

# Die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie: Eine aktuelle klinische Übersicht

Erschienen im Dezember 2000 in der Zeitschrift Ophta

Prof. Dr. med. Daniel Mojon

*Korrespondenzadresse:*

Prof. Dr. Mojon (opens May 2012)

Airport Eye Center

Airport Medical Center

Prime Center 1

Postfach 2128

8060 Zürich-Flughafen.

Phone ++41 (0) 43 816 60 00

Fax ++41 (0) 43 816 56 26

Email daniel.mojon@gmail.com

## Einführung

Die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie befällt bevorzugt jüngere Männer aus voller Gesundheit heraus und führt oftmals zu einer dauerhaften, hochgradigen, beidseitigen Sehstörung. Die Erkrankung ist durch Punktmutationen in der mitochondrialen DNA bedingt und wird deshalb zum Formenkreis der Mitochondropathien gezählt. Dieser Artikel soll eine aktuelle Übersicht dieser Optikusneuropathie vermitteln. Eine tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten Kennzeichen findet sich am Ende des Artikels und dient einer raschen Orientierung.

## Was sind Mitochondropathien?

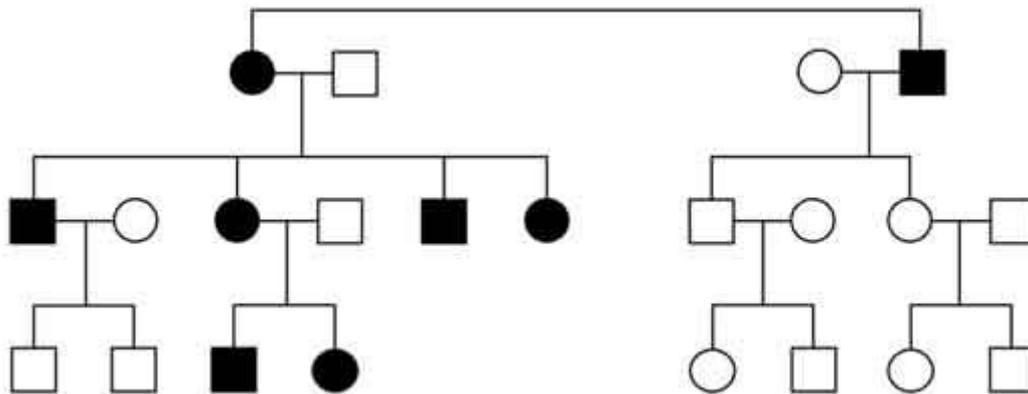
Mitochondrien sind die Hauptproduzenten von Energie in Form von Adenosin-Triphosphat (ATP). Sie beinhalten die Enzyme des Krebszyklus, des oxydativen Fettsäureabbaus und der Atmungskette. Bei Mitochondropathien sind oft okuläre Gewebe mit hohem Energieverbrauch und starker Abhängigkeit von oxydativer Energieproduktion wie der Nervus Optikus, die Retina und das Pigmentepithel betroffen.(1, 2)

Dysfunktionen der Mitochondrien entstehen durch genetische Mutationen, Toxine, infektiöse Agenzien oder eine Mangelernährung. Beispiel für eine toxische, mitochondriale Augenerkrankung ist die akute Optikusneuropathie bei Cyanid-Intoxikation. Eine Mangelernährung kann zu einer langsam progredienten mitochondrialen Optikusneuropathie führen, die durch eine temporale Papillenabblässung charakterisiert ist. Bei der Tabak-Alkohol-Optikusneuropathie nimmt man als Ursache eine Kombination aus toxischen und ernährungsbedingten Faktoren an.

Genetisch bedingte mitochondriale Erkrankungen weisen ganz charakteristische Merkmale auf. Da deren Symptomatik oft von muskulären und zentralnervösen Ausfällen geprägt ist, spricht man auch von mitochondrialen Enzephalomyopathien.

Die mitochondriale Genetik unterscheidet sich grundsätzlich von der klassischen Mendelschen Genetik. Die Mitochondrien sind die einzigen extranukleären Organellen, die DNA enthalten. Somit können genetische mitochondriale Erkrankungen durch Mutationen im mitochondrialen oder nukleären Genom entstehen. Zusätzlich

wurden in den letzten Jahren zunehmend mitochondriale Erkrankungen gefunden, die durch eine gestörte intergenomische Kommunikation bedingt sind. Mutationen in der mitochondrialen DNA sind durch einen maternellen Vererbungsmodus, Mutationen der nukleären DNA durch einen Mendelschen Vererbungsmodus charakterisiert. Bei der maternellen Vererbung kann eine Erkrankung nur durch Frauen weitervererbt werden. Erkrankte Männer vererben die Erkrankung nie weiter (Abb. 1).



**Abbildung 2:** Stammbaum mit einer Familie mit Leberscher hereditärer Optikusneuropathie. Kennzeichen der Maternellen Vererbung ist, dass kranke und gesunde Mutationsträgerinnen, die Mutation weitergeben können, kranke und gesunde Mutationsträger jedoch nie.

Dieser Vererbungsmodus, dem auch die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie folgt, ist durch den vollständigen Verlust der Mitochondrien des Spermiums beim Eintritt in die Eizelle bedingt.(1, 2)

## Wie diagnostiziert man die Lebersche hereditäre Optikusneuropathie?

### **Anamnese**

Die meisten Patienten bemerken einen akuten bis subakuten, schmerzlosen Visusverlust der mit einer Farbsinnstörung und einem Zentralskotom einhergeht. Der Visusverlust stabilisiert sich meistens innert einigen Wochen oder Monaten. Über einen noch längeren Zeitraum progrediente Visusabfälle finden sich nur sehr selten.(3) Selten bestehen gleichzeitig Augenbewegungsschmerzen, Kopfschmerzen oder ein Uhthoff Phänomen (Visusverschlechterung nach einem heissen Bad oder nach körperlicher Anstrengung).(4) Die Optikusneuropathie ist in rund 25% der Fälle von Anfang an beidseitig.(4, 5) Bei den meisten anderen Fällen erkrankt das zweite Auge innerhalb von 6 Monaten. Manchmal ist das Intervall noch länger. Sehr selten bleibt die Erkrankung rein einseitig. Männer sind rund 5 Mal häufiger als Frauen betroffen.(4, 5) Obwohl der Visusverlust meist zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr auftritt, wurde bisher über einen Krankheitsbeginn zwischen dem 5 und 80 Lebensjahr berichtet. Über eine Manifestation bei noch jüngeren und noch älteren Patienten wurde auch berichtet, jedoch wurden diese Fälle nicht molekulargenetisch verifiziert.(5)

Falls in der Familie Fälle von unklarem bilateralem Visusverlust bekannt sind, soll durch das Erstellen eines genauen Stammbaumes festgestellt werden, ob eine maternelle Vererbung vorliegt. Das Fehlen einer positiven Familienanamnese spricht jedoch keineswegs gegen die Diagnose. Je nach Studie findet sich in bis zu 50% der Fälle eine negative Familienanamnese.(5, 6)

### ***Ophthalmologische Befunde***

Der Visus fällt, manchmal erst im Verlauf der ersten Wochen oder Monate, meist auf Werte unter 0.05. Der Visusabfall kann in gewissen Fällen bis zur kompletten Erblindung fortschreiten. Selten ist der Visus nur minimal reduziert.(4) Meist zeigt sich perimetrisch nur ein zentraler Gesichtsfelddefekt. Nur selten finden sich zusätzlich periphere Gesichtsfeldausfälle oder Defekte, die praktisch das ganze Gesichtsfeld betreffen.(3, 4) Die meisten Patienten, die in den ersten Wochen nach Krankheitsbeginn untersucht werden, weisen parapapilläre Teleangiektasien, die Ausdruck einer Mikroangiopathie sind, auf (Abb.2).



**Abbildung 2:** Papillenbefund bei Leberscher hereditärer Optikusneuropathie. Es zeigen sich parapapilläre Teleangiektasien (Pfeil), eine Nervenfaserschicht- und Papillenödem (Bild lässt sich durch Anklicken vergrößern)

Ebenfalls ist am Anfang oft eine Schwellung der parapapillären Nervenfaserschicht und eine Papillenunschärfe sichtbar. Retinale Mikroblutungen oder Papillenrandblutungen finden sich eher selten. In der Fluoreszenzangiographie können das Papillenödem und die Teleangiektasien klarer dargestellt werden. Typischerweise kommt es zu keiner Leckage in der Spätphase der Angiographie. Jedoch wurden auch Ausnahmen von dieser Regel publiziert.(5) Typischerweise tritt ein rot-grün Farbsinnstörung auf. In praktisch allen Fällen entwickelt sich im Verlauf eine Papillatrophy, frühestens jedoch 4 Wochen nach Krankheitsbeginn. Die spezifischen Befunde (Teleangiektasien, Nervenfaserschichtschwellung, Papillenunschärfe) verschwinden ein bis zwei Monate nach Krankheitsbeginn. Vor allem 2 bis 3 Monate nach Krankheitsbeginn kann es vorkommen, dass der Fundus als normal beurteilt wird. Zu diesem Zeitpunkt sind die spezifischen Befunde verschwunden und bei einer bilateralen, symmetrischen und eher milden Optikusatrophy kann es auch für einen erfahrenen Ophthalmologen schwierig sein die Atrophie zu diagnostizieren. In solchen Fällen können visuell-evozierte Potentiale die organische Ursache des Visusverlustes nachweisen.

1995 wurde über ein Erhaltenbleiben der direkten Pupillenreaktion als typisches Kennzeichen der Leberschen hereditären Optikusneuropathie berichtet.(7) Jedoch konnte dies durch spätere Studien nicht bestätigt werden (8).

### ***Molekulargenetik***

Bei klinischem Verdacht auf eine Lebersche hereditäre Optikusneuropathie sollte

immer Blut zur molekulargenetischen Untersuchung eingeschickt werden. Am häufigsten findet sich die Punktmutation an Nukleotidstelle 11778 der mitochondrialen DNA. Seltener kommen die Mutationen an Nukleotidstellen 3460 und 14484 vor. Diverse andere Mutationen wurden in der Literatur beschrieben, deren Testung jedoch keinen Sinn macht, da sie entweder nicht sicher pathogen sind oder bisher nur in einer einzigen Familie nachgewiesen wurden.(5)

Wenn keine der drei primären Mutation gefunden wird, scheint eine Lebersche hereditäre Optikusneuropathie eher unwahrscheinlich. Jedoch gibt es Schätzungen, dass in rund 10% der Fälle keine der primären Mutationen gefunden wird. Da die Mutationen, die diese 10% bedingen, nicht bekannt sind, könnte die Zahl von 10% sowohl zu tief, als auch zu hoch sein.

Die Abklärung, ob gesunde Angehörige die Mutation haben, macht aus zwei Gründen keinen Sinn. Erstens weisen die entsprechend der maternellen Vererbung möglichen Mutationsträger praktisch immer die Mutation auch auf. Zum Zweiten kann durch den Mutationsnachweis keine genauere Prognose gestellt werden, da viele Mutationsträger gar nie erkranken werden.(5) Hingegen ist es sinnvoll Angehörige mit nicht eindeutig einer anderen Krankheit zugeordnetem Visusverlust genetisch abzuklären.

### **Verlauf der LHON**

Wie bei vielen Erkrankungen, ist es auch bei der Leberschen hereditären Optikusneuropathie schwierig mit Sicherheit etwas über den individuellen Krankheitsverlauf auszusagen. Der Visus verschlechtert sich oft über die ersten Wochen bis Monaten. Generell kann davon ausgegangen werden, dass bei rund ein Drittel aller Patienten anschliessend der Visus wieder ansteigt. Bei Krankheitsbeginn vor dem 20. Lebensjahr ist die Visuserholung besser als bei Beginn danach.(4) Leider bleibt der Visus oft dauerhaft unter 0.1. Jedoch kann sich selten auch ein sehr schlechter Visus praktisch wieder normalisieren. Selten wurden Fälle dokumentiert, bei denen erst Jahre nach dem Visusverlust dramatische Verbesserungen aufgetreten sind.(5) Jedoch sollte den Patienten, deren Visus sich über längere Zeit nicht mehr verbessert hat, keine grosse Hoffnung auf einen solchen Verlauf gemacht werden, was nur eine Rehabilitation verzögern könnte.(5)

Patienten mit der 11778 und 3460 Mutation haben im Durchschnitt einen schwereren Visusabfall als diejenigen mit der 14484 Mutation und erholen sich auch schlechter.(4, 5) Über mehr als sechs Monate progrediente Visusabfälle haben oft eine gute Prognose.

Bei nicht primären bilateralen Fällen erkrankt oft das zweite Auge innerhalb von 6 Monaten. Manchmal ist das Intervall noch länger und sehr selten bleibt die Erkrankung rein einseitig.

Asymptomatische Angehörige mit parapapilläre Teleangiektasien, unscharfer Papille und Nervenfaserschichtödem müssen nicht unbedingt erkranken. Die Befunde können durchaus wieder verschwinden, ohne dass ein Visusverlust auftritt.(6) Sogar innerhalb einer Familie zeigen sich, auch innerhalb des gleichen Geschlechts, meist grosse interindividuelle Unterschiede in Bezug auf das Manifestationsalter, den maximalen Visusabfall und der Visuserholung.

## **Epidemiologie**

Ausser für Australien existieren keine verlässlichen epidemiologischen Zahlen, da sonst kein Land systematisch möglichst alle Mutationsträger und Erkrankte gesucht und erfasst hat. 1992 lebten 3'537 Mutationsträger in Australien, davon hatten 291 einen Visusverlust erlitten.<sup>(9)</sup> Damals betrug die Population von Australien rund 16 Millionen. Werden diese Zahlen auf uns übertragen, lebten 1998 rund 1600 Mutationsträger und 130 Erkrankte in der Schweiz. In Australien wird jeder fünfte Mutationsträger und jede fünfundzwanzigste Mutationsträgerin erkranken.<sup>(6)</sup> Daraus errechnet man für die Schweiz rund 2.5 Neuerkrankungen pro Jahr. Eine Nachfrage bei den zwei Humangenetischen Labors der Schweiz, die meistens bei der Abklärung der Leberschen hereditären Optikusneuropathie beteiligt sind,<sup>#</sup> ergab, dass beide Labors zusammen durchschnittlich 5.5 erkrankte Mutationsträger pro Jahr registrieren. Diese Zahl entspricht jedoch auch nicht unbedingt der Zahl an Neuerkrankungen in der Schweiz. Die so ermittelte Zahl könnte zu hoch sein, falls zwischen Erkrankung und Diagnostik ein grosser Zeitraum liegt oder falls gewisse Patienten in beiden Labors getestet wurden. Die Anzahl kann aber auch zu niedrig sein, wenn nicht alle Fälle einer molekularen Diagnostik zugeführt wurden und falls das Blut von gewissen kranken Mutationsträgern nur ausländischen Labors übermittelt wurde.

## **Differentialdiagnose der Leberschen hereditären Optikusneuropathie**

Wenn ein junger Mann konsekutiv bilateral einen schmerzlosen Visusabfall unter 0.05 erleidet und sich ein Zentralskotom, eine Papillenschwellung mit Nervenfaserschichtödem, parapapillären Teleangiectasien und fehlender Leakage in der Fluoreszenzangiographie zeigt, kann schon vor dem Erhalt des Resultats der molekularen Diagnostik davon ausgegangen werden, dass es sich sehr wahrscheinlich um eine Lebersche hereditäre Optikusneuropathie handelt. Jedoch sind solche typischen Fälle leider selten.

Bei jüngeren Patienten muss in erster Linie differentialdiagnostisch an eine Optikusneuritis im Rahmen einer demyelinisierenden Erkrankung und bei älteren an eine ischämische Optikusneuropathie gedacht werden. Bei Kindern müssen bei bilateralen Optikusneuropathien primär die juvenile dominante hereditäre Optikusneuropathie und die juvenilen rezessiven hereditären Optikusneuropathien ausgeschlossen werden. Natürlich findet sich eine bilaterale Optikusneuropathie bei Kindern oft auch im Zusammenhang mit einer Vielzahl anderer Syndrome.

Generell müssen die folgenden Erkrankungen ausgeschlossen werden: intrakranielle oder intraorbitale Tumoren, infiltrative, entzündliche, paraneoplastische, toxische oder ernährungsbedingte Optikusneuropathien.<sup>(10)</sup>

Da das Resultat der molekularen Diagnostik meist erst einige Wochen nach der Blutentnahme vorliegt, empfiehlt sich immer ein Magnetresonanztomogramm des Kopfes durchführen zu lassen. Eine genaue Orbita- und Optikusdiagnostik muss oft explizit verlangt werden.

Meist sind bei unklaren Fällen auch ausgedehnte Laboruntersuchungen und andere Spezialuntersuchungen notwendig (z.B. Lumbalpunktion, Thoraxröntgen zum Sarkoidosescreening).

Da bei der Leberschen hereditären Optikusneuropathie oftmals Monate nach dem Akutstadium die Papillenexkavation zunimmt, kann es zu einer Verwechslung mit

einem Normaldruckglaukom kommen. Manchmal verrät jedoch die Blässe des Randsaumes, dass es sich um eine sekundäre, durch eine Optikusatrophie vergrößerte Papillenexkavation handelt.(5, 11, 12)

### **Mit der Leberschen hereditären Optikusneuropathie assoziierte Erkrankungen**

Nur selten ist die Lebersche hereditäre Optikusatrophie mit anderen Erkrankungen assoziiert. Manchmal findet sich ein Präexzitationssyndrom. Deshalb sollte bei allen Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Erkrankung ein EKG durchgeführt werden.(5, 13) In einigen Familien mit der Leberschen hereditären Optikusatrophie findet sich eine cerebelläre Ataxie (14) oder eine progressive, generalisierte Dystonie (15). Ebenfalls wurde über ein gleichzeitiges Vorkommen einer Multiplen Sklerose mehrmals berichtet.(15) Diese Assoziation scheint jedoch, wenn überhaupt existent, sehr selten zu sein.(16, 17) Gehäuft findet sich eine Kyphose oder Kyphoskoliose.(15) Einige Patienten mit Leberscher hereditären Optikusatrophie wurden fälschlicherweise als Tabak-Alkohol-Amblyopie misdiagnostiziert. Möglicherweise hat der Tabak- und Alkoholkonsum zur Manifestation der Erkrankung beigetragen.(18) Wahrscheinlich ist es also sinnvoll bei allen Patienten mit einer Tabak-Alkohol-Amblyopie nach den Mutationen der Leberschen hereditären Optikusneuropathie zu suchen.(19) Eine echte Assoziation zwischen dem Normaldruckglaukom und der Leberschen hereditären Optikusneuropathie scheint nicht zu bestehen.(20)

### **Was nach der Diagnostik einer Leberschen hereditären Optikusneuropathie?**

Wie für alle anderen Mitochondropathien gibt es auch für die Lebersche hereditären Optikusneuropathie keine spezifische Therapie. Therapieversuche mit Idebenone und Coenzym Q10, die möglicherweise einer mitochondrialen Dysfunktion entgegenwirken könnten, zeigten keine sichere Wirkung.(5)

Häufig werden gewisse Massnahmen empfohlen, die bei einseitiger Erkrankung möglicherweise den Befall des zweiten Auges verzögern oder verhindern und die eine Rückbildung der Sehstörung begünstigen sollen. Obschon keine Studie deren Wirkung beweist, scheinen diese Massnahmen sinnvoll. Da wahrscheinlich eine Mangelernährung v.a. über einen Mangel an Vitaminen des B-Komplexes eine Manifestation der Erkrankung bewirken kann,(19) scheint eine Einnahme von Vitaminen des B-Komplexes sinnvoll. Ebenfalls sollte ein allfälliger Nikotinabusus oder Alkoholkonsum minimiert werden. Sehr starke körperliche Anstrengungen, langes Fasten, Temperaturextreme und hohe Glukosebelastungen sollten vermieden werden, da sie die Atmungskette belasten.

Die folgenden Medikamente interagieren negativ mit der mitochondrialen Funktion: Chloramphenicol und Tetracykline (Inhibitoren der mitochondrialen Proteinsynthese), Barbiturate (Inhibitoren der Atmungskette) und Valproatsäure (sequestriert Carnitin).

Andere Erkrankungen, die die Atmungskette belasten, sollen ausgeschlossen werden (z.B. Diabetes mellitus und Hypoparathyroidismus).

Exzessive Diäten sind wohl eher schädlich und kaum sinnvoll da sowieso fast alle Nahrungsmittel etwas Zyanid (Atmungskettenblocker) enthalten. Sinnvoll scheint ein Vermeiden von Nüssen, da sie einen hohen Zyanidgehalt aufweisen.(6)

Spätestens wenn absehbar wird, dass die Sehfunktion wahrscheinlich beidseits schlecht bleiben wird, sollten die Patienten für eine Low-Vision-Beratung angemeldet werden. Dadurch, dass meist das periphere Gesichtsfeld gut erhalten bleibt, profitieren die Patienten meist von einem Gesichtsfeld-Training. Ebenfalls sollten rechtzeitig die Sozialdienste eingeschaltet werden.

Allen Patienten sollte mitgeteilt werden, dass es in der Schweiz eine "Selbsthilfegruppe Lebersche hereditäre Optikusneuropathie" gibt. Viele dieser meist jungen Patienten, die plötzlich mitten im beruflichen und/oder familiären erkranken begrüssen es mit anderen Betroffenen in Kontakt zu treten. Im Anschluss an diesen Artikel findet sich ein Beitrag über die Selbsthilfegruppe, dem auch deren genaue Adresse entnommen werden kann.

**Tabelle 1.** Tabellarische Zusammenfassung der wichtigsten Kennzeichen der Leberschen hereditären Optikusneuropathie

	<b>Häufiger</b>	<b>Seltener</b>	<b>Sehr selten</b>
<b>Geschlecht</b>	Männer	Frauen	-
<b>Visusverlust</b>	akut bis subakt, unter 0.05	über 0.05	keine Lichtperzeption oder 1.0
<b>Begleitsymptome</b>	keine	Augenbewegungsschmerzen, Kopfschmerzen, Uthoff Phänomen	
<b>Visusverschlechterung</b>	erste Wochen bis 2 Monate	2 - 6 Monate	länger als 6 Monate
<b>Befall 2. Auge</b>	nach Tagen bis 6 Monaten	von Anfang oder erst nach mehr als 6 Monaten bilateral	streng unilaterale Erkrankung
<b>Manifestationsalter</b>	15-35 Jahren	10-15 und 35-60 Jahren	unter 10 und über 80 Jahre
<b>Farbsinnstörung</b>	rot-grün	andere	-
<b>Gesichtsfeld</b>	Zentralskotom	zusätzlich periphere Gesichtsfeldausfälle	komplette Erblindung
<b>Stammbaum</b>	weitere Fälle, die in materneller Verbindung stehen	keine weiteren Fälle in der Familie	-
<b>Fundus in ersten Wochen</b>	paripapilläre Teleangiectasien, parapapilläre Nervenfaserschichtschwellung, Papillenunschärfe	komplette Trias (Teleangiectasien, Nevenfaserschicht- und Papilenschwellung),  Retinale Mikroblutungen oder Papillenrandblutungen	ganz normal
<b>Fluoreszenzangiographie</b>	Papillenpseudoödem (keine Leckage), Teleangiectasien	-	Leckage des Papillenödems
<b>Fundus nach einigen</b>	Papillenatrophie (frü-	-	keine Papillenatrophie

<b>Wochen</b>	hestens nach 4 Wochen), spezifische Befunde verschwinden langsam		
<b>Mitochondriale DNA</b>	nt 11778 Mutation	nt 3460, nt 14484 Mutation	keine dieser Mutationen
<b>Visuserholung</b>	bei nt 14484 Mutation, Frauen, Alter < 20 Jahre	bei nt 3460 und nt 11778 Mutation, Männern, Alter > 20 Jahre	erst nach Jahren sehr gute Visuserholung

## Danksagung

Für die Auskunft über die Anzahl erkrankte Mutationsträger möchte ich mich bei Frau Prof. Sabina Gallati und Frau Dr. Stephanie Kleinle (Molekulare Humangenetik, Inselspital, Bern) und Herrn Dr. Michael Morris (Division de Génétique Médicale, Centre Hospitalier Universitaire de Genève) bestens bedanken.

## Literaturverzeichnis

1. DiMauro S, Bonilla E, De Vivo DC. Does the patient have a mitochondrial encephalomyopathy? J.Child Neurol. 1999;14 Suppl 1:S23-S35.
2. Mojon DS. Augenerkrankungen bei Mitochondropathien. Therapeutische Umschau, in press.
3. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Nummelin K, Savontaus ML. Ophthalmologic findings in Leber hereditary optic neuropathy, with special reference to mtDNA mutations [published erratum appears in Ophthalmology 1996 Jul;103(7):998]. Ophthalmology 1996;103:504-14.
4. Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, Da Costa J, Harding AE. The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation. Brain 1995;118:319-33.
5. Newman NJ. Lebers optic neuropathy. In: Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology. Hrsg.: Miller NR, Newman NJ. 5. Ausg., Vol. 1, Baltimore, William & Wilkins, 1998;742-53.
6. Mackey D. Misconceptions about Leber hereditary optic neuropathy. Med.J.Aust. 1994;160:763-6.
7. Wakakura M, Yokoe J. Evidence for preserved direct pupillary light response in Leber's hereditary optic neuropathy. Br.J.Ophthalmol. 1995;79:442-6.
8. Ludtke H, Kriegbaum C, Leo-Kottler B, Wilhelm H. Pupillary light reflexes in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol. 1999;237:207-11.
9. Mackey DA, Buttery RG. Leber hereditary optic neuropathy in Australia. Aust.N.Z.J.Ophthalmol. 1992;20:177-84.
10. Huber A. Heredodegenerative Optikusatrophien. In: Klinische Neuroophthalmologie. Hrsg.: Huber A, Kömpf D. Thieme Verlag, Stuttgart 1998;270-3.
11. Weiner NC, Newman NJ, Lessell S, Johns DR, Lott MT, Wallace DC. Atypical Leber's hereditary optic neuropathy with molecular confirmation. Arch.Neurol. 1993;50:470-3.

11. Mojon D. (1997) Differentialdiagnose der glaukomatösen Optikusneuropathie. *Ophta* 1997;2/97:16-19.
12. Nikoskelainen EK, Savontaus ML, Huoponen K, Antila K, Hartiala J. Pre-excitation syndrome in Leber's hereditary optic neuropathy. *Lancet* 1994;344:857-8.
13. Funakawa I, Kato H, Terao A, Ichihashi K, Kawashima S, Hayashi T et al. Cerebellar ataxia in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J.Neurol.* 1995;242:75-7.
14. Nikoskelainen EK, Marttila RJ, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Sonninen P et al. Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry* 1995;59:160-4.
15. Mojon DS, Fujihara K, Hirano M, Miller C, Lincoff NS, Jacobs LD et al. Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in familial multiple sclerosis. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 1999;237:348-50.
16. Mojon DS, Herbert J, Sadiq SA, Miller JR, Madonna M, Hirano M. Leber's hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations at nucleotides 11778 and 3460 in multiple sclerosis. *Ophthalmologica* 1999;213:171-5.
17. Cullom ME, Heher KL, Miller NR, Savino PJ, Johns DR. Leber's hereditary optic neuropathy masquerading as tobacco-alcohol amblyopia. *Arch.Ophthalmol.* 1993;111:1482-5.
18. Mojon DS, Kaufmann P, Odel JG, Lincoff NS, Marquez-Fernandez M, Santiesteban R et al. Clinical course of a cohort in the Cuban epidemic optic and peripheral neuropathy. *Neurology* 1997;48:19-22.
19. Mojon DS, Opial D, Lietz A, Flammer J, Munier F, Böhnke M. Leber's hereditary optic neuropathy mutation at nucleotide 11778 in low-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:S511.