

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. K. V. Toyka**

Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Myopathien

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg**

vorgelegt von
Nicoletta Philippine Gossger
aus Ulm

Würzburg, April 2005

Referent: Prof. Dr. med. K. Reiners

Koreferent: Prof. Dr. med. H.-M. Straßburg

Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2005

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Degenerative Myopathien	1
1.2 Metabolische Myopathien	2
1.3 Myotonien	2
1.4 Entzündliche Myopathien	3
1.5 Entwicklung der Diagnostik von Muskelerkrankungen	3
1.5.1 Sonographie	3
1.5.2 Computertomographie	4
1.5.3 Kernspintomographie	4
1.5.3.1 Muskelödem bei Myopathien	5
1.5.3.2 Kontrastmittelverhalten in der Muskulatur bei Myopathien	6
1.6 Genetik	6
2 Zielsetzung und Fragestellung	8
3 Patienten und Methoden	9
3.1 Demographische und diagnostische Patientenmerkmale	9
3.2 Methoden	11
3.2.1. Klinische Untersuchungen	11
3.2.2 Laborwerte	12
3.2.3 Elektromyographie	13
3.3 Sonographie	13
3.4 Histologie	15
3.5 Magnetresonanztomographie	18
3.6 Statistische Auswertung	21
4 Ergebnisse	22
4.1 Klinische Untersuchungsbefunde	22
4.1.1 Klinische Befunde bei nicht-entzündlicher, degenerativer Myopathie	22

4.1.2 Klinische Befunde bei nicht-entzündlicher, nicht-degenerativer Myopathie	22
4.1.3 Klinische Befunde bei entzündlicher Myopathie	23
4.2 Ergebnisse der MRT	25
4.2.1 Vergleich der Veränderungen der T1-gewichtete MRT-Sequenzen in der gesamten Oberschenkelmuskulatur und im biopsierten Muskel	25
4.2.2 Vergleich der Veränderungen der TIRM-Sequenzen in der gesamten Oberschenkelmuskulatur und im biopsierten Muskel	27
4.2.3 Vergleich der Veränderungen der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrast- mittel in der gesamten Oberschenkelmuskulatur und im biopsierten Muskel	29
4.3 Ergebnisse der Histologie	31
4.3.1 Histologische Befunde bei nicht-entzündlicher, degenerativer Myopathie	31
4.3.2 Histologische Befunde bei nicht-entzündlicher, nicht-degenerativer Myopathie	31
4.3.3 Histologische Befunde bei entzündlicher Myopathie	32
4.4 Ergebnisse der Sonographie	33
4.4.1 Sonographische Befunde bei nicht-entzündlicher, degenerativer Myopathie	33
4.4.2 Sonographische Befunde bei nicht-entzündlicher, nicht-degenerativer Myopathie	33
4.4.3 Sonographische Befunde bei entzündlicher Myopathie	33
4.5 Korrelationen der verschiedenen Untersuchungsmethoden	35
4.5.1 Korrelation der Befunde der MRT	35
4.5.1.1 Korrelation der Befunde innerhalb der einzelnen MRT-Sequenzen	35
4.5.1.2 Korrelation der Befunde der verschiedenen MRT-Sequenzen	37
4.5.2 Korrelation der Befunde der Sonographie	38
4.5.2.1 Korrelation der Befunde der Sonographie mit den Befunden der MRT-Sequenzen	38
4.5.2.2 Korrelationen der Befunde der Sonographie mit den Befunden der Histologie	39
4.5.3 Korrelation der Kreatinkinaseaktivität	41
4.5.3.1 Korrelation der Kreatinkinaseaktivität mit den Befunden der MRT-Sequenzen	41
4.5.3.2 Korrelation der Kreatinkinaseaktivität mit den Befunden der Histologie	42

4.5.4 Korrelation des Grades der Muskelschwäche	43
4.5.4.1 Korrelation des Grades der Muskelschwäche mit den Befunden der MRT-Sequenzen	43
4.5.4.2 Korrelation des Grades der Muskelschwäche mit den Befunden der Sonographie und der Histologie	44
4.5.5 Korrelation der histologischen Befunde mit den Befunden der MRT-Sequenzen	45
5 Diskussion	46
5.1 Allgemeine Methodenkritik	46
5.2 Befunde der MRT	46
5.2.1 T1-gewichtete Spinechosequenz	46
5.2.2 TIRM-Sequenz	47
5.2.3 T1-gewichtete Spinechosequenz nach Kontrastmittelgabe	48
5.3 Histologische Befunde	50
5.4 Sonographische Befunde	51
5.5 Wertigkeit der Messung der Kreatinkinaseaktivität	52
5.6 Vergleich der Untersuchungsmethoden	53
6 Zusammenfassung	56
7 Literaturverzeichnis	58
8 Abkürzungsverzeichnis	63

Bildgebende Verfahren in der Diagnostik von Myopathien

1 Einleitung

Erkrankungen des Muskels werden als Myopathien bezeichnet. Es werden degenerative Myopathien von entzündlichen Myopathien, den Myositiden, unterschieden (*Dalakas 1994*). In der klinischen Praxis gestaltet sich die Einteilung manchmal schwierig. Die Diagnose einer Myopathie gründet sich auf den klinischen, elektromyographischen und laborchemischen (CK, Aldolase, GPT, GOT, Entzündungsparameter) Untersuchungsbefunden, dem Nachweis struktureller Veränderungen der Muskulatur in den bildgebenden Verfahren (Sonographie, CT, MRT), sowie dem histopathologischen Bild in der Muskelbiopsie. Die histologischen Befunde sind für die Diagnosestellung oft entscheidend. Die bildgebenden Verfahren haben in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung in der Diagnostik von Myopathien gewonnen. Insbesondere können sie zur Auswahl eines geeigneten Biopsiemuskels wesentlich beitragen. Die wichtigsten primären Myopathien sollen nachfolgend kurz dargestellt werden. Daneben existieren sekundären Muskelveränderungen bei neurogenen Erkrankungen, auf die diese Arbeit nicht eingeht.

1.1 Degenerative Myopathien (Muskeldystrophien)

Muskeldystrophien bezeichnen degenerative Muskelerkrankungen, bei denen ein genetisch bedingter Defekt von membranständigen Proteinen (vor allem Dystrophin und Dystrophin-assoziierte Glykoproteine (*Hoffmann et al. 1987*)) vorliegt, der zu einer Instabilität der Muskelzellmembran führt. Es kommt zunächst zu Veränderungen einzelner Muskelfasern in Form von einer Zunahme internalisierter Kerne, Fasertexturstörungen und sowohl Faseratrophien als auch Hypertrophien. Später zeigt sich ein zunehmender fett- und bindegewebiger Umbau des gesamten Muskels.

Mit dem Untergang von Muskelfasern und dem fortschreitenden fett- und bindegewebigen Umbau entwickelt sich eine progrediente Schwäche der betroffenen Muskelgruppen. Die Paresen sind meist symmetrisch verteilt und betreffen vor allen Dingen die proximalen Muskelgruppen der Extremitäten.

Aus dem Verteilungstyp der betroffenen Muskeln resultiert unter anderem das Gowers-Phänomen: Die Kinder stützen sich an sich selbst ab, um in den aufrechten Stand zu gelangen. Im Verlauf können sich eine Lordose der Lendenwirbelsäule und Kontrakturen der Gelenke

entwickeln. Die Todesursache lässt sich meist auf die progrediente Schwäche der Atemmuskulatur zurückführen.

Die erhöhte Membranpermeabilität und der Untergang von Muskelfasern führen zu einem Anstieg der Kreatinkinase (CK) und anderer muskulärer Enzyme im Serum.

Unterschieden werden die rascher progressive Muskeldystrophie vom Typ Duchenne, die meist vor dem zwanzigsten Lebensjahr zum Tod führt, und die milder ausgeprägte Dystrophie vom Typ Becker-Kiener, bei der es auch zu einer Myokardbeteiligung kommen kann. Beide Formen werden X-chromosomal rezessiv vererbt.

Weitere Formen sind die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, die okulopharyngeale Muskeldystrophie und die durch eine Reihe unterschiedlicher genetischer Defekte bedingte Gruppe der Gliedergürteldystrophien. Die Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie geht mit einer Beteiligung des Herzmuskels einher und wird X-chromosomal vererbt. Hinzu kommen seltene kongenitale Muskeldystrophien.

1.2. Metabolische Myopathien

Metabolische Myopathien resultieren aus Störungen in verschiedenen Systemen der muskulären Energiegewinnung. Sie werden auch als Stoffwechselmyopathien (z.B: Glykogenosen) bzw. Strukturmyopathien (z.B. mitochondriale Myopathie) bezeichnet. Im weitesten Sinne kann man hierzu auch das Krankheitsbild der malignen Hyperthermie zählen, bei dem es, getriggert durch Inhalationsanästhetika, zu einer Störung der zellulären Calciumhomeostase kommen kann. Hieraus resultiert unter anderem ein schneller Anstieg der Körpertemperatur.

1.3 Myotonien

Myotonien beruhen auf genetisch bedingten Defekten der muskulären Chlorid- oder Natriumkanäle.

Die Patienten sind durch eine vermehrte Muskelsteifigkeit beeinträchtigt, die sich besonders nach Ruhepausen bemerkbar macht und aus einer verzögerten Erschlaffung der Muskulatur hervorgeht. Typisch hierfür ist das Lid-lag-Phänomen: Nach längerem Blick nach oben bleibt bei plötzlicher Blicksenkung das Oberlid zurück. Nach mehrmaliger Wiederholung der Bewegung kommt es zum Warm-up-Phänomen, und das Symptom bessert sich.

Die myotonen Dystrophien Typ 1 und 2 sind multisystemische, genetisch bedingte Erkrankungen, die sich neben einer Myotonie durch Muskelschwäche und Muskelatrophie variablen Ausmaßes, Katarakte, Herzrhythmusstörungen und Hypogonadismus auszeichnen.

1.4 Entzündliche Myopathien

Entzündliche Myopathien sind meist autoimmun bedingte, therapierbare Muskelerkrankungen. Zu diesen zählen die Polymyositis, die Dermatomyositis und die Einschlusskörperchenmyositis (IBM). Während die Dermatomyositis auch im Kindesalter auftreten kann, treten die Polymyositis und die IBM typischerweise im Erwachsenenalter auf. Die klinisch dominierenden Symptome sind progrediente, proximale Paresen sowie in der Hälfte der Fälle Schluckstörungen und Muskelschmerzen. Bei der Dermatomyositis kommt es zusätzlich zu einer erythematösen Effloreszenz bevorzugt im Bereich der Augenlider, der Wangen, dem Dekolleté und den Streckseiten der Extremitäten.

Die Paresen und Atrophien der Muskulatur bei der IBM betreffen besonders die Quadricepsmuskulatur und die Unterarmmuskulatur, hier vor allem die Fingerbeuger.

1.5 Entwicklung der bildgebenden Diagnostik der Muskelerkrankungen

Vor der Ära der Muskelhistologie wurden Muskelerkrankungen rein phänotypisch nach der klinischen Symptomkonstellation diagnostiziert.

Später erfolgte eine Einordnung an Hand von histologischen Kriterien in Muskeldystrophien, Strukturmyopathien und verschiedene Formen der entzündlichen Myopathien. Die Histologie gilt heute und so auch in der vorliegenden Arbeit als der Gold-Standard der Diagnosefindung in der Myologie. Das EMG erbringt eine große Hilfe durch die hiermit mögliche Unterscheidung zwischen myogener oder neurogener Läsion.

Mit der Entwicklung der modernen bildgebenden Methoden wurden diese auch zunehmend auf die Skelettmuskulatur angewandt.

1.5.1 Sonographie

Die Sonographie war das erste Schnittbildverfahren, das seit Anfang der siebziger Jahre (*Ikai et al. 1968*) auf die Muskulatur angewendet wurde; es bewährt sich durch seine einfache Durchführbarkeit und seine allgemeine Verfügbarkeit bis heute vor allem bei Kindern. Der Ultraschall wird je nach Gewebisdichte reflektiert und reagiert so sensibel auf die fibrösen

Veränderungen im Muskel. Es kann eine Aussage zur Muskelbinnenstruktur, zur Atrophie bzw. Hypertrophie, zur Faszienverbreiterung und zu Faszikulationen getroffen werden.

1.5.2 Computertomographie (CT)

1977 wurde erstmals eine Studie zur Computertomographie bei Muskelerkrankungen publiziert (*O'Doherty et al. 1977*). Ein erstes standardisiertes Untersuchungsprotokoll wurde 1979 entwickelt (*Bulcke et al. 1979*). Als Vorteil der Computertomographie wurde die Darstellbarkeit sämtlicher Muskelabschnitte auf einem Blick -hierbei insbesondere circumskripter Verkalkungen- die gute Dokumentierbarkeit der Befunde und die Quantifizierbarkeit über die Bestimmung der Röntgendichte angesehen. Heutzutage ist die CT weitgehend durch die MRT ersetzt.

1.5.3 Kernspintomographie (MRT)

Die Kernspintomographie wurde 1985 in die neuromuskuläre Diagnostik eingeführt (*Rodiek et al. 1985*). Damit gibt es eine Methode, die alle Vorzüge der Computertomographie gegenüber der Sonographie beinhaltet und sich von dieser durch die gute Weichteildifferenzierung, das höhere Auflösungsvermögen und die fehlende Strahlenbelastung unterscheidet. Ein weiterer Vorteil der Magnetresonanztomographie besteht in der Möglichkeit, in verschiedenen Sequenzen Bilder aufzunehmen und damit die Darstellungsmöglichkeiten zu erweitern.

Für die Darstellung von erkrankten Muskeln bedeutet dies, dass z.B. die Atrophie und der lipomatöse Umbau einer Dystrophie in der T1-gewichteten Sequenz besonders gut zum Vorschein kommen. Die TIRM-Sequenz mit Fettunterdrückung zeigt hinreichend spezifisch ein Ödem, wie es z.B. für entzündliche Veränderungen beschrieben wurde (*Beese et al. 1993*). Auch für Myotonien wurden unspezifische mesenchymale Muskelveränderungen in der MRT beschrieben (*Schedel et al. 1992*), wobei es für Unterformen, wie der proximalen myotonen Myopathie (PROMM), noch fast keine Daten gibt.

1.5.3.1 Muskelödem bei Myopathien

Muskelödeme, d.h. eine umschriebene oder generalisierte Vermehrung des Feuchtigkeitsgehaltes des Muskels, können auf Grund unterschiedlicher Ursachen entstehen (Tab. 1).

Tabelle 1: *Mögliche Ursachen der Muskelödementstehung (Beese et al. 1997; Reimers et al. 1994; Fleckenstein et al. 1988)*

Ödematöse Veränderungen der Muskulatur bei:

degenerativen Myopathien

akuter Myositis

starker muskulärer Belastung vor < ½ h

Anpralltrauma/Zerrung

Muskelbiopsie/OP/EMG-Untersuchung < 4 Wochen

Weichteilbestrahlung

Rhabdomyolyse

Denervation

metabolischen Myopathien

Veränderungen des kolloidosmotischen Drucks des Blutplasmas

Erhöhung des hydrostatischen Drucks

Lymphödem

hypokaliämischer Lähmung

Die Pathogenese der Ödementstehung bei Myopathien ist unklar. Hierzu finden sich in der Literatur verschiedene Hypothesen. Es wird zwischen einem intra- und einem extrazelluläres Muskelödem unterschieden (Reimers et al. 1993). Letzteres stehe möglicherweise im Zusammenhang mit Atrophien von Muskelfilamenten.

Eine weitere Arbeitsgruppe befasste sich 1998 mit der Frage der Entstehung eines Muskelödems, allerdings als Folge einer künstlich herbeigeführten Denervation (Küllmer et al. 1998). Sie entwarfen das „three fraction hydration model“, in dem dargelegt wird, wie die Atrophie der einzelnen Zelle zum Untergang der Zellstruktur führt und somit Wasserstoff frei werde. Weiterhin besteht die Hypothese, bei degenerativen Myopathien folge der Membranstörung eine sekundäre unspezifische entzündliche Reaktion, die das Muskelödem erkläre.

1.5.3.2 Kontrastmittelverhalten in der Muskulatur bei Myopathien

Erste Untersuchungen mit Kontrastmittel bei fokaler Myositis ergaben eine erhöhte Sensitivität der MRT durch Kontrastmittel (*Paajanen et al. 1987*). Die Charakteristika der MRT-Aufnahme bei einer fokalen bzw. erregerbedingten Myositis als eine Schwellung der Muskulatur mit ödematöser Signalanhebung und pathologischer Kontrastmittelanreicherung werden 1991 beschrieben (*Fleckenstein et al. 1991*). Eine Studie, in der 17 Patienten mit einer entzündlichen Myopathie Kontrastmittel verabreicht worden war, wurde 1994 veröffentlicht (*Reimers et al. 1994*). Sie kam zu dem Schluss, dass die Applikation von Kontrastmittel bei Polymyositiden keine Mehraussage gegenüber den T2-gewichteten Sequenzen erbringen könne.

Tabelle 2: *Überblick über bisher Bekanntes zum Kontrastmittelverhalten bei neuromuskulären Erkrankungen (Beese et al. 1997)*

Kontrastmittelanreicherung bei:

fokaler / erregerbedingter Myositis

Rhabdomyolyse

Weichteiltumoren

Akuter idiopathischer Myositis (Polymyositis/Dermatomyositis) / Vaskulitis

Abszessmembran

Keine Kontrastmittelanreicherung bei:

chronischer Vaskulitis

rein fettgeweblichen Veränderungen

chronischer Polymyositis

1.6 Genetik

Steigende Bedeutung kommt der Molekulargenetik in der Diagnostik der Myopathien zu. Die Voraussetzung für eine gezielte genetische Diagnostik ist eine möglichst genaue Charakterisierung des Phänotyps, wobei die Bildgebung einen wichtigen Beitrag liefern kann. Ein Teil der Patienten kann nicht oder nur mit sehr hohem Aufwand (Sequenzierung des Genabschnittes) diagnostiziert werden. Auch kann durch die Genetik letztendlich keine

Aussage bezüglich der Ausdehnung des Muskelbefalls und damit zum Ausprägungsgrad der Erkrankung gemacht werden. Ein Großteil der Muskeldystrophien kann nur durch genetische Analyse des Muskelgewebes selbst diagnostiziert werden, d.h. es muss eine Biopsie eines Muskels gewonnen werden, der ausreichend intaktes Muskelgewebe enthält. Deshalb erscheint gerade bei schwer betroffenen Patienten eine Bildgebung zur Auswahl eines geeigneten Muskels besonders vorteilhaft (*Mercuri et al. 2001*).

2 Zielsetzung und Fragestellung

2.1 Welche Aussagekraft hat die Kernspintomographie im Vergleich zur Histologie und der Sonographie im Hinblick auf die Umbauvorgänge im Muskel?

2.2 Kann aus der Kernspintomographie eine Konsequenz für die Biopsielokalisation abgeleitet werden?

2.3 Welche Zusatzinformationen erhält man durch die Kontrastmittelgabe in der Kernspintomographie? Kann sie zur Klärung der Pathogenese beitragen?

2.4 Wie können die eingesetzten Untersuchungsverfahren die ätiologische Differentialdiagnose - degenerativ, nicht-degenerativ oder entzündlich - erleichtern?

3 Patienten und Methoden

3.1 Demographische und diagnostische Patientenmerkmale

Im Rahmen dieser Studie wurden 26 Patienten (8 weiblich, 18 männlich) im Alter zwischen 13 und 80 Jahren (Median (M) 36 (19; 52) Jahre), die an einer Myopathie leiden und im Zeitraum von zwei Jahren zur stationären Aufnahme in die Neurologie kamen, mittels Sonographie, Kernspintomographie und einer Muskelbiopsie untersucht. Ausschlaggebend für die retrospektive diagnostische Klassifizierung waren die Ergebnisse der histologischen bzw. genetischen Untersuchungen.

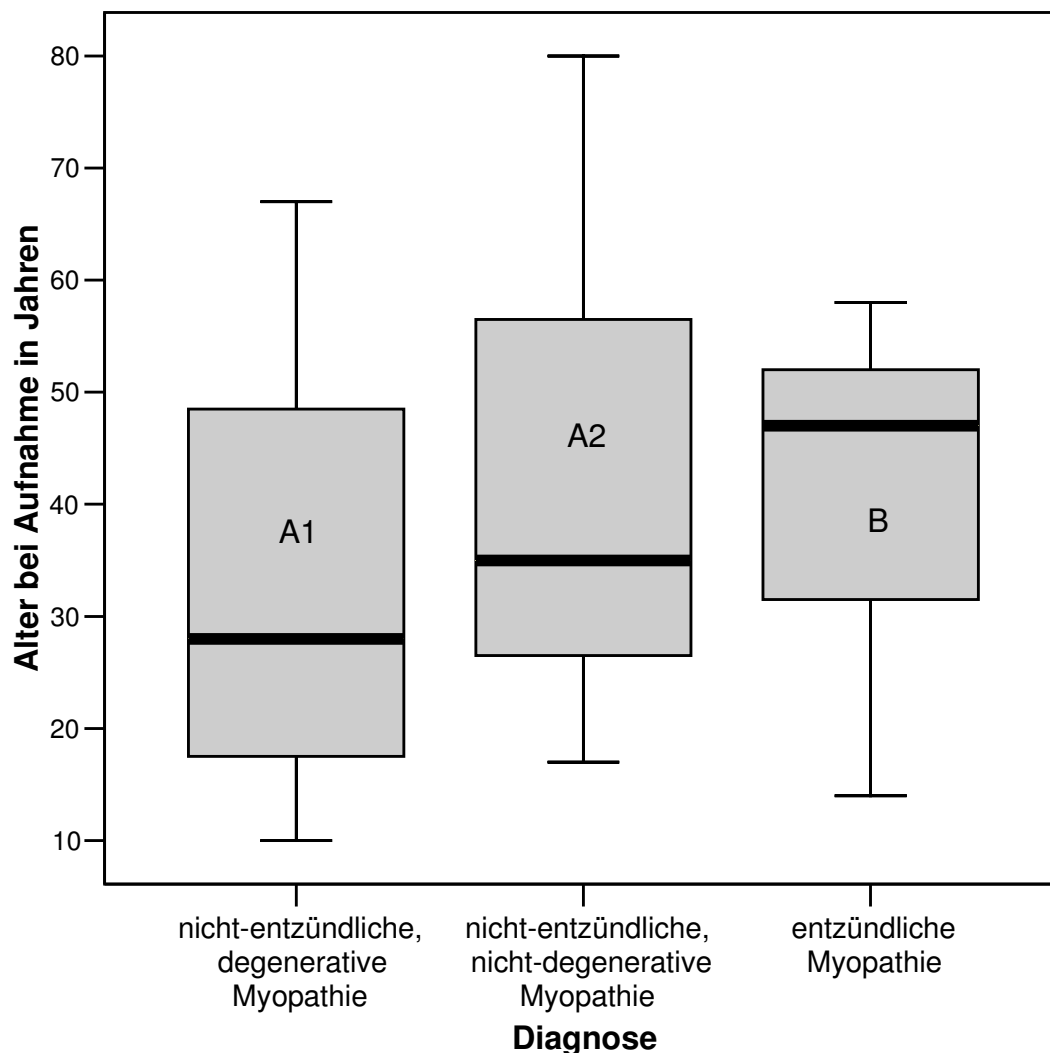


Abbildung 1: *Alter der Patienten bei Aufnahme, aufgeteilt nach den Diagnosegruppen*

Zunächst wurden die Patienten in die Gruppen A (nicht-entzündliche Myopathien) und B (entzündliche Myopathien) eingeteilt. In die Untergruppe der degenerativen, nicht-entzündlichen Myopathien wurden 12 Patienten eingeordnet (Gruppe A1). In eine zweite Untergruppe (Gruppe A2) von 7 Patienten mit einer nicht-degenerativen, nicht-entzündlichen Myopathien wurden nicht-dystrophische, myogene Erkrankungen mit Muskelbeteiligung zusammengefasst; dabei wurden eine Chloridkanalmyotonie, eine kongenitale Strukturmyotonie, Crampi unklarer Genese, eine Inaktivitätsatrophie und eine maligne Hyperthermie bei je einem Patienten diagnostiziert. Bei zwei Patienten konnte die vorliegende Myopathie nicht näher zugeordnet werden, allerdings ergaben sich keine Anhaltspunkte für entzündliche Ursachen. Im Unterschied zu solchen Patienten der Untergruppe A1 waren hier keine Paresen nachweisbar. Für einen Teil der Auswertung wurden die Patienten der Gruppe A1 und A2 zusammengefasst und den entzündlichen Myopathien in Gruppe B gegenüber gestellt.

Bei allen Patienten wurden eine Magnetresonanztomographie der Muskulatur in drei verschiedenen gewichteten Sequenzen (T1, TIRM, T1 mit Kontrastmittel) und eine Muskelbiopsie nach ausführlicher Aufklärung zu diagnostischen Zwecken durchgeführt. Bei zwei Patienten - jeweils einem Patienten aus der Gruppe der nicht-entzündlichen, dystrophischen (Gruppe A1) und einem Patienten aus der Gruppe der entzündlichen Myopathien (Gruppe B)- war die T1-gewichtete Aufnahme auf Grund von Artefakten nicht verwertbar. Bei einem weiteren Patienten mit einer degenerativen Myopathie (Gruppe A1) wurden keine TIRM- und keine T1-Aufnahme mit Kontrastmittel durchgeführt. Weiterhin war die auswärtig angefertigte Histologie eines Patienten mit einer degenerativen Myopathie (Gruppe A1) nicht zur Ansicht zu erhalten. Einer Ultraschalldiagnostik wurden 16 Patienten unterzogen.

Auf zeitliche Nähe der bei jedem Patienten vorgenommenen Untersuchungen wurde geachtet. Der maximale Abstand zwischen der klinischen Untersuchung, der Laborchemie und den bildgebenden Verfahren betrug drei Wochen.

Tabelle 3: Anzahl und Zuteilung der gestellten Diagnosen

A Nicht-entzündliche Myopathie				B entzündliche Myopathien	
A1 degenerative Myopathien	N	A2 nicht-degenerative Myopathien	N		N
Gliedergürteldystrophie	4	Chloridkanal- myotonie	1	Myositis unklarer Genese	3
Dystrophie Typ Duchenne	1	Strukturmyotonie	1	Einschlusskörperchen- myositis	2
Dystrophie Typ Becker-Kiener	2	Crampi unklarer Genese	1	Interstitielle Myositis	1
Miyoshi Myopathie	2	Inaktivitätsatrophie	1	Polymyositis	1
Myopathie unklarer Genese ¹	2	Maligne Hyperthermie	1		
Fazioskapulohumerale Dystrophie	1	Myopathie unklarer Genese ²	2		
Gesamt	12	Gesamt	7	Gesamt	7

¹ mit Schwäche der Muskulatur

² ohne Schwäche der Muskulatur

3.2 Methoden

3.2.1. Klinische Untersuchungen

Die klinische Untersuchung beinhaltete die Anamneseerhebung und eine komplette neurologische Untersuchung, die Bestimmung der Muskelenzyme im Serum und eine elektromyographische Untersuchung.

Bei der Anamneseerhebung wurde ausführlich nach aufgetretener Muskelschwäche und Muskelschmerzen gefragt. Die Dauer und die Lokalisation dieser beiden Symptome waren von besonderem Interesse. Ebenso wurde eruiert, ob diese eher nach Belastung oder nach Ruhe auftreten, ob es einen tageszeitlichen Schwerpunkt gibt, ob bestimmte Tätigkeiten wie

das Treppensteigen oder das Überkopfarbeiten Probleme bereiten, ob Schluckbeschwerden auftreten oder ob ein Zusammenhang mit der Umgebungstemperatur besteht. Wichtige Informationen ergaben sich auch auf die Frage nach den Leistungen im Schulsport.

Beachtet wurden die Angaben von Muskelsteifigkeit, Muskelcrampi, Myotonien (z.B. beim Loslassen von Gegenständen) und Faszikulationen. Die Familienanamnese wurde berücksichtigt.

Es wurde nach der Dauer der Beschwerdesymptomatik gefragt, so dass das Manifestationsalter errechnet werden konnte.

Die Kraftgrade (KG) der Muskelgruppen der unteren Extremitäten aller Patienten wurden mittels der MRC (Medical Research Council)-Skala klinisch nach folgender Definition bestimmt:

KG 0 = keine erkennbare Muskelkontraktion

KG 1 = eben erkennbare Kontraktion ohne Bewegungseffekt

KG 2 = Bewegung unter Ausschluss der Schwerkraft

KG 3 = Bewegung auch gegen die Schwerkraft

KG 4 = relevante Kraftentfaltung gegen Widerstand, kann jedoch vom Untersucher überwunden werden

KG 5 = normale Kraftentfaltung

3.2.2 Laborwerte

Vor allen apparativen Untersuchungen wurde die Kreatinkinaseaktivität (CK) als Marker für die Krankheitsaktivität und andere muskuläre Enzyme (GOT, GPT, γ GT) am Aufnahmetag dokumentiert.

Die Serum-Kreatinkinase-Konzentration ist bei verschiedenen Membranschäden, Nekrosen oder Regeneration von Muskelfasern erhöht. Die Bestimmung dieses Enzyms stellt zwar einen guten Indikator und somit einen Suchtest für Muskelaaffektionen dar. Die Erhöhung des Enzyms erlaubt aber keine diagnostische Zuordnung. Eine erhöhte CK findet sich z.B. auch nach Traumatisierung (Muskelbiopsie, EMG-Ableitung), Verbrennung, Muskelhämatomen, intramuskulären Injektionen, operativen Eingriffen, septischem Schock, akuten Psychosen und starken körperlichen Belastungen (*Jerusalem et al. 1991*).

3.2.3 Elektromyographie (EMG)

Das EMG wurde zur Diagnosesicherung miteinbezogen. Die Untersuchungen wurden an dem Gerät Multi liner der Firma Jaeger, Höchberg, Deutschland durchgeführt. Die Untersuchungen wurden im EMG-Labor der Neurologischen Universitätsklinik mit Standardverfahren unter Verwendung von konzentrischen Nadelelektroden erhoben.

So wurden die Spontanaktivität und die Willküraktivität bei leichter und maximaler Willkür aufgezeichnet.

3.3 Sonographie

Die *real time*-Muskelsonographie wurde mit dem Ultraschallsystem Siemens Sonoline Elegra (Siemens AG, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Muskeldiagnostik von 16 Patienten erfolgte mit einem 13 MHz Linearschallkopf (*linear-array-Scanner, VFX-13,5*) bei einem dynamischen Bereich (*dynamic range*) von 45 und einer Bildglättung (*persistance*) von 2. Die Focuszone wurde je nach Gewebsumfang gewählt. Dabei wurde auf ausreichend Gel, einen gleich bleibenden Auflagerungsdruck und die senkrechte Haltung des Schallkopfes zum untersuchten Muskel geachtet.

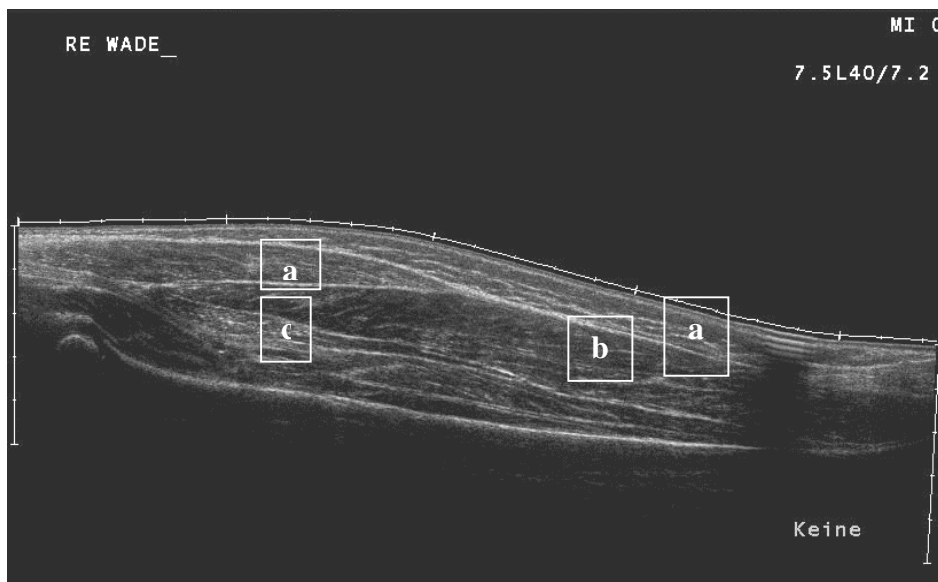


Abbildung 2 : Sonographische, longitudinale Darstellung der proximalen Wadenmuskulatur eines gesunden Kindes: (a) *M. gastrocnemius*, (b) *M. soleus*, (c) *M. popliteus*.

Regelmäßig transversal und longitudinal sonographisch untersucht wurden Muskeln der unteren Extremität (Tab. 4):

Tabelle 4: *Sonographisch untersuchte Muskeln*

Oberschenkel :

- M. rectus femoris
- M. vastus lateralis
- M. vastus medialis
- M. vastus intermedius
- M. sartorius
- M. gracilis
- M. semimembranosus
- M. biceps femoris

Unterschenkel :

- M. tibialis anterior
- M. gastrocnemius lateralis
- M. gastrocnemius medialis
- Mm. peronei

Die Beurteilung durch einen geblindeten Untersucher erfolgte semiquantitativ nach folgender Einstufung (*Heckmatt et al. 1980*):

- 1 = keine sonographisch sichtbare Muskelgewebsveränderung
- 2 = leicht erhöhte Echogenität des Muskelgewebes, Knochenecho gut abgrenzbar
- 3 = deutlich erhöhte Echogenität des Muskelgewebes, Knochenecho reduziert
- 4 = stark erhöhte Echogenität des Muskelgewebes, Knochenecho fehlend

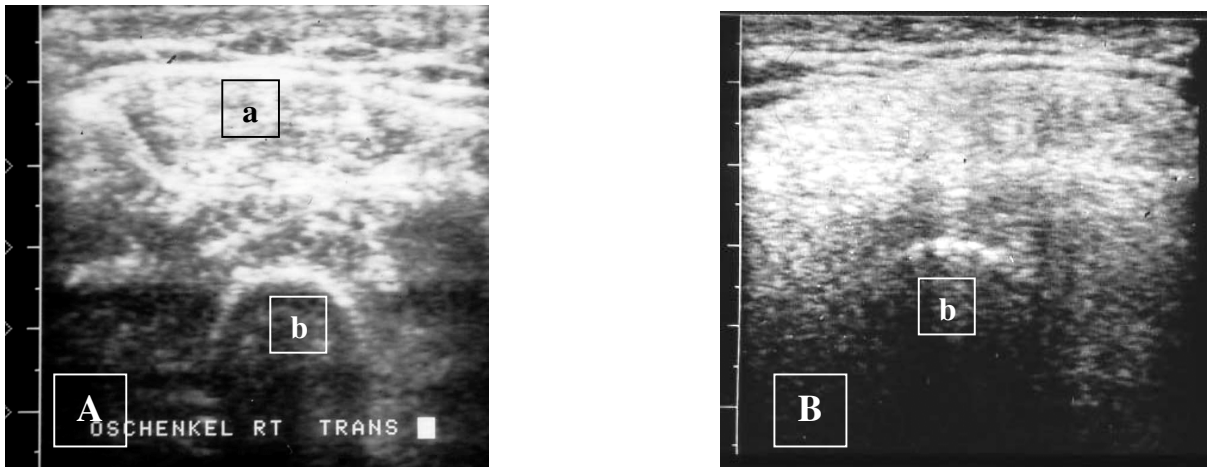


Abbildung 3 : Sonographische, transversale Darstellung der Oberschenkelmuskulatur (A) eines 4 Jahre alten Kindes mit Becker-Kiener Muskeldystrophie (erhöhte Echogenität des Muskelgewebes, *M. rectus femoris* (a) noch abgrenzbar, Knochenecho (b) stellt sich deutlich dar) und (B) eines 3 Jahre alten Kindes mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (stark erhöhte Echogenität des Muskelgewebes, Knochenecho (b) gerade noch darstellbar).

3.4 Histologie

Nach vorherigem Einverständnis des Patienten wurde durch einen Neurochirurgen eine Muskelbiopsie (n = 20 *M. vastus lat.*, n = 1 *M. adductor magnus*, n = 2 *M. rectus femoris*, n = 2 *M. biceps brachii*, n = 1 Muskel nicht bekannt) zur histologischen Aufarbeitung entnommen.

Hierzu wurde ein Stück Muskelgewebe sofort nach der Entnahme in flüssigem Stickstoff bei -160 °C schockgefroren; mittels eines Kryostat wurden 5 µm dicke Kryostatschnitte angefertigt und mit zur Darstellung von Muskelgewebe üblichen Methoden gefärbt (Tab. 5).

Tabelle 5: *In der Histologie durchgeführte Färbungen und die daraus folgende Darstellung von Zellen und Zellbestandteilen (Jerusalem et al. 1991)*

Färbung	Darstellung von
Hämatoxylin-Eosin (H.E.)	Muskelfaser, Bindegewebe, Muskelzellkern
Myofibrilläre ATPase (pH 9,4; pH 4,3)	Differenzierung der Muskelfasertypen
NADH-Tetrazoliumreduktase / Dehydrogenase	Mitochondrien, sarkoplasmatisches Retikulum → Muskelfasertypen- differenzierung
Cytochrom-c-Oxidase (COX)	Mitochondrien, Typ I-Fasern
Succinat-Dehydrogenase (SDH)	Mitochondrien → Muskelfasertypendifferenzierung
Saure Phosphatase	Lysosomales Enzym → nur in deg. Muskel
Oilred O	Neutralfette
Periodic acid Schiff (PAS) mit/ohne Diastase	Glykogen
Van Gieson	Bindegewebe
Mod. Gomori-Trichrom	Muskelfaser, Bindegewebe, Muskelzellkern

Bei der Beurteilung der Schnitte wurden die folgenden Pathologiezeichen (*Tab. 6*) in Erwägung gezogen und im Gesamtüberblick mit einem semiquantitativen Score bewertet: Von 1 (= keine myopathischen Veränderungen) bis 4 (= maximale myopathische Veränderungen).

Tabelle 6: *Beurteilungskriterien der Histologie*

Dystrophiezeichen

Bindegewebe

Fettgewebe

Zeichen einer Myopathie

Faserkalibervarianz

internalisierte Kerne

Muskelfasernekrosen

Myophagien

Neuropathiezeichen

gruppierte Atrophien
 Fasertypengruppierung
 Kernklumpen
 schmale anguläre Fasern

Zeichen einer Inflammation

Makrophagen
 T-Zellen
 Monozyten

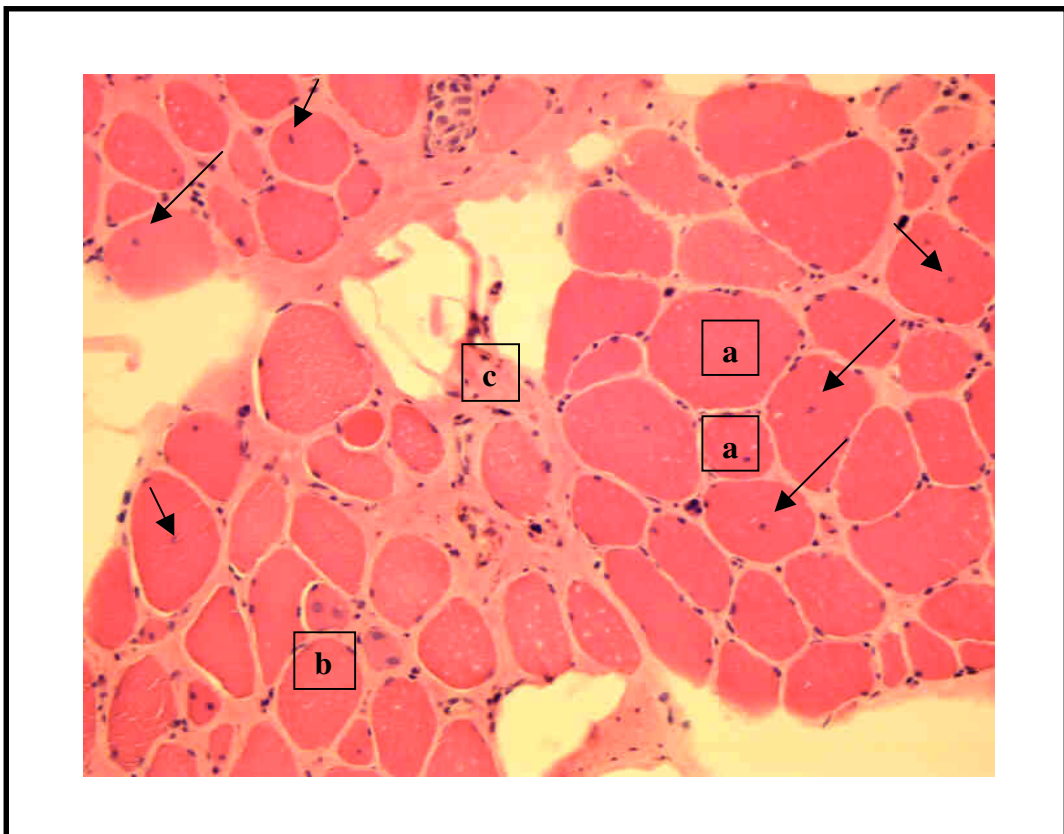


Abbildung 4 : Muskelfaserquerschnitt (H.E.-Färbung) des Biopsates eines 19 Jahre alten Patienten mit Muskeldystrophie vom Typ Duchenne (ausgeprägte Faserkalibervarianz (a), viele internalisierte Zellkerne (→), Muskelfasernekrosen, Myophagien (b), starker fett- und bindegewebiger Umbau (c)).

Um die Entzündung im Muskel quantifizieren zu können, wurden die in Tab.7 aufgeführten Zellen immunhistochemisch dargestellt, ausgezählt und abschließend bewertet:

Tabelle 7: *Immunhistochemische Färbung und die dadurch dargestellten Entzündungszellen*

Oberflächenmarker	Zellen
CD 68	Makrophagen
Leu 4 -> CD 3	T-Lymphozyten, Monozyten
Leu 3a -> CD 4	T-Helferzellen
Leu 2a -> CD 8	Zytotoxische T- Lymphozyten

3.5 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie erfolgte an einem 1,5-Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Deutschland) durch das Institut für Röntgendiagnostik, Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums. Nach dem Anlegen einer Oberflächenspule wurden mit Hilfe eines sagittalen Scoutbildes (flash 2D) 19 Schichten mit einer Dicke von 6 mm und einem Abstand von 2 mm so festgelegt, dass die oberste die Glutealmuskulatur und die unterste die distale Oberschenkelmuskulatur zeigt. Bei allen Patienten wurden drei verschieden gewichtete Aufnahmeserien durchgeführt.

Eine T1- gewichtete Spin-Echo-Pulssequenz (SE) mit einer Repetitionszeit (TR) von 722 ms und einer Ausleseverzögerungszeit (TE) von 20 ms.

Eine T2-gewichtete Tau-Inversion-Recovery- (TIRM-) Sequenz mit einer Repetitionszeit (TR) von 6520 ms, einer Ausleseverzögerungszeit (TE) von 60 ms und einer Inversionszeit (TI) von 150 ms.

Ebenfalls eine T1- gewichtete Spin-Echosequenz (TR 920 ms, TE 20 ms) erfolgte nach der Gabe von 1 mmol/kg KG des paramagnetischen Kontrastmittels Gadolinium-Pentaessigsäure (Gd-DTPA, Magnevist, Schering AG, Berlin).

Das paramagnetische, als Chelat vorliegende Gd-DTPA (C₂₈H₅₄GdN₅O₂₀ MM:938) ist eine hydrophile, biologisch inerte Verbindung und enthält als weiteren arzneilich wirksamen

Bestandteil Dimegluminsalz. Im Organismus wird es nur zu einem sehr geringen Anteil an Plasmaproteine gebunden, passiert keine Zellmembran und wird nicht metabolisiert (*Weinmann et al. 1984*). Nach intravenöser Gabe verteilt sich Gd-DTPA ausschließlich im Extrazellulärraum und wird unverändert über die Niere ausgeschieden.

Durch seine sieben ungepaarten Elektronen hat das Gadolinium einen verstärkenden Effekt auf die T1-Relaxationszeit und führt so zu einer Signalintensitätserhöhung in den betroffenen Gewebsteilen (*Weinmann et al. 1990*).

Das Bildmaterial wurde ohne Kenntnis der histologischen Befunde von einem Neuroradiologen des Institutes für Röntgendiagnostik der Universitätsklinik begutachtet. Beurteilungskriterien waren der Nachweis und das Verteilungsmuster der degenerativen mesenchymalen Umbauvorgänge in der T1-gewichteten MRT-Sequenz, der ödematösen Veränderungen durch selektive Fettunterdrückung in der TIRM-Sequenz und der Aufnahme von Kontrastmittel in der T1-gewichteten Sequenz nach Applikation von Gadolinium-DTPA. Die jeweiligen Befunde wurden entsprechend des subjektiven Bildeindrucks eingestuft in:

- 1 = unauffällig
- 2 = diskret
- 3 = mittelgradig
- 4 = ausgeprägt

Für die verschiedenen MRT-Wichtungen und die Sonographie wurden sowohl die Befunde im biopsierten Muskel als auch die Befunde der Summe der Veränderungen in der gesamten Oberschenkelmuskulatur erhoben.

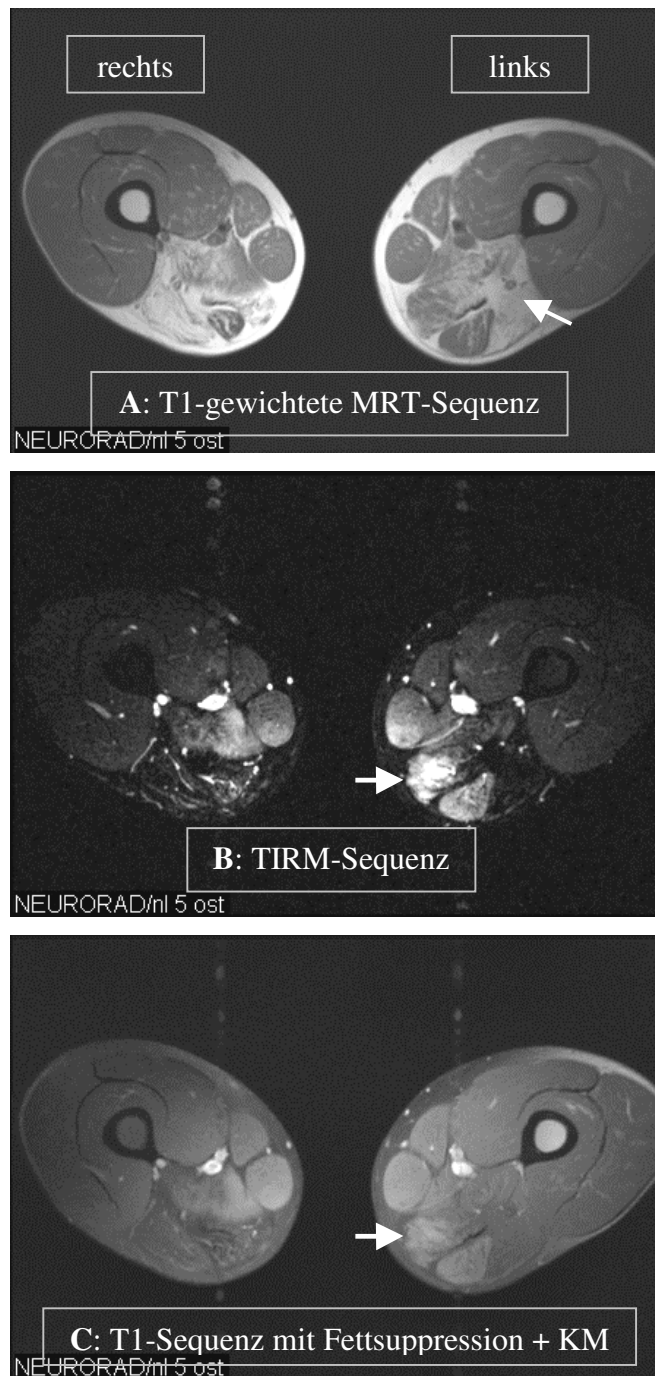


Abbildung 5: Magnetresonanztomographische Darstellung des distalen Oberschenkels eines 45 Jahre alten Patienten mit einer Myositis: Im T1-gewichteten Bild (A) ist links betont das Caput longum des M. biceps femoris (\leftarrow) hochgradig atrophiert und durch Vakutfett ersetzt, wie z.B. auch bei Muskeldystrophien. In der TIRM-Sequenz (B) sind beidseits deutliche ödematöse Veränderungen (\rightarrow) im M. gracilis, semimembranosus und semitendinosus abgrenzbar. Es zeigt sich nur eine geringe Kontrastmittelanreicherung (\rightarrow) in der T1-gewichteten Sequenz mit KM (C).

3.6 Statistische Auswertung

Das Datenmaterial wurde mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5. im Sinne einer deskriptiven Analyse ausgewertet. Da keine der untersuchten Variablen Normalverteilung zeigte wurden der Median (M) und als Streuungsmaß (S) die Grenzen des 1. und 3. Quartils (25 %; 75 %) errechnet. Für Gruppenvergleiche kam der nicht-parametrische Rangkorrelationstest nach Spearman zur Anwendung. In den graphischen Darstellungen (Box-plots) sind die Mediane durch eine durchgezogene breite Linie, die Grenzen des 1. und 3. Quartils durch die Kästen und die 10. bzw. 90. Perzentilen durch dünne Querstriche markiert.

4 Ergebnisse

4.1 Klinische Untersuchungsbefunde

4.1.1 Klinische Untersuchungsbefunde bei nicht-entzündlicher, degenerativer Myopathie (Gruppe A1)

Die 3 weiblichen und 9 männlichen Patienten mit einer degenerativen Myopathie hatten einen zeitlichen Krankheitsverlauf von 3 bis 40 Jahren (M 13 (8; 19) Jahre). Von diesen 12 Patienten waren 3 an den Rollstuhl gebunden, da freies Gehen nicht mehr möglich war. Unter Muskelschmerzen litten 4 der 12 Patienten. Alle Patienten klagten über eine Schwäche vorwiegend der proximalen Beinmuskulatur. Zwei Patienten (1m; 1w) mit Miyoshi-Myopathie klagten über eine Schwäche der distalen Beinmuskulatur. Der MRC-Kraftgrad des bei dem jeweiligen Patienten biopsierten Muskels variierte von 2-5 (M 4 (2,5; 4)), (*Abb. 6*).

Bei 7 Patienten ergab sich ein myopathisches, bei 3 Patienten ein leicht chronisch neurogenes und bei einem Patienten ein normales Muster im EMG.

Die Kreatinkinaseaktivität lag zwischen 49 und 5819 U/l (M 336 (113; 2273) U/l), (*Tab. 8*).

4.1.2 Klinische Befunde bei nicht-entzündlicher, nicht-degenerativer Myopathie (Gruppe A2)

Hierbei handelt es sich um eine Gruppe von 5 männlichen und 2 weiblichen Patienten zwischen 17 und 80 Jahren (M 35 (19; 59) Jahre), (*Abb. 9*), bei denen keine Muskelschwäche als Symptom vorhanden war. Nur bei einem Patienten wurde der MRC-Kraftgrad 4 in der Hüftbeugemuskulatur festgestellt (*Abb. 6*). Dieser Patient mit einer Myotonie beschreibt auch ein Warm-up-Phänomen nach längeren Ruhepausen. Die bettlägerige Patientin mit der muskulären Inaktivitätsatrophie zeichnet sich durch eine generelle Antriebsschwäche aus.

Die Krankheitsdauer bei Aufnahme in die Klinik liegt in dieser Gruppe zwischen 2 und 14 Jahren (M 4 (1,5; 15) Jahre).

Muskelschmerzen gaben 3 der 7 Patienten an. Ein Patient berichtete über Muskelkrämpfe.

In der EMG fanden sich bei einem Patienten Faszikulationen, bei zwei Patienten leicht myopathische, bei einer Patientin leicht neurogene Veränderungen und bei weiteren drei Patienten kein pathologischer Befund.

Die Kreatinkinaseaktivität lag zwischen 65 und 572 U/l (M 93 (76; 141) U/l), (*Tab.: 8*).

4.1.3 Klinische Befunde bei entzündlicher Myopathie (Gruppe B)

Die 5 männlichen und 2 weiblichen Patienten dieser Diagnosegruppe waren bei Aufnahme zwischen 14 und 58 Jahre alt (M 47 (19; 54) Jahre), (*Abb. 1*) und hatten einen Krankheitsverlauf von 2 Monaten bis 14 Jahren (M 5 (1; 12) Jahre).

Nur einer dieser Patienten war an den Rollstuhl gebunden.

Unter zum Teil heftigen Muskelschmerzen litten 4 Patienten. Eine subjektive Schwäche vorwiegend der Beinmuskulatur gaben 6 der 7 Patienten dieser Diagnosegruppe an. Der MRC-Kraftgrad des beim jeweiligen Patienten biopsierten Muskels variierte von 2-5 (M 4 (3; 5)), (*Abb. 6*).

In der EMG fand sich bei 3 Patienten ein myopathisches, bei einem Patienten ein leicht neuropathisches Muster und bei einem weiteren Patienten kein pathologischer Befund.

Die Kreatinkinaseaktivität lag zwischen 17 und 1474 U/l (M 133 (27; 691) U/l), (*Tab. 8*).

Tabelle 8: Mediane und Quartile klinischer und laborchemischer Parameter

DIAGNOSE		Alter bei Aufnahme in Jahren	Erkrankungsdauer bei Aufnahme in Jahren	Kreatinkinaseaktivität in U/l	MRC-Kraftgrad des biopsierten Muskels
A1 degenerative Myopathie N = 12	Median	28	13	336	4
	1. Quartil	17	8	113	2,5
	3. Quartil	49	19	2273	4
A2 nicht-degenerative Myopathie N = 7 *	Median	35	4	93	5
	1. Quartil	19	1,5	76	4
	3. Quartil	59	15	141	5
B entzündliche Myopathie N = 7	Median	47	5	133	4
	1. Quartil	19	1	27	3
	3. Quartil	54	12	691	5
Insgesamt N = 26 *	Median	36	10	141	4
	1. Quartil	19	3	84	3
	3. Quartil	52	15	585	5

* N = N-1 bei Erkrankungsdauer und MRC-Kraftgrad

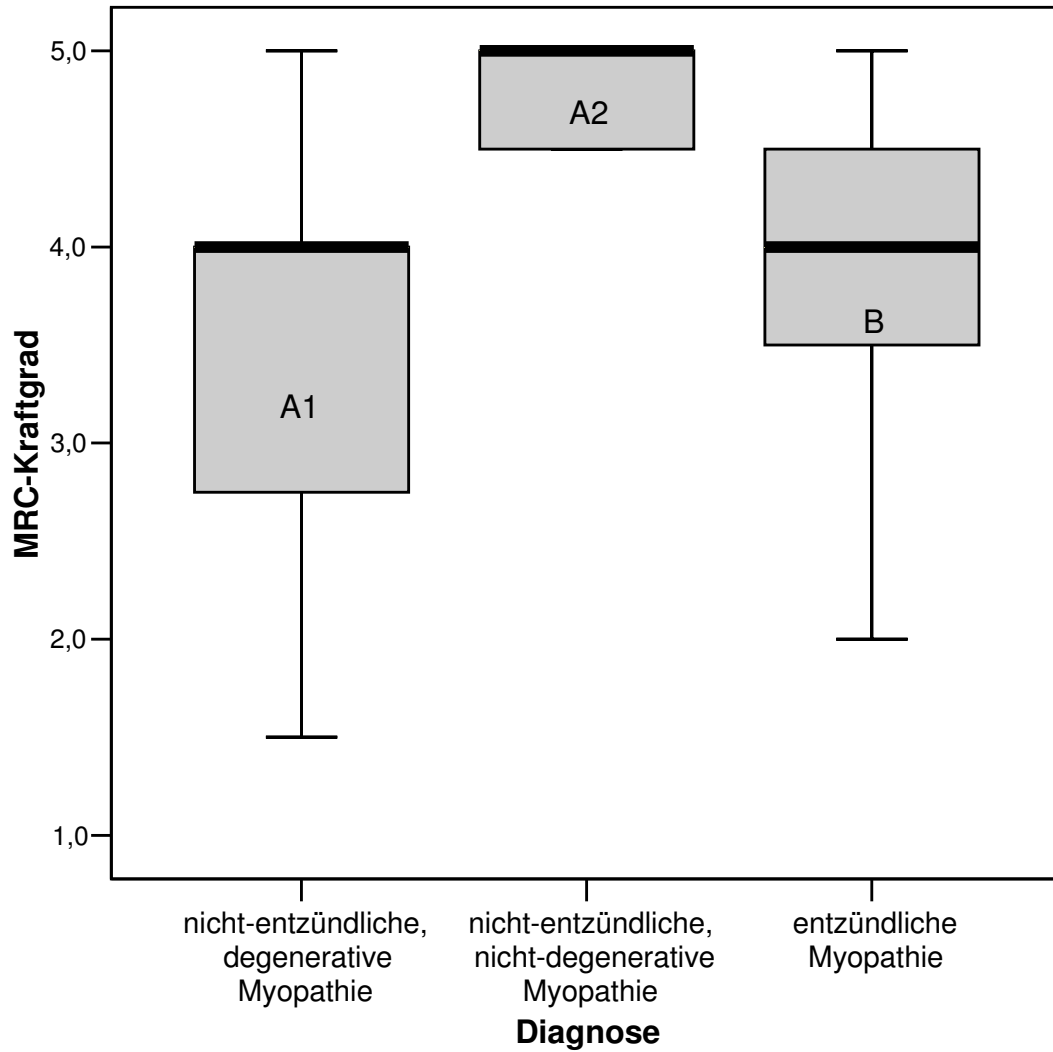


Abbildung 6: Kraftgrad im Bereich des biopsierten Muskels, aufgeteilt nach den Diagnosegruppen. Die Patienten der Untergruppe A2 hatten wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben bis auf eine Ausnahme keine Muskelschwäche.

4.2 Ergebnisse der MRT

4.2.1 Vergleich der Veränderungen der T1-gewichtete MRT-Sequenzen in der gesamten Oberschenkelmuskulatur und im biopsierten Muskel

Bei 24 von 26 Patienten aller Diagnosegruppen erhielten wir verwertbare T1-gewichtete MRT-Aufnahmen der Oberschenkelmuskulatur insgesamt und des biopsierten Muskels.

Pathologische Veränderungen in Form von binde- bzw. fettgeweblichem Umbau des Muskelgewebes zeigten sich in der gesamten Oberschenkelmuskulatur bei insgesamt 67 %, im biopsierten Muskel bei insgesamt 54 % aller untersuchten Patienten. Die Veränderungen der T1-gewichteten MRT-Aufnahmen in der gesamten Oberschenkelmuskulatur wurden bei 17 % der Patienten als diskret, bei 25 % als mittelgradig und bei 25 % der Patienten als ausgeprägt eingestuft. Bei 33 % der Patienten ergaben sich keine Auffälligkeiten in der gesamten Oberschenkelmuskulatur.

Die MRT-Veränderungen im biopsierten Muskel wurden bei 29 % der Patienten als diskret, bei 25 % als mittelgradig und bei keinem der Patienten als ausgeprägt eingestuft. Bei 46 % der Patienten ergaben sich keine Auffälligkeiten im biopsierten Muskel (*Tab.9*).

Tabelle 9: Verteilung der Schweregrade der muskulären Veränderungen in der T1-gewichteten MRT-Sequenz aller drei Diagnosegruppen

Schweregrad	dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel	
	N	%	N	%
1	8	33	11	46
2	4	17	7	29
3	6	25	6	25
4	6	25	-	-
Gesamt	24	100	24	100
Fehlend	2		2	
Gesamt	26		26	

Für die einzelnen Krankheitsgruppen ergaben sich die in Tabelle 10 und Abbildung 7 aufgeführten Ergebnisse.

Tabelle 10: Verteilung der Schweregrade der muskulären Veränderungen in der T1-gewichteten MRT-Sequenz, aufgeteilt nach den Diagnosegruppen

T1-gewichtete MRT-Sequenz												
Schweregrad	A nicht-entzündliche Myopathie								B entzündliche Myopathie			
	A1 degenerative Myopathie				A2 nicht-degenerative Myopathie							
	dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel		dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel		dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	2	18	3	27	5	71	6	86	1	17	2	33
2	2	18	4	36	1	14	1	14	1	17	2	33
3	3	27	4	36	1	14	-	-	2	33	2	33
4	4	36	-	-	-	-	-	-	2	33	-	-
Gesamt	11	100	11	100	7	100	7	100	6	100	6	100
Fehlend	1		1		-		-		1		1	
Gesamt	12		12		7		7		7		7	

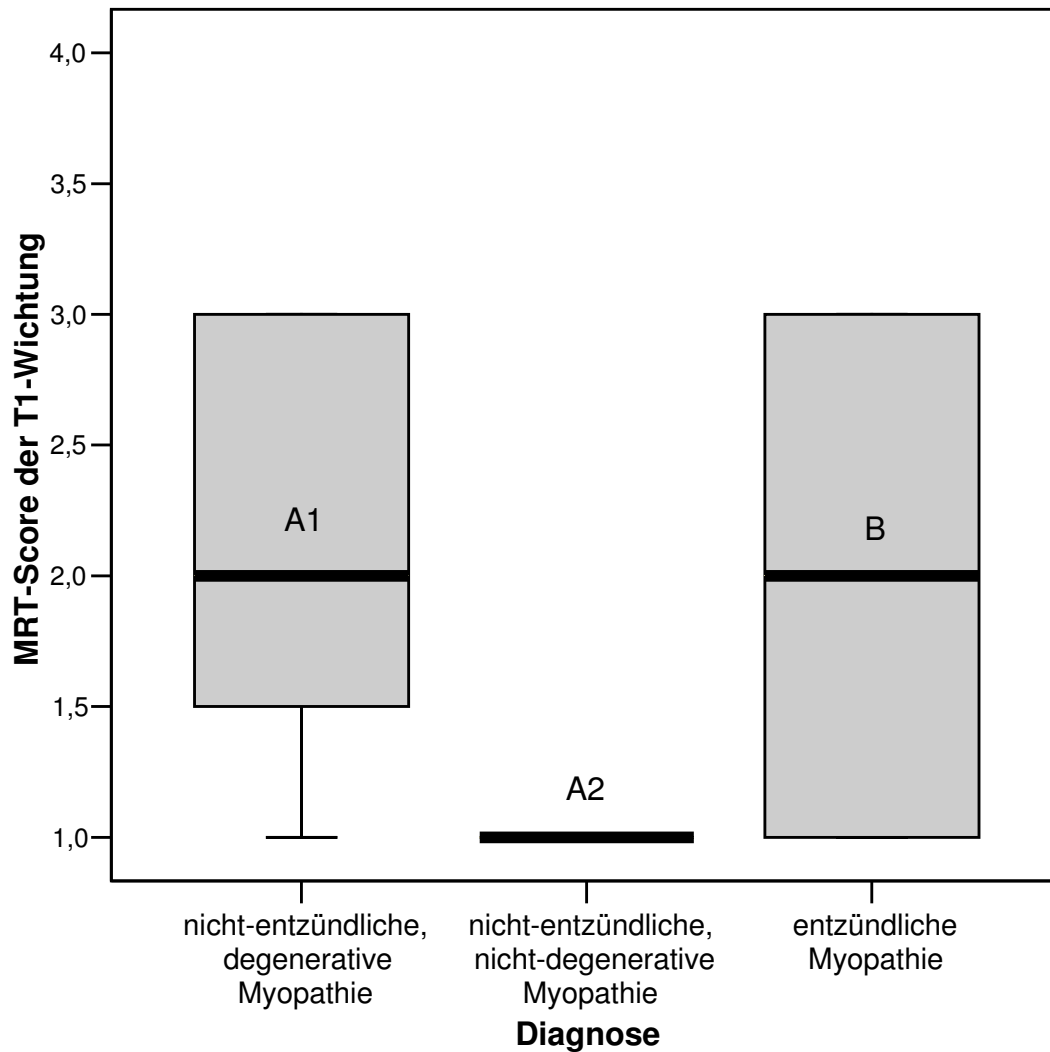


Abbildung 7: Schweregrade der muskulären Veränderungen in der T1-gewichteten MRT-Sequenz im Bereich des biopsierten Muskels

4.2.2 Vergleich der Veränderungen der TIRM-Sequenzen in der gesamten Oberschenkelmuskulatur und im biopsierten Muskel

Bei 25 von 26 Patienten aller Diagnosegruppen erhielten wir verwertbare TIRM-Aufnahmen der Oberschenkelmuskulatur insgesamt und des biopsierten Muskels (siehe Kapitel 3.1).

Pathologische Veränderungen in Form von Signalanhebungen zeigten sich in der gesamten Oberschenkelmuskulatur bei 40 %, im biopsierten Muskel bei 24 % aller untersuchten Patienten. Die Veränderungen der TIRM-gewichteten MRT-Aufnahmen in der gesamten Oberschenkelmuskulatur wurden bei 28 % der Patienten als diskret, bei 12 % als mittelgradig

Tabelle 11: Verteilung der Schweregrade der muskulären Veränderungen in der TIRM-gewichteten MRT-Sequenz aller drei Diagnosegruppen

Schweregrad	dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel	
	N	%	N	%
1	14	56	19	76
2	8	32	5	20
3	3	12	1	4
4	-	-	-	-
Gesamt	25	100	25	100
Fehlend	1		1	
Gesamt	26		26	

Für die einzelnen Krankheitsgruppen ergaben sich die in Tabelle 12 aufgeführten Ergebnisse.

Tabelle 12: Verteilung der Schweregrade der muskulären Veränderungen in der TIRM-gewichteten MRT-Sequenz, aufgeteilt nach den Diagnosegruppen

TIRM-gewichtete MRT-Sequenz												
	A nicht-entzündliche Myopathie								B entzündliche Myopathie			
	A1 degenerative Myopathie				A2 nicht-degenerative Myopathie							
Schweregrad	dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel		dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel		dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	5	45	8	72	6	85	6	85	3	42	5	71
2	4	36	2	18	1	14	1	14	3	42	2	28
3	2	18	1	9	-	-	-	-	1	14	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	11	100	11	100	7	100	7	100	7	100	7	100
Fehlend	1		1									
Gesamt	12		12		7		7		7		7	

und bei keinem der Patienten als ausgeprägt eingestuft. Bei 60 % der Patienten ergaben sich keine Auffälligkeiten in der gesamten Oberschenkelmuskulatur.

Die MRT-Veränderungen der TIRM-Sequenz im biopsierten Muskel wurden bei 20 % der Patienten als diskret, bei 4 % als mittelgradig und bei keinem der Patienten als ausgeprägt eingestuft. Bei 76 % der Patienten ergaben sich keine Auffälligkeiten im biopsierten Muskel (Tab. 11).

4.2.3 Vergleich der Veränderungen der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel in der gesamten Oberschenkelmuskulatur und im biopsierten Muskel

Bei 25 von 26 Patienten aller Diagnosegruppen erhielten wir verwertbare T1-gewichtete Aufnahmen mit Kontrastmittel der Oberschenkelmuskulatur insgesamt und des biopsierten Muskels. Pathologische Veränderungen in Form von Kontrastmittelanreicherung zeigten sich in der gesamten Oberschenkelmuskulatur bei 32 %, im biopsierten Muskel bei 20 % der untersuchten Patienten.

Die Veränderungen der T1-gewichteten MRT-Aufnahmen mit Kontrastmittel in der gesamten Oberschenkelmuskulatur wurden bei 20 % der Patienten als diskret, bei 12 % als mittelgradig und bei keinem der Patienten als ausgeprägt eingestuft. Bei 68 % der Patienten ergaben sich keine Auffälligkeiten in der gesamten Oberschenkelmuskulatur.

Die MRT-Veränderungen der T1-gewichteten Sequenz im biopsierten Muskel wurden bei 16 % der Patienten als diskret, bei 4 % als mittelgradig und bei keinem der Patienten als ausgeprägt eingestuft. Bei 80 % der Patienten ergaben sich keine Auffälligkeiten im biopsierten Muskel (Tab. 13).

Tabelle 13: Verteilung der Schweregrade der muskulären Veränderungen in der T1-gewichteten MRT-Sequenz mit Kontrastmittel aller drei Diagnosegruppen

Schweregrad	dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel	
	N	%	N	%
1	16	64	20	80
2	6	24	4	16
3	3	12	1	4
4	-	-	-	-
Gesamt	25	100	25	100
Fehlend	1		1	
Gesamt	26		26	

Für die einzelnen Krankheitsgruppen ergaben sich die in Tabelle 14 aufgeführten Ergebnisse.

Tabelle 14: Verteilung der Schweregrade der muskulären Veränderungen in der T1-gewichteten MRT-Sequenz mit Kontrastmittel aufgeteilt nach den Diagnosegruppen

T1-gewichtete MRT-Sequenz mit Kontrastmittel													
Schweregrad	A nicht-entzündliche Myopathie								B entzündliche Myopathie				
	A1 degenerative Myopathie				A2 nicht-degenerative Myopathie								
	dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel		dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel		dargestellte Muskulatur gesamt		biopsierter Muskel		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
1	6	54	8	72	7	100	7	100	3	42	5	71	
2	3	27	2	18	-	-	-	-	3	42	2	28	
3	2	18	1	9	-	-	-	-	1	14	-	-	
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Gesamt	11	100	11	100	7	100		100	7	100	7	100	
Fehlend	1		1										
Gesamt	12		12		7		7		7		7		

4.3 Ergebnisse der Histologie

4.3.1 Histologische Befunde bei nicht-entzündlicher, degenerativer Myopathie

(Gruppe A1)

Bei 3 der 12 Patienten fand sich eine fett- und bindegewebige Degeneration von mehr als 70 % in der Biopsie. Bei einem der Präparate war kein beurteilbares Muskelgewebe vorhanden, sondern nur noch das Perimysium nachweisbar. Bei diesen fortgeschrittenen Stadien zeigten sich eine starke Erhöhung der Faserkalibervarianz, Muskelfasernekrosen und eine Vermehrung internalisierter Kerne. Zeichen für eine neurogene Komponente fanden sich nur vereinzelt in Form von schmalen angulären Fasern.

Das Ausmaß der entzündlichen Infiltrationen korrelierte mit der Schwere der Muskeldystrophie. Eine Ausnahme hierfür ist einer der Patienten mit der Miyoshi-Myopathie, der in unserer Studie schon bei klinisch weniger schwerem Stadium eine ausgeprägte Infiltration zeigte.

Bei den vom Umbau nur leicht betroffenen Patienten zeigten auch die übrigen Kriterien keine auffälligen Veränderungen.

4.3.2 Histologische Befunde bei nicht-entzündlicher, nicht-degenerativer Myopathie

(Gruppe A2)

Die fett- und bindegewebigen Umbauvorgänge waren in dieser Gruppe nur gering ausgeprägt ($\leq 10\%$), (*Abb. 8*). Nur vereinzelt zeigten sich internalisierte Muskelzellkerne oder eine erhöhte Faserkalibervarianz. Eine Ausnahme hiervon war der Patient mit der kongenitalen zentronukleären Myopathie, dessen Muskelbiopsie zu 30 % atrophisch umgebaut war. In der Biopsie dieses Patienten zeigten sich eine ausgeprägte Faserkalibervarianz, eine Vermehrung von internalisierten Kernen, einzelne Muskelfasernekrosen, sowie diskrete neuropathische Zeichen in Form von gruppierten Muskelzellatrophien und schmalen angulären Fasern.

Entzündliche Infiltrate über der Norm konnten in keinem der Präparate dieser Patientengruppe nachgewiesen werden.

Bei einer Patientin mit der Diagnose einer muskulären Inaktivitätsatrophie und Muskelschmerzen zeigte der Skelettmuskel hochgradige Faseratrophien sämtlicher Fasern mit einer Zunahme des umgebenden Fettgewebes. Vereinzelt fanden sich bei dieser Patientin auch schmale anguläre Fasern als Zeichen einer leichten bis mittelgradigen neurogenen

Mitbeteiligung. Es wurden keine internalisierten Kerne und keine Fasertexturstörungen nachgewiesen.

Als histologische Befunde bei einer Patientin mit Maligner Hyperthermie fanden sich in der HE-Färbung generalisierte leichte myopathische Veränderungen in Form von einer dezent erhöhten Faserkalibervarianz und vereinzelt internalisierten Kernen.

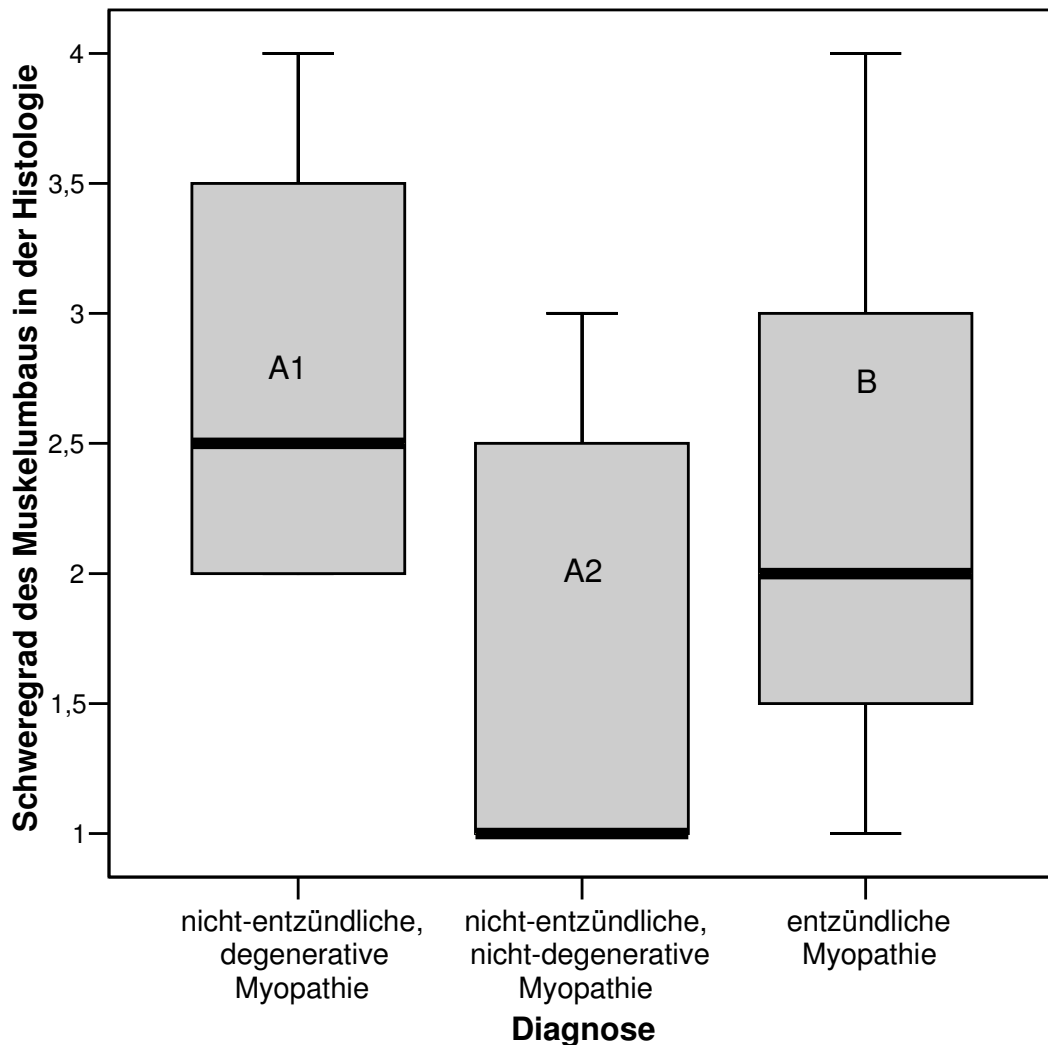


Abbildung 8: Schweregrad des Muskelumbaus in der Histologie, aufgeteilt nach Diagnosegruppen

4.3.3 Histologische Befunde bei entzündlicher Myopathie (Gruppe B)

Bei dieser Erkrankungsgruppe zeigten vor allem die beiden Patienten mit der Einschlusskörperchenmyositis ausgeprägte histologische Veränderungen. Es fanden sich schwerste fett- und bindegewebige Umbauvorgänge (Abb. 8) in Kombination mit Muskelfasernekrosen, internalisierten Kernen und einer ausgeprägten Faserkalibervarianz. Die

Präparate zeigten einen Fettgewebsanteil von bis zu 40 %. Ein ähnlich schweres Bild bot das Präparat des Patienten mit einer seit 12 Jahren bestehenden chronischen Polymyositis. In allen Präparaten fanden sich zahlreiche Entzündungszellen in den immunhistochemisch gefärbten Schnitten. Bei akutem Erkrankungsbeginn zeigten sich die Infiltrate zum Teil perivaskulär, was auf eine sekundäre Myositis/Vaskulitis hinweisen könnte.

Die Patientin mit der interstitiellen Myositis bildete eine Ausnahme und zeigte nur geringe lichtmikroskopisch fassbare Veränderungen.

4.4 Ergebnisse der Sonographie

4.4.1 Sonographische Befunde bei nicht-entzündlicher, degenerativer Myopathie (Gruppe A1)

Bei 7 von 8 Patienten mit Muskeldystrophie konnten in der sonographischen Darstellung Muskelveränderungen dargestellt werden (*Abb. 9*). Mit steigendem klinischen Schweregrad erhöhte sich die Echogenität der Muskulatur und das Knochenecho wurde weniger gut darstellbar (*Tab. 19*). Es fiel eine relativ schwerere Beteiligung der Oberschenkelmuskulatur im Vergleich zur Unterschenkelmuskulatur auf. Eine Ausnahme hiervon war der sonographisch untersuchte Patient mit einer Miyoshi-Myopathie.

4.4.2 Sonographische Befunde bei nicht-entzündlicher, nicht-degenerativer Myopathie (Gruppe A2)

Bei 2 von 5 Patienten mit einer nicht-degenerativen und nicht-entzündlichen Myopathie konnten in der Sonographie Muskelveränderungen dargestellt werden (*Abb. 9*). Mittelgradige Veränderungen ließen sich bei einem Patienten mit einer kongenitalen Myopathie nachweisen. Bei einer Patientin mit muskulärer Inaktivität zeigten sich schmale, schlecht voneinander abgrenzbare Muskellagen mit erhöhter Echogenität. Das Knochenecho konnte nur noch unscharf dargestellt werden konnte. Die Patientin mit Maligner Hyperthermie zeigte in der Sonographie keine nachweisbaren pathologischen Veränderungen der Muskulatur.

4.4.3 Sonographische Befunde bei entzündlicher Myopathie (Gruppe B)

Bei 3 von 3 sonographisch untersuchten Patienten mit entzündlichen Myopathien konnten muskuläre Veränderungen gefunden werden (*Abb. 9*). Hierbei war zwischen den chronischen

Verläufen einer Myositis, bei denen sich generalisierte Veränderungen fanden und einer akuten Myositis, bei der sich fokal Echogenitätserhöhungen nachweisen ließen, zu differenzieren.

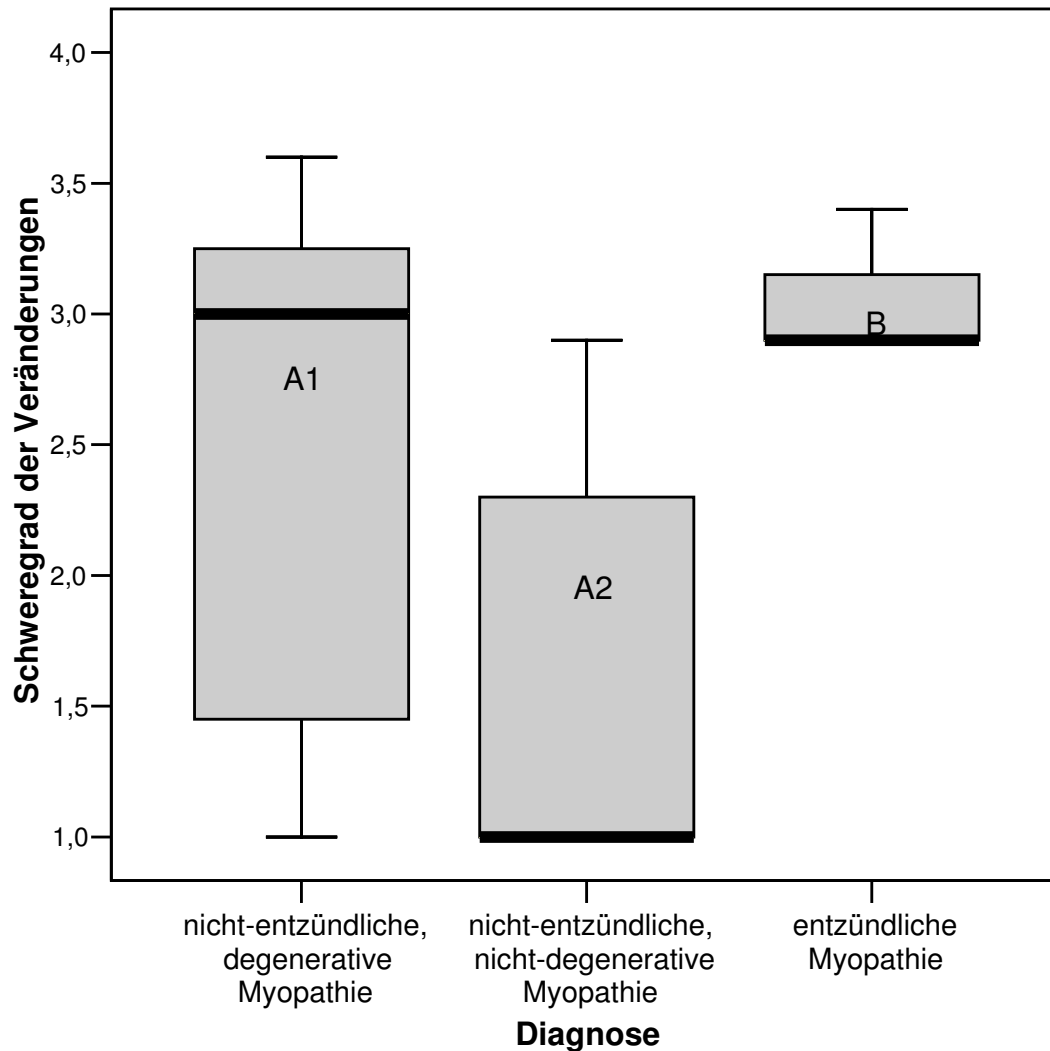


Abbildung 9: Schweregrade von Strukturveränderungen in der Sonographie der gesamten Beinmuskulatur, aufgeteilt nach Diagnosegruppen

4.5 Korrelationen der verschiedenen Untersuchungsmethoden

Die verwendeten Scores (Kap. 3.2) erlaubten eine Klassifizierung des Schweregrades der pathologischen Veränderungen in den einzelnen Untersuchungsmethoden. Auf Grundlage der Scores wurde geprüft, ob die Befunde der verschiedenen Untersuchungsmethoden korrelieren. Die Testungen wurden mit Hilfe der Rangkorrelation nach Spearman im Statistik-Programm SPSS durchgeführt.

4.5.1 Korrelation der Befunde der MRT

4.5.1.1 Korrelation der Befunde innerhalb der einzelnen MRT-Sequenzen

Tabelle 15: Rangkorrelation der MRT-Sequenzen nach Spearman in der Diagnosegruppe der nicht-entzündlichen Myopathien (Gruppe A)

A nicht-entzündliche Myopathie						
	T1 biopsierter Muskel	T1 gesamt	TIRM biopsierter Muskel	TIRM gesamt	T1 nach KM biopsierter Muskel	T1 nach KM gesamt
T1 biopsierter Muskel	Korr.-koeff.	0,896**	0,531*	0,495*	0,516*	0,325
	Signif.	< 0,01	0,028	0,044	0,034	0,203
	N	17	17	17	17	17
T1 gesamt		Korr.-koeff.	0,539*	0,458	0,512*	0,365
		Signif.	0,026	0,065	0,035	0,150
		N	17	17	17	17
TIRM biopsierter Muskel			Korr.-koeff.	0,644**	0,842**	0,536*
			Signif.	< 0,01	< 0,01	0,027
			N	17	17	17
TIRM gesamt				Korr.-koeff.	0,546*	0,804**
				Signif.	0,023	< 0,01
				N	17	17
T1 nach KM biopsierter Muskel					Korr.-koeff.	0,696**
					Signif.	< 0,01
					N	17

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

In der Patientengruppe der nicht-entzündlichen Myopathien zeigte sich sowohl in der T1-Wichtung, als auch in der TIRM- und der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel eine signifikante Korrelation zwischen den Veränderungen des biopsierten Muskels und den Veränderungen in der gesamten Oberschenkelmuskulatur in der jeweiligen Sequenz (Tab. 15).

Tabelle 16: Rangkorrelation der MRT-Sequenzen nach Spearman in der Diagnosegruppe der entzündlichen Myopathien

B entzündliche Myopathie						
	T1 biopsierter Muskel	T1 gesamt	TIRM biopsierter Muskel	TIRM gesamt	T1 nach KM biopsierter Muskel	T1 nach KM gesamt
T1 biopsierter Muskel	Korr.-koeff.	0,583	-0,559	0,177	0,559	0,884*
	Signif.	0,302	0,327	0,776	0,327	0,047
	N	5	5	5	5	5
T1 gesamt	Korr.-koeff.		-0,186	-0,295	0,559	0,412
	Signif.		0,764	0,630	0,327	0,490
	N		5	5	5	5
TIRM biopsierter Muskel	Korr.-koeff.			0,447	0,250	-0,112
	Signif.			0,374	0,633	0,833
	N			6	6	6
TIRM gesamt	Korr.-koeff.				-0,112	0,183
	Signif.				0,833	0,728
	N				6	6
T1 nach KM biopsierter Muskel	Korr.-koeff.					0,794*
	Signif.					0,033
	N					7
**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).						
*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).						

In der Patientengruppe der Myositiden bestand nur in der T1-gewichteten MRT-Sequenz eine Korrelation zwischen dem Grad der Veränderung des biopsierten Muskels und dem Grad der

Veränderungen in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt. Die Befunde der anderen beiden MRT-Sequenzen zeigten keine Korrelation von biopsiertem Muskel zu der Oberschenkelmuskulatur insgesamt (*Tab. 16*).

4.5.1.2 Korrelation der Befunde der verschiedenen MRT-Sequenzen

In der Patientengruppe der nicht-entzündlichen Myopathien (Gruppe A) korrelierten die Befunde der T1-gewichteten Sequenz im biopsierten Muskel signifikant mit den Befunden der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe im biopsierten Muskel. Die Befunde dieser beiden Sequenzen korrelierten nicht mit den Befunden der Oberschenkelmuskulatur insgesamt.

Die Befunde der T1-gewichteten Sequenz ohne Kontrastmittelgabe im biopsierten Muskel korrelierten sowohl mit den Befunden der TIRM-Sequenz im biopsierten Muskel als auch in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt. Die Veränderungen der Oberschenkelmuskulatur in der T1-gewichteten Sequenz korrelierten nicht mit den Befunden in der TIRM-Sequenz.

Bei den degenerativen Myopathien (Gruppe A) korrelierten die Veränderungen der TIRM-gewichteten Sequenz mit denen der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel sowohl im biopsierten Muskel als auch in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt (*Tab. 15*).

Für die Gruppe der Patienten mit einer entzündlichen Myopathie (Gruppe B) ergab sich eine signifikant positive Korrelation zwischen den Befunden der T1-gewichteten Sequenz im biopsierten Muskel und denen der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt. Zwischen der T1-gewichteten Sequenz ohne Kontrastmittel und der TIRM-Sequenz sowohl im biopsierten Muskel als auch in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt fand sich keine Korrelation.

Im Gegensatz zu den nicht-entzündlichen Myopathien ergab sich keine Korrelation der Veränderungen in den TIRM-Sequenzen des biopsierten Muskels oder in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt mit den Veränderungen der T1-gewichteten Sequenzen nach Kontrastmittelgabe.

Es fanden sich bei 2 Patienten Auffälligkeiten in der TIRM-Sequenz, ohne dass eine erhöhte Signalintensität in der T1-Sequenz mit Kontrastmittel nachgewiesen werden konnte. Bei einem Patienten mit Einschlusskörperchenmyositis zeigte sich in der T1-Sequenz mit Kontrastmittel eine Signalintensitätserhöhung, ohne dass Auffälligkeiten in der TIRM-Sequenz nachgewiesen werden konnten (*Tab. 16*).

4.5.2 Korrelation der Befunde der Sonographie

Die sonographischen Befunde des biopsierten Muskels korrelieren signifikant mit der Summe der sonographischen Befunde der Oberschenkelmuskulatur insgesamt (*Tab. 17*).

Tabelle 17: Rangkorrelation nach Spearman der Befunde der Sonographie des biopsierten Muskels mit den Befunden der Sonographie der Beinmuskulatur insgesamt

	Sonographie gesamt	
Sonographie des biopsierten Muskels	0,984**	Korr.-koeff.
	< 0,01	Signif. (2-seitig)
	16	N

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.5.2.1 Korrelation der Befunde der Sonographie mit den Befunden der MRT-Sequenzen

Die sonographischen Befunde der Patientengruppe mit nicht-entzündlichen Myopathien (Gruppe A) korrelierten signifikant mit den Ergebnissen der T1-gewichteten MRT-Sequenzen sowohl des biopsierten Muskels als auch der Oberschenkelmuskulatur insgesamt. Weder im biopsierten Muskel noch in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt korrelierten die sonographischen Befunde mit den Befunden in der TIRM-Sequenz oder der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel (*Tab. 18*).

Tabelle 18: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Befunden der Sonographie des biopsierten Muskels bzw. der Sonographie der Beinmuskulatur insgesamt und den Befunden der MRT-Sequenzen

A					
nicht-entzündliche Myopathien					
	Sonographie des biopsierten Muskels			Sonographie gesamt	
T1 biopsierter Muskel	0,820**	Korr.-koeff.	T1 gesamt	0,882**	Korr.-koeff.
	< 0,01	Signif. (2-seitig)		< 0,01	Signif. (2-seitig)
	11	N		12	N
TIRM biopsierter Muskel	0,075	Korr.-koeff.	TIRM gesamt	0,318	Korr.-koeff.
	0,826	Signif. (2-seitig)		0,315	Signif. (2-seitig)
	11	N		12	N
T1 nach KM biopsierter Muskel	0,119	Korr.-koeff.	T1 nach KM gesamt	0,329	Korr.-koeff.
	0,698	Signif. (2-seitig)		0,297	Signif. (2-seitig)
	13	N		12	N

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant

4.5.2.2 Korrelationen der Befunde der Sonographie mit den Befunden der Histologie

Die Befunde der Sonographie der gesamten Oberschenkelmuskulatur in der Patientengruppe der nicht-entzündlichen Myopathien (Gruppe A) korrelierten mit den drei histologischen Parametern (Schwere des Muskelumbaus, Anzahl der Makrophagen in einem Gesichtsfeld, histologischer Entzündungsscore). Die Befunde der Sonographie am biopsierten Muskel selbst korrelierten nur mit den entzündlichen Veränderungen in der Histologie, annähernd jedoch auch mit der Schwere des Muskelumbaus (*Tab. 19*).

Tabelle 19: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Befunden der Sonographie des biopsierten Muskels bzw. der Sonographie der Beinmuskulatur insgesamt und den Befunden der Histologie

A			
nicht-entzündliche Myopathien			
	Sonographie gesamt	Sonographie am biopsierten Muskel	
Schwere des Muskelumbaus in der Histologie	0,568*	0,518	Korr.-koeff.
	0,043	0,070	Signif. (2-seitig)
	13	13	N
Anzahl der Makrophagen in einem Gesichtsfeld	0,756*	0,868**	Korr.-koeff.
	0,030	< 0,01	Signif. (2-seitig)
	8	8	N
histologischer Entzündungsscore	0,861**	0,914**	Korr.-koeff.
	< 0,01	< 0,01	Signif. (2-seitig)
	8	8	N

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Zu der Patientengruppe mit einer entzündlichen Myopathie (Gruppe B) kann auf Grund zu kleiner Fallzahlen der sonographisch untersuchten Patienten keine Aussage getroffen werden.

4.5.3 Korrelation der Kreatinkinaseaktivität

4.5.3.1 Korrelation der Kreatinkinaseaktivität (CK) mit den Befunden der MRT-Sequenzen

Tabelle 20: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Befunden der MRT-Sequenzen des biopsierten Muskels bzw. der Beinmuskulatur insgesamt mit der Kreatinkinaseaktivität

	Kreatinkinaseaktivität (CK)		
	A nicht-entzündliche Myopathien	B entzündliche Myopathie	
T1-Sequenz biopsierter Muskel	0,593**	0,717	Korr.-koeff.
	< 0,01	0,109	Signif. (2-seitig)
	18	6	N
TIRM-Sequenz biopsierter Muskel	0,293	0,207	Korr.-koeff.
	0,238	0,694	Signif. (2-seitig)
	18	6	N
T1-Sequenz nach KM biopsierter Muskel	0,256	0,828*	Korr.-koeff.
	0,305	0,042	Signif. (2-seitig)
	18	6	N
T1-Sequenz gesamt	0,525*	0,353	Korr.-koeff.
	0,025	0,492	Signif. (2-seitig)
	18	6	N
TIRM-Sequenz gesamt	0,716**	0,278	Korr.-koeff.
	< 0,01	0,594	Signif. (2-seitig)
	18	6	N
T1- Sequenz nach KM gesamt	0,551*	0,926**	Korr.-koeff.
	0,018	< 0,01	Signif. (2-seitig)
	18	6	N

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

In der Patientengruppe der nicht-entzündlichen Myopathien (Gruppe A) korrelierten die Befunde der T1- Sequenz ohne Kontrastmittel des biopsierten Muskels und der

Oberschenkelmuskulatur insgesamt signifikant mit der Kreatinkinaseaktivität. Die Kreatinkinaseaktivität korrelierte in dieser Patientengruppe auch mit den Befunden der TIRM-Sequenz und der T1-Sequenz mit Kontrastmittelgabe in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt. Sie korrelierte nicht mit den Befunden der TIRM-Sequenz und der T1-Sequenz mit Kontrastmittelgabe des biopsierten Muskels (*Tab. 20*).

In der Patientengruppe mit einer entzündlichen Myopathie (Gruppe B) hingegen korrelierte die Kreatinkinaseaktivität signifikant mit den Befunden der T1-Sequenz mit Kontrastmittelgabe in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt und im biopsierten Muskel. Es ergab sich in der Patientengruppe der Myositiden keine Korrelation der Kreatinkinaseaktivität mit den TIRM-Sequenzen oder den T1-Sequenzen ohne Kontrastmittel (*Tab. 20*).

4.5.3.2 Korrelation der Kreatinkinaseaktivität (CK) mit den Befunden der Histologie

Die Kreatinkinaseaktivität korrelierte in der Patientengruppe der nicht-entzündlichen Myopathien (Gruppe A) annähernd signifikant mit der Schwere des Muskelumbaus in der Histologie, aber nicht mit der Anzahl der Makrophagen in der Histologie oder dem Entzündungsscore (*Tab. 21*).

Tabelle 21: Rangkorrelation nach Spearman der Befunde der Histologie mit der Kreatinkinaseaktivität

	Kreatinkinaseaktivität (CK)		
	A nicht-entzündliche Myopathien	B entzündliche Myopathie	
Schwere des Muskelumbaus in der Histologie	0,446	0,883*	Korr.-koeff.
	0,056	0,020	Signif. (2-seitig)
	19	6	N
Anzahl der Makrophagen in einem Gesichtsfeld	0,198	0,700	Korr.-koeff.
	0,517	0,188	Signif. (2-seitig)
	13	5	N
histologischer Entzündungsscore	0,271	0,894*	Korr.-koeff.
	0,370	0,041	Signif. (2-seitig)
	13	5	N

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die Kreatinkinaseaktivität korrelierte in der Patientengruppe mit einer entzündlich Myopathie (Gruppe B) signifikant mit der Schwere des Muskelumbaus und dem Entzündungsscore in der Histologie. Sie korrelierte auch in dieser Gruppe nicht mit der Anzahl der Makrophagen in einem Gesichtsfeld des biopsierten Muskels (Tab. 21).

4.5.4 Korrelation des Grades der Muskelschwäche

4.5.4.1 Korrelation des Grades der Muskelschwäche (Kraftgrad) mit den Befunden der MRT-Sequenzen

Tabelle 22: Rangkorrelation nach Spearman der Befunde der MRT-Sequenzen des biopsierten Muskels und der Beinmuskulatur insgesamt mit dem MRC-Kraftgrad im Bereich des biopsierten Muskels

Kraftgrad biopsierter Muskel			
	A nicht-entzündliche Myopathien	B entzündliche Myopathie	
T1-Sequenz biopsierter Muskel	-0,882**	-0,889*	Korr.-koeff.
	< 0,01	0,018	Signif. (2-seitig)
	17	6	N
TIRM-Sequenz biopsierter Muskel	-0,606**	0,756*	Korr.-koeff.
	< 0,01	0,049	Signif. (2-seitig)
	17	7	N
T1-Sequenz nach KM biopsierter Muskel	-0,498*	-0,076	Korr.-koeff.
	0,042	0,872	Signif. (2-seitig)
	17	7	N
T1-Sequenz gesamt	-0,808**	-0,375	Korr.-koeff.
	< 0,01	0,464	Signif. (2-seitig)
	17	6	N
TIRM-Sequenz gesamt	-0,404	0,202	Korr.-koeff.
	0,108	0,664	Signif. (2-seitig)
	17	7	N
T1- Sequenz nach KM gesamt	-0,268	-0,546	Korr.-koeff.
	0,299	0,205	Signif. (2-seitig)
	17	7	N

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die Befunde der T1-gewichteten Sequenzen im biopsierten Muskel und in der gesamten Oberschenkelmuskulatur der Patientengruppe mit einer nicht-entzündlichen Myopathie (Gruppe A) korrelierten negativ mit dem Kraftgrad als Parameter für die Schwäche der Muskulatur. Zwischen der Schwäche der Muskulatur und den Befunden der Veränderungen in der TIRM-Sequenz und der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittelgabe ergab sich nur im biopsierten Muskel eine negative Korrelation (Tab. 22).

In der Patientengruppe mit einer entzündlichen Myopathie (Gruppe B) korrelierte der MRC-Kraftgrad ebenfalls mit den Befunden der T1-gewichteten Sequenz und der TIRM-Sequenz im biopsierten Muskel. Mit den Befunden der restlichen MRT-Sequenzen ergab sich keine Korrelation (Tab. 22).

4.5.4.2 Korrelation des Grades der Muskelkraft mit den Befunden der Sonographie und der Histologie

Tabelle 23: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Befunden der Histologie bzw. der Sonographie mit dem MRC-Kraftgrad im Bereich des biopsierten Muskels

	Kraftgrad biopsierter Muskel		
	A nicht-entzündliche Myopathien	B entzündliche Myopathie	
Schwere des Muskelumbaus in der Histologie	-0,749**	-0,385	Korr.-koeff.
	< 0,01	0,394	Signif. (2-seitig)
	18	7	N
Sonographie am biopsierten Muskel	-0,591*	-0,866	Korr.-koeff.
	0,034	0,333	Signif. (2-seitig)
	13	3	N

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die Befunde der Sonographie und die Schwere des Muskelumbaus in der Histologie korrelierten signifikant negativ mit dem ermittelten Kraftgrad des biopsierten Muskels (Tab. 23).

4.5.5 Korrelation der histologischen Befunde mit den Befunden der MRT-Sequenzen

Tabelle 24: Rangkorrelation nach Spearman zwischen den Befunden der MRT-Sequenzen des biopsierten Muskels und den Befunden der Histologie

	A nicht-entzündliche Myopathien			B entzündliche Myopathien			
	Schwere des Muskel- umbaus	Anzahl der Makro- phagen	Ent- zündungs- score	Schwere des Muskel- umbaus	Anzahl der Makro- phagen	Ent- zündungs- score	
T1-Sequenz biopsierter Muskel	0,772**	0,243	0,417	0,554	0,527	0,825	Korr.-koeff.
	< 0,01	0,423	0,157	0,254	0,361	0,086	Signif. (2-seitig)
	18	13	13	6	5	5	N
TIRM- Sequenz biopsierter Muskel	0,486*	-0,342	-0,209	0,297	0,707	0,395	Korr.-koeff.
	0,041	0,253	0,492	0,518	0,182	0,510	Signif. (2-seitig)
	18	13	13	7	5	5	N
T1-Sequenz nach KM biopsierter Muskel	0,418	-0,367	-0,229	0,593	0,577	0,645	Korr.-koeff.
	0,084	0,218	0,451	0,160	0,308	0,239	Signif. (2-seitig)
	18	13	13	7	5	5	N

**Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

*Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

In der Patientengruppe mit einer nicht-entzündlichen Myopathie (Gruppe A) korrelierte die Schwere des Umbaus der Muskulatur in der Histologie mit den Befunden der T1- und der TIRM-gewichteten Sequenz des biopsierten Muskels. Sie korrelierte nicht mit den Befunden der T1-gewichteten Sequenz mit Kontrastmittel. Es gab keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der Makrophagen bzw. dem Entzündungsscore und den Befunden der MRT-Sequenzen (Tab. 24).

Ebenso gab es unter den Befunden der Patientengruppe mit einer entzündlichen Myopathie (Gruppe B) keine Korrelation eines histologischen Parameters mit einer MRT-Sequenz (Tab. 24).

5 Diskussion

5.1 Allgemeine Methodenkritik

Die in dieser Arbeit untersuchte Patientengruppe ist relativ klein und heterogen. Hierdurch sind die statistischen Möglichkeiten und deren Aussagekraft begrenzt. Daher wurde zum Teil auch die reine Deskription eines Befundes beibehalten.

Für die statistische Auswertung war es wichtig, die Befunde der Untersuchungen nach einem objektiven Schema zu beurteilen. Bei der Bewertung der Befunde verschiedener Muskelgruppen ist es häufig schwierig, individuelle Befunde in ein starres Schema einzuordnen, ohne dass dabei Informationen verloren gehen. Einzelne Befunde konnten somit teilweise nicht komplett schematisch erfasst werden (z.B. Faszikulationen in der Sonographie (*Nägele et al. 1989*))

Eine subjektive Beurteilung einzelner Parameter der Histologie und in den bildgebenden Verfahren ist nicht auszuschließen. Auf Grund der Beurteilung der Bildgebung und der Histologie durch jeweils geblindete Untersucher ist dieser Fehler jedoch als relativ gering einzuschätzen.

5.2 Befunde der MRT

5.2.1 T1-gewichtete Spinechosequenz

Die vorliegende Arbeit ergab, dass die T1-gewichtete Spinechosequenz in Bezug auf fett- und bindegewebigen Umbauvorgänge des Muskelparenchyms am sensitivsten ist. So zeigten sich in dieser Sequenz mit 67 % an pathologischen Befunden in allen Diagnosegruppen (*Tab. 9*) und 82 % an pathologischen Befunden in der Diagnosegruppe mit einer degenerativen Myopathie (*Tab. 10*) die meisten Auffälligkeiten.

Dies steht in Einklang mit früheren Untersuchungsergebnissen (*Kaiser et al. 1989*), die ergaben, dass die T1-gewichtete Spinechosequenz alleine mit hoher Sensitivität pathologische Veränderungen in Form von fett- und bindegewebigem Umbau in der Skelettmuskulatur erfassen kann.

Die T1-gewichtete MRT-Sequenz zeigte in der vorliegenden Arbeit bei zwei Patienten mit einer Muskeldystrophie und bei einem Patienten mit einer entzündlichen Myopathie keine pathologischen Veränderungen (*Tab. 10*). Dies steht im Gegensatz zu früheren Beobachtungen, dass eine degenerative oder entzündliche Myopathien ausgeschlossen ist,

wenn in der T1-gewichteten Spinechosequenz keine pathologischen morphologischen Auffälligkeiten vorliegen (*Beese et al. 1997*).

In der vorliegenden Arbeit fand sich bei einer 80-jährigen Patientin mit einer muskulären Inaktivitätsatrophie eine diskrete, retikulär konfigurierte Signalanhebung in der T1-Wichtung wie in vorangegangenen Arbeiten (*Beese et al. 1997*) beschrieben. Ein retikuläres Muster wurde als Hinweis auf eine neurogene Schädigung interpretiert. Die diagnostische Aussagekraft der Muster (homogen, retikulär) hat sich jedoch nicht als besonders stark herausgestellt. Insbesondere fanden *Beese et al. 1997* bei Myositiden sowohl retikuläre als auch homogene Muster.

Wie in vorhergegangenen Untersuchungen (*Reimers et al. 1994; Sekul et al. 1997; Lodi 1998*) fanden sich bei den beiden Patienten mit einer Einschlusskörperchenmyositis in der vorliegenden Arbeit starke Signalintensitätserhöhungen in der T1-gewichteten Sequenz, die auf einen ausgeprägten fettgeweblichen Umbau der Muskulatur hinweisen.

Die T1-gewichtete Sequenz zeigte bei 71 % der Patienten in der Gruppe mit einer nicht-entzündlichen und nicht-degenerativen Myopathie keine pathologischen Auffälligkeiten (*Tab. 10*). Hieraus lässt sich folgern, dass der Nachweis einer Muskelerkrankung mittels dieser MRT-Wichtung begrenzt ist.

So ergaben sich zum Beispiel in unserer Untersuchung bei der kongenitalen zentronuklären Myopathie keine Auffälligkeiten in den drei durchgeführten MRT-Sequenzen, während die histologische Diagnostik einen eindeutigen Befund zeigte. Wie beschrieben können auch die Anfangsstadien einer Muskeldystrophie übersehen werden (*Reimers et al. 1994*).

5.2.2 TIRM-Sequenz

Im Gegensatz zu der T1-gewichteten Sequenz ist die TIRM-Sequenz mit selektiver Fettgewebsunterdrückung sehr gut geeignet für den Nachweis von Ödemen (*Fraser et al. 1994, 1991; Shuman et al. 1991; Hernandez et al. 1990; Fleckenstein et al. 1991; Jean Garcia 2002*).

Ein Nachweis von ödematösen Veränderungen in der TIRM-Sequenz mit Fettgewebsunterdrückung fand sich bei 55 % der in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit einer Muskeldystrophie (*Tab. 12*).

Dieses Ergebnis entspricht den Angaben einer Ödemhäufigkeit bei degenerativen Myopathie von etwa 50 % in der Literatur (*Beese et al. 1997*).

In der vorliegenden Arbeit konnte bei 58 % der Patienten mit einer entzündlichen Myopathie eine ödematöse Veränderung nachgewiesen werden (*Tab. 12*). Entgegen der Erwartung liegt dieser Prozentsatz in unseren Untersuchungen nicht wesentlich über dem bei degenerativen Myopathien, obwohl alle Myositispatienten mit akuter Symptomatik zur stationären Aufnahme kamen.

Die Pathogenese der Ödementwicklung im Rahmen von Myopathien ist multifaktoriell (*Tab.1*).

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass eine Ödementstehung nicht zwangsläufig an eine entzündliche Genese gebunden ist. Nach neueren Erkenntnissen wird die Ödementstehung auch mit neurogenen Prozessen in Zusammenhang gebracht (*Bendzsus et al. 2001*). Kernspintomographisch kann nicht unterschieden werden, ob es sich um ein endomyiales, extrazelluläres oder um ein intrazelluläres Ödem handelt.

Andererseits ließen sich bei einzelnen Patienten kernspintomographisch auch Hinweise auf subklinische chronische entzündliche Veränderungen finden. Hierfür sprechen die ausgeprägten fett- und bindegewebigen Umbauvorgänge, die bei 67 % der Myositispatienten in der T1-gewichteten-Sequenz gefunden wurden (*Tab. 10*).

Die Annahme, dass ein fehlendes Ödem eine akute Myositis, Vaskulitis, Rhabdomyolyse und eine motorische Denervierung ausschließt (*Beese et al. 1997; Adams et al. 1995*), lässt sich somit in unseren Untersuchungen nicht bestätigen.

Bei der Einschlusskörperchenmyositis wurden ödematöse Veränderungen in weniger als 30 % der Fälle gefunden (*Sekul et al. 1997*). In der hier vorliegenden Arbeit fand sich bei einem der beiden Patienten mit einer Einschlusskörperchenmyositis eine pathologische Auffälligkeit der TIRM-Sequenz in der Oberschenkelmuskulatur. Dies sei hervorgehoben, da sich bei beiden Patienten starke Kontrastmittelanreicherungen zeigten.

5.2.3 T1-gewichtete Spinechosequenz nach Kontrastmittelgabe

Über das Kontrastmittelverhalten bei degenerativen Muskelerkrankungen liegen bisher nur wenige Untersuchungen vor (*Beese et al. 1997*). Im Rahmen dieser Studie wurden 25 Patienten mit Kontrastmittel untersucht. Es stellt sich die Frage, ob durch die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik bei neuromuskulären Erkrankungen relevante Zusatzinformationen gewonnen werden können.

Eine Kontrastmittelanreicherung bei entzündlichen Myopathien wurde in mehreren Studien beschrieben (*Paajanen et al. 1987; Fleckenstein et al. 1991; Taylor et al. 1996*). Es konnte

eine unterschiedliche Kontrastmittelaufnahme im akuten und chronischen Stadium der Erkrankung festgestellt werden (*Reimers et al. 1994*).

In der vorliegenden Arbeit fand sich in der Patientengruppe mit einer entzündlichen Myopathie keine Korrelation der Befunde in der T1-gewichteten Sequenzen nach Kontrastmittelgabe mit den Befunden in der TIRM-Sequenz (*Tab. 16*). Die Kontrastmittelanreicherung entspricht also nicht der Ödemausbreitung. So fanden sich auch in einer vorangegangenen Studie bei Patienten mit einer Polymyositis in deutlich ödematös alterierten Muskeln zum Teil keine Kontrastmittelanreicherungen (*Reimers et al. 1994*).

Hierdurch und durch die in der Patientengruppe mit einer entzündlichen Myopathie festgestellte Korrelation zwischen den Befunden der T1-Sequenzen und den Befunden der T1-Sequenzen mit Kontrastmittel (*Tab. 16*) lässt sich im Gegensatz zu früheren Untersuchungen (*Beese et al. 1997*) vermuten, dass die Kontrastmittelanreicherung Ausdruck aktiver muskulärer Umbauprozesse ist. Dies entspricht der Beobachtung, dass es in fettgeweblich veränderter Muskulatur nicht zu einer pathologischen Kontrastmittelanreicherung kommt (*Beese et al. 1997*).

Weiterhin ist bekannt, dass das verwendete Kontrastmittel Gadolinium-DTPA intakte Zellmembranen nicht passieren kann. Eine Signalintensitätserhöhung in der T1-Sequenz mit Kontrastmittel könnte folglich auf einen akuten Zelluntergang zurückzuführen sein.

Auffälligkeiten in der TIRM-Sequenz hingegen spiegeln ödematöse Veränderungen wider, die sowohl extra- als auch intrazellulär lokalisiert sein können.

Im Gegensatz zu früheren Feststellungen, nach denen bei degenerativen Myopathien eine Kontrastmittelanreicherung untypisch sei (*Beese et al. 1997*), ergaben sich in der vorliegenden Arbeit mit 46 % der Patienten mit einer degenerativen Myopathie häufiger als erwartet pathologische Auffälligkeiten in der T1-Sequenz nach Kontrastmittel (*Tab. 14*).

Somit zeigt sich, dass die Kontrastmittelgabe bei der MRT-Diagnostik auch degenerativer neuromuskulärer Erkrankungen sinnvoll ist. Zumal sich Gadolinium-DTPA in letzter Zeit auch im Hinblick auf die Darstellung von Muskelzelluntergang mit Ödem in Folge einer Denervierung als hilfreich erwiesen hat (*Bendzsus et al. 2001*).

In der Patientengruppe der nicht-degenerativen und nicht-entzündlichen Myopathien zeigt das völlige Fehlen von Auffälligkeiten in der Kontrastmittel-Sequenz (*Tab. 14*), dass diese Erkrankungsgruppe durch den Befund der Kontrastmittelanreicherungen unwahrscheinlich gemacht werden kann.

Bei entzündlichen Myopathien scheint der Einsatz von Kontrastmittel zur Erleichterung der Diagnosefindung und vor allem zum Ausschluss bestimmter Diagnosen sinnvoll zu sein. Ob die Krankheitsaktivität degenerativer Myopathien mit Hilfe des Kontrastmittels besser beurteilt werden kann als allein mit der TIRM-Sequenz, bleibt auf Grund der engen Korrelation der beiden Sequenzen (*Tab. 15*) fraglich.

5.3 Histologische Befunde

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl die Befunde der MRT-Bilder und der Sonographie aus der gesamten Oberschenkelmuskulatur als auch aus dem biopsierten Muskel allein erfasst. Die Ergebnisse der Befunde der MRT-Sequenzen und der Sonographie aus der gesamten und der biopsierten Muskulatur korrelieren signifikant miteinander (*Tab. 15 und 17*).

Der biopsierte Muskel darf also als exemplarisch für den Gesamtzustand der Oberschenkelmuskulatur angenommen werden, so dass auch auf Grund der Histologie eine Aussage über die restlichen Muskeln getroffen werden darf.

Für die Muskelbiopsie wird ein eindeutig befallener, aber nicht zu stark betroffener Muskel empfohlen (*Nägele et al. 1989*). In der jetzigen Untersuchung war es nicht in jedem Fall möglich, den radiologisch als optimal erscheinenden Muskel zu biopsieren. Die histologischen Präparate von drei Patienten mit einer Muskeldystrophie zeigten einen nahezu vollständigen lipomatösen Umbau des Muskelgewebes und waren somit hinsichtlich einiger histologischer Auswahlkriterien nicht beurteilbar.

Eine Korrelation des histologischen Entzündungsscores mit den Befunden der ödemsensitiven TIRM-Sequenz konnte in keiner der Diagnosegruppen und weder im biopsierten Muskel noch in der Oberschenkelmuskulatur insgesamt nachgewiesen werden (*Tab. 24*). Eine Erklärung hierfür könnten fokale ablaufende entzündliche Aktivitäten im Muskel sein, die nicht mit ödematösen Veränderungen des Muskels einhergehen.

Die Verbesserung der histologischen Nachweisrate durch die MRT-gezielte Muskelbiopsie wurde in mehreren Veröffentlichungen hervorgehoben (*Nägele et al. 1989; Adams et al. 1995; Hernandez et al. 1992; Winkler et al. 1993; Reimers et al. 1994*). Insbesondere konnte bei den entzündlichen Myopathien durch die MRT-Darstellung der Muskulatur vor der Biopsie die histologische Nachweisrate auf 95 % gesteigert werden (*Beese et al. 1992*). Bei der akuten Myositis werde bei entsprechenden radiologischen Befunden und klinischen Symptomen eine Muskelbiopsie auch als verzichtbar angesehen (*Beese et al. 1997*). Da jedoch die Diagnose einer akuten Polymyositis oder Dermatomyositis häufig eine langjährige

immunsuppressive Therapie nach sich zieht und die radiologischen Veränderungen unspezifisch sind, ist eine histologische Sicherung der Diagnose anzustreben.

Die Histologie blieb in dieser Studie unter den angewandten Verfahren die einzige Möglichkeit, muskuläre Veränderungen bei der Malignen Hyperthermie darzustellen.

Unter Kostengesichtspunkten stellte sich in einer früheren Untersuchung bei entzündlichen Myopathien die Vorschaltung einer MRT als günstig heraus, da wegen der gezielteren Auswahl der Biopsie-Muskeln somit weniger Zweitbiopsien notwendig waren, um eine Diagnose aus den histologischen Präparaten ableiten zu können (*Schweitzer et al. 1995*).

Es bleibt eine Kombination der Kernspintomographie mit der Histologie zu empfehlen, um möglichst aussagekräftige Gewebeproben zu gewinnen und Zweitbiopsien zu vermeiden.

5.4 Sonographische Befunde

Sonographisch lassen sich zuverlässig Veränderungen der Muskulatur nachweisen (*Fischer et al. 1988; Kamala et al. 1985*), allerdings wurden diese positiven Befunde überwiegend bei Kindern erhoben.

In unserer Arbeit konnten wir eine signifikante Korrelation der sonographischen Befunde mit den Befunden der T1-gewichteten MRT-Sequenz feststellen (*Tab. 18*). Diese kostengünstige und überall verfügbare Methode erfordert jedoch die intensive Einarbeitung eines Untersuchers. Da die Sonographie ein Echtzeitverfahren darstellt, kann nur der Untersucher selbst die Beurteilung während der Untersuchung treffen. Fixierte Bilder haben eine geringere Aussagekraft. Die notwendige Einengung der Befunde auf grobe Scores in einer eingeschränkten Zahl von Parametern lässt die Aussagekraft der Sonographie geringer erscheinen als sie tatsächlich sein könnte. Das Verteilungsmuster der Echointensitäten könnte z.B. Aufschluss über die zu Grunde liegende muskuläre Veränderung und das Stadium der Muskelerkrankung geben (*v. Rohden et al. 1996*). Diese Größe wurde hier nicht abgefragt. Eindeutig entzündliche Veränderungen in Form von umschriebenen Echogenitätserhöhungen fanden sich bei einem Patienten mit akuter fokaler Myositis (*s. S. 27*). Die fokale Myositis wird als klassische Indikation zur sonographischen Untersuchung beschrieben (*Straßburg et al. 1994*). Zwei weitere Patienten mit einer chronischen entzündlichen Myopathie zeigen Veränderungen, ähnlich denen der Patienten mit einer degenerativen Myopathie, was auf den fett- und bindegewebigen Umbau der Muskulatur zurückgeführt werden kann. Bei einem in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Patienten im Anfangsstadium einer degenerativen

Myopathie zeigten sich keine pathologischen sonographischen Befunde. Auch andere Arbeitsgruppen beschreiben die Schwierigkeiten, sonographisch leichte myopathische Veränderungen zu erfassen (*Heckmatt et al. 1988; Schedel et al. 1992*).

Die sonographische Untersuchung wurde von den Patienten positiv aufgenommen. Die unkomplizierte Untersucher-Patienten Kommunikation, fehlende Bewegungsartefakte und mögliche Hilfestellung durch Begleitpersonen machen die Sonographie besonders für die Kinderheilkunde interessant.

Die Beurteilung der gesamten Beinmuskulatur war in dieser Arbeit in einem Fall durch Adipositas beeinträchtigt.

5.5 Wertigkeit der Messung der Kreatinkinaseaktivität

In einer früheren Veröffentlichung wird ein inverses Verhältnis zwischen der Ausprägung der Fettinvolutions der Muskulatur und der CK-Aktivität beschrieben, da die CK-Aktivität im Verlauf einer degenerativen Muskelerkrankung abfällt. Das MRT kann auch in fortgeschrittenen Stadien einer Muskeldystrophie Aufschluss über eine Progression geben (*Liu et al. 1993*).

In der vorliegenden Arbeit ergab sich in der Patientengruppe mit einer degenerativen Myopathie eine Korrelation der CK-Aktivität mit den Befunden der MRT-Sequenzen aus der Oberschenkelmuskulatur insgesamt, nicht jedoch mit den Befunden aus dem biopsierten Muskel (*Tab. 20*). Dieser Befund wundert nicht, da der Biopsiemuskel in der Mehrzahl der Fälle nicht nach dem Kriterium der Repräsentativität, sondern dem Erhaltungsverband eines ausreichenden Parenchymgewebes ausgewählt wurde.

In der Patientengruppe mit einer entzündlichen Myopathie zeigte sich lediglich eine Korrelation der CK-Aktivität mit der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittel, nicht jedoch mit den beiden anderen MRT-Sequenzen (*Tab. 20*). Da die CK ein intrazelluläres Enzym ist, dessen Nachweis im Blut auf einen akuten Zelluntergang hinweist, unterstützt dieser Zusammenhang die Hypothese, dass Kontrastmittelanreicherungen ein Zeichen für die Aktivität der Muskelerkrankung sein können.

Frühere Arbeiten postulieren ebenso bei entzündlichen Myopathien eine Korrelation der CK-Aktivität mit der Ödemausprägung, also der Schwere des Krankheitsgeschehens, aber nicht mit der topographischen Ausdehnung des Ödems in der MRT (*Beese et al. 1993*).

Weitere Autoren vertreten die Auffassung, die Bildgebung sei bei der Bestimmung der Krankheitsaktivität sensitiver als die CK-Aktivität, da die Höhe der CK-Aktivität durch

andere pathologische Vorgänge im Körper beeinflusst werden kann (Kap. 3.2.2) (*Schedel et al. 1992*).

5.6 Vergleich der Untersuchungsmethoden

In den vorliegenden Untersuchungen korrelieren sowohl die Befunde der Sonographie, der T1-gewichteten MRT-Sequenz, der TIRM-Sequenz als auch annähernd der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittel des biopsierten Muskels in der Patientengruppe der degenerativen Myopathien mit der Schwere des Muskelumbaus in der Histologie (*Tab. 19 und 24*). Auch in früheren Arbeiten wird eine Korrelation der sonographischen Strukturveränderungen mit bindegewebigen Umbauprozessen und einer Zunahme des Fettgewebes in der Histologie beschrieben (*Straßburg et al. 1992*).

Ebenso ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang der Befunde der T1-gewichteten Sequenz, der Sonographie und der Schwere des Muskelumbaus in der Histologie mit dem MRC-Kraftgrad als Parameter für den klinischen Schweregrad der Muskelerkrankung (*Tab.: 22 und 23*). Diese Korrelation des klinischen Status bzw. der Muskelfunktion mit den Befunden der T1-gewichteten Sequenz des MRT und der Sonographie wurde auch in früheren Studien beschrieben (*Strassburg et al. 1992; Damian et al. 1993; Castillo et al. 1993; Liu et al. 1993; Kaufmann et al. 1987; Fraser et al. 1991*).

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen also, dass alle eingesetzten Methoden sich für die Diagnostik der degenerativen Myopathien eignen. Dennoch haben bei bestimmten Krankheitsbildern einzelne Methoden Vorteile für die Diagnosefindung. Z.B. ergab sich nur in der Patientengruppe der entzündlichen Myopathien eine Korrelation der Befunde der T1-gewichteten Sequenz und der TIRM-Sequenz des biopsierten Muskels mit dem MRC-Kraftgrad. Ähnliche Ergebnisse finden sich in früheren Studien, die zeigen konnten, dass bei Myositiden funktionelle Einschränkungen mit Signalintensitätserhöhung in, der TIRM-ähnlichen STIR-Sequenz korrelieren (*Reimers et al. 1994*). Im Gegensatz zur MRT zeigen weder die Befunde der Sonographie noch der Histologie in der Patientengruppe der entzündlichen Myopathien einen signifikanten Zusammenhang mit der klinischen Beeinträchtigung des Patienten. Auch die Aussagen aus Histologie und MRT sind bei den entzündlichen Myopathien nicht vergleichbar. Wesentliche Ursache hierfür ist die Fokalität des Muskelbiopsates. Im Hinblick auf die Ödem darstellende TIRM-Sequenz bleibt auch die Frage offen, wie sich ein Ödem in der Histologie erkennen lässt. Die Anzahl der

Makrophagen in einem Gesichtsfeld konnte, wie schon in dem Unterkapitel Histologie erwähnt, in keiner der Erkrankungsgruppen mit der TIRM-Sequenz in Zusammenhang gebracht werden. Sie ist in diesen Untersuchungen folglich kein Korrelat für das in der TIRM-Sequenz dargestellte Ödem.

Dieses Ergebnis muss auf Grund der geringen Fallzahl kritisch gesehen werden, vor allem da in der Literatur ein Zusammenhang der STIR-Sequenz mit einer aktiven Entzündung in der Biopsie beschrieben wurde (*Fraser et al. 1991 und 1994*). Derselbe Autor gelangte auch zu der Ansicht, das MRT sei im Nachweis einer Myositis sensitiver als die klinisch gezielte Muskelbiopsie. Eine ähnliche Meinung vertritt eine weitere Arbeitsgruppe (*Kaiser et al. 1998*), die jedoch neben dem Ödemnachweis in der MRT zusätzlich eine CK-Erhöhung fordert, um die Diagnose einer entzündlichen Myopathie stellen zu dürfen.

Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde gestatten es nicht, eine allgemeine Rangfolge der Nützlichkeit der Untersuchungsverfahren zu erstellen. Zu beachten bleiben die Verfügbarkeit der Geräte, die Kosten der Untersuchung, die Möglichkeiten zur Dokumentation und Vergleichbarkeit der Befunde, der Zeitaufwand für die Untersuchung, die Objektivierbarkeit der Befunde, die Kontraindikationen für die Durchführung der Untersuchung, die Abgrenzbarkeit der Muskulatur und die Beurteilbarkeit des Verteilungsmusters.

Bei degenerativen Myopathien, die nicht auf Grund der Familienanamnese oder molekulargenetischer Befunde bereits sicher zugeordnet werden können, hat die Histologie die höchste Sensitivität und Spezifität, gefolgt von der MRT mit den drei durchgeführten Sequenzen, die jede für sich wiederum ein eigene Teilaussage erlauben. Die Sonographie ist als nicht invasives Verfahren besonders bei Kindern und für Verlaufsuntersuchungen wertvoll (*Kap. 5.4*). Auch rein fibrotische Umbauvorgänge können in der Sonographie sensitiver erfasst werden als in der MRT (*Beese et al. 1997*). In einer früheren Untersuchung zu neurogenen Muskelerkrankungen wurde ausgeschlossen, dass der diagnostische Wert der Spin-Echo-Sequenzen der MRT nicht höher sei als der, der Sonographie (*Küllmer et al. 1997*). In diesen Untersuchungen war allerdings die TIRM-Sequenz, die am sensitivsten Ödem darstellt, nicht zum Einsatz gekommen.

Die Sonographie wurde auch in den wenigen vergleichenden Studien zur CT als am wenigsten sensitiv eingeordnet. So findet sich bei *Schedel et al. (1992)* die folgende Rangfolge der Sensitivität: MRT > CT > Sonographie. Ein Vergleich von Sonographie, MRT und CT der Muskulatur ist aufgrund unterschiedlicher physikalischer Verfahren letztendlich nur

eingeschränkt möglich, wobei die sonographische Darstellung der MRT-Darstellung unterlegen ist (*Straßburg et al. 1994*).

Die MRT gilt somit gegenwärtig als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl bei Muskelerkrankungen (*Herzog et al. 2003*), wenngleich eine spezifische Diagnose der Muskelerkrankung oder eine Typencharakterisierung der degenerativen Myopathien auf Grund der MRT allein noch nicht möglich ist (*Griggs et al. 1995*). Frühere Untersuchungen und die vorliegende Arbeit zeigen jedoch den besonderen Wert der MRT-Untersuchung für die Auswahl geeigneter Biopsiemuskeln, vor allem bei entzündlichen Muskelerkrankungen, die auch heute noch eine Domäne der Muskelbiopsie sind (*Block et al. 1994*).

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Aussagefähigkeit der Kernspintomographie mit der Histologie und der Sonographie im Hinblick auf Umbauvorgänge im Muskel in einem Patientenkollektiv mit Myopathien verschiedener Ätiologie zu vergleichen. Weiterhin sollte überprüft werden, ob die MRT-Untersuchung mittels fettsupprimierter TIRM-Sequenz und T1-gewichteter Sequenz nach Kontrastmittelgabe eine zusätzliche Hilfe bei der Diagnosefindung darstellt.

Hierzu wurden über den Zeitraum von zwei Jahren 26 Patienten, die in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg mit einer Myopathie aufgenommen wurden, nach einem standardisierten Protokoll klinisch, laborchemisch, sonographisch (n=16) sowie kernspintomographisch untersucht. Außerdem erfolgte zur histologischen Diagnostik nach Aufklärung des Patienten eine Muskelbiopsie. Die kernspintomographische Untersuchung umfasste eine konventionelle T1-gewichtete Sequenz, eine fettunterdrückte TIRM-Sequenz und eine T1-gewichtete Sequenz nach der Gabe von Gadolinium-DTPA. Das Patientenkollektiv wurde für die statistische Auswertung in drei klinische Diagnosegruppen aufgeteilt: nicht-entzündliche, degenerative Myopathien (Gruppe A1), nicht-entzündliche, nicht-degenerative Myopathien (Gruppe A2) und entzündliche Myopathien (Gruppe B).

Die T1-gewichtete Spinechosequenz zeigte sich in diesen Untersuchungen wie in vorangegangenen Arbeiten im Bezug auf fett- und bindegewebigen Umbauvorgänge des Muskelparenchyms am sensitivsten. Muskuläre Veränderungen in der T1-gewichteten Sequenz korrelieren mit der Schwere des Muskelumbaus in der Histologie und dem MRC-Kraftgrad als funktionellen Parameter.

Pathologische Befunde in der ödemsensitiven TIRM-Sequenz fanden sich bei entzündlichen und nicht-entzündlichen Myopathien etwa gleich häufig. Unsere Ergebnisse legen also nahe, dass eine Ödementstehung nicht zwangsläufig an eine entzündliche Genese gebunden ist. Eine Korrelation des histologischen Entzündungsscores mit der TIRM-Sequenz konnte in keiner der Diagnosegruppen nachgewiesen werden.

Hieraus ist abzuleiten, dass zur genauen Lokalisation der Muskelbiopsie eine MRT-Diagnostik vor allem bei entzündlichen Myopathien sehr zu empfehlen ist.

In dieser Arbeit fanden sich in der Patientengruppe mit einer degenerativen Myopathie häufiger als bisher beschrieben pathologische Auffälligkeiten (46 % der Patienten) in der T1-

Sequenz nach Kontrastmittelgabe. Die Kontrastmittelanreicherung entspricht nicht in jedem Fall einer in der TIRM-Sequenz festgestellten Ödemausbreitung.

Bei den entzündlichen Myopathien zeigte sich eine Korrelation der CK-Aktivität mit der T1-gewichteten Sequenz nach Kontrastmittelgabe, jedoch nicht mit den beiden anderen MRT-Sequenzen.

An Hand der vorliegenden Befunde lässt sich vermuten, dass Kontrastmittelanreicherung ein Ausdruck aktiver muskulärer Umbauprozesse im Rahmen entzündlicher und degenerativer Myopathien ist. Damit scheint unter dem Aspekt der Erfassung der Aktivität einer Myopathie eine Kontrastmittelgabe bei der MRT-Diagnostik auch bei degenerativen neuromuskulären Erkrankungen sinnvoll.

Die Befunde der Sonographie korrelieren mit den Befunden aus der T1-gewichteten MRT-Sequenz, mit der Schwere des Muskelumbaus in der Histologie und dem MRC-Kraftgrad. Diese Ergebnisse zeigen die gute Nachweisrate von muskulären Veränderungen durch die Sonographie.

Alle drei zu vergleichenden Untersuchungsmethoden eignen sich für die Diagnostik von Myopathien. Eine spezifische Diagnose der Muskelerkrankungen auf Grund der MRT allein, ist, auch bei der hier untersuchten Anwendung von zusätzlicher Kontrastmittelgabe, noch nicht möglich.

Die Diagnosestellung erfolgt letztendlich aus der Anamnese und der Gesamtheit aller Befunde. Welche apparativen und bildgebenden Verfahren hierbei zum Einsatz kommen, muss individuell entschieden werden, da die Untersuchungsverfahren unterschiedliche Aspekte der Erkrankung beleuchten. Die vorliegenden Ergebnisse könnten hierbei eine Entscheidungshilfe sein.

7 Literaturverzeichnis

Adams E.M., Chow C.K., Premkumar A., Plotz P.H.: The idiopathic inflammatory myopathies: spectrum of MR Imaging findings. *Radiographics* (1995) 15: 3

Adding L.Ch., Bannenberg G. L., Gustafson L.E.: Basic experimental studies and clinical aspects of gadolinium salts and chelates. *Cardiovasc Drug Revi* (2001) 19: 41-56

Bachmann G., Damian M.S., Koch M., Schilling G., Fach B., Stöppler S.: The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiol* (1996) 38: 629-635

Beese M.S., Winkler G., Lorenzen J., Nicolas V., Büchler E. :Vergleichende Studie zur Wertigkeit der MRT, CT und US in der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen. *Rofo* (1996) Suppl. 164: 167

Beese M.S., Winkler G.: MRT der Muskulatur, Indikationen und Bildinterpretation bei neuromuskulären Erkrankungen, Traumata und Tumoren, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1997, S.129

Beese M.S., Winkler G., Nicolas V., Maas R., Kress D., Kunze K., Bücheler E.: Diagnostik entzündlicher Muskel- und Gefäßerkrankungen in der MRT mit STIR-Sequenz. *RoFo* (1993) 158: 542-549

Bendszus M., Koltzenburg M.: Visualization of denervated muscle by gadolinium-enhanced MRI. *Neurol* (2001) 57: 1709-1711

Bulcke J.A., Termonte J. L., Palmers Y., Crolla D.: Computer tomography of the human skeletal muscular system. *Neuroradiol* (1979) 17: 127-36

Castillo J., Pumar J.M., Rodriguez JR., Prieto J.M., Arrojo L., Martinez F., Noya M.: Magnetic resonance imaging of muscles in myotonic dystrophy. *Eur J Radiol* (1993) 17: 141-144

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

Fischer A.Q., Carpenter D.W., Hartlage P.L., Carrol J.E., Stepes S.: Muscle imaging in neuromuscular disease using computerized real-time sonography. *Muscle Nerve* (1988) 11: 270-275

Fraser D.D., Frank J.A., Dalakas M., Miller F.W., Hicks J.E., Plotz P.: magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol* (1991) 18: 1693-1700

Fujino H., Kobayashi T., Goto I., Onitsuka H.: Magnetic resonance imaging of the muscles in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* (1991) 14: 716-720

Garcia J.: MRI in inflammatory myopathies. *Skeletal Radiol* (2000) 29: 425-438

Griggs R. C., Askanas V., DiMauro S., Engel A., Karpati G., Mendell J. R., Rowland L.P.: Inclusion body myositis and myopathies. *Ann Neurol* (1995) 38: 705-13

Heckmatt J. Z., Dubowitz V., Leeman S.: Detection of pathological change in dystrophic muscle with B-scan ultrasound imaging. *Lancet* (1980) 1: 1389-1390

Heckmatt J.Z., Pier N., Dubowitz V.: Real-time ultrasound imaging of muscles. *Muscle Nerve* (1988) 11: 56-65

Herzog H., Schröder R.J.: Limb-girdle muscular dystrophy in MRI. *RoFo* (2003) 175: 1432-1434

Hoffman E.P., Fischbeck K.H., Brown R.H., Johnson M., Medori R., Loike J.D., Harris J.B., Waterson R., Brook M., Specht L., Kupsky W., Chamberlain J., Caskey F., Shapiro F., Kunkel L.M.: Characterisation of dystrophin in muscle biopsy specimens from patients with Duchenne`s or Becker`s muscular dystrophy. *New Engl. J. Med.* (1988) 313: 324-325

Ikai M., Fukunaga T.: Calculation of muscle strength per unit cross-sectional area of human muscle by means of ultrasonic measurement, *Int Z angew Physiol Arbeitsphysiol* (1968) 26: 26-32

Jerusalem F., Zierz S.: *Muskelerkrankungen Klinik – Therapie – Pathologie*, 1991 Georg Thieme Verlag Stuttgart/ New York, S. 1-5

Kaiser W.A., Schalke B. C.G.: Kernspintomographie bei generalisierten Skelettmuskelerkrankungen. Untersuchungsmodalitäten und Indikationsempfehlungen. *Röntgenpraxis* (1989) 42: 338-345

Kaiser W.A., Schalke B.C.G., Rohkamm R.: Kernspintomographie in der Diagnostik von Muskelerkrankungen. *Fortschr Röntgenstr* (1986) 145: 195-205

Kalkbrenner H.: Röntgenmyographie. Röntgenweichteilaufnahmetechnik zur Erfassung von pathologischen Fetteinlagerungen und Muskelatrophie. *Fortschr Röntgenstr* (1938) 58: 469-471

Kamala D., Suresh S., Githa K.: Real-time ultrasonography in neuromuscular problems of children. *Journal of Clin. Ultrasound* (1985) 13: 465-468

Küllmer K., Sievers K.W., Reimers C.D., Rompe J.-D., Müller-Felber W., Nägele M., Harland U.: Changes of sonographic, magnetic resonance tomographic, electromyographic, and histopathologic findings within a 2-month period of examinations after experimental muscle denervation. *Arch Orthop Trauma Surg* (1998) 117: 228-234

Liu G.-Ch., Jong Y.-J., Chiang Ch.-H., Jaw T.-Sh.: Duchenne muscular dystrophy: MR grading system with functional correlation. *Radiol* (1993) 186: 475-480

Lodi R., Taylor D.J., Tabrizi S.J., Hilton-Jones D., Sequier M.V., Seller A., Styles P., Schapira A.H.V.: Normal in vivo skeletal muscle oxidative metabolism in sporadic inclusion body myositis assessed by ³¹P-magnetic resonance spectroscopy. *Brain* (1998) 121: 19-26

Mercuri E, Muntoni F.: What's new in neuromuscular disorders? Nuclear envelope and Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* (2001) 5: 3-5.

Messino D., Cremona A., Trinci M., Francia A., Marini A.: MRI in the study of distal primary myopathies and of muscular alterations due to peripheral neuropathies: possible diagnostic capacities of MR equipment with low intensity field dedicated to peripheral limbs. *Magn Reson Imag* (1998) 16: 731-741

Nägele M., Reimers C.D., Fenzl G., Witt Th. N., Götz AE, Reimers K., Pongratz D.E., Hahn D.: Wertigkeit bildgebender Verfahren in der Myologie. *Bildgebung / Imaging* (1998) 56: 172-178

Park J.H., Vasant J.P., Kumar N.G., Gibbs S.J., Curvin M.S., Price R.R., Partain C.L., James A.E.: Dermatomyositis: correlative MR imaging and P-31 MR spectroscopy for quantitative characterisation of inflammatory disease. *Radiol* (1990) 177: 473-9

Reimers C.D., Schedel H., Fleckenstein J.L., Nägele M., Witt Th.N., Pongratz D.E., Vogel T.J.: Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol* (1994) 241: 306-314

Rodiek S.O.: Kernspintomographie der Skelettmuskulatur bei neuromuskulären Erkrankungen. *Fortschr Röntgenstr* (1985) 143: 418-425

Rodiek S.O., Küther G.: Technik computertomographischer Skelettmuskeluntersuchungen bei neuromuskulären Erkrankungen. *RoFo* (1985) 143: 24-8

Rohden L.V., Fischer D., Gonschorek A.S., Feistner H.: Stellenwert der Myosonographie bei der Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen. – Ein Vergleich zur quantitativen EMG- und MRT-Diagnostik. *Akt Neurol* (1996) 23: 440-457

Schedel H., Reimers C.D., Nägele M., Witt Th.N., Pongratz D.E., Vogel Th.: Imaging techniques in myotonic dystrophy. A comparative study of ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging of skeletal muscles. *Eur J Radiol* (1992) 15: 230-238

Schweitzer M.E., Fort J.: Cost-effectiveness of MR imaging in evaluating polymyositis. *Am J Roentgenol* (1995) 165: 1469-1471

Shuman W.P., Patten R.M., Baron R.L., Liddell R.M., Conrad E.U., Richardson M.L.: Comparison of STIR and spin-echo MR imaging at 1.5 T in 45 suspected extremity tumors: lesion conspicuity and extent. *Radiol* (1991) 179: 247-52

Strassburg H.M.: Der Stellenwert der Muskelsonographie im Kindesalter. In: Lischka E. (Hrsg.): *Akt. Neuropädiatrie* 92. Ciba-Geigy, Wehr 1994

Visser d. M., Verbeeten B. Jr.: Computed tomographic findings in manifesting carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* (1985) 27: 269-75

Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesby G.E.: Characteristics of gadolinium-DTPA complex: A potential NMR contrast agent. *Am J Roentgenol* (1984) 142: 619-624

Weinmann H.J., Laniado M., Mutzel W.: Pharmacokinetics of Gd-DTPA / dimeglumin after intravenous injection into healthy volunteers. *Physiol Chem Phys Med NMR* (1984) 16: 167-172

8 Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
EMG	Elektromyographie
Gd-DTPA	Gadolinium-Pentaessigsäure
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
KG	Körpergewicht
M	Median
M.	Musculus
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomographie
SE	Spin-Echo-Pulssequenz
STIR	Short TI Inversion Recovery
Tab	Tabelle
TE	Ausleseverzögerungszeit
TI	Inversionszeit
TIRM	Tau-Inversion-Recovery
TR	Repetitionszeit
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Menschen danken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Reiners danke ich für die Bereitstellung des Themas, die sorgfältige Durchsicht meiner Arbeit, und die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. Straßburg danke ich für die Übernahme des Korreferates und die freundliche Überlassung der Sonographischen Abbildungen und Abhandlungen.

Meiner Betreuerin Frau Priv.-Doz. Dr. Schneider-Gold den herzlichsten Dank dafür, dass sie trotz der im Verlauf räumlichen und zeitlichen Entfernungen meine Arbeit nie aus den Augen verloren hat, mich mit Kompetenz und Geduld zum wissenschaftlichen Schreibstil geführt und mich stets tatkräftig unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. Bendszus danke ich für die Durchführung und Beurteilung der MRT-Untersuchungen und die Bereitstellung der MRT-Bilder.

Dr. Jens Schmidt danke ich für die freundliche Anleitung zur Muskelsonographie und die netten Stunden.

Dr. Johannes Schödel danke ich für die kritische Durchsicht des Manuskriptes, die zahlreichen Ideen und Hilfen bei der Computerbedienung und die Stärkung meiner Motivation, die wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Curriculum vitae

■ Persönliche Daten

Name: Gossger
Vornamen: Nicoletta, Philippine
Geburtsdatum: 5. Oktober 1977
Geburtsort: Ulm / Donau

■ Schulbildung

1984 -1988: Adalbert-Stifter-Grundschule, Ulm
1988 -1997: Kepler-Gymnasium, Ulm
06/1997: Abitur

■ Hochschulbildung

1997-2000: Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
2000-2004: Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität
Würzburg
11/2003: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

■ Anstellung

seit 07/2004 Ärztin an der Kinderklinik der Universität Würzburg



Nicoletta Gossger

Würzburg, den 25. Juli 2005