

Alterazioni mitocondriali e patologie psichiatriche

Mitochondrial dysfunctions and psychiatric disorders

D. Marazziti, S. Baroni,
M. Picchetti, S. Silvestri,
L. Dell'Osso

Dipartimento di Psichiatria,
Neurobiologia, Farmacologia
e Biotecnologie, Università di Pisa

Key words

Mitochondria • Mitochondrial DNA
• Maternal transmission • Depression
• Anxiety • Autism • Psychosis

Summary

Mitochondria are membrane-enclosed organelles found in most eukaryotic cells where they generate most of adenosine triphosphate supply, used as a source of chemical energy. In addition, mitochondria are involved in a range of other processes, such as signalling, cellular differentiation, cell death, as well as cell cycle and growth control. Mitochondria have been implicated in several neuropsychiatric disorders, in particular, depression, anxiety, schizo-

phrenia, autism, Parkinson's disease and Alzheimer's dementia. Mutations at the level of mitochondrial or nuclear DNA (mtDNA and nDNA, respectively) has been linked to personality disorders, behavioral disturbances, abnormal thinking, impulsiveness, learning impairment, and impaired cognition ranging from mild to dementia. Our aim is to comprehensively review most studies which have highlighted the relationships between psychiatric symptoms or syndromes and mtDNA mutations or mitochondrial abnormalities.

Introduzione

I mitocondri sono organuli intracellulari responsabili della produzione di adenosintrifosfato (ATP), composto ad alta energia usato per la maggior parte dei processi metabolici all'interno delle cellule e scambiato con l'ADP presente nel citosol. Questi organuli sono formati da vari compartimenti che svolgono funzioni diverse e comprendono la membrana esterna, lo spazio intermembrana, la membrana interna, le creste e la matrice.

La storia dei mitocondri comincia nel 1890 quando Altman scoprì per primo la presenza di strutture granulari all'interno della cellula e concluse che si trattava di "organismi elementari svolgenti funzioni vitali" ¹. Il nome mitocondrio, che deriva dalla parola greca "mitos" (filo) e "chondros" (piccolo grano), fu invece utilizzato per la prima volta da Benda nel 1898 ². Warburg nel 1913 scoprì che la respirazione cellulare in estratti di fegato era legata a particelle e, successivamente, nel 1937, che queste erano correlate ai citocromi nella catena respiratoria ³. In seguito venne dimostrata la fosforilazione ossidativa e che si verificava all'interno dei mitocondri ^{4,5}; pochi anni dopo, con la micrografia a elettroni ad alta risoluzione, nei mitocondri fu evidenziata una doppia membrana ripiegata che risultava essenziale per la fosforilazione ⁶.

I mitocondri sono dotati di un proprio DNA detto mitocondriale (DNAm), una piccola molecola circolare di 16,5 kb, contenente 37 geni codificanti per due RNA ribosomiali (rRNA), 22 RNA di trasporto (tRNA) e 13 proteine che fanno parte dei complessi enzimatici deputati alla fosforilazione ossidativa. La maggior parte dei geni che codificano per proteine mitocondriali sono invece contenuti nel DNA nucleare (DNAn). La catena respiratoria

Corrispondenza:

Donatella Marazziti, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italia • Tel. +39 050 835412 • Fax +39 050 21581 • E-mail: dmarazzi@psico.med.unipi.it

mitocondriale è formata da 5 complessi enzimatici situati all'interno della membrana mitocondriale; ogni complesso è costituito da subunità multiple, la più grande, il complesso I è composto da almeno 45 polipeptidi, di cui 7 sono codificati dal DNAmT e i rimanenti dal DNAn mentre i polipeptidi della catena respiratoria vengono sintetizzati nel citoplasma da dove passano nel mitocondrio.

La genetica delle patologie mitocondriali

Nell'ambito delle malattie mitocondriali quelle dovute a difetti della catena respiratoria rappresentano le forme più comuni. Si tratta di patologie rare, talora difficilmente diagnosticabili, spesso multisistemiche, clinicamente eterogenee che si manifestano con sintomi somatici (affaticamento, debolezza e dolori muscolari, cefalea, acufeni, ipoacusia neurosensoriale, alterazioni della vista, oftalmoplegia e diabete mellito) e psichiatrici (depressione, ideazione suicidaria)^{7,8}, caratterizzate da mutazioni del DNAmT o da mutazioni di geni nucleari codificanti proteine coinvolte nella fosforilazione ossidativa responsabili di un danno del metabolismo cellulare aerobico. Il DNAmT è trasmesso con eredità materna non mendeliana, dato che, quando si forma lo zigote, i mitocondri vengono forniti esclusivamente dalla cellula uovo, per cui molte delle malattie mitocondriali sono ereditate per via *matrilineare*⁹. Se è presente una mutazione del DNAmT dell'oocita, questa viene segregata in maniera casuale nelle cellule figlie così da configurare un quadro definito come eteroplasmia (coesistenza di DNAmT normale e mutato), con distribuzione variabile dei genomi mutati nelle successive divisioni cellulari e, quindi, nei diversi tessuti¹⁰; la condizione opposta si chiama omoplasia. L'espressione fenotipica è pertanto funzione della quantità dei genomi mutati presenti in ciascun organo e della dipendenza di ciascun organo dal metabolismo ossidativo: il cuore, il cervello e il muscolo scheletrico sono i tessuti colpiti più spesso da mutazioni del DNAmT. Sebbene secondo il modello genetico mitocondriale, solo le madri trasmettono la malattia, maschi e femmine ne sono ugualmente affetti. Inoltre, la percentuale di zigoti e quindi di individui portatori di una certa mutazione nella progenie è elevatissima, virtualmente del 100%, ma la percentuale di genomi mutati trasmessi ad ogni zigote e la loro successiva distribuzione tissutale sono molto variabili. Ne consegue un'espressione fenotipica eterogenea della lesione genetica, anche nell'ambito di una stessa famiglia, da portatore asintomatico a

paziente affetto da sindrome multisistemica. Come già detto, il DNAmT codifica solo 13 proteine strutturali, tutte di pertinenza dei complessi della catena respiratoria, mentre la maggior parte delle proteine mitocondriali è codificata dal DNAn, una interazione complessa tra i due genomi è dunque alla base della sintesi proteica mitocondriale e della replicazione del DNAmT. Questo doppio controllo genico fa sì che si possano distinguere tre gruppi di malattie mitocondriali geneticamente determinate: quelle associate a difetti del DNAn, quelle dovute a difetti del DNAmT e quelle legate a difetti di comunicazione tra i due genomi¹¹.

Patologie mitocondriali

I pazienti con patologie mitocondriali venivano inizialmente classificati in base al quadro clinico, alle alterazioni ultrastrutturali e istologiche, o ai test biochimici di funzionalità dei mitocondri. Furono così identificate alcune sindromi "specifiche": sindrome di Kearns Sayre (KSS), oftalmoplegia esterna cronica progressiva (CPEO), neuropatia ottica ereditaria di Leber (LHON), miopatia mitocondriale, encefalopatia, acidosi lattica, episodi simil-stroke (infarto cerebrale) (MELAS), e epilessia mioclonica con fibre rosse sfilacciate (MERRF). Ben presto, però, si vide che esisteva una notevole differenza fenotipica tra i pazienti con patologie mitocondriali che non si adattava a nessuna delle sindromi specifiche¹². Attualmente, in maniera più corretta, le patologie mitocondriali si distinguono in sporadiche o familiari, queste ultime trasmesse attraverso una modalità di trasmissione *matrilineare* autosomica dominante o recessiva. Nel 1988 è stata evidenziata a livello del DNAmT, una mutazione puntiforme nella subunità ND4 del complesso I che potrebbe essere correlata alla LHON¹³ e una delezione del DNAmT correlabile alla sindrome di KSS^{14,15}. Fino ad oggi sono stati identificati più di 150 siti di mutazione e un numero analogo di riarrangiamenti (delezioni parziali e duplicazioni) di DNAmT¹⁰. La maggior parte delle cellule umane contiene due copie di DNAn, tuttavia il numero di copie di DNAmT è maggiore (da 100 a 100000) e variabile in relazione al tipo di cellula. L'espressione di almeno il 94% delle 16569 paia di basi della doppia elica circolare di DNAmT è necessaria per la funzione bioenergetica del mitocondrio, mentre solo il 7% del genoma nucleare, costituito da 10⁹ paia di basi, viene espresso¹⁶. L'intero DNAmT viene trasmesso dalla madre a tutti i figli senza ricombinazioni, quindi

questi condividono la stessa sequenza di DNAm, ma possono presentare manifestazioni cliniche diverse, a causa della diversa proporzione di DNAm mutato in caso di eteroplasmia; ad esempio, una mutazione nella corteccia cerebrale può determinare ritardo mentale o una crisi epilettica, mentre una mutazione a livello del cuore una cardiomiopatia. Questo fenomeno può verificarsi anche in gemelli monozigoti con lo sviluppo di un quadro di CPEO in uno solo dei due ¹⁷. L'eteroplasmia spiega solo una parte di questo fenomeno e il DNAn vi svolge un ruolo importante, come evidenziato dall'ampia variabilità di fenotipi espressi nella discendenza di madri portatrici di DNAm omoplasmico mutato. Inoltre, risultano importanti anche i fattori ambientali ^{18 19}. Ad esempio, in un caso di gemelle omozigoti portatrici di una mutazione 3243A > G, una delle due (portatrice del 50% di DNAm mutato nel sangue), in seguito ad una infezione virale infantile, sviluppò uno scompenso metabolico che causò una insufficienza cardiaca e un'encefalopatia ipossico-ischemica; l'altra gemella (90% di mutazioni) all'età di 6 anni, invece, non mostrava deficit intellettivo, né sintomi di altro genere ²⁰.

Alterazioni mitocondriali nei disturbi psichiatrici

Negli ultimi 20 anni si sono andate accumulando osservazioni relative all'esistenza di un rapporto tra disfunzioni mitocondriali e disturbi psichiatrici. Questo genere di studi si è avvalso di analisi di porzioni del genoma mitocondriale e nucleare o dell'RNAm, valutazione di proteine, produzione di ATP e descrizione delle caratteristiche ultrastrutturali dei mitocondri al microscopio elettronico, nel tessuto cerebrale postmortem, muscolare o in cellule ematiche.

Secondo alcuni autori ²¹, i disturbi dell'umore o psicotici, i disturbi d'ansia e quelli di personalità potrebbero rappresentare una delle tante manifestazioni cliniche di alterazioni mitocondriali, mentre, secondo altri, i disturbi psichiatrici rappresenterebbero una complicanza della malattia di base ⁷.

Esistono due studi interessanti sulla comorbidità psichiatrica in madri di bambini affetti da malattie mitocondriali. Nel primo, effettuato su 42 madri, il 42% di queste riportava un punteggio patologico su tre scale del *Minnesota Multiphasic Personality Inventory*, in particolare quella relativa all'ipocondria, isteria e paranoia ²². Nel secondo si mettevano a confronto alcune madri di bambini con malattia mi-

tocondriale ereditaria (MIMD), con altre che avevano bambini affetti da disturbi metabolici autosomici recessivi (ARMD) ¹². I risultati hanno evidenziato che i punteggi delle scale *Beck Depression Inventory* e *Beck Anxiety Inventory* erano tre volte maggiori nelle madri dei bambini con MIMD, rispetto a quelle con figli affetti da ARMD. Era quindi importante stabilire se i punteggi alle scale psicopatologiche sopra-men-zionate fossero una conseguenza delle particolari situazioni di disagio in cui si trovavano le madri, dovendo accudire bambini affetti da una patologia grave e a prognosi indubbiamente infausta, oppure fossero da attribuire alle mutazioni del genoma mitocondriale di cui erano portatrici. A supporto di quest'ultima spiegazione venne riscontrato che le uniche due donne che avevano adottato un bambino con una malattia mitocondriale riportavano punteggi del MMPI-2 nei limiti della norma.

Sintomi psicotici e malattie mitocondriali

In alcuni casi di pazienti con patologie mitocondriali, in cui è stata confermata la mutazione 3243A > G e in altre condizioni diagnosticate mediante esame istochimico del muscolo o degli enzimi, sono stati descritti sintomi psicotici, quali allucinazioni, deliri e deficit cognitivo progressivo ²³⁻³³.

Schizofrenia

Valutando l'espressione dell'RNAm nella corteccia frontale di pazienti schizofrenici, è emerso che le sequenze alterate erano quelle che codificavano proteine della catena respiratoria; è stato così proposto che i mitocondri potessero essere coinvolti nell'eziologia di alcune forme di schizofrenia ³⁴. Inoltre, è stata identificata una variante eteroplasmica nel DNAm codificante la subunità ND4 del complesso I che si manifesta con un'alta frequenza nei pazienti maschi (47%), rispetto ai controlli sani (18%) ³⁵. Nella corteccia frontale e nel nucleo caudato di schizofrenici in trattamento farmacologico sono stati riscontrati una riduzione del complesso IV e un aumento età-dipendente di delezioni di DNAm, al contrario che nei controlli o in pazienti con demenza Alzheimer; è impossibile tuttavia, stabilire se le alterazioni mitocondriali rappresentino un effetto secondario o un fattore eziologico della malattia ³⁶. Sono state inoltre rilevate 5 nuove varianti di DNAm, 3 delle quali localizzate nel gene del citocromo b, ma non è ancora certa la loro correlazione con la schizofrenia ³⁷. In pazienti schizofrenici, sia *drug-free*

che in trattamento farmacologico con neurolettici, ma non in quelli con disturbo bipolare o depressione ricorrente, è stato osservato un aumento di attività del complesso I nelle piastrine³⁸. Successivamente, in pazienti psicotici trattati, sono stati evidenziati un aumento dell'attività del complesso II e IV nel putamen e una riduzione dell'attività del complesso IV nel nucleo caudato³⁹. In caso di ricadute e disturbo cronico attivo vengono riportati anche elevati livelli del complesso I⁴⁰. In pazienti che assumevano neurolettici le flavoproteine 24- e 51-kDa presentavano una riduzione della loro trascrizione e traduzione nella corteccia prefrontale e l'inverso nella corteccia associativa visiva⁴¹. Nella corteccia frontale ottenuta postmortem da pazienti schizofrenici trattati con neurolettici è stata poi descritta una riduzione dell'attività del complesso IV, mentre nella corteccia temporale risultavano alterati i complessi I, III e IV, e nei gangli della base i complessi I e III. Non è stata invece riscontrata nessuna anomalia nell'espressione di geni nucleari che codificano le proteine correlate alla funzione mitocondriale a livello ippocampale⁴². I dati relativi ad una *down-regulation* globale dei geni correlati ai mitocondri, riscontrata nella corteccia prefrontale di pazienti schizofrenici che assumevano neurolettici, è stata interpretata come un effetto secondario dovuto ai trattamenti farmacologici⁴³.

È interessante sottolineare come la dopamina sia in grado di inibire il complesso I, ma non il IV e il V, e di ridurre i livelli di ATP; la noradrenalina e la serotonina, invece, non hanno effetto sull'ATP e sulla sopravvivenza cellulare⁴⁴.

Un numero crescente di studi indica che i pazienti affetti da schizofrenia presentano una disregolazione nella produzione di energia da parte dei mitocondri e un incremento dello stress ossidativo. Ciò è dimostrato da variazioni dei meccanismi di difesa ossidativi, come il sistema del glutatione, in risposta allo stress ossidativo (perossidazione lipidica, carbosilazione proteica, danni al DNA e apoptosi), che potrebbero sottendere alcuni processi neurodegenerativi⁴⁵. Lo stress ossidativo risulterebbe tuttavia suscettibile al trattamento sia con antipsicotici atipici, sia mediante approcci terapeutici che determinano un incremento del glutatione, soprattutto della N-acetil cisteina.

Disturbi d'ansia

In pazienti con mutazione 3243A > G vengono riportati sia il disturbo da attacchi di panico che fobie specifiche^{25,46}. Nei parenti di primo e secondo grado

di bambini con malattia mitocondriale a trasmissione materna, si evidenzia in genere un incremento di prevalenza dei disturbi d'ansia, rispetto ai familiari di bambini con altri tipi di alterazioni metaboliche di uguale gravità. Inoltre, nelle madri, i punteggi della *Beck Depression Inventory II* e della *Beck Anxiety Inventory* risultano tre volte maggiori nel gruppo mitocondriale¹².

Depressione maggiore

In molti pazienti con malattia mitocondriale sostenuta da mutazioni del DNAm, inclusa la mutazione 3243A > G, vengono riportati sia il disturbo depressivo unipolare che quello bipolare e, in alcuni di questi, sono presenti anche caratteristiche psicotiche e/o deficit cognitivi progressivi^{25 47-58}.

Studi genetici hanno evidenziato che la depressione maggiore a probabile trasmissione materna è presente nel 51% di madri di famiglie affette da disturbi mitocondriali, rispetto a un 12% di madri di controllo. La depressione, inoltre, risulta più frequente nella nonna materna rispetto a quella paterna, in zii e nipoti, ma solo nel gruppo ad apparente trasmissione materna⁵⁹. I dati di questi due studi suggeriscono che variazioni della sequenza di DNAm potrebbero indurre lo sviluppo di depressione.

In alcuni pazienti con depressione e patologie mitocondriali sono state riscontrate variazioni del flusso ematico cerebrale. In una paziente con una mutazione A3243G del DNAm, disturbo depressivo, familiarità positiva per diabete mellito non insulino-dipendente e disturbi della conduzione cardiaca, con la SPECT, dopo somministrazione endovenosa di ¹²³I-IMP, si è evidenziata una riduzione del flusso ematico cerebrale nel globo pallido sinistro, nel lobo frontale destro e nei lobi occipitali. La paziente è stata trattata con coenzima Q₁₀ e idebenone e ha presentato una progressiva scomparsa della sintomatologia depressiva in pochi mesi⁶⁰. Una successiva indagine con ¹²³I-IMP-SPECT ha dimostrato un miglioramento del flusso ematico in tutte le regioni sopra menzionate. Un uomo di 61 anni affetto da un disturbo depressivo insorto in giovane età e da sindrome multisistemica a lento sviluppo incluso il diabete mellito, è stato sottoposto a SPECT dopo somministrazione di ^{99m}Tc-HMPAO e biopsia muscolare per valutare la funzione mitocondriale; sono state così osservate una riduzione del flusso ematico nei lobi frontale e nel lobo parietale inferiore e un incremento nei lobi parietali superiori, mentre la biopsia muscolare ha rivelato una riduzione

del tasso di produzione di ATP mitocondriale⁶¹. La fosforilazione ossidativa genera radicali liberi che risultano dannosi per la stessa catena di trasporto di elettroni. Il danno ossidativo potrebbe rappresentare sia la causa che la conseguenza di una disfunzione mitocondriale⁶².

Disturbo bipolare

In pazienti depressi affetti da disturbo bipolare (DB), la risonanza magnetica spettroscopica con fosforo 31 (³¹P-MRS) ha evidenziato una significativa riduzione della fosfocreatina (CrP) nel lobo frontale sinistro, correlata con la gravità dei sintomi depressivi⁶³. Il decremento di CrP sembra essere un fenomeno tratto-dipendente piuttosto che stato-dipendente, soprattutto nel DB di tipo II⁶⁴. Risultati analoghi sono stati riscontrati in pazienti portatori di un'encefalomiopia mitocondriale^{65 66}.

Esistono altri dati che evidenziano una possibile correlazione tra disturbi affettivi e malattie mitocondriali. Ad esempio, è stato visto che un paziente affetto dalla forma familiare di CPEO presentava episodi depressivi ricorrenti e che anche altri suoi familiari con la stessa malattia mostravano una predisposizione al disturbo depressivo⁶⁷. È stato inoltre riportato un caso di disturbo bipolare e KSS⁶⁸ e uno di disturbo psicosomatico e KSS⁶⁹.

Studi genetici hanno evidenziato una prevalenza di donne tra i familiari di primo grado di pazienti bipolari e che la trasmissione da maschio a maschio è rara. Sebbene tali risultati inizialmente siano stati correlati ad una trasmissione dominante legata al cromosoma *X-linked*, non sono state riscontrate alterazioni sul cromosoma X⁷⁰; ciò potrebbe essere spiegato attraverso una trasmissione materna⁷¹. Infatti, in alcune famiglie con membri affetti da DB è stata osservata la presenza della trasmissione materna del disturbo indice un'eredità mitocondriale. Questi dati suggeriscono che alcuni pazienti affetti da disturbi dell'umore potrebbero presentare alterazioni del DNAmT simili a quelle della CPEO⁷².

È stato effettuato uno studio sul DNAmT nei leucociti di 35 pazienti affetti da DB⁷³ e 2 di questi presentavano una delezione detta "comune", ritrovata anche in un 50% dei pazienti affetti da CPEO o KSS. La delezione interessa una regione che codifica per 5 tRNA e per alcune subunità della NADH deidrogenasi, citocromo-c ossidasi e ATP sintetasi. La delezione del DNAmT, nel paziente affetto da CPEO e da depressione ricorrente, era ampiamente rappresentata nel tessuto cerebrale⁶⁷. Sebbene la

correlazione tra questa mutazione e la fisiopatologia del DB non sia ancora certa, le delezioni del DNAmT a livello encefalico potrebbero alterare il metabolismo energetico e sottendere la progressione dei sintomi affettivi. Attualmente non sappiamo se la delezione osservata nei pazienti con DB sia ereditaria o no, o se tale mutazione sia associata al DB. La spettroscopia ha dimostrato che il DB può essere correlato ad un disturbo del metabolismo energetico mitocondriale⁷⁴, inclusa una riduzione del pH⁷⁵ e dei fosfati ad alta energia a livello dei lobi frontale e temporale di questi pazienti^{76 77}. La disfunzione mitocondriale nel DB potrebbe essere dovuta ad espressione alterata di geni nucleari o mitocondriali che codificano per proteine mitocondriali⁷⁸. Mediante la tecnica del *gene arrays* si è valutata l'espressione di geni nucleari su campioni di tessuto cerebrale, in particolare di ippocampo di pazienti affetti da DB, schizofrenia e controlli sani: è così emerso che l'espressione dell'RNAm nucleare, che codifica per proteine mitocondriali, è significativamente ridotta nell'ippocampo dei soggetti con DB, ma non negli schizofrenici⁴².

La possibile base fisiopatologica del DB potrebbe essere una disregolazione del Ca²⁺, conseguente all'alterazione metabolica mitocondriale. Il Ca²⁺ infatti, è coinvolto in numerose funzioni neuronali quali l'esocitosi, la plasticità sinaptica e l'apoptosi, per cui un aumento intracellulare potrebbe portare ad un danno neuronale⁷⁴.

Autismo e sindrome da iperattività

I dati che riguardano queste due patologie sono sporadici, più che altro *case-report*, ma senza dubbio risultano suggestivi. In un bambino autistico è stata riscontrata una mutazione puntiforme del DNAmT in un gene tRNA (G8363A)⁷⁹. In un maschio, con una piccola delezione del DNAmT in un tRNA mitocondriale e un disturbo progressivo che lo ha portato alla morte all'età di 23 anni, è stata descritta iperattività con problemi disciplinari durante gli anni scolastici⁸⁰. Due soggetti affetti da sindrome da deficit dell'attenzione e iperattività (ADHD) sono risultati portatori di una mutazione del DNAmT⁸¹. Infine, in una donna di mezza età portatrice di riarrangiamenti nel DNAmT sono stati riscontrati sintomi indicativi di ADHD durante l'adolescenza⁵⁸.

Conclusioni

Esistono una serie di osservazioni che hanno sot-

tolineato l'esistenza di un rapporto tra alterazioni mitocondriali, soprattutto a livello del DNA presente in questi organuli, e alcuni sintomi psichiatrici. Particolarmente interessanti appaiono i dati relativi al disturbo bipolare, alla depressione maggiore, alla schizofrenia e all'autismo, che suggeriscono come un'alterazione del metabolismo energetico a livello cerebrale potrebbe giocare un ruolo importante nella fisiopatologia di varie condizioni morbose.

L'alterato metabolismo mitocondriale potrebbe infatti determinare una riduzione di ATP con ripercussioni sulle pompe di trasporto ioniche e un conseguente aumento dei livelli intracellulari di Na⁺, Ca²⁺ e H₂O, rigonfiamento cellulare, attivazione di fosfolipasi, endonucleasi, stress ossidativo fino alla morte cellulare. Alcuni aspetti relativi a tale cascata di eventi risultano tuttora non chiari, soprattutto il motivo per cui alterazioni del metabolismo energetico mitocondriale si verificano a livello cerebrale in pazienti affetti da disturbi psichiatrici.

Bibliografia

- 1 Altmann R. *Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen*. Leipzig: Veit 1890.
- 2 Benda C. *Über die Spermatogenese der Vertebraten und höherer Evertbraten, II. Theil: Die Histiogenese der Spermien*. Arch Anat Physiol 1898;73:393-98.
- 3 Warburg O. *Über sauerstoffatmende Körnchen aus Leberzellen und über Sauerstoffatmung in Berkefeld-Filtraten wässriger Leberextrakte*. Pflügers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere 1913;154:599-617.
- 4 Kalckar H. *Phosphorylation in kidney tissue*. Enzymologia 1937;2:47-52.
- 5 Kennedy EP, Lehninger AL. *Oxidation of fatty acids and tricarboxylic acid cycle intermediates by isolated rat liver mitochondria*. J Biol Chem 1949;179:957-72.
- 6 Palade GE. *The fine structure of mitochondria*. Anat Rec 1952;114:427-51.
- 7 Chinnery PF, Turnbull DM. *Mitochondrial medicine*. Q J Med 1997;90:657-67.
- 8 Chinnery PF, Elliot C, Green GR, Rees A, Coulthard A, Turnbull DM, et al. *The spectrum of hearing loss due to mitochondrial DNA defects*. Brain 2000;123:82-92.
- 9 Schwartz M, Vissing J. *New patterns of inheritance in mitochondrial disease*. Biochem Biophys Res Commun 2003;310:247-51.
- 10 Chinnery PF, Schon EA. *Mitochondria*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1188-99.
- 11 Di Mauro S, Schon EA. *Mitochondrial DNA and diseases of the nervous system: the spectrum*. Neuroscientist 1998;4:53-63.
- 12 Boles RG, Burnett BB, Gleditsch K, Wong S, Guedalia A, Kaariainen A, et al. *A high predisposition to depression and anxiety in mothers and other matrilineal relatives of children with presumed maternally inherited mitochondrial disorders*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2005;137:20-4.
- 13 Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al. *Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy*. Science 1988;242:1427-30.
- 14 Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. *Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies*. Nature 1988;331:717-9.
- 15 Zeviani M, Moraes CT, DiMauro S, Nakase H, Bonilla E, Schon EA, et al. *Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome*. Neurology 1988;38:1339-46.
- 16 Ozawa T. *Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging*. Physiol Rev 1997;77:425-64.
- 17 Blakely EL, He L, Taylor RW, Chinnery PF, Lightowlers RN, Schaefer AM, et al. *Mitochondrial DNA deletion in "identical" twin brothers*. J Med Genet 2004;41:e19.
- 18 Van Goethem G, Martin JJ, Van Broeckhoven C. *Progressive external ophthalmoplegia characterized by multiple deletions of mitochondrial DNA: unraveling the pathogenesis of human mitochondrial DNA instability and the initiation of a genetic classification*. Neuromolecular Med 2003;3:129-46.
- 19 Hirano M, Nishigaki Y, Marti R. *Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a disease of two genomes*. Neurologist 2004;10:8-17.
- 20 Shah NS, Mitchell WG, Boles RG. *Mitochondrial disorders: a potentially under-recognized etiology of infantile spasms*. J Child Neurol 2002;17:369-72.
- 21 Fadic R, Johns DR. *Clinical spectrum of mitochondrial diseases*. Semin Neurol 1996;16:11-20.
- 22 Varvogli L, Waisbren SE. *Personality profiles of mothers of children with mitochondrial disorders*. J Inherit Metab Dis 1999;22:615-22.
- 23 Chang TS, Johns DR, Walker D, De La Cruz Z, Mauge IH, Green WR. *Ocular clinicopathologic study of the mitochondrial encephalomyopathy overlap syndrome*. Arch Ophthalmol 1993;111:1254-62.
- 24 Inagaki T, Ishino H, Seno H, Ohguni S, Tanaka J, Kato Y. *Psychiatric symptoms in a patient with diabetes mellitus associated with point mutation in mitochondrial DNA*. Biol Psychiatry 1997;42: 1067-9.
- 25 Suzuki Y, Taniyama M, Muramatsu T, Atsumi Y, Hosokawa K, Asahina T, et al. *Diabetes mellitus associated with 3243 mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) mutation: clinical features and coenzyme Q10 treatment*. Mol Aspects Med 1997;18:181-8.
- 26 Oexle K, Zwierner A. *Advanced telomere shortening in respiratory chain disorders*. Hum Mol Genet 1997;6:905-8.
- 27 Thomeer EC, Verhoeven WM, van de Vlasakker

- CJ, Klompenhouwer JL. *Psychiatric symptoms in MELAS; a case report*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998;64:692-3.
- 28 Prayson RA, Wang N. *Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome: an autopsy report*. Arch Pathol Lab Med 1998;122:978-81.
- 29 Shinkai T, Nakashima M, Ohmori O, Terao T, Nakamura J, Hiramatsu N, Hashiguchi H, Tsuji S. *Coenzyme Q10 improves psychiatric symptoms in adult-onset mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: a case report*. Aust N Z J Psychiatry 2000;34:1034-5.
- 30 Spellberg B, Carroll RM, Robinson E, Brass E. *mtDNA diseases in the primary care setting*. Arch Intern Med 2001;161:2497-500.
- 31 Amemiya S, Hamamoto M, Goto Y, Komaki H, Nishino I, Nonaka I, Katayama Y. *Psychosis and progressing dementia: presenting features of a mitochondriopathy*. Neurology 2000;55:600-1.
- 32 Hart ZH, Chang CH, Perrin EV, Neerunjun JS, Ayyar R. *Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy, and lactate academia*. Arch Neurol 1977;34:180-5.
- 33 Kiejna A, Di Mauro S, Adamowski T, Rymaszewska J, Leszek J, Pachalska M. *Psychiatric symptoms in a patient with the clinical features of MELAS*. Med Sci Monit 2002;8:66-72.
- 34 Mulcrone J, Whatley SA, Ferrier IN, Marchbanks RM. *A study of altered gene expression in frontal cortex from schizophrenic patients using differential screening*. Schizophrenia Res 1995;14:203-13.
- 35 Marchbanks RM, Mulcrone J, Whatley SA. *Aspects of oxidative metabolism in schizophrenia*. Br J Psychiatry 1995;167:293-8.
- 36 Cavelier L, Jazin EE, Eriksson I, Prince J, Båve U, Orelund L, Gyllensten U. *Decreased cytochrome-c oxidase activity and lack of age-related accumulation of mitochondrial DNA deletions in the brains of schizophrenics*. Genomics 1995;29:217-24.
- 37 Lindholm E, Cavelier L, Howell WM, Eriksson I, Jalonen P, Adolfsson R, et al. *Mitochondrial sequence variants in patients with schizophrenia*. Eur J Hum Genet 1997;5:406-12.
- 38 Ben-Shachar D, Zuk R, Gazawi H, Reshef A, Sheinkman A, Klein E. *Increased mitochondrial complex I activity in platelets of schizophrenic patients*. Int J Neuropsychopharmacol 1999;2:245-253.
- 39 Prince JA, Harro J, Blennow K, Gottfries CG, Orelund L. *Putamen mitochondrial energy metabolism is highly correlated to emotional and intellectual impairment in schizophrenics*. Neuropsychopharmacology 2000;22:284-92.
- 40 Dror N, Klein E, Karry R, Sheinkman A, Kirsh Z, Mazor M, et al. *State-dependent alterations in mitochondrial complex I activity in platelets: a potential peripheral marker for schizophrenia*. Mol Psychiatry 2002;7:995-1001.
- 41 Karry R, Klein E, Ben Shachar D. *Mitochondrial complex I subunits expression is altered in schizophrenia: a postmortem study*. Biol Psychiatry 2004;55:676-84.
- 42 Konradi C, Eaton M, MacDonald ML, Walsh J, Benes FM, Heckers S. *Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder*. Arch Gen Psychiatry 2004;61:300-8.
- 43 Iwamoto K, Bundo M, Kato T. *Altered expression of mitochondria-related genes in postmortem brains of patients with bipolar disorder or schizophrenia, as revealed by large-scale DNA microarray analysis*. Hum Mol Genet 2005;14:241-53.
- 44 Ben-Shachar D, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P. *Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders*. Biochem Pharmacol 2004;67:1965-74.
- 45 Pantelis C, Yücel M, Wood SJ, Velakoulis D, Sun D, Berger G, et al. *Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia*. Schiz Bull 2005;31:672-96.
- 46 Miyaoka H, Suzuki Y, Taniyama M, Miyaoka Y, Shishikura K, Kamijima K, et al. *Mental disorders in diabetic patients with mitochondrial transfer RNA(Leu) (UUR) mutation at position 3243*. Biol Psychiatry 1997;42:524-6.
- 47 Berio A, Piazzini A. *A case of Kearns-Sayre syndrome with autoimmune thyroiditis and possible Hashimoto encephalopathy*. Panminerva Med 2002;44:265-9.
- 48 Suomalainen A, Majander A, Wallin M, Setälä K, Kontula K, Leinonen H, et al. *Autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple deletions of mtDNA: clinical, biochemical, and molecular genetic features of the 10q-linked disease*. Neurology 1997;48:1244-53.
- 49 Siciliano G, Tessa A, Petrini S, Mancuso M, Bruno C, Grieco GS, et al. *Autosomal dominant external ophthalmoplegia and bipolar affective disorder associated with a mutation in the ANT1 gene*. Neuromuscul Dis 2003;13:162-5.
- 50 Shanske AL, Shanske S, Silvestri G, Tanji K, Wertheim D, Lipper S. *MELAS point mutation with unusual clinical presentation*. Neuromuscul Dis 1993;3:191-3.
- 51 Onishi H, Kawanishi C, Iwasawa T, Osaka H, Hanihara T, Inoue K, et al. *Depressive disorder due to mitochondrial transfer RNA(Leu) (UUR) mutation*. Biol Psychiatry 1997;141:1137-9.
- 52 Miyaoka H, Suzuki Y, Taniyama M, Miyaoka Y, Shishikura K, Kamijima K, et al. *Mental disorders in diabetic patients with mitochondrial transfer RNA(Leu) (UUR) mutation at position 3243*. Biol Psychiatry 1997;42:524-6.
- 53 Newman-Toker DE, Horton JC, Lessell S. *Recurrent visual loss in Leber hereditary optic neuropathy*. Arch Ophthalmol 2003;121:288-91.
- 54 Sweeney MG, Bunday S, Brockington M, Poulton KR,

- Winer JB, Harding AE. *Mitochondrial myopathy associated with sudden death in young adults and a novel mutation in the mitochondrial DNA leucine transfer RNA(UUR) gene*. Q J Med 1993;86:709-13.
- 55 Santorelli FM, Tanji K, Sano M, Shanske S, El-Shahawi M, Kranz-Eble P, et al. *Maternally inherited encephalopathy associated with a single-base insertion in the mitochondrial tRNATrp gene*. Ann Neurol 1997;42:256-60.
- 56 Jaksch M, Lochmuller H, Schmitt F, Volpel B, Obermaier-Kusser B, Horvath R. *A mutation in mt tRNALeu(UUR) causing a neuropsychiatric syndrome with depression and cataract*. Neurology 2001;57:1930-1.
- 57 Campos Y, García A, Eiris J, Fuster M, Rubio JC, Martín MA, et al. *Mitochondrial myopathy, cardiomyopathy and psychiatric illness in a Spanish family harbouring the mtDNA 3303C > T mutation*. J Inherit Metab Dis 2001;24:685-7.
- 58 Houshmand M, Gardner A, Hällström T, Müntzing K, Oldfors A, Holme E. *Different tissue distribution of a mitochondrial DNA duplication and the corresponding deletion in a patient with a mild mitochondrial encephalomyopathy: deletion in muscle, duplication in blood*. Neuromuscul Disord 2004;14:195-201.
- 59 Burnett BB, Gardner A, Boles RG. *Mitochondrial inheritance in depression, dysmotility and migraine?* J Affect Dis 2005;88:109-16.
- 60 Ihara Y, Namba R, Kuroda S, Sato T, Shirabe T. *Mitochondrial encephalomyopathy (MELAS): pathological study and successful therapy with coenzyme Q10 and idebenone*. Neurol Sci 1989;90:263-71.
- 61 Gardner A, Pagani M, Wibom R, Nennesmo I, Jacobsson H, Hällström T. *Alterations of rCBF and mitochondrial dysfunction in major depressive disorder: a case report*. Acta Psychiatr Scand 2003;107:233-9.
- 62 Madrigal JLM, Olivenza R, Moro MA. *Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain*. Neuropsychopharmacology 2001;24: 420-29.
- 63 Kato T, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Takahashi Y, Inubushi T, et al. *Lateralized abnormality of high energy phosphate metabolism in the frontal lobes of patients with bipolar disorder detected by phase-encoded 31P-MRS*. Psychol Med 1995;25:557-66.
- 64 Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Murashita J, Hamakawa H, Inubushi T. *Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy*. J Affect Disord 1994;31:125-33.
- 65 Eleff SM, Barker PB, Blackband SJ, Chatham JC, Lutz NW, Johns DR, et al. *Phosphorus magnetic resonance spectroscopy of patients with mitochondrial cytopathies demonstrates decreased levels of brain phosphocreatine*. Ann Neurol 1990;27:626-30.
- 66 Barbiroli B, Montagna P, Martinelli P, Lodi R, Iotti S, Cortelli P, et al. *Defective brain energy metabolism shown by in vivo 31P MR spectroscopy in 28 patients with mitochondrial cytopathies*. J Cereb Blood Flow Metab 1993;13:469-74.
- 67 Suomalainen A, Majander A, Haltia M, Somer H, Lönnqvist J, Savontaus ML, et al. *Multiple deletions of mitochondrial DNA in several tissues of a patient with severe retarded depression and familial progressive external ophthalmoplegia*. J Clin Invest 1992;90:61-6.
- 68 Stewart JB, Naylor GJ. *Manic-depressive psychosis in a patient with mitochondrial myopathy. A case report*. Med Sci Res 1990;18:265-66.
- 69 Nørby S, Lestienne P, Nelson I, Nielsen IM, Schmalbruch H, Sjö O, et al. *Juvenile Kearns-Sayre syndrome initially misdiagnosed as a psychosomatic disorder*. J Med Genet 1994;31:45-50.
- 70 Mendlewicz J. *Molecular genetic studies in affective illness*. In: Papolos DF, Lachman HM, editors. *Genetic studies in affective disorders*. New York: John Wiley & Sons 1994, pp. 105-16.
- 71 Baron M. *Novel strategies in molecular genetics of mental illness*. Biol Psychiatry 1994;35:757-60.
- 72 McMahon FJ, Stine OC, Simpson SG, DePaulo JR. *Clinical evidence of mitochondrial transmission in bipolar disorder*. Psychiatr Genet 1993;3:162.
- 73 Kato T, Takahashi Y. *Deletion of leukocyte mitochondrial DNA in bipolar disorder*. J Affect Disord 1996;37:67-73.
- 74 Kato T, Kato N. *Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder*. Bipolar Disord 2000;2:180-90.
- 75 Kato T, Takahashi S, Shioiri T, Inubushi T. *Alterations in brain phosphorous metabolism in bipolar disorder detected by in vivo 31P and 7Li magnetic resonance spectroscopy*. J Affect Disord 1993;27:53-9.
- 76 Deicken RF, Weiner MW, Fein G. *Decreased temporal lobe phosphomonoesters in bipolar disorder*. J Affect Disord 1995;33:195-9.
- 77 Kato T, Inubushi T, Kato N. *Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;10:133-47.
- 78 Wallace DC. *Mitochondrial diseases in man and mouse*. Science 1999;283:1482-8.
- 79 Graf WD, Marin-Garcia J, Gao HG, Pizzo S, Naviaux RK, Markusic D, et al. *Autism associated with the mitochondrial DNA G8363A transfer RNA(Lys) mutation*. J Child Neurol 2000;15:357-61.
- 80 Shoffner JM, Bialer MG, Pavlakis SG, Lott M, Kaufman A, Dixon J, et al. *Mitochondrial encephalomyopathy associated with a single nucleotide pair deletion in the mitochondrial tRNALeu(UUR) gene*. Neurology 1995;45:286-92.
- 81 Wallace DC, Lott MT, Shoffner JM, Ballinger S. *Mitochondrial DNA mutations in epilepsy and neurological disease*. Epilepsia 1994;35:43-50.