

Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein

**Quantitative und qualitative Bildanalyse myosonographischer Befunde und
Veränderungen im Krankheitsverlauf bei Patienten mit Duchenne
Muskeldystrophie und Spinaler Muskelatrophie**

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stephanie Elinor Ernestine Lefeldt
aus München
Juni 2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Maggie Walter, M.A.

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2011

1. Einleitung	7
1.1. Muskeldystrophie Duchenne	7
1.1.1. Ätiologie und Pathophysiologie	7
1.1.2. Epidemiologie	8
1.1.3. Klinik.....	9
1.1.4. Diagnostik	9
1.2. Spinale Muskelatrophie	10
1.2.1. Ätiologie und Pathophysiologie	10
1.2.2. Epidemiologie	10
1.2.3. Klinik.....	11
1.2.4. Diagnostik	11
1.3. Muskelultraschall	12
1.3.1. Bildgebung bei neuromuskulären Erkrankungen	12
1.3.2. Weitere Anwendungsbereiche.....	14
1.3.3. Technische Grundlagen.....	15
1.3.4. Sonographische Norm- und Referenzwerte bei Gesunden	16
1.3.5. Histopathologisches Korrelat	19
2. Fragestellung.....	20
3. Methodik und Material.....	21
3.1. Patientengut	21
3.2. Untersuchte Muskeln.....	21
3.3. Vorgehensweise der Untersuchungen	21
3.4. Ultraschallspezifikationen	23
3.5. Messwerte und Kriterien bei der Beurteilung	23
3.6. Verwendete Bildsoftware	28
3.7. Statistiksoftware	28
4. Ergebnisse	29
4.1. Sonographische Befunde bei DMD.....	29

4.1.1. Quantitative Befunde.....	29
4.1.2. Qualitative Beurteilung	32
4.1.3. Verlaufsuntersuchung bei DMD	39
4.2. Sonographische Befunde bei SMA	46
4.2.1. Quantitative Befunde.....	46
4.2.2. Qualitative Beurteilung	48
4.3. Sonographischer Vergleich von DMD und SMA	52
4.3.1. Quantitativer Vergleich	52
4.3.2. Qualitativer Vergleich	56
4.4. Genetische Daten.....	60
Zusammenhang zwischen den genetischen Mutationen und dem Alter bei Rollstuhlabhängigkeit.....	60
4.5. Rollstuhlabhängigkeit.....	60
Zusammenhang zwischen der Heckmattskala und dem Alter bei Rollstuhlabhängigkeit	60
5. Diskussion	65
5.1. Altersabhängige sonographische Veränderungen bei DMD und SMA	66
5.1.1. Quantitative sonographische Befunde und Veränderungen im Krankheitsverlauf bei DMD und SMA	66
5.1.2. Qualitative sonographische Befunde und Veränderungen im Krankheitsverlauf bei DMD und SMA.....	74
5.2. Verlaufsbeobachtung bei DMD	83
5.3. Sonographische Unterschiede zwischen DMD und SMA	85
5.3.1. Quantitative sonographische Unterschiede	85
5.3.2. Qualitative sonographische Unterschiede	92
5.4. Zusammenhang zwischen Sonographiebefunden, klinischem Bild und genetischen Mutationen bei DMD-Patienten	96
Genotyp-Phänotyp-Korrelation.....	96
5.5. Stellenwert der quantitativen und qualitativen Beurteilung sonographischer Befunde	97
6. Zusammenfassung.....	101
7. Anhang	103
8. Literaturverzeichnis.....	106

9. Danksagung..... 115

1. Einleitung

Die Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen hat durch die verbesserten Techniken der Molekulargenetik in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erfahren. Für die häufigen Erkrankungen wie die Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD) und die spinale Muskelatrophie (SMA) steht inzwischen eine molekulargenetische Diagnostik routinemäßig zur Verfügung.

Um derartige Untersuchungen allerdings zielgerichtet zum Einsatz zu bringen, sind neben der klinischen Untersuchung bildgebende Verfahren nach wie vor von großer Bedeutung. Durch die Möglichkeit, verschiedene Krankheitsbilder anhand der Bildgebung zu unterscheiden, werden wichtige Weichen für weitere genetische, biochemische oder histologische Untersuchungen gestellt.

Die Myosonographie spielt dabei eine wichtige Rolle, da es sich hierbei um ein weit verbreitetes, nicht invasives und kostengünstiges Verfahren handelt. Die Myosonographie bietet sich somit auch als möglicher Surrogatparameter zur Verlaufskontrolle bei neuromuskulären Krankheiten an.

Anhand dieser Arbeit sollen die Bedeutung und die Anwendungsmöglichkeiten der computergestützten Bildanalyse von myosonographischen Befunden in der Differenzialdiagnostik und bei der Verlaufskontrolle von Patienten mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne und spinaler Muskelatrophie diskutiert werden.

Es soll der differenzialdiagnostische Stellenwert der quantitativen und qualitativen Analyse der Myosonographie anhand der Befunde bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie und spinaler Muskelatrophie untersucht werden.

Desweiteren sollen bei DMD Zusammenhänge zwischen dem Alter, dem sonographischen Bild, den genetischen Veränderungen und dem klinischen Bild untersucht werden.

1.1. Muskeldystrophie Duchenne

1.1.1. Ätiologie und Pathophysiologie

In den 80er-Jahren wurden die Gensequenzen xp21 - xp223 auf dem kurzen Arm des x-Chromosoms mit DMD in Zusammenhang gebracht (Murray et al., 1982), Genloci identifiziert (Burghes et al., 1987;Kunkel et al., 1986;Monaco et al., 1986) und die komplette 14kb cDNA kloniert (Koenig et al., 1987). Die 2,3 Mb lange Sequenz mit 75 kodierenden

Exons (Den Dunnen et al., 1989) stellt nahezu 1/1000 der gesamten kodierenden DNA dar (Koenig et al., 1987).

Das Genprodukt des Dystrophin-Gens ist das Protein Dystrophin und besteht aus 3685 Aminosäuren, hat ein Molekulargewicht von 400 kDa bis 427 kDa und macht 0,002 % aller Muskelproteine aus (Hoffman et al., 1987a;Koenig et al., 1988).

Mutationen im Dystrophin-Gen verursachen die Muskeldystrophien Duchenne (DMD) und Becker (BMD). Dabei finden sich zwischen 50 % und 81,5 % der Fälle bei DMD-Patienten Deletionen (Den Dunnen et al., 1989;Freund et al., 2007;Koenig et al., 1987;Lindlof et al., 1989;Read et al., 1988), 10 % Duplikationen (Den Dunnen et al., 1989) und seltener Punktmutationen (Roberts et al., 1992) oder auch Translokationen (Burghes et al., 1987).

Wenn das Leseraster („open reading frame“) bei einem „frame shift“-Ereignis durch Deletionen unterbrochen ist, kann bei DMD durch ein Stopcodon ein „verstümmeltes“, instabiles und funktionsloses Protein entstehen. Bei der milder verlaufenden BMD führt das intakte Leseraster zu einem teilweise funktionstüchtigen Protein mit veränderter Größe (Monaco et al., 1988).

Dystrophin ist mit triadischen Strukturen der Muskelzelle assoziiert (Hoffman et al., 1987b) und stabilisiert die Muskelfasermembran während der Kontraktion (Beam, 1988).

Bei DMD lässt sich Dystrophin weder im Immunoblot noch in der Immunfluoreszenz nachweisen. Bei der BMD zeigt sich immunhistochemisch ein ungleichmäßiges und fleckiges Immunfluoreszenzmuster mit schwächerer Intensität (Arahata et al., 1989a;Arahata et al., 1989b). Bei 92 % der DMD-Patienten mit schwerem Verlauf wurden weniger als 3 % des normalen Gehalts oder überhaupt kein Dystrophin gefunden, bei intermediärem DMD-Verlauf waren es 3 bis 60 % des Normwertes, und bei 67 % der BMD-Patienten fanden sich als qualitative Veränderungen unterschiedliche Proteingrößen (Hoffman et al., 1987a;Hoffman et al., 1988) mit einem Molekulargewicht von 5 bis 60 % der Norm (Arahata et al., 1989a).

1.1.2. Epidemiologie

Die Erkrankungen BMD und DMD folgen einem x-chromosomal-rezessiven Erbgang. Die Inzidenz von DMD beträgt 1:3300 (Deconinck and Dan, 2007), dabei beruht 1/3 der Fälle auf Neumutationen (Emery, 1980).

1.1.3. Klinik

Die Patienten fallen zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr durch eine progrediente Schwäche der Beine und einen motorischen Rückstand zu gesunden Gleichaltrigen auf. Anfangs sind vor allem die proximalen Muskelanteile (Hoffman et al., 1987a;Hughes et al., 2007;Younger and Gordon, 1996) von schlaffen Paresen betroffen, dementsprechend zeigt sich bei der Untersuchung ein positives Trendelenburg-Zeichen und das Gowers-Manöver als Hinweis auf die proximale Schwäche (Klopstock and Pongratz, 1999).

In fortgeschrittenerem Stadium kommen Paresen der Schulter- und Oberarmmuskeln sowie distaler Muskeln hinzu. Als unspezifische Besonderheit, die auch bei anderen neuromuskulären Krankheiten beobachtet wird (Reimers et al., 1996), findet sich, insbesondere bei den progressiven x-chromosomalen Muskeldystrophien DMD und BMD, eine deutliche Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur (Beenakker et al., 2002;Kamala et al., 1985;Reimers et al., 1992a).

Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zum Verlust der Gehfähigkeit mit circa 10 Jahren und häufig zur Ausbildung einer Skoliose mit circa 13 Jahren (Hoffman et al., 1987a;Hughes et al., 2007;Kinali et al., 2007). Ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Gehfähigkeit und dem Manifestationszeitpunkt und dem Schweregrad einer Skoliose wurde beobachtet (Kinali et al., 2007).

In der Regel tritt ab dem 20. Lebensjahr bei den meisten DMD-Patienten neben einer pulmonalen auch eine kardiale Insuffizienz und deren infauste Prognose in den Vordergrund (Klopstock and Pongratz, 1999;Younger and Gordon, 1996). 16 % der DMD-Patienten sind mental retardiert (Lindlof et al., 1989).

Bei der milderen Form, der Muskeldystrophie Becker (BMD), bleibt die Gehfähigkeit länger (Lindlof et al., 1989), meistens über das 20. Lebensjahr hinaus, erhalten. Neben der späteren Manifestation nach dem 12. Lebensjahr ist auch die Progredienz verzögert (Younger and Gordon, 1996).

1.1.4. Diagnostik

Wesentliche Bausteine in der Diagnostik sind das oben beschriebene klinische Bild, die obligate CK-Erhöhung und die Molekulargenetik. Unterstützend werden Elektromyographie (EMG) und Muskelbiopsien durchgeführt (Emery, 1980;Younger and Gordon, 1996).

Eine wichtige Säule in der Diagnostik stellt die Bildgebung dar, welche im Kapitel 1.3. genauer vorgestellt wird.

1.2. Spinale Muskelatrophie

1.2.1. Ätiologie und Pathophysiologie

Die Gruppe der spinalen Muskelatrophien umfasst 3 Formen, je nach Schweregrad:

- SMA Typ I (Werdnig-Hofmann)
- SMA Typ II (intermediär)
- SMA Typ III (Kugelberg-Welander)

Meistens findet sich eine Mutation im Chromosom 5q. Bei der autosomal-rezessiven Erkrankung befinden sich die Mutationen und Deletionen auf Exon 7 und 8 des telomerischen „survival-motor-neuron“-Gens (SMN), welches bei der Entstehung von SMA mitverantwortlich ist (Lefebvre et al., 1995; Munsat and Davies, 1992; Wirth, 2000).

Das SMN-Protein wird von den telomerischen SMN-T- und den centromerischen SMN-C-Genen exprimiert. Normalerweise finden sich hohe Mengen von SMN in Hirn, Niere und Leber, mäßige Mengen im Skelett- und Herzmuskel und geringe Mengen in Fibroblasten und Lymphozyten. Bei SMA-Patienten ist dieses Protein reduziert, so war z. B. unter anderem im Rückenmark von SMA-I-Patienten der SMN-Gehalt reduziert. Bei Zerstörung des SMN-T-Gens bei SMA-I fehlt das SMN-Protein in den Vorderhornzellen bzw. Motoneuronen, wodurch diese degenerieren (Coover et al., 1997; Lefebvre et al., 1997). Alpha-Motoneurone haben eine wichtige Funktion bei der Entwicklung und beim Wachstum des Muskels (Schmidt and Voit, 1993).

Bei SMA kommt es durch den progredienten Untergang der Vorderhornzellen im Rückenmark zur Atrophie der proximalen Muskulatur an Stamm und Extremitäten (Monani, 2005; Zerres et al., 1998), außerdem sind die Hirnnervenkerne im Hirnstamm reduziert (Zerres et al., 1998).

1.2.2. Epidemiologie

Die Inzidenz beträgt 1:6000. SMA ist die häufigste genetische Krankheit, die zum Tod im frühen Kindesalter führt (Monani, 2005).

1.2.3. Klinik

Die einzelnen SMA-Unterformen treten in der Regel zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf: SMA-Typ-I in den ersten 6 Lebensmonaten, SMA-Typ-II zwischen dem 7. und 18. Lebensmonat und SMA-Typ-III jenseits des 18. Lebensmonats (Munsat and Davies, 1992).

Die einzelnen Typen werden in 3 Formen aufgrund des unterschiedlichen Schweregrads eingeteilt:

- Patienten mit SMA-I erlernen nie das freie Sitzen und versterben in der Regel vor dem 3. Lebensjahr.
- Bei Patienten mit SMA-II treten die Symptome zwischen dem 7. bis 18. Lebensmonat in Erscheinung, sie können sitzen, aber nicht ohne Hilfe stehen oder gehen und werden älter als 2 Jahre.
- Patienten mit chronisch-juveniler SMA-III zeigen erste Symptome meistens jenseits des 18. Lebensmonats. Sie erreichen die Gehfähigkeit, welche bei 50 % der Patienten bis zum Alter von 40 Jahren erhalten bleibt (Munsat and Davies, 1992; Zerres and Rudnik-Schoneborn, 1995). Bei SMA-III schreitet der Verlauf langsamer voran.

Die symmetrische Muskelschwäche ist proximal betont. Die Muskelkraft der unteren Extremitäten ist geringer als die der oberen. Aufgrund einer Schwäche der Interkostalmuskeln weisen die Patienten eine Atmung vom abdominalen Typ auf. Der Muskelschwund ist aufgrund der kompensatorischen Proliferation des subkutanen Fettgewebes optisch nicht unbedingt wahrnehmbar. Die Muskeleigenreflexe sind herabgesetzt oder nicht vorhanden. Bei SMA-Patienten können Faszikulationen der Zunge und ein Myoklonus der Finger auftreten (Borasio and Anneser, 2003; Munsat and Davies, 1992), und trotz ausgeprägter Muskelatrophie kann die Kraft erhalten bleiben (Reimers et al., 1992a).

Komplikationen wie respiratorische Insuffizienz, rezidivierende Pneumonien und Ernährungsprobleme bestimmen die Lebensqualität und die Überlebensrate (Zerres et al., 1998). Selten entwickeln SMA-Patienten eine therapiebedürftige Herzinsuffizienz (Finsterer and Stollberger, 1999).

1.2.4. Diagnostik

Die EMG und die Muskelbiopsie zeigen neurogene Veränderungen (Borasio and Anneser, 2003). Elektrophysiologisch sind eine pathologische Spontanaktivität (in Form von Fibrillationen, positiven „sharp waves“ und Faszikulationen), eine Verlängerung der Dauer des Aktionspotentials mit erhöhter Amplitude und gelichtetem Interferenzmuster sowie ein

Verlust von Aktionspotentialen bei zunehmender Kontraktion typisch. In der Muskelbiopsie sind neben einer gruppierten neurogenen Atrophie als Ausdruck der Denervierung auch hypertrophierte Fasern zu finden (Munsat and Davies, 1992;Zerres et al., 1998). Vor allem bei SMA gibt es zwischen der EMG und der Sonographie eine hohe Übereinstimmung (Aydinli et al., 2003). Außerdem fanden sich bei mehr als 90 % der SMA-Patienten Faszikulationen (Reimers et al., 1988;Reimers et al., 1992a).

Auch hier wird postuliert, dass die Bildgebung ein entscheidender Baustein der Diagnostik ist, welcher die neurophysiologischen Untersuchungen ersetzen kann.

1.3. Muskelultraschall

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Entwicklung und die Fortschritte der bildgebenden Verfahren bei neuromuskulären Krankheiten gegeben und die bedeutende Rolle des Muskelultraschalls herausgearbeitet werden.

1.3.1. Bildgebung bei neuromuskulären Erkrankungen

Seit mehreren Jahren ist die bildgebende Diagnostik ein wichtiger Bestandteil des diagnostischen Procederes bei neuromuskulären Erkrankungen. Zur Verfügung stehen

- die Computertomographie (CT)
- die Kernspintomographie (= Magnetresonanztomographie, MRT) und
- die Myosonographie.

Die Computertomographie als diagnostisches Verfahren bei neuromuskulären Erkrankungen (O'Doherty et al., 1977) im Kindesalter ist inzwischen aufgrund der Strahlenbelastung obsolet. Die MRT birgt keine Strahlenbelastung, ist sensitiver als die CT und die Sonographie, besitzt die beste Auflösung und ermöglicht eine bessere anatomische Darstellung (Lamminen, 1990;Mercuri et al., 2007;Nagele et al., 1987;Reimers et al., 1988;Reimers et al., 1992a). Die CT und die MRT haben im Gegensatz zur Sonographie den Vorteil, dass Querschnitte durch den ganzen Körper erstellt und damit auch tiefer gelegene, der Sonographie nicht zugängliche Muskeln, untersucht (Reimers et al., 1988;Reimers et al., 1992a) und selbst bei Kontrakturen multiplanare Schnitte angefertigt werden können (Mercuri et al., 2007). Bei bereits länger bestehenden Umbauprozessen im Muskel lassen sich mit der CT und der MRT auch dann noch einzelne Muskeln voneinander abgrenzen, wenn dies auf dem Ultraschallbild nicht mehr gelingt (Nagele et al., 1987;Reimers et al., 1988). Die MRT

und die CT sind im Gegensatz zur Sonographie standardisierbar, objektiv und wenig untersucherabhängig. Der Hauptnachteil der Kernspintomographie im Kindesalter ist, neben finanziellen Aspekten, die Tatsache, dass häufig aufgrund der fehlenden Kooperationsmöglichkeit eine Narkose oder tiefe Sedierung unumgänglich ist. Dies macht serielle Untersuchungen schwierig, wenn nicht unmöglich (Nagele et al., 1987;Reimers et al., 1988;Reimers et al., 1992a).

Demgegenüber handelt es sich bei der Sonographie um ein weit verbreitetes, kostengünstiges Verfahren, welches ohne Sedierung in jedem Lebensalter zur Anwendung kommen kann. Die Sonographie hat einen hohen Stellenwert bei der Betreuung von Patienten mit neuromuskulären Krankheiten, wie z. B. Muskeldystrophie Duchenne (DMD) und spinale Muskelatrophie (SMA). Sie hat sich durch die praktische Anwendung, die schnelle Durchführbarkeit, den leichten Transport, die einfache Handhabung und die gute Zugänglichkeit bewährt. Die Ergebnisse sind sofort verfügbar, reproduzierbar und multilokulär anwendbar. Die nicht-invasive, schmerzlose Untersuchung birgt keine Strahlenbelastung und erfordert weniger Compliance als die Computertomographie oder die Kernspintomographie und eignet sich daher besonders bei Kindern, zumal die Untersuchungsbedingungen angenehmer sind (Brockmann et al., 2007;Fischer et al., 1988;Forst and Hausmann, 1985;Heckmatt et al., 1982;Heckmatt et al., 1988b;Heckmatt et al., 1988c;Maurits et al., 2004;Pillen et al., 2003;Reimers et al., 1992a;Zuberi et al., 1999).

Die Sonographie besitzt eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik von neuromuskulären Krankheiten bei Kindern (Pillen et al., 2003;Zuberi et al., 1999). Prozesse in Muskeln (Fibrose, Lipomatose, Ödeme und Narben) können erfasst, die Ausbreitung beurteilt und der Verlauf beobachtet werden. Dadurch erleichtert sie auch die Indikationsstellung für orthetische oder operative Maßnahmen (Forst and Hausmann, 1985). Die Sonographie als bildgebende Methode ermöglicht das Auffinden geeigneter Stellen für invasive Untersuchungen wie z. B. bei Biopsien oder bei der Elektromyographie (EMG) und eignet sich als Screeningverfahren vor weiteren Untersuchungen (Lamminen et al., 1988;Nagele et al., 1987;Reimers et al., 1988;Reimers et al., 1992a;Reimers et al., 1992b). Bei bestimmten Fragestellungen sollten die Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) und die EMG berücksichtigt werden (Brockmann et al., 2007). Gegebenenfalls ist eine Biopsie indiziert (Aydinli et al., 2003).

In der Computertomographie erscheinen Lipomatose hypodens und Fibrose hyperdens. In der Kernspintomographie ist Lipomatose hyperintens (Lamminen, 1990;Nagele et al., 1987;Reimers et al., 1988). Vermutlich kommt vor der Fettinfiltration und Fibrosierung eine Phase mit Entzündung, Nekrose und Ödembildung (Mercuri et al., 2007). Bei der MRT treten bei Muskelschädigung initial signalintensive Herde auf, die im Verlauf konfluieren können. Später äußert sich eine Atrophie durch gewellte Faszien und erhöhte Signalintensität durch die kompensatorische Fetteinlagerung, während die hypertrophierten intakten Muskeln an homogen signalschwachen Arealen erkennbar sind. Für Myopathien ist ein Mosaikmuster aus gleichzeitigem Auftreten von intakten und geschädigten Muskelarealen charakteristisch (Nagele et al., 1987;Reimers et al., 1988).

Auf MRT-Bildern von Patienten mit SMA-II war mit Ausnahme des M. adductor longus der Großteil der Oberschenkel- und Wadenmuskulatur atrophiert. Sowohl bei SMA-I als auch bei SMA-II war eine deutliche Zunahme des subkutanen Fettgewebes erkennbar. Bei SMA-III war das Ausmaß bis auf eine leichte Fettinfiltration geringer, und es gab keine offensichtliche Atrophie (Mercuri et al., 2007).

1.3.2. Weitere Anwendungsbereiche

Als dynamisches Echtzeitverfahren können kontraktions- und bewegungsabhängige Muskelveränderungen beobachtet (Campbell et al., 2005) und unwillkürliche spontane Bewegungen und Vorgänge in der Tiefe des Muskels, wie z. B. Faszikulationen (Nagele et al., 1987;Reimers et al., 1988;Reimers et al., 1992a;Wenzel et al., 1998) vor allem mit 10 mHz (Walker et al., 1990), oder bei Chorea Huntington die neben der choreatischen Bewegung permanent ablaufende Unruhe beurteilt werden (Rott, 1986).

Eine begleitende Sonographie erleichtert die Applikation von Anästhetika und eine gefäßschonende Durchführung von Biopsien (Lindequist et al., 1990). Ultraschalluntersuchungen wurden ergänzend in der Konduktorinnendiagnostik eingesetzt (Rott and Mulz, 1982;Steinbicker et al., 1984).

Außerdem wird die Sonographie in der Differenzialdiagnose und Verlaufskontrolle verschiedener Myositiden (Heckmatt et al., 1988c;Reimers et al., 1989;Reimers et al., 1992b;Reimers et al., 1993a;Reimers, 1993), bei Dystrophia myotonica (Curschmann-Steinert), progressiven Vorderhornkrankungen (Reimers et al., 1986), zur Suche nach Verkalkungen bei Myodysplasia ossificans progressiva Münchmeyer, posttraumatischer Myopathia ossificans (Reimers et al., 1992b), bei fokalen Erkrankungen des peripheren

Nervensystems im chronischen Stadium (Schwennicke et al., 1998) sowie bei dem „floppy infant“-Syndrom angewendet (Aydinli et al., 2003; Heckmatt et al., 1982; Zuberi et al., 1999).

1.3.3. Technische Grundlagen

Mit piezoelektrischen Kristallen werden im Ultraschallkopf durch Änderung der elektrischen Ladung Schallwellen erzeugt, welche nach Reflexion an Grenzflächen als Schalldruckwellen empfangen und in ein elektrisches Bild umgewandelt werden. Sie breiten sich als Longitudinalwellen materiegebunden aus und werden an Grenzflächen zwischen Medien mit unterschiedlichen Schallgeschwindigkeiten reflektiert, gestreut, gebrochen, gebeugt, absorbiert oder gedämpft (Harland, 1988; Stein and Martin, 1999).

Die Fähigkeit, Ultraschallwellen zu reflektieren, wird als Echogenität bezeichnet. Echoreiche Strukturen reflektieren viel und erscheinen heller als die Umgebung, echoarme Strukturen reflektieren wenig und sind nicht so hell wie die Umgebung (Lew et al., 2007). Je höher die Reflexion, desto echoreicher ist das Signal einer Struktur, und desto mehr befindet sich das darunterliegende Gewebe im Schallschatten. Die Impedanz (= Reflexionsgrad) beschreibt das Verhältnis auftreffender Schallintensität zum durchlaufenden Schallanteil und ist von Wellenwiderständen abhängig. Mit dem Puls-Echo-Verfahren wird die Zeit zwischen dem Aussenden der Ultraschallwellen und dem Eintreffen des reflektierten Echos gemessen. So ergeben sich nach der Formel (Wellenlänge $\lambda = \text{Schallgeschwindigkeit } c / \text{Frequenz } f$) je nach Schallgeschwindigkeit (z. B. 1500-1600 m/s in Weichteilgewebe; 3500 m/s im Knochen) und Frequenzbereich (1-10 MHz), Wellenlängen im Bereich von 1,5 bis 0,15 mm (Harland, 1988; Stein and Martin, 1999).

Früher wurde mit statischen Compoundscannern die Querschnittsfläche bestimmt. Dynamische real-time-Scanner sind genauer, kleiner und handlicher und eignen sich zur Messung der Muskeldicke. Sie kommen als Sektorscanner (gefächert), Konvexscanner (curved-array) und Linearscanner (parallel) vor (Heckmatt et al., 1988b; Stein and Martin, 1999). Lineare Schallköpfe ermöglichen ein vollständigeres Bild von Muskel und Knochen als phased-array- oder mechanical-sector-Scanner (Heckmatt et al., 1988c), erlauben eine geometrie-getreue Abbildung und Fokussierung (Bündeln des Schalls), haben aber eine große Auflagefläche auf der Haut und dadurch eine schlechte Schallfenstereigenschaft (Stein and Martin, 1999). Durch computerisierte real-time-Ultraschallverfahren werden Bildqualität, Kontraste, Details und Auflösung optimiert, Rauschen vermindert und die

Untersuchungsbedingungen vereinheitlicht. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Vor- und Nachbearbeitung (Fischer et al., 1988).

B-Mode

„B“ steht für „brightness“ und beschreibt als zweidimensionales Schnittbild die momentane Helligkeitsverteilung. Unterschiedliche Echointensitäten werden als Bildpunkte unterschiedlicher Graustufenwerte dargestellt. Das real-time-Verfahren besteht aus einer Abfolge bewegter B-Bilder (Stein and Martin, 1999).

Frequenz

Höhere Frequenzen (7, 10 oder 12 MHz (Brockmann et al., 2007;Forst and Hausmann, 1985) bzw. 7,5 – 20 MHz) haben eine bessere Auflösung, aber eine geringere Eindringtiefe, niedrigere Frequenzen (< 7,5 MHz) eine schlechtere Auflösung bei einer guten Eindringtiefe (Lew et al., 2007). Bei älteren Kindern und Jugendlichen wird mit 3,5 MHz-Schallköpfen eine bessere Eindringtiefe, bei jüngeren Kindern mit 5 MHz eine gute Auflösung erreicht (Heckmatt et al., 1988b;Heckmatt et al., 1988c). Die Auflösung ist vom Größenverhältnis der Wellenlänge zur Grenzfläche abhängig. Größere Grenzflächen senden das Echo beinahe vollständig zurück (z. B. eine Ansammlung von Fettzellen) und erzeugen dadurch echoreiche Bilder (Heckmatt et al., 1988c). Wenn Grenzflächen kleiner als die Wellenlänge sind, entsteht Streuung (Scholten et al., 2003).

1.3.4. Sonographische Norm- und Referenzwerte bei Gesunden

1.3.4.1. Graustufenwerte der Muskelstruktur

Der normale Skelettmuskel hat geringe Echointensitäten (Bargfrede, 1999;Heckmatt et al., 1982;Pillen et al., 2008;Reimers et al., 1992b;Schwennicke et al., 1998) mit wenigen granulären und kurz-lamellären Echosignalen (Pohle et al., 2000). Faszien, Septen, Epimysium, Aponeurosen und Knochenechosignale erscheinen als signalreiche Streifen. Helle Punkte im Querschnitt bzw. helle Streifen im Längsschnitt entsprechen fibroadipösen Septen (Bargfrede, 1999;Pillen et al., 2008;Reimers et al., 1992b;Schwennicke et al., 1998).

Bei gesunden adulten Muskeln wurde eine altersabhängige Zunahme der Echointensitäten festgestellt (Nagele et al., 1987;Reimers et al., 1988), z. B. von M. biceps brachii bei Männern und Frauen über 40 Jahren (Pillen et al., 2008). Mit Sobel-Filtern können Kontraste benachbarter Pixelwerte herausgefiltert und als Graustufenwerte ausgedrückt werden und

somit das Ausmaß der Inhomogenität des Muskelparenchyms als „Fleckigkeit“ (Anzahl der weißen echoreichen Flecken pro Gesamtfläche) und der „Index der weißen Fläche“ (Gesamtfläche aller echoreichen weißen Flecken pro Gesamtfläche) bestimmt werden (Maurits et al., 2003; Maurits et al., 2004). Adulte Biceps- und Quadricepsmuskeln zeigen bezüglich der Dichte der Graustufenwerte, der Homogenität des Musters und dem Index der weißen Fläche eine Zunahme aller Werte mit dem Alter. Die Veränderungen sind vermutlich auf den altersbedingten Muskelumbau durch Fett und Bindegewebe zurückzuführen (Maurits et al., 2003).

Bei Kindern fanden die gleichen Autoren konstante Werte für diese Merkmale (Maurits et al., 2004).

Kindliche Muskeln waren weitaus homogener als die von jungen Erwachsenen (Maurits et al., 2004). Die gleichen Autoren fanden bei gesunden Mädchen eine Korrelation zwischen der Graustufenwertdichte von *M. biceps brachii* und Größe und Gewicht, bzw. zwischen der Graustufenwertdichte von *M. quadriceps femoris* und dem Alter (Maurits et al., 2004). Andere Autoren fanden keine altersabhängigen Unterschiede für die sonographischen Befunde bei gesunden Kindern (Lamminen et al., 1988) und die Muskeln hatten fast die gleiche Echogenität (Pillen et al., 2008), welche unabhängig von Alter, Gewicht, Geschlecht und Größe war. Jeweils echoärmer war der *M. quadriceps femoris* als der *M. biceps brachii*, der *M. tibialis anterior* und die Unterarmflexoren (Scholten et al., 2003). Lediglich jenseits des 16. Lebensjahres hatten Jungen z. B. echoärmere Bicepsmuskeln als Mädchen (Pillen et al., 2008).

Seitendifferenzen der Echointensitäten am gesunden Muskel betragen bei großen Muskeln bis zu 13,6 % und bei kleinen Muskeln bis zu 44,3 % (Bargfrede, 1999).

Bei verschiedenen Ultraschallgeräten können die Normwerte quantifizierter Echointensitäten durch eine Gleichung konvertiert werden (Pillen et al., 2009b).

Beim gesunden Muskel waren keine Faszikulationen zu erkennen (Bargfrede, 1999; Schwennicke et al., 1998).

1.3.4.2. Muskeldicke, Dicke der subkutanen Fettschicht

Am gesunden *M. quadriceps femoris* lassen sich die subkutane Fettschicht, die Fascia lata, die Grenze zwischen *M. vastus intermedius* und *M. vastus lateralis* und das Knochenecho des Femurs deutlich abgrenzen (Fischer et al., 1988; Heckmatt et al., 1980; Heckmatt et al., 1982; Kamala et al., 1985), welches normalerweise bogenförmig (Heckmatt et al., 1988c) und

bei Kindern zusätzlich etwas verdickt ist. Unterhalb des Knochenechos befindet sich ein echofreier Schatten (Fischer et al., 1988). Wenn oberflächliches Gewebe den Schall abschwächt, sind tiefer gelegene Strukturen wie z. B. Muskeln schwieriger zu erkennen (Pillen et al., 2008).

Im Lebensverlauf wurde bei der Muskelentwicklung bis 20 Jahren ein steiles Wachstum beschrieben. Zwischen erster und zweiter Dekade sind Männermuskeln, darunter vor allem der *M. biceps brachii*, dicker als bei Frauen. Zwischen 25 und 50 Jahren ist der Gipfel erreicht und ab 50 Jahren tritt eine Sarkopenie auf (Arts et al., 2007). In einer Untersuchung bei gesunden Erwachsenen korrelierten die Muskeldicke von *M. biceps brachii* und die Dicke der subkutanen Fettschicht mit dem Körpergewicht und dem Bodymassindex (BMI). Bei Männern war der *M. biceps brachii* größer als bei Frauen und die Dicke korrelierte positiv mit dem Körpergewicht, er wurde bei Frauen im Alter dicker, bei Männern dünner. Die Dicke von *M. quadriceps femoris* korrelierte mit dem Alter negativ und atrophierte bei beiden Geschlechtern. Das Volumen der subkutanen Fettschicht an Armen und Beinen nahm bei beiden Geschlechtern mit steigendem Gewicht zu, wobei Frauen im *M. biceps brachii* einen höheren subkutanen Fettanteil hatten als Männer (Maurits et al., 2003). Bei Frauen atrophierten neben den Oberschenkelmuskeln auch die Wadenmuskeln im Alter (Reimers et al., 1996).

Bei Kindern fand sich bei Mädchen und Jungen ein Anstieg der Muskeldicke, ab 13 Jahren war der Zuwachs jedoch bei Mädchen geringer als bei Jungen. Dabei waren vor allem die Muskeln der oberen Extremität betroffen (Kanehisa et al., 1994). In einer anderen Studie mit Kindern gab es bei der Muskeldicke keine geschlechtsspezifischen Unterschiede und der Muskel wurde mit zunehmendem Alter dicker, mit steilstem Zuwachs in den ersten zwei Jahren. Mädchen hatten mehr subkutanes Fettgewebe als Knaben (Heckmatt et al., 1988b). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Autoren: zwischen 13 und 15 Jahren verzeichneten sie bei Jungen eine Abnahme der subkutanen Fettschicht und bei Mädchen eine Zunahme. Mitte 30 nahm das subkutane Fettgewebe dann bei beiden Geschlechtern zu (Kanehisa et al., 1994). Bei kindlichen Muskeln waren die Muskeldicken bei den unter 16-Jährigen nur vom Gewicht abhängig, während Alter, Größe und Geschlecht keinen signifikanten Einfluss hatten (Scholten et al., 2003). Andere Autoren berichteten dagegen, dass bei gesunden Kindern die Dicke des subkutanen Fettgewebes am Oberschenkel positiv mit BMI und Körpergewicht korrelierte, am Oberarm nur mit dem BMI. Die Dicke von *M. biceps brachii* und *M. quadriceps femoris* korrelierten mit Alter, Größe, BMI und Gewicht. Der beste Prädiktor war

der BMI für das subkutane Fettgewebe bzw. das Körpergewicht für die Muskeldicke (Maurits et al., 2004).

Das Verhältnis der Muskeldicke zur Dicke des subkutanen Fettgewebes beträgt normalerweise 2:1 (Heckmatt et al., 1988c). Im ersten Lebensjahr gab es keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den Quotienten aus Muskeldicke zu subkutaner Fettdicke. Die Entwicklung von subkutanem Fettgewebe und Muskulatur verlief nicht parallel. Anfangs dominierte die Zunahme des subkutanen Fettgewebes, gegen Ende des ersten Lebensjahres stand das Muskelwachstum im Vordergrund, so dass die Quotienten anfangs ab- und dann wieder zunahm (Schmidt and Voit, 1993). Bei Kindern unter 12 Jahren war der Quotient vom Alter abhängig, danach von Alter und Geschlecht (Scholten et al., 2003).

In der Regel betrug die Seitendifferenz der Muskeldicke bei kleinen Muskeln nicht mehr als 20 % bzw. 30 % und bei großen Muskeln nicht mehr als 15 % bzw. 20 % (Bargfrede, 1999; Schwennicke et al., 1998).

1.3.5. Histopathologisches Korrelat

Als Ursache für erhöhte Echointensitäten wurde früher eine Infiltration des Muskelparenchyms mit Fett und Bindegewebe vermutet, welches das Reflexionsverhalten von Ultraschallwellen verändert (Heckmatt et al., 1980; Lamminen et al., 1988). Andere Autoren dagegen gehen davon aus, dass nur Lipomatose die Echogenität von Muskeln erhöht, Fibrose dagegen nicht (Nagele et al., 1987; Reimers et al., 1993a; Reimers et al., 1993b). In einer neuen Studie wurde jedoch eine Korrelation von Bindegewebe und Echointensität nachgewiesen, allerdings wurde die Studie an Golden-Retriever-Hunden mit Muskeldystrophie durchgeführt (Pillen et al., 2009a).

Die erhöhte Echointensität ist durch Lipomatose bedingt und auf eine Impedanzänderung an der Oberfläche von Fettzellen und auf eine Vermehrung von subkutanem Fettgewebe und Muskeldicke zurückzuführen. Bei extremer Lipomatose sinken bzw. normalisieren sich die Echointensitäten jedoch wieder, so erscheint z. B. eine reine Ansammlung von Fettzellen echoarm (Reimers et al., 1992a; Reimers et al., 1993a; Reimers et al., 1996; Reimers et al., 1993b).

2. Fragestellung

- 1) Welchen Einfluss haben Lebensalter, Krankheitsdauer und Krankheitsstadium auf das sonographische Muster und die quantitativen und qualitativen Veränderungen von Ultraschallbildern bei Muskeldystrophie Duchenne und spinaler Muskelatrophie?
- 2) Welcher differenzialdiagnostische Wert kommt der quantitativen und qualitativen Analyse myosonographischer Befunde bei der Unterscheidung zwischen degenerativen Myopathien und neurogenen Prozessen zu?
- 3) Gibt es einen Zusammenhang zwischen den genetischen Veränderungen und der Ausprägung der sonographischen Befunde bei Muskeldystrophie Duchenne bzw. zwischen den genetischen Veränderungen und dem klinischen Verlauf?
- 4) Welchen Stellenwert hat die visuelle qualitative Analyse im Vergleich zur quantitativen computer-basierten Bildanalyse in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle bei Muskeldystrophie Duchenne und spinaler Muskelatrophie?

3. Methodik und Material

3.1. Patientengut

Die vorliegende Arbeit beruht auf der retrospektiven Analyse archivierter Ultraschallbilder. Untersucht wurden 66 Patienten (Alter: 0,9 bis 19 Jahre) mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (DMD) und 19 Patienten (Alter: 0,3 bis 31 Jahre), darunter 11 Mädchen, mit spinaler Muskelatrophie (SMA), die im Muskelzentrum München betreut werden.

Die DMD-Patienten wurden im Verlauf mehrmals untersucht. Um die beiden Krankheitsbilder hinsichtlich der Veränderungen im Altersverlauf besser vergleichen zu können, wurden für jede Krankheitsgruppe zwei Altersklassen gebildet: In Altersgruppe 1 gehören alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung 6 Jahre und jünger waren, in Altersgruppe 2 alle Patienten, die älter als 6 Jahre waren. Hierbei muss man berücksichtigen, dass von einigen Patienten, die im Krankheitsverlauf mehrmals untersucht wurden, pro Altersgruppe mehrere Messwerte vorhanden sind.

3.2. Untersuchte Muskeln

Folgende Muskeln wurden sonographisch untersucht: M. biceps brachii, M. triceps brachii, M. deltoideus, M. quadriceps femoris, M. triceps surae, M. tibialis anterior, M. rectus abdominis und die paravertebrale Muskulatur.

3.3. Vorgehensweise der Untersuchungen

Die Ultraschalluntersuchungen wurden bei allen Patienten vom selben Arzt durchgeführt, um einen einheitlichen Messvorgang zu gewährleisten.

Die Patienten lagen während der Untersuchung entspannt auf dem Bauch oder auf dem Rücken mit locker ausgestreckten Armen und Beinen. Sie wurden aufgefordert, die Muskeln möglichst nicht anzuspannen.

Der M. quadriceps femoris wurde in entspannter Position bei gestrecktem Bein untersucht. Die Schnittstelle für den Oberschenkelmuskel wurde auf der Hälfte der Strecke zwischen Leistenband in Höhe des Trochanter majors und dem Kniegelenksspalt gewählt. Der M. tibialis anterior wurde in der Mitte zwischen lateralem Knöchel und Kniegelenksspalt

geschallt. Der M. biceps brachii wurde zwischen dem Acromio-Claviculargelenk und der Ellenbogenbeuge im Bereich des maximalen Armumfangs geschallt.

Der Schallkopf wurde ohne starken Druck so auf die zu untersuchende Körperstelle aufgesetzt, dass die Hautlinie im Ultraschallbild noch zu erkennen war. Der Schallwinkel betrug 90°.

Folgende Fehlerquellen sollten bei der sonographischen Untersuchung vermieden werden:

Echowerte können sich fälschlicherweise erhöhen, wenn der Schallkopf zu fest aufgesetzt wird, bei Längsschnitten anstelle von Querschnitten (Reimers et al., 1992a) und bei besonders dickem subkutanen Fettgewebe (Nagele et al., 1987).

Außerdem erscheint der Muskel bei Muskelkontraktion dicker (Heckmatt et al., 1988b), wodurch das Verhältnis der Muskeldicke zum subkutanen Fettgewebe zunimmt und der Muskel echoärmer erscheint (Hicks JE et al., 1984). Bei ausgestrecktem Knie reduziert sich die Variabilität der Faseranordnung (Zuberi et al., 1999), eine Kniebeugung dagegen erhöht die Echointensitäten von M. quadriceps femoris (Heckmatt et al., 1980).

Die Echogenität der Muskulatur hängt stark vom Anschallwinkel ab. Senkrecht angeschallte Strukturen sind echoreicher als schräg verlaufende Strukturen. Dieses Ablenkungsphänomen wurde bei Muskelgruppen mit Richtungsänderung im Verlauf über Gelenke (M. gastrocnemius bei Kniestreckung, M. biceps brachii bei Streckung im Ellbogen, bei mehrköpfigen Muskeln mit unterschiedlicher Verlaufsrichtung der Septen oder bei gefiederten Muskeln (z. B. lateraler M. gastrocnemius) beschrieben (Harland, 1988).

Eine harte Unterlage, schräge Schnitte und Kompression des subkutanen Fettgewebes durch zu starken Druck mit dem Schallkopf auf die Haut verfälschen die Muskeldicke bzw. die Dicke des subkutanen Fettgewebes (Heckmatt et al., 1988b).

Bei manchen Studien wurde der Muskel dreimal gemessen und der Mittelwert für die Statistik verwendet (Schmidt and Voit, 1993), bei Kindern ist dies aber zu zeitaufwendig. Ein repräsentativer Ausschnitt des Muskels erleichtert bei adipösen Patienten oder stark veränderten Muskeln ohne Kontur die Bildanalyse (Maurits et al., 2003). Diese Autoren sehen den Vorteil darin, dass man dadurch die Verfälschung von Dichtewerten und Inhomogenität, welche durch den Einschluss von Faszien und Sehnenübergängen entsteht, reduzieren könnte (Maurits et al., 2004).

In dieser Arbeit wurde auf eine solche subjektive Auswahl verzichtet und die Graustufenwerte im maximal größtmöglichen Ausschnitt bestimmt.

3.4. Ultraschallspezifikationen

Es wurde ein Gerät der Firma Philips Healthcare, 3000 Minuteman Road, Andover, MA 01810 – 1099, USA mit der Gerätebezeichnung EnVisor B.0. Ultrasound System verwendet. Die Frequenz des Ultraschallkopfes betrug 11 MHz.

3.5. Messwerte und Kriterien bei der Beurteilung

Die Ultraschallbilder wurden hinsichtlich qualitativer und quantitativer Gesichtspunkte analysiert.

Folgende quantitative Parameter wurden gemessen und berechnet:

- Dicke des subkutanen Fettgewebes (= Abstand zwischen Haut und Muskelfaszie in mm)
- Muskeldicke (= Abstand zwischen oberflächlicher Muskelfaszie und Knochenecho bzw. tiefer Muskelfaszie in mm). Die Dicke des Muskelkompartiments um M. tibialis anterior kann bestimmt werden, wenn am unteren Ende die Muskelfaszie und die Membrana interossea cruris sichtbar sind. Die Dicke der paravertebralen Muskulatur und des M. rectus abdominis kann bei erkennbarer tiefer Faszie bestimmt werden. Alle anderen Muskeldicken konnten bei sichtbarem Knochenecho (Humerus bzw. Femur) bestimmt werden. Die Gesamtdicke von M. quadriceps femoris ergibt sich aus M. rectus femoris und M. vastus intermedius, die von M. triceps surae aus M. gastrocnemius und M. soleus, die der Oberarmbeuger aus M. biceps brachii und M. brachialis und die von M. tibialis anterior aus allen Muskeln zwischen subkutanem Fettgewebe und Membrana interossea cruris im vorderen Tibialiskompartiment. Für alle Muskeln wurden die Quotienten, also das Verhältnis der Muskeldicke zum subkutanen Fettgewebe ermittelt.
- Querschnittsfläche des Muskelkompartiments um M. tibialis anterior (sofern sich die Kontur durch die umgebende Faszie abzeichnete).
- die Pixeldichte anhand von Graustufenwertanalysen. Die Graustufenwerte des Muskels wurden für M. rectus femoris und M. vastus intermedius getrennt berechnet.

Wenn aufgrund erhöhter Echogenität die unterteilende Faszie zwischen den beiden Muskeln nicht mehr erkennbar war, wurden die Graustufen für die gesamte Muskelmasse zwischen subkutanem Fettgewebe und Knochen berechnet.

Eine visuelle Deskription wurde bei folgenden qualitativen Aspekten durchgeführt:

- Beurteilung des Knochenechos bzw. der Muskelfaszie und damit die Messbarkeit der Muskeldicke

- Beurteilung der Echointensitäten und Einteilung des Knochenechos von M. quadriceps femoris mit der Heckmattskala (Heckmatt et al., 1982):
 - I: Normalbefund
 - II: Muskelecho deutlich erhöht, Knochenecho vorhanden
 - III: Muskelecho stark erhöht, Knochenecho vermindert
 - IV: Muskelecho sehr stark erhöht, kein Knochenecho

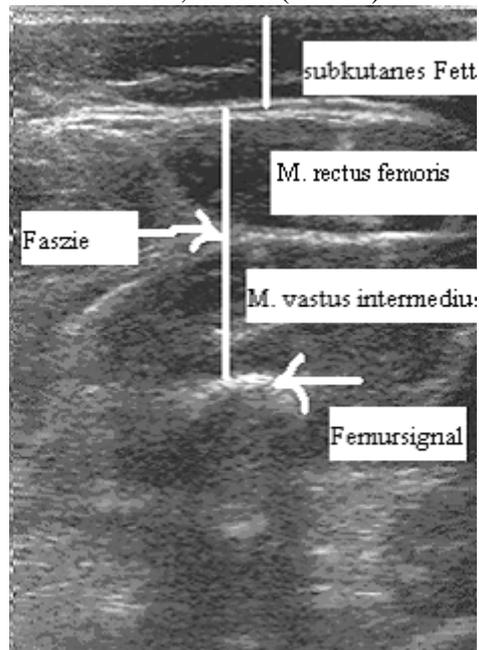
- Abgrenzbarkeit und Unterteilbarkeit von einzelnen Muskelanteilen durch Faszien oder Septen: bei M. quadriceps femoris in M. rectus femoris und M. vastus intermedius, bei M. triceps surae in M. gastrocnemius und M. soleus

- Beurteilung der Aponeurose im Tibialiskompartiment

- Beurteilung der Textur der Muskelstruktur: Wenn der Muskel durch Umbauvorgänge verändert ist, erscheint das Gewebe echoreicher. Wirken diese Veränderungen gleichmäßig über den Muskel verteilt und erscheinen die echoreichen Punkte feinkörnig, wird der Befund einem homogenen Muster zugeordnet. Wenn die Echointensitäten eher grob verteilt sind und fleckig erscheinen, wird das Muster als heterogen bezeichnet. Zusätzlich wird die Verteilung der Echointensitäten auf das Muskelgewebe beschrieben, da diese einerseits gleichmäßig oder herdförmig sein kann.

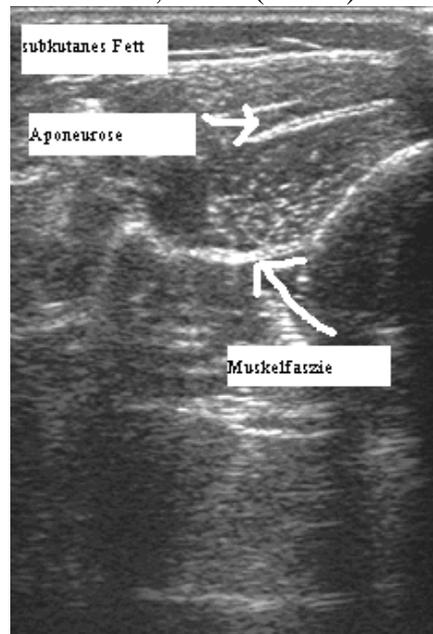
M. quadriceps femoris

ID 36; DMD (1J 1M)



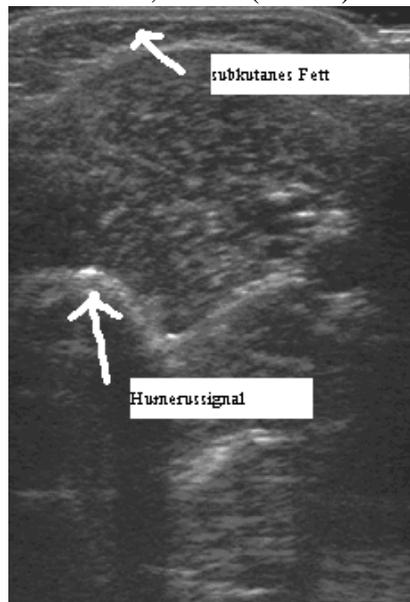
M. tibialis

ID 2; DMD (5J 2M)



M. biceps brachii

ID 29; DMD (6J 2M)



M. rectus abdominis

ID 5; DMD (7J 8M)



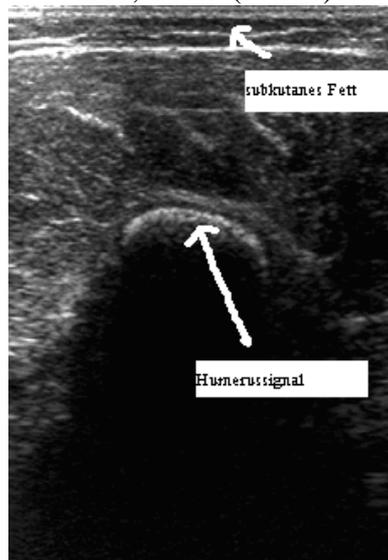
Paravertebrale Muskulatur

ID 2; DMD (5J 9M)



M. deltoideus

ID 3; DMD (8J 3M)



M. triceps brachii

ID 3; DMD (7J 4M)



3.6. Verwendete Bildsoftware

Für die Auswertung der Ultraschallmessung wurden die Bilder im JPEG-Format gespeichert. Die Analyse erfolgte mit dem Programm ImageJ (Version 1.36b, 2006, Herausgeber ist das National Institutes of Health, 9000 Rockville Pike, Bethesda, Maryland 20892, USA. Homepage: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>). Die implementierte Java-Version ist 1.5.0_06.

3.7. Statistiksoftware

Mit der SPSS Version 15.0 (für Windows, release 15.0.0, 6.9.2006, SPSS Inc., inzwischen zu IBM Corporation gehörend: IBM Corporation, Route 100, Somers, NY 10589, USA) wurden die Mittelwerte der Muskeldicken, subkutanen Fettdicken, Quotienten und Graustufenwerte berechnet. Die Unterschiede der Merkmale zwischen den Altersgruppen 1 und 2 bzw. die Unterschiede zwischen den Krankheitsgruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test untersucht. Um die altersabhängigen Veränderungen zu beurteilen, wurde ein Spearmans-rho-Test durchgeführt, um die Korrelationskoeffizienten zu bestimmen. Hierfür wurden die einzelnen Parameter mit dem Alter korreliert. Um die prozentualen Häufigkeiten der einzelnen Merkmale nach Altersgruppen und Krankheitsgruppen getrennt zu erhalten, wurde der crosstabs-Test angewendet. Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1. Sonographische Befunde bei DMD

4.1.1. Quantitative Befunde

4.1.1.1. Trophik

M. quadriceps femoris

Die mittlere Muskeldicke ist in Altersgruppe 1 (18,6 mm) signifikant größer als in Altersgruppe 2 (15,5 mm) ($p = 0,009$), auch wird der Muskelquerschnitt mit zunehmendem Alter dünner ($p < 0,001$; $R = -0,426$).

Der Mittelwert des subkutanen Fettgewebes ist in Altersgruppe 1 (3,9 mm) signifikant kleiner als in Altersgruppe 2 (5,6 mm) ($p = 0,004$), und der Fettquerschnitt wird mit zunehmendem Alter dicker ($p < 0,001$; $R = 0,385$).

Der mittlere Quotient aus Muskeldicke und subkutanem Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (5,5) signifikant größer als in Altersgruppe 2 (3,8) ($p = 0,005$), auch nehmen die Quotienten mit zunehmendem Alter ab ($p = 0,001$; $R = -0,418$).

M. tibialis anterior

Die mittlere Muskeldicke ist in Altersgruppe 1 (16,7 mm) signifikant kleiner als in Altersgruppe 2 (19,1 mm) ($p = 0,001$), außerdem wird der Muskel mit zunehmendem Alter dicker ($p = 0,004$; $R = 0,334$).

Das mittlere subkutane Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (2,2 mm) kleiner als in Altersgruppe 2 (2,6 mm), allerdings nicht signifikant. Es gibt keine Korrelation der Dicke des Fettgewebes mit dem Alter.

Der mittlere Quotient aus Muskeldicke und subkutanem Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (7,9) signifikant kleiner als in Altersgruppe 2 (10) ($p = 0,039$), aber die Quotienten korrelieren nicht mit dem Alter.

Die Querschnittsfläche des Kompartiments um M. tibialis anterior konnte in Altersgruppe 1 bei 11/18 Patienten bestimmt werden und in Altersgruppe 2 bei 13/69 Patienten. Der Mittelwert ist in Altersgruppe 1 (30035,2) signifikant kleiner als in Altersgruppe 2 (37849,7) ($p = 0,015$), und die Querschnittsfläche wird mit zunehmendem Alter größer ($p = 0,002$; $R = 0,591$).

M. biceps brachii

Die mittlere Muskeldicke ist in Altersgruppe 1 (13,3 mm) kleiner als in Altersgruppe 2 (14,2 mm), aber ohne signifikanten Unterschied, auch korreliert die Muskeldicke nicht mit dem Alter.

Das mittlere subkutane Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (1,5 mm) signifikant kleiner als in Altersgruppe 2 (2,8 mm) ($p = 0,018$), auch wird die subkutane Fettschicht mit zunehmendem Alter dicker ($p = 0,007$; $R = 0,309$).

Der mittlere Quotient ist in Altersgruppe 1 (9,2) größer als in Altersgruppe 2 (7,9), aber ohne signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen und die Quotienten korrelieren nicht mit dem Alter.

M. rectus abdominis

Die mittlere Muskeldicke ist in Altersgruppe 1 (6,3 mm) signifikant kleiner als in Altersgruppe 2 (8,3 mm) ($p = 0,033$), auch wird der Muskel mit zunehmendem Alter größer ($p = 0,013$; $R = 0,4$).

Das mittlere subkutane Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (1,6 mm) signifikant kleiner als in Altersgruppe 2 (5 mm) ($p = 0,013$), aber die Dicke korreliert nicht mit dem Alter.

Der mittlere Quotient ist in Altersgruppe 1 (5,1) größer als in Altersgruppe 2 (3,1), aber ohne signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen, und ohne Korrelation der Quotienten mit dem Alter.

Paravertebrale Muskulatur

Die mittlere Muskeldicke ist in Altersgruppe 1 (16,5 mm) kleiner als in Altersgruppe 2 (17,1 mm), allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen, und die Muskeldicke korreliert nicht mit dem Alter.

Das mittlere subkutane Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (1 mm) signifikant kleiner als in Altersgruppe 2 (1,7 mm) ($p = 0,003$), und das subkutane Fett wird mit zunehmendem Alter mehr ($p = 0,042$; $R = 0,315$).

Die Quotienten sind in Altersgruppe 1 (16,5) größer als in Altersgruppe 2 (14,2), es gibt aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen, und die Quotienten korrelieren nicht mit dem Alter.

M. deltoideus

In Altersgruppe 1 gibt es nur einen Patienten, bei dem die Muskeldicke 13,6 mm beträgt, der Mittelwert aus Altersgruppe 2 beträgt 11,7 mm, das subkutane Fettgewebe 1,7 mm bzw. 3,3 mm und die Quotienten 8,1 bzw. 6,4.

Der Muskel atrophiert mit zunehmendem Alter ($p = 0,013$; $R = -0,571$).

Für die Veränderungen der Muskeldicke, des subkutanen Fettgewebes und der sich daraus errechneten Quotienten gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen, und das subkutane Fett und die Quotienten korrelieren nicht mit dem Alter.

M. triceps brachii

Die Muskeldicke ist in Altersgruppe 1 (9,8 mm) kleiner als in Altersgruppe 2 (10,8 mm), das subkutane Fett geringer (3,4 mm vs. 5,6 mm) und die Quotienten größer (3 vs. 2,6).

Bezüglich der Muskeldicke, des subkutanen Fettgewebes und den daraus folgenden Quotienten konnten kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen und keine Korrelation mit dem Alter festgestellt werden.

4.1.1.2. Graustufenwertanalyse

M. quadriceps femoris

Die Graustufenwerte sind in Altersgruppe 1 bei M. vastus intermedius signifikant echoärmer als in Altersgruppe 2 (76,6 vs. 95,9) ($p = 0,028$), und die Echointensitäten werden mit dem Alter stärker ($p < 0,001$; $R = 0,405$). M. rectus femoris ist echoärmer in Altersgruppe 1 (99,9) als in Altersgruppe 2 (110,9), allerdings ohne signifikanten Unterschied und ohne Korrelation mit dem Alter. Die Mittelwerte von M. rectus femoris liegen über denen von M. vastus intermedius.

M. tibialis anterior

Der mittlere Graustufenwert ist in Altersgruppe 1 (77) geringer als in Altersgruppe 2 (86,6), jedoch nicht signifikant, aber die Echointensitäten werden im Altersverlauf stärker ($p = 0,014$; $R = 0,262$).

M. triceps surae

In Altersgruppe 1 ist der Mittelwert der Graustufenwerte bei M. gastrocnemius höher (106,6 vs. 98,9), bei M. soleus (68,6 vs. 77,8) dagegen niedriger als in Altersgruppe 2, allerdings

ohne signifikanten Unterschied. Die Veränderungen korrelieren nicht mit dem Alter. Die Graustufenwerte des M. gastrocnemius sind echoreicher als die des M. soleus.

M. biceps brachii

In Altersgruppe 1 (91,1) ist der mittlere Graustufenwert geringer als in Altersgruppe 2 (98,5), dabei gibt es keinen signifikanten Unterschied, aber die Echointensitäten nehmen mit zunehmendem Alter an Stärke zu ($p = 0,024$; $R = 0,259$).

M. rectus abdominis

Der Mittelwert der Echointensitäten ist in Altersgruppe 1 (113,8) höher als in Altersgruppe 2 (90), allerdings ohne signifikanten Unterschied, und die Graustufenwerte korrelieren nicht mit dem Alter.

Paravertebrale Muskulatur

Der Mittelwert der Graustufenwerte ist in Altersgruppe 1 (108,4) höher als in Altersgruppe 2 (91,3), allerdings ohne signifikanten Unterschied, außerdem korrelieren die Echointensitäten nicht mit dem Alter.

M. deltoideus

Der Graustufenwert bei dem einzigen Patienten in Altersgruppe 1 beträgt 132,1, der Mittelwert in Altersgruppe 2 86,1. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen, und die Grauwerte korrelieren nicht mit dem Alter.

M. triceps brachii

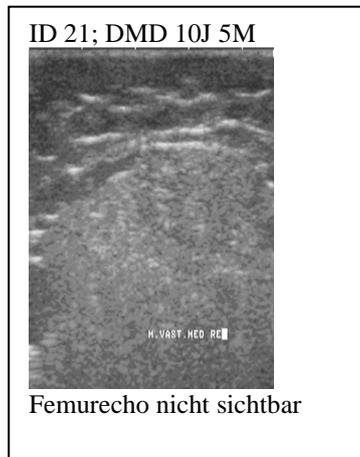
In Altersgruppe 1 ist der mittlere Graustufenwert 96,2 und in Altersgruppe 2 ist er 91,9. Es gibt weder einen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen noch eine Korrelation mit dem Alter.

4.1.2. Qualitative Beurteilung

4.1.2.1. Beurteilung des Knochenechos bzw. Messbarkeit der Muskeldicke

M. quadriceps femoris

Bei allen (19/19) Patienten aus Altersgruppe 1, bei 69,2 % (45/65) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 76,2 % (64/84) aller DMD-Patienten war die Muskeldicke bei sichtbarem Femursignal bestimmbar.



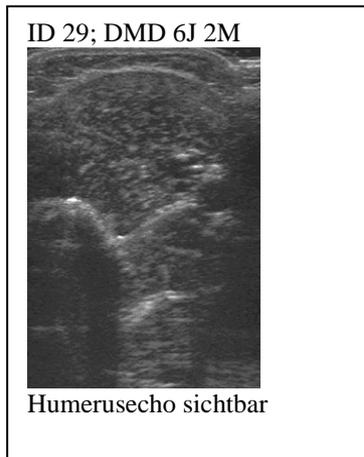
M. tibialis anterior

Bei allen (18/18) Patienten aus Altersgruppe 1, bei 78,3 % (54/69) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 82,8 % (72/87) aller DMD-Patienten war die Muskeldicke messbar.



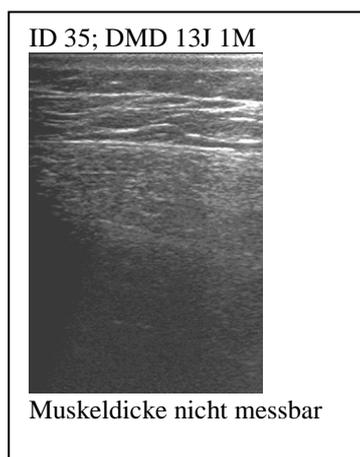
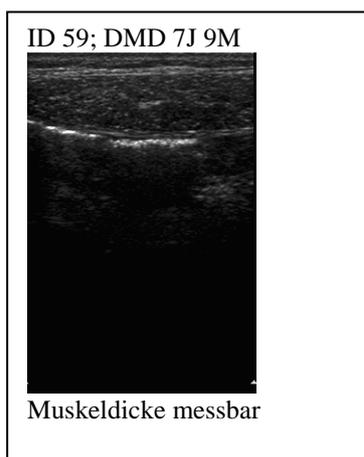
M. biceps brachii

Bei 92,3 % (12/13) der Patienten aus Altersgruppe 1, bei 77,8 % (49/63) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 80,3 % (61/76) aller DMD-Patienten konnte die Muskeldicke bei sichtbarem Humerussignal gemessen werden.



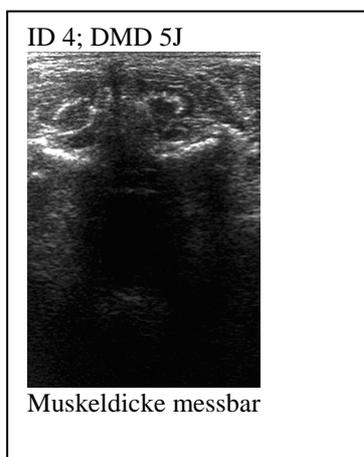
M. rectus abdominis

Bei allen (6/6) Patienten aus Altersgruppe 1, bei 94,1 % (32/34) aus Altersgruppe 2 und bei insgesamt 95 % (38/40) aller DMD-Patienten war die Muskeldicke bestimmbar.

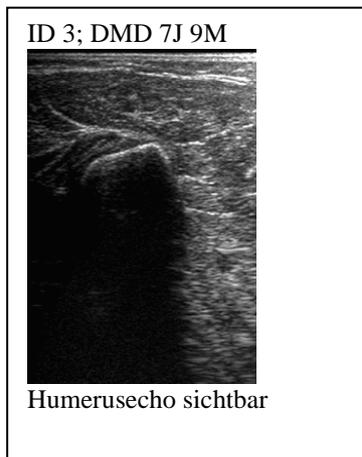


Paravertebrale Muskulatur

Bei 50 % (4/8) der Patienten aus Altersgruppe 1, bei 50 % (17/34) aus Altersgruppe 2 und bei insgesamt 50 % (21/42) aller DMD-Patienten ließ sich die Muskeldicke bestimmen.

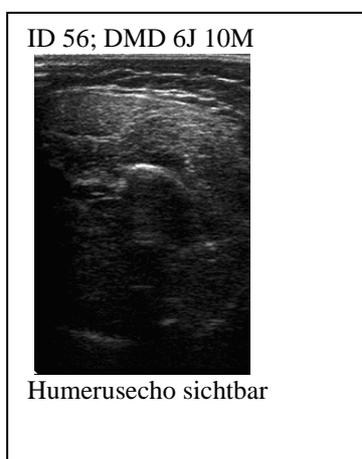


Bei dem einzigen Patienten aus Altersgruppe 1, bei 81 % (17/21) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 81,8 % (18/22) aller DMD-Patienten konnte die Muskeldicke bei erkennbarem Humerussignal bestimmt werden.



M. triceps brachii

Bei allen (4/4) Patienten aus Altersgruppe 1, bei 89,3 % (25/28) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 90,6 % (29/32) aller DMD-Patienten konnte die Muskeldicke bei erhaltenem Humerussignal bestimmt werden.



4.1.2.2. Einstufung in die Heckmattskala

Die Heckmattstufen wurden bei 145 Ultraschallbildern von DMD-Patienten beurteilt. Bei allen 47 Messungen aus Altersgruppe 1 fanden sich Heckmattstufen I bis III: bei 29,8 % (14/47) Stufe I, bei 44,7 % (21/47) Stufe II und bei 25,5 % (12/47) Stufe III.

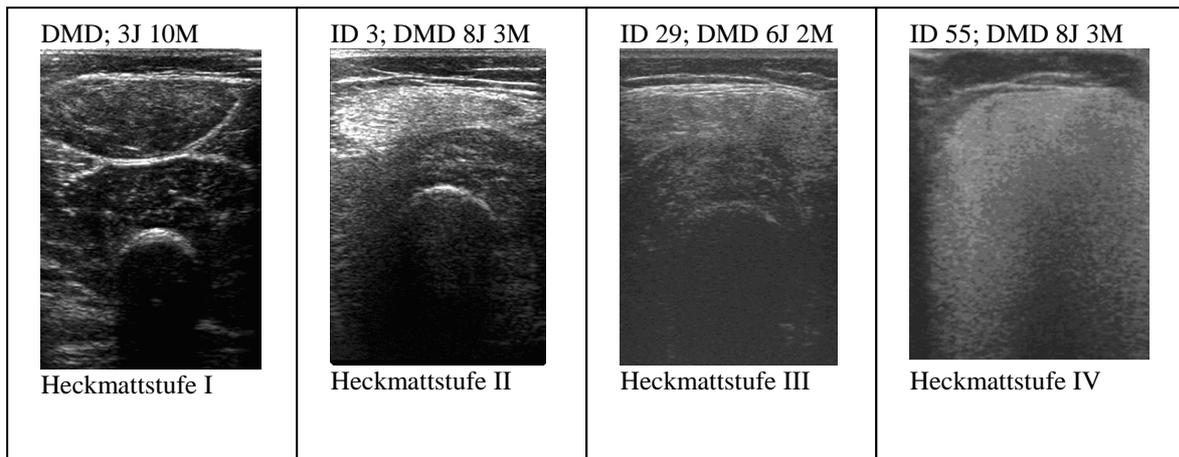
In Altersgruppe 2 hatten von den 98 Messungen 1 % (1/98) Heckmattstufe I, 25,5 % (25/98) Stufe II, 32,7 % (32/98) Stufe III und 40,8 % (40/98) Stufe IV.

Insgesamt gab es bei den 145 Ultraschallbildern von DMD-Patienten 10,3 % (15/145) Heckmattstufe I, 31,7 % (46/145) Stufe II, 30,3 % (44/145) Stufe III und 27,6 % (40/145) Heckmattstufe IV.

Bis 3 Jahre überwiegt Stufe I, von 4 bis 8 Jahren Stufe II, ab 9 Jahren Stufe IV. Stufe III kommt ab 2 Jahren vor, Stufe IV ab 7 Jahren. Ab 8 Jahren gibt es keine Stufe I mehr, ab 11 Jahren keine Stufe II. Stufe III kommt bis 17 Jahre vor.

HECKMATT STUFEN

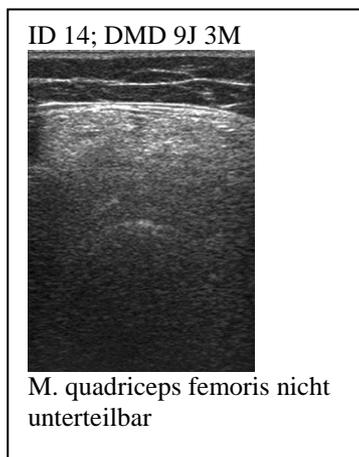
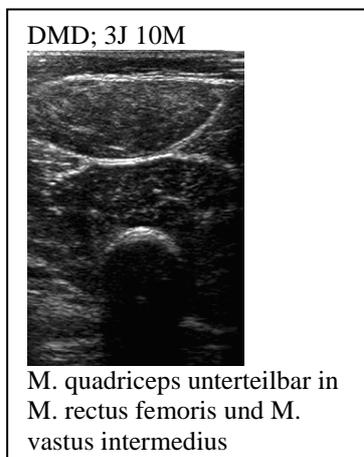
Alter in Jahren	I	II	III	IV	
1	2	1			
2	1		2		
3	3	1	2		
4	1	8			
5	2	4	3		
6	5	7	5		
7	1	11	6	1	
8		11	7	5	
9		2	7	11	
10		1	7	10	
11				4	
12			1	5	
13			1	1	
14			1		
15				1	
16				1	
17			2		
19				1	
Altersgruppe	I	II	III	IV	Insgesamt
Altersgruppe 1	14	21	12	0	47
Prozentual	29,8	44,7	25,5	0,0	100,0
Altersgruppe 2	1	25	32	40	98
Prozentual	1,0	25,5	32,7	40,8	100,0
Altersgruppe 2	15	46	44	40	145
Prozentual 1 + 2	10,3	31,7	30,3	27,6	100,0



4.1.2.3. Abgrenzbarkeit einzelner Muskelanteile

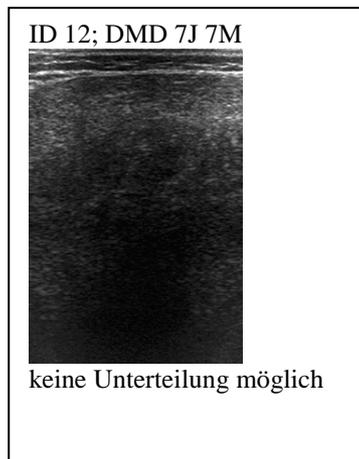
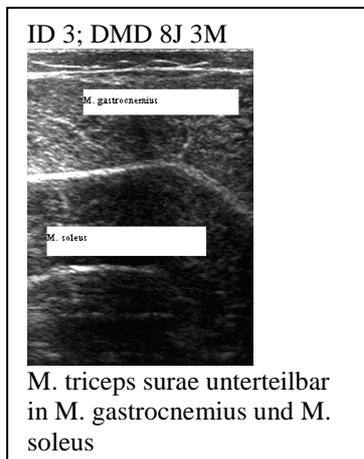
M. quadriceps femoris

Bei 94,7 % (18/19) der Patienten aus Altersgruppe 1, bei 44,6 % (29/65) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 56 % (47/84) aller DMD-Patienten konnte M. quadriceps femoris bei erkennbarer Muskelfaszie in die Anteile M. rectus femoris und den darunter liegenden M. vastus intermedius unterteilt werden.



M. triceps surae

Bei 83,3 % (10/12) der Patienten aus Altersgruppe 1, 67,4 % (29/43) der Patienten aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 70,9 % (39/55) aller DMD-Patienten war der Muskel in die beiden Anteile M. gastrocnemius und M. soleus unterteilbar.



4.1.2.4. Beurteilung der Aponeurose

Die Aponeurose des Kompartiments von M. tibialis anterior ist bei allen (18/18) Patienten der Altersgruppe 1, bei 75,4 % (52/69) der Patienten aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 80,5 % (70/87) aller DMD-Patienten erkennbar.



4.1.2.5. Textur der Muskelstruktur

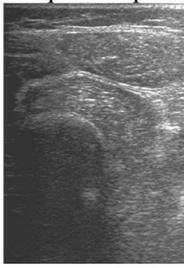
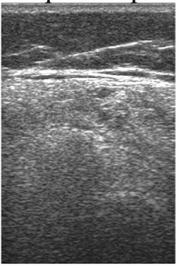
In frühen Stadien erscheint das Muskelgewebe echoarm mit einzelnen echoreichen grob-retikulären Strukturen, welche Faszien, Sehnen und Bindegewebe darstellen.

Im Krankheitsverlauf werden die Muskeln durch die degenerativen Umbauprozesse zunehmend echoreicher.

Bei den DMD-Patienten werden die Graustufenwerte immer echoreicher. Optisch finden sich feinkörnige echoreiche Punkte, die sich zunehmend dichter auf das Gewebe verteilen und zu einer homogen echoreichen Fläche führen. Dadurch wird der Schall im darunterliegenden Gewebe abgeschwächt und Faszien und Knochen echo erscheinen damit undeutlich bis unerkennbar.

In einigen Fällen konnte bei M. quadriceps femoris im M. vastus intermedius ein heterogener Aspekt festgestellt werden, der sich aus einigen echoarmen Stellen in einem allgemein echoreichen Bereich ergab.

Bei M. tibialis anterior verteilten sich die homogen feinkörnigen Echointensitäten als einzelne herdförmige Nester wie Cluster im Muskelkompartiment.

<p>ID 6; DMD 3J 4M M. quadriceps femoris</p>  <p>homogen feinkörniges Muster der Graustufenwerte</p>	<p>ID 29; DMD 6J 9M M. quadriceps femoris</p>  <p>Zunehmend echoreiches Muskelparenchym mit zunehmendem Alter</p>	<p>ID 32; DMD 9J 1M M. quadriceps femoris</p>  <p>echoarme Bereiche in echoreichem Muskelgewebe</p>	<p>ID 20; DMD 8J 1M M. quadriceps femoris</p>  <p>heterogenes Muster durch echoarme Areale in echoreichem Muskelgewebe</p>
---	--	---	---

<p>ID 2; DMD 5J 9M M. tibialis anterior</p>  <p>Cluster aus echoreichen Graustufenwerten</p>	<p>ID 29; DMD 6J 8M M. tibialis anterior</p>  <p>Cluster aus echoreichen Graustufenwerten</p>
---	---

4.1.3. Verlaufsuntersuchung bei DMD

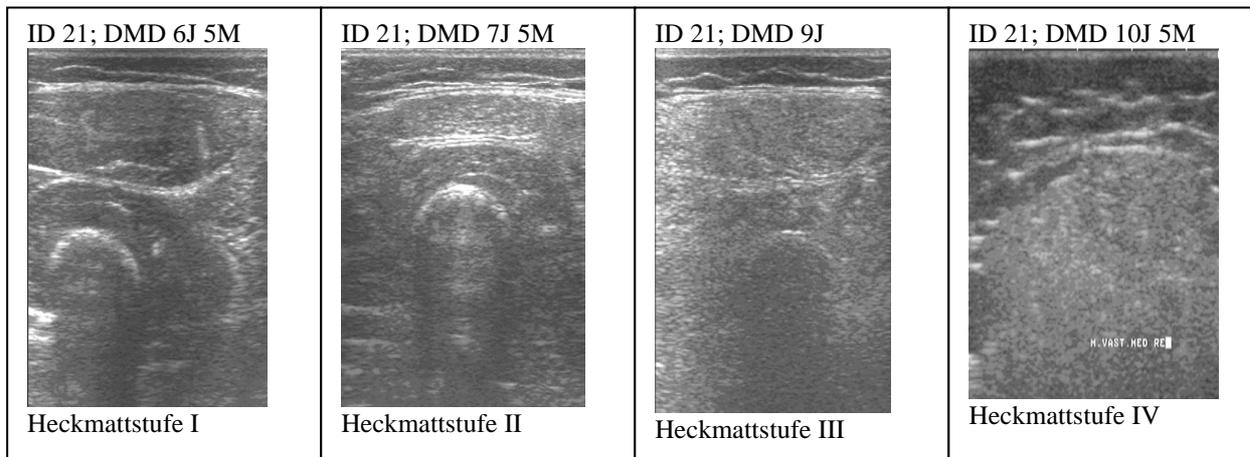
Die Ultraschallbilder von 20 DMD-Patienten wurden im Krankheitsverlauf durch mehrere Untersuchungen (mindestens 3x) in einem Zeitraum von 14.4.2004 bis 25.2.2009 evaluiert. Dabei wurde die Entwicklung von Muskeldicke, subkutaner Fettschicht, Quotienten aus Muskeldicke und subkutaner Fettdicke, Graustufenwerten und Heckmattstufen beurteilt. Die Ultraschallbilder der einzelnen Patienten zeigten einen sehr individuellen Verlauf aus Abnahme oder Zunahme der Parameter oder keiner Veränderung zwischen den einzelnen

Untersuchungen, so dass keine eindeutige Tendenz erkennbar ist. In den Verlaufskontrollen zeigten sich bei den gleichen Patienten das eine Mal eine Zunahme, das nächste Mal eine Abnahme und dann wieder eine Zunahme der Werte (oder umgekehrt), oft mit Schwankungen um ähnliche Werte.

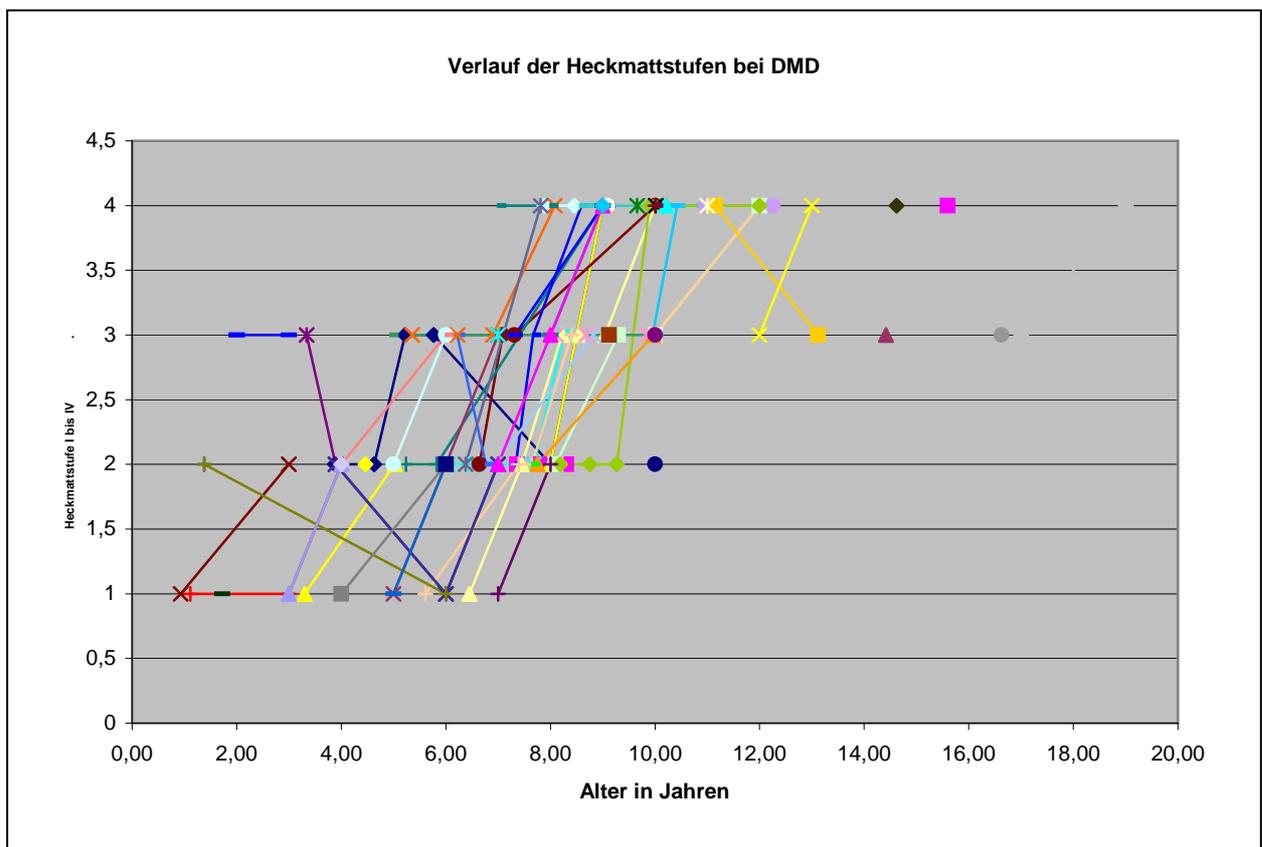
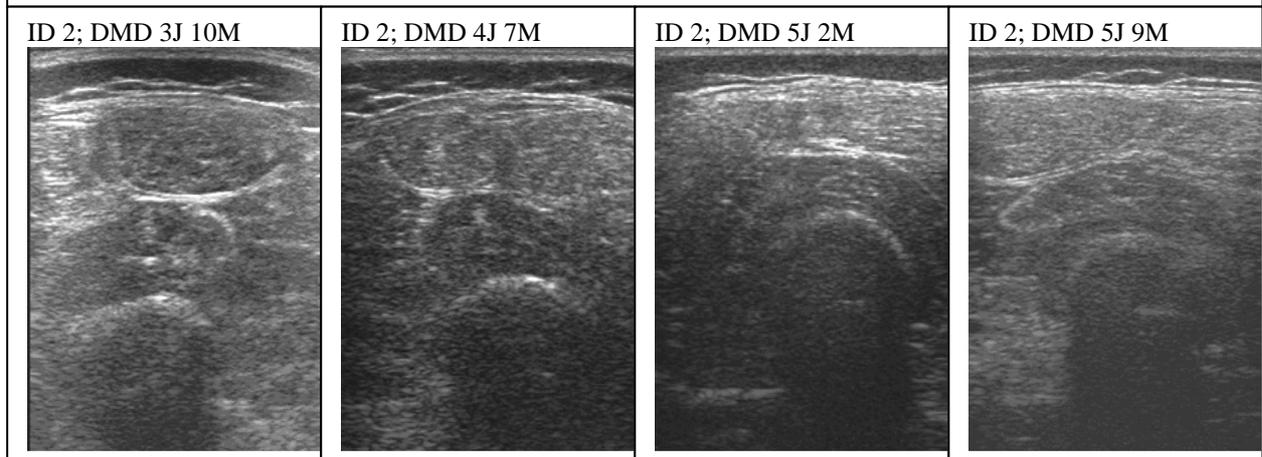
4.1.3.1. *M. quadriceps femoris*

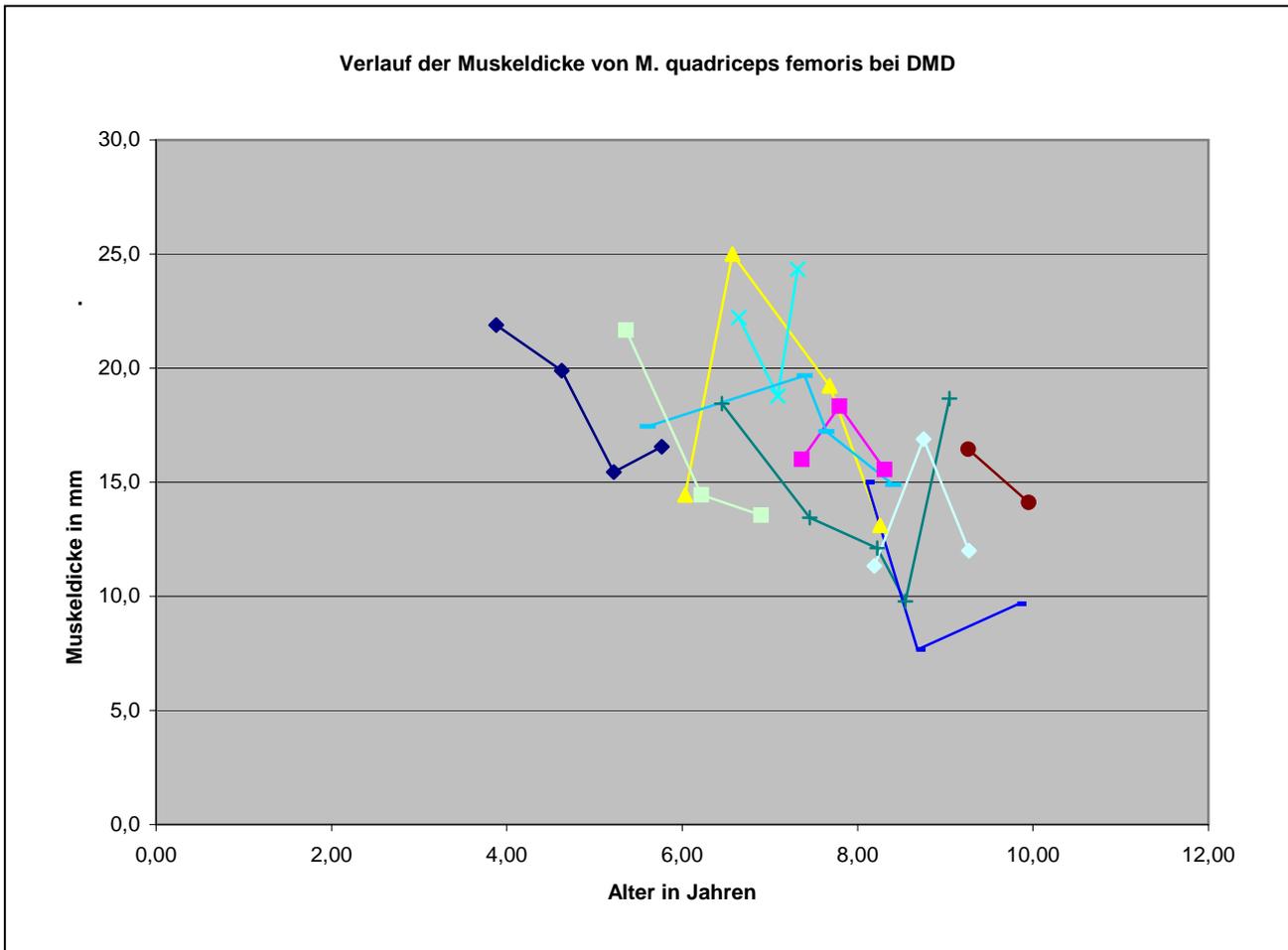
Bei 4 Patienten ist im Krankheitsverlauf eine Zunahme, bei 7 Patienten eine Abnahme der Muskeldicke zu erkennen. Das subkutane Fett erfährt eine Zunahme in 9 Fällen, einmal ist es unverändert und einmal nimmt es ab. Die Quotienten nehmen bei 4 Patienten zu, bei 7 Patienten nehmen sie ab. Heckmattstufen nehmen bei 15 Patienten zu, bei 4 bleiben sie gleich, bei 1 nehmen sie ab. Bei 7 Patienten wird der Muskel im Ultraschallbild echoreicher, bei 4 wird er echoärmer.

M. quadriceps femoris: Zunahme der Heckmattstufen und Graustufenwerte, wechselnde Atrophie und Hypertrophie des Muskels und Vermehrung des subkutanen Fettgewebes im Krankheitsverlauf bei DMD



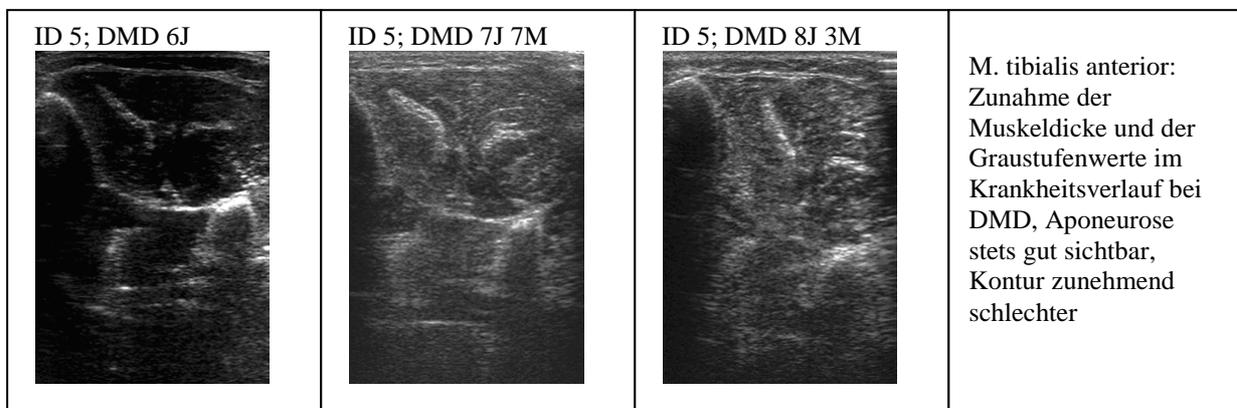
M. quadriceps femoris: Atrophie des Muskels, Zunahme der Echogenitäten und der Heckmattstufen im Altersverlauf bei DMD

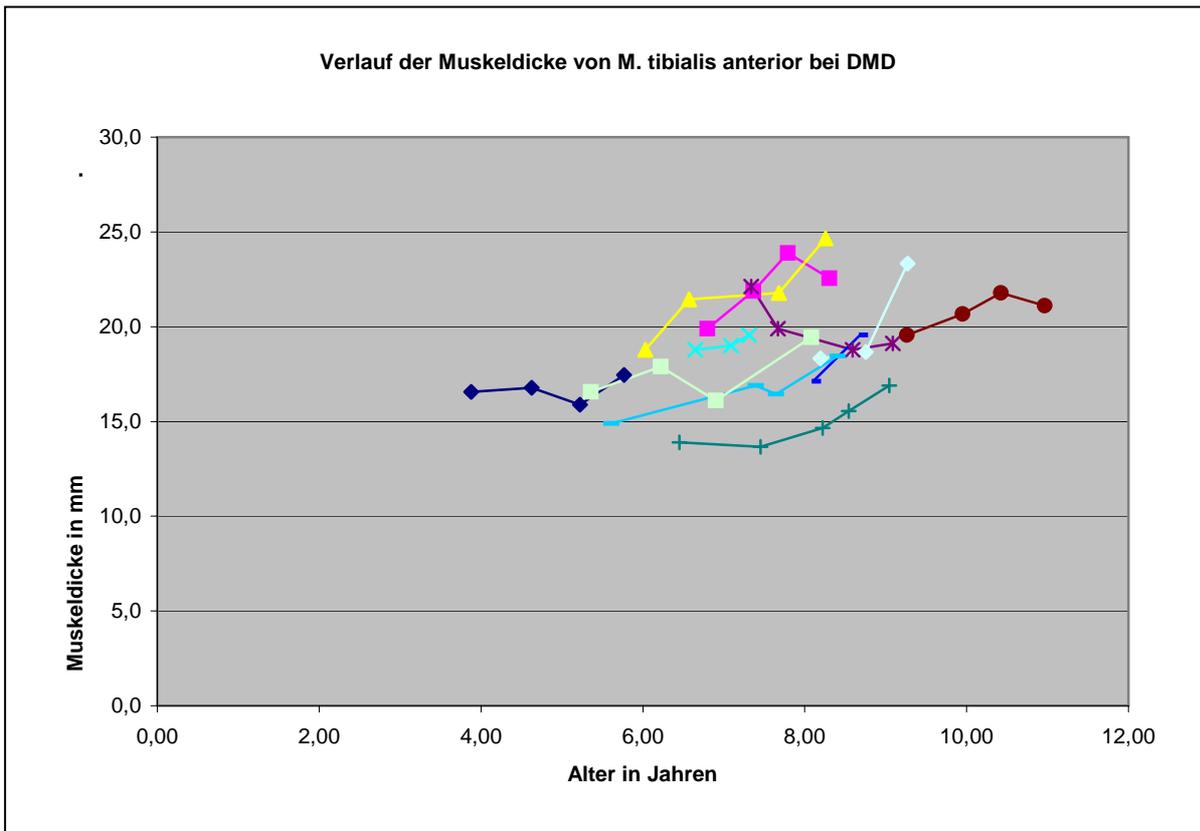




4.1.3.2. M. tibialis anterior

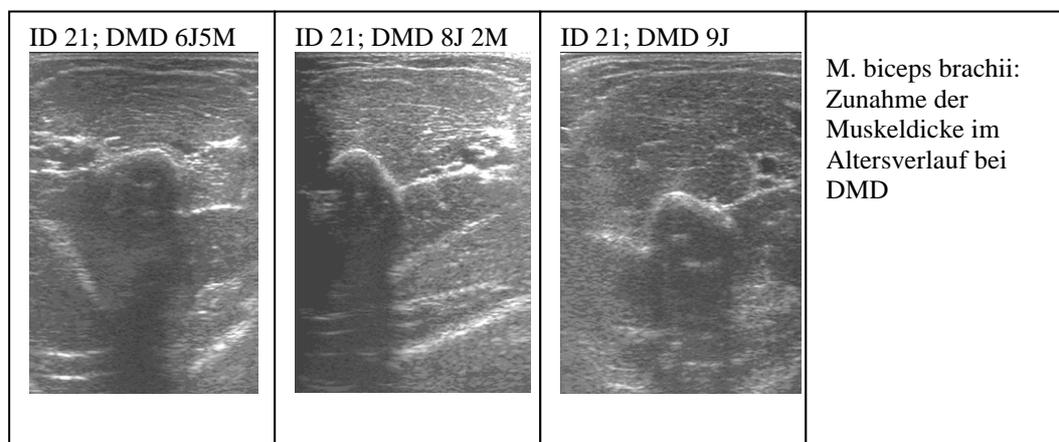
Die Muskeldicke nimmt bei 10 Patienten zu, bei 1 ab. Das subkutane Fett vermehrt sich bei 9 Patienten und reduziert sich bei 2. Die Quotienten nehmen 7-mal ab und 4-mal zu. Bei 5 Patienten wird der Muskel echoreicher, bei 6 Patienten wird er echoärmer.

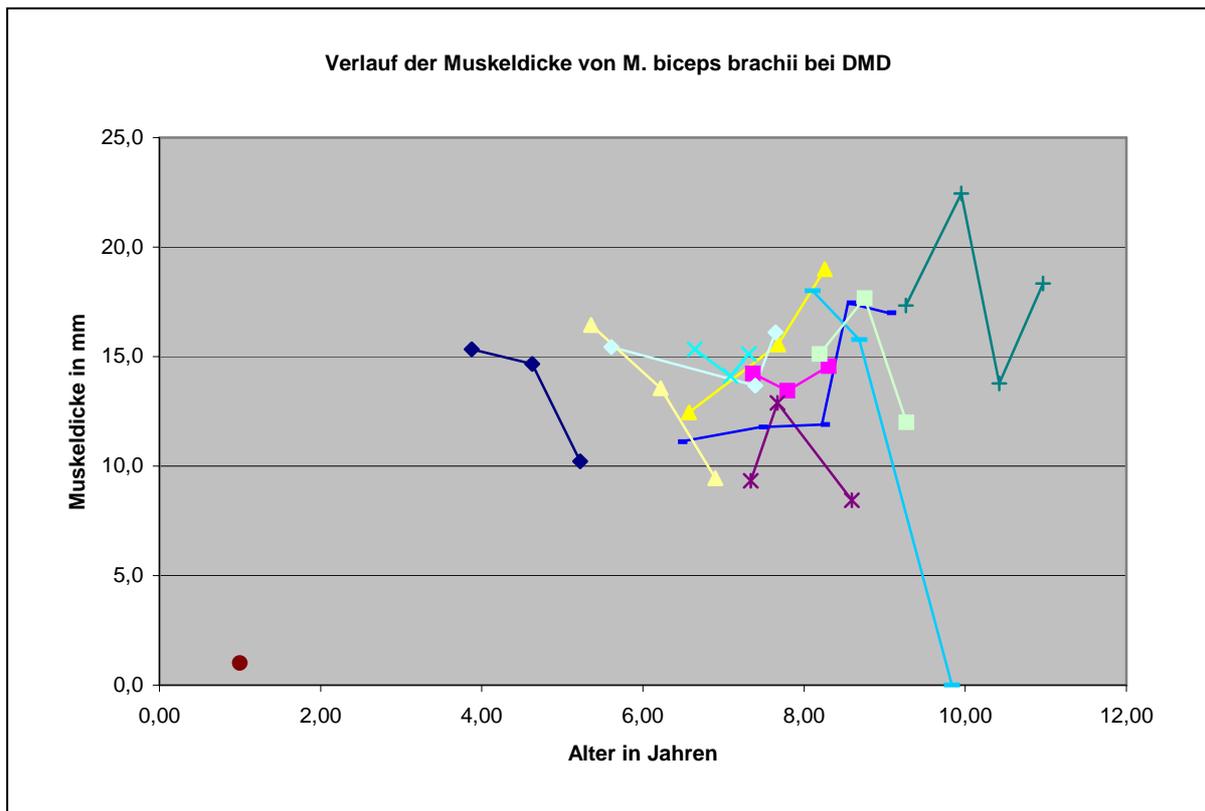
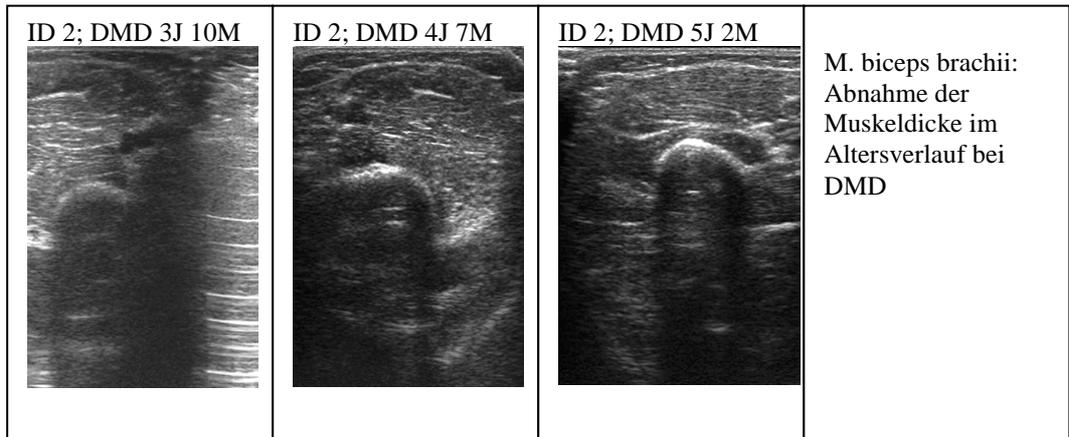




4.1.3.3. M. biceps brachii

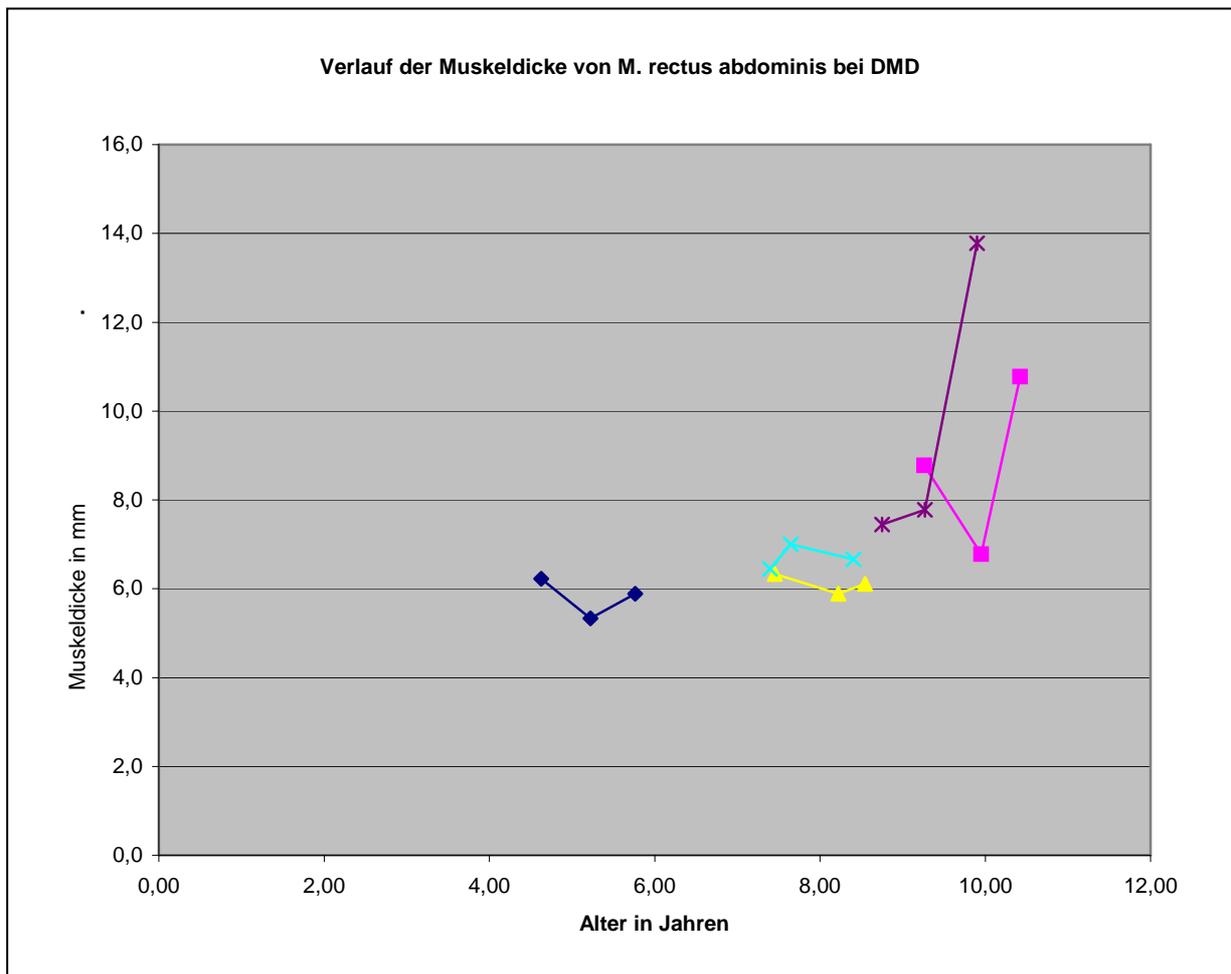
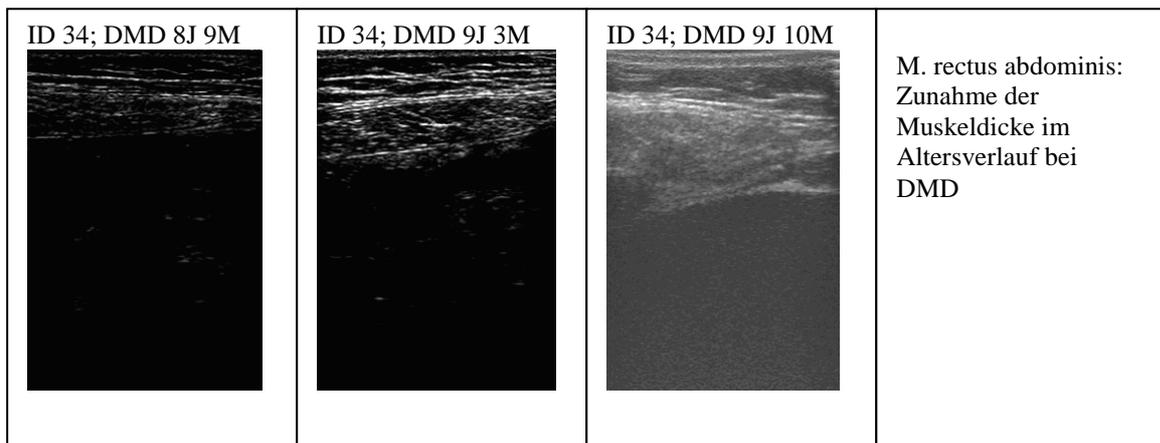
Bei 5 Patienten wird der Muskel dicker, bei 6 dagegen dünner. Das subkutane Fettgewebe nimmt bei 10 zu, bei 1 ab. Die Quotienten nehmen bei 8 Patienten ab, bei 3 nehmen sie zu. Bei 7 Patienten wird der Muskel echoreicher, bei 4 Patienten wird er echoärmer.





4.1.3.4. *M. rectus abdominis*

Die Muskeldicke nimmt 2-mal ab und 3-mal zu. Das subkutane Fettgewebe nimmt 3-mal ab und 2-mal zu. Die Quotienten nehmen viermal zu und 1-mal ab. Bei einem Patienten wird der Muskel echoreicher, bei den anderen 4 echoärmer.



4.2. Sonographische Befunde bei SMA

4.2.1. Quantitative Befunde

4.2.1.1. Trophik

Für alle Muskeln gibt es für die Parameter Muskeldicke, Dicke des subkutanen Fettgewebes und Quotient aus Muskeldicke und subkutanem Fettgewebe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Altersgruppen.

M. quadriceps femoris

Die mittlere Muskeldicke ist in Altersgruppe 1 (10,3 mm) größer als in Altersgruppe 2 (10,1 mm).

Das mittlere subkutane Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (8,6 mm) geringer als in Altersgruppe 2 (12,7 mm).

Der mittlere Quotient aus Muskeldicke und subkutanem Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (1,4) größer als in Altersgruppe 2 (1).

Muskeldicke, subkutanes Fettgewebe und dazugehörige Quotienten korrelieren nicht mit dem Alter.

M. tibialis anterior

Die mittlere Muskeldicke ist in Altersgruppe 1 (11,3 mm) dünner als in Altersgruppe 2 (17,3 mm) und die Muskeldicke korreliert nicht mit dem Alter.

Das mittlere subkutane Fett ist in Altersgruppe 1 (4,1 mm) geringer als in Altersgruppe 2 (5 mm), dabei vermehrt sich die subkutane Fettmenge mit dem Alter ($p = 0,034$; $R = 0,454$).

Der mittlere Quotient aus Muskeldicke und subkutanem Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (3,1) geringer als in Altersgruppe 2 (4,1), und die Werte korrelieren nicht mit dem Alter.

Die mittlere Querschnittsfläche wird mit zunehmendem Alter größer ($R = 1$).

Aufgrund der geringen Fallzahl ($N < 4$) lassen sich keine signifikanten Aussagen zu Unterschieden der Querschnittsfläche zwischen den Altersgruppen machen.

M. biceps brachii

Die mittlere Muskeldicke ist in Altersgruppe 1 (9,8 mm) geringer als in Altersgruppe 2 (13,9 mm), und der Muskel wird mit zunehmendem Alter größer ($p = 0,042$; $R = 0,57$).

Das mittlere subkutane Fettgewebe ist in Altersgruppe 1 (2,2 mm) weniger als in Altersgruppe 2 (3,1 mm), es gibt keine Korrelation mit dem Alter.

Der mittlere Quotient in Altersgruppe 1 (5) ist kleiner als in Altersgruppe 2 (5,5), es gibt keine Korrelation mit dem Alter.

Für M. rectus abdominis, paravertebrale Muskulatur, M. deltoideus und M. triceps brachii lassen sich aufgrund der geringen Fallzahl ($N < 4$) der SMA-Patienten keine Angaben zu aussagekräftigen Mittelwerten, signifikanten Unterschieden zwischen den Altersgruppen oder Korrelationen mit dem Alter machen.

4.2.1.2. Graustufenwertanalyse

Für keinen der Muskeln ergab sich im Mann-Whitney-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen.

M. quadriceps femoris

Der mittlere Graustufenwert von M. rectus femoris ist in Altersgruppe 1 (102,2) geringer als in Altersgruppe 2 (127,2).

Der mittlere Graustufenwert von M. vastus intermedius ist in Altersgruppe 1 (100,5) geringer als in Altersgruppe 2 (130,5), und die Echointensitäten werden mit zunehmendem Alter stärker ($p = 0,046$; $R = 0,44$).

M. tibialis anterior

Der mittlere Graustufenwert ist in Altersgruppe 1 (87,5) geringer als in Altersgruppe 2 (105,5), und die Echointensitäten korrelieren nicht mit dem Alter.

M. biceps brachii

Der Mittelwert der Graustufen ist in Altersgruppe 1 (86,6) geringer als in Altersgruppe 2 (96,3), dabei gibt es keine Korrelation mit dem Alter.

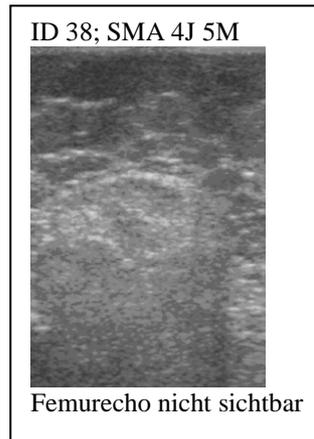
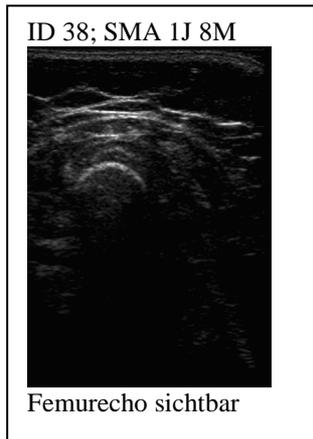
Für M. triceps surae, M. rectus abdominis, paravertebrale Muskulatur, M. deltoideus und M. triceps brachii ist aufgrund der geringen Fallzahl ($N < 4$) keine Aussage zu aussagekräftigen Mittelwerten, signifikanten Unterschieden zwischen den Altersgruppen oder Korrelationen mit dem Alter möglich.

4.2.2. Qualitative Beurteilung

4.2.2.1. Beurteilung des Knochenechos bzw. Messbarkeit der Muskeldicke

M. quadriceps femoris

Bei 86,7 % (13/15) der Patienten aus Altersgruppe 1, bei allen (7/7) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 90,9 % (20/22) aller SMA-Patienten war die Muskeldicke messbar.



M. tibialis anterior

Bei 66,7 % (10/15) der Patienten aus Altersgruppe 1, bei 71,4 % (5/7) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 68,2 % (15/22) aller SMA-Patienten war die Muskeldicke messbar.



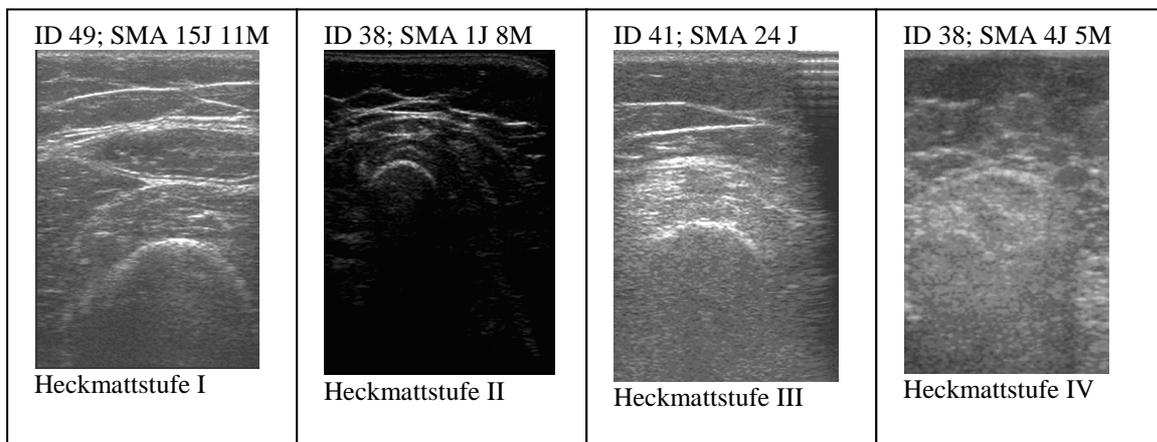
M. biceps brachii

Bei 88,9 % (8/9) der Patienten aus Altersgruppe 1, bei 83,3 % (5/6) Patienten aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 86,7 % (13/15) aller SMA-Patienten konnte die Muskeldicke gemessen werden.



4.2.2.2. Einstufung in die Heckmattskala

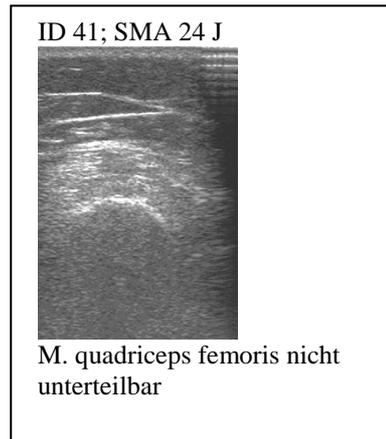
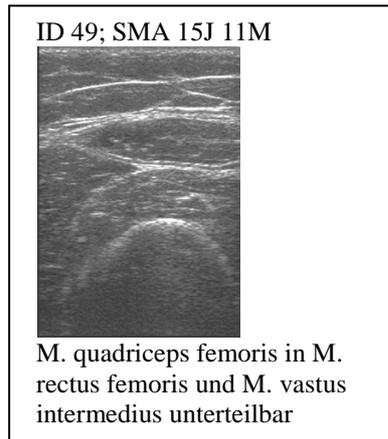
Bei Anwendung der Heckmattskala kam in Altersgruppe 1 Stufe I nie vor, Stufe II bei 60 % (9/15), Stufe III bei 26,7 % (4/15), und Stufe IV bei 13,3 % (2/15). In Altersgruppe 2 gab es Stufe I bei 14,3 % (1/7), Stufe II bei 28,6 % (2/7), Stufe III bei 57,1 % (4/7), jedoch keine Stufe IV. Insgesamt gab es Stufe I zu 4,5 % (1/22), Stufe II zu 50 % (11/22), Stufe III zu 36,4 % (8/22) und Stufe IV zu 9,1 % (2/22).



4.2.2.3. Abgrenzbarkeit einzelner Muskelanteile

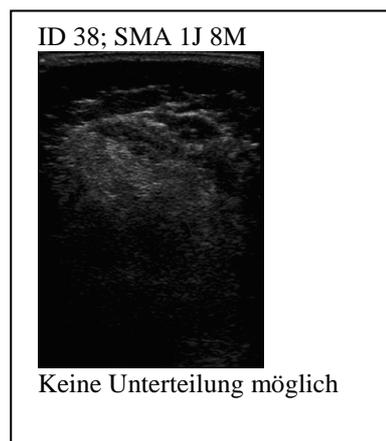
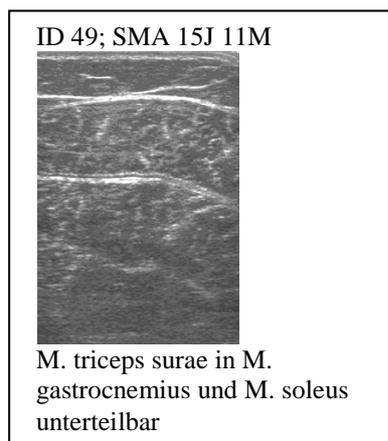
M. quadriceps femoris

Bei 40 % (6/15) der Patienten aus Altersgruppe 1, bei 14,3 % (1/7) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 31,8 % (7/22) aller SMA-Patienten konnte M. quadriceps femoris in die Anteile M. rectus femoris und den darunter liegenden M. vastus intermedius unterteilt werden.



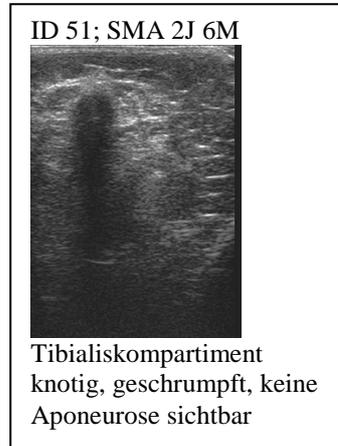
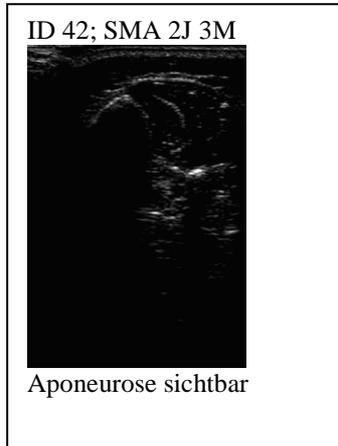
M. triceps surae

Bei beiden Patienten aus Altersgruppe 1 konnte M. triceps surae nicht in die Anteile M. gastrocnemius und M. soleus unterschieden werden, in Altersgruppe 2 dagegen war dies bei beiden Patienten möglich.



4.2.2.4. Beurteilung der Aponeurose

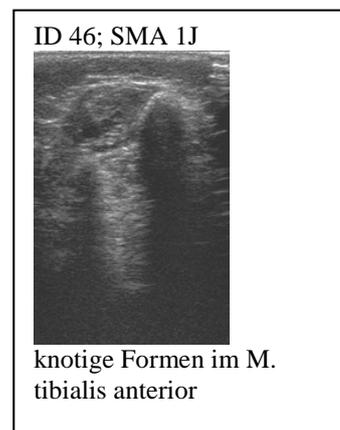
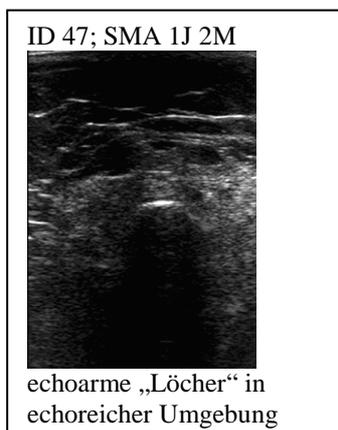
Bei 20 % (3/15) aus Altersgruppe 1, bei 42,9 % (3/7) aus Altersgruppe 2 und insgesamt bei 27,3 % (6/22) aller SMA-Patienten konnte die Aponeurose im Tibialiskompartment erkannt werden.



4.2.2.5. Textur der Muskelstruktur

Die Muskeln der SMA-Patienten zeigen eine heterogene Verteilung der Graustufenwerte, weil zwischen den grob-flockig bis breit-gestreiften echoreichen Flecken, welche diffus verteilt sind, sich auch einzelne echoärmere rund-ovale Aussparungen befinden, die wie mottenfraß-ähnliche oder ausgestanzte Löcher wirken. Diese Aussparungen sind vor allem im M. rectus femoris zu sehen. Bei einigen Patienten zeigte sich im Verlauf aber auch ein homogenes Muster der echoreichen Graustufenwerte, besonders in späten Stadien.

Auffällig sind auch die Veränderungen bei M. tibialis anterior. In diesem zusammengeschrumpften Muskelkompartiment befinden sich knotige Formen, die ein diffuses Echomuster ergeben und die Struktur derart verändern, dass die Aponeurose nicht mehr zu erkennen ist. Auch die Kontur ist sehr verwaschen, so dass das gesamte Muskelkompartiment schlecht zu differenzieren ist.



4.3. Sonographischer Vergleich von DMD und SMA

In folgendem Kapitel werden die sonographischen Befunde von DMD und SMA verglichen. Als Kriterien wurden die quantitativen Parameter der Trophik (Muskeldicke, subkutanes Fettgewebe, Quotienten) und die mit der Graustufenwertanalyse ermittelten Echointensitäten gewählt. An qualitativen visuellen Aspekten wurde die Erkennbarkeit des Knochenechos und damit die Messbarkeit der Muskeldicke beurteilt, das Ultraschallbild mit der Heckmattskala eingestuft, die Abgrenzbarkeit einzelner Muskelanteile beurteilt und untersucht, ob die Aponeurose im Tibialiskompartiment zu sehen war und die Textur der Muskelstruktur einem homogenen oder heterogenen Muster zugeordnet.

4.3.1. Quantitativer Vergleich

4.3.1.1. Trophik

M. quadriceps femoris

Muskeldicke

Bei beiden Krankheiten ist der Mittelwert der Muskeldicke in Altersgruppe 1 größer als in Altersgruppe 2, allerdings ist nur bei DMD der Unterschied zwischen den Altersgruppen signifikant und der Muskelschwund mit zunehmendem Alter ist statistisch signifikant.

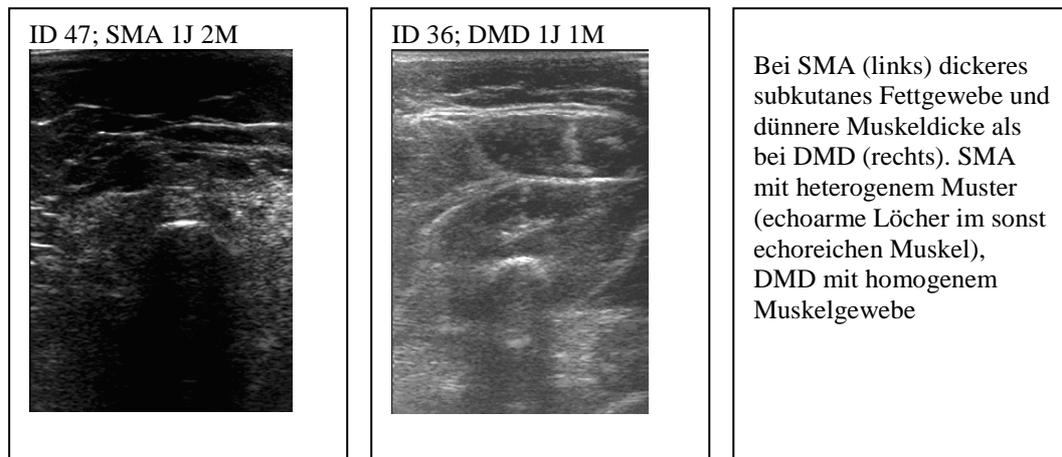
Die mittlere Muskeldicke ist bei DMD signifikant dicker als bei SMA (gesamt, Altersgruppe 1: $p < 0,001$; Altersgruppe 2: $p = 0,006$).

Subkutanes Fettgewebe

Das mittlere subkutane Fettgewebe ist bei beiden Krankheiten in Altersgruppe 1 kleiner als in Altersgruppe 2, allerdings nur bei DMD mit signifikantem Unterschied und statistisch signifikanter Fettvermehrung mit zunehmendem Alter. Das mittlere subkutane Fett ist bei DMD signifikant dünner als bei SMA (gesamt, Altersgruppe 1: $p < 0,001$; Altersgruppe 2: $p = 0,001$).

Quotienten

Der Mittelwert der Quotienten ist bei beiden Krankheiten in Altersgruppe 1 größer als in Altersgruppe 2, jedoch nur bei DMD mit signifikantem Unterschied und statistisch signifikanter Abnahme der Quotienten mit zunehmendem Alter. Der mittlere Quotient ist bei DMD signifikant höher als bei SMA (gesamt, Altersgruppe 1 und 2: $p < 0,001$).



M. tibialis anterior

Muskeldicke

Bei beiden Krankheiten ist der Mittelwert der Muskeldicke in Altersgruppe 1 geringer als in Altersgruppe 2, jedoch nur bei DMD mit signifikantem Unterschied, und das Muskelwachstum mit zunehmendem Alter ist statistisch signifikant. Bei DMD ist der Muskelquerschnitt signifikant größer als bei SMA (gesamt, Altersgruppe 1: $p < 0,001$).

Subkutanes Fettgewebe

Das mittlere subkutane Fettgewebe ist bei DMD und SMA in Altersgruppe 1 geringer als in Altersgruppe 2, allerdings ohne signifikanten Unterschied. Bei SMA ist die Fettvermehrung mit zunehmendem Alter statistisch signifikant. Bei DMD ist es signifikant dünner als bei SMA (gesamt, Altersgruppe 1: $p < 0,001$; Altersgruppe 2: $p = 0,001$).

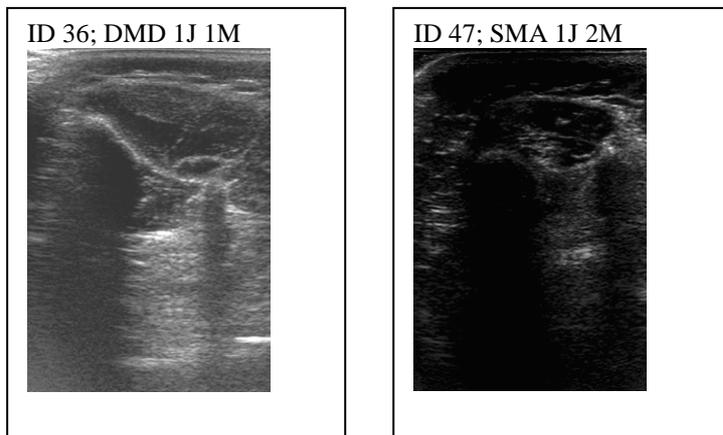
Quotienten

Der Mittelwert der Quotienten ist bei beiden Krankheiten in Altersgruppe 1 kleiner als in Altersgruppe 2, aber nur bei DMD mit signifikantem Unterschied. Bei DMD sind die Quotienten signifikant höher als bei SMA (gesamt, Altersgruppe 1: $p < 0,001$; Altersgruppe 2: $p = 0,001$).

Querschnittsfläche

Die Querschnittsfläche konnte bei DMD häufiger als bei SMA gemessen werden (Altersgruppe 1 bei (11/18) DMD, bei (3/15) SMA-Patienten und in Altersgruppe 2 bei (13/69) DMD- und (1/7) SMA-Patienten). Die Querschnittsfläche ist in Altersgruppe 1 bei DMD signifikant kleiner als in Altersgruppe 2. Bei beiden Krankheitsgruppen ist die

Größenzunahme der Querschnittsfläche mit zunehmendem Alter statistisch signifikant. Sie ist bei DMD signifikant größer als bei SMA (Altersgruppe 1: $p = 0,022$).



M. biceps brachii

Muskeldicke

Bei beiden Krankheiten ist der Mittelwert der Muskeldicke in Altersgruppe 1 kleiner als in Altersgruppe 2, allerdings nicht signifikant. Nur bei SMA ist das Muskelwachstum mit zunehmendem Alter statistisch signifikant. Die mittlere Muskeldicke ist bei DMD signifikant dicker als bei SMA (gesamt: $p = 0,013$; Altersgruppe 1: $p = 0,025$).

Subkutanes Fettgewebe

Das mittlere subkutane Fettgewebe ist bei beiden Krankheiten in Altersgruppe 1 kleiner als in Altersgruppe 2, jedoch nur bei DMD mit signifikantem Unterschied und statistisch signifikanter Fettvermehrung mit zunehmendem Alter. SMA-Patienten haben mehr subkutanes Fettgewebe als DMD-Patienten, allerdings ist der Unterschied nicht signifikant.

Quotienten

Der Mittelwert der Quotienten ist bei DMD in Altersgruppe 1 größer als in Altersgruppe 2, bei SMA in Altersgruppe 1 kleiner als in Altersgruppe 2, in beiden Fällen ist der Unterschied jedoch nicht signifikant. Die Quotienten sind bei DMD signifikant höher als bei SMA (gesamt: $p = 0,004$; Altersgruppe 1: $p = 0,002$).

Für M. rectus abdominis, M. paravertebralis, M. deltoideus, M. triceps surae und M. triceps brachii sind keine Angaben zu signifikanten Unterschieden möglich, da die Fallzahl bei SMA zu gering ist.

4.3.1.2. Graustufenwertanalyse

Bei DMD gibt es nur für M. vastus intermedius einen signifikanten Unterschied mit echoärmeren Signalen in Altersgruppe 1 als in Altersgruppe 2.

Bei DMD ist die Verstärkung der Echointensitäten mit zunehmendem Alter statistisch signifikant für M. quadriceps femoris, M. tibialis anterior und M. biceps brachii. M. gastrocnemius, M. rectus abdominis, M. paravertebralis, M. deltoideus und M. triceps brachii sind in Altersgruppe 1 echoreicher als in Altersgruppe 2, allerdings ohne signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen oder Korrelation mit dem Alter. Bei SMA sind M. quadriceps femoris, M. tibialis anterior und M. biceps brachii in Altersgruppe 1 echoärmer als in Altersgruppe 2, allerdings ohne signifikanten Unterschied. Bei SMA korreliert die Echointensitätsstärke bei M. vastus intermedius mit dem Alter positiv.

Bei DMD ist M. quadriceps femoris insgesamt echoreicher als M. biceps brachii, welcher wiederum echoreicher als M. tibialis anterior ist. Bei SMA ist M. quadriceps femoris am echoreichsten, gefolgt von M. tibialis anterior vor M. biceps brachii.

M. quadriceps femoris

M. quadriceps femoris ist in beiden Krankheitsgruppen und in beiden Muskelanteilen in Altersgruppe 1 echoärmer als in Altersgruppe 2, jedoch nur bei DMD mit signifikantem Unterschied für M. vastus intermedius. Bei beiden Krankheitsgruppen ist die Verstärkung der Echointensitäten mit zunehmendem Alter statistisch signifikant. M. vastus intermedius ist bei DMD signifikant echoärmer als bei SMA (gesamt: $p = 0,025$; Altersgruppe 2: $p = 0,012$). M. rectus femoris hat bei beiden Altersgruppen bei DMD geringere Graustufenwerte als SMA, jedoch nicht signifikant. Bei DMD scheint M. rectus femoris in beiden Altersgruppen echoreicher als M. vastus intermedius zu sein, bei SMA scheint in Altersgruppe 1 M. rectus femoris der echoreichere, in Altersgruppe 2 M. vastus intermedius der echoreichere zu sein.

M. tibialis anterior

M. tibialis anterior ist bei beiden Krankheitsgruppen in Altersgruppe 1 echoärmer als in Altersgruppe 2, jedoch ohne signifikanten Unterschied. Die Echointensitätsverstärkung mit zunehmendem Alter ist bei DMD statistisch signifikant. M. tibialis anterior ist bei SMA echoreicher als bei DMD, allerdings ohne signifikanten Unterschied.

M. biceps brachii

M. biceps brachii ist bei beiden Krankheitsgruppen in Altersgruppe 1 echoärmer als in Altersgruppe 2, jedoch ohne signifikanten Unterschied.

Die Mittelwerte sind bei DMD höher als bei SMA, allerdings ohne signifikanten Unterschied. Bei DMD gibt es eine statistisch signifikante Echozunahme mit zunehmendem Alter.

Für M. rectus abdominis, M. paravertebralis, M. deltoideus, M. triceps surae und M. triceps brachii sind keine Angaben zu signifikanten Unterschieden möglich, da die Fallzahl bei SMA zu gering ist.

4.3.2. Qualitativer Vergleich

4.3.2.1. Beurteilung des Knochenechos bzw. Messbarkeit der Muskeldicke

Bei DMD lässt sich am häufigsten das Knochenecho bzw. die Muskeldicke in folgender absteigenden Reihenfolge bestimmen: M. triceps brachii 90,6 %, M. tibialis anterior 82,8 %, M. deltoideus 81,8 %, M. biceps brachii 80,3 %, M. quadriceps femoris 76,2 %.

Bei SMA ist es am häufigsten möglich bei M. quadriceps femoris 90,9 %, dann bei M. biceps brachii 86,7 % und am wenigsten bei M. tibialis anterior mit 68,2 %.

Bei DMD lässt sich am längsten das Knochenecho bzw. die Muskeldicke bestimmen bei M. deltoideus (mit 9,5 Jahren), M. triceps brachii (8,7), M. rectus abdominis (8,1), M. biceps brachii (7,9), M. paravertebralis (7,7), M. tibialis anterior (7,4) und am wenigsten lang bei M. quadriceps femoris (7).

Demgegenüber ist bei SMA am längsten bei M. biceps brachii (8,8), bei M. quadriceps femoris (8,1) und am wenigsten lang bei M. tibialis anterior (6,4) das Knochenecho sichtbar bzw. die Muskeldicke bestimmbar.

Betrachtet man das Durchschnittsalter, bei dem bei beiden Krankheitsgruppen kein Knochenecho oder tiefe Muskelfaszie mehr erkennbar und somit keine Muskeldicke bestimmbar ist, ergibt sich folgende Reihenfolge:

Bei DMD verschwindet es am frühesten bei M. paravertebralis (8,6 Jahre), gefolgt von M. triceps brachii (9,5), M. quadriceps femoris (10,2), M. biceps brachii (10,5), M. tibialis anterior (11,3), M. deltoideus (12,5) und M. rectus abdominis (13,1).

Bei SMA ist zuerst bei M. quadriceps femoris (3,3), dann bei M. tibialis anterior (10,4) und zuletzt bei M. biceps brachii (11,6) keines mehr vorhanden.

M. quadriceps femoris

Wir konnten in Altersgruppe 1 bei allen DMD- und 86,7 % der SMA-Patienten und in Altersgruppe 2 bei 69,2 % der DMD-Patienten und bei allen SMA-Patienten das

Knochenecho bestimmen und die Muskeldicke messen. Bei SMA (90,9 %) war das Knochenecho insgesamt öfter als bei DMD (76,2 %) nachweisbar.

M. tibialis anterior

In Altersgruppe 1 konnte die Muskeldicke bei allen DMD- und 66,7 % der SMA-Patienten, in Altersgruppe 2 bei 78,3 % der DMD- und 71,4 % der SMA-Patienten gemessen werden. Bei DMD konnte die Muskeldicke insgesamt häufiger als bei SMA (82,8 % vs. 68,2 %) gemessen werden.

M. biceps brachii

In Altersgruppe 1 konnte bei 92,3 % der DMD- und 88,9 % der SMA-Patienten die Muskeldicke bestimmt werden, in Altersgruppe 2 war dies bei 77,8 % der DMD- und 83,3 % der SMA-Patienten möglich. Bei SMA konnte das Knochenecho insgesamt häufiger erkannt werden als bei DMD (86,7 % vs. 80,3 %).

4.3.2.2. Einstufung in die Heckmattskala

Während bei DMD in Altersgruppe 1 auch Heckmattstufe I vorkommt, ist dies bei SMA nicht der Fall. Umgekehrt ist Heckmattstufe IV in Altersgruppe 1 bei DMD nicht vorhanden, aber bei SMA schon. In Altersgruppe 2 ist bei DMD Stufe IV vorhanden, aber bei SMA nicht. SMA hat mehrheitlich Stufe II (50 %) und III (36,4 %), DMD hat mehrheitlich II (31,7 %) und III (30,3 %). Im Krankheitsvergleich liegt der höhere prozentuale Anteil von Stufe I und Stufe IV bei DMD und von Stufe II und Stufe III bei SMA.

4.3.2.3. Abgrenzbarkeit einzelner Muskelanteile

M. quadriceps femoris

Eine Unterteilung in M. rectus femoris und M. vastus intermedius ist in beiden Altersgruppen (DMD vs. SMA: Altersgruppe 1: 94,7 % vs. 40 %; Altersgruppe 2: 44,6 % vs. 14,3 %) und insgesamt bei DMD häufiger möglich als bei SMA (56 % vs. 31,8 %).

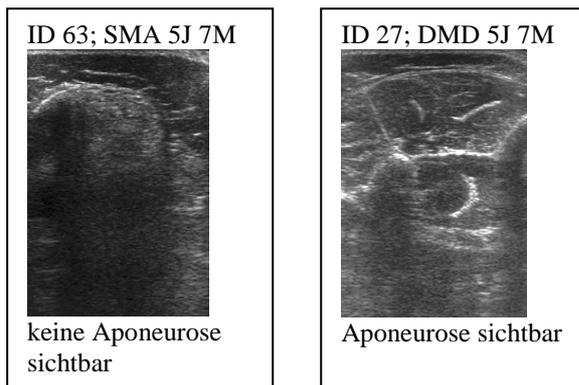
M. triceps surae

Die Unterteilung von M. triceps surae in M. gastrocnemius und M. soleus ist bei DMD in Altersgruppe 1 häufiger als in Altersgruppe 2 (83,3 % vs. 67,4 %), bei SMA-Patienten dagegen in Altersgruppe 1 bei beiden Patienten nicht und in Altersgruppe 2 bei beiden

Patienten schon möglich. Insgesamt ist die Unterteilung bei DMD häufiger als bei SMA (70,9 % vs. 50 %).

4.3.2.4. Beurteilung der Aponeurose

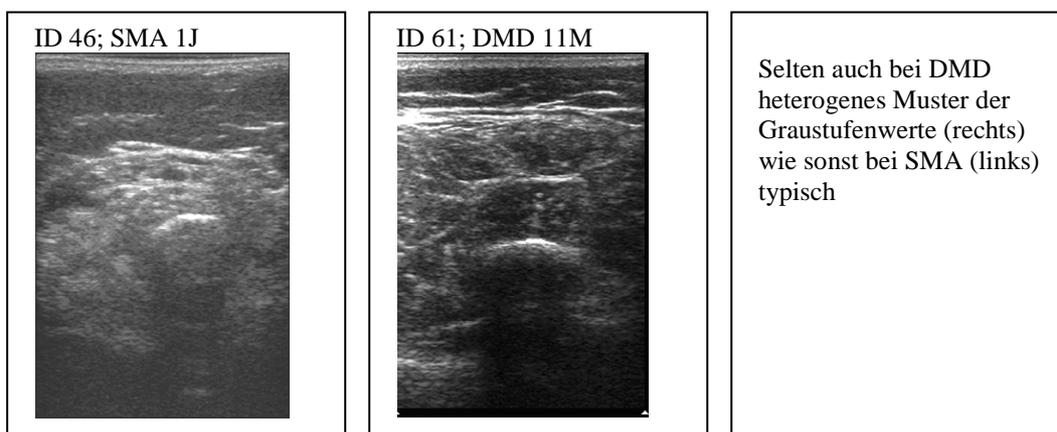
Die Aponeurose ist in Altersgruppe 1 bei allen DMD- und 20 % der SMA-Patienten, in Altersgruppe 2 bei 75,4 % der DMD-Patienten und 42,9 % der SMA-Patienten und insgesamt bei 80,5 % der DMD- und 27,3 % der SMA-Patienten erkennbar.

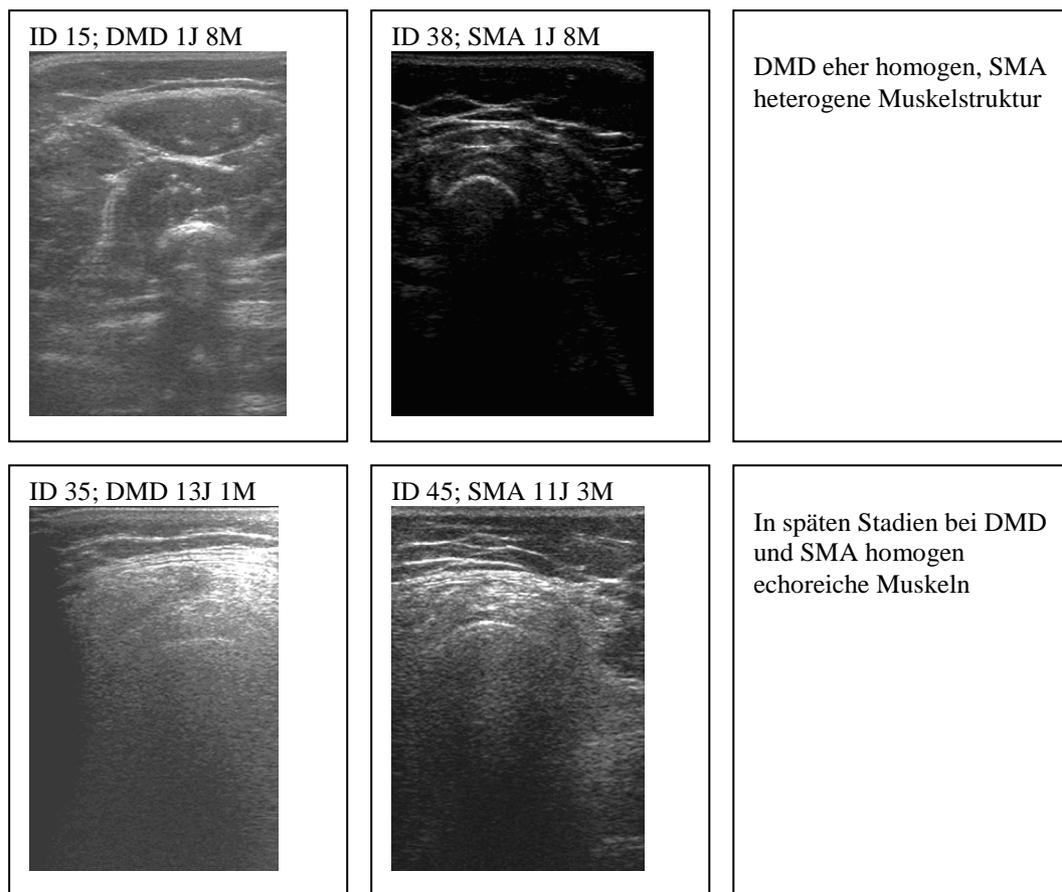


4.3.2.5. Textur der Muskelstruktur

Bei den DMD-Patienten ergeben die feinkörnigen gleichmäßig verteilten Punkte der erhöhten Echointensitäten ein eher homogenes Muster, welches im Krankheitsverlauf zunehmend dichter erscheint. Sehr selten finden sich im M. vastus intermedius zwischen dem homogenen Muster einzelne Aussparungen und manchmal scheint der untere Muskelanteil heterogen, da die Echointensitäten nicht gleichmäßig verteilt sind.

Bei SMA dagegen erscheinen die verstärkten Echointensitäten als grob-flockige oder breit-gestreifte Flecken und ergeben dadurch ein gesprenkeltes Muster. Zusätzlich sind vor allem im M. rectus femoris mehrere deutlich erkennbare mottenfraß-ähnliche echoarme Ausstanzungen in einer sonst eher echoreicheren Umgebung zu finden.

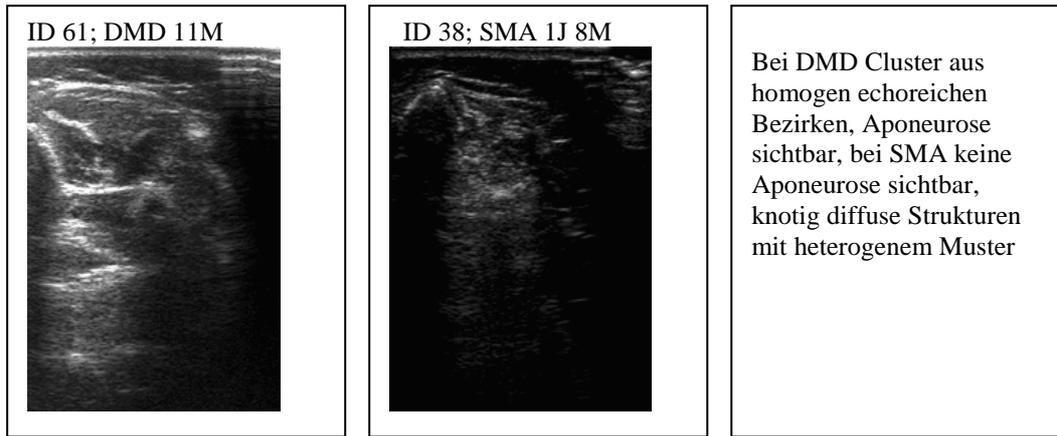




In späten Stadien zeigt sich in einigen Fällen aber auch ein ähnliches Bild, wenn das Muskelgewebe homogen durch allgemein echoreiche Graustufenwerte wirkt und kein Knochenecho oder Faszien mehr sichtbar sind.

Der M. tibialis anterior ist bei den DMD-Patienten in der Regel gut abgrenzbar, die Aponeurose deutlich erkennbar und die feinkörnigen gleichmäßig verteilten echoreichen Punkte stellen sich als homogene Flächen dar. Diese echoreichen Flächen sind manchmal innerhalb des Muskelkompartiments als große Nester clusterförmig bzw. herdförmig verteilt und imponieren als große knotige Strukturen.

Demgegenüber wirkt das Muskelkompartiment von M. tibialis anterior bei den SMA-Patienten geschrumpft, ist an sich schlecht von der Umgebung abzugrenzen und auch die Aponeurose ist schlecht erkennbar. Zudem sind die Echointensitäten so diffus verteilt, dass die Muskelstruktur kleinknotig wirkt.



4.4. Genetische Daten

Die Mutationen waren zu 62,1 % Deletionen (davon wiederum 33 % proximal und 61 % distal lokalisiert, bei einem ist der Ort der Deletion nicht bekannt). Außerdem haben 13,8 % der DMD-Patienten mit einer Mutation eine Duplikation und 24,1 % eine Punktmutation.

Zusammenhang zwischen den genetischen Mutationen und dem Alter bei Rollstuhlabhängigkeit

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Art der Genmutation und dem Alter mit dem die Patienten aufgrund von Verlust der Gehfähigkeit rollstuhlpflichtig werden, erkannt werden.

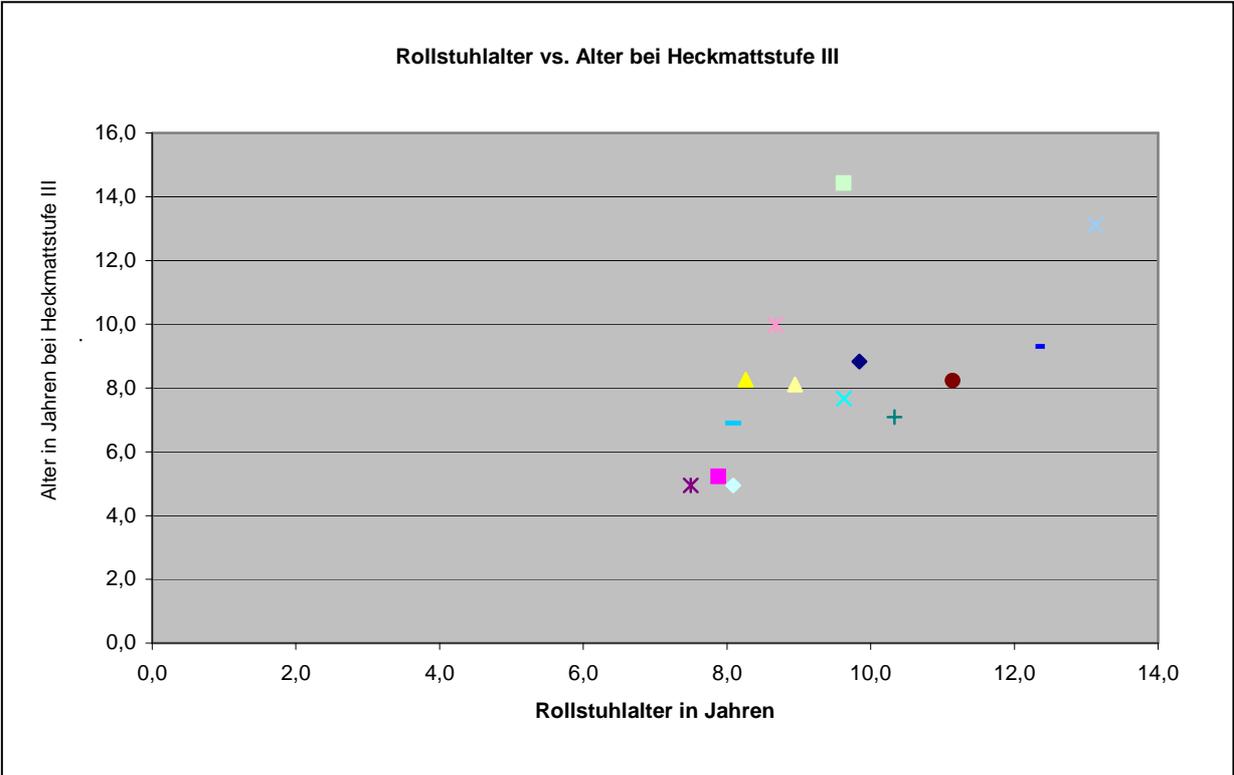
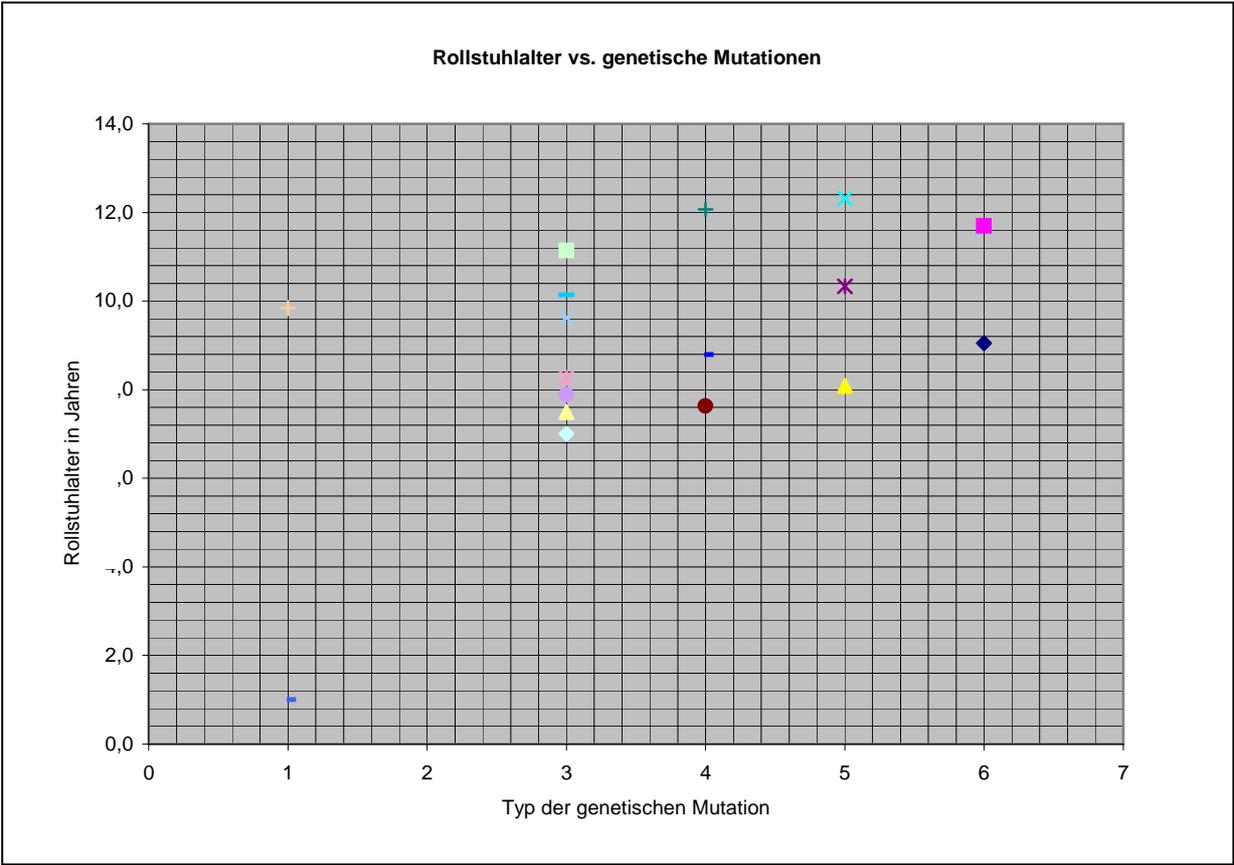
4.5. Rollstuhlabhängigkeit

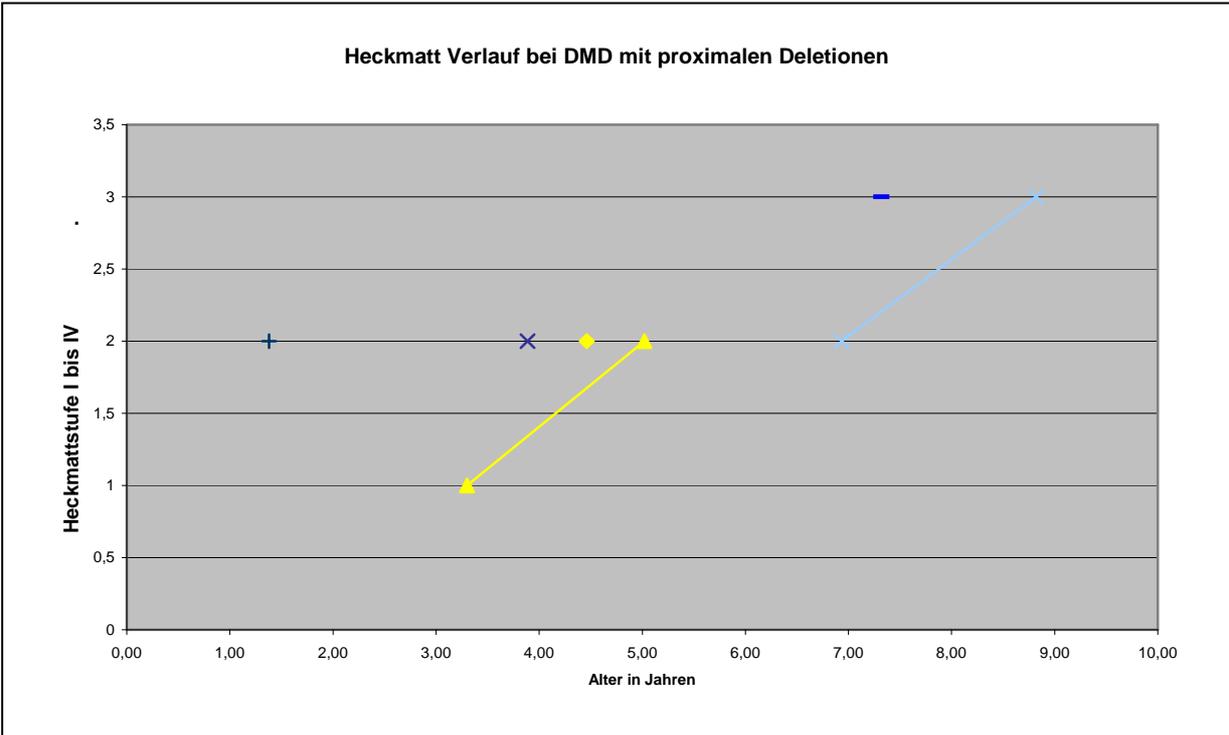
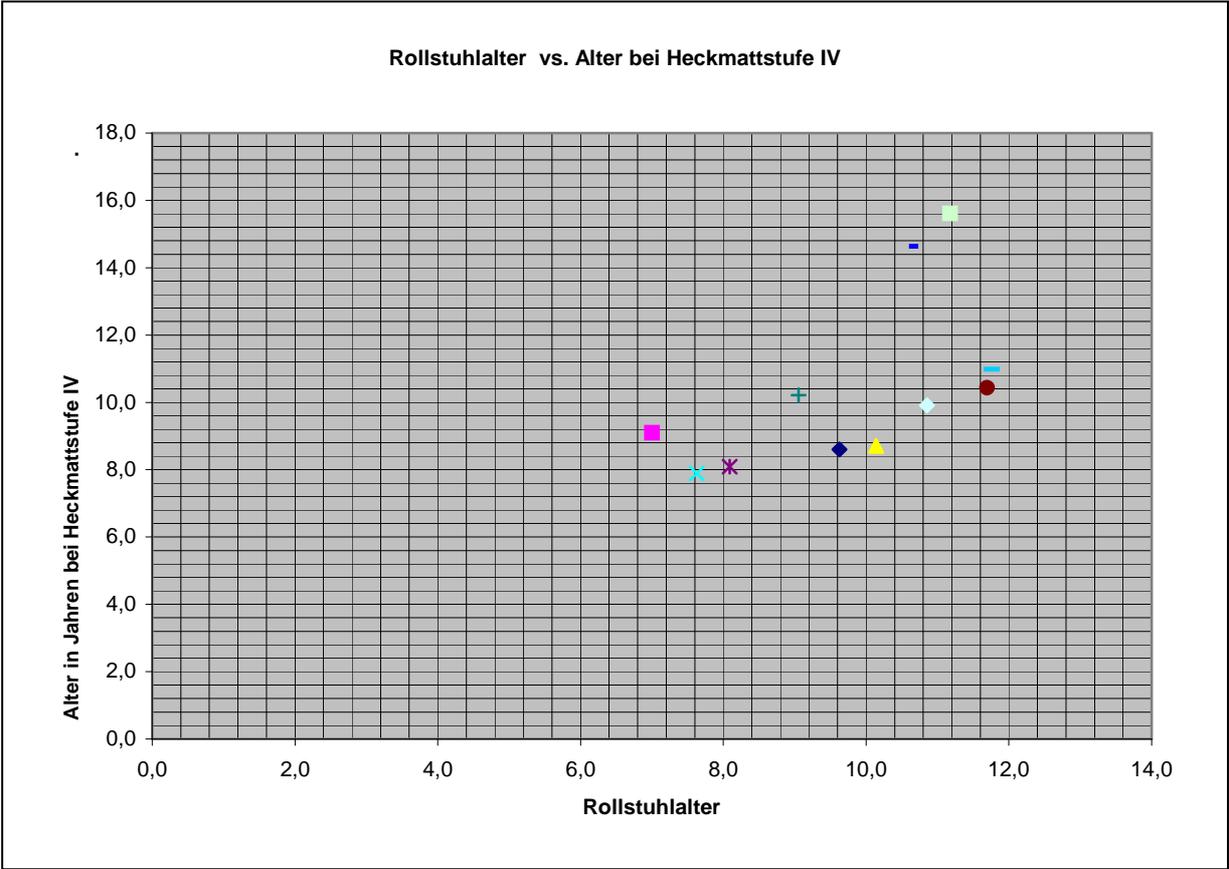
Bei einem Durchschnittsalter von 9,7 Jahren wurden die DMD-Patienten rollstuhlabhängig.

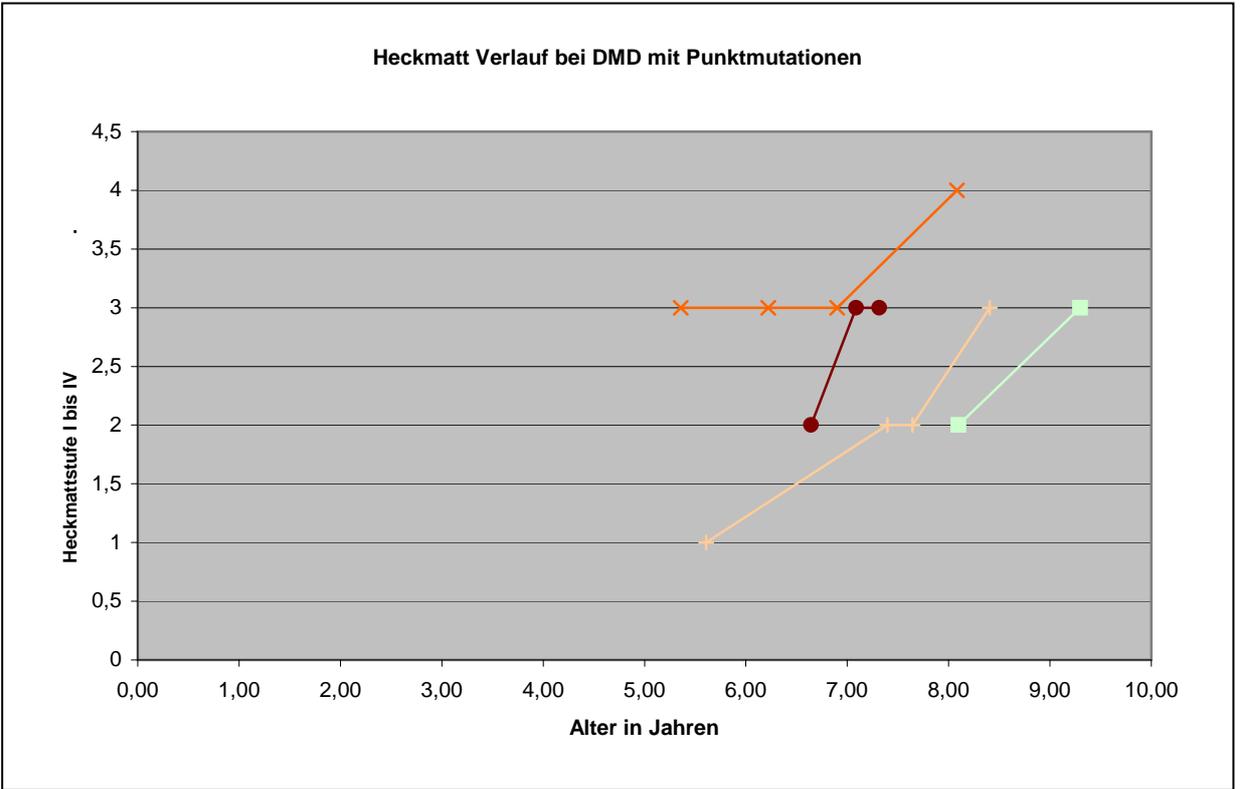
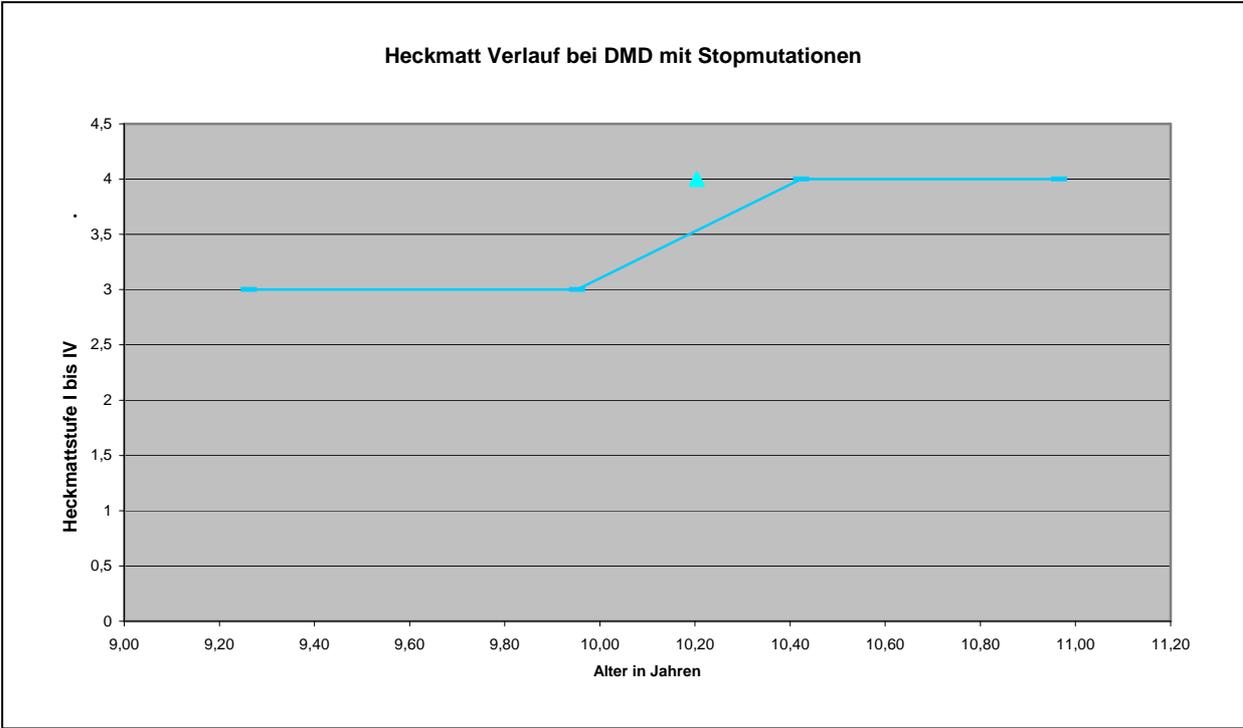
Zusammenhang zwischen der Heckmattskala und dem Alter bei Rollstuhlabhängigkeit

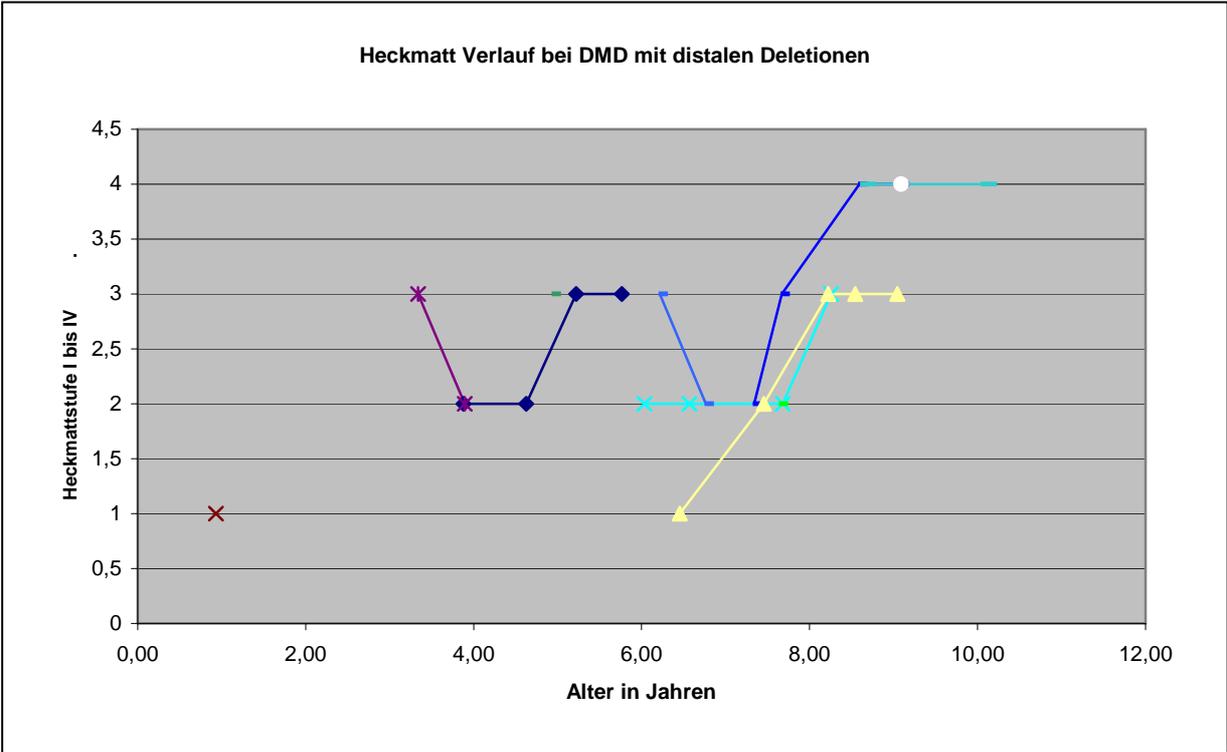
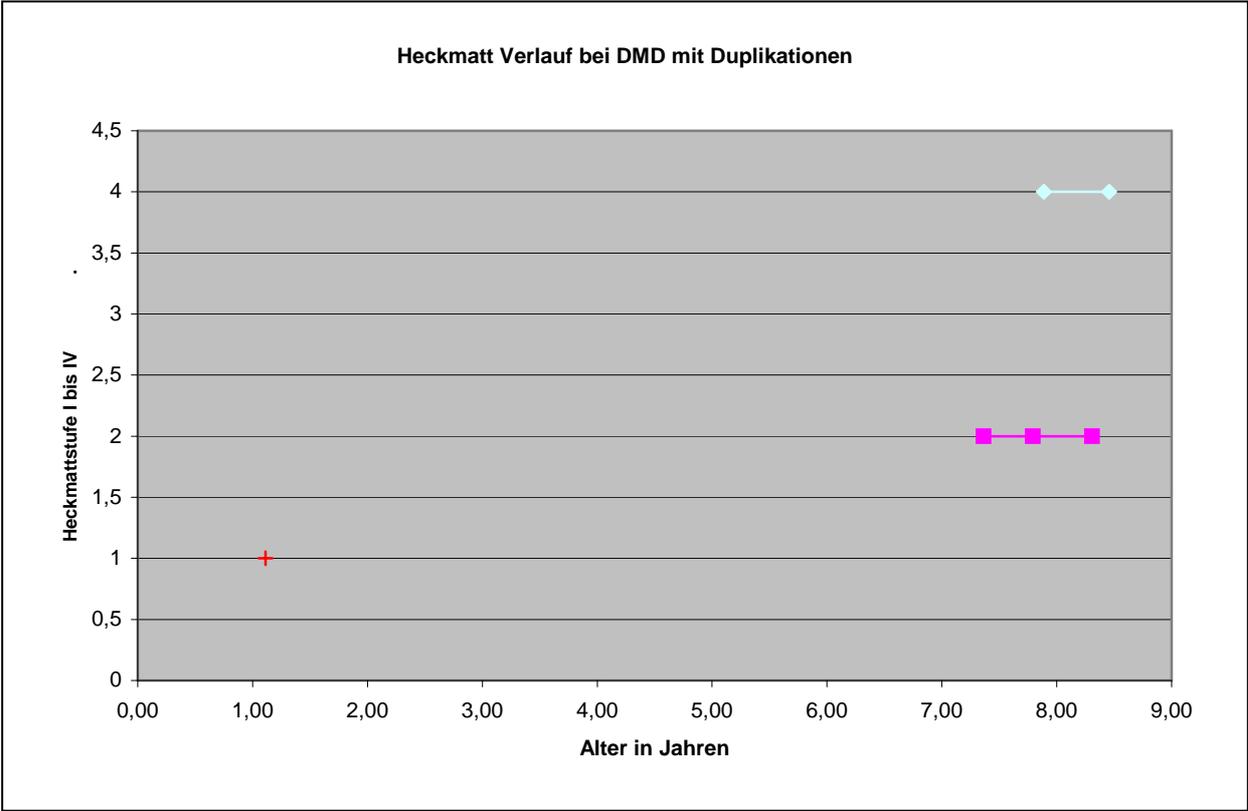
Es konnte ein Zusammenhang gefunden werden zwischen dem Alter, zu dem eine Heckmattstufe III oder IV festgestellt wurde und dem Alter der Rollstuhlabhängigkeit.

So werden Patienten, die besonders jung sind wenn sie eine Heckmattstufe III oder IV haben, auch früher vom Rollstuhl abhängig als Patienten, die erst später im Krankheitsverlauf eine Heckmattstufe III oder IV zeigen.









5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Stellenwert myosonographischer Veränderungen für die Analyse, Differenzialdiagnose und Verlaufskontrolle bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie und Muskeldystrophie Duchenne untersucht. Hierfür wurden quantitative und qualitative sonographische Merkmale bestimmt und diese zwischen den Altersgruppen und Krankheitsgruppen verglichen.

Anhand der vorliegenden Arbeit wurden 4 Fragestellungen untersucht, die bisher in der Literatur entweder noch nicht oder nur in Zusammenhang mit weiteren Myopathien oder neurogenen Störungen bearbeitet wurden.

- 1) Welchen Einfluss haben Lebensalter, Krankheitsdauer und Krankheitsstadium auf das sonographische Muster und die quantitativen und qualitativen Veränderungen von Ultraschallbildern bei Muskeldystrophie Duchenne und spinaler Muskelatrophie?
- 2) Welcher differenzialdiagnostische Wert kommt der quantitativen und qualitativen Analyse myosonographischer Befunde bei der Unterscheidung zwischen degenerativen Myopathien und neurogenen Prozessen zu?
- 3) Gibt es einen Zusammenhang zwischen den genetischen Veränderungen und der Ausprägung der sonographischen Befunde bei Muskeldystrophie Duchenne bzw. zwischen den genetischen Veränderungen und dem klinischen Verlauf?
- 4) Welchen Stellenwert hat die visuelle qualitative Analyse im Vergleich zur quantitativen computer-basierten Bildanalyse in der Diagnostik und der Verlaufskontrolle bei Muskeldystrophie Duchenne und spinaler Muskelatrophie?

Bisher wurden zu diesen Fragen nur sehr kleine Fallserien untersucht. Ziel war es somit auch, an einer größeren Anzahl von Patienten Ergebnisse früherer Studien zu überprüfen.

5.1. Altersabhängige sonographische Veränderungen bei DMD und SMA

5.1.1. Quantitative sonographische Befunde und Veränderungen im Krankheitsverlauf bei DMD und SMA

5.1.1.1. Quantitative sonographische Befunde und Veränderungen im Krankheitsverlauf bei DMD

Trophik

Muskeldicke

Bei den DMD-Patienten kam es in verschiedenen Muskelgruppen zu einer unterschiedlichen Entwicklung der trophischen Situation. Während es im Altersverlauf bei M. quadriceps femoris und M. deltoideus zu einer signifikanten Atrophie des Muskels kam, entwickelte sich im M. tibialis anterior und M. rectus abdominis eine signifikante Hypertrophie.

Dies steht im Gegensatz zu anderen Studien, die gerade über die erhaltene Muskeldicke von M. quadriceps femoris bei Kindern mit (progressiven) Muskeldystrophien (z. B. DMD) berichteten (Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988a; Heckmatt et al., 1988c; Kamala et al., 1985). So wurde z. B. eine Atrophie von M. quadriceps femoris erst für spätere Krankheitsstadien von einigen DMD-Patienten beschrieben, während die meisten Patienten normale oder sogar erhöhte Muskeldicken hatten. Die von diesen Autoren untersuchten Kinder waren jünger als 9 Jahre und befanden sich in einem sogenannten intermediären Stadium und nur 6 von 20 DMD-Kindern hatten eine Atrophie von M. quadriceps femoris mit Werten unter der 10. Perzentile (Maurits et al., 2004).

Sonographische Untersuchungen bei gesunden Erwachsenen zeigten, dass M. quadriceps femoris im Alter atrophiert und bei 11/15 Erwachsenen mit Myopathien wurde ebenfalls eine Atrophie von M. quadriceps femoris beschrieben (Maurits et al., 2003).

Dass die vorliegende Studie sich von anderen Studien unterscheidet, dürfte in erster Linie an der deutlich größeren Fallzahl unserer Studie liegen. In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich sehr deutliche interindividuelle Unterschiede, die in den bisher erwähnten publizierten Studien mit sehr kleinen Fallzahlen nicht gesehen wurden.

Nach Literaturrecherche ist der M. deltoideus bei Kindern mit Dystrophien selten untersucht worden [die Untersuchung wurde erwähnt, aber keine Ergebnisse diskutiert (Brockmann et al., 2007)]. In der Bildgebung ist der M. deltoideus typischerweise in frühen und mittleren Stadien von degenerativen Myopathien von Veränderungen ausgespart (Reimers et al., 1992a)

und auch für Messungen von M. rectus abdominis bei Muskeldystrophien liegen bisher keine Veröffentlichungen vor.

Während in der vorliegenden Studie für M. biceps brachii kein signifikantes altersabhängiges Wachstum nachgewiesen werden konnte, berichtet eine andere Studie über eine Hypertrophie von M. biceps brachii bei 17 von 19 der DMD-Kinder (Maurits et al., 2004). Die Muskeldicke von M. biceps brachii veränderte sich bei gesunden Erwachsenen gewichtsabhängig und im Altersverlauf kam es bei Frauen zu einer Zunahme und bei Männern zu einer Abnahme der Muskeldicke. Bei erwachsenen Patienten mit Myopathien fand sich nur bei 5/16 atrophische Bizepsmuskeln (Maurits et al., 2003).

Bei den Wadenmuskeln konnten keine Muskeldicken berechnet werden, da aufgrund des unterschiedlichen Anschallwinkels keine einheitliche Messung möglich war. Vor allem bei diesen Muskeln aber ist besonders bei DMD-Patienten, sowohl bei Kindern (Beenakker et al., 2002) als auch bei Erwachsenen und ebenso bei anderen neuromuskulären Krankheiten, eine Wadenhypertrophie als häufiges und unspezifisches Merkmal bekannt. Neben Hypertrophien wurden Pseudohypertrophien mit erhöhten Echointensitäten erwähnt, und es wurde eine absolute Hypertrophie (Gesamtdicke der Wadenmuskulatur über dem Normbereich) von einer relativen Hypertrophie (Verhältnis zwischen Wadenmuskeldicke zur Oberschenkelmuskeldicke) abgegrenzt (Reimers et al., 1996).

Die gefundenen trophischen Unterschiede zwischen einzelnen Muskeln, aber auch die unterschiedlichen Angaben in der Literatur legen nahe, dass verschiedene Faktoren zur Entstehung einer Atrophie oder Hypertrophie beitragen. So kann eine Zunahme der Muskeldicke auf ein physiologisches altersgemäßes Wachstum oder eine Pseudohypertrophie zurückzuführen sein. Unter Pseudohypertrophie versteht man eine Infiltration des Muskels mit zusätzlichem Bindegewebe oder Fettgewebe im Rahmen der Progression der Erkrankung (Maurits et al., 2004; Reimers et al., 1992b).

Eine Inaktivitätsatrophie scheint hingegen, nachdem kein klarer Zusammenhang zwischen Funktionserhalt und trophischer Situation gefunden wurde, keine befriedigende Erklärung zu sein.

Aufgrund der echoreichen Muskelstruktur war das Knochenecho oft abgeschwächt oder die tiefe Muskelfaszie nicht zu erkennen, weshalb bei einigen Messungen keine Muskeldicke bestimmt werden konnte. Dieses Problem wird in vielen sonographischen Studien über Myopathien (Aydinli et al., 2003) und Dystrophien, wie z. B. DMD, angetroffen (vor allem bei M. quadriceps femoris) (Brockmann et al., 2007;Fischer et al., 1988;Heckmatt et al., 1980;Heckmatt et al., 1982;Heckmatt et al., 1988a;Heckmatt et al., 1988c;Kamala et al., 1985). In der vorliegenden Studie sind Knochensignale und Muskelfaszien im Altersverlauf schlechter zu erkennen, was auf die zunehmend echoreicheren Muskeln im Krankheitsverlauf zurückzuführen ist.

Hinzu kommen erhebliche methodische Probleme der Sonographie insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Als Beispiel sei die Messung des Umfangs des vorderen Tibialiskompartmentes (M. tibialis anterior, M. extensor digitorum longus und M. hallucis longus) genannt. Die umgebende Faszie ist an vielen Stellen verschleiert, durch Artefakte angeschnitten oder in fortgeschrittenen Umbaustadien aufgrund stark echoreicher Muskeln nicht erkennbar, so dass der Umfang bzw. die Querschnittsfläche nicht bestimmt werden konnten. Zusätzlich ist je nach Anschallwinkel und Nähe zur Tibia die Entfernung der unteren Muskelfaszie unterschiedlich weit und damit der Muskel unterschiedlich dick.

Subkutanes Fettgewebe

Bei den DMD-Patienten kam es beim M. quadriceps femoris, M. biceps brachii, M. rectus abdominis und der paravertebralen Muskulatur zu einer signifikanten Zunahme des subkutanen Fettgewebes im Altersverlauf.

Andere Autoren beobachteten nur bei einem Teil der DMD-Patienten vermehrtes subkutanes Fett (am M. biceps brachii bei 3 von 20 und am M. quadriceps femoris bei 6 von 20 DMD-Kindern) (Maurits et al., 2004) bzw. bei 2 von 25 Patienten mit Muskeldystrophien (Heckmatt et al., 1988a).

Die Zunahme der subkutanen Fettschicht bei den DMD-Patienten in der vorliegenden Arbeit ist vermutlich in erster Linie Ausdruck der zunehmenden Adipositas, die durch den verminderten Energiebedarf bei gleichem Essverhalten bedingt ist, wie auch andernorts diskutiert (Zanardi MC et al., 2003).

Quotienten

In funktioneller Hinsicht entscheidender als die Dicke des subkutanen Fettgewebes ist allerdings das Verhältnis zwischen Muskeldicke und Dicke des subkutanen Fettgewebes.

Bei den DMD-Patienten gab es eine signifikante Abnahme der Quotienten bei M. quadriceps femoris im Altersverlauf im Sinne einer Atrophie des Muskels im Vergleich zum Fettgewebe. Bei M. tibialis anterior zeigte sich hingegen eine signifikante Zunahme der Quotienten im Sinne einer Hypertrophie des Muskels im Altersgruppenvergleich.

Bei M. quadriceps femoris scheinen sowohl die Veränderungen der Fettmenge als auch die Muskelabnahme eine Rolle zu spielen. Dabei kann die Fettvermehrung sowohl Ausdruck der Entstehung von Vakutfett als auch der begleitenden Adipositas bei reduziertem Grundumsatz sein. Auch andere Autoren zogen als mögliche Ursache für erniedrigte Quotienten von Muskeldicke zu subkutaner Fettdicke neben einer Atrophie auch eine Adipositas in Erwägung (Maurits et al., 2004; Pillen et al., 2003).

Die Muskeldicke und auch die Quotienten sind bei DMD in Altersgruppe 1 größer (bei M. quadriceps femoris und M. deltoideus) oder kleiner (bei M. tibialis anterior) als in Altersgruppe 2. Aber die Muskeldicke und die Quotienten verändern sich nicht immer in der gleichen Richtung, das heißt, dass nicht beides zu- oder abnimmt. Bei M. biceps brachii, M. rectus abdominis, M. paravertebralis und M. triceps brachii jedoch sind die Muskeln in Altersgruppe 1 kleiner, aber die Quotienten größer als in Altersgruppe 2, das heißt, dass es zu einer relativen Fettzunahme kommt.

Heckmatt definierte das Verhältnis aus Muskeldicke zu subkutaner Fettdicke mit Werten kleiner als 1 : 1 (in Kombination mit echoreichen Muskeln) als Atrophie (bei einem Normwert von 2 : 1) (Heckmatt et al., 1988c). Die Quotienten dieser Arbeit haben jedoch initial höhere Werte als 2 und zeigen dann eine signifikante Abnahme im Verlauf. Die vorgeschlagene Definition berücksichtigt als absoluter Wert keine relative Veränderung oder Entwicklung, weshalb sich das Kriterium nicht eignet.

Graustufenwertanalyse

Im Verlauf der Erkrankung werden M. vastus intermedius, M. tibialis anterior und M. biceps brachii signifikant echoreicher.

Daher scheinen die Umbauvorgänge vor allem bei diesen Muskeln im Krankheitsverlauf weiterhin progredient zu sein, während die übrigen Muskeln später und in geringerem Maß mit Veränderungen der Echointensität reagieren.

Über stark echoreiche Muskeln bei Dystrophien (Heckmatt et al., 1980; Kamala et al., 1985), wie z. B. bei DMD-Patienten, wurde bereits in mehreren Studien berichtet (vor allem Untersuchungen von M. quadriceps femoris) (Fischer et al., 1988; Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988c; Pillen et al., 2006). So wurden beispielsweise für Myopathien erhöhte Echointensitäten von M. biceps brachii beschrieben (Pillen et al., 2007) und speziell bei DMD erwies sich die Bestimmung der Graustufenwertdichte von M. biceps brachii und M. quadriceps femoris als besonders sensitiv (90 %) und spezifisch (91 %) (Maurits et al., 2004). Bei gesunden Mädchen fand sich auch eine Korrelation zwischen Alter und Echodichte des M. quadriceps femoris (Maurits et al., 2004).

Bei Quadriceps- und Bicepsmuskeln von gesunden Erwachsenen kam es im Altersverlauf zu einer Zunahme der Echogenität und bei Erwachsenen mit Myopathien galten echoreiche Muskeln sensitiv für M. biceps brachii (94%) und M. quadriceps femoris (56%) (Maurits et al., 2003).

In der vorliegenden Arbeit wirkte bei DMD der M. rectus femoris echoreicher als der M. vastus intermedius. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass durch die erhöhte Echointensität des darüber liegenden Muskels (M. rectus femoris) der darunter liegende M. vastus intermedius im Schallschatten liegt. Dies ist in Übereinstimmung mit anderen Autoren, die tiefer liegende Muskeln nicht eindeutig beurteilen konnten, wenn oberflächliche Muskeln pathologisch verändert waren (Mercuri et al., 2007; Pillen et al., 2008).

5.1.1.2. Quantitative sonographische Befunde und Veränderungen im Krankheitsverlauf bei SMA

Trophik

Muskeldicke

Bei den SMA-Patienten konnte für den M. biceps brachii eine signifikant positive Korrelation der Muskeldicke mit dem Alter nachgewiesen werden.

Außerdem wird die Querschnittsfläche von *M. tibialis anterior* altersabhängig signifikant größer. Allerdings kann dieses Kriterium im klinischen Alltag in der Regel nicht verwendet werden, da gerade bei SMA eine klare Abgrenzung des Muskels nur in einer Minderzahl der Patienten gelingt. In der vorliegenden Untersuchung konnte die Kontur der umgebenden Faszie nur bei 4 SMA-Patienten erkannt werden.

Für die übrigen Muskeln ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der Muskeldicke, also auch nicht die im Verlauf des Alters zu erwartende physiologische Größenzunahme des Muskels. Die Ursache hierfür ist vermutlich, dass bei SMA die Muskelveränderungen meist schon vor der ersten sonographischen Untersuchung in Erscheinung getreten sind und somit das Vollbild der neurogenen Atrophie schon sehr früh erreicht ist. Im Verlauf bleiben die Veränderungen dann weitgehend stabil. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer anderen Studie mit jungen SMA-Patienten. Bereits im ersten Lebensjahr lagen bei isolierter Betrachtung der Muskeldicke 7 von 12 Messwerten im subnormalen Bereich und nur 5 von 12 Messwerten im Normbereich (Schmidt and Voit, 1993).

In den vorliegenden Daten wurden die Muskeldicken der Patienten nicht mit Normwerten von gesunden Kontrollpersonen verglichen, aber die Muskeln von SMA-Patienten waren signifikant dünner als bei den DMD-Patienten, was ebenso für eine Muskelatrophie bei den SMA-Patienten spricht. Auch in der Literatur wurde für SMA-Kinder typischerweise eine Atrophie der Oberschenkelmuskeln beschrieben (Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988a; Heckmatt et al., 1988c; Kamala et al., 1985) und z. B. bei 4 von 6 Kindern mit Neuropathien Quadricepsmuskeldicken unter der 10. Perzentile gemessen (Maurits et al., 2004). Diese allgemeine Muskelatrophie steht im Gegensatz zu der in den vorliegenden Daten beobachteten Zunahme der Muskeldicke von *M. biceps brachii*. Dass dieser scheinbar bei SMA weniger von einer Atrophie betroffen ist, zeigen auch die Ergebnisse anderer Autoren, die bei nur 2 von 16 Patienten mit Neuropathien atrophierte Bicepsmuskeln ermittelten (diese Kinder waren jedoch sehr leicht und sehr jung) (Maurits et al., 2004).

In einer Studie bei Erwachsenen mit Neuropathien ergab sich für 5/15 eine Bicepsatrophie und 8/14 eine Quadricepsatrophie mit eher geringer Sensitivität (33% bzw. 57%) (Maurits et al., 2003).

Bei einigen SMA-Patienten war das Knochenecho des Femurs abgeschwächt (vor allem in Altersgruppe 1) bzw. verschwunden, im Gegensatz zu einigen Studien, bei denen bei SMA das Knochensignal in der Regel nachweisbar war (Kamala et al., 1985; Pillen et al., 2008). Es gibt aber auch andere Studien, die über SMA-Fälle mit abgeschwächtem aber noch

erhaltenem Knochenecho (Aydinli et al., 2003; Heckmatt et al., 1988c; Pillen et al., 2008) berichteten, welches teilweise sehr schwer zu erkennen war (Heckmatt et al., 1982), der Knochenschatten aber noch vorhanden war (Fischer et al., 1988). In einer Studie über SMA-I wurde sogar schon gegen Ende des ersten Lebensjahres durch erhöhte Echogenitäten eine Abschwächung des Knochenechos beobachtet, während bei gesunden (insbesondere bei adipösen und sehr jungen) Kindern das Knochenecho trotz erhöhter Echointensitäten stets vorhanden war (Schmidt and Voit, 1993). Die beiden Patienten aus Altersgruppe 1 stellen vermutlich Ausreißer dar, die schon in sehr frühem Krankheitsstadium ausgeprägte Veränderungen zeigten.

Insgesamt konnte bei den vorliegenden Ultraschallbildern die Tibialisdicke seltener als die Bicepsdicke und beide seltener als die Quadricepsdicke bestimmt werden.

Subkutanes Fettgewebe

Bei SMA gibt es nur eine signifikante Zunahme der subkutanen Fettschicht über M. tibialis anterior im Altersverlauf.

Bei den anderen Muskeln hingegen gab es keine signifikanten Veränderungen im Krankheitsverlauf, was wiederum eine Erklärung für die sehr früh auftretenden Veränderungen bei SMA ist.

In mehreren Studien wurde generell eine vermehrte Fettschicht bei neurogenen Erkrankungen (SMA) beschrieben (Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988a; Heckmatt et al., 1988c; Kamala et al., 1985; Maurits et al., 2004). Ein vermehrtes subkutanes Fettgewebe wurde am M. biceps brachii bei 10 von 16 Patienten mit Neuropathien (relativ jung, die meisten unter 2 Jahre) und am M. quadriceps femoris bei 5 von 6 Patienten mit Neuropathien (Maurits et al., 2004) bzw. bei 10 von 14 SMA-Patienten (Heckmatt et al., 1988a) festgestellt.

Obwohl das Volumen des subkutanen Fettgewebes auch bei gesunden Menschen von konstitutionellen und ernährungsbedingten Faktoren abhängt, scheint es bei SMA andere Ursachen dafür zu geben. Beispielsweise lag in einer Studie das Gewicht der SMA-Patienten (Alter < 12 Monate) im Verhältnis zur Größe hauptsächlich zwischen der 10. und 25. Perzentile, während das subkutane Fettgewebe vermehrt war. Da bei diesen Patienten demnach keine Adipositas vorlag, wurde vermutet, dass durch das vermehrte subkutane Fettgewebe bei SMA-I-Patienten bereits intrauterin eine Muskelatrophie kompensiert werden

könnte (Schmidt and Voit, 1993). Auch andere Autoren sahen bei SMA keinen Zusammenhang zwischen der Vermehrung des subkutanen Fettgewebes und Adipositas, da bei SMA-Patienten mit sonographisch erhöhter Dicke des subkutanen Fettgewebes die subskapuläre Hautfaltendicke im Normbereich war (Heckmatt et al., 1988a).

Quotienten

Bei den vorliegenden Messungen gibt es keine signifikanten altersabhängigen Veränderungen der Quotienten bei den SMA-Patienten, was wiederum ein Ausdruck für die bei ihnen frühen aber stabilen Veränderungen ist.

Dies zeigt auch eine Untersuchung, in der bei bereits sehr jungen SMA-I-Patienten signifikant kleinere Quotienten als in der Kontrollgruppe mit zunehmender Abweichung von der 3. Perzentile im Krankheitsverlauf bestimmt wurden (Schmidt and Voit, 1993). Auch normalgewichtige SMA-Kinder hatten in einer Studie abnorme Quotienten (Pillen et al., 2003).

In Anlehnung an den Grenzwert von Heckmatt für Atrophien (1 : 1) (in Kombination mit echoreichen Muskeln) (Heckmatt et al., 1988c) entsprechen die Quotienten einiger unserer SMA-Patienten somit ebenfalls einer Atrophie, jedoch haben annähernd gleich viele Patienten auch Quotienten mit Werten $> 1 : 1$. Aus diesem Grund erscheint uns dieser absolute Wert als Kriterium zu ungenau für die Definition einer Atrophie. Viel mehr sollte der individuelle Verlauf und relative Veränderungen beachtet werden.

Andere Autoren hielten als Hinweis auf neuromuskuläre Störungen beispielsweise das Zählen von Muskelsepten für sinnvoller als die Berechnung von Quotienten (Dock et al., 1990).

Graustufenwertanalyse

Bei den SMA-Patienten wird M. vastus intermedius mit dem Alter statistisch signifikant echoreicher.

Ähnliches wird auch in einer Studie über sehr junge SMA-Patienten im 1. Lebensjahr berichtet, bei denen anfangs der Muskel unauffällig war und im Laufe des 1. Lebensjahres echoreicher wurde (Schmidt and Voit, 1993). Auch andere Autoren berichteten über erhöhte Echointensitäten bei SMA (Heckmatt et al., 1982; Kamala et al., 1985), so gilt z. B. bei

Neuropathien wie z. B. SMA die erhöhte Echogenität als sensitiv bei M. quadriceps femoris (100 %) und M. biceps brachii (60 %) (Maurits et al., 2004) und bei neurogenen Krankheiten im Allgemeinen waren vor allem bei M. tibialis anterior die Echointensitäten erhöht (Pillen et al., 2007).

Bei Erwachsenen mit Neuropathien fanden sich keine erhöhten Echointensitäten für M. biceps brachii und M. quadriceps femoris (Maurits et al., 2003).

Eine Erklärung für die echoreichen Muskeln bei SMA könnte sein, dass die Muskeln bei zunehmender Dicke des subkutanen Fettgewebes echoreicher werden (Reimers et al., 1993b).

Andere Autoren hingegen fanden bei SMA nur mäßig echoreiche Muskeln (Heckmatt et al., 1988c).

5.1.2. Qualitative sonographische Befunde und Veränderungen im Krankheitsverlauf bei DMD und SMA

5.1.2.1. Qualitative sonographische Befunde und Veränderungen im Krankheitsverlauf bei DMD

Einstufung in die Heckmattskala

Bei der Beurteilung von M. quadriceps femoris mit der Heckmatt-Skala (Heckmatt et al., 1982) zeigte sich eine Verschiebung in Richtung höhere Heckmatt-Stufen im Altersverlauf. Bei DMD fanden sich alle Stufen, die Stufe IV jedoch nur in Altersgruppe 2.

Andere Autoren hingegen fanden bei DMD die Stufen II bis IV (Zuberi et al., 1999) bzw. bei progressiven Muskeldystrophien mehrheitlich die Stufen III bis IV in späten Stadien und selten die Stufe II in frühen Stadien (Kamala et al., 1985).

Die Verteilung der Heckmattstufen hängt nicht nur vom Alter ab, sondern wird auch durch den individuellen Krankheitsverlauf bestimmt, was besonders bei den Patienten auffällt, die häufig geschallt wurden. Während bei einigen Patienten schon in frühen Jahren hohe Heckmattstufen zu beobachten sind, gibt es andere Patienten, die auch noch später sehr niedrige Heckmattstufen aufweisen. Bei wiederum anderen wurde in der darauf folgenden Untersuchung eine niedrigere Heckmattstufe bestimmt. Dies ist ein Ausdruck für die unterschiedlichen Schweregrade des Krankheitsverlaufs bei den unterschiedlichen Patienten.

Dies zeigt aber auch, dass auch eine relative grobe Einteilung wie die Heckmattskala methodische Probleme aufwerfen kann.

Eine mögliche Ursache hierfür dürfte der „sampling error“, also eine unterschiedliche Auswahl der Untersuchungsstellen bei wiederholten Messungen sein.

Des Weiteren kommt die Subjektivität der einzelnen Untersucher zum Tragen.

Zudem wurde eine schlechte Übereinstimmung bei verschiedenen Untersuchern festgestellt, auch die Reproduzierbarkeit durch den selben Untersucher ist nicht zufriedenstellend.

Vor allem die Abgrenzung der einzelnen Stufen gegeneinander gelang oft nicht genau. Da es aufgrund der individuellen Strukturveränderungen keinen Prototyp für die jeweiligen Stufen gibt, ist keine exakte Zuordnung möglich.

In bisherigen Studien wurde der Vorteil der Heckmattskala in der semiquantitativen Beurteilung von Gewebe (Brockmann et al., 2007), der Reproduzierbarkeit, der einfachen Methode und der guten Anwendbarkeit (Kamala et al., 1985; Zuberi et al., 1999) gesehen. So konnten mit der Heckmatt Skala (Heckmatt et al., 1982) neuromuskuläre von nicht-neuromuskulären Krankheiten gut abgegrenzt werden (Kamala et al., 1985) (gesamt: Sensitivität 71 - 78 %, Spezifität 91 - 92 %; > 3-Jährige: Sensitivität 81 %, Spezifität 96 %) (Pillen et al., 2006; Zuberi et al., 1999) und in der Summe wird die Heckmattstufe II als aussagekräftiger Grenzwert angegeben, um gesunde von erkrankten Kindern zu unterscheiden, was vor allem bei den über 3-jährigen Kindern eine sensitive und spezifische Methode darstellen soll (Zuberi et al., 1999).

Insgesamt liefert diese Heckmattskala als visuelle Methode nur sehr subjektive Ergebnisse, wie auch schon andere Autoren anmerkten (Maurits et al., 2004; Pillen et al., 2006). Ihrer Meinung nach erlaubt diese visuelle Beurteilung keine exakte Beschreibung der Verteilung betroffener Muskeln, da auch gesunde Muskeln unterschiedliche Graustufenwerte (z. B. ist der M. tibialis anterior echoreicher als andere) und dadurch verschiedene Heckmattstufen besitzen (Pillen et al., 2006).

Außerdem war in einer Studie mit der Heckmattskala keine qualitative Unterscheidung möglich, um z. B. Myopathien und neurogene Störungen direkt zu vergleichen (Brockmann et al., 2007).

An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass selbst die quantitative Messung der Muskeldicke einen subjektiven Fehler mit sich bringt, da bei stark erhöhten Echointensitäten das Knochenecho so schwach werden kann, dass keine Muskeldicke bestimmt werden kann.

Mit einer modifizierten Heckmattskala wurde zusätzlich die Darstellbarkeit von Faszien berücksichtigt und bei DMD die Stufen III und IV gefunden (Lamminen et al., 1988).

Abgrenzbarkeit einzelner Muskelanteile

Wenn die Echointensitäten aufgrund veränderter Muskelstruktur erhöht waren, konnten die einzelnen Muskelanteile von M. quadriceps femoris und M. triceps surae schlecht voneinander abgegrenzt werden, wobei die Dauer und der Schweregrad der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen.

Bei den vorliegenden Ergebnissen wird die Verschlechterung im Altersverlauf deutlich. Das Problem von schwieriger sonographischer Darstellbarkeit von Faszien bei echoreichen Muskeln bei neuromuskulären Erkrankungen ist auch aus anderen Studien bekannt (Aydinli et al., 2003; Brockmann et al., 2007; Schwennicke et al., 1998), beispielsweise hielten diese Autoren die schlechte Abgrenzbarkeit von M. vastus intermedius und M. vastus lateralis als Indikator für Prozesse mit Muskelbeteiligung (Kamala et al., 1985).

Beurteilung der Aponeurose

Die Erkennbarkeit der Aponeurose bei M. tibialis anterior wurde in anderen Studien über neuromuskuläre Erkrankungen bei Kindern bisher noch nicht beurteilt.

In der vorliegenden Arbeit wird bei diesem Merkmal der Zusammenhang mit Alter bzw. Dauer der Erkrankung deutlich, da bei zunehmend erhöhten Echointensitäten die Beurteilung des Muskelgewebes schwieriger wird und damit die Aponeurose undeutlicher erscheint. Daher ist die Aponeurose bei den älteren Patienten weniger oft als bei jüngeren zu erkennen und eignet sich somit als zusätzliches qualitatives Merkmal in der Verlaufsbeurteilung.

Bei gesunden Muskeln konnten einige Autoren hingegen die Aponeurose erkennen (Bargfrede, 1999; Schwennicke et al., 1998).

Textur der Muskelstruktur

In sehr frühen Stadien sind die Muskeln von DMD-Patienten nur gering verändert. In diesem Fall wirkt das Muskelgewebe echoarm und dazwischen liegen retikuläre echoreiche Strukturen, die angeschnittene Muskelfasern, Septen und Sehnen darstellen.

Bei zunehmender Degeneration des Muskels durch Fibrose und Lipomatose erhöhen sich die reflektierenden Grenzflächen und der Muskel wird im Krankheitsverlauf echoreicher, da sich die Punkte mit erhöhten Echointensitäten im Muskel verdichten.

Bei den DMD-Patienten ergeben die erhöhten Echointensitäten in der Regel ein feinkörniges und gleichmäßig auf das Muskelgewebe verteiltes homogenes Muster. Selten wirkt der M. vastus intermedius etwas heterogen, was durch die partielle Schallabschwächung des darüber liegenden echoreicheren M. rectus femoris bedingt sein kann. In äußerst seltenen Fällen fanden sich wenige einzelne kleine echoarme Areale, die wie runde ausgestanzte Löcher aussehen und wohl nicht-degenerierte Muskelfasern darstellen.

Auffällig ist, dass im Kompartiment von M. tibialis anterior die Areale erhöhter Echointensitäten mit feinkörnig homogenem Muster als große Cluster herdförmig auf den Muskelausschnitt verteilt sind. Dieser herdförmig-knotige Aspekt scheint ein Ausdruck dafür zu sein, dass die einzelnen Muskelanteile dieses Kompartiments unterschiedlich stark von Veränderungen betroffen sind.

Der Muskelaspekt konnte vor allem in frühen oder intermediären Krankheitsstadien nicht sicher einem strikt homogenen oder heterogenen Muster zugeordnet werden. Auch wenn die einzelnen Muskeln unterschiedlich stark ausgeprägte Veränderungen zeigen, scheint bei DMD jedoch insgesamt im Krankheitsverlauf der Aspekt durch die zunehmend echoreicher werdenden Muskeln auch homogener zu werden.

Auch in einer anderen Studie war für Myopathien (Aydinli et al., 2003), bzw. Muskeldystrophien (Brockmann et al., 2007; Heckmatt et al., 1988c) wie z. B. DMD, ein homogenes granuläres echoreiches Muster typisch (Fischer et al., 1988). Das feinkörnige Muster ist darauf zurückzuführen, dass bei DMD einzelne Fasern pathologisch verändert sind (Maurits et al., 2004).

Mittlerweile gibt es auch Untersuchungen, die anstatt einer visuellen Beurteilung ein computerisiertes Verfahren für die Auswertung der Muskelstruktur verwenden. So wurde z. B. eine computer-gestützte Texturanalyse bei DMD-Kindern durchgeführt und dabei bei M.

biceps brachii in 58 % der Fälle und bei M. quadriceps femoris in 74 % der Fälle ein heterogenes Muster ermittelt (Maurits et al., 2004).

Bei Erwachsenen mit Myopathien war das Kriterium eines heterogenen Musters wenig sensitiv für M. biceps brachii 35 % und M. quadriceps femoris 50 % (Maurits et al., 2003).

Ergänzend sei eine Untersuchung von Hughes mit einer „beam-formed-radio-frequency“-Untersuchung erwähnt, die mit sogenannten „information-theoretic-receivers“ (Hf receiver, die Entropie-basierte Signale analysieren) durchgeführt wurde. Bei Dystrophien wurde ein heterogener Bildkontrast gefunden, welcher mit dem B-Mode nicht erkennbar war und womit die Autoren dystrophe von normalen Muskeln unterscheiden konnten (Hughes et al., 2007).

Lokalisation und Verteilung der sonographischen Veränderungen auf die einzelnen Muskeln

Die sonographischen Muskelveränderungen in dieser Arbeit zeigen hinsichtlich der erhöhten Echointensitäten eine ausgeprägte Involvierung der unteren Extremitäten. Die Muskeldicke von M. biceps brachii konnte etwas länger als die der unteren Extremitätenmuskeln (M. tibialis anterior und M. quadriceps femoris) bestimmt werden. Die Oberschenkelmuskulatur und die Wadenmuskulatur waren echoreicher als die Bicepsmuskulatur bzw. der Tricepsmuskel der Oberarme. Eine Ausnahme stellt M. tibialis anterior dar mit niedrigen Echointensitäten. Auch andere Autoren beschrieben für DMD höhere Echogenitäten in der unteren als in der oberen Extremität (Heckmatt et al., 1988c).

Dagegen gibt es Studien, die bei Myopathien eine gleichmäßige Verteilung der Veränderungen auf Beine und Arme beschrieben (Pillen et al., 2007), wobei die Echowerte vor allem an der oberen Extremität bei M. biceps brachii bei Myopathien erhöht waren (Pillen et al., 2007). Obwohl dies im Langzeitverlauf sicherlich korrekt ist, scheint doch eine klare Abfolge im Auftreten der Veränderungen vorzuliegen.

Ergänzend seien Studien bei Erwachsenen mit neuromuskulären Krankheiten erwähnt. Hier wurden vor allem in den Armmuskeln und den ischiokruralen Muskeln (Reimers et al., 1988) und in einer MRT-Studie bei M. vastus intermedius und M. gastrocnemius stärkere Veränderungen bei Dystrophien und bei M. rectus femoris eher geringere (Lamminen, 1990) gefunden. Auch wurde bei Erwachsenen mit Myopathien bis in späte Stadien über gleichzeitig selektiv betroffene und (noch) intakte, teils (kompensatorisch) hypertrophierte Muskeln berichtet (Reimers et al., 1988; Reimers et al., 1992a).

In den vorliegenden Messungen wirkte der M. rectus femoris bei DMD in beiden Altersgruppen echoreicher als der M. vastus intermedius. Dass besonders die Veränderungen von M. rectus femoris bei x-chromosomal-rezessiven Muskeldystrophien ausgeprägt sind, berichten auch andere Autoren über Untersuchungen bei Erwachsenen (Reimers et al., 1992a). Eine weitere Erklärung hierfür wäre die durch erhöhte Echogenität resultierende Schallauslöschung (Pohle et al., 2000) des darüber liegenden Muskels. Über unterschiedliche Echogenitäten bei M. vastus intermedius und M. rectus femoris wurde auch im Zusammenhang mit verschiedenen Schallwinkeln bei der Dermatomyositis, berichtet. Die Ursache wurde in den schräg zueinander verlaufenden Faszikeln vermutet (Heckmatt et al., 1988c).

Bei Heckmatt waren bei den DMD-Patienten dagegen in der Regel alle Anteile von M. quadriceps femoris betroffen (Heckmatt et al., 1988c).

In Altersgruppe 1 ist bei den untersuchten DMD-Patienten der M. gastrocnemius echoreicher als der M. rectus femoris. Dies berichten auch andere Autoren bei jungen DMD-Patienten (Heckmatt et al., 1988c).

Diese Beteiligung der Wadenmuskulatur könnte als Frühzeichen bei DMD gewertet werden. Allerdings war in Altersgruppe 2 der M. rectus femoris echoreicher als der M. gastrocnemius sowie der M. vastus intermedius in beiden Altersgruppen echoreicher als der M. soleus, in Übereinstimmung mit einer anderen Studie, die bei Kindern mit Dystrophien eine stärkere Involvierung der Oberschenkelmuskulatur als der Wadenmuskulatur ermittelte (Lamminen et al., 1988).

In der Literatur wurde sicherlich richtig darauf hingewiesen, dass die unterschiedlichen Veränderungen der Muskeln von deren anatomischen und funktionellen Eigenschaften sowie Aufgaben abhängen (Lamminen, 1990).

Außerdem wurden auch bei gesunden Muskeln unterschiedliche Echogenitäten gefunden, je nach Lokalisation der Muskeln im Körper, so war z. B. der M. tibialis anterior bei gesunden Probanden echoreicher als andere Muskeln (Pillen et al., 2006), wie z. B. der echoärmere M. quadriceps femoris (Scholten et al., 2003).

5.1.2.2. Qualitative sonographische Befunde und Veränderungen im Krankheitsverlauf bei SMA

Einstufung in die Heckmattskala

Bei den SMA-Patienten gab es alle Heckmatt-Stufen: in Altersgruppe 1 vor allem die Stufe II und in Altersgruppe 2 vor allem die Stufe III.

In den vorliegenden Daten kamen jedoch in Altersgruppe 1 die Heckmattstufe IV vor, was für frühzeitige und ausgeprägte Veränderungen speziell bei diesen jungen Patienten spricht und einen schlechten Verlauf darstellt. Bei den älteren Patienten in Altersgruppe 2 ist keine Heckmattstufe IV zu finden, was bedeutet, dass bei diesen Patienten die Umbauvorgänge im Altersverlauf stabil bleiben, wie es für SMA typisch ist.

Andere Autoren hingegen berichteten bei SMA über die Stufen III bis IV (Zuberi et al., 1999) bzw. beschrieben ein vorhandenes Knochenechosignal bei erhöhten Muskelechointensitäten für die unter 1,5-Jährigen (Kamala et al., 1985).

Andere Autoren fanden bei zusätzlicher Beurteilung von Faszien bei neurogenen Erkrankungen (mit moderaten Veränderungen) die Stufen II bis III (Lamminen et al., 1988).

Abgrenzbarkeit einzelner Muskelanteile

Anhand der zunehmend schlechteren bis fehlenden Abgrenzbarkeit der einzelnen Muskelanteile von M. quadriceps femoris werden die ausgeprägten Veränderungen im Altersverlauf deutlich.

Eine andere Konstellation zeigt sich bei M. triceps surae, bei dem bei beiden Patienten in Altersgruppe 1 die Unterteilung nicht möglich war, bei den beiden Patienten in Altersgruppe 2 dagegen schon, worin sich wieder der individuelle Verlauf der Veränderungen äußert. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die Fallzahl besonders klein ist ($N < 4$)

Über Konturunschärfe und Abschwächung von Faszien und intramuskulären Strukturen als pathologischer Befund infolge stark echoreicher Muskeln wurde auch von anderen Autoren bei Patienten mit SMA (Pillen et al., 2008; Schmidt and Voit, 1993) und fokalen Neuropathien (Bargfrede, 1999; Schwennicke et al., 1998) berichtet. Bei Kindern mit SMA war die Abgrenzung von Muskelgruppen in einer Studie meistens möglich (Kamala et al., 1985).

Beurteilung der Aponeurose

Der M. tibialis anterior lässt sich bei den meisten SMA-Patienten kaum darstellen. Die Kontur erscheint sehr unscharf, das Muskelvolumen ist geschrumpft, das Gewebe knotig verändert, die Echointensitäten diffus erhöht und die Aponeurose daher nicht zu differenzieren. In Altersgruppe 1 war die Aponeurose prozentual seltener sichtbar als in Altersgruppe 2, was ein Hinweis auf die sehr individuellen Veränderungen der Muskeln ist und somit nicht einer zuverlässigen Verlaufsbeschreibung dienen kann.

Als Normalbefund ist die Aponeurose dagegen typischerweise deutlich erkennbar (Bargfrede, 1999; Schwennicke et al., 1998).

Textur der Muskelstruktur

Bei fast allen Muskeln der SMA-Patienten dieser Arbeit war das sonographische Muster der Verteilung der erhöhten Graustufenwerte heterogen.

Bei M. quadriceps femoris waren die erhöhten Echointensitäten als grob-flockig bis breit-streifige Flecken auf den Muskel verteilt. Dazwischen befanden sich einige auffällig große, längs-ovale echoarme ausgestanzte „Löcher“ vor allem im M. rectus femoris.

Auch bei M. tibialis anterior erschien das Gewebe stark pathologisch verändert. Die Echointensitäten waren ebenfalls sehr heterogen und diffus verteilt und durch das deutlich reduzierte Volumen des Muskelkompartiments wirkte die Muskelstruktur und das sonographische Muster klein-knotig. Das Muskelkompartiment war kaum oder gar nicht durch Faszien abgrenzbar und die Aponeurose nicht erkennbar.

Während die Beobachtungen über M. tibialis anterior so ausführlich in der Literatur nicht zu finden sind, stimmen die Veränderungen bei M. quadriceps femoris mit anderen Studien überein, die für Neuropathien, insbesondere SMA, ein heterogenes Muster der erhöhten Echointensitäten als charakteristisch beschrieben (Aydinli et al., 2003; Pohle et al., 2000), welches streifig und fleckig imponiert und sich aus dem Nebeneinander von echoreichen atrophischen und echoärmeren hypertrophierten oder erhaltenen Muskelfasern ergibt (Brockmann et al., 2007).

So wurde beschrieben, dass die echoreichen hellen Areale atrophiierte Fasern der degenerierten Motoneuroneinheiten darstellen und die (pseudo-) hypertrophierten schwarzen mottenfraß-ähnlichen Löcher reinnervierten Kollateralsprossen bzw. erhaltenen Motoneuroneinheiten entsprechen (Fischer et al., 1988; Pohle et al., 2000; van Baalen and Stephani, 2005). Da bei Neuropathien alle Fasern einer Motoneuroneinheit gleichzeitig pathologisch verändert sind, resultieren größere Flecken aus erhöhten Echosignalen (Maurits et al., 2004). Bei erwachsenen Patienten mit Neuropathien galt ein heterogenes Muster für sehr sensitiv für M. biceps brachii und M. quadriceps femoris (je 100%) (Maurits et al., 2003).

Lokalisation und Verteilung der sonographischen Veränderungen auf die einzelnen Muskeln

Die Muskeln der unteren Extremität (M. quadriceps femoris und M. tibialis anterior) der SMA-Patienten waren echoreicher als die der oberen Extremität (M. biceps brachii), was in Übereinstimmung mit der Literatur über Kinder mit Neuropathien ist, bei denen ausgeprägtere Echointensitäten in den Beinen im Vergleich zu den Armen beschrieben sind (Heckmatt et al., 1988c; Pillen et al., 2007).

Die vorliegenden Daten ergaben echoreichere Werte für den proximal gelegenen M. quadriceps femoris als für den distaleren M. tibialis anterior. Während in dieser Arbeit bei den SMA-Patienten in Altersgruppe 1 jeweils der M. rectus femoris und in Altersgruppe 2 der M. vastus intermedius der echoreichere Muskel von beiden zu sein schien, wurde in der Literatur der Befall von allen Anteilen von M. quadriceps femoris beschrieben (Heckmatt et al., 1988c). Bei einem milden Fall von SMA fand sich ein echoreicher M. vastus intermedius und unauffälliger M. rectus femoris bei normaler Muskeldicke (Heckmatt et al., 1982). Zudem fanden sich bei Kindern mit Neuropathien (wie SMA) besonders bei der Wadenmuskulatur Auffälligkeiten (Lamminen et al., 1988) sowie erhöhte Echointensitäten bei M. tibialis anterior (Pillen et al., 2007).

Bei Erwachsenen mit hereditären neurogenen Störungen wurden die Muskelveränderungen und die starke Atrophie als einheitlich, symmetrisch und diffus beschrieben, dabei war typischerweise das gesamte Mesenchym und der ganze Extremitätenquerschnitt mit distaler Betonung betroffen (Reimers et al., 1988; Reimers et al., 1992a). Andere Autoren dagegen

beschreiben bei erwachsenen SMA-Patienten auch einen selektiven und asymmetrischen Befall (Nagele et al., 1987).

5.1.2.3. Abhängigkeit der sonographischen Befunde von Alter und Krankheitsverlauf

Insgesamt fällt bei der sonographischen Bildanalyse beider Krankheitsgruppen auf, dass in frühen Krankheitsstadien die Veränderungen noch sehr gering ausgeprägt sein können und nicht sicher einer Krankheitsgruppe zugeordnet werden können. Erst mit zunehmender Progression der Erkrankung kristallisieren sich die charakteristischen sonographischen Muster und Veränderungen der jeweiligen Erkrankung heraus.

Auch andere Autoren betonen die unterschiedlichen Ultraschallbefunde je nach Krankheitsstadium (Kamala et al., 1985) und berichten über unauffällige Ultraschallbilder in frühen Stadien: Bei sehr jungen Patienten (< 3 Jahre) war die Aussagekraft der Sonographie geringer, da bei sehr jungen Patienten der Ultraschallbefund unauffällig sein kann. Das Gleiche wurde über präklinische DMD-Stadien sowie schwerwiegende, erst seit kurzem bestehende SMA-Manifestationen mit einheitlicher Denervierung ohne Strukturveränderung bzw. ohne Ersatz durch Fett oder Bindegewebe sowie für Neugeborene mit SMA-I erwähnt. In diesen Studien wurde bei DMD-Kindern das Bild anfangs eher als heterogen beschrieben, da der Umbauprozess noch nicht so weit fortgeschritten war wie bei Erwachsenen (Brockmann et al., 2007; Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988c; Maurits et al., 2004; Pillen et al., 2007; Zuberi et al., 1999).

Andererseits können bei neuromuskulären Erkrankungen in weit fortgeschrittenen Stadien unter Umständen myogene Befunde nicht mehr von neuropathischen Befunden unterschieden werden, da sich ein undifferenziertes Ultraschallbild mit stark echoreichen Muskeln zeigt (Brockmann et al., 2007).

5.2. Verlaufsbeobachtung bei DMD

Im Rahmen der Verlaufskontrolle der DMD-Patienten wurden mehrere Ultraschalluntersuchungen durchgeführt, um die Veränderungen der Muskeldicke, des subkutanen Fettgewebes, der Quotienten aus Muskeldicke zu subkutaner Fettdicke, der Graustufenwerte und der Heckmattstufen im Altersverlauf beschreiben zu können.

Während der M. quadriceps femoris mehrheitlich atrophiert, wird der M. tibialis anterior dicker, wie oben bei den altersabhängigen Veränderungen bereits diskutiert wurde.

Der M. biceps brachii und der M. rectus abdominis dagegen zeigen gleichermaßen Zu- und Abnahmen der Muskeldicke.

Die Entwicklung des subkutanen Fettgewebes zeigt bei M. rectus abdominis sowohl eine Vermehrung als auch eine Verminderung, bei den anderen 3 Muskeln jedoch deutlich eine Zunahme der Fettschicht.

Die Quotienten (d.h. das Verhältnis aus Muskeldicke zur subkutanen Fettschicht) nehmen im Altersverlauf bei allen Muskeln, bis auf M. rectus abdominis, eher ab.

Die Graustufenwerte zeigen im Altersverlauf bei den DMD-Patienten interessanterweise sowohl eine Verminderung als auch eine Verstärkung der Echointensitäten. Der M. quadriceps femoris und der M. biceps brachii haben fast doppelt so oft eine Echointensitätsverstärkung, der M. rectus abdominis bis auf eine Ausnahme nur Abnahmen und der M. tibialis anterior nahe zu gleich oft beide Tendenzen. Die Abnahmen der Echointensitäten im Altersverlauf sind nicht mit einer degenerativ progredienten Genese vereinbar, so dass die abnehmenden Echosignale möglicherweise auf technische Fehler, wie der bereits zuvor erwähnte „sampling error“ zurückzuführen sind. Dies bedeutet dass die Ergebnisse davon abhängen, wo geschallt wird.

Die Heckmattstufen bei M. quadriceps femoris zeigen vor allem im Alter von 6 bis 8 Jahren eine breite Streuung. Neben Zunahmen und Abnahmen der Stufen fand sich schon in frühen Stadien eine hohe Heckmattstufe. Hierdurch zeigt sich einerseits der individuelle Verlauf bei den einzelnen Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägter Krankheitsprogredienz, andererseits aber auch die bereits oben diskutierte Subjektivität, der „sampling error“ und die Ungenauigkeit dieser Skala.

Durch die vorliegende Längsschnittstudie konnte eine exaktere und umfangreichere Vorstellung über die unterschiedliche und vor allem individuelle Entwicklung von Trophik und Muskelstruktur und deren Veränderungen auf dem Ultraschallbild bei DMD-Kindern im Laufe der Erkrankung erreicht werden.

Eine derartige sonographische Längsschnittstudie, welche die individuellen altersabhängigen Veränderungen der trophischen Merkmale wie Muskeldicke, subkutane Fettdicke, deren Quotienten, Graustufenwerte sowie die Heckmattstufen mehrerer Muskeln von Duchenne-Patienten untersucht, ist nach gründlicher Recherche in der Literatur so noch nicht beschrieben worden.

Andere Studien beschäftigten sich mit nur einmaligen sonographischen Messungen im Sinne einer Querschnittsstudie, um bei Erwachsenen (Dock et al., 1990;Reimers et al., 1993a;Reimers et al., 1993b) und bei Kindern mit Verdacht auf neuromuskuläre Erkrankungen im Rahmen eines Screenings gesunde von kranken Muskeln zu unterscheiden (Brockmann et al., 2007;Heckmatt et al., 1980;Heckmatt et al., 1982;Heckmatt et al., 1988a;Heckmatt et al., 1988c;Kamala et al., 1985;Lamminen et al., 1988;Maurits et al., 2004;Pillen et al., 2003;Pillen et al., 2006;Pillen et al., 2007;Zuberi et al., 1999). Einige konnten dadurch auch typische Ultraschallbefunde für neurogene oder myopathische Erkrankungen bei Kindern (Brockmann et al., 2007;Heckmatt et al., 1982;Heckmatt et al., 1988a;Heckmatt et al., 1988c;Kamala et al., 1985;Pillen et al., 2007;Schmidt and Voit, 1993), Erwachsenen (Maurits et al., 2003) bzw. altersunabhängig (Fischer et al., 1988;Pohle et al., 2000) finden.

5.3. Sonographische Unterschiede zwischen DMD und SMA

5.3.1. Quantitative sonographische Unterschiede

5.3.1.1. Trophik

Muskeldicke

Die Muskeldicken von M. quadriceps femoris, M. tibialis anterior, M. biceps brachii, M. rectus abdominis und M. deltoideus sind bei DMD signifikant größer als bei SMA.

Die Unterschiede der Muskeldicke zwischen den Krankheitsgruppen sind in Altersgruppe 1 jeweils viel ausgeprägter als in Altersgruppe 2. Den größten Unterschied gibt es bei M. quadriceps femoris, gefolgt von M. tibialis anterior und zuletzt M. biceps brachii.

Bei DMD gab es eine signifikante Atrophie für M. quadriceps femoris und M. deltoideus im Altersverlauf, bei SMA hingegen waren diese Veränderungen nicht signifikant, was verdeutlicht, dass bei DMD eine progrediente degenerative Erkrankung vorliegt, während bei SMA die Veränderungen zwar frühzeitig auftreten (geringere Muskeldicken bei SMA als bei

DMD), dann aber stabil bleiben (kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen bei SMA).

Andere Autoren fanden bei Kindern mit neuromuskulären Erkrankungen nur bei M. quadriceps femoris eine signifikant verminderte Muskeldicke (nicht bei M. biceps brachii, M. tibialis anterior oder den Unterarmflexoren). Es gab bezüglich der Muskeldicke zwischen neurogenen und myopathischen Patienten zwar einen signifikanten Unterschied, jedoch war dieses Merkmal isoliert zu ungenau bei der Unterscheidung der beiden Krankheitsgruppen (Pillen et al., 2007).

Ein signifikantes Muskelwachstum im Verlauf dagegen fand sich bei DMD für den M. tibialis anterior und den M. rectus abdominis und bei SMA für den M. biceps brachii. Die Querschnittsfläche des M. tibialis anterior nimmt bei beiden Krankheiten statistisch signifikant mit dem Alter zu, wobei sie bei DMD größer im Vergleich zu SMA ist.

Andere Autoren hingegen berichteten bei progressiven Muskeldystrophien über erhaltene Muskeldicken (Kamala et al., 1985) bzw. bei DMD meistens über normale, aber nur selten erhöhte oder erniedrigte Muskeldicken von M. quadriceps femoris und bei Neuropathien (wie z. B. SMA) überwiegend über verminderte, selten normale (Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988a; Heckmatt et al., 1988c; Maurits et al., 2004) und damit atrophische Muskeln (Kamala et al., 1985).

In einer Studie mit erwachsenen Patienten hatten 11/15 mit Myopathie und 8/14 mit Neuropathien atrophische Quadricepsmuskeln. In der gesunden Kontrollgruppe kam es altersabhängig ebenfalls zur Atrophie (Maurits et al., 2003).

Die vorliegenden signifikanten Ergebnisse bezüglich einer Atrophie von M. quadriceps femoris und M. deltoideus im Krankheitsverlauf bei den DMD-Patienten stehen im Gegensatz zu einer anderen Studie, in der die Autoren bei neuromuskulären Krankheiten nur für M. quadriceps femoris eine signifikant verminderte Muskeldicke fanden (Pillen et al., 2003).

Dass M. biceps brachii bei beiden Krankheitsgruppen eher weniger von einer Muskelatrophie betroffen zu sein scheint, zeigen auch die Ergebnisse einer anderen Studie, in der über eine signifikante Hypertrophie von M. biceps brachii für DMD berichtet wurde und in der bei SMA der M. biceps brachii kaum atrophiert war (Maurits et al., 2004).

Auch bei erwachsenen Patienten zeigte sich nur bei 5/16 mit Myopathien und 5/15 mit Neuropathien atrophische Bicepsmuskeln (Maurits et al., 2003).

Die ermittelte positive Korrelation der Querschnittsfläche von M. tibialis anterior mit zunehmendem Alter bei beiden Krankheitsgruppen ist bisher nicht aus der Literatur bekannt. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass aufgrund der unscharfen Kontur nur bei insgesamt 4 SMA-Patienten die Querschnittsfläche messbar war, wohingegen die Muskeldicke bei insgesamt 15 SMA-Patienten noch erkennbar war.

Die beobachtete Zunahme der Muskeldicken entspricht wohl dem physiologischen Muskelwachstum bei Kindern, wie es von anderen Autoren für gesunde Kinder beschrieben wurde (vor allem in den ersten beiden Lebensjahren) (Heckmatt et al., 1988b). Auch andere Autoren fanden bei gesunden Kindern eine Zunahme der Muskeldicke von M. quadriceps femoris und M. biceps brachii und Korrelation mit Alter, Gewicht, Größe und BMI (Maurits et al., 2004). Eine Zunahme von Muskeldicke kann durch Hypertrophie oder auch Pseudohypertrophie bedingt sein (Maurits et al., 2004).

Andere Autoren dagegen fanden für die bei neurogenen Patienten minimal geringere Muskeldicke im Vergleich zu Kindern mit Myopathien, keinen signifikanten Unterschied (Pillen et al., 2003).

Auch in einer Studie über Erwachsene waren bei gleichem Paresegrad die Atrophien bei neurogenen Störungen deutlich ausgeprägter als bei Myopathien (Reimers et al., 1988).

Durch vermehrt echoreiches Muskelgewebe wird das Knochenechosignal abgeschwächt, weshalb bei vielen Patienten, vor allem bei den DMD-Patienten, aber auch bei einigen SMA-Patienten, die Muskeldicke nicht gemessen werden konnte. Dieses Problem wurde in der Literatur mehrfach diskutiert, so war z. B. für progressive Muskeldystrophien (Heckmatt et al., 1980; Kamala et al., 1985) bzw. DMD in der Regel ein abgeschwächtes bis nicht vorhandenes Knochenecho typisch (Fischer et al., 1988; Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988a; Heckmatt et al., 1988c). In einigen Fällen konnte bei den SMA-Patienten in der vorliegenden Arbeit kein Knochensignal erkannt werden, nicht wie in anderen Studien, in denen bei den SMA-Patienten das Knochenecho gut erkennbar war (Kamala et al., 1985), es wurde manchmal aber ebenfalls als abgeschwächt (Fischer et al., 1988; Heckmatt et al., 1988c) oder sehr schwer erkennbar beschrieben (Heckmatt et al., 1982). Bei vermindertem

Knochenecho ist bei SMA jedoch der Schatten unter dem Knochenechosignal noch erkennbar, während bei DMD im Verlauf auch dieser verschwindet (Fischer et al., 1988). Der Femur war bei den SMA-Patienten der vorliegenden Studie prozentual häufiger als bei DMD erkennbar, der Humerus bei SMA öfter, und die Muskeldicke von M. tibialis anterior war bei DMD öfter als bei SMA bestimmbar. So scheint bei den DMD-Patienten vor allem der M. quadriceps femoris und bei SMA der M. tibialis anterior von strukturellen Veränderungen betroffen zu sein.

Während von M. quadriceps femoris bei SMA in Altersgruppe 1 schon kein Knochenecho mehr erkennbar war, war es in Altersgruppe 1 bei allen DMD-Patienten zu sehen. In Altersgruppe 2 dagegen war bei allen SMA-Patienten aber nicht bei allen DMD-Patienten das Knochenecho zu sehen. Zusammengefasst scheinen somit bei SMA schon in frühen Stadien starke Veränderungen möglich, die dann stabil bleiben, während bei DMD die Veränderungen eine Progredienz zeigen.

Subkutanes Fettgewebe

Beim Vergleich beider Erkrankungen sah man ein signifikant dünneres subkutanes Fettgewebe von M. quadriceps femoris, M. tibialis anterior und M. triceps surae bei den DMD-Patienten im Vergleich zu den SMA-Patienten.

Dies ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Autoren, die bei SMA häufiger als bei DMD über vermehrtes subkutanes Fett berichteten (Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988a; Heckmatt et al., 1988c; Kamala et al., 1985; Maurits et al., 2004).

Während bei DMD die Zunahme der subkutanen Fettschicht bei M. quadriceps femoris, M. biceps brachii, M. rectus abdominis und M. paravertebralis im Altersverlauf statistisch signifikant ist, gibt es bei SMA nur für M. tibialis anterior eine statistisch signifikante Fettzunahme mit dem Alter.

Dies ist wieder ein Hinweis für die eher frühen und stabilen Veränderungen bei SMA und die im Krankheitsverlauf kontinuierlich zunehmenden Veränderungen bei DMD.

Quotienten

In den vorliegenden Messungen sind die Quotienten von Muskeldicke zu subkutaner Fettschicht bei DMD für *M. quadriceps femoris*, *M. tibialis anterior*, *M. biceps brachii* und *M. deltoideus* signifikant höher als bei SMA, was bedeutet, dass es bei DMD mehr Muskelmasse im Vergleich zum subkutanen Fett als bei SMA gibt.

Auch Heckmatt et al. fanden einen signifikanten Unterschied zwischen SMA und Muskeldystrophien bezüglich verminderter Muskeldicke in Kombination mit vermehrtem subkutanen Fettgewebe (Heckmatt et al., 1988a), während andere Autoren wiederum zu keinen signifikanten Unterschieden der (lediglich minimal geringeren) Quotienten bei Neuropathien im Vergleich zu Myopathien kamen (Pillen et al., 2003).

In den vorliegenden Daten sieht man bei DMD für die Muskeldicken von *M. quadriceps femoris* und *M. deltoideus* eine negative Korrelation mit dem Alter und bei SMA für *M. biceps brachii* eine positive Korrelation der Muskeldicke mit dem Alter.

Zudem gibt es nicht nur bei den SMA-Patienten sondern auch bei den DMD-Patienten eine signifikante altersabhängige Zunahme der subkutanen Fettschicht.

Diese eben erwähnten Beobachtungen stehen im Gegensatz zu anderen Studien, in denen berichtet wurde, dass für Neuropathien Muskelatrophien mit einer Zunahme des subkutanen Fettgewebes typisch sind, während die Muskeldicke bei Myopathien (aufgrund der Infiltration mit Fibrose und Lipomatose) (Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988a; Schmidt and Voit, 1993) bzw. bei progressiven Muskeldystrophien (Kamala et al., 1985) erhalten bleibt.

Die Bestimmung der Quotienten aus Muskeldicke und subkutanem Fettgewebe ist relevant, da damit die unterschiedlichen Veränderungen von Muskeldicke und subkutaner Fettschicht verglichen und folglich die Entwicklung der Muskeltrophik im Gesamtzusammenhang beschrieben werden können.

Im Altersverlauf verhält sich bei DMD die Entwicklung der Quotienten bei *M. quadriceps femoris*, *M. tibialis anterior* und *M. deltoideus* gleichsinnig wie die der Muskeldicken und diese Veränderungen sind in den ersten beiden Muskeln signifikant.

Bei *M. biceps brachii*, *M. paravertebralis* und *M. triceps brachii* jedoch scheint die Muskeldicke zu- und der Quotient abzunehmen. Das gleiche gilt für die signifikante Zunahme

der Muskeldicke des M. rectus abdominis im Vergleich zur scheinbaren Abnahme der Quotienten bei diesem Muskel.

Bei SMA hingegen scheinen bei allen 3 Muskeln beide Parameter gleichsinnig zu- oder abzunehmen (signifikant jedoch nur die Muskeldicke von M. biceps brachii), was bedeutet, dass bei DMD die relative Zunahme der subkutanen Fettschicht in Relation zum Muskel in diesen Fällen stärker als bei SMA sein muss.

Von einem ähnlichen Mechanismus gingen auch andere Autoren aus, die bei subnormalen Quotienten und einer Muskeldicke unterhalb des Mittelwertes ein verhältnismäßig stark ausgeprägtes subkutanes Fettgewebe vermuteten (Schmidt and Voit, 1993).

Da sich Sonographiebefunde im Laufe von Untersuchungen in verschiedene Richtungen entwickeln können, ist es sehr wichtig, anhand von Längsschnittuntersuchungen diese Veränderungen zu beobachten und zu beschreiben und nicht nur eine einzelne Momentaufnahme im Rahmen einer Querschnittsuntersuchung zu interpretieren. Durch solch eine Verlaufskontrolle konnte in dieser Arbeit auch bei den DMD-Patienten im Krankheitsverlauf eine Muskelatrophie einiger Muskeln beschrieben werden.

5.3.1.2. Graustufenwertanalyse

Der einzige signifikante Unterschied zwischen den Krankheitsgruppen bezüglich der Graustufenwerte konnte bei M. vastus intermedius gefunden werden welcher bei SMA echoreicher als bei DMD war. Ein Grund dafür könnte sein, dass bei den SMA-Patienten der Muskel atrophisch wird, wodurch sich das eingelagerte Fett- und Bindegewebe bei Verlust der Muskelmasse auf ein kleineres Volumen konzentriert und dadurch die Echointensitäten erhöht, wie auch in einer anderen Studie bereits diskutiert wurde (Brockmann et al., 2007). Zusätzlich könnte eine Rolle spielen, dass bei zunehmender Dicke des subkutanen Fettgewebes Muskeln echoreicher werden und SMA deutlich mehr Fettgewebe als DMD hat (Reimers et al., 1993b).

Diese Ergebnisse bilden einen Kontrast zu anderen Studien, in welchen für DMD und Dystrophien ein deutlich echoreiches und für neurogene Erkrankungen und SMA nur ein mäßig echoreiches Muskelparenchym typisch war (Fischer et al., 1988; Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988c).

Bei erwachsenen Patienten hatten die neuropathischen Erkrankungen keine echoreichen Muskeln, die mit Myopathien dagegen schon (vor allem für M. biceps brachii war dies sehr sensitiv 94 %, für M. quadriceps femoris 56 %) (Maurits et al., 2003). Demgegenüber fanden sie bei Kindern mit DMD echoreiche Muskeln mit 90 % Sensitivität für M. biceps brachii und M. quadriceps femoris. Bei den Kindern mit neuropathischen Erkrankungen wie z. B. SMA war die Sensitivität für echoreiche Quadricepsmuskeln bei 100 % und bei M. biceps brachii bei 60 % (Maurits et al., 2004).

Andere Autoren fanden sowohl bei Muskeldystrophien und spinaler Muskelatrophie echoreiche Muskeln (Kamala et al., 1985).

Im Vergleich zu Kindern mit nicht-neuromuskulären Krankheiten wurde in einer Studie bei neuromuskulären Krankheiten im Allgemeinen in allen untersuchten Muskeln (M. biceps brachii, Unterarmflexoren, M. quadriceps femoris, M. tibialis anterior) signifikant höhere Echointensitäten gefunden (Pillen et al., 2003).

Die gleichen Autoren fanden erhöhte Echointensitäten bei neurogenen Krankheiten vor allem bei M. tibialis anterior und bei Myopathien bei M. biceps brachii (Pillen et al., 2007). Für dieses Merkmal gibt es in den vorliegenden Daten zwar keine signifikanten Unterschiede, jedoch wirkt der M. biceps brachii bei DMD echoreicher als bei SMA, umgekehrt der M. tibialis anterior bei SMA echoreicher als bei DMD.

Außerdem ist in Altersgruppe 1 der M. gastrocnemius, der M. deltoideus und der M. triceps brachii bei DMD jeweils echoreicher und in Altersgruppe 2 sind sie jeweils bei SMA echoreicher.

Bezüglich der Echogenität und der Graustufenwerte wurde darauf geachtet, dass durch den Einschluss von Septen und Faszien im Muskelkompartiment keine unterschiedlich starken Echowerte resultierten.

In fortgeschrittenen Stadien gestaltete sich die Unterscheidung zwischen myopathischen und neurogenen Krankheiten als problematisch, wie auch andere Autoren schon berichteten. Dies erklärten sie sich durch die Tatsache, dass bei einer Abnahme des Muskelvolumens die Muskelanteile mit Bindegewebe und Lipomatose näher zusammenrücken und dadurch die Echointensitäten erhöhen (Brockmann et al., 2007).

Von anderen Autoren wurde über falsch pathologische Sonographiebefunde berichtet, die bei Muskelinaktivitäten auftreten können, z. B. bei einer Quadrizepsatrophie durch Inaktivität infolge einer Coxarthrose (Schwennicke et al., 1998) und bei einem Nicht-Gebrauch bei Patienten ohne neuromuskuläre Krankheiten (Pillen et al., 2007) oder echoreichere Tibialis-muskeln nach einer Knie-Cap-Resektion (Bargfrede, 1999). Inaktivitätsatrophien können erhöhte Echowerte zeigen (Nagele et al., 1987) und bei Rollstuhlfahrern scheinen die Echointensitäten höher als bei ambulanten Patienten mit gleichem Paresegrad zu sein. Des Weiteren waren in Untersuchungen bei hereditären progressiven spinalen Muskelatrophien und kongenitalen Myopathien auch wenig oder gar nicht paretische Muskeln von Mesenchymveränderungen betroffen (Reimers et al., 1988).

5.3.2. Qualitative sonographische Unterschiede

In der vorliegenden Arbeit konnten die beiden Krankheitsbilder Duchenne Muskeldystrophie und spinale Muskelatrophie nur bedingt anhand qualitativ visuell beurteilbarer Merkmale unterschieden werden.

5.3.2.1. Einstufung in die Heckmattskala

In Altersgruppe 1 gab es bei den SMA-Patienten bereits die Heckmattstufe IV, aber bei DMD nicht, während es in Altersgruppe 2 nur bei DMD die Heckmattstufe IV gab. Demnach war bei SMA besonders früh ein fortgeschrittener Umbau möglich, im Altersverlauf bleiben die Veränderungen bei SMA dagegen konstant, während es bei DMD progredient zu einer stetigen Echozunahme und dadurch zum Verschwinden der Faszien und des Knochenechos kommt. In sehr fortgeschrittenen Stadien kann die Skala eventuell eine Unterscheidung ermöglichen, da dann bei SMA in der Regel das Knochenecho noch vorhanden ist, während es bei DMD verschwunden ist.

Echointensitäten in fortgeschrittenen Stadien zu beurteilen ist schwierig. Dieses Problem berichten auch andere Autoren und führen als Erklärung an, dass sich das Fett und das Bindegewebe bei Verlust von Muskelmasse auf ein kleineres Volumen konzentrieren und dadurch zu diffus erhöhten Echointensitäten führen. Ihnen war es nicht möglich mit der Heckmattskala qualitative Veränderungen zu beurteilen und z. B. Myopathien und neurogene Erkrankungen direkt zu vergleichen (Brockmann et al., 2007).

5.3.2.2. Abgrenzbarkeit einzelner Muskelanteile

Bei den DMD-Patienten konnte der M. quadriceps öfter in den M. rectus femoris und den M. vastus intermedius und der M. triceps surae in den M. gastrocnemius und den M. soleus unterteilt werden als bei den SMA-Patienten, die schlechter erkennbare Faszien hatten, wodurch die Unterteilung erschwert oder nicht möglich ist.

Ebenso konnte bei DMD öfter als bei SMA die Querschnittsfläche bestimmt werden, weil die das Tibialiskompartiment umgebende Faszie bei DMD besser zu erkennen war.

Die Faszien bei SMA sind scheinbar früher und stärker verändert als bei DMD. Dies passt zu Erkenntnissen aus anderen Studien, in denen bei schweren neuromuskulären Störungen die Kontur des M. vastus intermedius oft schwer erkennbar war (Pillen et al., 2003) und die Abgrenzung von Muskeln (z. B. von M. vastus intermedius und M. vastus lateralis) bei pathologischen Prozessen in fortgeschrittenen Stadien (Maurits et al., 2003), z. B. ab Heckmattstufe III bei progressiven Muskeldystrophien, erschwert war (Kamala et al., 1985). Auch andere Autoren berichten über eine schlechtere Erkennbarkeit von Faszien bei Neuropathien (Aydinli et al., 2003) bzw. über das Verschwinden von Faszien bei Myopathien (Aydinli et al., 2003; Brockmann et al., 2007), so dass bei vermehrtem Umbau einzelne Muskeln nicht mehr abgrenzbar sind (Nagele et al., 1987).

5.3.2.3. Beurteilung der Aponeurose

Bei den DMD-Patienten war die Aponeurose prozentual eindeutig öfter zu erkennen als bei den SMA-Patienten. Bei letzteren war durch die ausgeprägte Atrophie dieses Muskelkompartiments sowie den knotigen Aspekt durch die diffuse Echointensitätserhöhung, in den meisten Fällen eine Abgrenzung der Aponeurose nicht möglich. Bei den DMD-Patienten dagegen war erst in äußerst fortgeschrittenen Stadien bei den stark und gleichmäßig echoreichen Muskeln die Aponeurose nicht zu erkennen.

Diese Beobachtungen sprechen für einen ausgeprägteren Umbauvorgang dieser Muskeln bei SMA.

5.3.2.4. Textur der Muskelstruktur

Die Ultraschallbilder der Patienten dieser Studie konnten teilweise anhand der Muskeltextur, das heißt dem Muster der Anordnung der echoarmen und echoreichen Graustufenwerten, unterschieden werden. Durch die unterschiedliche Verteilung der echoreichen Areale ergibt

sich entweder ein homogenes Bild wenn die Punkte mit erhöhten Echointensitäten fein-körnig sind und gleichmäßig auf den Muskel verteilt sind oder ein heterogenes Bild, wenn die Echointensitäten eher grob-flockige oder breit-streifige Flecken darstellen, zwischen denen noch echoarme Areale zu finden sind.

So fand sich in der vorliegenden Arbeit bei den SMA-Patienten fast ausschließlich ein heterogenes Muster für M. quadriceps femoris, das bedeutet, dass es zwischen und neben den grob-flockigen und breit-gestreiften echoreichen Flecken auch runde und längsovale echoarme Stellen gibt, die wie ausgestanzte Löcher aussehen und vor allem im oberflächlichen M. rectus femoris zu sehen sind.

In frühen DMD-Stadien wirkte der Aspekt der echoreichen und echoarmen Anteile eher retikulär. Im Verlauf wurde der Muskel echoreicher und die Areale mit echoreichen feinkörnigem Aspekt verteilten sich gleichmäßig auf das Muskelgewebe und ergaben fast ausschließlich ein homogenes Bild. Äußerst selten fanden sich bei den DMD-Patienten einzelne echoärmere kleine Löcher (deutlich weniger als bei den SMA-Patienten), meistens im M. vastus intermedius. Auch wirkte der M. vastus intermedius durch den echoreicheren M. rectus femoris teilweise heterogen, was vermutlich an der partiellen Schallabschwächung des homogen echoreichen M. rectus femoris liegt.

Der M. tibialis anterior war bei den SMA-Patienten zusammengeschrumpft und die Struktur erschien durch die diffus erhöhten Echointensitäten knotig, wobei sowohl die Aponeurose als auch die Kontur fast nie abgrenzbar waren.

Im Gegensatz dazu fanden sich beim M. tibialis anterior der DMD-Patienten herdförmig betonte Cluster, aus einer homogenen Fläche mit feinkörnigen echoreichen Punkten. Durch diese Verteilung ist ein unterschiedlich stark ausgeprägter Befall der einzelnen Muskelanteile dieses Kompartiments zu erkennen.

Vor allem die erwähnten Beobachtungen bei M. quadriceps femoris ähneln den Ergebnissen anderer Studien, in denen nicht nur gesunde von pathologischen Befunden, sondern auch neurogene von myopathischen Erkrankungen unterschieden wurden:

Bei Neuropathien, bei denen alle Muskelfasern eines Motoneurons betroffen sind, fanden die Autoren größere echoreiche Flecken. Sie beschrieben ein neurogenes Bild durch eine äußerst heterogene Verteilung mäßig erhöhter Echointensitäten im Muskelparenchym, da es neben

echoreichen fleckförmig-streifigen (lang-lammelären) Stellen auch echoarme, mottenfraß-ähnliche ausgestanzte Areale gab. Dabei entsprechen die echoreichen Stellen wohl den atrophischen und degenerierten Motoneuroneinheiten und die echoarmen Areale stellen intakte Einheiten des Motoneurons bzw. eine (Pseudo-) Hypertrophie der Muskelfasern dar.

Als Ursache für das homogen echoreiche feinkörnige Muster bei Myopathien vermuteten sie, dass bei DMD nur einzelne Muskelfasern betroffen sind. Aufgrund der Schallabschwächung durch das echoreiche Muskelparenchym konnten bei Muskeldystrophien Faszien und das Knochenecho nicht mehr erkannt werden (Aydinli et al., 2003;Brockmann et al., 2007;Fischer et al., 1988;Heckmatt et al., 1988c;Maurits et al., 2003;Maurits et al., 2004;Pohle et al., 2000).

Die beobachteten Veränderungen bei M. quadriceps femoris und M. tibialis anterior werden mit zunehmendem Krankheitsverlauf deutlicher. Die übrigen Muskeln weisen dagegen keine so eindeutigen Unterschiede auf.

Insgesamt erscheint diese Art der Beurteilung jedoch sehr subjektiv und im Einzelfall zu unzuverlässig.

Lokalisation und Verteilung der sonographischen Veränderungen auf die einzelnen Muskeln

Das Ausmaß von Atrophie und erhöhten Echointensitäten soll bei Neuropathien in den Beinen ausgeprägter als in den Armen sein, im Gegensatz zu Myopathien, bei denen die Veränderungen gleichmäßiger verteilt sind (Pillen et al., 2007). Andere wiederum berichten sowohl bei DMD als auch bei SMA über höhere Echointensitäten in den unteren Extremitäten als in den oberen Extremitäten. Dabei sind alle Anteile von M. quadriceps femoris betroffen (Heckmatt et al., 1988c).

In einer Studie fand sich bei Kindern mit Dystrophien ausgeprägtere Veränderungen in den Oberschenkelmuskeln als in der Wadenmuskulatur, bei Kindern mit neurogenen Störungen war dagegen vor allem die Wadenmuskulatur betroffen (Lamminen et al., 1988).

Weitere Möglichkeiten

In der Literatur wurden weitere Methoden für die myosonographische Untersuchung bei neuromuskulären Erkrankungen vorgestellt: Andere Autoren konnten z. B. mit einer computergestützten Texturanalyse neuromuskuläre Krankheiten sowohl von gesunden

Befunden unterscheiden als auch DMD oder neurogenen Erkrankungen zuordnen (Sensitivität 93 % - 94 %, Spezifität 95 % - 97 %) (Pohle et al., 2000).

Eine andere Untersuchung unterschied bei Erwachsenen erfolgreich mit einem „Index der weißen Fläche“, einer Dichteanalyse der Graustufenwerte sowie einer Zuordnung des Musters der Muskelstruktur anhand der Inhomogenität myopathische oder neurogene Fälle (Maurits et al., 2003). Bei Kindern führte diese Studie bisher zu keinen aussagekräftigen Ergebnissen (Maurits et al., 2004).

Außerdem gibt es noch ein Klassifikationsschema für Ultraschallbilder, das die Muskeln nach qualitativen Aspekten und visuell beurteilbarer Mustererkennung einteilt: (I) normal, (II) myopathisch, (III) neurogen oder (IV) unspezifisch abnorm (Brockmann et al., 2007).

Noch eine Möglichkeit in der sonographischen Befundbeurteilung beschäftigt sich mit dem Zählen von Muskelsepten: Wenn bei neuromuskulären Erkrankungen das Volumen des Muskelbündels reduziert ist, rücken perimysale Septen näher zusammen. Mehr als 12 Septen pro cm Muskeldicke entsprechen einem pathologischen Befund (Dock et al., 1990). Dies ist jedoch schwierig, da bei erhöhten Echointensitäten die Septen, Faszien und Aponeurosen schlechter erkennbar sind. Außerdem kann eine Hypertrophie durch Auseinanderrücken der Septen die Anzahl der Septen pro cm scheinbar fälschlich vermindern.

5.4. Zusammenhang zwischen Sonographiebefunden, klinischem Bild und genetischen Mutationen bei DMD-Patienten

Genotyp-Phänotyp-Korrelation

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Art der genetischen Mutation und dem Alter, zu dem die DMD-Patienten die Gehfähigkeit verlieren und rollstuhlabhängig werden, gefunden werden.

Desgleichen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Progredienz der sonographischen Befunde und den genetischen Veränderungen.

Auch in der Literatur konnte in vielen Studien keine Genotyp-Phänotyp-Korrelation bezüglich motorischem Verlauf beobachtet werden. So wurde in einer Studie beispielsweise festgestellt, dass die Häufigkeit von Mutationen vor Exon 30 mit dem IQ und dem Retinogramm aber nicht mit den motorischen Fähigkeiten korreliert (Desguerre et al., 2009). Und weitere

Autoren gehen davon aus, dass das Vorhandensein einer Deletion nicht mit dem Schweregrad oder der Art der Erkrankung korreliert (Lindlof et al., 1989).

Allerdings erlaubt die Sonographie in begrenztem Maß eine prognostische Aussage: Patienten, bei denen sehr früh sonographische Veränderungen im Sinne einer Heckmattstufe III oder IV festgestellt wurden, verloren früher die Gehfähigkeit. Allerdings zeigte sich wie oben erwähnt kein Zusammenhang mit den zugrunde liegenden genetischen Veränderungen.

Auch andere Autoren untersuchten den Zusammenhang zwischen Ultraschallbefunden und klinischem Bild und zeigten, dass bei Muskeldystrophien der Ultraschallbefund (erhöhte Echointensitäten und konsekutive Schallabschwächung) mit den pathologischen Befunden der Muskelbiopsate und dem klinischen Status korreliert (Heckmatt et al., 1980; Heckmatt et al., 1982; Lamminen et al., 1988). In einer Studie über progressive Muskeldystrophien jedoch gab es keinen Zusammenhang mit dem Ausmaß der funktionellen Behinderung (Kamala et al., 1985).

5.5. Stellenwert der quantitativen und qualitativen Beurteilung sonographischer Befunde

In Folgendem sollen jeweils die Vor- und Nachteile der qualitativen und quantitativen Beurteilung von sonographischen Bildern bei DMD und SMA gegenüber gestellt werden.

In der vorliegenden Arbeit konnten bestimmte Merkmale, wie die Erkennbarkeit des Knochenechos, die Abgrenzung einzelner Muskelanteile, die Sichtbarkeit der Aponeurose und die Beschreibung des sonographischen Musters der Muskelstruktur visuell beurteilt werden und die Bilder mit der Heckmattskala eingeteilt werden. Damit wurde eine qualitative Beschreibung der sonographischen Befunde, der altersabhängigen Veränderungen sowie bedingt eine Unterscheidung der beiden Krankheitsbilder Muskeldystrophie Duchenne und spinale Muskelatrophie ermöglicht.

Auch wenn in einzelnen Fällen keine eindeutige Zuordnung möglich war und besonders in frühen Krankheitsstadien die Umbauvorgänge noch nicht ausgeprägt genug waren, liefert die visuelle Beurteilung mit qualitativen Merkmalen einen ersten Eindruck des sonographischen Bildes.

Der Vorteil der qualitativen Methode besteht vor allem in der individuellen Verlaufskontrolle der einzelnen Patienten um die relativen Veränderungen beschreiben zu können und die Progression dokumentieren zu können.

Zudem kommt in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien, wenn die sonographischen Veränderungen stärker ausgeprägt sind, auch der differenzialdiagnostische Stellenwert besser zur Geltung.

Des Weiteren können bei einer visuellen Beurteilung des Ultraschallbildes bei selektivem oder fokalem Befall Veränderungen entdeckt werden, was sich vor allem im Rahmen eines Screenings bestimmter Muskeln anbietet.

Andererseits können subtile Veränderungen (z. B. in frühen Stadien) dem bloßen Auge entgehen und nur quantitativ erfasst werden. Vor allem die Berechnung der quantitativen Parameter der Muskeldicke, subkutanen Fettdicke und der Quotienten, die sich aus dem Verhältnis der beiden Größen zueinander ergeben, ermöglichte in der vorliegenden Arbeit sowohl eine objektivere Unterscheidung der beiden Krankheitsgruppen als auch eine Unterscheidung zwischen den Altersgruppen innerhalb der jeweiligen Krankheitsgruppe. Gerade im Rahmen der Längsschnittuntersuchung bei der Verlaufskontrolle von DMD-Patienten erlaubte die Anwendung quantitativer Messwerte eine Beschreibung der individuellen sonographischen Veränderungen der Trophik.

Diese objektive Erhebung der quantitativen Messwerte führt zudem zu einer höheren Übereinstimmung verschiedener Untersucher, erlaubt eine genauere Messung und eine bessere statistische Analyse. Die Muskeln können dadurch verglichen und die Verteilung der Veränderungen auf die einzelnen Muskeln beschrieben werden.

Die eben diskutierten Vor- und Nachteile wurden auch in der Literatur anhand diverser quantitativer und qualitativer Methoden beschrieben. Dort galt die quantitative Auswertung als sensitiver, objektiver, meist reproduzierbar, und aussagekräftiger. Subtile Veränderungen, die bei einer visuellen Beurteilung nicht auffallen, können quantitativ erfasst werden, ausserdem ist eine statistische Auswertung der quantitativ erfassten Daten möglich. Allerdings erschien auch ihnen eine ergänzende visuelle Bewertung bei vereinzelt und fokal vorkommenden Veränderungen, selektivem Befall und bei der Beschreibung von homogener bzw. heterogener Verteilung als sinnvoll (Maurits et al., 2003;Maurits et al., 2004;Pillen et al., 2006;Pillen et al., 2007;Pillen et al., 2008;Reimers et al., 1988;Scholten et al., 2003).

Beispielsweise hielten einige Autoren die Quantifizierung der sonographischen Befunde bei SMA (Schmidt and Voit, 1993) für wichtiger als die qualitative Erhöhung von Echointensitäten, da letztere bei den verschiedensten neurogenen und myopathischen Erkrankungen zu finden sind (Heckmatt et al., 1982; Heckmatt et al., 1988c; Lamminen et al., 1988).

Während in der vorliegenden Studie auf die Erstellung von Normwerten verzichtet wurde, nutzten andere Autoren diese im Rahmen einer Quantifizierung von Muskelechointensitäten (Pillen et al., 2006), wodurch in Kombination mit einer Bestimmung der Muskeldicke und der Verteilung der unterschiedlichen Werte auf die einzelnen Muskeln die Unterscheidung von neurogenen und myopathischen und nicht-neuromuskulären Erkrankungen möglich war (Sensitivität 67 %, Spezifität 94 %, positiv prädiktiver Wert 86 %, negativ prädiktiver Wert 84 %) (Pillen et al., 2007).

Andere Autoren wiesen darauf hin, dass beim Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe schwankende Werte innerhalb der Normgruppe beachtet werden müssen und eventuell der direkte Seitenvergleich am Patienten bei asymmetrischen und einseitigen Prozessen aussagekräftiger als der Bezug auf die Normalgruppe sein kann (Nagele et al., 1987; Reimers et al., 1988). Allerdings sind auch beim Gesunden Seitendifferenzen der Muskeldicke von 20 % bis 30 % bei kleinen Muskeln und 15 % bis 20 % bei großen Muskeln berichtet worden (Bargfrede, 1999; Schwennicke et al., 1998), bei den Muskelechointensitäten betrug die Seitendifferenz 13,6 % bei den großen Muskeln und 44,3 % bei den kleinen Muskeln (Bargfrede, 1999).

Durch die Quantifizierung von Echointensitäten (Heckmatt et al., 1989), eine Dichteanalyse (Maurits et al., 2004) und die Lokalisation quantifizierter Echointensitäten in Zusammenhang mit der Muskeldicke (Pillen et al., 2007), erreichten verschiedene Autoren bessere Sensitivitäten bei der Unterscheidung von neuromuskulären und nicht-neuromuskulären Erkrankungen (Sensitivität 87 % - 92 %, Spezifität 67 % - 90 %, positiv prädiktiver Wert 86 % - 91 %, negativ prädiktiver Wert 84 % - 95 %) (Pillen et al., 2003; Pillen et al., 2006; Pillen et al., 2007).

So konnten sie auch Normwerte (Scholten et al., 2003) und Grenzwerte für neuromuskuläre Erkrankungen erstellen, z. B. erhöhte Graustufenwerte in mindestens 3 Muskeln mit 0,9 Standardabweichungen (SD) von der Norm (Pillen et al., 2003) bzw. unterschiedlich hohen

SDs in einer gewissen Anzahl an Muskeln (geringe SDs in mehreren oder hohe SDs in wenigen Muskeln) (Pillen et al., 2007).

6. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Stellenwert der Myosonographie für die Differenzialdiagnose und die Verlaufskontrolle bei Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne (DMD) und spinaler Muskelatrophie (SMA) zu untersuchen.

Hierfür wurden qualitative und quantitative sonographische Veränderungen in verschiedenen Altersgruppen untersucht sowie bei den DMD-Patienten eine Längsschnittuntersuchung durchgeführt.

Interessanterweise kam es im Altersverlauf bei DMD zur Atrophie im M. quadriceps und M. deltoideus, während bei SMA keine wesentliche weitere Atrophie eintrat. Die Quotienten aus Muskeldicke und subkutanem Fettgewebe spiegelten diese Veränderungen wieder mit einer Abnahme bei der DMD und einem Gleichbleiben bei der SMA. Allerdings betreffen diese Veränderungen nicht alle Muskeln in gleichem Maß. In einzelnen Muskel wie z.B. tibialis anterior und rectus abdominis konnte bei der DMD eine progrediente Muskelhypertrophie beobachtet werden.

In gleicher Weise zeigen auch andere Parameter wie Echodichte bei der DMD progrediente Auffälligkeiten, während die Befunde bei der SMA weitgehend stabil bleiben.

Was die Verwendbarkeit der Sonographie für Verlaufsuntersuchungen anbelangt, so zeigte sich allerdings in der bei DMD-Patienten durchgeführten Längsschnittuntersuchung eine große interindividuelle Schwankung in der Entwicklung sonographischer Veränderungen.

In prognostischer Hinsicht bemerkenswert ist, dass DMD-Patienten, bei denen sehr früh sonographische Veränderungen im Sinne einer Heckmattstufe III oder IV festgestellt wurden, früher die Gehfähigkeit verloren. Hingegen konnte kein Zusammenhang zwischen der Art der genetischen Mutation und Schweregrad der sonographischen Veränderungen bzw. Verlust der Gehfähigkeit gefunden werden.

Differenzialdiagnostisch unterschieden sich DMD-Gruppe und SMA-Gruppe in vielen Parametern wie Muskeldicke, Verhältnis subkutanes Fettgewebe zu Muskel und Echointensität signifikant voneinander. Auch das Muster der sonographischen Veränderung

unterschied sich: während bei den DMD-Patienten ein homogen feinkörniges Muster vorherrschte, zeigte sich bei den SMA-Patienten ein heterogenes grobes Pattern.

Im Einzelfall kann allerdings mit allen genannten Parametern keine eindeutige Unterscheidung zwischen den Krankheitsgruppen vorgenommen werden.

Der Vergleich qualitativer visueller mit quantitativen metrischen Methoden zeigte, dass beide Methoden erhebliche methodische Probleme in sich bergen und somit immer komplementär angewendet werden. Nur eine Zusammenschau der einzelnen Parameter und nicht ein Messwert für sich erlauben eine ausreichend sichere Beurteilung in der Myosonographie.

7. Anhang

Statistik

Muskel	Krankheit 1= DMD 2= SMA	Altersgruppe (in Jahren)	Statistik				
			Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Muskeldicke (mm)	M. quadriceps femoris	1 <=6	18,6	17,4	3,7	11,3	26
		>6	15,5	14,9	4,6	6	25,7
		2 <=6	10,3	10,3	2,8	7,2	16,2
		>6	10,1	8,8	4,1	4,6	16,3
	M. tibialis anterior	1 <=6	16,7	16,6	2,1	13,9	20,3
		>6	19,1	19,1	2,6	13,7	24,7
		2 <=6	11,3	11,5	1,5	9	13,2
		>6	17,3	18,3	7	9,4	24,7
	M. biceps brachii	1 <=6	13,3	14,3	2,8	7,3	16,4
		>6	14,2	14,4	3,4	3,8	22,4
		2 <=6	9,8	10,1	2,6	7	15,1
		>6	13,9	12,9	5,2	7,3	21,4
	M. rectus abdominis	1 <=6	6,3	5,7	1,6	5,3	9,6
		>6	8,3	7,7	2,7	4,8	15,4
		2 <=6	4,1	4,1	1,1	3,3	4,9
		1 <=6	16,5	15,3	4,9	12,1	23,2
	M. paravertebralis	>6	17,1	16,6	3,2	12,7	22,6
		2 <=6	10,1	10,1		10,1	10,1
		>6	17,6	17,6		17,6	17,6
		1 <=6	13,6	13,6		13,6	13,6
	M. deltoideus	>6	11,7	11,7	3,2	6,6	17,3
		2 <=6	7,4	7,4	2,3	5,8	9
		>6	5,9	5,9	2,2	4,3	7,4
		1 <=6	9,8	9,6	2,6	7,2	12,6
M. triceps brachii	>6	10,8	11	3,2	4,3	18,7	
	2 <=6	11,6	11,6	1,9	10,3	13	
	>6	7,9	7,9		7,9	7,9	
	1 <=6	3,9	3,3	1,4	2,1	6,7	
subkutane Fettdicke (mm)	M. quadriceps femoris	>6	5,6	4,8	2,9	1	14,9
		2 <=6	8,6	7,2	3,4	4,9	17
	>6	12,7	10,1	7,1	6	25,3	
	1 <=6	2,2	2,1	0,4	1,4	3,2	
M. tibialis anterior	>6	2,6	2,1	1,6	0,6	9,2	
	2 <=6	4,1	3,8	1,5	2,1	8,6	
	>6	5	5,1	1,6	2,3	7,3	
	1 <=6	2,3	2,2	0,7	1,1	4	
M. triceps surae	>6	2,7	2,3	1,7	0,9	9,4	
	2 <=6	9,6	9,6	3,5	7,1	12	
	>6	4,5	4,5	1,2	3,7	5,3	
	1 <=6	1,5	1,6	0,4	1	2,3	
M. biceps brachii	>6	2,8	2,1	2,3	0,9	14,1	

		2 <=6	2,2	1,8	0,9	1	3,9
		>6	3,1	3,1	1,6	1,2	5,7
M. rectus abdominis		1 <=6	1,6	1,3	0,8	0,8	2,7
		>6	5	2,9	4,9	0,9	24,5
		2 <=6	1,8	1,8	1,1	1	2,6
M. paravertebralis		1 <=6	1	0,9	0,3	0,7	1,6
		>6	1,7	1,4	1,1	0,7	6,1
		2 <=6	1,1	1,1		1,1	1,1
		>6	1,4	1,4		1,4	1,4
M. deltoideus		1 <=6	1,7	1,7		1,7	1,7
		>6	3,3	2,4	2,3	0,7	8,7
		2 <=6	3,6	3,6	2,4	1,9	5,3
		>6	3,1	3,1	0,2	3	3,2
M. triceps brachii		1 <=6	3,4	3,7	1,1	2	4,3
		>6	5,6	5,4	3	1,4	12,8
		2 <=6	7,6	7,6	2,4	5,9	9,2
		>6	9,7	9,7	7,2	4,6	14,8
Quotient Muskeldicke/ subkutane Fettdicke	M. quadriceps femoris	1 <=6	5,5	5,3	2,4	2	12
		>6	3,8	3,6	1,9	1	10
		2 <=6	1,4	1,5	0,6	1	2
		>6	1	0,8	0,5	0	2
	M. tibialis anterior	1 <=6	7,9	8,1	2,3	4	14
		>6	10	9	4,2	3	25
		2 <=6	3,1	3	0,8	2	4
		>6	4,1	4	2,5	1	8
	M. biceps brachii	1 <=6	9,2	9,3	2,8	4	14
		>6	7,9	7,7	3,7	2	17
		2 <=6	5	6	2	2	7
		>6	5,5	3,8	3,4	2	10
	M. rectus abdominis	1 <=6	5,1	4,5	2,9	2	10
		>6	3,1	2,3	2,2	0	10
		2 <=6	2,6	2,6	1	2	3
	M. paravertebralis	1 <=6	16,5	16,6	2,7	14	19
		>6	14,2	13,5	5,2	9	28
		2 <=6	9,4	9,4		9	9
		>6	12,2	12,2		12	12
	M. deltoideus	1 <=6	8,1	8,1		8	8
		>6	6,4	6	3,6	2	17
		2 <=6	2,4	2,4	1	2	3
		>6	1,9	1,9	0,6	1	2
	M. triceps brachii	1 <=6	3	3,3	0,9	2	4
		>6	2,6	2	1,5	1	7
		2 <=6	1,6	1,6	0,2	1	2
		>6	1,7	1,7		2	2
Graustufen Muskel a	M. rectus femoris	1 <=6	99,9	94,9	25	63,3	140,8
		>6	110,9	112	33,8	12,8	186,3
		2 <=6	102,2	106,5	37,7	41,3	151,6
		>6	127,2	120,6	20,3	106,4	154,4
	M. tibialis	1 <=6	77	68,8	31,2	26,8	135,5

anterior	>6	86,6	90,9	33,1	20,3	161
	2 <=6	87,5	99,4	39,6	9,3	141,4
M. gastrocnemius	>6	105,5	103,1	25,9	65,4	147,9
	1 <=6	106,6	108	20	81,7	149,9
	>6	98,9	103	38,8	21,3	201,1
	2 <=6	78,5	78,5	57,3	38	119
	>6	104,4	104,4	35,5	79,2	129,5
M. biceps brachii	1 <=6	91,1	95,5	23,7	49,1	132,8
	>6	98,5	98,1	34,5	12,4	183,6
	2 <=6	86,6	109,5	43,8	13,1	131
M. rectus abdominis	>6	96,3	94,8	19,5	74	130
	1 <=6	113,8	118,2	18,8	85,6	136,2
	>6	90	100,4	34,5	8,9	153,6
M. paravertebralis	2 <=6	62,9	62,9	80,5	6	119,9
	1 <=6	108,4	112,5	23	68,8	135
	>6	91,3	99,2	37	14,8	156,9
M. deltoideus	2 <=6	120	120		120	120
	>6	65,6	65,6		65,6	65,6
	1 <=6	132,1	132,1		132,1	132,1
M. triceps brachii	>6	86,1	80,8	36,5	5,9	146
	2 <=6	109	109	29,7	88	130
	>6	132,5	132,5	26,2	114	151
M. vastus intermedius	1 <=6	96,2	87,8	22,8	78,9	122
	>6	91,9	87,5	47,6	15	190
	2 <=6	72,5	72,5	68,6	24	121
Graustufen Muskel b	>6	125	125	22,6	109	141
	1 <=6	76,6	75,9	29,5	27	136
	>6	95,9	99	40	6	186
M. soleus	2 <=6	100,5	106,5	36,1	42	152
	>6	130,5	130	18,2	110	154
	1 <=6	68,6	71,7	27,6	18	107
Querschnittsfläche	>6	77,8	62,3	46	1	201
	2 <=6	78,5	78,5	57,3	38	119
	>6	97,8	97,8	15	87	108
M. tibialis anterior	1 <=6	30035,2	29648	8872,6	18989	47677
	>6	37849,7	37905	4122,7	29371	44224
	2 <=6	14507,7	11723	6499,9	9864	21936
	>6	39941	39941		39941	39941

8. Literaturverzeichnis

References Cited

Arahata,K, E P Hoffman, L M Kunkel, S Ishiura, T Tsukahara, T Ishihara, N Sunohara, I Nonaka, E Ozawa, H Sugita, 1989a, Dystrophin diagnosis: comparison of dystrophin abnormalities by immunofluorescence and immunoblot analyses: Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, v. 86, p. 7154-7158.

Arahata,K, T Ishihara, K Kamakura, T Tsukahara, S Ishiura, C Baba, T Matsumoto, I Nonaka, H Sugita, 1989b, Mosaic expression of dystrophin in symptomatic carriers of Duchenne's muscular dystrophy: N.Engl.J.Med., v. 320, p. 138-142.

Arts,IM, S Pillen, S Overeem, H J Schelhaas, M J Zwarts, 2007, Rise and fall of skeletal muscle size over the entire life span: J.Am.Geriatr.Soc., v. 55, p. 1150-1152.

Aydinli,N, B Baslo, M Caliskan, M Ertas, M Ozmen, 2003, Muscle ultrasonography and electromyography correlation for evaluation of floppy infants: Brain Dev., v. 25, p. 22-24.

Bargfrede,M, 1999, Quantitative ultrasonography in focal neuropathies as compared to clinical and EMG findings: European Journal of Ultrasound, v. 10, p. 21-29.

Beam,KG, 1988, Duchenne muscular dystrophy. Localizing the gene product: Nature, v. 333, p. 798-799.

Beenakker,EA, J de Vries, J M Fock, M van Tol, O F Brouwer, N M Maurits, J H van der Hoeven, 2002, Quantitative assessment of calf circumference in Duchenne muscular dystrophy patients: Neuromuscul.Disord., v. 12, p. 639-642.

Borasio,GD, J Anneser, 2003, Progressive spinale Muskelatrophien, in T Brandt, J Dichgans, and HC Diener (eds), Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen: Kohlhammer, p. 1061-1063.

Brockmann,K, P Becker, G Schreiber, K Neubert, E Brunner, C Bonnemann, 2007, Sensitivity and specificity of qualitative muscle ultrasound in assessment of suspected neuromuscular disease in childhood: Neuromuscul.Disord., v. 17, p. 517-523.

- Burghes,AH, C Logan, X Hu, B Belfall, R G Worton, P N Ray, 1987, A cDNA clone from the Duchenne/Becker muscular dystrophy gene: *Nature*, v. 328, p. 434-437.
- Campbell,SE, R Adler, C M Sofka, 2005, Ultrasound of muscle abnormalities: *Ultrasound Q.*, v. 21, p. 87-94.
- Coovert,DD, T T Le, P E McAndrew, J Strasswimmer, T O Crawford, J R Mendell, S E Coulson, E J Androphy, T W Prior, A H Burghes, 1997, The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy: *Hum.Mol.Genet.*, v. 6, p. 1205-1214.
- Deconinck,N, B Dan, 2007, Pathophysiology of duchenne muscular dystrophy: current hypotheses: *Pediatr.Neurol.*, v. 36, p. 1-7.
- Den Dunnen,JT, P M Grootsholten, E Bakker, L A Blonden, H B Ginjaar, M C Wapenaar, H M van Paassen, C van Broeckhoven, P L Pearson, G J van Ommen, 1989, Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene: FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications: *Am.J.Hum.Genet.*, v. 45, p. 835-847.
- Desguerre,I, C Christov, M Mayer, R Zeller, H M Becane, S Bastuji-Garin, F Leturcq, C Chiron, J Chelly, R K Gherardi, 2009, Clinical heterogeneity of duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up: *PLoS.One.*, v. 4, p. e4347.
- Dock,W, W Happak, F Grabenwoger, K Toifl, R Bittner, H Gruber, 1990, Neuromuscular diseases: evaluation with high-frequency sonography: *Radiology*, v. 177, p. 825-828.
- Emery,AE, 1980, Duchenne muscular dystrophy. Genetic aspects, carrier detection and antenatal diagnosis: *Br.Med.Bull.*, v. 36, p. 117-122.
- Finsterer,J, C Stollberger, 1999, Cardiac involvement in Werdnig-Hoffmann's spinal muscular atrophy: *Cardiology*, v. 92, p. 178-182.
- Fischer,AQ, D W Carpenter, P L Hartlage, J E Carroll, S Stephens, 1988, Muscle imaging in neuromuscular disease using computerized real-time sonography: *Muscle Nerve*, v. 11, p. 270-275.
- Forst,R, B Hausmann, 1985, Skelettmuskelsonographie zur Verlaufsdiagnostik bei neuromuskulären Erkrankungen: *Z.Orthop.*, v. 123, p. 755-756.

Freund,AA, R H Scola, R C Arndt, P J Lorenzoni, C K Kay, L C Werneck, 2007, Duchenne and Becker muscular dystrophy: a molecular and immunohistochemical approach: *Arq Neuropsiquiatr.*, v. 65, p. 73-76.

Harland,U, 1988, [Relation of echogenicity to the angle of incidence on musculature and tendon tissue]: *Z.Orthop.Ihre Grenzgeb.*, v. 126, p. 117-124.

Heckmatt,J, E Rodillo, M Doherty, K Willson, S Leeman, 1989, Quantitative sonography of muscle: *J.Child Neurol.*, v. 4 Suppl, p. S101-S106.

Heckmatt,JZ, V Dubowitz, S Leeman, 1980, Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging: *Lancet*, v. 1, p. 1389-1390.

Heckmatt,JZ, S Leeman, V Dubowitz, 1982, Ultrasound imaging in the diagnosis of muscle disease: *J.Pediatr.*, v. 101, p. 656-660.

Heckmatt,JZ, N Pier, V Dubowitz, 1988a, Assessment of quadriceps femoris muscle atrophy and hypertrophy in neuromuscular disease in children: *J.Clin.Ultrasound*, v. 16, p. 177-181.

Heckmatt,JZ, N Pier, V Dubowitz, 1988b, Measurement of quadriceps muscle thickness and subcutaneous tissue thickness in normal children by real-time ultrasound imaging: *J.Clin.Ultrasound*, v. 16, p. 171-176.

Heckmatt,JZ, N Pier, V Dubowitz, 1988c, Real-time ultrasound imaging of muscles: *Muscle Nerve*, v. 11, p. 56-65.

Hicks JE, Shawker TH, Jones BL, et al., 1984, Diagnostic ultrasound: Its use in the evaluation of muscle: *Arch Phys Med Rehabil*, p. 129.

Hoffman,EP, R H Brown, Jr., L M Kunkel, 1987a, Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus: *Cell*, v. 51, p. 919-928.

Hoffman,EP, K H Fischbeck, R H Brown, M Johnson, R Medori, J D Loike, J B Harris, R Waterston, M Brooke, L Specht, ., 1988, Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy: *N.Engl.J.Med.*, v. 318, p. 1363-1368.

Hoffman,EP, C M Knudson, K P Campbell, L M Kunkel, 1987b, Subcellular fractionation of dystrophin to the triads of skeletal muscle: *Nature*, v. 330, p. 754-758.

Hughes,MS, J N Marsh, K D Wallace, T A Donahue, A M Connolly, G M Lanza, S A Wickline, 2007, Sensitive ultrasonic detection of dystrophic skeletal muscle in patients with duchenne muscular dystrophy using an entropy-based signal receiver: *Ultrasound Med.Biol.*, v. 33, p. 1236-1243.

Kamala,D, S Suresh, K Githa, 1985, Real-time ultrasonography in neuromuscular problems in children: *J.Clin.Ultrasound*, v. 13, p. 465-468.

Kanehisa,H, S Ikegawa, N Tsunoda, T Fukunaga, 1994, Cross-sectional areas of fat and muscle in limbs during growth and middle age: *Int.J.Sports Med.*, v. 15, p. 420-425.

Kinali,M, M Main, J Eliahoo, S Messina, R K Knight, J Lehovsky, G Edge, E Mercuri, A Y Manzur, F Muntoni, 2007, Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: *Eur.J.Paediatr.Neurol.*, v. 11, p. 160-166.

Klopstock,Th, D E Pongratz, 1999, Myopathien, in T Brandt, J Dichgans, and HC Diener (eds), *Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen*: Kohlhammer, p. 1300-1315.

Koenig,M, E P Hoffman, C J Bertelson, A P Monaco, C Feener, L M Kunkel, 1987, Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals: *Cell*, v. 50, p. 509-517.

Koenig,M, A P Monaco, L M Kunkel, 1988, The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein: *Cell*, v. 53, p. 219-228.

Kunkel,LM, J F Hejtmancik, C T Caskey, A Speer, A P Monaco, W Middlesworth, C A Colletti, C Bertelson, U Muller, M Bresnan, F Shapiro, U Tantravahi, J Speer, S A Latt, R Bartlett, M A Pericak-Vance, A D Roses, M W Thompson, P N Ray, R G Worton, K H Fischbeck, P Gallano, M Coulon, C Duros, J Boue, C Junien, J Chelly, G Hamard, M Jeanpierre, M Lambert, J C Kaplan, A Emery, H Dorkins, S McGlade, K E Davies, C Boehm, B Arveiler, C Lemaire, G J Morgan, M J Denton, J Amos, M Bobrow, F Benham, E Boswinkel, C Cole, V Dubowitz, K Hart, S Hodgson, L Johnson, A Walker, L Roncuzzi, A Ferlini, C Nobile, G Romeo, D E Wilcox, N A Affara, M A Ferguson-Smith, M Lindolf, H Kaariainen, C A de la, V Ionasescu, C Searby, R Ionasescu, E Bakker, G J van Ommen, P L

Pearson, C R Greenberg, J L Hamerton, K Wrogemann, R A Doherty, R Polakowska, C Hyser, S Quirk, N Thomas, J F Harper, B T Darras, U Francke, 1986, Analysis of deletions in DNA from patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy: *Nature*, v. 322, p. 73-77.

Lamminen,A, J Jaaskelainen, J Rapola, I Suramo, 1988, High-frequency ultrasonography of skeletal muscle in children with neuromuscular disease: *J.Ultrasound Med.*, v. 7, p. 505-509.

Lamminen,AE, 1990, Magnetic resonance imaging of primary skeletal muscle diseases: patterns of distribution and severity of involvement: *Br.J.Radiol.*, v. 63, p. 946-950.

Lefebvre,S, L Burglen, S Reboullet, O Clermont, P Bulet, L Viollet, B Benichou, C Cruaud, P Millasseau, M Zeviani, ., 1995, Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene: *Cell*, v. 80, p. 155-165.

Lefebvre,S, P Bulet, Q Liu, S Bertrand, O Clermont, A Munnich, G Dreyfuss, J Melki, 1997, Correlation between severity and SMN protein level in spinal muscular atrophy: *Nat.Genet.*, v. 16, p. 265-269.

Lew,HL, C P Chen, T G Wang, K T Chew, 2007, Introduction to musculoskeletal diagnostic ultrasound: examination of the upper limb: *Am.J.Phys.Med.Rehabil.*, v. 86, p. 310-321.

Lindequist,S, C Larsen, S H Daa, 1990, Ultrasound guided needle biopsy of skeletal muscle in neuromuscular disease: *Acta Radiol.*, v. 31, p. 411-413.

Lindlof,M, A Kiuru, H Kaariainen, H Kalimo, H Lang, H Pihko, J Rapola, H Somer, M Somer, M L Savontaus, ., 1989, Gene deletions in X-linked muscular dystrophy: *Am.J.Hum.Genet.*, v. 44, p. 496-503.

Maurits,NM, E A Beenakker, D E van Schaik, J M Fock, J H van der Hoeven, 2004, Muscle ultrasound in children: normal values and application to neuromuscular disorders: *Ultrasound Med.Biol.*, v. 30, p. 1017-1027.

Maurits,NM, A E Bollen, A Windhausen, A E De Jager, J H van der Hoeven, 2003, Muscle ultrasound analysis: normal values and differentiation between myopathies and neuropathies: *Ultrasound Med.Biol.*, v. 29, p. 215-225.

Mercuri,E, A Pichiecchio, J Allsop, S Messina, M Pane, F Muntoni, 2007, Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future: *J.Magn Reson.Imaging*, v. 25, p. 433-440.

Monaco,AP, C J Bertelson, S Liechti-Gallati, H Moser, L M Kunkel, 1988, An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus: *Genomics*, v. 2, p. 90-95.

Monaco,AP, R L Neve, C Colletti-Feener, C J Bertelson, D M Kurnit, L M Kunkel, 1986, Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene: *Nature*, v. 323, p. 646-650.

Monani,UR, 2005, Spinal muscular atrophy: a deficiency in a ubiquitous protein; a motor neuron-specific disease: *Neuron*, v. 48, p. 885-896.

Munsat,TL, K E Davies, 1992, Meeting report International SMA Consortium Meeting: *Neuromuscul.Disord.*, v. 2, p. 423-428.

Murray,JM, K E Davies, P S Harper, L Meredith, C R Mueller, R Williamson, 1982, Linkage relationship of a cloned DNA sequence on the short arm of the X chromosome to Duchenne muscular dystrophy: *Nature*, v. 300, p. 69-71.

Nagele,M, C D Reimers, G Fenzl, T N Witt, A E Gotz, K Reimers, D E Pongratz, D Hahn, 1987, [The value of imaging procedures in myology]: *Bildgebung*, v. 56, p. 172-178.

O'Doherty,DS, D Schellinger, V Raptopoulos, 1977, Computed tomographic patterns of pseudohypertrophic muscular dystrophy: preliminary results: *J.Comput.Assist.Tomogr.*, v. 1, p. 482-486.

Pillen,S, I M Arts, M J Zwarts, 2008, Muscle ultrasound in neuromuscular disorders: *Muscle Nerve*, v. 37, p. 679-693.

Pillen,S, R R Scholten, M J Zwarts, A Verrips, 2003, Quantitative skeletal muscle ultrasonography in children with suspected neuromuscular disease: *Muscle Nerve*, v. 27, p. 699-705.

Pillen,S, R O Tak, M J Zwarts, M M Lammens, K N Verrijp, I M Arts, J A van der Laak, P M Hoogerbrugge, B G van Engelen, A Verrips, 2009a, Skeletal muscle ultrasound: correlation between fibrous tissue and echo intensity: *Ultrasound Med.Biol.*, v. 35, p. 443-446.

Pillen,S, J P van Dijk, G Weijers, W Raijmann, C L de Korte, M J Zwarts, 2009b, Quantitative gray-scale analysis in skeletal muscle ultrasound: a comparison study of two ultrasound devices: *Muscle Nerve*, v. 39, p. 781-786.

Pillen,S, M Van Keimpema, R A Nievelstein, A Verrips, W Kruijsbergen-Raijmann, M J Zwarts, 2006, Skeletal muscle ultrasonography: Visual versus quantitative evaluation: *Ultrasound Med.Biol.*, v. 32, p. 1315-1321.

Pillen,S, A Verrips, N van Alfen, I M Arts, L T Sie, M J Zwarts, 2007, Quantitative skeletal muscle ultrasound: diagnostic value in childhood neuromuscular disease: *Neuromuscul.Disord.*, v. 17, p. 509-516.

Pohle,R, D Fischer, L von Rohden, 2000, [Computer-supported tissue characterization in musculoskeletal ultrasonography]: *Ultraschall Med.*, v. 21, p. 245-252.

Read,AP, R C Mountford, S M Forrest, S J Kenwick, K E Davies, R Harris, 1988, Patterns of exon deletions in Duchenne and Becker muscular dystrophy: *Hum.Genet.*, v. 80, p. 152-156.

Reimers,CD, 1993, Myosonographische Befunde bei entzündlichen Muskelerkrankungen: *Zeitschrift für Rheumatologie*, v. 52, p. 105-109.

Reimers,CD, J L Fleckenstein, T N Witt, W Muller-Felber, D E Pongratz, 1993a, Muscular ultrasound in idiopathic inflammatory myopathies of adults: *J.Neurol.Sci.*, v. 116, p. 82-92.

Reimers,CD, M Nagele, G Fenzl, T N Witt, 1989, Entzündliche Myopathien: Diagnostische Wertigkeit bildgebender Verfahren an der Skelettmuskulatur: *Therapiewoche*, v. 39, p. 560-565.

Reimers,CD, M Nagele, G Fenzl, T N Witt, W Mueller, K Reimers, D Mautner, D E Pongratz, 1988, Bildgebende Verfahren an der Skelettmuskulatur bei generalisierten neuromuskulären Erkrankungen: *psycho*, v. 14, p. 665-679.

Reimers,CD, M Nagele, G Frenzl, T N Witt, D Hahn, D E Pongratz, 1992a, Sonographie, Computer- und Kernspintomographie in der Diagnostik generalisierter neuromuskulärer

Erkrankungen: Methodenvergleich-diagnostische Möglichkeiten, in AuT Kunze (ed), Neuromuskuläre Erkrankungen: Gustav Fischer Verlag- Stuttgart- Jena-New York, p. 141-146.

Reimers,CD, B Schlotter, B M Eicke, T N Witt, 1996, Calf enlargement in neuromuscular diseases: a quantitative ultrasound study in 350 patients and review of the literature: J.Neurol.Sci., v. 143, p. 46-56.

Reimers,CD, M Schmid-Achert, W Mueller, W Heldwein, D E Pongratz, 1986, Rechnergestützte sonographische Untersuchungen am Skelettmuskel: psycho, v. 12, p. 355-356.

Reimers,CD, T Vogl, D E Pongratz, 1992b, [Imaging procedures in neuromuscular diseases]: Med.Klin.(Munich), v. 87, p. 469-478.

Reimers,K, C D Reimers, S Wagner, I Paetzke, D E Pongratz, 1993b, Skeletal muscle sonography: a correlative study of echogenicity and morphology: J.Ultrasound Med., v. 12, p. 73-77.

Roberts,RG, M Bobrow, D R Bentley, 1992, Point mutations in the dystrophin gene: Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A, v. 89, p. 2331-2335.

Rott,HD, 1986, [Huntington chorea: objective evaluation of extrapyramidal motor restlessness using ultrasound]: Ultraschall Med., v. 7, p. 193-194.

Rott,HD, D Mulz, 1982, [Duchenne muscular dystrophy: detection of carriers using ultrasound]: Dtsch.Med.Wochenschr., v. 107, p. 1678-1681.

Schmidt,R, T Voit, 1993, Ultrasound measurement of quadriceps muscle in the first year of life. Normal values and application to spinal muscular atrophy: Neuropediatrics, v. 24, p. 36-42.

Scholten,RR, S Pillen, A Verrips, M J Zwarts, 2003, Quantitative ultrasonography of skeletal muscles in children: normal values: Muscle Nerve, v. 27, p. 693-698.

Schwennicke,A, M Bargfrede, C D Reimers, 1998, Clinical, Electromyographic and Ultrasonographic Assesment of Focal Neuropathies: Journal of neuroimaging, v. 8, p. 136-143.

Stein,J, C Martin, 1999, Physikalisch-technische Grundlagen, in G Schmidt (ed), Ultraschall-Kursbuch: Georg Thieme Verlag, p. 12-17.

Steinbicker,V, L von Rohden, P Krebs, R Szibor, 1984, Duchenne muscular dystrophy: carrier detection by ultrasound: Lancet, v. 1, p. 1463.

van Baalen,A, U Stephani, 2005, Muscle fibre type grouping in high resolution ultrasound: Arch.Dis.Child, v. 90, p. 1189.

Walker,FO, P D Donofrio, G J Harpold, W G Ferrell, 1990, Sonographic imaging of muscle contraction and fasciculations: a correlation with electromyography: Muscle Nerve, v. 13, p. 33-39.

Wenzel,S, G Herrendorf, A Scheel, C Kurth, B J Steinhoff, C D Reimers, 1998, Surface EMG and Myosonography in the Detection of Fasciculations: A comparative study: Journal of neuroimaging, v. 8, p. 148-154.

Wirth,B, 2000, An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA): Hum.Mutat., v. 15, p. 228-237.

Younger,DS, P H Gordon, 1996, Diagnosis in neuromuscular diseases: Neurol.Clin., v. 14, p. 135-168.

Zanardi MC, Tagliabue A, Orcesi S, Berardinelli A, Uggetti C, Pichiecchio A, 2003, European Journal of Clinical Nutrition, v. 57, p. 273-278.

Zerres,K, S Rudnik-Schoneborn, 1995, Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications: Arch.Neurol., v. 52, p. 518-523.

Zerres,K, S Rudnik-Schoneborn, B Wirth, 1998, Proximale spinale Muskelatrophien: Deutsches Ärzteblatt, p. 1667-1674.

Zuberi,SM, N Matta, S Nawaz, J B Stephenson, R C McWilliam, A Hollman, 1999, Muscle ultrasound in the assessment of suspected neuromuscular disease in childhood: Neuromuscul.Disord., v. 9, p. 203-207.

9. Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte Hilfe und Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit. Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber hat mich immer sehr gut betreut und durch seine konstruktive Kritik meinen wissenschaftlichen Werdegang und vor allem mein ärztliches Denken und Handeln nachhaltig geprägt.

Herrn Dr. Tibor Schuster vom Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE), Lehrstuhl für medizinische Informatik, am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaningerstr 22, 81675 München möchte ich mich für die sehr hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung der Statistik bedanken.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen anderen, die mich bei der Durchführung und Ausarbeitung der Dissertation unterstützt haben und hier nicht genannt wurden.

Schließlich danke ich meinen Eltern, die mich während meines gesamten Medizinstudiums jederzeit und uneingeschränkt unterstützt haben.

