

분자유전학적으로 확진된 MELAS 증후군 환자의 수소 자기 공명 분광 분석 및 SPECT 소견

연세대학교 의과대학 신경과학교실, 진단방사선과학교실, 방사선외과학 연구소*, 임상노화연구소**, 임상노화연구소**

최철희 · 김현숙* · 남효석 · 오원석 · 최병욱 · 김승민 · 이병인 · 박은숙** · 정은기* · 김동익*

¹H-MR Spectroscopic and SPECT Findings in a Patient with MELAS Syndrome Confirmed by Molecular Genetic Analysis

Chul-Hee Choi, M.D., Hyun-Sook Kim, M.D.*,
Hyo-Suk Nam, M.D., Won-Seok Oh, M.D., Byung-Ok Choi, M.D.,
Seung-Min Kim, M.D., Byung-In Lee, M.D., Eun-Sook Park**,
Eun-Kee Jeong, Ph.D.*, Dong-Ik Kim, M.D.*

Department of Neurology, Department of Diagnostic Radiology, Research Institute of Radiologic Science*,
Medical Research Center** College of Medicine Yonsei University

An eighteen-year-old girl presented recurrent partial and generalized seizures associated with the T-2 high signal intensities of MR brain imaging. Serum and CSF lactate levels were elevated. Muscle biopsy revealed "tagged red fiber". The diagnosis of MELAS was confirmed by molecular genetic analysis showing 3,243 mtDNA point mutation. Localized proton MR spectroscopy was performed on a GE 1.5 T SIGNA MRI/MRS system and analyzed by STEAM (Stimulated Echo Acquisition Method). ¹H-MR spectroscopy demonstrated elevation of lactate contents and decrease of N-acetyl aspartate contents in the involved area. The Tc99m-ECD SPECT revealed multifocal decrease of perfusion in bilateral parietal, temporal and occipital lobe, especially right temporal and left occipital lobe. These features suggest that the pathology of brain lesions of MELAS syndrome may be sub-necrotic incomplete ischemic changes caused by metabolic derangement.

J Kor Neurol Ass 16(4):590 ~ 596, 1998

Key Words : MELAS syndrome, Proton MR spectroscopy, SPECT, Molecular genetics, Lactate, Mitochondria

서 론

MELAS 증후군은 뇌근병증, 빛산 현증, 말초 신경병증, 시력 장애와 청력 장애, 뇌졸중양 발작의 임상 양상을 보이는 사립체 질환의 하나이다.^{1,2}

이와 같은 MELAS 증후군은 우리나라에서도 다수 례가 보고되었으며,^{3,4} 1997년 사립체 유전자 3,243 염기 서열의 점돌연변이를 보인 형제 MELAS 증후군 환자에서 분자 유전학적으로 확인한 예가 보고되었다.⁵ 최근 저자들은 3년간 3차례의 경련을 주소로 하는 뇌병증이 발생한 환자에서 분자 유전학적 기법으로 사립체 유전자

3,243 염기의 점돌연변이를 확인하고, 추적 자기 공명 영상 검사상 각기 우측 측두엽, 우측 후두엽, 좌측 후두엽에서 이상 소견과 함께 수소 자기 공명 분광 분석상 뇌 실질 병변내 젖산의 증가 및 N-acetylaspartate (이하 NAA)의 감소를 관찰하였으며 Tc99m-ECD SPECT상 전반적인 대뇌의 뇌혈류의 감소를 관찰하였기에 이들 기능적인 방사선적 검사가 MELAS 증후군의 대뇌 병변의 병태생리적인 기전을 밝히는데 기여하고 나아가 진단과 추적 관찰시 중요한 척도로 도움이 될 수 있을 것이라 생각한다.

증례보고

환 자 : 18세, 여자

주 소 : 당일 발생한 10여 회의 우측 상지의 부분성 경련과 5회의 강직-간대 전신성 경련

과거력 : 특이 사항 없음

가족력 : 2남 1녀중 막내로 부모 및 형제들 모두 특이 사항 없음 (Fig. 1)

Manuscript received April 20, 1998.

Accepted in final form May 20, 1998.

* Address for correspondence

Byung-In Lee, M.D.

Department of Neurology, Yonsei University,

College of Medicine, 134 Shinchon-dong,

Seodaemun-ku, Seoul, 120-752 Korea

Tel : +82-2-961-5460 Fax : +82-2-393-0705

E-mail : neuro@yumc.yonsei.ac.kr

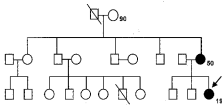


Figure 1. Pedigree of the family. The mother of the patient has mutant mtDNA but does not show any clinical symptoms. The other brothers of the patient also do not show any evidence of mitochondrial encephalomyopathy. Square = male, circle = female, oblique line = deceased, line dashed symbols = confirmed by molecular genetics (bold = affected clinically), arrow = the patient, number = age.

현병력 : 환자는 학령기부터 성장 속도가 점차 느려지는 것 이외에는 비교적 건강하게 지냈으며, 학교 성적은 중위권이었다. 15세경 10일간 발열을 동반한 상기도 감염 증상 이후 전신성 경련을 주소로 본원 소아과에 내원하여 의식하에 치료받았다. 당시 시행한 뇌 자기 공명 영상상 우측 측두엽에 T-2 강조 영상에서 신호 강도가 증가된 소견이었으며 (Fig. 2a), 뇌척수액 검사는 정상 소견이었다. 이후 phenobarbital 60mg과 carbamazepine 300mg 투약하였으나 자의로 중단하고 빌 문제 없이 지내다 17세경 3~4일간의 상기도 감염 증상 후 인구가 좌측으로 편향되는 증상을 동반하는 경련을 주소로 본원 신경과 내원하였다. 당시 시행한 뇌 자기 공명 영상상 이전에 관찰되던 우측 측두엽의 병변은 회복되었고 다시 우측 후두엽 부위에 T-2 강조 영상에서 신호 강도가 증가된 새로운 병변이 관찰되었으며 (Fig. 2b), 뇌혈관 조영술상 이상 소견 관찰되지 않았다. 뇌척수액 검사상 정상 소견이었으며 기타 혈액 검사상 특이 소견 없었다. 이후 carbamazepine 600mg으로 의뢰 추적 관찰중 내원 7일전부터 상기도 감염 증상과 인구가 우측으로 편향되는 부분성 경련으로 응급실 방문하여 carbamazepine 700mg으로 증량 후 퇴원하였다. 다음 날부터 눈 앞이 흐려지는 증상과 이몸을 적어보라던 양의 두 글자만 적고는 멍하게 있는 증상이 발생하여 외래 방문하여 carbamazepine 600mg으로 감량한 후 별 증상없이 지내다 내원 당일 발생한 10여 차례의 우측 상기도 국한된 운동성 부분 경련과 이후 발생한 5회의 전신성 경련으로 내원하였다.

이학적 및 신경학적 소견 : 이학적 검사상 신장은 146 cm (2 percentile 이하)였으며, 체중은 37kg (10 percentile 미만)이었다. 안저 검사상 특이 소견 없었다. 신경학적 검사상 의식 상태는 경련후 일시적인 혼미 상태를 보였으나 곧 회복되었으며, 뇌신경 검사상 시야는 정상이었으며 안구 운동 및 안면의 운동 및 감각 기능 장애 및 청각의 장애는 관찰되지 않았다. 운동 검사상 우측에서 G

4/5 정도 정도의 부전 마비가 관찰되었으며 감각 기능은 정상이었다. 소뇌 기능 및 심부진 반사는 정상이었으며 병적 반사는 나타나지 않았다. Wechsler test상 IQ score는 45점이었다.

검사 소견 : 심전도상 정상 동성 박동이었으며, 뇌척수액 검사상 단백 50mg/dl, 당 74mg/dl였으며 세포는 검출되지 않았다. 뇌척수액의 젖산 농도는 5.9 mmol/L (정상 0.7~2.1 mmol/L)로 증가되어 있었으며 혈중 젖산 농도도 3.5 mmol/L (정상 0.7~2.1 mmol/L)로 증가되어 있었다. 이의 혈액 검사와 antiphospholipid 항체, anticardiolipin 항체, lupus anticoagulant, ANA, anti-DNA 항체, RF 모두 정상 소견이었다. 내원 다음 날 실시한 뇌파 검사상 양측 특이 좌측 대뇌 반구에서 정도의 기저 활성 감소가 관찰되었으며, 한 차례의 규칙적인 델타 활성이 테타 활성으로 진행되는 양상이 관찰되었다. 신경 전도 검사, 세척기 유발 전위, 뇌간 청각 유발 전위 및 시각 유발 전위 검사상 정상 소견이었다. 상완이두근에서 시행한 근전도 검사상 insertional activity가 약간 항진된 소견 관찰되었으며, 이 부위에서 시행한 근생김상 Gomori trichrome 염색과 SDH 염색에서 "ragged red fiber"를 관찰할 수 있었다 (Fig. 3). 뇌 자기 공명 영상 이전에 관찰되던 우측 측두엽과 후두엽 부위의 병변은 회복되고 (Fig. 2c) 새롭게 좌측 후두엽 부위에 T-2 강조 영상상 신호 강도가 증가가 관찰되며 (Fig. 2d), 이 부위에서 체적 신핵 기법을 이용한 수소 자기 공명 분광 분석을 시행한 결과 젖산의 증가와 N-acetyl aspartate의 감소가 관찰되었다 (Fig. 4a). Tc99m-ECD SPECT상 양측의 측두엽을 제외한 양측 대뇌 반구에서 혈류의 감소가 관찰되었으며, 특히 이전에 병변이 있었던 우측 측두엽과 현재 병변이 발생한 좌측 후두엽 부위에서 혈류이 현재까지 감소한 소견을 볼 수 있었다 (Fig. 4 b).

분자유전학적 검사 : 환자와 환자 모친의 말초 혈액에서 단핵구 세포를 분리하여 DNA를 추출한 후 polymerase chain reaction을 시행하여 제한 효소인 ApaI과 HaeIII과 반응시켜 RFLP(restriction fragment length polymorphism) 양상을 정상 대조군과 비교하였다 (Fig. 5a). 또한 각 검체를 chemical termination method를 이용하여 염기 분석을 실시하였다 (Fig. 5b). 염기분석상 3,243 부위에서 정상에서의 Adenine 염기가 환자에서는 Guanine 염기로의 점돌연변이가 있는 것을 관찰할 수 있었으며, 환자의 모친에서도 이러한 양상이 약하기는 하지만 관찰된다. RFLP에서는 이러한 양상이 더욱 두드러지게 관찰되는데 정상 사립체 염색체는 두 제한 효소에 의해 절단되지 않은 것에 반해 환자와 환자의 모에서는 제한 효소에 의해 절단된 DNA 절편이 관찰된다. 역시 이 방법에서도 환자의 모의 경우 돌연변이를 일으킨 사립체 유전자의 상대적인 양이 적음을 보여주고 있다.

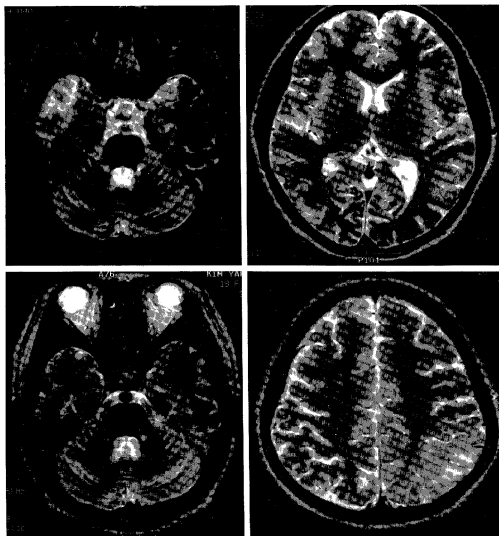


Figure 2. Serial T-2 weighted MR imaging. *a.* Initial axial brain MRI shows increased signal intensity in right temporal lobe and diffuse mild atrophy of cerebellum. *b.* Second MRI reveals high signal intensity in right occipital region and shows only mild atrophy in right temporal area that was previously affected. *c.* Last MRI of same level shows complete recovery except mild atrophy in right temporal area. The atrophy of cerebellum does not seem to change. *d.* Last MRI shows another newly developed lesion in left occipital area extending medial aspect.

고 찰

MELAS 증후군은 사립체 유전자종 leucine(UUR)에 해당하는 transfer RNA의 점돌연변이에 의해 발생하는 것으로 모계 유전을 한다.⁸ 점돌연변이 위치는 환자에서 확인된 3,243 부위에서의 A-to-G 치환이 가장 흔하여 전체의 60~90%를 차지하고 드물게 3271, 3291, 3256, 3252염기 서열에서의 돌연변이가 보고되고 있다.^{5,9} 이러한 사립체 tRNA 유전자의 점돌연변이는 사립

체 단백질 합성,^{10,11} 전자 전달,¹² 사립체막의 전위¹³와 세포질에서의 관습 제거를 방해하며,¹⁴ 산소 유리기에 의한 칼슘-의존적인 세포 독성에 대한 감수성을 증가시키는 것으로 보고되고 있다.¹⁵ 그러나 단순히 사립체 유전자의 결함 만으로는 임상 증상을 일으키지 않는다. 이는 세포내에 정상 사립체와 이상 사립체가 같이 존재하여 이 두 군의 비율이 일정 여지를 넘어야 임상적인 증후군을 유발한다.^{1,16} 본 환자의 모의 경우도 비록 본자 유전학적 검사상 환자와

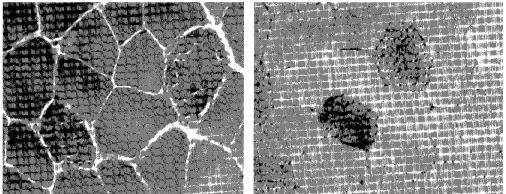


Figure 3. Pathologic findings of muscle biopsied from left biceps brachii. a. modified Gomori trichrome staining shows typical "ragged red fiber". b. SDH staining shows abnormally increased mitochondrial activities.

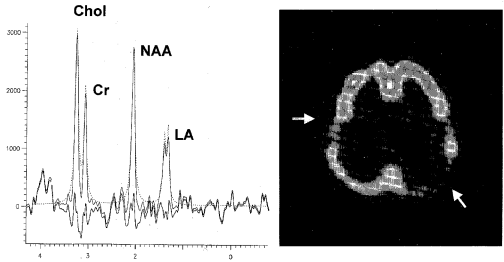


Figure 4. Localized proton MR spectroscopy and Tc99m-ECD SPECT findings. a. Single voxel MR spectroscopy was performed on a GE 1.5 T SIGNA MRI/MRS system and analyzed by STEAM. MRS shows increased lactate (LA) and decreased N-acetyl aspartate (NAA) level in the left occipital lobe. b. Tc99m-ECD SPECT reveals decreased cerebral perfusion in bilateral temporal, parietal and occipital lobes. The defects of cerebral perfusion are much more severe in right temporal and left occipital areas.

동일한 3,243 부위의 점들연변이를 보였지만 실제 임상적으로 정상 소견을 보인 이유는 물론 본 저자들이 사용한 분자 유전학적인 방법이 정상 사립체 유전자와 이상 사립체 유전자의 비율을 정량적으로 비교할 수는 없었지만 정상적인 사립체 유전자의 비율이 상대적으로 높기 때문으로 생각된다. 환자의 두 오빠에서도 현재까지는 유전자 검사를 시행하지는 않았지만 아마도 환자와 환자의 모와 같은

유전자의 이상을 가지고 있을 것을 예상할 수 있는데, 왜 같은 형제안에서도 이렇게 다르게 유전되는지에 대해서는 난모 세포가 분열하면서 사립체의 분배는 순전히 확률적으로 이루어지기 때문에 같은 세대에서도 서로 다른 비율의 이상 사립체 유전자를 전달받을 수 있는 것으로 설명한다. 또 하나의 가능성은 환자가 형제 중에 막내로 환자의 모가 비교적 나이가 많았을 때로 환자 모의 난모 세포내 이상

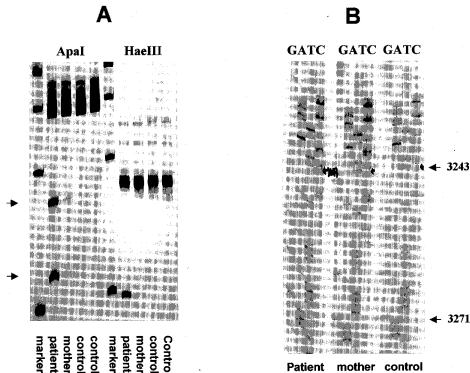


Figure 5. Molecular genetic analysis of mitochondrial DNA. **a.** Restriction enzyme (*Apal* & *HaeIII*) digestion of PCR products from the patient and the mother of patient reveals point mutation of A-to-G in 3,243 site of mitochondrial DNA. The pattern of fragmented DNA is much more prominent in the patient comparing to the mother of patient. **b.** Direct sequencing of PCR product shows point mutation of A-to-G in 3,243 site in the patient. But the sequencing data of the mother show very scant A-to-G mutation because of the small amount of abnormal mitochondrial DNA. There is no mutation in 3,571 site.

사립체 유전자와 산화 스트레스가 많은 환경에서 상대적으로 많이 증식하였을 가능성¹⁶도 생각할 수 있다. 그러나 현재까지 MELAS 증후군의 유전 양상에서 모성의 나이가 상승함에 따라 이상 유전자의 전달 확률이 높다는 보고는 없으므로 이는 향후 MELAS 가계에서 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

MELAS 증후군의 임상 양상 중에서 경련이 드물지 않게 보고¹⁷되고 있으나, 본 환자는 3차례의 발작이 모두 중첩성 경련이었으며, 이번 발작 시에도 내원 당시 경련후 Todd 마비로 생각되는 일시적인 정도의 우측 상하지 부전 마비 소견 이외의 다른 국소적인 신경계 이상이 관찰되지 않았으며, 뇌자기 공명 영상에서 이전에 관찰되던 우측 측두엽과 두정후두엽의 병변들이 보다 큰 위축 소견을 보이지 않고 회복된 것을 고려하면 T-2 강조 영상에서 관찰되는 고신호 강도가 중첩성 경련후에 관찰될 수 있는 이차적인 대뇌 부종의 가능성도 생각할 수 있다.

MELAS 증후군에서 관찰되는 뇌병변에 대해서는 혈관 내벽에 있는 사립체 이상에 의해 허혈성 변화를 일으킨다고 생각되었으나,^{18,21} 실제 환자의 부검 소견에서 혈관의 이상을 발견할 수 없는 점²²과 대뇌 실질의 병변도 일반적인 허혈성 병변과는 달리 일부 신경원의 소실만이 관찰되는²³ 것으로 미루어 실제 혈류의 감소에 의한 것보다는 신경원이나 아교세포의 대사 장애에 의한 것에 의한 것이라는 가설이 제기되고 있다.

PET을 이용한 연구에서도 대뇌의 혈류나 대뇌 포도당 대사는 비교적 보존되는 데 비해 산소 대사의 현저한 감소를 보고하였고,²⁴ 또한 이러한 감소가 CoQ 치료에 의해 회복되는 것으로 보아²⁵ 혈류의 저하에 의한 허혈성 변화보다는 대사 이상에 따른 이차성 변화의 가능성을 시사하고 있다. SPECT소견도 전반적인 대뇌의 혈류 감소^{26,27}로 이는 혈관 자체의 문제에 의해서라기 보다는 대뇌 대사의 감소에 따른 이차적인 것으로 생각된다.

본 환자에서도 이전의 보고들^{26,27}과 같이 Tc99m-EDC SPECT상 전반적인 대뇌의 활성 감소를 관찰할 수 있었으며, 좌측 후두엽 부위의 활성이 더욱 감소되어 있는 것을 볼 수 있다. 또한 이전에 병변이 있었던 우측 측두엽 부위는 뇌자기 공명 영상에서는 약간의 위축 소견 (Fig. 2d)밖에 관찰되지 않으나 SPECT에서 활성이 지속적으로 감소되어 있는 것을 볼 수 있다.

사립체 질환에서 혈중 젖산이 상승되어 있는 것은 근육 및 중추신경계의 대사를 반영하는 것으로 진단에 간접적인 도움이 될 수 있다. 그러나 혈청 및 뇌척수액 젖산의 농도가 수의근과 대뇌의 젖산 대사 이상을 반영하는 데 한계가 있어 치료에 따른 대사 개선의 정도를 보기위한 환자의 추적 검사로는 적절하지 못하다.²⁸ 따라서 생체 조직에서 대사를 측정할 수 있는 자기 공명 분광법을 이용하면 이러한 환자들의 대뇌 대사의 역동적인 변화를 정량적으로 측정할 수 있을 것이다.²⁹ 본 환자에서 시행한 체적 분석 방법을 이용한 자기 공명 분광 분석상 이전의 보고들³⁰⁻³¹과 마찬가지로 현저한 젖산의 상승과 NAA의 감소가 관찰된다. 대뇌 병변에서의 젖산의 증가는 사립체 이상에 의한 포도당 대사 장애로 인해 뇌실질내 젖산이 축적된 것의 반영되었을 가능성과 혹은 뇌허혈에 의한 이차적인 소견으로 추정된다. 또한 NAA는 대표적인 신경원 표식 인자로 신경원의 용적을 나타내는 척도로 사용된다. 그러나 NAA가 사립체에서 주로 생성되며 사립체의 기능을 차단할 때 NAA의 합성이 감소되는 것으로 보아 NAA의 감소가 전적으로 신경원의 소실만이 아니라 신경원의 기능적인 대사 변화를 반영할 가능성도 배제할 수 없다.³²

MELAS 증후군의 치료는 우선 에너지 요구를 줄임으로써 사립체 기능 이상에 따른 증상을 최소화하기 위해 감염, 경련, 발열, 대사성 산중 등에 대한 철저한 예방과 철저한 조절이 중요하다.^{4,34} 또한 증상을 악화시킬 수 있는 약물 즉 사립체의 산인산화물 방해하는 phenytoin이나 bicarbonate와 사립체의 탄백 생성을 차단하는 chloramphenicol이나 tetracycline의 사용을 피해야 한다. 특히 경련을 조절하기 위해 valproate를 사용하는 경우 증상을 악화시킬 수 있다.³⁵ 이 이외에 일부에서는 사립체 대사 이상을 직접 교정하기 위해 다량의 coenzyme A, thiamine (Vit B1), riboflavin (Vit B2), Vit K, ldebenone를 투여해 증상의 호전을 보고하고 있다.^{25, 34-37} 또한 실험적으로 cyclosporin A가 산소 유리기에 의한 칼슘-의존성 세포 독성을 차단한다는 보고³⁸가 있으나 실제 임상적으로 유용한 지는 아직 좀 더 많은 연구가 있어야 할 것이다.

결 론

저자들은 15세경부터 3년동안 부분성 경련으로 시작된 3차례의 전신성 간질 증합증을 보인 환자에서 사립체 유전자 3,243번째 염기의 A-to-G 점돌연변이를 확인하고, 뇌자기 공명 영상상 T-2 강조 영상에서 신호 강도가 증가된 병변을 관찰하였다. 뇌자기 공명 영상에서 이상을 보인 부

위에서 시행한 수소 자기 공명 분광 분석에서 젖산의 증가와 NAA의 감소 소견을 확인하였으며, Tc99m-EDC SPECT상 전반적인 대뇌 활성이 저하되어 있었으며, 자기 공명 영상에서는 정상으로 회복된 이전의 병변에서도 다른 부위에 비해 지속적으로 활성이 저하되어 있는 것을 관찰하였기에 그 의미와 진단적 가치를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 향후 MELAS 증후군으로 의심되는 환자나 이미 진단받은 환자에서 수소 자기 공명 분광 분석과 SPECT가 진단 및 추적 관찰에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- DiMauro S, Bonilla E, Zeviani M, Nakagawa M, DeVivo DC. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985;17:521-538.
- Chu CC, Huang CC, Fang W, Chu NS, Pung CY, Wei YH. Peripheral neuropathy in mitochondrial encephalomyopathies. *Eur Neurol* 1997;37:110-115.
- Myung, HJ, Kim, JS. MELAS syndrome (a case report). *Seoul J Med* 1988;29:315-322.
- Kim, KJ, Hwang, YS, Choi, YI, Park, SH, Chi, JG. A case of MELAS syndrome. *J Kor Ped Ass* 1990;33:1586-1592.
- Lee, TY, Hong, DK, Lim, SR, Heo, K, Cho, HK. A case report of MELAS syndrome. *J Kor Neurol Ass* 1993;11:254-260.
- Kwon, SU, Lee, KH, Kim, DE, et al. Clinical manifestations of mitochondrial diseases. *J Kor Neurol Ass* 1995;13:941-953.
- Yeon, YY, Choi, BJ, Kim, YH, et al. A two cases of MELAS in siblings. *J Kor Child Neurol Soc* 1997;5:138-146.
- Goto Y, Nonaka I, Horai S. A mutation in the tRNA^{Leu} (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 1990;348:651-653.
- Koo B, Becker LE, Chuang S, Merante F, Robinson BH, MacGregor D, Tein I, Ho VB, McCreel DA, Wherrett JR, Logan WJ. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes (MELAS): clinical, radiological, pathological, and genetic observations. *Ann Neurol* 1993;34:25-32.
- Chomyn A, Martinuzzi A, Yoneda M, Daga A, Hurko O, Johns D, et al. MELAS mutation in mtDNA binding site for transcription termination factor causes defect in protein synthesis and in respiration but no change in level of upstream and downstream mature transcripts. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:4221-4225.
- King MP, Koga Y, Davidson M, Schon EA. Defect in mitochondrial protein synthesis and respiratory chain activity segregate with the tRNA(Leu(UUR)) mutation associated with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes. *Mol Cell Biol* 1992;12:480-490.

12. Muller-Hocker J, Hubner G, Bise K, Forster C, Hauck S, Paetzke I, et al. Generalized mitochondrial microangiopathy and vascular cytochrome C oxidase deficiency. Occurrence in a case of MELAS syndrome with mitochondrial cardiomyopathy-myopathy and combined complex I/IV deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:202-210.
13. Goto Y, Horai S, Matsuoka T, Koga Y, Nihei K, Kobayashi M, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) : a correlative study of the clinical features and mitochondrial DNA mutation. *Neurol* 1992;42:545-550.
14. James AM, Wei YH, Pang CY, Murphy MP. Altered mitochondrial function in fibroblast containing MELAS or MERRF mitochondrial DNA mutations. *Biochem J* 1990; 318:401-407.
15. Wong A, Cortopassi G. mtDNA mutations confer cellular sensitivity to oxidant stress that is partially rescued by calcium depletion and cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Comm* 1997;239:139-145.
16. Wallace DC. Mitochondrial genetics: A paradigm for aging and degenerative diseases? *Science* 1992;256:628-632.
17. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR* 1993;14:1119-1137.
18. Ohara E, Ohara S, Ikuta F, Tanaka K. Mitochondrial angiopathy in cerebral blood vessels of mitochondrial encephalomyopathy. *Acta Neuropathol* 1987;74:226-233.
19. Olendorf WH, Cornford ME, Brown WJ. The large apparent work capability of the blood-brain barrier : a study of the mitochondrial content of capillary endothelial cells in brain and other tissues of the rat. *Ann Neurol* 1977;1:409-417.
20. Kobayashi Y, Miyabashi S, Takada G, et al. Ultrastructural study of the childhood mitochondrial myopathic syndrome associated with lactic acidosis. *Eur J Pediatr* 1982; 139:25-30.
21. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes : a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481-488.
22. Di Trapani G, Gregori B, Servidei S, Ricci E, Sabatelli M, Tonali P. Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Clin Neuropathol* 1997;16:195-200.
23. Terauchi A, Tamagawa K, Morimatsu Y, Kobayashi M, Sano T, Yoda S. An autopsy case of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) with a point mutation of mitochondrial DNA. *Brain Dev* 1996;18:224-229.
24. Frackowiak RSJ, Herold S, Petty RKH, Morgan-Hughes JA. The cerebral metabolism of glucose and oxygen measured with positron tomography in patients with mitochondrial diseases. *Brain* 1988;111:1009-1024.
25. Ikjiri Y, Mori E, Ishii K, Nishimoto K, Yasuda M, Sasaki M. Idoxone improves cerebral mitochondrial oxidative metabolism in a patient with MELAS. *Neurol* 1996;47: 583-585.
26. Fujii T, Okuno T, Ito M, Hattori H, Mutoh K, Go T, Shirasaka Y, Shiraishi H, Iwasaki Y, Asato R. 123I-IMP SPECT findings in mitochondrial encephalomyopathies. *Brain Dev* 1995;17:89-94.
27. Miyamoto A, Oki J, Takahashi S, Itoh J, Kusunoki Y, Cho K. Serial imaging in MELAS. *Neuroradiol* 1997;39:427-430.
28. Kuwabara T, Watanabe H, Tanaka K, Tsuji S, Ohkubo M, Ito T, Sakai K, Yuasa T. Mitochondrial encephalomyopathy: Elevated visual cortex lactate unresponsive to photic stimulation - a localized 1H-MRS study. *Neurol* 1994;44: 557-559.
29. Castillo M, Kwock L, Green C. MELAS syndrome: imaging and proton MR spectroscopic findings. *AJNR* 1995;16: 223-229.
30. Clark JM, Marks MP, Adalsteinsson E, Spielman DM, Shuster D, Houpian D, Albers GW. MELAS: Clinical and pathologic correlation with MRI, xenon/CT, and MR spectroscopy. *Neurol* 1996;46:223-227.
31. Mathew PM, Andermann F, Siver K, Karpati G, Arnold DL. Proton MR spectroscopic characterization of differences in regional brain metabolic abnormalities in mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol* 1993;43:2484-2490.
32. Bates TE, Strangward M, Keelan J, Davey GP, Munro PM, Clark JB. Inhibition of N-acetylaspartate production: implications for 1H MRS studies in vivo. *Neuroreport* 1996;7:1397-1400.
33. Lam CW, Lau CH, Williams JC, Chun YW, Wong LJ. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy. *Eur J Pediatr* 1997;156:562-564.
34. Peterson PL. The treatment of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. *Biochem Biophys* 1995;1271: 275-280.
35. Kuroda Y, Ito M, Naito E, Yokota I, Matsuda J, Saijo T, Kondo S, Yoneda Y, Miyazaki M, Mori K, Iwamoto H. Concomitant administration of sodium dichloroacetate and vitamin B1 for lactic acidemia in children with MELAS syndrome. *J Pediatr* 1997;131:450-452.
36. Majamaa K, Rusanen Harri, Remes AM, Pyhtinen J, Hassinen IE. Increase of blood NAD+ and attenuation of lactacidemia during nicotinamide treatment of a patient with the MELAS syndrome. *Life Sci* 1996;58:691-699.
37. Tanaka J, Nagai T, Arai H, Imi K, Yamanouchi H, Goto Y, Nonaka I, Okada S. Treatment of mitochondrial encephalopathy with a combination of cytochrome C and Vit B1 and B2. *Brain Dev* 1997;19:262-267.