

**AUSGABE SEPTEMBER 2006**

## Felix-Jerusalem-Preis 2006 für Neuromuskuläre Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. verliehen

Dieses Sonderheft dient der Vorstellung der Preisträger, welche den von der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH gestifteten und mit einer Gesamtsumme von EUR 15.000 dotierten

### Felix-Jerusalem-Preis 2006 für Neuromuskuläre Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

erhalten haben. Der Preis dient der Förderung der Forschung auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) im deutschsprachigen Raum. Mit ihm werden jüngere Forscher für Verdienste bei der Erforschung von Pathomechanismen und für objektiv nachvollziehbare Therapieerfolge bei allen Formen von neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere aber der ALS ausgezeichnet.

● Der 1. Preis in Höhe von EUR 7.500 ging im Jahr 2006 an Herrn Dr. med. Marc-André Weber, Abteilung Radiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg. Die preisgekrönte Arbeit befasste sich mit der Bedeutung der <sup>23</sup>Natrium-Magnetresonanztomographie für die Untersuchung muskulärer Kanalerkrankungen.

● Den 2. Preis in Höhe von EUR 5.000 erhielt Frau Dr. med. Rita Horváth, Stoffwechsellabor und Institut für Klinische Chemie, Molekulare Diagnostik und Mitochondriale Genetik, Krankenhaus München-Schwabing, für die Untersuchung molekularer Ursachen mitochondrialer Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter.

● Der 3. Preis in Höhe von EUR 2.500 wurde in diesem Jahr nicht vergeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. dankt den Repräsentanten der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH für die Stiftung des Preises auf das Herzlichste und leitet daraus die Hoffnung ab, dass er einen weiteren Anreiz für die in den letzten Jahren erfreulich belebte Forschung auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere der ALS, im deutschsprachigen Raum darstellt.

In dieser Sonderausgabe berichten die Preisträger in kurz zusammengefasster Form über die wichtigsten Resultate ihrer Forschungsarbeit.

Prof. Dr. B. Neundörfer - Erlangen  
2. Vorsitzender der DGM

## Bedeutung der <sup>23</sup>Natrium-Magnetresonanztomographie zur Untersuchung muskulärer Kanalerkrankungen

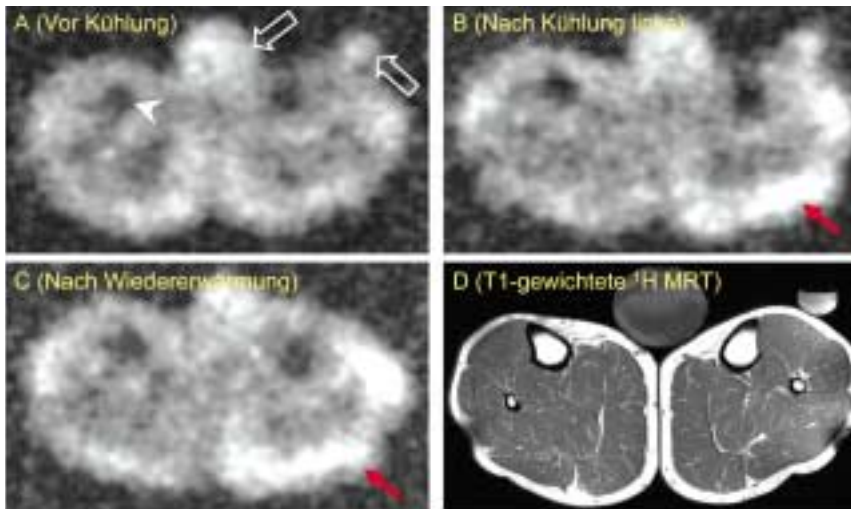


**Dr. med. Marc-André Weber**  
**Abteilung Radiologie**  
**Deutsches Krebsforschungszentrum**  
**Im Neuenheimer Feld 280**  
**69120 Heidelberg**

Die nicht-invasive Darstellung des Natriumgehalts im Muskelgewebe in-vivo mittels der neuartigen <sup>23</sup>Natrium-Magnetresonanztomographie (<sup>23</sup>Na-MRT) ist schwierig und stellt hohe Ansprüche an den MR-Tomographen und das Sequenzdesign. Grund dafür ist die Tatsache, dass das <sup>23</sup>Na-MR-Signal im Menschen 22.000-fach niedriger ist als das Signal von Wasserstoffprotonen, die die Grundlage des Signals in der Standard-<sup>1</sup>H-MRT sind. Zusätzlich weisen Natriumatome ungünstige Eigenschaften wie eine extrem kurze T2-Relaxationszeit im Gewebe auf, so dass das Signal-zu-Rausch-Verhältnis in der Natriumbildgebung sehr niedrig und die Messdauer dementsprechend lang ist (3). Spezifische Hardware-Modifikationen der klinischen MR-Tomographen, wie eine Breitbandoption und MR-Sequenzen mit ultrakurzen Echozeiten, sind daher notwendig, um mittels <sup>23</sup>Na-MRT den intrazellulären Gewebenatriumgehalt direkt visualisieren zu können (2). Wir untersuchten die Möglichkeiten der <sup>23</sup>Na-MRT anhand muskulärer Natriumkanalerkrankungen, da bei diesen Krankheiten reversible Symptome durch typische Auslöser in-vivo provozierbar sind. Ursache der seltenen hereditären Natriumkanalerkrankungen Paramyotonia congenita (PC), hyperkaliämische periodische Paralyse (HyperPP) und kaliumsensitive Myotonie

(PAM) ist eine Mutation im SCN4A Gen, die zu einer gestörten Inaktivierung muskulärer Natriumkanäle führt. Dies bedingt einen vermehrten Natriumeinstrom in Muskelzellen, der zu den Symptomen Muskelsteifigkeit und Muskelschwäche führt (1). Muskuläre Natriumkanalerkrankungen bieten daher die Möglichkeit, das Natrium-MR-Signal im Muskel vor, während und nach einer Episode mit Muskelschwäche und Muskelsteifigkeit zu untersuchen.

Nach Implementierung einer 3-dimensionalen <sup>23</sup>Na-MR-Sequenz mit ultrakurzer Echozeit von 0,2 ms an Probanden war es möglich, binnen 10 Minuten den intrazellulären Natriumgehalt beider Unterschenkel mit einer Messung zu erfassen. Zunächst untersuchten wir mittels <sup>23</sup>Na-MRT Patienten mit Paramyotonia congenita. Bei PC führt die Kälteexposition zusammen mit Bewegung durch eine intrazelluläre Natriumakkumulation zu Muskelsteifigkeit und Muskelschwäche, die ohne Stimulus spontan innerhalb weniger Stunden sistiert (1). Ziel war es, in-vivo die intrazelluläre Natriumakkumulation durch nicht inaktivierende Kanäle mittels <sup>23</sup>Na-MRT nach experimentell ausgelöster Lähmung zu untersuchen. 16 PC Patienten sowie 10 gesunde Probanden wurden an einem 1,5 Tesla MR-Tomographen vor und nach Kühlung und kurzer Belastung des nicht-dominanten Unterschenkels untersucht. Die Kühlung wurde mit Eisbeuteln durchgeführt, die für 20 Minuten um den nicht-dominanten Unterschenkel gewickelt wurden. Der kontralaterale Unterschenkel wurde nicht provoziert und diente, da er gleichzeitig untersucht wurde, als Referenz. Das erhaltene Natriumsignal wurde dabei auf eine 0,3%ige Kochsalzlösung normiert. Um die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse zu überprüfen, wurden die Untersuchungen nach 3 Tagen wiederholt. Alle PC Patienten zeigten eine Muskelschwäche der gekühlten Muskulatur, während sich bei Probanden keine Paresen manifestierten. Die <sup>23</sup>Na-MRT zeigte bei PC eine signifikante myoplasmatische Natriumakkumulation im provozierten Unterschenkel, die zu einer 22%igen Signalerhöhung auf <sup>23</sup>Na-MR-



Die Abbildung umfasst  $^{23}\text{Na}$ -MR-Bilder (A-C) und eine korrespondierende Standard- $^1\text{H}$ -MR-Aufnahme (D) und zeigt die Effekte unilateraler Kühlung und Wiedererwärmung des linken Unterschenkels eines 30-jährigen Patienten mit Paramyotonia congenita. Verglichen mit dem Ausgangsbefund (A), steigt die  $^{23}\text{Na}$ -Signalintensität im linken Unterschenkel direkt nach Kühlung und kurzer Belastung (B) und sogar noch stärker nach Wiedererwärmung an (C)

(rote Pfeile). Begleitend entwickelte sich eine Parese der Fußhebung und -senkung, die auch nach Wiedererwärmung (2 Stunden nach Provokation) persistierte. Zwei Referenzphantome mit 0,3% Kochsalzlösung befinden sich zwischen den Beinen und neben dem linken Bein (offene Pfeile). Die Tibia erscheint als signalgemindertem Areal (Pfeilspitze in A). Vermutlich aufgrund der Tatsache, dass die Kühlung mit Eisbeuteln durchgeführt wurde, die für 20 Minuten um den linken Unterschenkel gewickelt wurden und dadurch die oberflächlichen stärker als die tiefer gelegenen Muskeln kühlten, ist das Signal nach Provokation im M. gastrocnemius höher als im M. soleus.

Aufnahmen führte. Diese war bei dem Wiederholungsexperiment in gleicher Ausprägung reproduzierbar und mit der Ausbildung einer Parese assoziiert. Unterschiede der Natriumakkumulation zwischen 7 R1448C und 5 T1313M Mutationsträgern, den beiden häufigsten PC Mutationen, konnten nicht festgestellt werden. Bei den Probanden zeigte sich hingegen vor und nach Kühlung keine signifikante Änderung des muskulären Natriumsignals (4). Zusätzlich wurden die Effekte einer selektiven medikamentösen Blockade des Natriumkanals untersucht. Bei 7 Patienten ohne kardiale Anamnese konnte die  $^{23}\text{Na}$ -Bildgebung ein drittes Mal nach 4-tägiger Einnahme des selektiven Natriumkanalblockers Mexiletin (Mexitil®), einem Antiarrhythmikum der Klasse 1b, wiederholt werden. Nach medikamentöser Blockade des Natriumkanals konnte die Normalisierung des pathologischen Natriumeinstroms nach intrazellulär visualisiert werden. Kühlung führte zu keinen nennenswerten Lähmungserscheinungen und die  $^{23}\text{Na}$ -Bildgebung zeigte keine signifikante Natriumakkumulation mehr (4).

Nach den Erfahrungen bei PC untersuchten wir mit gleicher  $^{23}\text{Na}$ -MR-Technik auch die Natriumkanalerkrankungen HyperPP und PAM auf Veränderungen des muskulären Natriumsignals nach typischen Provokationsmechanismen; Kühlung bei PC für 20 Minuten oder Belastung des nicht-dominanten Unterschenkels mittels Fahrradergometer bei HyperPP und PAM. Wir konnten auch bei Patienten mit genetisch gesicherter HyperPP eine pathologische intrazelluläre Natriumakkumulation bei Ausbildung einer Parese nach Provokation visualisieren und quantifizieren (5). In dieser Studie wurde neben dem Natriumsignal auch der Wassergehalt in der Muskulatur mit einer T2-gewichteten  $^1\text{H}$ -MR-Sequenz untersucht. 10 PC Patienten zeigten bei einem durchschnittlichen 22%igen Anstieg des  $^{23}\text{Na}$ -Signals in allen Fällen auch ödematöse Veränderungen in der Muskulatur nach Provokation. Die intrazelluläre Natriumakkumulation persistierte auch nach Wiedererwärmung des gekühlten Unterschenkels, so dass perfusionsbedingte Änderungen des muskulären Natriumsignals ausgeschlossen wer-

den konnten (s. Abbildung). Bei 7 untersuchten HyperPP Patienten kam es zu einem 10%igen Anstieg des Natriumsignals nach provokationsbedingter Muskelschwäche, aber zu keiner Zunahme des muskulären Signals auf T2-gewichteten <sup>1</sup>H-MR-Aufnahmen. Keine signifikanten MRT-Veränderungen wurden bei 6 PAM Patienten beobachtet. Die in-vitro Messungen aus Muskelfasern dieser Patienten zeigten eine provokationsinduzierte intrazelluläre Natriumakkumulation und Membrandepolarisation von -41 mV bei PC, von -30 mV bei HyperPP und von -20 mV bei PAM. Mit diesem kombinierten in-vivo und in-vitro Ansatz stellten wir eine enge Korrelation zwischen dem Signalanstieg auf <sup>23</sup>Na-MR-Bildern und der Membrandepolarisation fest ( $r = 0,92$ ) (5).

Zusammenfassend: Die <sup>23</sup>Na-MRT ermöglicht bei muskulären Kanalerkrankungen wertvolle pathophysiologische Einblicke und kann die mit einer Parese assoziierte pathologische intrazelluläre Natriumakkumulation direkt visualisieren. Der provokationsinduzierte Natriumeinstrom nach intrazellulär ist bei Paramyotonia congenita am größten und osmotisch relevant. Bei dieser Erkrankung vermochte die selektive Blockade nicht inaktivierender Natriumkanäle, parallel zur klinischen Besserung, die intrazelluläre Natriumakkumulation zu normalisieren. Die <sup>23</sup>Na-MRT kann aber auch bei HyperPP eine osmotisch irrelevante Natriumverschiebung nach intrazellulär visualisieren.

#### Literatur

1. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K.: Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiol Rev* 79(1999)1317-1371
2. Ouwerkerk R, Bleich KB, Gillen JS, Pomper MG, Bottomley PA. Tissue Sodium Concentration in Human Brain Tumors as Measured with <sup>23</sup>Na MR Imaging. *Radiology* 227(2003)529-537
3. Parrish TB, Fieno DS, Fitzgerald SW, Judd RM: Theoretical Basis for Sodium and Potassium MRI of the Human Heart at 1.5T. *Magn Reson Med* 38(1997)653-661
4. Weber MA, Nielles-Vallespin S, Huttner HB, Wöhrle JC, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Schad LR, Kauczor HU, Essig M, Meinck HM: <sup>23</sup>Na MRI for evaluation of paramyotonia patients during cold-induced weakness. *Radiology* 2006 Jun 14; [Epub ahead of print]
5. Weber MA, Nielles-Vallespin S, Essig M, Jurkat-Rott K, Kauczor HU, Lehmann-Horn F: Muscle Na<sup>+</sup> channelopathies – MRI detects intracellular <sup>23</sup>Na accumulation during episodic weakness. *Neurology* (2006) (in press)

#### Danksagung

Großer Dank gilt allen Mitwirkenden der Untersuchungen: Marco Essig, Hagen B. Huttner, Karin Jurkat-Rott, Hans-Ulrich Kauczor, Frank Lehmann-Horn, Hans-Michael Meinck, Sonia Nielles-Vallespin, Lothar R. Schad, Johannes C. Wöhrle.

## Molekulare Ursachen mitochondrialer Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter



**Dr. Rita Horváth**  
 Stoffwechszentrum  
 und Institut für  
 Klinische Chemie,  
 Molekulare Diagnostik  
 und Mitochondriale  
 Genetik, Krankenhaus  
 München-Schwabing,  
 Kölner Platz 1,  
 80804 München

Ab 01.08.2006

Medizinisch Genetisches Zentrum  
 Bayerstrasse 53, 80335 München

### Einleitung

Mitochondriale Punktmutationen bei LHON (1) und Deletionen bei mitochondrialen Myopathien (2) wurden erstmals 1988 beschrieben. Durch die Einführung verfeinerter biochemischer und molekularbiologischer Methoden in den neunziger Jahren kam es zu einer deutlichen Verbesserung bei der Identifizierung genetischer Ursachen von mitochondrialen Erkrankungen mit Mutationen in mitochondrial (mtDNA) und nukleär kodierten Genen. (3)

In den letzten 10 Jahren wurden zunehmend nukleäre Krankheitsgene, hauptsächlich in Assoziation mit autosomal-rezessiv vererbten Atmungskettendefekten im Säuglings- und Kleinkindesalter, beschrieben.

Im Folgenden sollen einige ausgewählte, klinisch relevante Themen im Bereich der Mitochondriopathien an Hand eigener neuer Ergebnisse vorgestellt werden.

### Mutationen in den mitochondrial kodierten COI-III Genen

Wir konnten vor kurzem Mutationen in mtDNA-kodierten COX Untereinheitsgenen (COI-III) bei 3 Patienten nachweisen (4). Zwei Patienten zeigten ein mildes Krankheitsbild mit juveniler Myopathie, der dritte litt seit Kindheit an progressiver Enzephalomyopathie und ist im Alter von 36 Jahren an den Folgen einer extremen Laktatazidose verstorben. Die Mutationen bei den zwei Patienten mit juveniler Myopathie waren sporadisch, gewebespezifisch und nur im Muskel detektierbar. Bei dem dritten Patienten

war die Mutation systemisch nachweisbar, ebenso im Blut und Urin der Schwester und der Nichte des Patienten, was auf einen maternalen Erbgang schließen lässt.

In den meisten Fällen mit COI-III-Mutationen ist ein sehr grosser Anteil der Muskelfasern Cytochrome-c-oxidase negativ. Relativ häufig ist zudem eine prominente Lipidakkumulation im Muskel.

### Leigh-Syndrom verursacht durch Mutationen im SDHA-Gen

Das Leigh-Syndrom (LS) ist eine der häufigsten kindlichen mitochondrialen Erkrankungen. Bei einem 9 Jahre alten Mädchen mit Leigh-like-Veränderungen im MRI, schwerer psychomotorischer Retardierung, Tetraspastik, Epilepsie und Blindheit konnten wir pathogene Mutationen im nukleär kodierten *SDHA*-Gen nachweisen (5). Mutationen in *SDHA* wurden bisher bei 5 Familien mit Leigh-Syndrom und Komplex-II-Defekt, und bei einer Familie mit Optikus-Atrophie und Ataxie beschrieben. Die biochemische Untersuchung der Atmungskettenkomplexe unserer Patientin hat einen isolierten Komplex-II-Defekt gezeigt. Die direkte Sequenzierung des *SDHA*-Gens hat zwei Mutationen in compound heterozygoter Form nachgewiesen (A83V, W119X). Die Pathogenität der Mutationen wurde mittels Western Blot durch eine abgeschwächte Proteinbande belegt.

### Muskulärer CoenzymQ10-Mangel

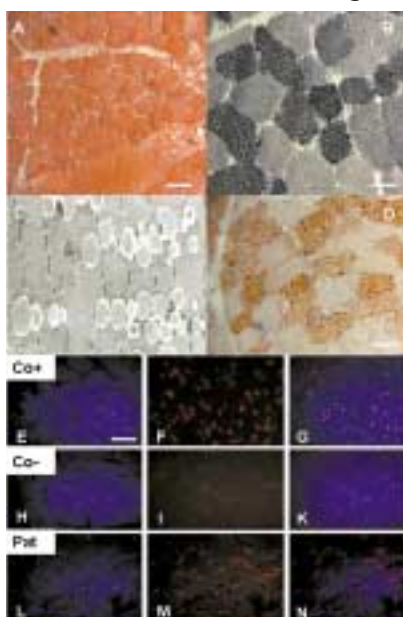
Wir haben vor kurzem die Bestimmung des CoenzymQ10 aus Muskelgewebe eingeführt. Durch diese Untersuchung konnten wir bei 3 Patienten (im Alter von 32, 29 und 7 Jahren) einen primären muskulären CoQ10-Mangel feststellen (6). Alle 3 Patienten zeigten eine proximale Myopathie mit CK-Erhöhung und Laktatazidose. In der histologischen Untersuchung des Muskels wurden neben prominenter Lipidakkumulation Zeichen einer mitochondrialen Myopathie nachgewiesen (RRF) (s. Abbildung). Die biochemische Untersuchung der Atmungskettenenzyme zeigte einen schweren kombinierten Defekt der Komplexe I und III sowie eine leichte Verminderung von Komplex IV bei normalem Komplex II. Orale Supplementation mit hochdosiertem CoQ10 bewirkte bei allen Pati-

enten eine deutliche klinische Verbesserung. CoQ10-Mangel ist eine seltene Mitochondriopathie, bei der ursächlich wirksame Therapiemöglichkeiten bestehen, deshalb sollte der CoQ10-Mangel in differentialdiagnostische Überlegungen von Myopathien mit eingeschlossen werden.

**X-Chromosomaler Risiko-Haplotyp bei Leberscher hereditärer Optikusneuropathie (LHON)**  
Das klinische Bild bei LHON ist eine maternal vererbte Blindheit, meistens bei jungen Männern. Mehr als 90% der Fälle werden durch 3 „primäre“ Mutationen in mtDNA kodierten Komplex-I-Untereinheitsgenen verursacht (1). In betroffenen Familien sind 40-50% der männlichen Mutationsträger, aber nur 10-15% der weiblichen Mutationsträger klinisch betroffen. Dieser Geschlechtsunterschied könnte dadurch erklärt werden, dass unabhängig vom primären mtDNA-Defekt vererbte X-chromosomale Faktoren die phänotypische Manifestation der Krankheit beeinflussen. Wir haben in einer internationalen Kooperation (Newcastle upon Tyne, Prof. Patrick Chinnery) an Untersuchungen zur Identifizierung eines derartigen X-chromosomalen Faktors teilgenommen. Dabei

**Abbildung: Histologie, Elektronenmikroskopie und Apoptose-Studien des Muskels bei CoQ10-Mangel.**

**Myopathische Veränderungen und Vakuolen (Hematoxylin & Eosin; A), Sudan black (B), Oil-O red (D) und Elektronen-Mikroskopie zeigen Lipidakkumulation. (E-N): Apoptose-Studien. (E, H, L): Hoechst Färbung für Myonuklei (blau).**



(F, I, M): TUNEL (rot). (G, K, N): Overlay von Hoechst und TUNEL Färbungen zeigt Kollokalisierung in Myonuklei der Patientin (N) und der Positivkontrolle (G), aber nicht in den Myonuklei der Negativkontrolle (K). Balken in A,B,D,E: 50µm. (EM Magnifikation x 5600; C).

konnte ein sogenannter Risikohaplotyp auf dem X-Chromosom identifiziert werden (7). Bei Männern mit homoplasmischer LHON-Mutation und X-chromosomalem Risikohaplotyp wie auch bei Frauen mit homoplasmischer LHON-Mutation und Homozygotie für den X-chromosomalen Risikohaplotyp ist die Wahrscheinlichkeit an LHON zu erkranken sehr stark erhöht. Diese Ergebnisse ermöglichen eine verbesserte genetische Beratung der betroffenen Familien.

#### **MtDNA-Depletionssyndrome**

Depletion der mtDNA bis auf wenige Prozent des normalen Gehaltes findet sich beim sog. mitochondrialen Depletionssyndrom. Die häufigste Ursache frühkindlicher kombinierter Atmungskettendefekte ist das mtDNA-Depletionssyndrom.

Verschiedene Phänotypen werden durch Mutationen in unterschiedlichen Genen verursacht. Die hepatische Form /Hepatoenzephalopathie wird häufig von *DGUOK*-Mutationen verursacht (8). Mutationen in einem weiteren Gen, *MPV17*, wurden vor kurzem ebenfalls bei der hepatischen Form der mtDNA-Depletion identifiziert (9). Der Atmungskettendefekt ist meistens im Skelettmuskel nachweisbar, aber in einigen Fällen konnte der Defekt isoliert nur im Lebergewebe nachgewiesen werden.

Bei der myopathischen Form ist eine frühkindliche Myopathie das Hauptsymptom, häufig begleitet von hohen CK-Werten. Mutationen im nukleären *TK2*-Gen sind hier häufig die Ursache der mtDNA-Depletion (10). In den letzten Jahren wurden autosomal-rezessive Mutationen im *POLG1*-Gen bei mehreren Patienten mit Alpers-Syndrom (therapieresistente Epilepsie, Hepatopathie und kortikale Blindheit) beschrieben (11). Bei diesen Patienten können die Atmungskettenenzyme im Muskel nur eine leichte Aktivitätsverminderung oder normale Aktivität zeigen, weil überwiegend Gehirn und Leber betroffen sind. Bei der enzephalomyopathischen Form der mtDNA-Depletion wurden Mutationen in *SUCLA2*-Gen beschrieben (12). In unserem Patientenkollektiv haben wir die Untersuchung auf mtDNA-Depletion mit Real-time PCR etabliert und konnten bei 40 Patienten eine mtDNA-Depletion nachweisen. Durch direkte Sequenzierung der nukleären Kandidatengene *DGUOK*, *TK2*, *POLG1*, *TP* und *SUCLA2* konnten wir bei 13 Kindern mit Alpers-Syndrom oder Alpers-like Symptomen *POLG1*-Mutationen identifizieren. Bei 7 Erwachsenen

mit chronisch progressiver Ophthalmoplegie (CPEO) konnten wir ebenfalls pathogene *POLG1*-Mutationen identifizieren. Mutationen im *POLG1*-Gen sind mit einem breiten phänotypischen Spektrum assoziiert und häufig Ursache von mitochondrialen Krankheitsbildern bei Kindern und Erwachsenen (13). *DGUOK*-Mutationen konnten wir in 7 Fällen mit der hepatischen Form der mtDNA-Depletion finden (14). *POLG1* und *DGUOK*-Gendefekte scheinen in der deutschen Population die häufigste Ursache der mtDNA-Depletion zu sein.

Bei einem weiteren Kind mit Enzephalomyopathie, Anämie und T-Zell-Immundefizienz haben wir eine weitere Form der mtDNA-Depletion nachgewiesen (15).

Eine gezielte molekulargenetische Diagnostik (Chorion- bzw. Amnionzellen) ist bei bekanntem nukleären Gendefekt möglich (z.B. *POLG1*, *DGUOK*).

### Literatur

1. Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al.: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242(1988)1427-1430
2. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA.: Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 331(1988)717-719
3. DiMauro S, Davidzon G.: Mitochondrial DNA and disease. *Ann Med* 37(2005)222-232
4. Horváth R, Schoser BGH, Müller-Höcker J, et al.: Mutations in mtDNA-encoded cytochrome c oxidase subunit genes causing isolated myopathy or severe encephalomyopathy. *Neuromusc Disord* 15(2005)851-857
5. Horváth R, Abicht A, Holinski-Feder E, et al.: Leigh syndrome caused by mutations in the flavoprotein (Fp) subunit of succinate dehydrogenase (SDHA). *J Neurol Neurosurg Psych* 77(2006)74-76
6. Horváth R, Schneiderat P, Schoser BGH, et al.: Coenzyme Q10 deficiency may cause isolated myopathy. *Neurology* 66(2006)253-255
7. Hudson G, Keers SM, Yu Wai Man P, et al.: Identification of an X-chromosomal locus and haplotype modulating the phenotype of a mtDNA disorder. *Am J Hum Genet* 77(2005) 1086-1091
8. Mandel H, Szargel R, Labay V, et al.: The deoxyguanosine kinase gene is mutated in individuals with depleted hepatocerebral mitochondrial DNA. *Nat Genet* 29(2001)337-341
9. Spinazzola A, Viscomi C, Fernandez-Vizcarra E, et al.: MPV17 encodes an inner mitochondrial membrane protein and is mutated in infantile hepatic mitochondrial DNA depletion. *Nat Genet* 38(2006)570-575
10. Saada A, Shaag A, Mandel H, et al.: Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet* 29(2001)342-344.
11. Naviaux RK, Nguyen KV. POLG mutations associated with Alpers' syndrome and mitochondrial DNA depletion. *Ann Neurol* 55(2004)706-712
12. Elpeleg O, Miller C, Hershkovitz E, et al.: Deficiency of the ADP-forming succinyl CoA synthase activity is associated with encephalomyopathy and mitochondrial DNA depletion. *Am J Hum Genet* 76(2005)1081-1086
13. Horváth R, Hudson G, Ferrari G, et al.: Phenotypic spectrum associated with mutations of the mitochondrial polymerase-gene. *Brain* (2006) (in press)
14. Freisinger P, Fütterer N, Lankes E, et al.: Hepatocerebral mitochondrial DANN depletion caused by deoxyguanosine kinase (DGUOK) mutation. *Arch Neurol* (2006) (in press)
15. Reichenbach J, Schubert R, Horváth R, et al.: Fatal neonatal-onset mitochondrial respiratory chain disease with T cell immunodeficiency. *Ped Research* (2006) (in press)



**Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.**  
DGM Bundesgeschäftsstelle  
Im Moos 4 · 79112 Freiburg

**Telefon:** 07665/9447-0  
**Telefax:** 07665/9447-20  
**E-Mail:** info@dgm.org  
**Internet:** http://www.dgm.org

**Management of Neuromuscular Diseases**  
Info Felix-Jerusalem-Preis 2006  
Herausgeber der Schriftenreihe:  
Prof. Dr. med. R. Dengler, Hannover  
Prof. Dr. med. D. Pongratz, München

Verantwortlich für den Inhalt dieser Ausgabe:  
Prof. Dr. med. B. Neundörfer, Erlangen



**sanofi aventis**  
Das Wichtigste ist die Gesundheit

**Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**  
Geschäftseinheit Innere Medizin/ZNS  
Potsdamer Straße 8  
10785 Berlin  
Telefon 0180/2 222 010

© **Arcis Verlag GmbH, München 2006**  
ISSN 0949-1503  
11. Jahrgang

# AUSSCHREIBUNG FELIX-JERUSALEM-PREIS 2007 FÜR NEUROMUSKULÄRE ERKRANKUNGEN

DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR MUSKELKRANKE E.V.

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Berlin, stellt jährlich einmal der DGM ein Preisgeld für die Verleihung des Felix - Jerusalem - Preises für neuromuskuläre Erkrankungen in Höhe von EUR 15.000 zur Verfügung.

Der Preis soll der Förderung der Forschung auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere der Amyotrophen Lateralsklerose, im deutschsprachigen Raum dienen. Mit ihm sollen jüngere Forscher für Verdienste bei der Erforschung von Pathomechanismen und für objektiv nachvollziehbare Therapieerfolge bei allen Formen von neuromuskulären Erkrankungen ausgezeichnet werden. Besonders sollen dabei Arbeiten zur Untersuchung der Ätiologie und Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose sowie neuer diagnostischer Methoden bei dieser Erkrankung gewürdigt werden, die sich mit der interdisziplinären Betreuung von ALS-Patienten befassen.

Der Preis soll in der Regel in drei Teilen (1. Preis EUR 7.500/2. Preis EUR 5.000/3. Preis EUR 2.500) vergeben werden. Die Teilpreise können nach der jeweiligen Krankheit, die beforscht wurde, benannt werden.

Mögliche Kandidaten können sich selbst um den Preis bewerben. Daneben kann auch Fremdnennung erfolgen. Eine bereits zuvor oder gleichzeitig an anderer Stelle eingereichte Arbeit darf nicht mehr für die Verleihung des Preises benannt werden.

Die Begutachtung benannter Leistungen erfolgt durch zwei wissenschaftlich ausgewiesene Experten, die vom Vorstand der DGM für diese Aufgabe bestellt werden. Die Entscheidung über die Preisvergabe trifft der Vorstand der DGM aufgrund der wissenschaftlichen Begutachtung.

**Bewerbungen richten Sie bitte in dreifacher Ausfertigung bis zum 15.12.2006 an:**

**DGM – Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.**  
Im Moos 4 – 79112 Freiburg  
Telefon: 07665/9447-0  
Telefax: 07665/9447-20

E-Mail: [info@dgm.org](mailto:info@dgm.org)  
Internet: <http://www.dgm.org>

000  
000



**sanofi aventis**

Das Wichtigste ist die Gesundheit

