

Kraniale Magnetresonanztomographie
bei Myotoner Dystrophie Typ 1 und 2

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von: Niki Amanatidis
aus: Pforzheim

Erscheinungsjahr: 2006

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Privat-Dozent Dr. med. R. Schröder
2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Bauer

Tag der mündlichen Prüfung: 17.10.2006

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. med. Thomas Klockgether

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meiner Familie

	Seite
1 Einleitung	8
1.1 Klassifikation myotoner Syndrome	8
1.2 Myotone Dystrophie Typ 1	10
1.2.1 Vorbemerkung	10
1.2.2 Epidemiologie	10
1.2.3 Genetik	10
1.2.4 Pathogenese	11
1.2.5 Klinik	12
1.2.6 Zusatzdiagnostik	15
1.2.7 Therapie	16
1.3 Myotone Dystrophie Typ 2	18
1.3.1 Vorbemerkung	18
1.3.2 Epidemiologie	18
1.3.3 Genetik	18
1.3.4 Pathogenese	19
1.3.5 Klinik	19
1.3.6 Zusatzdiagnostik	22
1.3.7 Therapie	23
1.4 Kraniale Magnetresonanztomographie	23
1.5 Thema und Ziel der Arbeit	24
2 Patienten und Methoden	24
2.1 Patienten	24
2.1.1 Patientenrekrutierung und Studienablauf	24
2.1.2 Einschlusskriterien	24
2.1.3 Ausschlusskriterien	25
2.1.4 Studienablauf	25
2.1.5 DM-1-Patienten	25
2.1.6 DM-2-Patienten	26
2.2 Kraniale Magnetresonanztomographie	28
2.2.1 Technische Daten	28
2.2.2 Auswertungskriterien	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Häufigkeit von pathologischen MRT-Befunden bei DM 1 und DM 2	30
3.2 Hirnatrophie	31

3.3	Anteriotemporale Marklagerläsionen (ATWML)	40
3.4	Weitere pathologische Befunde	42
4	Diskussion	45
5	Zusammenfassung	49
6	Literaturverzeichnis	50
7	Danksagung	64

Abkürzungsverzeichnis

ATWML	anterior temporal white matter lesions (anteriotemporale Marklagerläsionen)
CK	Kreatininkinase
CCTG	Cytosin-Cytosin-Thymin-Guanin Tetranukleotid
CTG	Cytosin-Thymin-Guanin Trinukleotid
DM 1	Myotone Dystrophie Typ 1
DM 2	Myotone Dystrophie Typ 2
DMPK	Dystrophia myotonica Proteinkinase
EMG	Elektromyographie
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
γ -GT	γ -Glutamyl-Transferase
IU	internationale Einheiten
kb	Kilobasen
m	männlich
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
n	Anzahl
PROMM	Proximale myotone Myopathie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computertomographie
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
U	Uracil
w	weiblich
WML	white matter lesions (Marklagerläsionen)
ZNF	Zinkfingerprotein
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Klassifikation myotoner Syndrome

Myotonien sind Muskelerkrankungen, die klinisch durch eine verzögerte Entspannung der Skelettmuskulatur nach willkürlicher Innervation und elektrophysiologisch durch myotone Entladungsserien in der Elektromyographie charakterisiert sind (Meola, 2000; Ricker, 1999b; Schneider et al., 2001).

Myotone Syndrome können in zwei Hauptgruppen unterteilt werden:

1. myotone Muskelerkrankungen mit multisystemischer Beteiligung (Meola, 2000). Diese Hauptgruppe umfasst die Myotone Dystrophie Typ 1 (DM 1/Curschmann-Steinert-Erkrankung), ihre kongenitale Form (kongenitale DM 1) und die Myotone Dystrophie Typ 2 (DM 2, proximale myotone Myopathie, PROMM/Ricker-Syndrom) (Mastaglia, 1999). Diese Typen-Nomenklatur wurde durch das International Myotonic Dystrophy Consortium gemeinsam mit der Human Genome Organization festgelegt (Anonymous, 2000; Finsterer, 2002; Meola, 2000; Udd et al., 2003).
2. die reinen Myotonien, die auf genetisch basierten Störungen der muskulären Chlorid- oder Natriumkanäle beruhen und isoliert nur Symptome an der Skelettmuskulatur hervorrufen (Schapira und Griggs, 1999). Auf die seltenen Formen der reinen Myotonien bei Natrium- und Chloridkanalstörungen und die chondrodysplastische Myotonie wird in dieser Arbeit nicht näher eingegangen.

Erkrankung	Vererbungsmodus	Genlokus (Chromosom)	Genprodukt
Myotonien mit Multisystembeteiligung			
Myotone Dystrophie Typ 1	autosomal-dominant	19q13.3	Proteinkinase
Myotone Dystrophie Typ 2	autosomal-dominant	3q21.3	Zinkfingerprotein
Reine Myotonien Natriumkanal-Myotonien			
Kalium-sensitive Myotonie	autosomal-dominant	17q23	SCN4A α -Untereinheit des Muskelnatriumkanals
Myotonia fluctuans	autosomal-dominant	17q23	SCN4A α -Untereinheit des Muskelnatriumkanals
Acetazolamid empfindliche Myotonie	autosomal-dominant	17q23	SCN4A α -Untereinheit des Muskelnatriumkanals
Myotonia permanens	autosomal-dominant	17q23	SCN4A α -Untereinheit des Muskelnatriumkanals
Paramyotonia congenita (Eulenburg)	autosomal-dominant	17q23	SCN4A α -Untereinheit des Muskelnatriumkanals
Hyperkaliämische periodische Paralyse	autosomal-dominant	17q23	SCN4A α -Untereinheit des Muskelnatriumkanals
Chloridkanal-Myotonien			
Myotonia congenita (Becker)	autosomal-rezessiv	7q35	CLC-1 Muskelchloridkanal
Myotonia congenita (Thomson)	autosomal-dominant	7q35	CLC-1 Muskelchloridkanal
Myotonien unklarer Genese			
Chondrodysplastische Myotonie (Schwartz- Jampel Syndrom)	autosomal-rezessiv	1p34-p36	unbekannt

Tabelle 1: Übersicht über die multisystemischen und reinen Myotonieformen des Menschen (in Anlehnung an Finsterer, 2002)

1.2 Myotone Dystrophie Typ 1

1.2.1 Vorbemerkung

Die DM 1 ist eine multisystemische Erkrankung, die bereits von Steinert, Batten und Gibb im Jahr 1909 und von Curschmann im Jahr 1912 beschrieben wurde. Steinert grenzte die *Dystrophia myotonica* von der *Myotonia congenita* ab; Curschmann erkannte, dass regelhaft auch eine extramuskuläre Symptomatik besteht. Fleischer beschrieb 1918 die dominante Erbllichkeit und das Phänomen der genetischen Antizipation. Nach den Erstbeschreibern der Erkrankung ist die DM 1 auch unter dem Namen Curschmann-Steinert-Syndrom bekannt. Das Manifestationsalter, der Krankheitsverlauf und das Spektrum der klinischen Manifestation sind sehr variabel (Harper, 1989). Neben sehr milden Verlaufsformen mit normaler Lebensqualität zeigen sich im fließenden Übergang auch schwere Verlaufsformen mit Reduktion der Lebenserwartung und Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Muskelschwäche, Myotonie, Hypersomnie und kognitiven Einschränkungen (Mathieu et al., 1999).

1.2.2 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von ca. 5/100.000 ist die DM 1 die häufigste Muskeldystrophie des Erwachsenenalters (Harper, 1989; Thornton, 1999).

1.2.3 Genetik

Die genetische Ursache der autosomal-dominant vererbten DM 1 wurde im Jahr 1992 veröffentlicht. Bei dem Gendefekt der DM 1 handelt es sich um eine instabile Gensequenz einer Cytosin Thymin Guanin CTG-Tripletwiederholung am nicht-translatierten 3'-Ende des DMPK-Gens auf Chromosom 19q13.3, welches für die sogenannte *Dystrophia-Myotonica-Proteinkinase* (DMPK) kodiert (Brook et al., 1992; Fu et al., 1992).

Die Gensequenz, die bei Gesunden zwischen 4 und 37 CTG-Repeats aufweist, ist bei Betroffenen deutlich verlängert (100-1000 Repeats, bei der kongenitalen DM sogar mehr als 1000 Repeats) (Brook et al., 1992; Deka et al., 1996; Fu et al., 1992; Harley et al., 1992a; Mahadevan et al., 1992). Die vorliegenden Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Länge der CTG Tripletwiederholungen eine positive Korrelation mit der Schwere der Erkrankung (z. B. kognitive Einschränkungen) aufweisen und dass deutlich verlängerte CTG-Repeats häufig mit einem frühen Manifestationsalter der Erkrankung einhergehen (Buxton et al., 1992; Chang et al., 1998; Gennarelli et al., 1996; Hunter et al., 1992; Mahadevan et al., 1992; Spranger et al., 1997, 1999; Turnpenny et al., 1994). Die Repeatexpansionen sind in den verschiedenen Körperzellen

(z.B. Skelettmuskel, Herz, Gehirn) unterschiedlich lang. Diese Beobachtung wird als somatisches Mosaik bezeichnet (Anonymous, 1998; Ashizawa et al., 1993; Joseph et al., 1997; Martorell et al., 1995, 1998; Sergeant et al., 2001; Thornton, 1999). Ferner konnte gezeigt werden, dass bei wiederholten molekulargenetischen Analysen die Repeatlänge bei einem Individuum deutliche Schwankungen aufweisen kann (Martorell et al., 1995; Wong et al., 1995). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Repeatexpansion während der Zellteilung instabil ist und sowohl kürzer als auch länger werden kann (Koch et al., 1991; Tsiflidis et al., 1992). Dementsprechend sind Aussagen über die Schwere der Erkrankung auf der alleinigen Basis der molekulargenetischen Diagnostik nur mit Einschränkungen möglich (Anonymous, 2000; Harper, 1989; Hunter et al., 1992; Marchini et al., 2000).

Ein weiterer wesentlicher Aspekt der DM 1 ist das Phänomen der genetischen Antizipation. Genetische Antizipation bedeutet, dass von Generation zu Generation die Schwere der Erkrankung zunimmt und der Krankheitsbeginn früher einsetzt. Bedingt ist diese Antizipation nach dem heutigen Kenntnisstand durch die Instabilität der Trinukleotid-Repeatexpansion während der Meiose, die konsekutiv in der Regel zu einer Verlängerung der Repeatexpansion führt. Antizipation wurde bereits von Fleischer vermutet und konnte inzwischen molekulargenetisch bei Familien mit DM 1 belegt werden (Ashizawa et al., 1992; Fleischer 1918; Harley et al., 1992b; Howeler et al., 1989; Redman et al., 1993).

1.2.4 Pathogenese

Die molekulare Pathogenese der DM 1 wie auch die genaue Funktion der Proteinkinase DMPK sind bis dato unklar (Tapscott, 2000). Ein Teil der publizierten Daten sprechen dafür, dass die Verlängerung des CTG-Repeats durch eine Veränderung der Chromatinstruktur die Expression der umliegenden Gene beeinflusst (Gennarelli et al., 1999; Klesert et al., 1997; Otten und Tapscott, 1995; Wang et al., 1994; Wang und Griffith, 1995). Andere Studien deuten hingegen eher auf eine RNA-bedingte Störung („toxic gain of function“ der mutierten expandierten RNA) der posttranskriptionelle Funktion der Zellen hin (Ranum und Day, 2002b). Es konnte gezeigt werden, dass die mutierte RNA in den Zellkernen akkumuliert und so zu ribonukleären Kerneinschlüssen (sog. „nuclear foci“) führt, die ihrerseits einen negativen Effekt auf das RNA-Processing auszuüben scheinen (Gennarelli et al., 1999; Mankodi et al., 2001; Ranum und Day, 2002b). Mitbedingt durch eine Überexpression von CUG-bindenden Proteinen (agieren als Splicing-Regulatoren) führen Fehler im zellulären RNA-Processing zu einem abberanten Spleißen von pre-messenger RNA (mRNA). Dies ist experimentell für die pre-mRNA des Insulinrezeptors IR (mit der Folge einer Insulinresistenz) und des muskulären Chloridkanals CIC-

1 belegt (Mankodi et al., 2002, 2003; Savkur et al., 2004; Udd et al., 2003). Letzteres führte experimentell zu einer Reduktion der CIC-1 mRNA und konsekutiv des CIC-1 Proteins. Die gestörte CIC-1 Proteinexpression ist hierbei als die molekulare Basis für das klinische Phänomen der Myotonie anzusehen. Weitere Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein kleiner Teil der Symptome durch eine Haploinsuffizienz der DMPK (kardiale Defekte, leichte Myopathie) bzw. benachbarter Gene wie z.B. SIX 5 (Katarakt) bedingt sind (Fu et al., 1993; Philips et al., 1998; Tapscott, 2000).

1.2.5 Klinik

Das klinische Erscheinungsbild der multisystemischen DM 1 ist breit gefächert und lässt sich in muskuläre und extramuskuläre Symptome einteilen.

Muskuläre Symptome:

◆ Myotonie

Myotonie ist klinisch durch eine verzögerte Relaxation der Skelettmuskulatur nach einer kräftigen willkürlichen Kontraktion gekennzeichnet. Dies äußert sich beispielsweise in der Unfähigkeit, eine fest geschlossene Faust schnell zu öffnen. Auch das Nachhängen des Lides bei schnellem Blickwechsel nach unten nach längerem Aufwärtsblick ist typisch (Lid-Lag-Phänomen oder Pseudo-Graefe-Phänomen). Wiederholte Muskelkontraktionen verringern die Myotonie, dies wird als sogenanntes „warm up“-Phänomen bezeichnet. Myotone Phänomene manifestieren sich bei DM-1-Patienten vorwiegend im Bereich der distalen oberen und unteren Extremitäten. In der neurologischen Untersuchung kann häufig eine Perkussionsmyotonie nachgewiesen werden. Hierbei zeigt sich nach einer kurzen Perkussion (z. B. der Thenarmuskulatur) eine deutliche und verlängerte Wulstbildung der beklopfen Muskulatur. Von einigen Patienten wird die Myotonie als Steife beschrieben, die bei Kälte zunehmen kann. Bemerkenswerterweise empfinden viele Patienten die Myotonie zunächst nicht als störend (Harper, 1989; Meola und Moxley 1999).

◆ Muskelschwäche und Muskelatrophie

Eine Schwäche der mimischen Muskulatur häufig in Kombination mit einer beidseitigen Ptosis sind charakteristische Befunde bei DM-1-Patienten, die häufig schon Jahre vor der Diagnosestellung bestehen. Eine Schwäche der mimischen Muskulatur (Facies myopathica) und eine beidseitige Ptosis sind charakteristische Symptome. Weitere typische Symptome sind eine verwaschene Sprache (Dysarthrie) und Schluckstörungen (Dysphagie) sowie eine Schwäche und Atrophie der Musculi sternocleidomastoidei. An den Extremitäten ist die

Schwäche überwiegend distal vorhanden, betroffen sind insbesondere die kleinen Hand- und Fußmuskeln, die Extensoren des Handgelenks und die Fußhebermuskulatur. Letztere bedingt häufig ein auffälliges Gangbild im Sinne eines Steppergangs. In späteren Krankheitsstadien zeigt sich häufig auch eine Schwäche der proximalen Extremitätenmuskeln sowie der Beckengürtelmuskulatur. Die Muskeleigenreflexe sind entsprechend dem Grad der Muskelparesen schwach bis erloschen (Harper, 1989; Meola und Moxley 1999).

Extramuskuläre Symptome

◆ Ophthalmologische Störungen

Eine häufig anzutreffende Begleitsymptomatik bei DM-1-Patienten sind Katarakte, die sich als hintere subkapsuläre, irideszente Linsentrübungen darstellen (Fleischer, 1918). Diese werden auch als sogenannte typische "myotone Katarakte" oder "Christbaumschmuck-Katarakte" bezeichnet. Weitere, wenngleich seltenere Manifestationen am Auge sind Retinadegenerationen, Hornhautveränderungen und ein erniedrigter intraokularer Druck (Harper, 1989).

◆ Kardiologische Störungen

Zu den kardialen Manifestationen gehören Reizleitungsstörungen, wobei der AV-Block I° die häufigste Überleitungsstörung darstellt, gefolgt von Vorhofflattern und anderen Arrhythmieformen. Die Gefahr des plötzlichen Herztodes ist bei der DM 1 erhöht. Kardiomyopathien scheinen hingegen sehr selten aufzutreten (Harper, 1989; Phillips und Harper, 1997).

◆ Gastroenterologische Störungen

Bei einer Beteiligung der glatten Muskulatur kann es zu Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes mit Obstipationsneigung und Ausbildung eines Megacolons kommen (Edström, 1999).

◆ Pulmonologische Störungen

Bei DM-1-Patienten, die eine Dysphagie bzw. Dysarthrie aufweisen, besteht die erhöhte Gefahr der Ausbildung einer Aspirationspneumonie (Edström, 1999). Respiratorische Störungen können ferner durch eine Zwerchfellschwäche und Zwerchfellmyotonie bedingt sein. Auch alveoläre Hypoventilation und Schlaf-Apnoe-Syndrome werden bei DM-1-Patienten gehäuft beobachtet (Harper, 1989).

- ◆ Endokrinologische Störungen:

DM-1-Patienten entwickeln im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuft einen Diabetes mellitus Typ II sowie Schilddrüsenfunktionsstörungen. Bei Männern kann es ferner zu einem primären Hypogonadismus, Hodenatrophie und eingeschränkter Fertilität kommen. Die häufig zu beobachtende Stirnglatze scheint hierbei nicht in einem unmittelbaren kausalen Zusammenhang mit einem eventuell vorliegenden Hypogonadismus zu stehen (Harper, 1989).

- ◆ Neuropsychiatrische Störungen

Bei DM-1-Patienten wurde ein breites Spektrum von neuropsychiatrischen Symptomen und Störungen nachgewiesen. Neben kognitiven Einschränkungen und mentaler Retardierung (bis hin zur Oligophrenie) wurden Persönlichkeitsveränderungen (z.B. Vernachlässigungstendenzen, Motivationsminderung, Schwäche des vitalen Antriebs verzögerter Arbeitsleistung, soziale Rückzugstendenz) beschrieben. Ferner finden sich gehäuft Hinweise auf eine Hypersomnie und vermehrte Tagesmüdigkeit mit und ohne Schlaf-Apnoe-Syndrom (Delaporte, 1998; Harper, 1989; Palmer et al., 1994; Phillips et al., 1999; Rubinsztein et al., 1997; Tuikka et al., 1993; Van Spaendonck et al., 1995; Woodward et al., 1982).

- ◆ Schwangerschaftskomplikationen und kongenitale Form der DM 1

Typische Schwangerschaftskomplikationen bei DM-1-Patientinnen sind Frühgeburlichkeit, Präeklampsie sowie das Auftreten eines Polyhydramnions (Harper, 1989). Die kongenitale Form der DM 1 ist eine schwere, oft schon vor der Geburt symptomatische Sonderform der DM 1 (u.a. Polyhydramnion infolge einer Schluckschwäche des Foeten), die postpartal unter anderem durch ein "floppy infant" – Syndrom (neonatale Hypotonie), Trinkschwäche, Atembeschwerden, zeltförmig offenstehenden Mund, hohen Gaumen und psychomotorische Entwicklungsretardierung gekennzeichnet ist. Die Säuglingssterblichkeit ist erhöht (Harper, 1989). Diese schwerste Form der DM 1 tritt fast ausschließlich bei maternaler Transmission auf. Dabei kommt es zu einer ausgeprägten Längenzunahme der pathogenen CTG-Repeatexpansion mit über 1000 Repeats (Tsiflidis et al., 1992).

1.2.6 Zusatzdiagnostik

Labor

Mäßige Erhöhungen der Kreatininkinase (CK-MM) und der γ -GT im Serum sind typische Laborbefunde bei der DM 1. Essentiell für das Erkennen eines Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen bzw. eines Hypogonadismus ist ferner die Bestimmung der Blutzuckerwerte (Nüchternblutzucker, Blutzuckertagesprofil, HbA1c), der Schilddrüsenhormone sowie der Gonadotropine (Harper, 1989).

Elektrophysiologie

Die Elektromyographie mit Nadelelektroden ist häufig die entscheidende Untersuchung auf dem Weg zur Diagnose einer DM 1. Wegweisend ist hierbei der typische Nachweis von myotonen Entladungsserien in distalen Muskelgruppen, die durch eine Zu- und Abnahme der Frequenz und Amplitude der abgeleiteten Potentiale charakterisiert sind. Myotone Entladungen weisen in der Regel eine Dauer zwischen 1 und 30s auf und sind akustisch durch das typische Sturzkampfbombergeräusch gekennzeichnet. Zusätzlich lässt sich häufig auch pathologische Spontanaktivität in Form von positiven scharfen Wellen und Fibrillationen nachweisen; die Einzelpotentialanalyse erbringt typischerweise den Nachweis eines myopathischen Musters (Harper, 1989).

Muskelbiopsie

Der Muskelbiopsie kommt mittlerweile nur noch eine sehr untergeordnete diagnostische Wertigkeit zu, da die Diagnose in der Regel auf der Basis der Anamnese, der neurologischen Untersuchung sowie der Elektromyographie und schließlich der genetischen Analyse sicher gestellt werden kann. Spezifische myopathologische Veränderungen zeigen sich bei DM 1 Patienten nicht. Relativ charakteristisch ist der Nachweis von Kernzentralisation und Kernreihenbildung, erhöhten Kaliberschwankungen mit Atrophie der Typ 1-Fasern, zahlreiche sogenannte Ringbinden (ringförmig angeordnete Fibrillenbündel) sowie das Vorkommen von sarkoplasmatische Massen (Harper, 1989; Tohgi et al., 1994).

Molekulargenetik

Der Goldstandard für die definitive Diagnosestellung einer DM 1 ist heute die molekulargenetische Diagnostik. Der Nachweis einer pathologischen CTG-Tripletwiederholung auf Chromosom 19q13.3. erfolgt hierbei mittels einer Southern Blot Analyse und / oder einer spezifischen Polymerasekettenreaktion an aus Leukozyten gewonnenen DNA-Proben. Southern Blot Analysen werden bevorzugt bei Repeatverlängerungen > 100 herangezogen, um allerdings

kürzere Wiederholungen nachzuweisen, wird die Polymerasekettenreaktion bevorzugt (Anonymous 2000).

1.2.7 Therapie

Eine kausale Therapie für die DM 1 existiert derzeit nicht. Neben einer regelmäßigen krankengymnastischen Übungsbehandlung kommt der frühzeitigen Erkennung und Behandlung von extramuskulären Störungen (Katarakte, Diabetes mellitus, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Herzrhythmusstörungen etc.) eine essentielle Rolle in der Betreuung von DM-1-Patienten zu.

	Myotone Dystrophie Typ 1	Myotone Dystrophie Typ 2
Genlokus	19q13.3	3q21.3
Gen	DMPK	ZNF 9
Genprodukt	Proteinkinase	Zinkfingerprotein
Mutationsart	CTG-Repeatexpansion	CCTG-Repeatexpansion
Anzahl der pathologischen Repeats	37-5.000	75-11.000
Vererbung	autosomal-dominant	autosomal-dominant
Antizipation	+	-
Kongenitale Form	+	-
Skelettmuskulatur		
Facies myopatica	+	-
Myotonie	+	+
andauernde distale Schwäche	+	+/-
andauernde proximale Schwäche	+/-	+
fluktuierende Schwäche/Steife	-	+
Myalgie	-	+
Augenbeteiligung	+	+
Herzbeteiligung	+	+
Endokrinium	+	+
Stirnglatze	+	-
Diabetes mellitus	+	+
Hyperhydrose	-	+

Tabelle 2: Tabellarische Gegenüberstellung der genetischen und klinischen Befunde bei DM 1 und DM 2 (in Anlehnung an Finsterer, 2002)

1.3 Myotone Dystrophie Typ 2

1.3.1 Vorbemerkung

Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre grenzten die Neurologen Ricker (Deutschland) und Udd (Finnland) erstmalig dieses Krankheitsbild, das im Gegensatz zur DM 1 durch eine primär proximale Muskelschwäche gekennzeichnet ist, von der klassischen DM 1 ab. Diesem Charakteristikum Rechnung tragend wurde von Ricker und Moxley die Krankheitsbezeichnung der proximalen myotonen Myopathie (PROMM) eingeführt (Moxley, 1996; Ricker et al., 1994, 1995; Udd et al., 1997). Auf Thornton ist das Synonym Ricker's disease zurückzuführen (Thornton, 1995). Nach der Aufklärung des entsprechenden Gendefektes wurde von dem International Myotonic Dystrophy Consortium die einheitliche Bezeichnung DM 2 für all die Krankheitsfälle eingeführt, bei denen sich eine pathologische CCTG-Repeatexpansion auf Chromosom 3q21.3 nachweisen lässt (Anonymous, 2000).

Die Symptomausprägung bei DM-2-Patienten zeigt eine hohe Variabilität. Das Manifestationsalter liegt typischerweise zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr. Im Gegensatz zur DM 1 zeigt die DM 2 insgesamt einen milderen klinischen Verlauf und es kommt nicht zu einer Verkürzung der Lebensdauer (Finsterer, 2002; Ricker et al., 1994; Thornton et al., 1994; Thornton, 1999; Udd et al., 2003).

1.3.2 Epidemiologie

Die DM 2 ist eine autosomal-dominant vererbte multisystemische Erkrankung, die der DM 1 klinisch sehr ähnlich ist. Es wird eine ähnliche Prävalenz wie bei der DM 1 vermutet, die publizierten Zahlen schwanken hier zwischen 2-14/100.000 (Finsterer, 2002; Meola, 2000; Ricker, 1999b).

1.3.3 Genetik

Wesentliche Schritte in der Klärung der molekularen Genese der DM 2 waren der Ausschluss von pathogenen CTG-Trinukleotidwiederholung im DMPK Gen auf Chromosom 19q13.3 sowie der positive Nachweis einer Linkage zu Chromosom 3q in mehreren DM 2 Familien. (Ranum et al., 1998; Ricker et al., 1999a). Um Unklarheiten der bereits bestehenden Nomenklatur auszuräumen, wurde im internationalen Kreis dieser Locus zunächst DM 2 Locus genannt.

Der entscheidende Durchbruch kam 2001, als die CCTG-Repeatexpansion auf Chromosom 3q21.3 im Intron 1 des Zinkfingerprotein 9 (ZNF9) Gens als genetische Ursache der DM 2 gefunden wurde (Liquori et al., 2001). Die DM 2 stellt somit die erste Erkrankung auf Basis einer pathogenen Tetranukleotid-Repeatverlängerung dar (Day et al., 2003).

Die CCTG-Expansion kann bei Erkrankten von 75 bis zu 11.000 (>44 kb) Wiederholungen beinhalten, im Mittel umfasst sie 5000 Repeats. Aufgrund einer somatischen Instabilität nimmt sie in den Zellen verschiedener Gewebe unterschiedliche Ausmaße an. Diese ausgeprägte somatische Heterogenität der Repeatanzahl variiert zudem im Lauf der Zeit beim gleichen Patienten – es kommt zur altersabhängigen Zunahme der Repeatanzahl (Day et al., 2003). Das ZNF 9 stellt ein RNA-Bindingprotein dar, welches besonders in Herz- und Skelettmuskel exprimiert wird. Wie die CTG-Repeatexpansion der DM 1 wird die CCTG-Verlängerung des Gens zwar transkribiert, aber nicht translatiert (Liquori et al., 2001). Eine Aussage über den Schweregrad der Erkrankung und über das Manifestationsalter ist nicht auf der Repeatlänge zu begründen (Finsterer, 2002).

Antizipation, wie sie zunächst nach klinischer Beobachtung aufzutreten schien (Schneider et al., 2000), ist molekulargenetisch nicht nachzuweisen. Die Expansion scheint sich dagegen bei Kindern betroffener Eltern zu verkürzen. Dieses Phänomen kann jedoch, zumindest teilweise, auf den Zeitpunkt der Bestimmung der Repeatlänge bei den Kindern, also in einem früheren Lebensstadium, bei einer altersabhängigen Zunahme der Repeat-Anzahl zurückzuführen sein (Day et al., 2003).

1.3.4 Pathogenese

Die DM 2 nimmt auf molekulargenetischer Ebene eine Sonderstellung ein, da bei dieser Erkrankung eine pathogene Tetranukleotid-Repeatverlängerung zu einer zellulären Dysfunktion führt (Ranum und Day, 2002a). Der genaue Pathomechanismus der DM 2 ist jedoch derzeit unklar. In Analogie zu der Pathogenese der DM 1 wird heute die Hypothese favorisiert, wonach feine nukleäre Akkumulation von RNA der CCTG-Repeats (ribosomale Kerneinschlüsse, nuclear foci) zu einem pathogenen Effekt auf die pre-mRNA weiterer Gene in Form eines gestörten Spleißens führt, was konsekutiv eine Störung der zellulären Proteinsynthese bedingt. Konkret nachgewiesen wurde dies für den muskulären Chloridkanal (CLC-1) und den Insulinrezeptor (Liquori et al., 2001; Mankodi et al., 2001, 2002, 2003, Udd et al., 2003; Savkur et al., 2004).

1.3.5 Klinik

Wie bei der DM 1 wird auch bei der DM 2 das klinische Erscheinungsbild in muskuläre und extramuskuläre Symptome unterteilt.

Muskuläre Symptome

◆ Myotonie

Im Gegensatz zur DM 1 ist die myotone Symptomatik bei DM-2-Patienten häufig deutlich geringer ausgeprägt. Myotone Symptome finden sich häufig nur inkonstant und in asymmetrischer Ausprägung. Vorwiegend betroffen sind in der Regel die Hände und die proximalen Beinmuskeln. Typisch ist eine subjektive Steife der Beine nach kürzeren oder längeren Ruhephasen sowie eine Steifigkeit in den Nackenmuskeln (Moxley, 1998; Schneider et al., 2001). Auch das bei der DM 1 beschriebene „warm up“-Phänomen lässt sich bei DM-2-Patienten finden. Gelegentlich wird eine gewisse Temperaturabhängigkeit mit einer Verschlechterung der Symptomatik bei Kälte beschrieben. Auch eine hypothyreote Stoffwechsellage scheint zu einer Verstärkung der Myotonie zu führen (Sansone et al., 2000). Bei Frauen wurde mehrfach eine Erstmanifestation der Myotonie oder eine Verstärkung der myotonen Symptomatik während der Schwangerschaft beobachtet (Newman et al., 1998).

◆ Proximale Muskelschwäche und Muskelatrophie/-hypertrophie

Die Muskelschwäche tritt häufig erst in der vierten oder fünften Lebensdekade auf und ist in der Regel sehr langsam fortschreitend. Die Schwäche betrifft meist nur eine begrenzte Anzahl an Muskeln, in der Mehrheit der Fälle die proximalen Beinmuskeln (Hüftflexoren), die Nackenflexoren und, häufig deutlich weniger ausgeprägt, die Trizepsmuskeln. Aufstehen aus der Hocke oder Treppensteigen ist oft nur mit Unterstützung möglich. Bei manchen Patienten zeigt der Grad der Muskelschwäche über Tage und Wochen deutliche Schwankungen (Kohler et al., 2000). Die Muskelatrophie ist meist nur milde ausgeprägt. Die Muskeleigenreflexe sind in der Regel normal. Gelegentlich treten eine temporale Muskelatrophie und eine milde Schwäche der distalen Extremitätenmuskeln auf. Eine Schwäche der mimischen Muskulatur besteht nicht. Dysphagie und Dysarthrie sind keine typischen Symptome der DM 2. Eine Wadenhypertrophie hingegen ist häufig zu beobachten. Zudem klagt ein Teil der Patienten über ausgeprägte körperliche Erschöpfungszustände (Day et al., 2003; Ricker, 1999b).

◆ Myalgien

Myalgien, die oft therapierefraktär sind, treten bei ca. 40 – 50 % der Patienten auf. Sie betreffen meist die Beinmuskulatur in Höhe der Oberschenkel, die Hüfte und das Kniegelenk und werden als unangenehme stechende, brennende oder dumpfe

Missempfindungen beschrieben. Meist besteht eine Druckdolenz dieser Regionen. Oft treten sie später im Krankheitsverlauf während oder nach Ruhezuständen und in unregelmäßigen Abständen auf. Ihre Dauer schwankt zwischen wenigen Tagen, Wochen und Monaten. Manchmal zeigt sich der Schmerz auch in den Schultern oder Armen, teilweise seitenalternierend. Er steht nicht im Bezug zur myotonen Steife (Moxley, 1998; Ricker et al., 1994, 1995; Ricker, 1999b).

Extramuskuläre Symptome:

◆ Ophthalmologische Störungen

Subkapsuläre, irideszente Katarakt, die sogenannte "myotone" Katarakt oder "Christbaumschmuck-Katarakt" mit polychromatischen Einschlüssen sind auch DM-2-Patienten ein typisches Symptom. Bei einem Teil der Patienten sind sie das erste Symptom der Grunderkrankung. Meist kommt es zum Auftreten der Katarakt schon vor dem fünfzigsten Lebensjahr (Moxley, 1998; Ricker et al., 1995; Ricker, 1999b).

◆ Otologische Störungen

Das Auftreten einer Hypakusis ist ein weiteres klassisches Symptom, dass bei bis zu 20 % der Patienten auftritt (Day et al., 2003; Phillips et al., 1998).

◆ Kardiologische Störungen

Kardiale Reizleitungsstörungen treten in Form von Arrhythmien bei bis zu 30 % der Patienten auf. Diese reichen vom AV-Block bis hin zum Herzstillstand (Moxley, 1998; Ricker 1995). Die Beteiligung des Herzens ist jedoch in der Regel milder ausgeprägt als bei DM 1. Auch DM 2-assoziierte Kardiomyopathien sind vereinzelt nachgewiesen worden (Day et al., 1999; Meola et al., 2002; von zur Mühlen et al., 1998).

◆ Gastroenterologische Störungen

Bei einer Beteiligung der glatten Muskulatur kann es zu Darmmotilitätsstörungen mit Obstipationsneigung kommen. Im Gegensatz zu DM-1-Patienten sind Schluckstörungen bzw. die Ausbildung eines Megakolons nicht typisch (Finsterer, 2002).

◆ Pulmonologische Störungen

Eine Beteiligung des respiratorischen Systems, auch in Form eines Schlaf-Apnoe-Syndroms, ist bisher nicht sicher belegt (Finsterer, 2002).

- ◆ Endokrinologische Störungen:
Bei 5 – 20 % der DM-2-Patienten kommt es zu einer Insulinresistenz und manifestem Diabetes mellitus (Moxley, 1998, Ricker, 1999b; Udd et al., 2003). Eine Hypothyreose bzw. ein Hypogonadismus sind, wenn vorhanden, meist milder ausgeprägt als bei DM 1. Auch die Ausbildung einer Stirnglatze wird bei DM-2-Patienten eher selten beobachtet. (Day et al., 2003; Finsterer, 2002).

- ◆ Neuropsychiatrische Störungen:
Kognitive Störungen, Erinnerungsstörungen, mentale Retardierung und Hypersomnie sind bei DM 2 sehr selten (ca. 1%) und von milder Ausprägung (Meola et al., 2003; Schneider et al., 2001; Udd et al., 2003).

- ◆ Schwangerschaftskomplikationen und kongenitale Form der DM 2
Eine kongenitale Form der DM 2 bzw. eine erhöhte Inzidenz von Komplikationen in der Schwangerschaft sind bislang nicht beschrieben worden (Day et al., 2003; Ricker, 2000; Schneider et al., 2000).

1.3.6 Zusatzdiagnostik

Labor

In Analogie zu der DM 1, lassen sich bei DM 2 Patienten häufig mäßige Erhöhungen der Kreatininkinase (CK-MM) nachweisen. Weitere wesentlich Parameter der Labordiagnostik sind die Blutzuckerwerte (Nüchternblutzucker, Blutzuckertagesprofil, HbA1c), die Schilddrüsenhormone sowie die Gonadotropine (Ricker 1995, 1999b, Schneider et al., 2001).

Elektrophysiologie

Das Spektrum der elektromyographischen Befunde bei Patienten mit DM 2 ist relativ breit und kann zwischen verschiedenen untersuchten Muskeln wie auch im Krankheitsverlauf deutliche Variationen aufweisen (Finsterer, 2002; Ricker et al., 1995). Wegweisend für die Diagnose ist auch hier der Nachweis von myotonen Entladungen, die sich bei DM-2-Patienten jedoch typischerweise in proximalen Muskelgruppen nachweisen lassen. Weiterhin treten pathologische Spontanaktivität in Form von Fibrillationspotentialen und positiv scharfen Wellen und teilweise auch hochfrequente, neuromyotonie-ähnliche Entladungsserien (0,5 – 5 s) auf (Finsterer, 2002; Ricker et al., 1995).

Muskelbiopsie

Einer diagnostischen Muskelbiopsie kommt auch bei der DM 2 nur noch eine untergeordnete diagnostische Wertigkeit zu. Typische myopathologische Befunde bei DM 2 sind eine Vermehrung zentralständiger Kerne, Kernkonglomerate, pathologische Faserkalibervariationen sowie eine Atrophie der Typ 2 Fasern (Day et al., 2003; Ricker, 1999b; Schoser et al., 2004; Udd et al., 2003; Vihola et al., 2003).

Molekulargenetik

Der Goldstandard in der DM 2 Diagnostik ist heute der molekulargenetische Nachweis einer pathologischen CCTG-Repeatexpansion mittels Southern Blot Analysen und / oder einer spezifischen Polymerasekettenreaktion. Der entsprechende Mutationsnachweis erfolgt hierbei an aus Leukozyten gewonnen DNA-Proben (Day et al., 2003).

1.3.7 Therapie

Auch für die DM 2 besteht bislang keine kausale Therapie. Für die ärztliche Betreuung der DM-2-Patienten gelten im Wesentlichen die für die DM 1 angeführten Aspekte. (Meola und Moxley, 1999).

1.4 Kraniale Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) erzeugt Schnittbilder des menschlichen Körpers aufgrund unterschiedlicher magnetischer Eigenschaften der Atomkerne, besonders der Wasserstoffatome. Diese werden mit elektromagnetischen Impulsen im Magnetfeld angeregt und das Zeitverhalten der Atomkerne bei Abgabe der Energie nach der Anregung gemessen. Die Dichteverteilung dieser Kerne im Gewebe, Flussgeschwindigkeit, Relaxationszeit und Anregungsparameter beeinflussen die Signale, die aus dem Körper empfangen und in Bilder umgewandelt werden. Mit der MRT können ohne Röntgenstrahlenbelastung für den Patienten geringste Abweichungen vom normalen Gewebe identifiziert werden. Der überlegene Weichteilgewebekontrast und folglich die hohe anatomische Auflösung sind besonders in der Neuroradiologie von Nutzen. Im Gegensatz zur kranialen Computertomographie sind in der kranialen MRT häufig schon kleinste Veränderungen des Hirnparenchyms nachweisbar. Sie ist somit eine hochempfindliche Methode zum Aufdecken von Läsionen der weißen und grauen Hirnsubstanz (Damian et al., 1993; Edwards-Brown und Bonnin, 1996; Glantz et al., 1988; Schwartz, 1996). Für die Darstellung unterschiedlicher Pathologien werden der Regel mehrere MRT-Schnittbildsequenzen (T1, T2, FLAIR) mit einer unterschiedlichen Wichtung durchgeführt.

Die T2, besonders aber die FLAIR-Sequenzen, sind hierbei für das Auffinden und Darstellen von Marklagerläsionen besonders geeignet. (Abe et al., 1998; Bakshi et al., 2001; Caldemeyer und Azzarelli, 2000).

1.5 Thema und Ziel der Arbeit

Klinische und bildmorphologische ZNS-Auffälligkeiten sind bei DM-1-Patienten durch eine Vielzahl von publizierten Arbeiten belegt (Abe et al., 1994; Ashizawa, 1998; Damian et al., 1994; Glantz et al., 1988; Hashimoto et al., 1995; Huber et al., 1989; Miaux et al., 1997). Vom klinischen Aspekt her scheint eine ZNS-Mitbeteiligung bei DM-2-Patienten eher eine Ausnahme zu sein (Hund et al., 1997; Meola et al., 1999; Ricker et al., 1995). MRT- Daten zur Häufigkeit, Lokalisation und Ausprägung von bildmorphologisch ZNS-Auffälligkeiten bei genetisch gesicherten DM-2-Patienten lagen zum Zeitpunkt der Durchführung der Arbeit (im Zeitraum von 2000 bis 2003) nicht vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit war eine vergleichende Analyse der mittels kranialer MRT-Bildgebung nachweisbaren ZNS-Veränderungen bei Patienten mit genetisch gesicherter Diagnose einer DM 1 bzw. DM 2. Die entsprechend Datenerhebung und Auswertung sollte hierbei Aussagen über die Häufigkeit, Lokalisation und Ausprägung der ZNS-Veränderungen bei beiden Krankheitsbildern sowie deren Gemeinsamkeiten und Unterschiede erarbeiten.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Patientenrekrutierung und Studienablauf

Das in dieser Studie untersuchte Kollektiv von genetisch gesicherten DM-1-Patienten und DM-2-Patienten wurde durch die neuromuskuläre Spezialambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Bonn rekrutiert. Die teilnehmenden Patienten wurden ausführlich über Zweck und Ziel der Studie informiert. Der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn vor.

2.1.2 Einschlusskriterien

Patienten mit molekulargenetisch gesicherter Diagnose einer DM 1 bzw. DM 2.

2.1.3 Ausschlusskriterien

DM-1- bzw. DM-2-Patienten bei denen sich aus der Anamnese Hinweise auf stattgehabte zerebrovaskuläre Ischämien, Schädelhirntraumen, entzündliche ZNS-Erkrankungen oder frühkindliche Hirnschäden ergaben, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

2.1.4 Studienablauf

Im Rahmen einer ambulanten Vorstellung der Patienten erfolgte ein ausführliches Anamnesegespräch sowie eine klinisch-neurologische Untersuchung. Unter Einhaltung der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte bei den an der Studie teilnehmenden Patienten im ambulanten Rahmen eine kraniale MRT-Bildgebung.

Insgesamt wurden 19 Patienten für die Teilnahme an der kranialen MRT-Studie rekrutiert.

2.1.5 DM-1-Patienten

In der Gruppe der DM-1-Patienten wurden insgesamt 10 Patienten aus 7 Familien untersucht (Patienten 1-1 bis 7-10 der folgenden Tabellen). Darunter befanden sich 2 Frauen und 8 Männer im Alter von 27 bis 65 Jahren. Das Durchschnittsalter aller untersuchten DM 1-Patienten betrug 41,5 Jahre. Die weiblichen Patienten waren durchschnittlich 37 Jahre alt, die männlichen Patienten 42,6 Jahre. Die genetische Untersuchung ergab eine Varianz der Repeatlänge von 50 bis zu 950 CTG Repeats. Das Manifestationsalter der Erkrankung lag bei dem untersuchten Kollektiv zwischen 25 und 55 Jahren. Eine klinisch nachweisbare Myotonie fand sich bei 9 von 10 Patienten. Ein DM-1-Patient (7-10) litt an arterieller Hypertonie. Hinweise auf eine kardiale Erkrankung ließen sich bei 2 Patienten finden, bei Patient 4-6 in Form eines Linksschenkelblocks, bei Patient 5-8 in Form einer leichten Mitralinsuffizienz. Bei den untersuchten Patienten schwankte die Kreatininkinase im Serum zwischen Normalwerten bis hin zu einer Erhöhung auf 185 IU/l. Auch bei der γ -GT wurde ein Spektrum vom Normalwert bis hin zu einer Erhöhung auf 212 U/l gemessen. Ein Diabetes mellitus war bis zum Zeitpunkt der Untersuchung bei keinem der Patienten bekannt. Bei 3 von 6 ophthalmologisch untersuchten Patienten wurde eine Katarakt diagnostiziert.

Familiennummer	Patientennummer	Genanalyse	Alter/ Geschlecht	Manifestationsalter (Jahre)	Myotonie (klinisch)	Myotonie (EMG)
DM 1						
1	1	900 CTG Repeats	41/m	25	+	+
2	2	>50 CTG Repeats	64/m	55	-	-
2	3	>50 CTG Repeats	33/m	25	+	+
2	4	>50 CTG Repeats	27/w	20	+	+
3	5	300 CTG Repeats	32/m	25	+	+
4	6	950 CTG Repeats	65/m	k.A.	+	k.A.
4	7	700 CTG Repeats	31/m	25	+	k.A.
5	8	400 CTG Repeats	44/m	40	+	+
6	9	200 CTG Repeats	31/m	25	+	k.A.
7	10	>50 CTG Repeats	47/w	28	+	+

Tabelle 3: Übersicht über die Untersuchungsparameter und Befunde bei den in die Studie eingeschlossenen DM-1-Patienten. (+ = vorhanden, - = nicht vorhanden, k.A. = keine Angabe)

Familiennummer	Patientennummer	Herzbeteiligung/ arterielle Hypertonie	Muskelschwäche	Katarakt	Diabetes mellitus	CK (IU/l)	γ -GT (IU/l)
DM 1							
1	1	-	+	k.A.	-	185	212
2	2	-	+	+	-	k.A.	16
2	3	-	+	k.A.	-	255	7
2	4	-	-	-	-	k.A.	16
3	5	-	+	-	-	146	148
4	6	Linksschenkelblock	+	+	-	k.A.	k.A.
4	7	-	+	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
5	8	leichte Mitralinsuffizienz	+	+	-	146	198
6	9	-	k.A.	k.A.	-	44	k.A.
7	10	leichte Hypertonie	+	k.A.	-	77	133

Tabelle 4: Übersicht über weitere Untersuchungsparameter und Befunde bei den in die Studie eingeschlossenen DM-1-Patienten. (+ = vorhanden; - = nicht vorhanden, k.A. = keine Angabe; CK: normal < 80 IU/l, γ -GT: normal < 28 IU/l)

2.1.6 DM-2-Patienten

In der Gruppe der DM-2-Patienten wurden 9 Patienten aus 6 Familien untersucht (Patienten 8-11 bis 13-19 der folgenden Tabellen). Hierunter befanden sich 4 Frauen und 5 Männer im Alter

von 42 bis 68 Jahren. Der Altersdurchschnitt betrug 50,4 Jahre. Die weiblichen Patienten waren durchschnittlich 60,5 Jahre alt, die männlichen 42,4 Jahre. Die genetische Untersuchung ergab bei 8 der 9 Patienten eine CCTG-Repeatexpansion. Bei einem Patient (9-14) fand sich kein Normalallel der Mutter, dies stellt einen indirekten genetischen Beweis einer DM 2 dar. Zusätzlich wurde bei Patient 8-12 ein XYY Karyotyp festgestellt. Das Manifestationsalter lag zwischen 25 und 55 Jahren. Klinisch nachgewiesene Myotonie bestand bei 5 der 9 Patienten. 4 DM-2-Patienten (8-11, 9-13, 9-14, 11-16) litten an arterieller Hypertonie. Bei Patient 11-16 bestand zusätzlich eine linksventrikuläre Hypertrophie. Sonstige Formen der Herzbeteiligung waren eine ventrikuläre Arrhythmie (Patient 8-12) und ein Myokardinfarkt (Patient 9-14). Bei den untersuchten Patienten wurde bei allen eine erhöhte Kreatinkinase im Serum gemessen, der höchste Wert lag bei 305 IU/l. Die γ -GT war bei 3 von 6 untersuchten Patienten leicht erhöht. Ein Diabetes mellitus wurde bei keinem Patienten nachgewiesen. Eine Katarakt wurde bei 5 von 9 Patienten festgestellt.

Familiennummer	Patientennummer	Genanalyse	Alter/ Geschlecht	Manifestationsalter (Jahre)	Myotonie (klinisch)	Myotonie (EMG)
DM 2						
8	11	CCTG Repeatexpansion	68/w	55	+	+
8	12	CCTG Repeatexpansion, XYY Karyotyp	42/m	40	-	-
9	13	CCTG Repeatexpansion	65/w	50	+	+
9	14	CCTG Repeatexpansion, indirekter Beweis	42/m	30	-	k.A.
10	15	CCTG Repeatexpansion	42/m	40	-	k.A.
11	16	CCTG Repeatexpansion	51/w	40	+	+
12	17	CCTG Repeatexpansion	58/w	50	+	+
13	18	CCTG Repeatexpansion	44/m	25	-	k.A.
13	19	CCTG Repeatexpansion	42/m	25	+	k.A.

Tabelle 5: Übersicht über die Untersuchungsparameter und Befunde bei den in die Studie eingeschlossenen DM-2-Patienten. (+ = vorhanden, - = nicht vorhanden, k.A. = keine Angabe)

Familiennummer	Patientennummer	Herzbeteiligung/ arterielle Hypertonie	Muskelschwäche	Katarakt	Diabetes mellitus	CK (IU/l)	γ -GT (IU/l)
DM 2							
8	11	Hypertonie	+	+	-	305	16
8	12	Ventrikuläre Arrhythmien	+	+	-	85	66
9	13	leichte Hypertonie	+	+	-	109	38
9	14	Z. n. Myokardinfarkt, leichte Hypertonie	+	-	-	137	40
10	15	-	-	-	-	262	27
11	16	leichte Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie	+	+	-	k.A.	k.A.
12	17	-	+	+	-	124	17
13	18	-	+	-	k.A.	k.A.	k.A.
13	19	-	+	-	k.A.	k.A.	k.A.

Tabelle 6: Übersicht über weitere Untersuchungsparameter und Befunde bei den in die Studie eingeschlossenen DM-2-Patienten. (+ = vorhanden, - = nicht vorhanden, k.A. = keine Angabe; CK: normal < 80 IU/l, γ -GT: normal < 28 IU/l)

2.2 Kriale Magnetresonanztomographie

2.2.1 Technische Daten

Die Untersuchungen erfolgten mittels eines Siemens Symphony Magnetresonanztomographen mit einer 1,5-Tesla Magnetfeldstärke. Zur Untersuchung wurde eine Kopfspule verwendet. Alle Patienten wurden mit T1-gewichteten (TR 11,08 ms, TE 4,03 ms, 0,9 mm Schichtdicke) Spin-Echo-Pulssequenzen und T2-gewichteten (TR 5800 ms, TE 15/75/135 ms, 2 mm Schichtdicke) Multi-Echo-Sequenzen untersucht. Außerdem erfolgten FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)- Sequenzen (TR 9000, TE 110, TI 2500, 6 mm Schichtdicke). Alle Sequenzen erfolgten sowohl in sagittaler als auch in axialer Schichtführung.

2.2.2 Auswertungskriterien

Die Auswertung der MRT-Bilder erfolgte ohne Kenntnis der klinischen und molekulargenetischen Befunde durch einen Neuroradiologen und einen Neurologen. Die T2 und die FLAIR Sequenzen wurden durch subjektives visuelles Rating beurteilt.

Hirnatrophie

Hirnatrophie wurde nach ihrer Ausprägung in generalisierte und fokale Formen unterteilt und in Bezug auf das jeweilige Alter des Patienten bewertet. Das Auftreten einer fokalen Hirnatrophie wurde im Hinblick auf die betroffene Hirnregion (Frontal-, Parietal-, Temporal-, Okzipitallappen, Cerebellum) dokumentiert.

Bezüglich des Schweregrades einer Hirnatrophie wurde folgende Einteilung verwendet:

- ◆ keine Hirnatrophie (0)
- ◆ geringgradige Hirnatrophie (1)
- ◆ mittelgradige Hirnatrophie (2)
- ◆ schwere Hirnatrophie (3)

Veränderungen der weißen Substanz

Eine Beurteilung des Signalverhaltens der weißen Substanz erfolgte auf der Basis der T2-gewichteten Bildern sowie der FLAIR-Sequenzen:

Das Auftreten von Marklagerläsionen (WML) wurde in Anlehnung an die Methode von Huber et al. (1989) bewertet. Die Einteilung erfolgte nach der folgenden Graduierung:

- ◆ keine WML (0)
- ◆ leichte Ausprägung: wenige hyperintense punktuelle Foki, flächige, nicht konfluierende Läsionen (1)
- ◆ mittelgradige Ausprägung: beginnender Zusammenfluss der Läsionen (2)
- ◆ schwere Ausprägung: große, konfluierende Läsionen (3)

In Bezug auf die Lokalisation der WML wurde unterschieden in

- ◆ periventrikulär gelegene WML
- ◆ subkortikal gelegene WML

Die Lokalisation in Bezug zu einem Hirnlappen wurde unterteilt in

- ◆ frontal (f)
- ◆ parietal (p)
- ◆ temporal (t) und anteriortemporal
- ◆ okzipital (o)
- ◆ an die Cella media (l) angrenzende WML

Die Symmetrie von WML wurde unterteilt in

- ◆ symmetrisch
- ◆ asymmetrisch

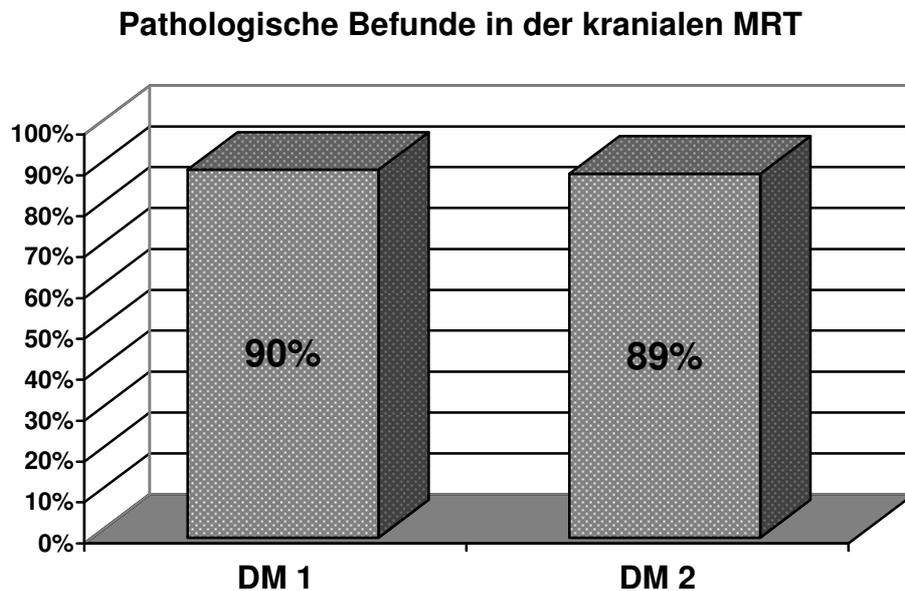
Weitere pathologische Befunde

Zusätzliche Auffälligkeiten wurden gesondert dokumentiert.

3 Ergebnisse

3.1 Häufigkeit von pathologischen MRT-Befunden bei DM 1 und DM 2

Auf der Basis der oben angeführten Auswertungskriterien zeigten 9 von 10 DM-1-Patienten (90%) und 8 von 9 Patienten DM-2-Patienten (89%) pathologische Veränderungen in der kranialen MRT nachgewiesen. Jeweils ein Patient der DM-1- bzw. DM-2-Gruppe (2-2, 13-19) boten ein altersentsprechendes und unauffälliges Ergebnis in der MRT-Bildgebung.



Graphik 1: Häufigkeit der pathologische Befunde der kranialen MRT bei DM 1 (9 von 10 Patienten mit Auffälligkeiten) und DM 2 (8 von 9 Patienten mit Auffälligkeiten)

3.2 Hirnatrophie

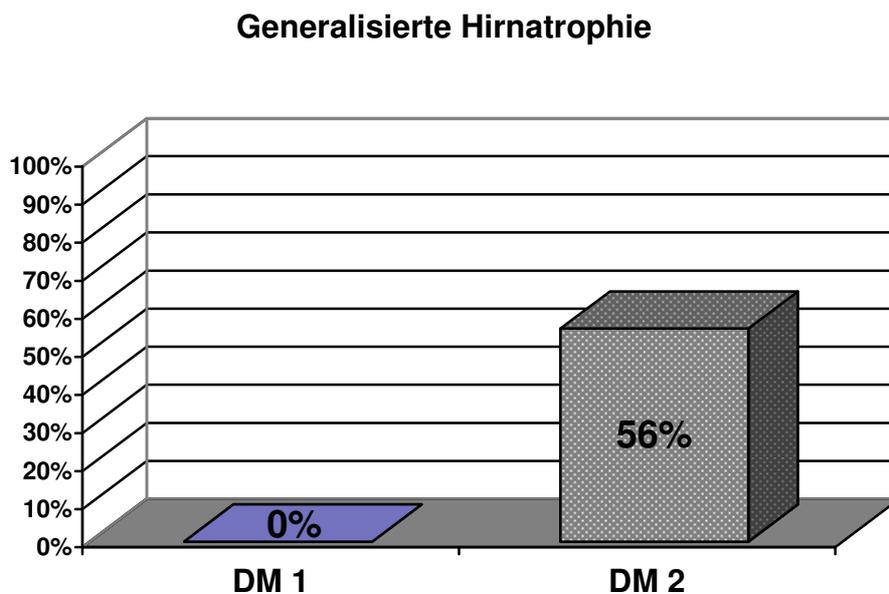
DM-1-Patienten:

Eine generalisierte Hirnatrophie war bei keinem DM-1-Patienten nachweisbar. Eine fokale temporoparietale Hirnatrophie mittelgradiger Ausprägung wurde bei Patient 3-5 festgestellt.

DM-2-Patienten:

5 von 9 Patienten (56%) zeigten Zeichen einer generalisierten Hirnatrophie mit einer mittelgradigen bis schweren Ausprägung (Abbildung 1). Bei einem dieser Patienten (9-14) wurde zusätzlich eine leichtgradige Hirnatrophie des Cerebellums festgestellt.

Eine fokale Hirnatrophie ließ sich bei keinem der untersuchten Patienten dokumentieren.



Graphik 2: Häufigkeit einer generalisierten Hirnatrophie bei DM 1 (kein Patient) und DM 2 (5 von 9 Patienten)

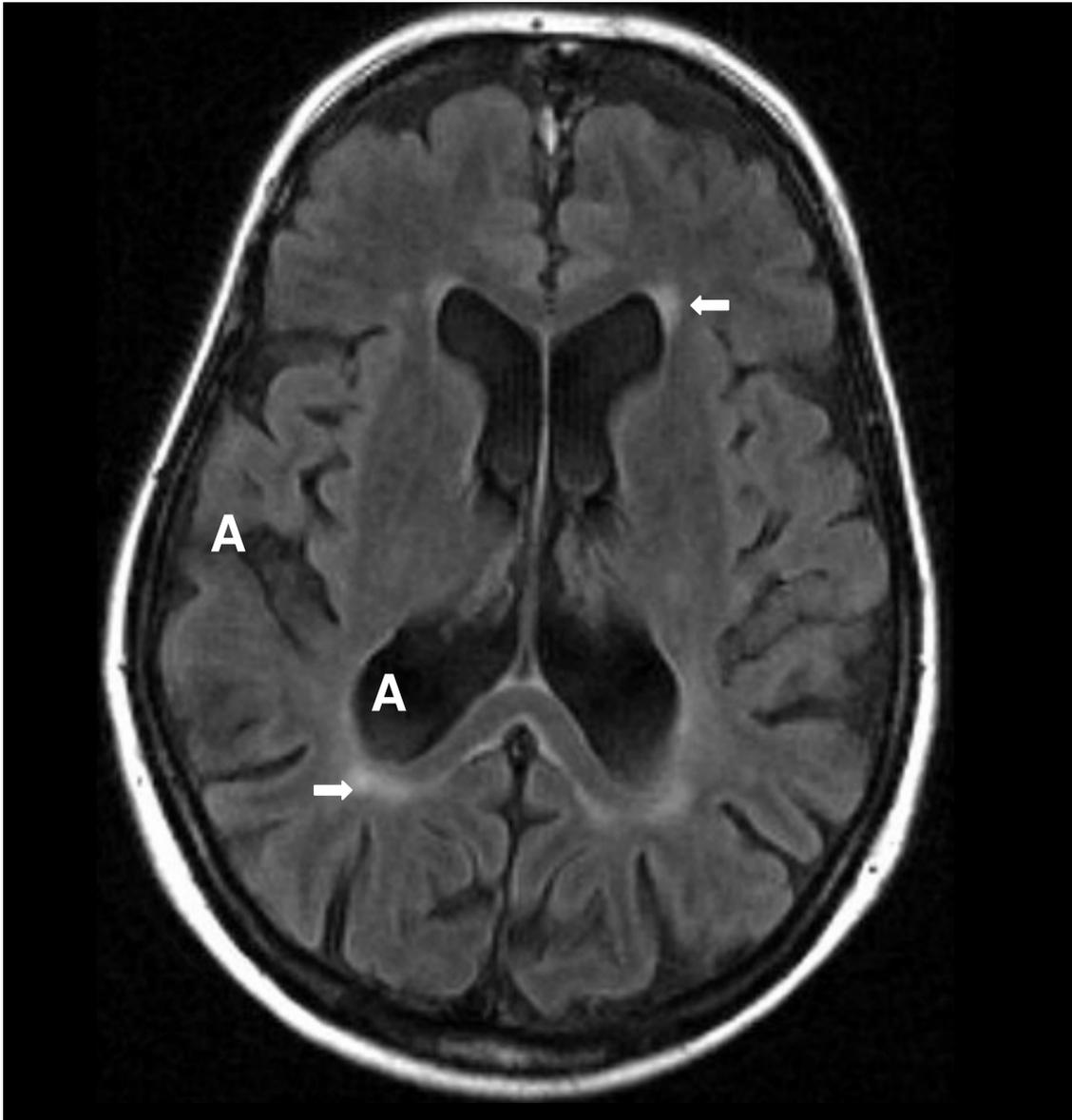


Abbildung 1: Kraniale MRT-Aufnahme eines DM-2-Patienten (9-13), FLAIR-Sequenz, mit einer schwergradigen generalisierten Hirnatrophie (A) und mittelgradigen, periventrikulären Marklagerläsionen (Pfeile)

Marklagerläsionen

DM-1-Patienten:

In der T2-Gewichtung und FLAIR-Sequenzen wurden im DM-1-Kollektiv bei 9 von 10 (90 %) Patienten Marklagerläsionen (white matter lesions – WML) nachgewiesen.

Die WML (unter Ausschluss von ATWML) waren bei 7 von 9 Patienten (78%) von leichter Ausprägung. Bei 6 der 7 Patienten lagen diese hauptsächlich subkortikal (2-3, 2-4, 3-5, 4-7, 5-8, 7-10; Abbildung 2), bei einem Patienten (6-9) subkortikal und periventrikulär. Mittelgradige bis schwere konfluierende periventrikuläre und/oder subkortikale WML wurden bei 2 der 9 Patienten nachgewiesen (1-1 und 4-6; Abbildung 3). Bei 2 der 7 Patienten (2-4 und 6-9) waren die Marklagerläsionen asymmetrisch vorhanden. Für die Marklagerläsionen ergab sich kein Hinweis auf eine Prädilektion eines Hirnlappens.

Bei einem Patienten (1-1) wurden zusätzlich flächige Hyperintensitäten des Cerebellums festgestellt.

DM-2-Patienten:

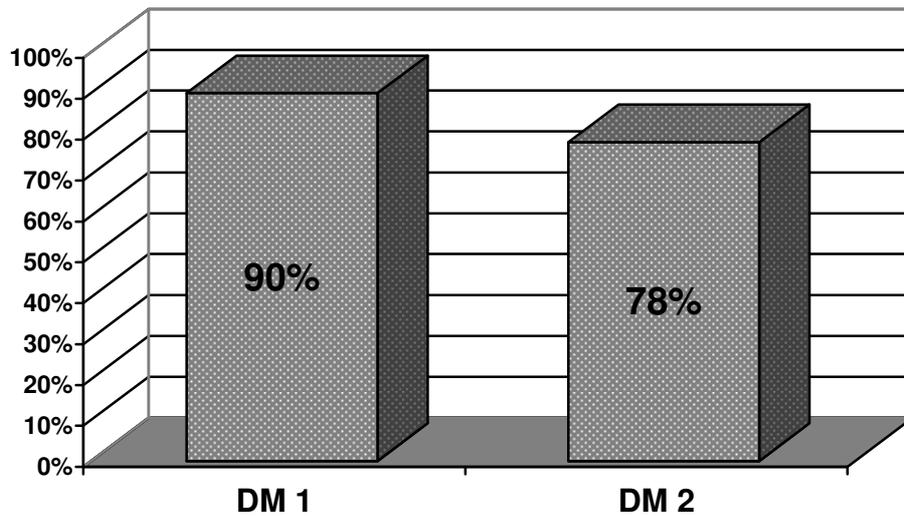
Bei 7 von 9 DM-2-Patienten (78 %) waren in T2-gewichteten Bildern und FLAIR-Sequenzen Marklagerläsionen nachweisbar.

Leicht ausgeprägte WML (ohne Berücksichtigung der anterioren Temporallappen) waren bei 3 der 7 Patienten (8-12, 9-14 und 13-18) nachweisbar (Abbildungen 4 und 5). Diese nicht konfluierenden Läsionen lagen subkortikal (mit Prädilektion des Frontallappens) und/oder periventrikulär.

Konfluierende periventrikuläre mittel- bis schwergradige symmetrische WML mit Bevorzugung des Okzipitallappens konnten bei 4 der 7 Patienten (8-11, 9-13, 11-16 und 12-17) nachgewiesen werden. 2 dieser Patienten (8-11, 11-16) hatten zusätzlich leichte symmetrische, flächige, nicht konfluierende WML, die hauptsächlich frontal lagen.

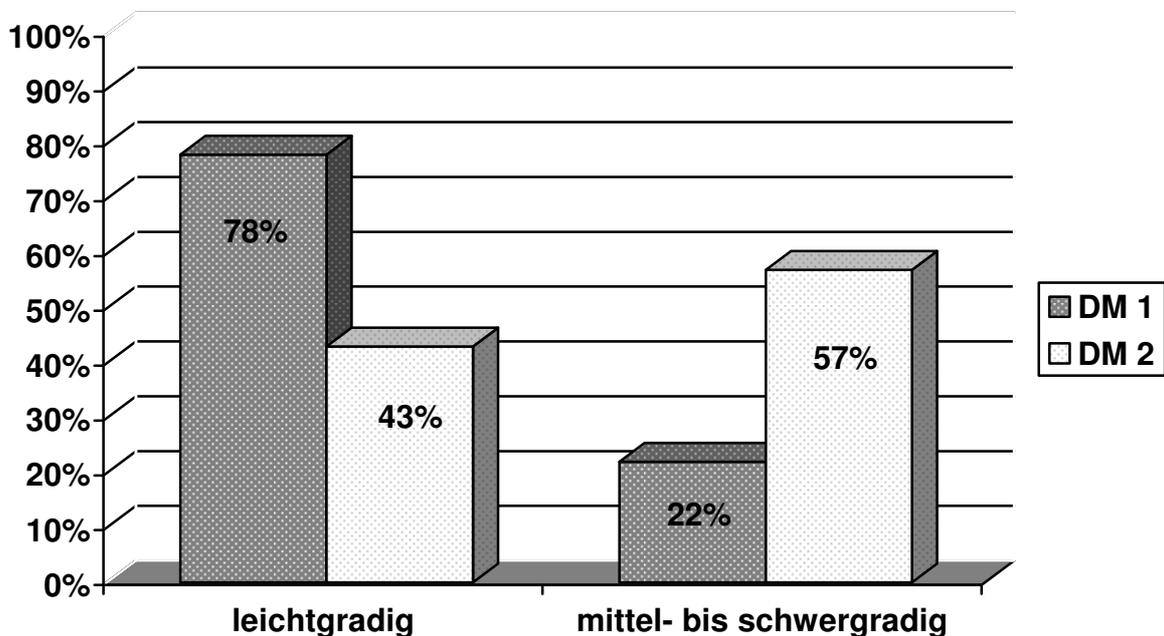
Patient (8-11) zeigte außerdem konfluierende Signalhyperintensitäten in der Pons.

Marklagerläsionen (allgemein)



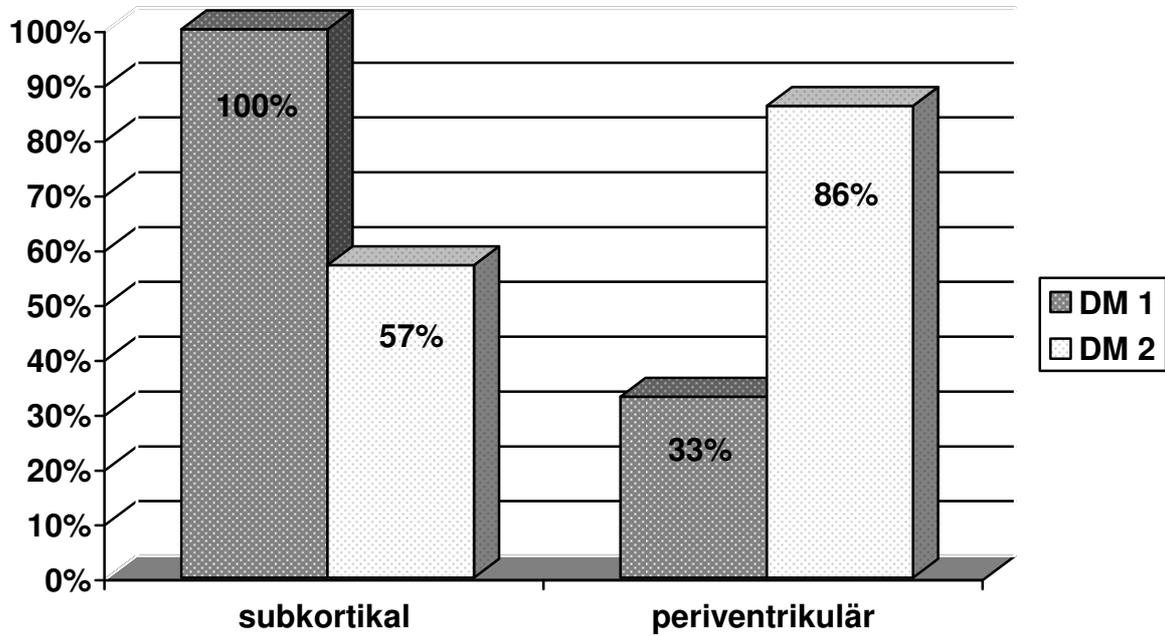
Graphik 3: Häufigkeit von Marklagerläsionen (allgemein) bei DM 1 (9 von 10 Patienten) und DM 2 (7 von 9 Patienten)

Ausprägung der Marklagerläsionen



Graphik 4: Ausprägung der Marklagerläsionen bei DM 1, leichtgradig (7 von 9 Patienten) bzw. mittel- bis schwergradig (2 von 9 Patienten) und DM 2, leichtgradig (3 von 7 Patienten), bzw. mittel- bis schwergradig (4 von 7 Patienten)

Lokalisation der Marklagerläsionen



Graphik 5: Lokalisation der Marklagerläsionen bei DM 1, subkortikal (9 von 9 Patienten) und periventrikulär (3 von 9 Patienten) und DM 2, subkortikal (4 von 7 Patienten) und periventrikulär (6 von 7 Patienten)

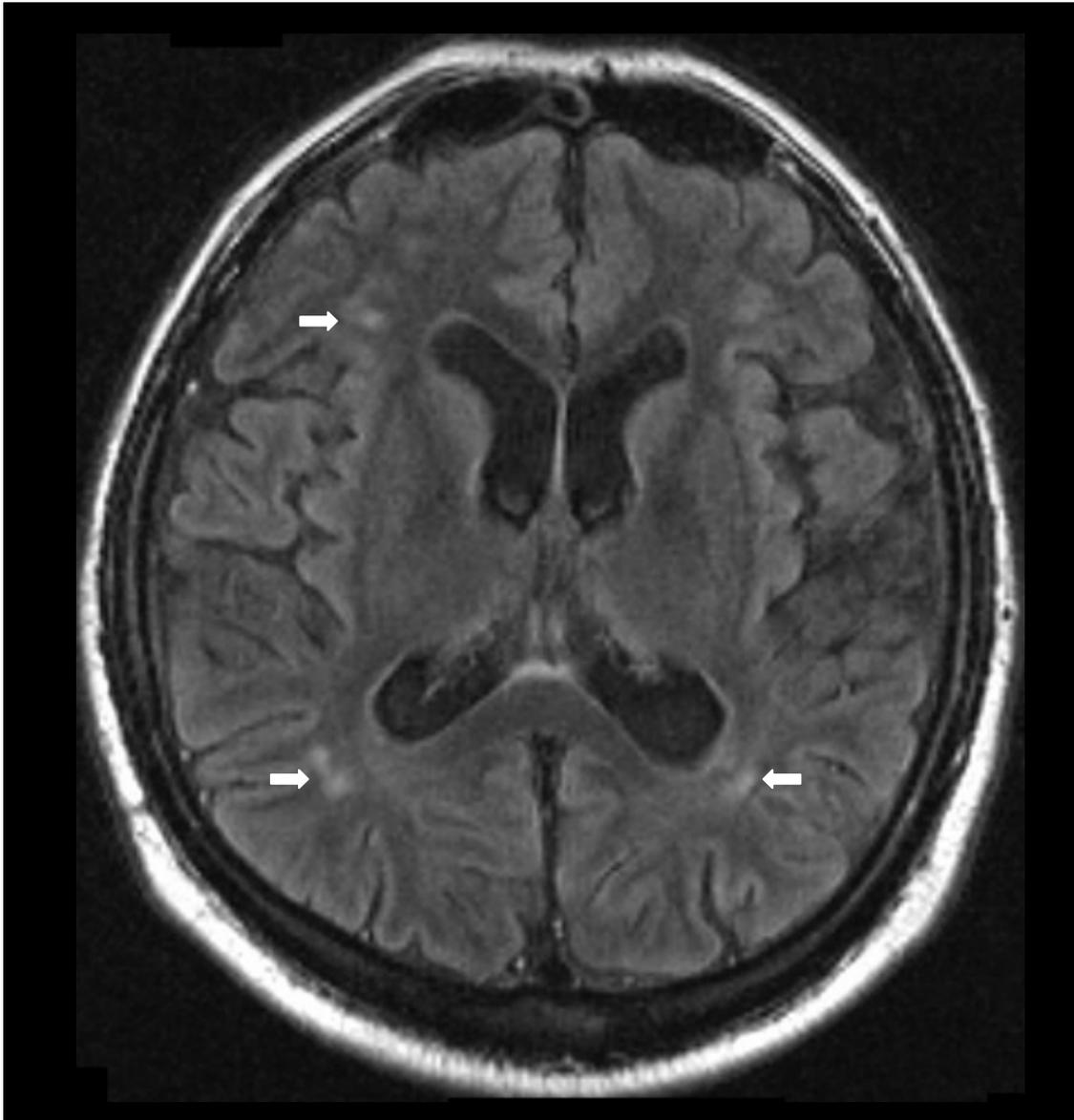


Abbildung 2: Kraniale MRT-Aufnahme eines DM-1-Patienten (3-5), FLAIR-Sequenz, mit leichten fleckförmigen, subkortikalen Marklagerläsionen (Pfeile)

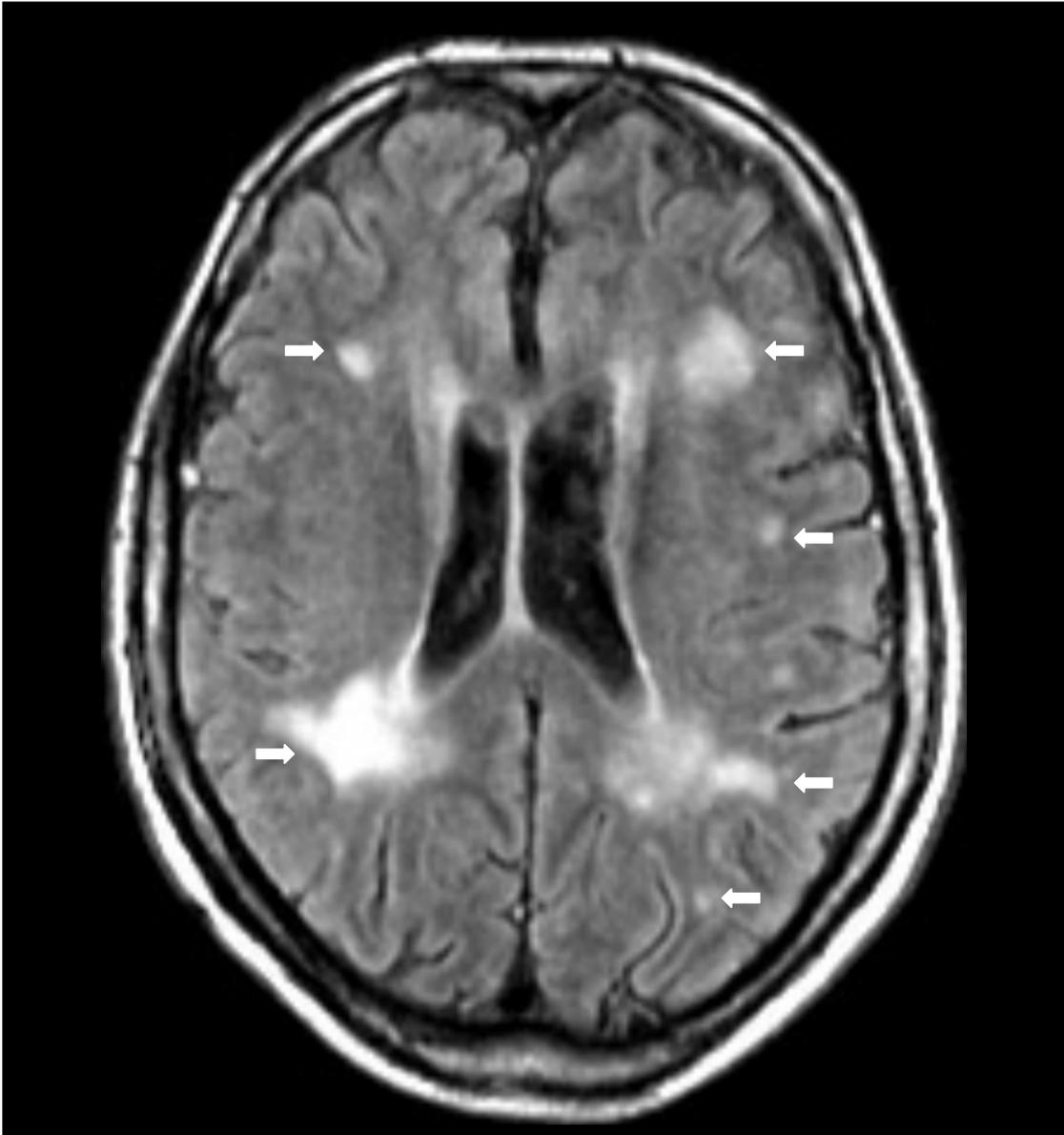


Abbildung 3: Kraniale MRT-Aufnahme eines DM-1-Patienten (1-1), FLAIR-Sequenz, mit mäßiggradigen, konfluierenden periventrikulären und subkortikalen Marklagerläsionen (Pfeile)

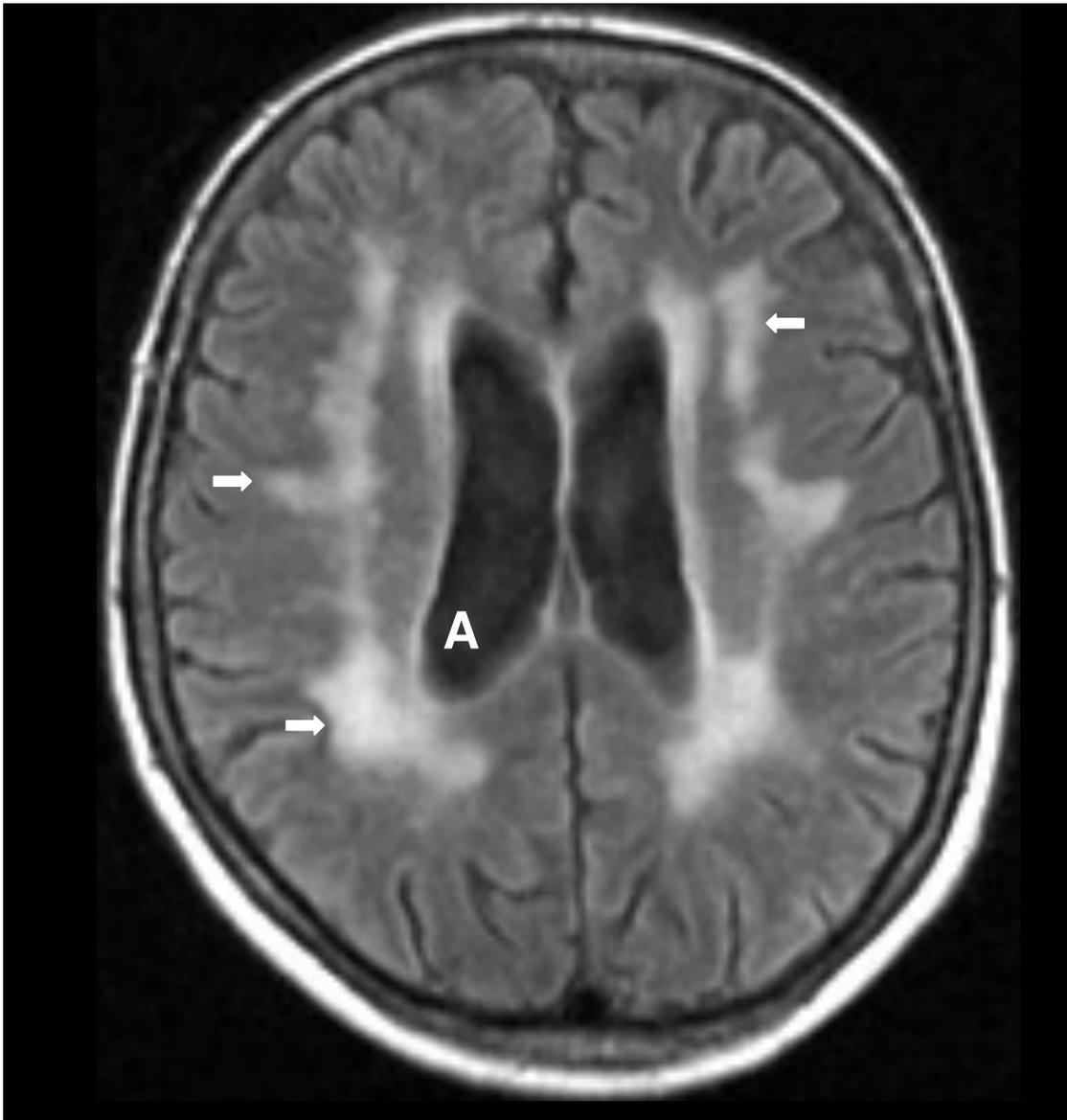


Abbildung 4: Kraniale MRT-Aufnahme eines DM-2-Patienten (8-11), FLAIR-Sequenz, mit schwergradigen, konfluierenden Marklagerläsionen (Pfeile) und generalisierter, mittelgradiger Hirnatrophie (A)

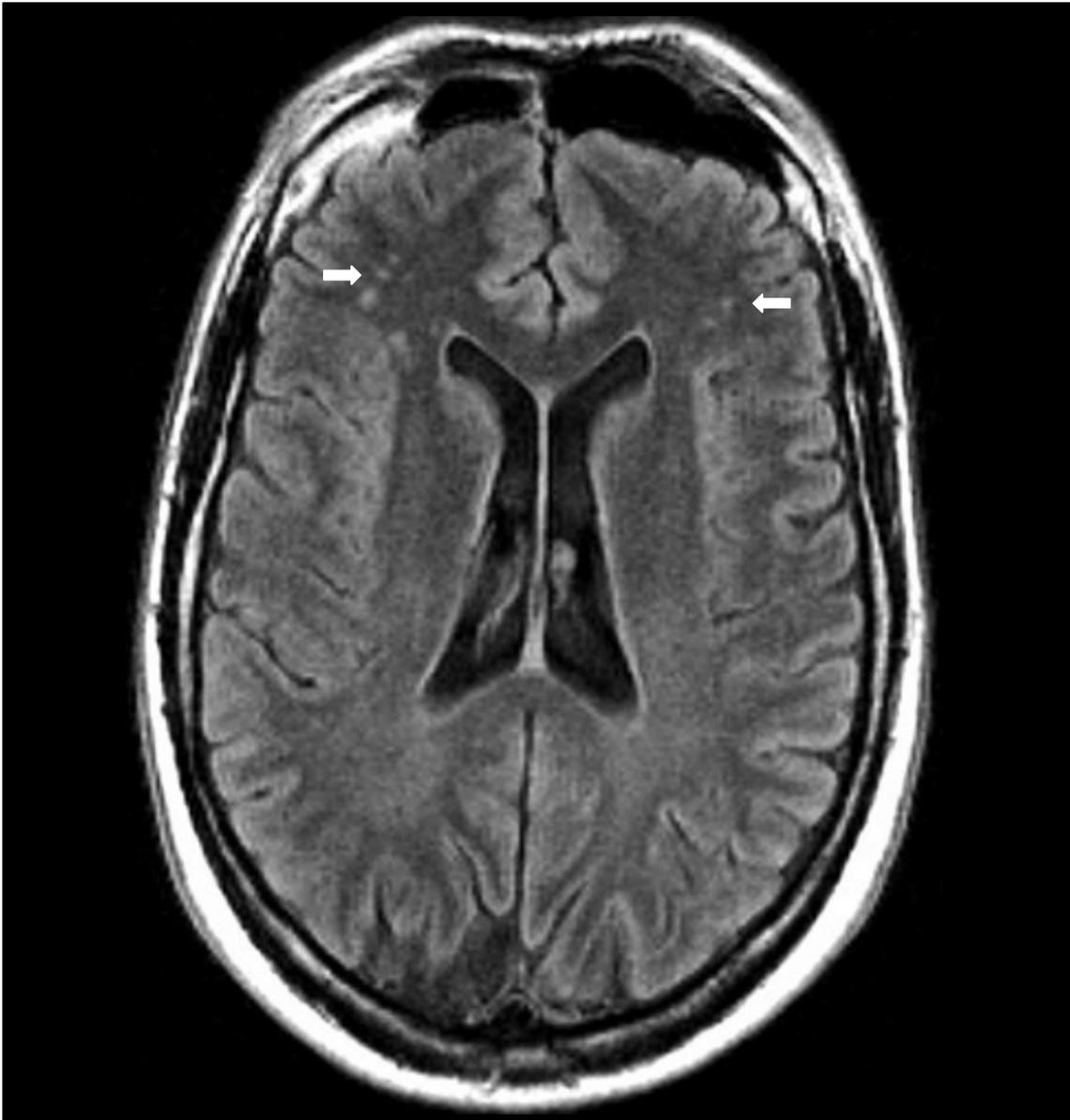
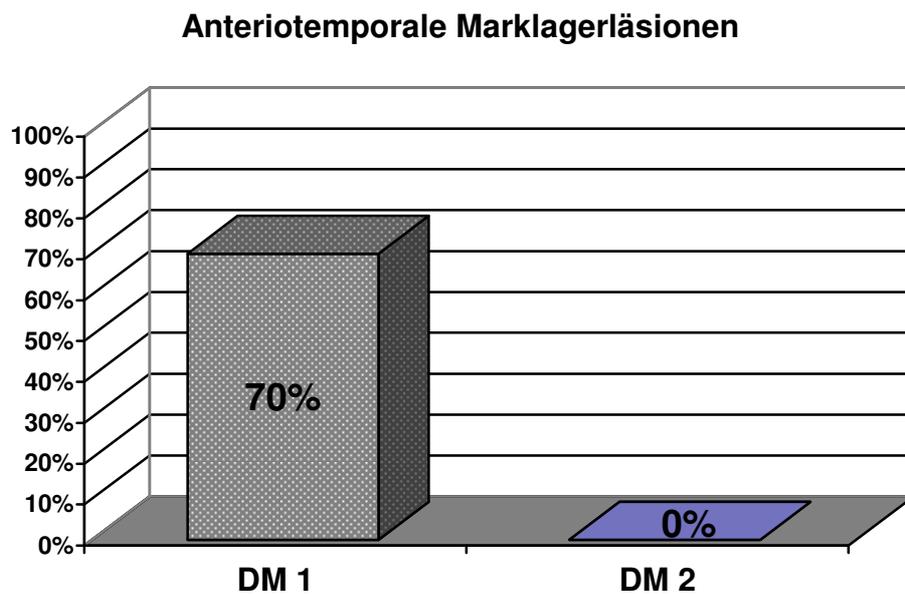


Abbildung 5: Kraniale MRT-Aufnahme eines DM-2-Patienten (9-14), FLAIR-Sequenz, mit leichten, fleckförmigen asymmetrischen und frontal gelegenen Marklagerläsionen (Pfeile)

3.3 Anteriotemporale Marklagerläsionen (ATWML)

Bei 7 der 10 DM-1-Patienten wurden konfluierende ATWML von schwerem Ausprägungsgrad gefunden (1-1, 3-5, 4-6, 4-7, 5-8, 6-9, 7-10; Abbildung 6). Diese ATWML waren bei 6 der 7 Patienten beidseits im anterioren Temporallappen, bei einem Patienten (3-5) nur unilateral links.

Im DM-2-Patientenkollektiv waren keine ATWML nachweisbar.



Graphik 6: Häufigkeit von anteriotemporalen Marklagerläsionen bei DM 1 (7 von 10 Patienten) und DM 2 (kein Patient)



Abbildung 6: Kraniale MRT-Aufnahme eines DM-1-Patienten (7-10), T2-gewichtete Aufnahme, mit bilateralen anteriortemporalen Marklagerläsionen (ATWML) (Pfeile)

3.4 Weitere pathologische Befunde

DM-1-Patienten:

Eine Patientin (6-9) wies eine primäre Mikrozephalie und eine Hyperostosis cranialis interna in der T2-Gewichtung auf. Bei Patient 3-5 zeigte sich eine Atrophie des Caudatusbandes.

DM-2-Patienten:

Ein Patient (9-14) zeigte eine langstreckige Falxverkalkung.

Patienten- Nummer	DM-1-Patienten									
	1-1	2-2	2-3	2-4	3-5	4-6	4-7	5-8	6-9	7-10
Hirnatrophie	0	0	0	0	2 / fokal tp	0	0	0	0	0
Nicht konfluierende, fleckige WML										
periventrikulär / Lokalisation	0	0	0	0	0	1 / fto	0	0	1 / l	0
subkortikal / Lokalisation	1 / fp	0	1 / f	1 / tp	1 / fpo	1 / po	1 / t	1 / ft	1 / t	1 / t
S / A	S		S	A	S	S	S	S	A	S
Konfluierende WML										
periventrikulär / Lokalisation	2 / fto	0	0	0	0	3 / l	0	0	0	0
subkortikal / Lokalisation	0	0	0	0	0	3 / f	0	0	0	0
S / A	S					S				
ATWML	3 / S	0	0	0	3 / A	3 / S	3 / S	3 / S	3 / S	3 / S

Tabelle 7: Übersicht der Ergebnisse der kranialen MRT bei DM-1-Patienten

Gradeinteilung bei Hirnatrophie

0: keine, 1: geringgradige Hirnatrophie, 2: mittelgradige Atrophie, 3: schwergradige Hirnatrophie

Marklagerläsionen

Lokalisation: f: Frontallappen, p: Parietallappen, o: Okzipitallappen, t: Temporallappen, l: an Cella media angrenzend.

Schweregrad: 0: keine WML, 1: geringgradige Ausprägung (wenige, hyperintense, fleckförmige, nicht konfluierende Läsionen), 2: mittelgradige Ausprägung (beginnender Zusammenfluss der Läsionen), 3: schwergradige Ausprägung (große konfluierende Läsionen)

Symmetrie der Läsionen: s: symmetrisch, a: asymmetrisch

Patienten- Nummer	DM-2-Patienten								
	8-11	8-12	9-13	9-14	10-15	11-16	12-17	13-18	13-19
Hirnatrophie	2, generalisiert	0	3, generalisiert	2, generalisiert	2, generalisiert	3, generalisiert	0	0	0
Nicht konfluierende, fleckige WML									
periventrikulär / Lokalisation	0	1 / o	0	0	0	1 / o	0	1 / f	0
subkortikal / Lokalisation	1 / fp	1 / fp	0	1 / f	0	1 / f	0	0	0
S / A	S	A		A		S		A	
Konfluierende WML									
periventrikulär / Lokalisation	3 / fl	0	2 / lo	0	0	2 / lo	2 / o	0	0
subkortikal / Lokalisation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S / A	S		S			S	S		
ATWML	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 8: Übersicht der Ergebnisse der kranialen MRT bei DM-2-Patienten

Gradeinteilung bei Hirnatrophie

0: keine, 1: geringgradige Hirnatrophie, 2: mittelgradige Atrophie, 3: schwergradige Hirnatrophie

Marklagerläsionen

Lokalisation: f: Frontallappen, p: Parietallappen, o: Okzipitallappen, t: Temporallappen, l: an Cella media angrenzend.

Schweregrad: 0: keine WML, 1: geringgradige Ausprägung (wenige, hyperintense, fleckförmige, nicht konfluierende Läsionen), 2: mittelgradige Ausprägung (beginnender Zusammenfluss der Läsionen), 3: schwergradige Ausprägung (große konfluierende Läsionen)

Symmetrie der Läsionen: s: symmetrisch, a: asymmetrisch

4 Diskussion

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 10 Patienten mit einer genetisch gesicherten Diagnose einer DM 1 und 9 Patienten mit einer genetisch gesicherten Diagnose einer DM 2 mittels kranialer MRT-Bildgebung untersucht. Pathologische MRT-Befunde im Sinne einer Hirnatrophie bzw. Marklagerveränderungen ließen sich hierbei bei 90 % der DM-1-Patienten und bei 89 % der untersuchten DM-2-Patienten dokumentieren.

In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv zeigte keiner der DM-1-Patienten Zeichen einer generalisierten Hirnatrophie, wohingegen sich entsprechende Atrophiezeichen bei 56% der DM 2 nachweisen ließen. Das Fehlen einer generalisierten Hirnatrophie bei den von uns untersuchten DM-1-Patienten steht im Gegensatz zu anderen zerebralen Bildgebungsstudien, die Zeichen einer generalisierten Hirnatrophie als ein charakteristisches Merkmal bei DM 1 einstufen (Abe et al., 1994; Antonioni et al., 2004; Damian et al., 1993; Glantz et al., 1988; Huber et al., 1989; Kassubek et al., 2003, Miaux et al., 1997). Unsere neue Beobachtung einer gehäuft auftretenden generalisierten Atrophie bei DM-2-Patienten wurde mittlerweile durch eine weitere zerebrale MRT-Bildgebungsstudie bestätigt (Kassubek et al., 2003).

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Studien sind Zeichen einer generalisierten Hirnatrophie typische, wenngleich unspezifische Befunde, die bei beiden Krankheitsbildern beobachtet werden können. Auf der Basis der Auswertung von hirnvolumetrischen MRT-Datensätzen ergibt sich die Tendenz, dass eine generalisierte Hirnatrophie bei DM-1-Patienten häufig stärker ausgeprägt ist als bei DM-2-Patienten (Kassubek et al. 2003).

Zerebrale Marklagerläsionen unterschiedlicher Ausprägung sind weitere wesentliche Hauptbefunde, die sich mittels kranialer MRT-Bildgebung bei den von uns untersuchten DM-1- und DM-2- Patienten erheben ließen. Marklagerläsionen ließen sich bei 90% der DM-1-Patienten und bei 78% der DM-2-Patienten nachweisen. Das Hauptunterscheidungsmerkmal zwischen den beiden Krankheitsbildern war hierbei das Auftreten von anteriortemporale Marklagerläsionen, die bei 70% der DM-1-Patienten, jedoch bei keinem der DM-2-Patienten, nachweisbar waren. Weitere Unterschiede zwischen den beiden Erkrankungen zeigten sich ferner in Bezug auf die Lokalisation, Ausprägung und Konfluenz der zusätzlich feststellbaren Marklagerläsionen. Während die Marklagerläsionen bei DM-1-Patienten vorwiegend leichtgradig und nicht konfluierend waren, zeigten DM-2-Patienten eher mittel- bis deutlich ausgeprägte, häufig konfluierende Läsionen. Bei DM-1-Patienten waren diese Läsionen häufig in

subkortikalen Hirnarealen (ohne topographische Prädisposition) zu finden, bei DM-2-Patienten dagegen eher periventrikulär und okzipital.

Die in der vorliegenden Arbeit dokumentierten Marklagerveränderungen bei DM-1-Patienten wurden auch in einer Reihe von anderen zerebralen Bildgebungsstudien beschrieben (Abe et al., 1994; Bachmann et al., 1996; Corsori et al., 1994; Chang et al., 1993; Damian et al., 1993; Di Constanzo et al., 2002; Glantz et al., 1988; Huber et al., 1989; Meola et al., 1999; Ogata et al., 1998; Sinforiani et al., 1991). In Ergänzung zu den klassischen MRT- und CT-Studien wurde die DM 1 auch mit anderen, nicht routinemäßig eingesetzten Bildgebungsverfahren untersucht. Mittels Magnetisierungs-Transfer-Kontrast-Technik konnten bei einem Teil der DM-1- Patienten weitere Hinweise auf strukturelle Veränderungen des Marklagers gefunden werden (Naka et al., 2002). Neben Patienten mit Normalbefunden wurden hier Erkrankungsfälle mit zum Teil großen und konfluierenden WML in Kombination mit einer Hirnatrophie beschrieben. Mittels SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie) wurde eine Hypoperfusion, mittels PET (Positronen-Emissions-Computertomographie) ein verminderter Glukosemetabolismus in frontalen und temporoparietalen Bereichen bei DM-1-Patienten nachgewiesen (Annane et al., 1998; Chang et al., 1993).

Publizierte zerebrale MRT-Bildgebungsstudien mit einer entsprechenden Fokussierung auf Marklagerläsionen bei genetisch gesicherten DM-2-Patienten lagen zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie nicht vor. Die von anderen Arbeitsgruppen im Vorfeld publizierten Daten beziehen sich auf PROMM Patienten (ohne entsprechenden molekulargenetischen DM 2 Mutationsnachweis) und ergaben uneinheitliche Ergebnisse. Während einige Arbeiten, analog zu unseren Ergebnissen, periventrikuläre WML bei PROMM Patienten beschrieben (Eger et al., 1997; Hund et al., 1997), ergaben andere Studien normale Ergebnisse oder lediglich unspezifische MRT-Auffälligkeiten (Meola et al., 1996, 1999).

Mittels PET- und SPECT-Untersuchungen wurden bei PROMM-Patienten ferner eine Abnahme des Blutflusses im Frontal- und Temporallappen dokumentiert (Meola et al., 1999, 2003).

Die zum Teil unterschiedlichen Ergebnisse der zerebralen Bildgebungsstudien bei DM-1- und DM-2-Patienten verdeutlichen das breite Spektrum von bildmorphologischen Auffälligkeiten bei beiden Krankheitsbildern. Ein Teil der diskrepanten Befunde ist hierbei jedoch sicherlich auch durch die Verwendung unterschiedlicher zerebrale Bildgebungstechniken, die Anzahl und das Alter der untersuchten Patienten, die angewendeten Auswertungskriterien sowie die Auswertungserfahrung und –genauigkeit der Untersucher mitbedingt.

Bei der DM 1 sind intellektuelle Defizite und mentale Retardierung bis hin zur Oligophrenie beschrieben (Harper, 1989; Meola und Moxley, 1999). Testpsychologische Untersuchungen haben bei DM 1 Störungen der Konzentrationsfähigkeit, der Abstraktionsfähigkeit oder der visuell-räumlichen Leistungen gezeigt (Bird et al., 1983; Censori et al., 1990; Chang et al., 1993; Turnpenny et al., 1994; Woodward et al., 1982). Diese kognitiven Störungen können individuell variieren und auch bei normalem IQ vorliegen (Damian et al., 1995). Im Gegensatz zur DM 1 sind klinisch apparente kognitive Defizite bei der DM 2 die Ausnahme von der Regel (Meola et al., 2003; Schneider et al., 2001; Udd et al., 2003).

Ob das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein von neuropsychologischen Auffälligkeiten bei DM-1- bzw. DM-2-Patienten mit den bildmorphologisch nachweisbaren ZNS-Auffälligkeiten bei diesen beiden Krankheitsbildern korreliert, ist eine zentrale, wenngleich in letzter Instanz nicht geklärte Fragestellung. Einige Studien fanden Hinweise auf eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung der WML und dem Grad der neuropsychologischen Auffälligkeiten (Abe et al., 1994; Bachmann et al., 1996; Damian et al., 1993; Huber et al., 1989), während andere Untersuchungen dies nicht belegen konnten (Sinforiani et al., 1991). An dieser Stelle sei angemerkt, dass fokale periventrikuläre Marklagerläsionen auch bei gesunden Personen auftreten können. Diese Läsionen, die mit zunehmendem Lebensalter und durch zerebrovaskulären Risikofaktoren zunehmen, stellen in vielen Fällen letztlich unspezifische Befunde dar. Im Gegensatz zu den periventrikuläre Marklagerläsionen werden anteriortemporale Läsionen bei gesunden Personen nicht beobachtet (Edwards-Brown und Bonnin, 1996; Gerard und Weisberg, 1986; Longstreth et al., 1996; Smith et al., 2000; Zimmermann et al., 1986).

Eine Sonderstellung in Bezug auf die Manifestation von neuropsychologischen Auffälligkeiten nimmt hier möglicherweise das Vorhandensein von ATWML ein, die gehäuft bei der DM 1 jedoch nicht bei der DM 2 / PROMM vorkommt (Abe et al., 1994; Damian et al., 1993; Huber et al., 1989; Hundt et al., 1997; Miaux et al., 1997; Ogata et al., 1998). Ogata und Huber sehen in den bilateralen ATWML bei DM 1 einen wichtigen Faktor in der Entstehung von intellektuellen Defiziten, wohingegen Akiguchi und Miaux anhand ihrer Ergebnisse keine Beziehung herstellen konnten (Akiguchi et al., 1999; Huber et al., 1989; Miaux et al., 1997; Ogata et al., 1998).

Was sind die neuropathologischen Korrelate der in der zerebralen Bildgebung fassbaren Veränderungen bei DM-1- und DM-2-Patienten?

Neuropathologische Analysen von Hirnsektionen liegen überwiegend bei DM 1 vor: Ono et al. 1987 sowie Rosman und Kakulas (1966) beschrieben in ihrer Arbeiten Störungen des Aufbaus der kortikalen Zellschichten sowie eine Ansammlung heterotoper Neurone in der weißen Substanz, wie sie bei einem Defekt der neuronalen Migration auftreten. In anderen Studien

finden sich teilweise intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen in Neuronen, besonders im Thalamus und der Substantia nigra (Culebras et al., 1973; Ono et al., 1987, 1997; Wisniewski et al., 1975;). Auch neurofibrilläre Veränderungen in verschiedenen Hirnregionen, ähnlich den mikroskopischen Befunden bei der Demenz vom Alzheimer-Typ, wurden beschrieben (Kiushi et al., 1991; Yoshimura et al., 1990). Zusätzlich wurde eine pathologische Akkumulation von Tauproteinen beschrieben (Vermersch et al., 1996).

Ogata et al. bezogen sich 1998 in einem Autopsiebefund vorwiegend auf ATWML. Sie fanden in den anterioren Anteilen der Temporallappen heterotope Neurone, Verlust und ungeordnete Anordnung von Myelinscheiden und Axonen. Somit könnten die strukturellen Veränderungen (im Sinne einer fokalen Dysplasie des Marklagers) funktionell die Verbindung vom anterotemporalen Kortex zu den Amygdala unterbrechen, welche einen Teil der Erinnerungsfunktion innehaben. Ob dies tatsächlich den Grund der kognitiven Beteiligung darstellt, bleibt jedoch offen.

Die Studien, bei denen neuroradiologische mit pathoanatomischen Untersuchungen kombiniert wurden, zeigten pathologische Marklagerveränderungen in Form von einem vorwiegend subkortikal auftretenden Verlust an Myelin bei gleichzeitigem Erhalt der Axone (Abe et al., 1994; Mizukami et al., 1999). Abe wies nach, dass der interfazikuläre Raum vergrößert war (Abe et al., 1994). Mizukami beschrieb einen Neuronenverlust in der okzipitalen, frontalen und temporalen Hirnrinde, intrazytoplasmatische Einschlusskörperchen im Nucleus thalami medialis und Lewy bodies in der Substantia nigra (Mizukami et al., 1999).

Im Gegensatz zur DM 1 ist die ZNS-Pathologie bei DM 2 bisher nur in Ansätzen untersucht. In Analogie zu den Befunden bei DM 1 wurde auch bei der DM 2 der Nachweis von neurofibrillären Veränderungen geführt (Udd et al., 2003). Ferner konnte eine verminderte Expression von Exon 2 und Exon 3 des Mikrotubuli-assoziierten Tau-Proteins bei beiden Krankheitsbildern nachgewiesen werden (Maurage et al., 2005).

Die molekulare Pathogenese der bildmorphologisch und neuropathologisch fassbaren ZNS-Veränderungen ist bei beiden Krankheiten derzeit gänzlich unklar. Derzeit laufende Studien, die auf die Generierung und vergleichende Charakterisierung von DM 1 und DM 2 Mausmodellen abzielen, bieten die Möglichkeit, detailliertere Einblicke in die frühen Krankheitsstadien der ZNS-Pathologie bei beiden Erkrankungen zu erzielen.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 10 Patienten mit einer genetisch gesicherten Diagnose einer DM 1 und 9 Patienten mit einer genetisch gesicherten Diagnose einer DM 2 mittels kranialer MRT-Bildgebung untersucht. Publierte Daten über die Häufigkeit von bildmorphologischen Auffälligkeiten bei genetisch gesicherten DM 2 Patienten lagen zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie nicht vor.

Pathologische MRT-Befunde ließen sich hierbei bei 90 % der DM-1-Patienten und bei 89 % der untersuchten DM-2-Patienten dokumentieren. Eine generalisierte Hirnatrophie war bei 56 % der DM-2-Patienten, jedoch bei keinem der 10 DM-1-Patienten nachzuweisen. Lediglich bei einem DM-1-Patienten ließ sich eine fokale, temporoparietale Hirnatrophie nachweisen. Die Befunde bei den von uns untersuchten DM-1-Patienten stehen hierbei in Gegensatz zu einer Reihe von anderen Studien, die eine generalisierte Hirnatrophie als ein typisches Krankheitsmerkmal bei der DM 1 ansehen.

Marklagerläsionen ließen sich bei 90 % der DM-1-Patienten und 78% der DM-2-Patienten nachweisen. Bei DM 1 lagen diese vorwiegend subkortikal, ohne Prädilektion eines Hirnlappens. Bei DM 2 waren die Marklagerläsionen dagegen vorwiegend periventrikulär gelegen, bei schwerer Ausprägung vorwiegend okzipital.

Anteriotemporale Marklagerläsionen (ATWML) wurden bei 70 % der DM 1, jedoch bei keinem der 9 untersuchten DM-2-Patientem festgestellt. In Übereinstimmung mit der publizierten Gesamtdatenlage spricht diese Beobachtung dafür, das ATWML ein typischer Befund bei der DM 1 ist. Bilaterale ATWML stehen möglicherweise mit der Entwicklung von neuropsychologischen Auffälligkeiten bei DM-1-Patienten in einem kausalen Zusammenhang.

Die Gesamtschau der erhobenen Befunde belegt ein breites und sich zum Teil überlappendes Spektrum von zerebralen MR-tomographischen Auffälligkeiten, die bei der Mehrzahl der DM 1 und DM-2-Patienten beobachtet werden können. Typische, wenngleich letztlich unspezifische Hauptbefunde sind hierbei das Auftreten von Hirnatrophie und Marklagerläsionen. Die molekulare Pathogenese der bildmorphologisch fassbaren ZNS-Veränderungen ist bei beiden Krankheiten derzeit unklar.

6 Literaturverzeichnis

Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Yorifuji S, Nishikawa Y, Hazama T, Yanagihara T: Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy. *J Neuro Sci* 1994; 127: 179-185

Abe K, Fujimura H, Soga F: The fluid-attenuated inversion-recovery pulse sequence in assessment of central nervous system involvement in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1998; 40: 32-35

Akiguchi I, Nakano S, Shiino A, Kimura R, Inubushi T, Handa M, Nakamura M, Tanaka M, Oka N, Kimura J: Brain Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Brain Atrophy in Myotonic Dystrophy. *Arch Neurol* 1999; 56: 325-330

Annane D, Fiorelli M, Mazoyer B, Pappata S, Eymand B, Radvanyi H, Junien C, Fardeau M, Merlet P, Gajdos P, Syrota A, Samsom Y, Duboc D: Impaired cerebral glucose metabolism in myotonic dystrophy: a triplet-size dependent phenomenon. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 39-45

Anonymous: AFM/MDA 1st International Myotonic Dystrophy Consortium Conference, 30 June-1 July 1997, Paris, France. *Neuromuscul Disorders* 1998; 8: 432-437

Anonymous: New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM 1). The International Myotonic Dystrophie Consortium (IDMC). *Neurology* 2000; 54: 1218-1221

Antonioni G, Mainero C, Romano A, Giubilei F, Ceschin V, Gragnani F, Morino S, Fiorelli M, Socia F, Di Pasquale A, Caramia F: Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(11): 1611-1613

Ashizawa T, Dubel JR, Dunne PW, Dunne CJ, Fu YH, Pizzuti A, Caskey CT, Boerwinkle E, Perryman MB, Epstein HF: Anticipation in myotonic dystrophy. II. Complex relationships between clinical findings and structure of the CTG repeat. *Neurology*. 1992; 42: 1877-1883

Ashizawa T, Dubel JR, Hatari Y: Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. *Neurology* 1993; 43: 2674-2678

- Ashizawa T: Myotonic Dystrophy as a Brain Disorder. *Arch Neurol* 1998; 55: 291-293
- Bachmann G, Damian MS, Koch MC, Schilling G, Fach B, Stöppler S: The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1996; 38: 629-635
- Bakshi R, Ariyaratana S, Benedict RH, Jacobs L: Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging detects cortical and juxtacortical multiple sclerosis lesions. *Arch Neurol* 2001; 58: 742-728
- Batten F, Gibb, H: Myotonia atrophica. *Brain* 1909; 32: 187-205
- Bird TD, Follet C, Griep E: Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 971-980
- Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juvonen V, Johnson K, Harper PS, Shaw DJ, Housman DE: Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992, 68: 799-808
- Buxton J, Shelbourne P, Davies J, Jones C, Van Tongeren T, Aslanidis C, de Jong P, Jansen G, Anvret M, Riley B, Williamson R, Johnson K: Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature* 1992; 355(6360): 545-546
- Caldemeyer KS, Azzarelli B: Adult White Matter Disease. In: Zimmermann RA, Gibby WA, Carmody RF, Hrsg.. *Neuroimaging- Clinical and Physical Principles*. Heidelberg New York: Springer, 2000: 731-759
- Censori B, Danni M, Del Pesce M, Provinciali L: Neuropsychological profile in myotonic dystrophy. *J. Neurol* 1990; 237: 251-256
- Censori B, Provinciali L, Danni M, Chiaramoni L, Maricotti M, Foschi N, Del Pesce M, Salvolini U: Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 211-217

Chang L, Anderson T, Migneco OA, Boone K, Mehringer CM, Villanueva-Meyer J, Berman N, Mena I: Cerebral Abnormalities in Myotonic Dystrophy: Cerebral Blood Flow, Magnetic Resonance Imaging and Neuropsychological Tests. *Arch Neurol* 1993; 50: 917-923

Chang L, Ernst T, Osborn D, Seltzer WYM, Poland RE: Proton Spectroscopy in Myotonic Dystrophy. Correlations with CTG Repeats. *Arch Neurol* 1998; 55: 305-311

Culebras A, Feldman RG, Merk FB: Cytoplasmatic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy. A light and electron microscope study. *J Neurol Sci* 1973; 19: 319-329

Curschmann, H: Über familiäre atrophische Myotonie. *Dtsch Z. Nervenheilkunde* 1912; 45: 161-202

Damian MS, Bachmann G, Herrmann D, Dorndorf W: Magnetic resonance imaging of muscle and brain in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1993; 240: 8-12

Damian MS, Schilling S, Bachmann G, Simno C, Stöppler S, Dorndorf W: White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern? *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 430-436

Damian MS, Koch MC, Bachmann G, Schilling G, Fach B, Stöppler S, Trittmacher S, Dorndorf W: Myotonische Dystrophie: Magnetresonanztomographie und klinisch-genetische Korrelationen. *Nervenarzt* 1995; 66: 438-444

Day JW, Roelofs R; Leroy B, Pech I, Benzow K, Ranum LP: Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM 2). *Neurom Disord* 1999; 9: 19-27

Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, Schneider C, Koch MC, Beilmann GJ, Harrison AR, Dalton JC, Ranum LP: Myotonic dystrophy type 2. Molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003; 60: 657-664

Delaporte C: Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1998; 55: 635-640

Deka, R, Majumder PP, Shriver MD, Stivers DN, Zhong Y, Yu LM, Barrantes R, Yin SJ, Miki T, Hundrieser J, Bunker CH, McGarvey ST, Sakallah S, Ferrel RE, Chakraborty R: Distribution and evolution of CTG repeats at the myotonin protein kinase gene in human populations. *Genome Res* 1996; 6: 142-154

Di Constanzo A, Di Salle F, Santoro L, Tessitore A, Bonavita V, Tedeschi G: Pattern and significance of white matter abnormalities in myotonic dystrophy type 1: an MRI study. *J Neurol* 2002; 1175-1182

Edström L: Dystrophia myotonica- Clinical, pathophysiological and molecular aspects. *Scand J Rehab Med* 1999; Suppl 39: 47-52

Edwards-Brown MK, Bonnin JM: White matter disease. In: Atlas SW, Hrsg.. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996, 649-704

Eger K, Schulte-Mattler WJ, Zierz S: Proximale myotone Myopathie (PROMM). Klinische Variabilität innerhalb einer Familie. *Nervenarzt* 1997; 68: 839-844

Finsterer J: Myotonic dystrophy type 2. *Eur Jour Neurol* 2002; 9: 441-447

Fleischer B: Über myotonische Dystrophie mit Katarakt: Eine hereditäre, familiäre Degeneration. *Albrecht von Graefe Arch Klin Ophthalmol* 1918; 96: 91-133

Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, King J, Rajnarayan S, Dunne PW, Dubel J, Nasser GA, Ashizawa T, Dejong P, Weringa B, Korneluk R, Poerryman MB, Epstein HF, Caskey CT: An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992, 255(5049): 1256-1258

Fu YH, Friedman DL, Richards S, Pearlman JA, Gibbs RA, Pizzuti A, Ashizawa T, Perryman MB, Scarlato G, Fenwick RG, Caskey CT: Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy. *Science* 1993; 260(5105): 235-238

Gennarelli M, Novelli G, Andreasi Bassi F, Martorell L, Cornet M, Menegazzo E, Mostacciolo ML, Martinez JM, Angelini C, Pizzuti A, Baiget M, Dallapiccola B: Prediction of myotonic

dystrophy clinical severity based on the number of intragenic (CTG)_n trinucleotide repeats. *Am J. M Genet* 1996; 65: 342-347

Gennarelli M, Pavoni M, Amicucci C, Menegazzo E, Zelano G, Novelli G, Dallapiccola B: Reduction of the DM-associated homeo domain protein (DMAHP) mRNA in different brain areas of myotonic dystrophy patients. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 215-219

Gerard G, Weisberg LA: MRI periventricular lesions in adults. *Neurology* 1986; 36: 998-1001

Glantz RH, Wright RB, Huckman MS, Garron DC, Siegel IM: Central Nervous System Magnetic Resonance Imaging Findings in Myotonic Dystrophy. *Arch Neurol* 1988; 45: 36-37

Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Kawai H, Nishitani H, Kuroda Y: Neuroimaging study of myotonic dystrophy.I. Magnetic resonance imaging of the brain. *Brain Dev* 1995; 17: 24-27

Harley HG, Brook JD, Rundle SA, Crow S, Reardon W, Buckler AJ, Harper PS, Housman DE, Shaw DJ: Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 1992a; 355: 545-546

Harley HG, Rundle SA, Reardon W, Myring J, Crow S, Brook JD, Harper PS, Shaw DJ: Unstable DNA sequence in myotonic dystrophy. *Lancet* 1992b; 339(8802): 1125-8

Harper PS: *Myotonic Dystrophy*. W. B. Saunders, Hrsg.. Philadelphia: 1989

Howeler CJ, Busch HF, Geraedts JP, Niermeijer MF, Staal A: Anticipation in myotonic dystrophy: fact or fiction? *Brain* 1989; 112: 779-797

Huber SJ, Kissel JT, Shuttleworth EC, Chakeres DW, Clapp LE, Brogan MA: Magnetic Resonance Imaging and Clinical Correlates of Intellectual Impairment in Myotonic Dystrophy. *Arch Neurol* 1989; 46: 536-540

Hund E, Jansen O, Koch MC, Ricker K, Fogel W, Niedermaier N, Otto M, Kuhn E, Meinck HM: Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain. *Neurology* 1997; 48: 33-37

Hunter A, Tsiflidis C, Mettler G, Jacob P, Mahadevan M, Surh L, Korneluk R: The correlation of age of onset with CTG trinucleotide repeat amplification in myotonic dystrophy. *J Med Genet* 1992; 29: 774-779

Joseph JT, Richards CS, Anthony DC, Upton M, Perez-Atayde AR, Greenstein P: Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism. *Neurology* 1997; 49: 1457-1460

Kassubek J, Juengling FD, Hoffmann S, Rosenbohm A, Kurt A, Jurkat-Rott k, Steinbach P, Wolf M, Ludolph AC, Lehman-Horn F, Lerche H, Weber YG: Quantification of brain atrophy in patients with myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy: a controlled 3-dimensional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003; 348: 73-76

Kiushi A, Otsuka N, Namba Y, Nakano I, Tomonaga M: Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in myotonic dystrophy. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 1-5

Klesert TR, Otten AD, Bird TD, Tapscott SJ: Trinucleotide repeat expansion at the myotonic dystrophy locus reduces expression of DMAHP. *Nat Genet* 1997; 16: 402-406

Koch MC, Grimm T, Harley HG, Harper PS: Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 1084-1091

Kohler A, Burkhard P, Hefft S, Bottani A, Pizzolato GP: Proximal Myotonic Myopathy: Clinical, Electrophysiological and Pathological Findings in a Family. *Eur Neurol* 2000; 43: 50-53

Kuo HC, Hsiao KM, Chen CJ, Hsieh YC, Huang CC: Brain magnetic resonance image changes in a family congenital and classic myotonic dystrophy. *Brain Dev* 2005, 27(4): 291-296

Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, Day JW, Ranum LP: Myotonic Dystrophy Type 2 Caused by CCTG Expansion in Intron 1 of ZNF 9. *Science* 2001; 293: 864-867

Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L: Clinical Correlates of White Matter Findings on Cranial Magnetic Resonance Imaging of 3301 Elderly People. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996, 27: 1274-1282

Mahadevan M, Tsiflidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Jansen G, Neville C, Narang M, Barcelo J, O'Hoy K, Leblond S, Earle-Macdonald J, de Jong PJ, Wieringa B, Korneluk RG: Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992; 255(5049): 1253-1255

Mankodi A, Urbinati C, Yuan QP, Moxley RT III, Sansone V, Krym M, Henderson D, Schalling M, Swanson MS, Thornton CA: Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2. *Hum Mol Genet* 2001; Vol 10, 19: 2165-2170

Mankodi A, Takahashi MP, Jiang H, Beck CL, Bowers WJ, Moxley RT III, Cannon SC, Thornton CA: Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CLC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Mol Cell* 2002; 10: 35-44

Mankodi A, Teng-Umnuay P, Krym M, Henderson D, Swanson M, Thornton CA: Ribonuclear Inclusions in Skeletal Muscle in Myotonic Dystrophy Types 1 and 2. *An Neur.* 2003; Vol 54, 6: 760-768

Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Dalmante G: Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 2000; 57: 74-82

Martorell L, Martinez JM, Carey N, Johnson K, Baiget M: Comparison of CTG repeat length expansion and clinical progression of myotonic dystrophy over a five year period. *J Med Genet* 1995; 32: 593-596

Martorell L, Monckton DG, Gamez J, Johnson KJ, Gich I, de Munain AL, Baiget M: Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 307-312

Mastaglia FL: Myotonic dystrophies – how many are there? *Neurology* 1999;12: 491-492

Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Begin P: A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999, 52: 1658-1662

Maurage CA, Udd B, Ruchoux MM, Vermersch P, Kalimo H, Krahe R, Delacourte A, Sergeant N: Similar brain tau pathology in DM 2 / PROMM and DM 1 / Steinert disease. *Neurology* 2005; 10:1636-1638.

Meola G, Sansone V, Radice S, Skradski S, Ptacek L: A family with an unusual myotonic and myopathic phenotype and no CTG-repeat expansion (proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies. *Neurom Disord* 1996; 6: 143-150

Meola G, Sansone V, Perani D, Colleluori A, Cappa S, Cotelli M, Fazio F, Thornton CA, Moxley RT III: Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy. *Neurology* 1999; 53: 1042-1050

Meola G, Moxley RT III: Myotonic Disorders: Myotonic Dystrophy and Proximal Myotonic Myopathy. In: Schapira AHV, Griggs RC, Hrsg.. *Blue Books of Practical Neurology. Muscle Diseases*. Oxford, Butterworth Heinemann, 1999, 115-134

Meola G: Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1789-1799

Meola G, Sansone V, Marinou K, Cotelli M, Moxley RT III, Thornton CA, De Ambroggi L: Proximal myotonic myopathy: a syndrome with a favourable prognosis? *Jour Neurol Sci* 2002; 193: 89-96

Meola G, Sansone V, Perani D, Scarone S, Cappa S, Dragoni C, Cattaneo E, Cotelli M, Fazio F, Siciliano G, Mancuso M, Vitelli E, Zhang S, Krahe R, Moxley RT III: Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromusc Disord* 2003; 13: 813-821

Miaux Y, Chiras J, Eymard B, Lauriot-Trevost MC, Radvanyi H, Martin-Duverneuil N, Delaporte C: Cranial MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1997; 39: 166-170

Mizukami K, Sasaki M, Baba A, Suzuki T, Shiraishi H: An autopsy case of myotonic dystrophy with mental disorders and various neuropathologic features. *Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 53: 51-55

Moxley RT III: Proximal myotonic myopathy: mini-review of a recently delineated clinical disorder. *Neuromuscul Disord* 1996; 6: 87-93

Moxley RT III: 54th ENMC International Workshop: PROMM (Proximal Myotonic Myopathies) and Other Proximal Myotonic Syndromes. 10-12 th October 1997, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 508-518

Mühlen von zur F, Klass C, Kreuzer H, Mall G, Giese A, Reimers CD: Cardiac involvement in proximal myotonic myopathy. *Heart* 1998, 79: 619-621

Naka H, Imon Y, Ohshita T, Honjo K, Kitamura T, Mimori Y, Nakamura S: Magnetization transfer measurements of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 2002; 193: 111-116

Newman B, Meola G, O'Donovan DG, Schapira AHV, Kingston H: Proximal myotonic myopathy (PROMM) presenting as myotonia during pregnancy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9: 144-149

Ogata A, Terae S, Fujita M, Tashiro K: Anterior temporal white matter lesions in myotonic dystrophy with intellectual impairment: an MRI and neuropathological study. *Neuroradiology* 1998; 40: 32-35

Ono S, Inoue K, Mannen T, Kanda F, Jinnai K, Takahashi K: Neuropathological changes of the brain in myotonic dystrophy – some new observations. *J Neurol Sci* 1987; 81: 301-320

Ono S, Takahashi K, Fukuoka Y, Jinnai K, Kanda F, Kurisaki H, Mitake S, Inagaki T, Nagao K: Intracytoplasmic inclusion bodies of the substantia nigra in myotonic dystrophy. Immunohistochemical observations, *J Neurol Sci*. 1997, 148(2):193-198

Otten AD, Tapscott SJ: Triplet repeat expansion in myotonic dystrophy alters the adjacent chromatin structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5465-5469

Palmer BW, Boone KB, Chang L, Lee A, Black S: Cognitive deficits and personality patterns in maternally versus paternally inherited myotonic dystrophy. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994; 16: 784-795

Phillips AV, Timchenko LT, Cooper TA: Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. *Science* 1998; 280: 737-740

Phillips MF, Harper PS: Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 13-22

Phillips MF, Roger MT, Barnetson R, Braun C, Harley HG, Myring J, Stevens D, Wiles CM, Harper PS: PROMM: the expanding phenotype. A family with proximal myopathy, myotonia and deafness. *Neuromuscul Disord* 1998; 8: 439-446

Phillips MF, Steer HM, Soldan JR, Wiles CM, Harper PS: Daytime somnolence in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1999; 246: 275-282

Ranum LP, Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW: Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus (DM 2). *Nat Genet* 1998; 19: 196-198

Ranum LP, Day JW: Dominantly inherited, non-coding microsatellite expansion disorders. *Cur Opin Genet Devel* 2002a; 12: 266-271

Ranum LP, Day JW: Myotonic dystrophy: clinical and molecular parallels between myotonic dystrophy type 1 and type 2: *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002b; 2: 465-470

Redman JB, Fenwick RG, Fu YH, Pizzuti A, Caskey CT: Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. *JAMA* 1993; 269: 1960-1965

Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R, Moxley RT III: Proximal myotonic myopathy: A new dominant disorder with myotonia, muscle weakness and cataracts. *Neurology* 1994; 44: 1448-1452

Ricker K, Koch MC, Lehmann F, Pongratz D, Speich N, Reiners K, Schneider C, Moxley RT III: Proximal Myotonic Myopathy. Clinical Features of a Multisystemic Disorder Similar to Myotonic Dystrophy. *Arch Neurol* 1995; 52: 25-31

Ricker K, Grimm T, Koch MC, Schneider C, Kress W, Reimers CD, Schulte-Mattler W, Mueller-Myhsok B, Toyka KV, Mueller CR: Linkage of proximal myotonic myopathy to chromosome 3q. *Neurology* 1999a; 52: 170-171

Ricker K: Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy. *J Neurol* 1999b, 246: 334-338

Ricker K: The expanding clinical and genetic spectrum of the myotonic dystrophies. *Acta Neurol Belg* 2000; 100: 151-155

Rosman NP, Kakulas BA: Mental deficiency associated with muscular dystrophy. A neuropathological study. *Brain* 1966; 89: 769-788

Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, McKenna PJ, Goodburn S, Holland AJ: Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. *J med Genet* 1997; 34: 229-233

Sansone V, Griggs RC, Moxley RT III: Hypothyroidism unmasking proximal myotonic myopathy. *Neuromuscul Disord* 2000; 10: 165-172

Savkur RS, Philips AV, Cooper TA, Dalton JC, Moseley ML, Ranum LP, Day JW: Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2. *Am J Hum Genet* 2004, 74(6): 1309-1313

Schapira AHV, Griggs RC, Hrsg.. *Blue Books of Practical Neurology. Muscle Diseases*. Oxford, Butterworth Heinemann, 1999: 135-173

Schneider C, Ziegler A, Ricker K, Grimm T, Kress W, Reimers CD, Meinck HM, Reiners K, Toyka KV: Proximal myotonic myopathy. Evidence for anticipation in families with linkage to chromosome 3q. *Neurology* 2000; 55: 383-387

Schneider C, Reiners K, Toyka KV: Myotone Dystrophie (DM/Curschmann-Steinert-Erkrankung) und proximale myotone Myopathie (PROMM/Ricker-Syndrom). *Nervenarzt* 2001; 72: 618-624

Schoaser BG, Schneider-Gold C, Kress W, Goebel HH, Reilich P, Koch MC, Pongratz DE, Toyka KV, Lochmuller H, Ricker K: Muscle pathology in 57 patients with myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve* 2004; 29: 275-281

Schwartz, A: Demyelinisierende und degenerative Krankheiten. In: Sartor K, Hrsg.. *Neuroradiologie*. Stuttgart New York, 1996: 167-177

Sergeant N, Sablonnière B, Schraen-Maschke S, Ghestem A, Maurage C-A, Wattez A, Vermersch P, Delacourte A: Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2143-2155

Sinforiani E, Sandrini G, Martinelli A, Mauri M, Uggetti C, Bono G, Nappi G: Cognitive and neuroradiological findings in myotonic dystrophy. *Funct Neurol* 1991; 6: 377-384

Smith CD, Snowdon D, Markesbery WR: Periventricular white matter hyperintensities on MRI: correlation with neuropathologic findings. *J Neuroimaging* 2000; 10: 13-16

Spranger M, Spranger S, Tischendorf M, Meinck H-M, Cremer M: Myotonic Dystrophy. The Role of Large Triplet Repeat Length in the Development of Mental Retardation. *Arch Neurol* 1997; 54: 251-254

Spranger M, Jannsen B, Rating D, Spranger S: Das Krankheitsbild der proximalen myotonen Muskeldystrophie bei Patienten mit großer CTG Tripletexpansion. *Nervenarzt* 1999; 70 (2): 131-135

Steinert, H: Myopathologische Beiträge 1. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1909; 37: 58-104

Tapscott SJ: Deconstructing Myotonic Dystrophy. *Science* 2000; 289: 1701-1702

Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT III: Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol* 1994; 35: 269-272

Thornton CA: PROMM Syndrom (Ricker's Disease). *Am Neurol Ass* 1995; 273

Thornton CA: The Myotonic Dystrophies. *Seminars in Neurology* 1999;19: 25-33

Tohgi H, Kawamorita A, Utsugisawa K, Yamagata M, Sano M: Muscle histopathology in myotonic dystrophy in relation to age and muscular weakness. *Muscle Nerve* 1994; 17: 1037-1043

Tsiflidis C, MacKenzie AE, Mettler G, Barcelo J, Kornulek RG: Correlation between CTG trinucleotide length and frequency of severe congenital myotonic dystrophy. *Nature Genet* 1992, 1: 192-195

Tuikka RA, Laaksonen RK, Somer HV: Cognitive function in myotonic dystrophy: a follow-up study. *Eur Neurol* 1993; 33: 436-441

Turnpenny P, Clark C, Kelly K: Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit and correlation with CTG amplification. *J Med Genet* 1994; 31: 300-305

Udd B, Krahe R, Wallgren-Pettersson C, Falck B, Kalimo H: Proximal myotonic dystrophy- a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes? *Neuromuscul Disord* 1997; 7: 217-228

Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton CA, Ranum LP, Day J, Bassez G, Ricker KF: Report of the 115th ENMC workshop: DM 2/PROMM and other myotonic dystrophies. 3rd Workshop, 14-16 February 2003, Naarden, The Netherlands, *Neurom Disorders* 2003; 13: 589-596

Van Spaendonck KP, Ter Bruggen JP, Weyn Banningh EW, Maassen BA, Van de Biezenbos JB, Gabreels FJ: Cognitive function in early adult and adult onset myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1995; 29: 275-281

Vermersch P, Sergeant N, Ruchoux MM, Hofmann-Radvanyi H, Watez A, Petit H, Delacourte A: Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1996; 47: 711-717

Vihola A, Bassez G, Meola G, Zhang S, Haapasalo H, Paetau A, Mancinelli E, Rouch A, Hogrel JY, Laforet P, Maisonobe T, Pellissier JF, Krahe R, Eymard B, Udd B: Histopathological

differences of myotonic dystrophy type 1 (DM 1) and PROMM/DM 2. *Neurology* 2003; 60: 1854-1857

Wang YH, Amirhaeri S, Kang S, Wells RD, Griffith JD: Preferential nucleosome assembly at DNA triplet repeats from the myotonic dystrophy gene. *Science* 1994; 265(5172): 669-671

Wang YH, Griffith J: Expanded CTG triplet blocks from the myotonic dystrophy gene create the strongest known natural nucleosome positioning elements. *Genomics* 1995; 25: 570-573

Wisniewski HM, Berry K, Spiro AJ: Ultrastructure of thalamic neuronal inclusions in myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 1975; 24: 321-329

Wong LJ, Ashizawa T, Monckton DG, Caskey CT, Richards CS: Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 114-122

Woodward JB, Heaton RK, Somin DP, Ringel SP: Neuropsychological findings in myotonic dystrophy. *J Clin Neuropsychol* 1982, 4: 335-342

Yoshimura N, Otake M, Igarashi K; Matsunaga M, Takebe K, Kudo H: Topography of Alzheimer's neurofibrillary change distribution in myotonic dystrophy. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 234-239

Zimmermann RD, Fleming C, Lee BCP, Saint-Louis LA, Deck MDF: Periventricular Hyperintensity as Seen by Magnetic Resonance: Prevalence and Significance. *AJNR* 1986; 7: 13-20

7 Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. R. Schröder danke ich für das Überlassen des Themas dieser Arbeit sowie die umfangreiche Betreuung.

Herrn Professor Dr. med. J. Reul und der MRT Abteilung des Medizinischen Center Bonn danke ich für die Überlassung der MRT-Daten und Bilder und die gute Kooperation.

Frau Dr. med. C. Kornblum danke ich für die stets freundliche, geduldige und konstruktive Hilfe, für die Durchsicht der Manuskripte und für Ratschläge zur Literatur.

Bei meinem Bruder Petros Amanatidis bedanke ich mich für die zeitintensive formale Überarbeitung der Arbeit.

Ein besonderer Dank sei den Patienten ausgesprochen, ohne deren bereitwillige Teilnahme diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Promotionsrelevante eigene Veröffentlichung:

Kornblum C, Reul J, Kress W, Grothe C, Amanatidis N, Klockgether T, Schröder R : Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. Journal of Neurology 2004; 6: 710-714

Promotionsrelevante eigene Poster:

Kornblum C, Grothe C, Amanatidis N, Reul J, Schröder R: Cranial magnetic resonance imaging (MRI) abnormalities in proximal myotonic myopathy (PROMM) and myotonic dystrophy (DM). Xth International Congress on Neuromuscular Diseases, Vancouver (Canada), 07/2002 (J Neurol Sci. 2002 Jul 15;199 Suppl 1:S1-136)

Kornblum C, Grothe C, Amanatidis N, Reul J, Schröder R: Cranial magnetic resonance imaging (MRI) abnormalities in proximal myotonic myopathy (PROMM) and myotonic dystrophy (DM). 75. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Mannheim, 09/2002