

# Distrofinopatili Hastaların Genetik ve Mental Açıdan Değerlendirilmesi\*

Uzm. Dr. Berril Dönmez  
DEÜTF Nöroloji ABD

Yard. Doç. Dr. İhsan Ş. Şengün  
DEÜTF Nöroloji ABD

Psikolog Meral Oğuz  
DEÜTF Nöroloji ABD

Uzm. Ayfer Ülgenalp  
DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Prof. Dr. Derya Erçal  
DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Prof. Dr. Ahmet Genç  
DEÜTF Nöroloji ABD

İletişim:

Berril Dönmez

DEÜTF Nöroloji ABD, 35340 İnciraltı İZMİR

Tel: 0.232.2595959 / 5439

e-mail:berildonmez@hotmail.com

\*35. Ulusal Nöroloji Kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur.  
BUÇH'nden Uzm. Dr. Nedret Ural ve DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarından  
Uzm. Dr. Adem Aydın'a hasta sağlama konusundaki yardımları için teşekkür ederim.



## Distrofinopatili Hastaların Genetik ve Mental Açısından Değerlendirilmesi

**ÖZET** Bu çalışmada klinik olarak Duchenne Musküler Distrofi (DMD) tanısı alan 27 hasta, Becker Musküler Distrofi (BMD) tanısı alan 12 hasta mental ve genetik yönden incelenmiştir. DMD'li hastaların yaş ortalaması  $9.65 \pm 3.05$  (6-18); BMD'li hastaların yaş ortalaması  $19.71 \pm 9.74$  (10-48) olarak bulunmuştur.

Genetik incelemede genin 5' ucuna ve merkezine ait toplam 19 ekzonu içeren primer çiftleri kullanılmıştır. Hastalarımızdaki toplam delesyon oranı %78 olarak bulunmuştur.

Hastalar mental açıdan incelenmiş; mental bulgularla genetik bulgular arasındaki ilişki araştırılmıştır. Mental değerlendirme Weschsler ölçekleri kullanılarak yapılmıştır. DMD'li hastaların %45.83'ünde, BMD'li hastaların %12.5'inde, tüm hastaların %37.5'inde mental retardasyon saptanmıştır. Mental retardasyondan sorumlu özel bir ekzon bölgesi saptanmamasına rağmen mental retardasyonu olan ve delesyonu saptanan 10 hastanın 9'unda delesyonun genin merkezinde gözlenmiş yalnızca 1 hastanın delesyonun 5' bölgesinden başlayıp genin merkez bölgesinde de devam ettiği izlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Becker, delesyon, Duchenne, mental, musküler distrofi

## Genetic and Mental Evaluation With Dystrophinopathy Patients

**ABSTRACT** In this study we have evaluated 27 patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and 12 patients with Becker Muscular Dystrophy (BMD) from the aspect of deletions in dystrophin gene and mental status. The mean age for DMD patients was  $9.65 \pm 3.05$  (6-18) and  $19.71 \pm 9.74$  (10-48) for BMD patients.

For deletion analysis we assessed totally 19 exons localized to the center and 5' end of the dystrophin ge-

ne. Total deletion ratio was 78%.

Each of the patients was evaluated from mental aspects and correlated with genetic information. The Wechsler Intelligence Scale was used for mental assessment. 45.83% of DMD patients and, 12.5% of BMD patients and 37.5% of total patient group were evaluated as mentally retarded. Although we could not determine a specific gene region responsible for mental retardation, in 9 of 10 retarded patients the deletions were localized in center of the gene.

**Key Words:** Becker, deletion, Duchenne, mental, muscular dystrophy.

## GİRİŞ

Duchenne Musküler Distrofi (DMD) ve Becker Musküler Distrofi (BMD) X kromozomunun kısa bacağına yer alan distrofin genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan ve progresif kas güçsüzlüğüne yol açan hastalıklardır.<sup>21</sup> Bu hastalarda en sık gözlenen mutasyon türü delesyondur. DMD'li hastaların yaklaşık %65'inde, BMD'li hastaların %75-80'inde delesyon saptanır.<sup>16</sup> DMD'de gözlenen delesyonlar çoğunlukla, 3' bölgesi de denilen, genin merkezinde (44-52. ekzon arası), geri kalanı ise genin 5' ucuna yakın bölümünde (1-19. ekzon arası) yoğunlaşmıştır.<sup>20</sup> Henüz kesin bir tedavi seçe-

neğinin olmaması nedeniyle bu hastalarda delesyonların saptanması oldukça önemlidir. Çünkü distrofinopatili bir hastanın delesyonunun saptanması, bu hastaların ailelerinde taşıyıcıların saptanması ve sonraki gebeliklerde gerekecek prenatal tanı için esastır.

Duchenne Musküler Distrofi'li hastalarda ana klinik bulgu kas güçsüzlüğü olmasına rağmen, distrofinin diğer dokularda da bulunması nedeniyle, başka organ sistemleri de etkilenebilir. Örneğin DMD'li hastaların üçte birinde orta ya da hafif düzeyde mental retardasyon saptanır ve ortalama Intelligence Quotient (IQ) normalin 1-2 standart sapma aşağısında-

dır.<sup>6,14,17,27</sup> Performans zekadan çok verbal yetiler ve hafıza fonksiyonlarının etkilendiği belirtilmektedir.<sup>3,6,8,18</sup> DMD'li çocuklarda gözlenen kognitif bozukluğun nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır.<sup>14</sup> DMD ile ilişkili mental retardasyonun beyin distrofin ekspresyonundaki anormalliklerin ve beyin distrofin gen lokusundaki mutasyonların sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir.<sup>13</sup>

Bizim bu çalışmadaki amacımız incelemeye aldığımız hastaların ailelerinde ileride gerekebilecek prenatal tanı için gerekli olan delesyonların saptanmasıydı. Ayrıca bir diğer amacımız da distrofinopatili hastalarda mental retardasyon sıklığını belirlemek ve mental bulgularla genetik bulgular arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmaktı.

## OLGULAR -YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi kas hastalıkları polikliniği, Behçet Uz Çocuk Hastanesi, DEÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları'nda klinik olarak distrofinopati tanısı ile izlenen 24'ü akraba olmayan 28 DMD'li, 9'u akraba olmayan 13 BMD'li olmak üzere toplam 41 erkek hasta çalışmaya alındı.

Tüm olguların anamnezleri tekrar değerlendirildi, ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı. Tanı anamnez, serum CK ve LDH düzeyleri ve EMG bulgularına dayanılarak kondu. Beş yaşından önce klinik bulguların başladığı ve 12 yaşın altında yürüme yeteneğini kaybeden hastalar DMD; beş yaşından sonra başlayan, progresyonu yavaş olan ve 15 yaşın üzerinde yürüyebilen hastalar BMD olarak kabul edildi.

Hastaların tümünde genetik inceleme yapıldı. Delesyon saptanmayan ya da tek ekzon delesyonu saptanan hastalarda tanıların doğrulanması için kas biyopsisi yapılarak distrofinin olmadığı ya da azalmış miktarı gösterildi. Delesyonu saptanmayan ancak klinik olarak DMD düşünülen 1 hasta ve BMD düşünülen 1 hastada kas biyopsisinde distrofin miktarının normal olduğu gösterilerek bu tanıları dışlandı ve bu iki hasta çalışmadan çıkarıldı. Ancak delesyonu saptanmayan üç hastada kas biyopsisi yapılamadı.

## Genetik Değerlendirme

Klinik olarak DMD tanısı almış 28, BMD tanısı almış 13 hasta erkek çocuğa ait DNA'lar multiplex polimeraz zincir reaksiyonu ile amplifiye edildi. Delesyon analizi, delesyon yönünden sıcak bölge olan genin 5' ucuna ve merkezine ait 19 ekzonun (promotör, 4, 8, 12, 13, 17, 19, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53) primerlerini içeren multiplex PCR setleri kullanılarak yapıldı. Çalışmalarda delesyon görülmeyen sağlıklı bir bireyin DNA'sı kontrol grubu olarak kullanıldı. Herhangi bir DNA kontaminasyonu olup olmadığını anlamak için ise içerisinde DNA'nın bulunmadığı bir PCR reaksiyonu hazırlanarak kontaminasyonlar test edildi. Çalışmalarda hiç bir DNA kontaminasyonuna rastlanmadı.

PCR ürünleri %3 NuSieve + %1 Agaroz içeren veya %1.5 Agaroz içeren jellerde 1 X TBE (trisborat - ETDA tampon) tomponu içerisinde yürütüldü. Jel içerisine 0.5 g/mlt. etidyum bromür ilave edildi. Jeller ultraviyole ışığı altında incelendi ve delesyona uğrayan eksonlar tanımlandı.

## Mental Değerlendirme

Hastaların zeka testleri bir psikolog tarafından Wechsler ölçekleri kullanılarak yapıldı. 6-16 yaş arası deneklere Wechsler çocuk zeka ölçeği (WISC-R), 16 yaş üstü deneklere Wechsler yetişkin zeka ölçeği (WAIS) uygulandı. Her iki ölçektede sözel IQ, performans IQ ve toplam IQ olmak üzere üç tür puan elde edildi.

Wechsler ölçeklerinde 70 puanın altı mental retardasyon olarak kabul edildi. WISC-R'nin güvenilirliğini etkileyeceği için ellerini ve kollarını kullanmakta belirgin kısıtlılığı olan iki DMD'li hastaya test uygulanmadı. Bu hastaların okul başarıları göz önüne alınarak IQ düzeyleri normal olarak kabul edildi.

## İstatistik

İstatistiksel analizler SPSS istatistik programında yapıldı. Delesyon varlığı-mental retardasyon arasındaki ilişki ve en sık delesyon saptanan 2 ana bölgeden biriyle mental semp-

tomlar arasında ilişki olup olmadığı araştırılabilen Ki<sup>2</sup> testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışma 24'ü arasında akrabalık ilişkisi olmayan 27 DMD, 8'i arasında akrabalık ilişkisi olmayan 12 BMD'li hastada yapılmıştır. DMD'li hastaların yaş ortalaması  $9.65 \pm 3.05$ ,<sup>6-18</sup> BMD'li hastaların yaş ortalaması  $19.71 \pm 9.74$ <sup>10-48</sup> olarak saptanmıştır.

## Genetik Bulgular

Aralarında akrabalık ilişkisi olmayan 32 hastanın 25'inde delesyon saptanmış ve toplam delesyon oranı %78 olarak bulunmuştur. DMD'li hastalardaki delesyon oranı %83, BMD'li hastalardaki delesyon oranı %63 olarak bulunmuştur. Delesyonların %80'i genin merkezinde (özellikle 46 ve 49. ekzonlar arasında), %16'sı 5' ucunda saptanmış, %4'ünde ise 5' ucundan başlayıp merkez bölgesinde de devam ettiği izlenmiştir. DMD ve BMD'li hastalar arasında delesyonların dağılım yerleri arasında fark izlenmemiştir. Hastaların 4'ünde (%12.5'inde) tek ekzon delesyonu gözlenmiştir. Bu hastaların 3'ünün kas biyopsisinde immunohistokimyasal yöntemlerle tanı doğrulanmış, 1'inde başka bir merkezde tek ekzon delesyonu olduğu tekrar gösterilmiştir. Hastalarda saptanan delesyonlar Tablo I' de sunulmuştur.

## Mental Bulgular

Duchenne muskuler distrofi hastalarda ortalama sözel puan  $70.80 \pm 21.31$ , ortalama performans puanı  $75.84 \pm 19.98$  ve ortalama IQ  $72.44 \pm 21.64$ ; BMD'li hastalarda ortalama sözel puan  $85.50 \pm 22.97$ , ortalama performans puanı  $82.00 \pm 20.58$  ve ortalama IQ  $83.75 \pm 21.15$  olarak saptanmıştır. Tüm hastaların ise ortalama sözel puanı  $76.16 \pm 23.65$ , ortalama performans puanı  $78.41 \pm 21.23$ , ortalama toplam puanı  $76.11 \pm 21.85$  olarak bulunmuştur.

Tüm hastalar dikkate alındığında 8'inde hafif düzeyde, 4'ünde orta düzeyde olmak üzere 12 hastada mental retardasyon saptanmış ve aralarında akrabalık bağı olmayan 32 hastada

mental retardasyon oranı %37.5 olarak bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı farklılık olmamasına rağmen, DMD'li hastalarda mental retardasyon BMD'li hastalara göre belirgin olarak daha fazla gözlenmiştir ( $p=0.20$ ). DMD'li hastaların %45.83'ünde, BMD'li hastaların %12.5'ünde mental retardasyon saptanmıştır.

Aralarında akrabalık ilişkisi olmayan ve delesyon saptanan hastaların %40'ında, delesyonu saptanamayan hastaların %28.57'sinde mental retardasyon saptanmıştır. Delesyonu olan ve olmayan hastalar arasında mental retardasyon sıklığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.68$ ).

Delesyonların lokalizasyonu ile mental retardasyon arasındaki ilişki araştırıldığında mental retardasyondan sorumlu özel bir ekzon bölgesi saptanmamıştır. Ancak çarpıcı olarak mental retardasyonu olan ve delesyon saptanan 10 hastanın 9'unda delesyonlar genin merkez bölgesinde gözlenmiş, yalnızca bir hastanın delesyonunun 5' ucundan başlayıp genin merkez bölgesinde de devam ettiği izlenmiştir.

DMD ve BMD'li hastaların Wechsler zeka ölçükleri ile değerlendirilen sözel, performans ve toplam zeka puanları Tablo II'de sunulmuştur.

## TARTIŞMA

Kalıtımsal kas hastalıklarının en sık görülen ve en ciddi formlarından biri olan Duchenne Musküler Distrofi (DMD) X kromozomunun kısa bacağına yer alan distrofin genindeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkar.<sup>5</sup> Bu hastalarda en fazla görülen mutasyon türünün delesyon olduğu bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda DMD ve BMD'li hastalardaki delesyon oranının %65-70 olduğu bildirilmektedir.<sup>1,24,28</sup> Ülkemizde de 1993 yılında yapılan bir çalışmada %52,<sup>12</sup> 1996'da yapılan başka bir çalışmada ise %58 oranında delesyon saptanmıştır.<sup>9</sup> Biz çalışmamızda; aralarında akrabalık ilişkisi olmayan 32 hastanın incelenmesi sonucu %78'lik bir delesyon oranı saptadık. Bizim önceki çalışmalara göre daha yüksek oranda delesyon saptamamızın nedeni daha fazla sayıda ekzon (19 ekzon) incelememize bağlı olabilir.

**Tablo 1.** DMD ve BMD'li hastaların delesyonları

DMD'Lİ HASTALARIN DELESYONLARI		BMD'Lİ HASTALARIN DELESYONLARI	
Hasta No	Delesyon	Hasta No	Delesyon
1	45-52	1	Delesyon Saptanmadı
2	45-53	2	45-53
3	46-53	3	45-48
4	46-49	4	45-48
5	53	5	45-48
6	48-51	6	45-48
7	19-44	7	45-48
8	49-52	8	45-48
9	45-50	9	Delesyon Saptanmadı
10	46-50	10	45-47
11	46-50	11	Delesyon Saptanmadı
12	45-53	12	13
13	45-53		
14	44		
15	46-49		
16	8-17		
17	8-17		
18	45-52		
19	45-52		
20	49-50		
21	Delesyon Saptanmadı		
22	Delesyon Saptanmadı		
23	4-19		
24	Delesyon Saptanmadı		
25	50		
26	Delesyon Saptanmadı		
27	12-44		

**Tablo 2.** Hastaların Weschsler ölçekleri ile değerlendirilen zeka puanları

	Sözel IQ	Performans IQ	Toplam IQ
DMD	70.80 ± 21.31 (40-111)	75.84 ± 19.98 (42-108)	72.44 ± 21.64 (40-104)
BMD	85.50 ± 22.97 (40-111)	82.00 ± 20.58 (42-110)	83.75 ± 21.15 (40-109)
Tüm Olgular	76.16 ± 23.65 (40-111)	78.48 ± 21.23 (42-108)	76.11 ± 21.85 (40-109)

Duchenne musküler distrofide ana klinik bulgu olan kas güçsüzlüğüne bazı hastalarda mental retardasyonun da eşlik edebildiği uzun yıllardan beri bilinmektedir. Ancak mental retardasyonun nedeni ve mental retardasyonla genetik bulgular arasında ilişki olup olmadığı sorusu halen hastalığın en çok ilgi çeken ve tartışılan yönlerinden biridir. DMD'de

gözlenen mental anormalliklerin yalnızca fiziksel dizabiliteye, motor gelişimdeki geriliğe ve bunların sonucunda gelişen eğitim problemlerine bağlı olmadığı gösterilmiştir. Çünkü bu hastalarda mental retardasyon yaşamın erken evrelerinde bile saptanabilmekte ve kas güçsüzlüğünün ilerlemesi ile progresyon göstermemektedir.<sup>23</sup> Ayrıca benzer fiziksel dizabilite-

ye sahip sspinal musküler atrofi hastalarda mental retardasyon görülmemesi de mental retardasyonun yalnızca kas güçsüzlüğüne sekonder olmadığını göstermektedir.<sup>3,14</sup> Distrofin beyinde serebral ve serebellar kortikal nöronlar ve hipokampal formasyon gibi kognitif fonksiyon ve öğrenme ile ilişkili alanlarda bulunmaktadır.<sup>2,4,5,7,14</sup> Bu spesifik anatomik dağılım distrofinin selektif kognitif süreçlerde ve sinaps fonksiyonunda yer alabileceğini düşündürmekte ve mental bulguların ortaya çıkış nedenini açıklayabilmektedir.<sup>2,5,7,14</sup>

Yapılan çalışmalarda DMD'li hastalardaki mental retardasyon sıklığı %18-63 arasında değişmektedir.<sup>26</sup> Biz DMD'li hastalarımızdaki mental retardasyon oranını %45.86 olarak saptadık. Bu hastaların %17'sinde orta dercede mental retardasyon, %29'unda hafif düzeyde mental retardasyon izlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki mental değerlendirme sonuçları, Rapaport ve ark.'nın bildirdiği sonuçlara benzetmektedir. Rapaport ve ark. 148 DMD hastasında yaptıkları çalışmada, hastaların ortalama IQ düzeylerini 71.76±17.30 olarak bulmuşlar ve hastaların %50'sinde mental retardasyon olduğunu saptamışlardır.<sup>26</sup>

DMD'li kardeş hastalar arasındaki mental bulguların benzer olduğu bilinmektedir.<sup>10,13</sup> Bizim DMD'li 6 kardeş hastamızın da IQ düzeyleri birbirine yakın bulunmuştur.

Bugüne kadar distrofin geninde mental retardasyona yol açan spesifik bir ekzonun varlığı gösterilememiştir. Ancak birçok çalışmada genin merkez bölgesinde delesyon saptanan olgularda entelektüel bozuklukların daha sık görüldüğü belirtilmektedir.<sup>6,11</sup> Lindlof ve ark. 40-50. ekzon arasındaki delesyonların mental tutulumda önemli olduğunu belirtmişlerdir.<sup>19</sup> Bushby KM ve ark.'nın 74 hastayı içeren çalışmalarında, distrofin geninde özel bir bölgenin mental tutulumla ilişkili olmadığını, ancak genin 3' bölgesindeki delesyonlarda mental retardasyonun daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir.<sup>7</sup> Ayrıca Kekou ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada mental retardasyonu olan ve delesyon saptanamayan bazı hastalarda, genin 3¢ bölgesinde nokta mutasyonları olduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> Bizim hastalarımızda da men-

tal retardasyonlu hastalarda özel bir delesyon tipi gözlenmemekle birlikte, bu hastalardaki delesyonlar genin merkez bölgesinde belirgin olarak daha sık saptanmıştır. Delesyonu saptanan ve mental retardasyonu olan hastaların 9'unda delesyon genin santral bölgesinde yer almış, yalnızca 1'inde 5¢ bölgesinde başlayıp genin santral bölgesinde devam etmiştir.

BMD'li hastalarda kognitif bozukluklara daha az rastlanmakla birlikte, sıklığı tam olarak bilinmemektedir.<sup>25</sup> Melo ve ark. tarafından 22 BMD hastasında yapılan bir çalışmada ortalama IQ 85.9 olarak bulunmuş ve bu hastaların sadece birinde hafif düzeyde mental retardasyon saptanmıştır.<sup>22</sup> Bizim akraba olmayan 8 BMD'li hastamızın yalnızca 1'inde mental retardasyon izlenmiş ve mental retardasyon oranı %13 olarak saptanmıştır. Ortalama IQ düzeyi 83.75±21.15 olarak bulunmuştur. DMD'li hastalardaki mental retardasyon oranı (%46) ile karşılaştırıldığında BMD'li hastalarda mental retardasyonun belirgin şekilde daha düşük oranda olduğu gözlenmiştir.

Sonuç olarak DMD'li hastaların yarıya yakınında mental retardasyon saptanması nedeniyle bu hastalarda zeka testlerinin rutin olarak yapılması gerektiğini ve genin merkez bölgesinde delesyonu saptanan hastaların mental retardasyon açısından incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Banerjee M, Verma IC. Are there ethnic differences in deletions in the dystrophin gene? *Am J Med Genet* 1997; 20: 152-157.
2. Baranzini SE, Giliberto F, Herrena M, et al. Deletion patterns in Argentine patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurol Res* 1998; 20: 409-414.
3. Billard C, Gillet P, Signoret JL, et al. Cognitive function in Duchenne muscular dystrophy: a reappraisal and comparison with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 371-378.
4. Blake DJ, Kroger S. The neurobiology of duchenne muscular dystrophy: learning lessons from muscle? *Trends Neurosci* 2000; 23:92-99.
5. Blake DJ, Hawkes R, Benson MA, Beesley PW. Different dystrophin-like complexes are expressed in neurons and glia. *J Cell Biol* 1999; 147: 645-658.

6. Bresolin N, Castelli E, Comi GP, et al. Cognitive impairment in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994; 359-369.
7. Bushby KM, Appleton R, Anderson LV. Deletion status and intellectual impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 260-269.
8. Cotton S, Crowe SF, Voudouris N. Neuropsychological profile of Duchenne muscular dystrophy. *Child Neuropsychol* 1998; 4:110-117.
9. Dinçer P, Topaloglu H, Ayfer Ş. Molecular deletion patterns in Turkish Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *Brain Dev* 1996; 92: 805-808.
10. Engel GA, Yamato M, Fishbeck K. Muscular Dystrophies in: *Myology* ed: Engel GA, Armstrong CF, 1994 p: 1133-1187.
11. Felisari G, Martinelli Boneschi F, Bardoni A, et al. Loss of Dp140 dystrophin isoform and intellectual impairment in Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000; 55: 559-564.
12. Gökgöz N, Kuseyri F, Topaloglu H. Screening of deletion and RFLP analysis in Turkish DMD/BMD families by PCR. *Clin Genet* 1993; 43: 261-266.
13. Gorecki DC, Barnard EA. Expression of the dystrophin complex in the brain. In: *Dystrophin* ed: Brown SC, Lucky JA. Cambridge University press, 1997: 105-138.
14. Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, et al. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne dystrophy. *Neurology* 2000; 54: 2127-2132.
15. Kekou K, Mavrou A, Florentin L, et al. Screening for minor changes in the distal part of the human dystrophin gene in Greek MDM/BMD patients. *Eur J Hum Genet*-1999 7(2): 179-87.
16. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in mouse and affected individuals. *Cell* 1987; 50: 509-517.
17. Lidov HG. Dystrophin in the nervous system. *Brain Pathol* 1996; 6:63-77
18. Leibowitz D, Dubowitz V. Intellect and behaviour in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1981; 23: 577-590.
19. Lindlof M, Kiuru A, Kaariainen H, et al. Gene deletions in X-linked muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 1989; 44: 496-503.
20. Matsuo M, Duchenne/Becker muscular dystrophy: from molecular diagnosis to gene therapy. *Brain Dev* 1996; 18: 167-172.
21. Mehler MF. Brain dystrophin, neurogenetics and mental retardation. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 32: 277-307
22. Melo M, Lauriano V, Gentil V. Becker and limb-girdle muscular dystrophies: a psychiatric and intellectual level comparative study. *Am J Med Genet* 1995; 27: 33-38.
23. Nicholson LVB, Johnson MA, Bushby KMD, et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 2: Correlations within individual patients. *J Med Genet* 1993; 30: 737-744.
24. Niemann-Seyde S, Slomski R, Rinisland F et al. Molecular genetic analysis of 67 patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Hum Genet* 1992; 90: 65-70.
25. North KN, Miller G, Lannaccane S, et al. Cognitive dysfunction as the major presenting feature of Becker Muscular Dystrophies. *Neurology* 1996; 46: 461-465.
26. Rapaport D, Passos-Bueno MR, Brandao L, et al. Apparent association of mental retardation and specific patterns of deletions screened with probes cf56a and cf23a in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Med Genet* 1991; 39: 437-441.
27. Rapaport D, Passos-Bueno MR, Takata RI, et al. A deletion including the brain promoter of the Duchenne muscular dystrophy gene is not associated with mental retardation. *Neuromuscul Disord* 1992; 2: 117-120.
28. Sertic J, Barisic N, Sostarko M, et al. Deletion screening of the Duchenne/Becker muscular dystrophy gene in Croatia population. *Coll Antropol* 1997; 21: 151-156.