauerstoffverbrauch durch die Hemmung bestimmter Atmungskettenenzyme mit verschiedenen Hemmstoffen experimentell reduziert wird (Abb. 8). Bei Vorliegen einer Enzymdefizienz

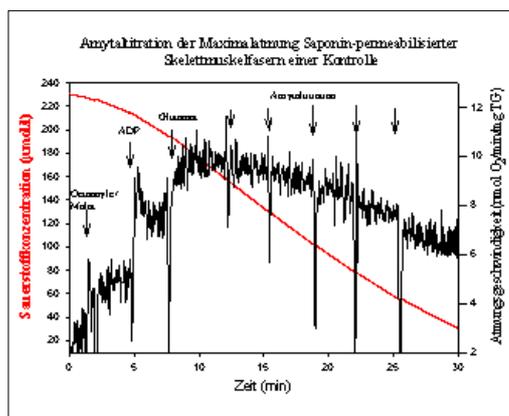


Abb. 8 Bestimmung des Sauerstoffverbrauchs in der Meßkammer nach Zugabe verschiedener Atmungssubstrate (rot). Daraus lassen sich die Atmungsgeschwindigkeiten (Octanoylcamitin/Malat) bzw. Glutamat/Malat) berechnen (schwarz). Nach Zugabe eines Atmungskettenhemmstoffes verringert sich die Zellatmung.

nimmt die Atmungsgeschwindigkeit nach Zugabe des entsprechenden Hemmstoffes wesentlich stärker ab als bei einem intakten Enzym. Diese hochsensitive Methode wurde zum routinemäßigen Screening nach Defekten der mitochondrialen Atmungskette etabliert.

Es gibt aber auch mitochondriale Erkrankungen, bei denen die mitochondriale DNA völlig intakt, die Erkrankung aber so schwerwiegend ist, daß sie bei Kindern sogar zum Tod führen kann. Biochemisch findet man eine Verringerung der mitochondrial kodierten Atmungskettenenzyme und somit ebenfalls eine Beeinträchtigung der Mitochondrienfunktion. Ursache für dieses schwere Krankheitsbild (mtDNA-Depletion-Syndrom) ist die reduzierte Menge an völlig intakter mtDNA. Die mitochondriale DNA bei einem unserer kleinen Patienten, einem drei Jahre alten Kind (Abb. 9), welches an einer Hirnschädigung, fokaler Epilepsie, Leberveränderungen, einer Nahrungsverwertungsstörung und schwerer Muskelschwäche litt, war deutlich reduziert [8].

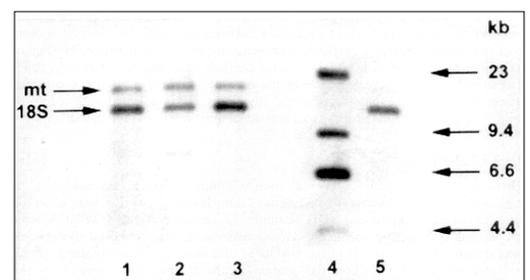


Abb. 9 Die Muskel-DNA wurde zuerst mittels Elektrophorese aufgetrennt. Danach wurde durch die Verwendung spezifischer DNA-Sonden sowohl die 16,6 kb-mtDNA-Bande als auch ein 12 kb-Kern-DNA-Fragment dargestellt. Die mitochondriale DNA ist im Verhältnis zur Kern-DNA bei einem Kind mit einer seltenen Form einer mitochondrialen Erkrankung (5) kaum nachweisbar. DNA-Längenmarker (4)

MITOCHONDRIENFUNKTIONSTÖRUNGEN BEI NEURODEGENERATIVEN ERKRANKUNGEN

Das Nervensystem ist ein oxidatives Gewebe und damit auf die mitochondriale oxidative Phosphorylierung angewiesen. Deshalb ist es wahrscheinlich, daß die Mitochondrien ebenfalls in den Prozeß des neuronalen Zelluntergangs und in den Prozeß der Neurodegeneration involviert sind. Mitochondriale Funktionsstörungen wurden bereits bei chorea Huntington und dem Morbus Parkinson nachgewiesen und scheinen auch für den Prozeß des Alterns mitverantwortlich zu sein.

Es gibt ständig mehr Hinweise dafür, daß ein direkter Zusammenhang zwischen Apoptose (programmiertem Zelltod), Absterben von Nervenzellen und mitochondrialer Energiebereitstellung besteht. Man nimmt an, daß durch ein von

außen kommendes Signal eine Signalkette in der Zelle aktiviert wird, die letztlich den Zellkern schrumpfen, das genetische Material zerfallen und so die gesamte Zelle absterben läßt. An dem Signalweg sind die Mitochondrien beteiligt. Insbesondere wird einem sehr großen, sich bei der Apoptose öffnenden Ionenkanal („permeability transition pore“) in der inneren Mitochondrienmembran eine wichtige Rolle beigemessen.

An der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke-Universität wurden in den letzten Jahren intensiv auch neurodegenerative Erkrankungen untersucht. Dabei stand die Suche nach den Ursachen für die Entstehung des Morbus Parkinson oder der Amyotrophen Lateralsklerose im Mittelpunkt der Forschung. Bei der Parkinson-Krankheit kommt es zum Absterben bestimmter Nervenzellen in einem kleinen Teil des Gehirns mit Bildung typischer intrazellulärer Einschlusskörper (Lewy-Körper). Diese Nervenzellen sind für die Synthese des Botenstoffs Dopamin verantwortlich (dopaminerge Neurone). Dopamin ist für die Kontrolle und Steuerung der Bewegung verantwortlich. Die verminderte Bildung von Dopamin führt zu den für die Krankheit typischen Symptomen wie Zittern (Tremor), Verlangsamung der Bewegungen (Akinese) sowie der leicht nach vorn gebeugten Haltung aufgrund der andauernden unwillkürlichen Muskelspannung. Bei der Mehrzahl der an Parkinson Erkrankten zeigen sich die ersten Symptome zwischen dem 50. und dem 65. Lebensjahr, wobei Frauen und Männer gleichermaßen betroffen sind. Die Ursache des neuropathologisch sichtbaren Untergangs der Neurone ist zur Zeit noch nicht geklärt. Für die Krankheitsentstehung scheinen Umwelteinflüsse relevant zu sein. Die Hypothese einer mitochondrialen Funktionsbeeinträchtigung wird als mögliche Ursache oder Begleiterscheinung der Erkrankung ebenfalls intensiv diskutiert. Die besondere Anfälligkeit der mtDNA für Mutationen im Hirngewebe mit intensivem oxidativem Stoffwechsel könnte eine mögliche Voraussetzung für die Erkrankung darstellen. Gestützt wird diese Hypothese besonders durch die Entdeckung des synthetischen Neurotoxins MPTP (N-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin), das ein Parkinson-Syndrom mit spezifischer Degeneration der dopaminergen Zellen beim Menschen und anderen Säugern auslöst. MPTP wird in einem kleinen Hirnareal durch ein Enzym in den postulierten Hemmstoff des Komplexes I der mitochondrialen Atmungskette (MPP⁺) umgewandelt /9/. Diese Atmungskettenhemmung soll den neurodegenerativen Prozeß einleiten. Des weiteren wird die zelltoxische Wirkung von im Dopaminstoffwechsel entstehenden freien Radikalen intensiv diskutiert. Zudem sind Mitochondrien selbst Radikalbildner, da bis zu 4 % des aufgenommenen Sauerstoffs in Radikale, wie Superoxid-Anionen, aber auch in Wasserstoffperoxid umgewandelt werden. Da die mitochondriale DNA andererseits über nur geringe Möglichkeiten zur Selbstreparatur verfügt, können die freien Radikale durch „oxidativen Streß“ sekundär zu vermehrten

DNA-Mutationen führen. Möglicherweise führt das vorzeitige Überschreiten eines Schwellenwertes für mutierte DNA in den dopaminergen Neuronen zur Ausprägung der neurodegenerativen Erkrankung.

Ziel eigener Untersuchungen war es, herauszufinden, ob auch in extrazerebralen Geweben (Muskeln, Hautzellen, weiße Blutzellen) von Patienten mit M. Parkinson eine mitochondriale Funktionsstörung nachzuweisen ist, was für eine primäre Beteiligung der Mitochondrien an der Pathogenese sprechen würde. Im Rahmen eines vom Land Sachsen-Anhalt unterstützten und eines derzeit noch laufenden Projektes mit Unterstützung der Deutschen Parkinson-Vereinigung wurde Muskelgewebe von Patienten mit Morbus Parkinson auf eine Beeinträchtigung der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung untersucht. Bei der Mehrzahl der untersuchten Parkinson-Patienten wurde eine Komplex I-Defizienz im Skelettmuskel nachgewiesen. Bei einigen Patienten war zusätzlich eine Beeinträchtigung der Cytochrom c-Oxidase nachweisbar, bei zwei Patienten eine ausschließliche Cytochromoxidase-Defizienz. Teilweise waren die Mitochondrien histologisch verändert (Abb. 10).

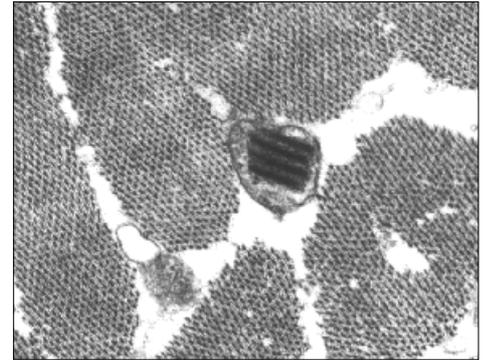


Abb. 10
Mitochondrium mit ungewöhnlichen parakristallinen Einschlüssen

Das Vorhandensein eines mitochondrialen Defektes wurde auch in Hautzellkulturen von Parkinson-Patienten überprüft. Solche Untersuchungen sind in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Diese Methode hat den Vorteil, daß mögliche sekundäre Beeinflussungen der Mitochondrienfunktion (z. B. durch Dopamin-Therapie) ausgeschlossen werden können und zudem noch eine Testung potentiell therapeutisch aktiver Substanzen an lebenden Zellen erfolgen kann. In unseren Untersuchungen wurde deshalb auch Coenzym Q10 zur Hautzellkultur zugesetzt, um den möglichen protektiven Effekt dieser Substanz zu testen. Durch Kultivierung von Hautzellen von Parkinson-Patienten in Gegenwart von Coenzym Q10 ließ sich in einigen Fällen eine Verbesserung der Mitochondrienfunktion erreichen. Es handelt sich um eine Substanz, die als bewegliches Bindeglied zwischen Atmungskettenkomplexen eine zentrale Rolle beim Elektronen- und Protonenaustausch in der Atmungskette wahrnimmt. Neueste Forschungsergebnisse zeigen, daß Zellen, die sich in einem bioenergetischen Defizit befinden, durch die Zufuhr von Coenzym Q10 dieses Defizit auffangen können und der schädigende Einfluß von freien Radikalen minimiert wird.

Die hier vorgestellte, kleine Zusammenstellung mitochondrialer Funktionsstörungen zeigt deutlich, welchen Stellenwert Mitochondrien für die klinische Neurologie besitzen und wie wichtig es ist, neue Methoden zu etablieren, die es erlauben,

Anmerkungen

An den Untersuchungen waren bzw. sind folgende Mitarbeiter und Kollegen weiterhin beteiligt: K. Kaiser, PD Dr. W. S. Kunz (jetzt Universität Bonn), Dr. H. Lins, PD Dr. D. Siemen, Dr. F. Wiedemann, J. Witzke. Die histologischen und molekularbiologischen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuropathologie durchgeführt: Prof. K. Dietzmann, Dr. M. Warich-Kirches, Dr. E. Kirches. Unterstützt wurden diese Arbeiten durch das Kultusministerium des Landes Sachsen-Anhalt und durch die Deutsche Parkinson-Vereinigung.

an sehr geringen Materialmengen unterschiedlichster Organsysteme mitochondriale Funktionsstörungen zu detektieren. Die genaue Lokalisation des Defektes ist die Grundlage für mögliche therapeutische Ansätze. Außerdem ist bei mitochondrialen Myopathien im Fall des Nachweises eines genetischen Defektes eine genetische Beratung möglich.

Zukünftige Untersuchungen haben das Ziel, die mitochondriale Funktion während der Apoptose (programmierter Zelltod) in neuronalen Zellkulturen besser zu verstehen. Vielleicht eröffnen sich dadurch neue therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, wie M. Huntington, M. Parkinson oder der Amyotrophen Lateralsklerose.

Literatur

- /1/ Lehninger, A. L., Nelson, D. L., Cox, M. M.: Principles of Biochemistry, 2nd edn, Worth, New York (1993).
- /2/ Giles, R. E., Balnc, H., Cann, H. M., Wallace, D. C.: Maternal inheritance of human mitochondrial DNA. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77 (1980), 6715-6719.
- /3/ Anderson, S., Bankier, A. T., Barelli, B. G., DeBruijn, M. H. L., Coulson, A.R., Drouin, J., Eperon, I. C., Nierlich, D. P., Roe, B. A., Sanger, F., Schreier, P. H., Smith, A. J. H., Staden, R., Young, I. G.: Sequence and organization of human mitochondria genom. Nature 290 (1981), 457-475.
- /4/ Robin, E. D., Wong, R.: Mitochondrial DNA molecules and virtual number of mitochondria per cell in mammalian cells. J. Cell Physiol. 136 (1988), 507-513.
- /5/ Luft, R., Ikkos, D., Palmieri, G.: A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with an effect in the main tenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. J. Clin. Invest. 41 (1962), 1776-1804.
- /6/ Engel, W. K., Cunningham, G. G.: Rapid examination of muscle tissue. An improved trichrome method for fresh-frozen biopsy sections. Neurology 13 (1963), 919-923.
- /7/ Kunz, W. S., Kuznetsov, A. V., Schulze, W., Eichhorn, K., Schild, L., Striggow, F., Bohnensack, R., Neuhoof, S., Grasshoff, H., Neumann, H. W., Gellerich, F. N.: Functional characterization of mitochondrial oxidative phosphorylation in saponin-skinned human muscle fibers. Biochim. Biophys. Acta 1144 (1993), 46-53.
- /8/ Kirches, J. F. E., Winkler, K., Warich-Kirches, M., Szibor, R., Wien, F., Kunz, W. S., v. Bossanyi, P., Bajaj, P.K., Dietzmann, K. (1998) mtDNA depletion and impairment of mitochondrial function in a case of a multisystem disorder including severe myopathy. J. Inherit. Metab. Dis. 21 (4), 400-408.
- /9/ Nicklas, W. J., Heikkila, R. E. (1985) Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by MPTP, Life Sci. 36, 2503-2508.

**Prof. Dr. med. Claus-Werner Wallesch,**

Jahrgang 1953, studierte von 1971-1976 in Mainz und Mannheim Medizin. Nach einem Forschungsaufenthalt am Institut für Neurologie in London setzte er sein Studium an der Universität Düsseldorf fort. 1978 erfolgten die Promotion an der Universität Heidelberg mit der Dissertation „Klinische, elektroenzephalographische und neuropsychologische Befunde bei kindlicher Hirnschädigung“ und 1985 die Habilitation in Freiburg zum Thema „Zur Repräsentation höherer Hirnleistungen in den tiefen Kernen des Großhirns“. Als DFG-Heisenberg-Stipendiat war er von 1986-1989 in Freiburg, Oxford und Montreal tätig. Bis 1994 war C.-W. Wallesch Oberarzt und C3-Stiftungsprofessor in Freiburg. Seit 1994 ist er Direktor der Klinik für Neurologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

**Dr. rer. nat. Kirstin Winkler,**

Jahrgang 1969, ist als wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Klinik für Neurologie beschäftigt. Sie studierte von 1989-1994 Biotechnologie (Dipl.-Ing.) in Köthen bzw. Magdeburg. Seit 1994 arbeitet sie im neurobiochemischen Labor der Klinik für Neurologie. 1998 promovierte sie an der Fakultät für Naturwissenschaften Magdeburg zum Thema „Detektion von Defekten der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung“.

Schwerpunkte ihrer Forschung sind mitochondriale Funktionsstörungen bei Patienten mit Enzephalomyopathie und neurodegenerativen Erkrankungen. Derzeit beschäftigt sie sich u. a. mit der Bedeutung der Mitochondrien bei der Apoptose (programmierter Zelltod).