

Diplomarbeit

**Monozentrische klinische Charakterisierung von
Patienten mit Muskeldystrophie Typ Duchenne**

*Retrospektive Analyse neuropädiatrischer, genetischer,
kardiologischer, pulmonologischer und orthopädischer Befunde*

eingereicht von
Daniel Schmuck

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
Klinischen Abteilung für Allgemeine Pädiatrie

unter der Anleitung von
OÄ Dr.ⁱⁿ med. Anette Schwerin-Nagel
und
Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Barbara Plecko

Bad Radkersburg, 08.08.2025

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte, sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Bad Radkersburg, am 08.08.2025

Daniel Schmuck eh.

Danksagungen

Als Erstes möchte ich mich bei meinen beiden Betreuerinnen Frau OÄ Dr.ⁱⁿ med. Anette Schwerin-Nagel und Frau Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Barbara Plecko für die Unterstützung während des Arbeitsprozesses herzlich bedanken. Zusätzlich möchte ich mich für die Möglichkeit der Teilnahme am *EPNS Research Meeting 2024* in Ljubljana bedanken. Dadurch konnte ich noch tiefer in die Welt der Forschung eintauchen und neue interessante Aspekte der Neuropädiatrie kennenlernen.

Als Zweites möchte ich mich bei Frau Yvonne Gallistl, Sekretärin der Abteilungsleiterin für Allgemeine Pädiatrie (Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med. univ. Barbara Plecko), für die Hilfe bei bürokratischen Fragestellungen bedanken.

Als Letztes möchte ich mich bei meinen Eltern für die Unterstützung während meines Studiums und darüber hinaus von Herzen bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung: DMD ist die häufigste progressive Muskeldystrophie im Kindesalter, welche aufgrund unterschiedlicher Mutationen des am X-Chromosom lokalisierten *DMD*-Gens zu einem Fehlen/Funktionsverlust des Dystrophin-Proteins führt. Daraus folgend kommt es zu einer massiven Abnahme der muskulären, respiratorischen und kardialen Funktion und häufig auch zu Auswirkungen der neurokognitiven Funktionen der Patientinnen und Patienten.

Material und Methoden: Es werden alle aktuell in Behandlung befindlichen Patienten mit der Diagnose DMD (n = 16; alle männlich) der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz durch geeignete klinische Eckpunkte retrospektiv beschrieben und der lokale *Standard of Care* dargelegt, um eine Vergleichsgruppe zur Untersuchung zukünftiger Therapiemöglichkeiten zu erstellen.

Ergebnisse: Das Patientenalter erstreckt sich von 3 bis 20,8 Jahren.

Die medikamentöse Therapie mit Glukokortikoiden wird von fast allen Patienten eingenommen. Drei Patienten nehmen Ataluren ein.

Die kardiologische Funktion ist bei knapp der Hälfte der Patienten eingeschränkt, wodurch eine antikongestive Therapie benötigt wird.

Die respiratorische Funktion wird regelmäßig mittels Lungenfunktionsuntersuchungen und Schlaflaboren untersucht. Der Cough-Assist wird von knapp der Hälfte der Patienten regelmäßig benutzt. Eine Nächtliche Beatmung wird nur von einem Patienten benötigt.

Die orthopädisch-chirurgischen Eingriffe beschränken sich auf Korrekturen im Bereich der Wirbelsäule – aufgrund einer Skoliose – und der unteren Extremitäten.

Eine kognitive Auswirkung der DMD zeigt sich bei knapp über der Hälfte der Patienten durch das Vorhandensein eines SPF. Die Transitionsvisite spielt aktuell im klinischen Alltag noch eine untergeordnete Rolle.

Diskussion: Trotz gleicher Diagnose zeigt sich eine Variabilität des Phänotyps in allen untersuchten Organsystemen. Einerseits dürfte hier die medikamentöse Therapie und andererseits die Genetik eine Rolle spielen. Durch gute supportive Therapiemöglichkeiten spielt die Transition eine zunehmend wichtige Rolle, daher sollten am Standort Graz wichtige Punkte der neuesten Studien – bezogen auf den Transitionsprozess – in den praktischen Ablauf einfließen.

Abstract

Introduction: DMD is the most common progressive muscular dystrophy in children's age, which leads to a lack/loss of function of the dystrophin protein due to various mutations of the *DMD*-gene located on the X-chromosome. This results in a massive decline of muscular, respiratory and cardiac function and often also affects the neurocognitive function of patients too.

Methods: In this retrospective study all patients undergoing treatment with a diagnosis of DMD (n=16, all male) of the Children's Hospital of Graz are described using important clinical key points and the local standard of care is described in order to create a comparison group for studies of future treatment options.

Results: Patient ages range from 3 to 20.8 years. Nearly all patients are receiving drug therapy with glucocorticoids. Three patients are taking Ataluren. Cardiac function is reduced in almost half of the patients, requiring specific treatment for congestive heart failure. Respiratory function is regularly examined by use of pulmonary function tests and sleep laboratories. Cough-assist is used regularly by almost half of the patients. Only one patient needs nocturnal ventilation. Orthopedic surgery is limited to the correction of the spine – due to scoliosis – and lower extremities.

A cognitive effect of DMD is present in just over half of the patients by the presence of SEN. Transitional visits currently play a lesser role in everyday clinical work.

Discussion: Despite the same diagnosis, there is variability of the phenotype in all organ systems examined. On the one hand, drug therapy and, on the other hand, genetics might play a role here. Due to good supportive care transition is playing an increasingly important role, which is why key points from the latest studies – relating to the transition process – should be integrated into the clinical practice in Graz.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung.....	II
Danksagungen	III
Zusammenfassung	IV
Abstract.....	V
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	IX
Abbildungsverzeichnis	XI
Tabellenverzeichnis.....	XII
1 Einleitung.....	1
1.1 Epidemiologie.....	1
1.2 Dystrophin	2
1.2.1 Dystrophin-Glykoprotein Komplex (DGC).....	2
1.3 Genetik.....	3
1.3.1 Erbgang.....	3
1.3.2 Mutationstypen.....	4
1.3.3 Genotyp-Phänotyp-Korrelation	5
1.4 Pathophysiologie	6
1.4.1 Muskulatur.....	6
1.4.2 Herz	8
1.4.3 Gehirn	10
1.5 Klinik.....	13
1.5.1 Muskuläre Symptomatik.....	13
1.5.2 Kardiologische Symptomatik	14
1.5.3 Respiratorische Symptomatik.....	15
1.5.4 Neurokognitive Symptomatik.....	16
1.5.5 Endokrinologische Symptomatik	16
1.5.6 Gastrointestinale Symptomatik.....	16
1.5.7 Orthopädische Symptomatik	16
1.6 Diagnostik.....	17
1.6.1 Hinweise auf eine DMD	17
1.6.2 Genetische Diagnostik.....	17
1.6.3 Muskelbiopsie.....	18

1.6.4	MRT.....	19
1.7	Therapie und organspezifische Aspekte.....	19
1.7.1	Glukokortikoide.....	19
1.7.2	Ataluren.....	20
1.7.3	Neuromuskuläre Testungen.....	21
1.7.4	Physiotherapie und Hilfsmittel.....	22
1.7.5	Kardiologische Aspekte.....	23
1.7.6	Respiratorische Aspekte.....	24
1.7.7	Psychosoziale und neurokognitive Aspekte.....	26
1.7.8	Endokrinologische Aspekte.....	26
1.7.9	Gastrointestinale Aspekte.....	27
1.7.10	Orthopädische Aspekte.....	27
2	Material und Methoden.....	28
2.1	Klinische Daten.....	28
2.2	Neuropädiatrie.....	28
2.3	Genetik.....	29
2.4	Kardiologie.....	29
2.5	Pulmonologie.....	29
2.6	Orthopädie.....	29
3	Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen.....	30
3.1	Charakterisierung der Patientenkohorte.....	30
3.1.1	Altersspezifische Aspekte.....	30
3.1.2	Genetische Varianten.....	31
3.1.3	Erster ermittelter CK – Wert.....	32
3.1.4	Physiotherapeutische Eckdaten.....	33
3.1.5	Kardiologischer Status und Versorgung.....	36
3.1.6	Respiratorischer Status und Versorgung.....	38
3.1.7	Orthopädische Operationen.....	40
3.1.8	Pharmakologische Therapie.....	41
3.1.9	SPF.....	43
3.1.10	Transition.....	43
4	Diskussion.....	44
4.1	Phänotypvariabilität.....	44
4.2	Pharmakologische Therapie.....	45

4.2.1	Glukokortikoide.....	45
4.2.2	Ataluren	45
4.2.3	Herzmedikation	46
4.3	Genotyp-Phänotypkorrelation	46
4.3.1	Leserastermuster.....	46
4.3.2	Missense-Mutationen.....	47
4.3.3	Kognitive Auswirkungen.....	48
4.4	Aussichten	48
4.4.1	Neugeborenen-Screening.....	48
4.4.2	Medikamente	48
4.4.3	Transitionspfade	50
4.5	Limitationen.....	50
4.6	Anregungen	51
	Literaturverzeichnis.....	52

Abkürzungsverzeichnis

6-MWT	6 minute walking test
AAV	Adeno-assoziiertes Virus
ACE-Hemmer	Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
ADP	Adenosindiphosphat
ALT bzw. AST	Aminotransferasen
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ATP	Adenosintriphosphat
BMD	Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener
BMI	Body-Mass-Index
Ca ²⁺	Kalzium
CK	Kreatinkinase
CNV	copy number variation
cTn	kardiales Troponin
DGC	Dystrophin-Glykoprotein-Komplex
DMD	Muskeldystrophie Typ Duchenne
DNA	desoxyribonucleic acid
EF	Ejection Fraction
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EZM	Extrazelluläre Matrix
FDA	food and drug administration
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
LDH	Laktatdehydrogenase
LGE	Late Gadolinum Enhancements
LTP	long-term potentiation
MLPA	multiplex ligation-dependent probe amplification
mPT	mitochondrial permeability transition
MRA	Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist

<i>mRNA</i>	<i>messenger ribonucleic acid</i>
<i>MRT</i>	<i>Magnetresonanztomographie</i>
<i>nNOS</i>	<i>neuronal Stickstoffmonoxidsynthase</i>
<i>NO</i>	<i>Stickstoffmonoxid</i>
<i>NOX2</i>	<i>Nikotinamidadenindinukleotidphosphat Oxidase 2</i>
<i>NSAA</i>	<i>North Star Ambulatory Assessment</i>
<i>pCO₂</i>	<i>Kohlenstoffdioxidpartialdruck</i>
<i>PCr</i>	<i>Kreatinphosphat</i>
<i>ROS</i>	<i>Sauerstoffradikale</i>
<i>RyR</i>	<i>Ryanodin Rezeptor</i>
<i>SERCA</i>	<i>sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium-transporting ATPase</i>
<i>SPF</i>	<i>Sonderpädagogischer Förderbedarf</i>
<i>SpO₂</i>	<i>Sauerstoffsättigung</i>
<i>SR</i>	<i>Sarkoplasmatische Retikulum</i>
<i>TNFα</i>	<i>Tumornekrose Faktor Alpha</i>

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 DGC (8)</i>	<i>3</i>
<i>Abbildung 2 Junger Patient (2,5 Jahre) mit DMD; Gowers-Manöver positiv und Gnomenwaden ersichtlich (20).....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 3 Histologisches Bild eines Patienten mit DMD; Nekrose von Muskelfasern, Vermehrung von Bindegewebs- und Fettzellen und Zentralisierung von Zellkernen ersichtlich (32).....</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 4 Immunhistologisches Bild eines gesunden Menschen (33).....</i>	<i>18</i>
<i>Abbildung 5 Immunhistologisches Bild eines Patienten mit DMD (34).....</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 6 DMD-Gen mit den genetischen Varianten innerhalb der Patientenkohorte ..</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 7 Erster ermittelter CK-Wert im Zuge einer labormedizinischen Untersuchung; logarithmische Darstellung der erhobenen Werte (U/l).....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 8 Relativer Anteil der NSAA-getesteten Patienten in der Kohorte mit Ergebnissen</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 9a (oben) und 9b (unten) Verlauf der erreichten Gehstrecke im 6-MWT in Meter und dazugehöriges Alter in Jahren.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 10 Relativer Anteil der angewendeten Herzmedikamente in der Patientenkohorte; ACE-Hemmer: Lisinopril; Betablocker: Bisoprolol/Metoprolol; MRA: Spironolacton.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 11 Relative Anteile verwendeter technischer Unterstützungen innerhalb der Patientenkohorte zur Lungenpflege.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 12 Anzahl der durchgeführten orthopädischen Operationen in der Patientenkohorte.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 13 Relativer Anteil der pharmakologischen Therapie in der Patientenkohorte; Glukokortikoide: Prednisolon, Deflazacort und Vamorolone.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 14 Aufgetretene Nebenwirkungen bei Einnahme von GC.....</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 15 Relativer Anteil der SPF-besitzenden Patienten in der Kohorte</i>	<i>43</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Nebenwirkungen von Glukokortikoiden, in Anlehnung an (29) und (38).....</i>	<i>20</i>
<i>Tabelle 2 Nebenwirkungen von Ataluren, adaptiert nach (40)</i>	<i>21</i>
<i>Tabelle 3 Respiratorische Maßnahmen bei DMD, adaptiert nach (23).....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 4 Alter der Patienten in Jahren bei Symptombeginn/ersten Hinweisen einer DMD, der genetischen Diagnose und zum Stichtag; Berechnung des daraus resultierenden diagnostischen Delays</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 5 Statistische Kennzahlen bezogen auf Zeitpunkt der Erlangung und Verlust der Gehfähigkeit;</i>	<i>33</i>
<i>Tabelle 6 Übersichtstabelle der letzten LVEF-Messungen und dazugehörigem Alter; * kardiale Beteiligung und unter antikongestiver Therapie</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 7 Letztmalig erzielte FVC- und FEV1-Werte in absoluten Zahlen und Prozenten mit dazugehörigem Alter in Jahren; * eingeschränkte oder keine Verwertbarkeit; ** zu jung; *** keine Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 8 Wichtige Aspekte der Transition in Anlehnung an (50,61,62)</i>	<i>50</i>

1 Einleitung

Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) ist die häufigste progressive kindliche Muskeldystrophie und zählt zusammen mit der attenuierten Form Muskeldystrophie Typ Becker-Kiene (BMD) zu den Dystrophinopathien. Dabei kommt es aufgrund unterschiedlicher Mutationen zu einem Fehlen/Funktionsverlust des Proteins Dystrophin, was einen progressiven Verlust an Muskelmasse bewirkt. Infolgedessen kommt es zu gravierenden Auswirkungen auf unterschiedliche körperliche Funktionen, wie etwa Mobilität oder Atmung. Des Weiteren führt der Mangel des Proteins zu kardialen Problemen und teilweise auch zu einer neurokognitiven Symptomatik (1).

In dieser Arbeit wird nun in einem allgemeinen Teil (Einleitung) die zugrunde liegende Genetik, Pathophysiologie, typische Klinik und das Basismanagement der DMD weitgehend erläutert. In einem speziellen Teil werden neuropädiatrische, genetische, kardiologische, pulmonologische und orthopädische Befunde aktueller Patienten (n= 16; männlich) der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mit der Diagnose DMD retrospektiv analysiert und durch einzelne wichtige klinische und therapeutische Aspekte charakterisiert. Sinn dieser Arbeit ist es, den diagnostische Delay und die klinische Streubreite der Erkrankung darzulegen, sowie Wirkungen und Nebenwirkungen der aktuell vorhandenen pharmakologischen Therapie zu erläutern und lokale Versorgungsabläufe in der Behandlung der Patienten darzustellen. Zusätzlich wird die Transition von der Kinder- und Jugendheilkunde in die Erwachsenenmedizin und die dafür benötigten Strukturen näher beleuchtet. Durch die Charakterisierung dieser Patientenkohorte wird schlussendlich eine Vergleichsgruppe geschaffen, die man mit Kohorten, welche mit einem neuen Therapieverfahren behandelt werden, vergleichen und deren Effekt untersuchen kann.

1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der X-chromosomal rezessiv vererbten Erkrankung DMD liegt bei etwa 1:10.000 männlichen Personen, die Inzidenz liegt bei 1:5000 bis 6000 lebend geborenen Buben. Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz von DMD bei weiblichen Personen, aufgrund der später näher erläuterten genetischen Gegebenheiten, bei unter 1 zu 1.000.000 (2). Der Beginn der Erkrankung liegt um das 3. Lebensjahr (3). Die Lebenserwartung ist im Vergleich zur Normalbevölkerung vor allem durch das Auftreten eines

kardiorespiratorischen Versagens deutlich reduziert (4), wurde jedoch durch verbessertes therapeutisches Management gesteigert und liegt nun im Mittel bei 30 Jahren (3).

1.2 Dystrophin

Um die komplexe Symptomatik und Pathophysiologie der Erkrankung zu verstehen, muss man vorerst die Physiologie des Dystrophinproteins erläutern. Das *DMD*-Gen liegt auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp21.1), ist 2.4 Megabasen groß und enthält 79 Exons. Damit zählt es zu den größten menschlichen Genen. Das daraus entstehende muskelspezifische Protein Dystrophin (Dp427m) ist 427 kDa schwer, 125 nm lang und besitzt 4 Domänen. Dabei codieren die Exons 1 – 8 die N-terminale Domäne, welche an Aktin bindet. Weiters besitzt Dystrophin eine stabförmige Domäne, codiert von den Exons 10 – 63. Die cystinreiche Domäne wird von Exon 64 – 67 und die C-terminale Domäne von Exon 68 – 79 codiert, wobei Letztere mit unterschiedlichen Proteinen weitere Bindungen eingeht (1).

Im menschlichen Körper werden in kortikalen Neuronen und zerebellären Purkinje-Zellen zusätzlich zwei gleich große Isoformen des Dystrophin-Proteins (Dp427c und Dp427p) exprimiert. Die Produktion kürzerer Isoformen wird durch unterschiedliche Promotoren ermöglicht (2). Diese unterscheiden sich sowohl hinsichtlich der Länge ihrer stabförmigen Domäne als auch ihrer Lokalisation (5). Dp260 wird hauptsächlich in der Retina produziert. Sowohl im Zentralnervensystem als auch in den Nieren kommt Dp140 vor. In peripheren Nerven wird hauptsächlich Dp116 exprimiert. Dp71 kommt vor allem in neuronalen Zellen vor. Dp40 wird durch denselben Promotor wie Dp71 hergestellt (2) und dies hauptsächlich im Gehirn (6).

1.2.1 Dystrophin-Glykoprotein Komplex (DGC)

Die Aufgabe des Dystrophins im menschlichen Körper ist sehr vielfältig, da es zahlreiche direkte und indirekte Bindungen mit umliegenden Proteinen eingeht. Dazu zählen Kanal-, Gerüst- und Signalproteine sowie weitere Bestandteile des Sarkolemms und des Zytoskeletts. Dadurch entsteht der sogenannte DGC (2).

Das N-terminale Ende des Proteins interagiert mit Aktin und das C-terminale Ende stellt die Verbindung zu den restlichen Bestandteilen des DGC dar. Dieser befindet sich am Sarkolemm und dient als Anker. Zusätzlich ist das C-terminale Ende mit Dystrobrevin und Syntrophin verbunden. Die Verbindung zur extrazellulären Matrix (EZM) wird durch

α -Dystroglykan, ein peripheres extrazelluläres Membranprotein und Rezeptor für Laminin-2, hergestellt. Zur zusätzlichen Stabilität des Komplexes gibt es Verbindungen zu dem Dystrophin-bindenden β -Dystroglykan, α - bis δ - Sarcoglykan und Sarcospan. Weiters binden die sogenannten *spectrin-like repeats* der stabförmigen Domäne die neuronalen Stickstoffmonoxidsynthasen (nNOS) (7).

Somit hat Dystrophin und der DGC eine wichtige Rolle in der Verbindung von Aktin mit der EZM, der mechanischen Stabilisierung und Signaltransduktion innerhalb der Muskelzelle, um deren Integrität und Kontraktilität aufrechtzuhalten (2).

Eine graphische Darstellung des DGC ist in Abbildung 1 ersichtlich.

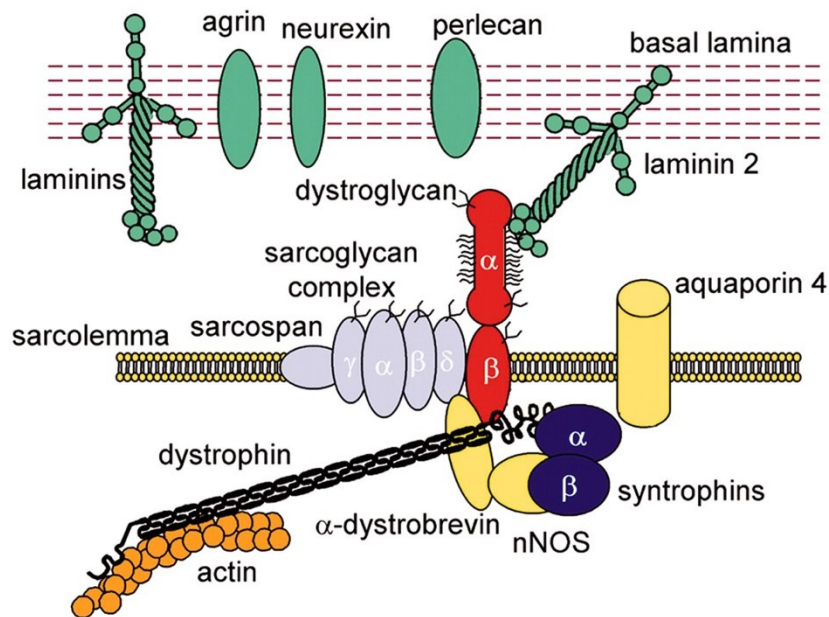


Abbildung 1 DGC (8)

1.3 Genetik

1.3.1 Erbgang

Wie bereits erwähnt wird DMD durch eine Mutation des *DMD*-Gens am Genlokus Xp21.1 verursacht und X-chromosomal rezessiv vererbt (1). Männer erhalten ein X-Chromosom von ihrer Mutter und ein Y-Chromosom von ihrem Vater. Dadurch erkranken Männer, welche die DMD-Mutation von ihrer Mutter erhalten, immer. Im Gegensatz dazu erhalten Frauen das X-Chromosom doppelt, jeweils eines von ihrer Mutter und eines von ihrem

Vater. Dadurch erkranken Frauen meistens nicht, da das X-Chromosom, welches die Mutation für DMD nicht trägt, die Produktion von funktionsfähigem Dystrophin übernehmen kann (9). Trotzdem gibt es seltene Fallbeschreibungen (<1:1.000.000) von betroffenen weiblichen Personen. Diese beschränken sich auf Patientinnen mit Turner-Syndrom, Frauen mit homozygoter DMD-Mutation oder einer Translokation, die das *DMD*-Gen beinhaltet. Von den Frauen, die ein klinisches Vollbild einer DMD präsentieren, sind die sogenannten Konduktorinnen zu unterscheiden. Diese tragen die DMD-Mutation heterozygot. In der Regel sind sie asymptomatisch, können aber in seltenen Fällen die Klinik einer BMD entwickeln, die sich in 2,5 bis 19 % in muskuloskelettaler Symptomatik und in 7,3 bis 16,7 % durch eine dilatative Kardiomyopathie präsentiert (2). Bei einem Drittel der Patienten tritt die Mutation *de novo* auf (10).

1.3.2 Mutationstypen

Die häufigsten Mutationstypen bei DMD sind Deletionen oder Duplikationen eines oder mehrerer Exons (68 bzw. 11 % der Fälle). Diese sind gehäuft bei den Exons 2 – 10 und 45 – 55 vorzufinden. Ob nun die schwer verlaufende DMD oder attenuierte Form BMD ausgelöst wird, ist davon abhängig, ob es zu einer Unterbrechung bzw. Verschiebung des Leserasters kommt. Ist die Anzahl der Nukleotide der Exons, welche dupliziert oder deletiert wurden, durch drei teilbar, kommt es zu keinem Abbruch des Leserasters (=In-Frame Mutation). Trotz der Mutation kann es zur Translation der Boten-Ribonukleinsäure (engl. *messenger ribonucleic acid* „mRNA“) und zur Produktion von Dystrophin kommen, welches zwar im Zentrum etwas länger oder kürzer geraten ist, jedoch mit terminaler N- und C-Domäne, wodurch ein gewisser Grad an Funktionsfähigkeit des Proteins erhalten bleibt. Dieser Fall liegt bei einer BMD vor. Ist nun die Anzahl der vervielfachten oder verlorenen Nukleotide nicht durch drei teilbar, kommt es zu einer Verschiebung des Leseraster (=Out-of-Frame Mutation). Folgend kommt es zum Einbau von abweichenden Aminosäuren und Bildung sogenannter Stopcodons, wodurch die Proteinbiosynthese des Dystrophins schlussendlich beendet wird, sodass die für die Funktionsfähigkeit unbedingt notwendigen terminalen N- und C-Domänen nicht produziert werden konnten. Dieser Fall liegt bei einer DMD vor (10).

Daneben kann es durch Mutationen innerhalb eines Exons zu einer DMD kommen (20 % der Fälle). Dabei verursachen Punktmutationen, Insertionen oder Deletionen innerhalb

eines Exons eine Unterbrechung des Leserasters. Infolgedessen kommt es nur zur Bildung von funktionsunfähigem Dystrophin. Weiters kann es durch genetische Veränderungen zu einer Beeinträchtigung des Spleißens kommen. Beim Spleißen werden Introns der mRNA durch spezielle Enzyme entfernt, da diese nicht direkt in ein Protein „übersetzt“ werden. Aufgrund einer Spleißmutation kann es nun zu einer Deletion eines einzelnen Exons kommen, da dieses während des Spleißens nicht als solches erkannt und aus der mRNA nicht mitentfernt wird. Im Vergleich dazu können auch *deep intronic mutations* ursächlich für eine DMD sein (< 1 % der Fälle). Dabei werden Introns von Spleißenzymen mit Exons verwechselt und werden nicht aus der mRNA entfernt. Diese sogenannten Pseudo-Exons können nun wieder ein Stopcodon enthalten und den Leseraster beeinflussen. In einzelnen Fällen kommt es aufgrund einer Translokation zu einer DMD. Dabei wird ein Teil des *DMD*-Gens auf ein Autosom transloziert und das vollständige Genprodukt kann nicht mehr produziert werden (10).

1.3.3 Genotyp-Phänotyp-Korrelation

Es ist hervorzuheben, dass ca. 10 % der Fälle von DMD/BMD nicht mit einem Leserasterverschub erklärt werden können. Somit gibt es Fälle von DMD mit In-Frame-Mutationen und BMD mit Out-of-Frame-Mutationen. Letztere sind durch eine alternative Translationsinitiationsstelle im Exon 6 oder 8 möglich, die bei manchen Out-of-Frame Mutationen oder Nonsense-Mutationen vom Organismus genutzt wird. Dafür müssen spezielle Mutationen, wie etwa eine Deletion von Exon 2, vorliegen. Weiters gibt es auch Patientinnen und Patienten mit einer BMD, die zwar eine Nonsense-Mutation vorweisen, aber durch die Mutation selbst Genabschnitte des Exons, welche für dessen Erkennung als solches notwendig sind, mitbetroffen sind und dadurch das Exon übersprungen wird. Bei In-frame-Mutationen sind einige spezielle Möglichkeiten beschrieben, wie etwa genetische Veränderungen an der aktin-bindenden Domäne am Exon 2 – 10 und der EZM-interagierenden Domäne am Exon 64 – 70. Kommt es zu einem kompletten Verlust dieser beiden Abschnitte, kann kein funktionstüchtiges Dystrophin gebildet werden und das klinische Bild einer DMD tritt auf. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass auch bei gleicher Mutation innerhalb einer Familie die Erkrankung unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann. Dadurch wird ein Einfluss durch Modifier-Gene vermutet (10).

1.4 Pathophysiologie

1.4.1 Muskulatur

Die Folgen der genetischen Veränderungen lassen sich nicht durch einen einzigen spezifischen Pathomechanismus erklären, da die physiologischen Funktionen des Dystrophins und des DGC's sehr weitreichend sind und das Fehlen des Proteins verschiedene gravierende Auswirkungen auf die Funktionalität und Integrität der Muskelzelle hat (2).

1.4.1.1 Schädigung des Sarkolemms

Während einer normalen Kontraktion der Muskulatur ist das Sarkolemm massivem mechanischem Stress ausgesetzt. In gesunden Muskelzellen ist dies kein Problem, da die Integrität des Sarkolemms durch den DGC aufrechterhalten bleibt. Bei Fehlen des DGC's kommt es bei wiederholten Kontraktionen zu immer weiterführender Schädigung des Sarkolemms. Diagnostisch hinweisend ist das Auftreten von erhöhten Kreatininkinasenwerte (CK) im Blut, da dieses Enzym normalerweise in hohen Konzentrationen innerhalb von Muskelzellen vorkommt (2). Weiters kann der Einstrom von extrazellulären Substanzen, wie etwa Kalzium (Ca^{2+}) (11) oder Immunglobulinen (IgG) nachgewiesen werden (2).

1.4.1.2 Oxidativer Stress

In der Skelettmuskulatur von DMD-Patientinnen und Patienten kann ein deutlich erhöhtes Aufkommen an freien Radikalen und oxidativem Stress beobachtet werden. Dabei kommt es zur vermehrten Oxidation von Lipiden, Proteinen und der Desoxyribonukleinsäure (engl. *desoxyribonucleic acid* „DNA“) in der Muskulatur. Eine Entstehungsart ist die mittels Dehnung induzierte Produktion von Sauerstoffradikalen (ROS) durch Nikotinamidadenindinukleotidphosphat Oxidase 2 (NOX2). Dieses Enzym wird durch das Mikrotubuli-assoziierte Protein Rac1 aktiviert, was aufgrund der gestörten Mikrotubuli-Dystrophin Interaktion verstärkt stattfindet. Eine weitere Erklärung des erhöhten oxidativen Stresses ist die Dislokation und Verminderung der nNOS. Normalerweise befindet sich diese am DGC, welcher sich wiederum am Sarkolemm befindet. Aufgrund des Fehlens des Dystrophins kommt es nun zu einer Verschiebung der nNOS in Richtung des Sarkoplasmas (2). Dadurch kommt es zu folgenden pathophysiologischen Vorgängen:

Verstärkung proinflammatorischer Prozesse, Aktivierung von Ligasen, Hemmung von Satelliten-Zellen, Aktivitätssteigerung der NOX und Erhöhung der Empfindlichkeit des Gewebes auf mechanische Belastungen. Zusätzlich führen Störungen der Mitochondrien zu einer Erhöhung von oxidativem Stress (12). Die dadurch ausgelöste Antwort des Körpers ist bei DMD vermindert, da die Konzentration von Glutathion, einem sehr wichtigen Antioxidans, reduziert ist. Dadurch ergibt sich eine zusätzliche erhöhte Vulnerabilität der Muskulatur gegenüber oxidativem Stress (2).

1.4.1.3 Muskelischämie

Bei körperlicher Aktivität steigt der Sympathikotonus im menschlichen Körper an und infolgedessen kommt es durch α -adrenerge Rezeptoren zu einer Vasokonstriktion. Um einer Minderdurchblutung der Skelettmuskulatur entgegenzuwirken, kommt es bei gesunden Menschen NO vermittelt zu einer Abschwächung dieses Vorganges. Bei DMD-Patientinnen und Patienten kommt es durch die Dislokation und Mangel der nNOS zu einer verminderten NO-Produktion im Bereich des Sarkolemms. Infolgedessen tritt eine Ischämie der Skelettmuskulatur auf (13).

1.4.1.4 Erhöhtes zytosolisches Ca^{2+}

Bei einer DMD kann ein erhöhtes Ca^{2+} im Zytosol der Muskulatur festgestellt werden. Ursächlich dafür sind Veränderungen an unterschiedlichen Ca^{2+} -Kanälen, dem Natrium-Kalzium Austauscher, Plasmamembran-Kalzium-ATPasen und Schädigungen am Sarkolemm. Einen weiteren wichtigen Faktor in der Ca^{2+} -Homöostase spielt das Sarkoplasmatische Retikulum (SR). In diesem wird das zytosolische Ca^{2+} gespeichert, welches durch die *sarcoplasmic endoplasmic reticulum calcium-transporting ATPase* (SERCA) in Ruhe zurücktransportiert wird und bei Kontraktion des Muskels Ryanodin-Rezeptor (RyR) abhängig freigesetzt wird. Bei einer DMD wird RyR durch gestörte Signalwege und oxidativen Stress phosphoryliert, wodurch Calstabin diesen nicht mehr bindet. Daraus entsteht eine Instabilität der RyR Ca^{2+} -Kanäle, wodurch vermehrt Ca^{2+} aus dem SR freigesetzt wird (2). Folgend kommt es zu der sogenannten *mitochondrial permeability transition* (mPT), einem Phänomen, bei dem die sonst sehr schwer überwindbare innere Mitochondrienmembran für viele kleine Ionen und gelöste Stoffe leicht durchlässig wird und das Mitochondrium dadurch stark anschwillt. Dieser Prozess ist in einem gewissen Zeitraum reversibel, wird dieser aber überschritten, kommt es zum

Platzen des Mitochondriums und zur Apoptose bzw. Nekrose der Zelle (14). Zusätzlich wird die Schädigung von zellulären Phospholipiden und Proteinen von Ca^{2+} -abhängigen Enzymen, wie Phospholipase A2 oder Calpain, gefördert (15).

1.4.1.5 Autophagie, Inflammation und fehlende Regeneration

Die in diesem Kapitel beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen führen schlussendlich zur Akkumulation von defekten Zellbestandteilen, da die Autophagie bei DMD-Patientinnen und Patienten gehemmt ist. Ursächlich dafür ist die Hochregulation von Akt, einem Protein, welches wiederum ROS- bzw. Integrin-abhängig durch den Scr/PI3 Kinase bzw. PI3 Kinase Signalweg aktiviert wird. Dadurch kommt es zu einer immer weitergehenden Schädigung der Muskulatur. Schlussendlich führt dies zu einer Entzündungsreaktion und die defekten Muskelzellen werden abgebaut. Im Verlauf der Erkrankung verändern sich die Immunzelltypen, welche an der Inflammation beteiligt sind. Anfangs sind vor allem M1 Makrophagen vorherrschend, später kommen Mastzellen, sowie neutrophile und eosinophile Granulozyten hinzu, welche die Lyse der Muskelzellen mittels NOS verursachen. Danach wird ein fibrotischer Umbau durch M2 Makrophagen gefördert. Zusätzlich wirken CD4^+ und CD8^+ Zellen proinflammatorisch. In der Frühphase der Erkrankung kann es noch zur Regeneration der Muskelzellen durch asymmetrische Teilung von Satellitenzellen kommen. Aufgrund des Fehlens eines funktionstüchtigen DGC's ist jedoch das Potential von aktivierten Satellitenzellen, sich in funktionstüchtige Muskelzellen umzuwandeln, limitiert. Weiters verhindern das chronisch-inflammatorische Mileau, der Umbau der EZM und epigenetische Veränderungen die Muskelregeneration. Schlussendlich führen diese Prozesse zu einer zunehmenden Fibrosierung, fettigen Umwandlung und Degeneration der Muskulatur und den später beschriebenen klinischen Folgen (2).

1.4.2 Herz

In Kardiomyozyten führt der Mangel an Dystrophin auch zu einer Instabilität und verminderten Robustheit des Sarkolemmms gegenüber mechanischem Stress, erhöhtem zytosolischem Ca^{2+} und erhöhtem oxidativem Stress durch ROS mit den daraus resultierenden Schädigungen (16). Trotz dieser Ähnlichkeit der Pathophysiologie in Kardiomyozyten zu jener in der Skelettmuskulatur gibt es einzelne wichtige Unterschiede, die im Folgenden dargestellt werden.

1.4.2.1 Energiehaushalt

Um die physiologische Pumpfunktion des Herzens aufrecht zu erhalten, wird in den Mitochondrien mittels der Atmungskette Adenosintriphosphat (ATP) produziert, deren Energie in Form von Kreatinphosphat (PCr) gespeichert wird. Bei massivem Stress wird diese Energie genützt, um Adenosindiphosphat (ADP) wieder in ATP umzuwandeln. Dadurch kann mittels der Ratio von PCr zu ATP eine Aussage über den Energiespeicher des Herzens getroffen werden. In präklinischen Studien mit *mdx* Mäusen konnte festgestellt werden, dass diese Ratio weit vor kardial-morphologischen Veränderungen stark vermindert ist. Dies ist auch bei Konduktorinnen mit normaler Pumpfunktion nachweisbar. Eine eindeutige Erklärung für das reduzierte Verhältnis gibt es noch nicht. Ein möglicher Mechanismus ist die mPT, wie sie bereits im Kapitel 1.4.1.4. *Erhöhtes zytosolisches Ca²⁺* erklärt wurde. Eine weitere Möglichkeit ist der erhöhte Verbrauch von ATP durch membranständige ATPasen, da durch die mechanische Schädigung des Sarkolemm Ionen einfach in den extrazellulären Raum diffundieren können und die notwendigen Ionengradienten wiederaufgebaut werden müssen. Weiters konnten in vereinzelt Studien morphologische Veränderungen an den Cristae nachgewiesen werden. Trotz dieser Forschungsergebnisse ist der Einfluss von fehlendem Dystrophin auf den Energiehaushalt in den Kardiomyozyten noch nicht eindeutig geklärt und benötigt noch weitere Untersuchungen (16).

1.4.2.2 NOS

Im menschlichen Herzen kommen drei Isoformen von NOS vor. Im Vergleich zu nNOS und eNOS kommt iNOS nur bei inflammatorischen Reaktionen vor. Die anderen beiden Isoformen werden zwar kardial ständig exprimiert, deren genauer Einfluss bei DMD ist aber noch nicht geklärt. nNOS ist genau wie in der Skelettmuskulatur mit dem DGC assoziiert und dessen Fehlen bzw. Translokation dürfte einen negativen Einfluss auf den RyR und die mitochondriale Atmungskette haben, wie präklinische Studien darlegen. Des Weiteren wird die intrazelluläre Konzentration an Ca²⁺ erhöht und das Vorkommen von ROS gesteigert, wodurch die Kardiomyozyten geschädigt werden. Im Vergleich dazu führt aber auch eine Überproduktion an NO zu einer Reduktion der kardialen Funktion (17).

1.4.2.3 Fibrosierung

Schlussendlich führt die Myokardschädigung, wie auch in der Skelettmuskulatur, zu einer zunehmenden Fibrosierung. Dabei spielen Fibroblasten, Myofibroblasten, Kardiomyozyten, unterschiedliche Immunzellen und Endothelzellen eine Rolle. Durch die zunehmende Vernarbung der Herzens wird eine progressive Einschränkung der Pumpfunktion und des Reizleitungssystems verursacht, wodurch die später näher beschriebenen kardialen Symptome auftreten (16).

1.4.3 Gehirn

Im menschlichen Gehirn werden hauptsächlich die Dystrophin-Isoformen Dp427c, Dp427p, Dp140, Dp71 (2) und Dp40 exprimiert (6).

Dabei ist das Protein nicht gleichmäßig im menschlichen Gehirn verteilt, sondern wird in unterschiedlichen anatomischen Regionen verschieden stark exprimiert. In der höchsten Konzentration kommt es in der Amygdala und im Hippocampus vor. Weiters konnte eine gleichmäßige Verteilung im Cortex und eine vergleichsweise niedrigere Konzentration im Cerebellum und der Pons festgestellt werden (6). Aufgrund der unterschiedlichen Verteilung und Funktion von Dystrophin hat das Vorhandensein einer DMD verschiedenste Auswirkungen auf die Neurophysiologie betroffener Patientinnen und Patienten und kann die neurokognitiven Fähigkeiten herabsetzen. Zudem treten nicht bei allen Patientinnen und Patienten dieselben neurophysiologischen Veränderungen auf, da je nach Mutation einzelne Isoformen des Proteins vorhanden sein können (5). Insbesondere Mutationen ab Exon 63 sind mit einer schwereren neurokognitiven Symptomatik vergesellschaftet, da hier alle Dystrophin-Isoformen im Gehirn fehlen (18).

1.4.3.1 Dp427

Die Isoform Dp427 dürfte eine große Rolle bei der Formation von Synapsen inhibitorischer Neuronen im Gehirn spielen. Insbesondere im Bereich des Hippocampus, der Amygdala und dem Cerebellum ist Dp427 an der Verankerung des GABA_A-Rezeptors an der Postsynapse beteiligt. In präklinischen Studien mit *mdx* Mäusen konnte festgestellt werden, dass eine Reduktion von 40 bis 70 % dieser Rezeptoren vorliegt. Durch diese verminderte GABAerge Innervation entsteht ein Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Potentialen, wodurch die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Epilepsie steigt. Weiters hat das Fehlen von Dp427 auch Auswirkungen

auf die neuronalen Schaltkreise im Hippocampus, da eine korrekte Clusterbildung an GABA_A-Rezeptoren für deren Funktion essenziell ist. Durch diese Veränderungen im Bereich der CA1-Neuronen lassen sich die gesteigerte Langzeitpotenzierung (engl. *long-term potentiation* „LTP“) und das verringerte räumliche Gedächtnis erklären. Es wird diesem Protein auch ein Einfluss auf die Exozytose verschiedener Vesikel aus der Präsynapse, Wachstum und Regenerationen von Neuronen wie auch Überleben von autonomen Neuronen und der Innervation peripherer Strukturen, wie z.B. der Iris, zugeschrieben (5).

1.4.3.2 Dp71

Dp71 ist die am häufigsten im Gehirn vorkommende Isoform von Dystrophin, dessen Aufgaben mannigfaltig sind und durch ein Fehlen sich schwere intellektuelle Beeinträchtigungen ergeben. Beispielsweise konnte festgestellt werden, dass es wie Dp427 einen retrograden Einfluss auf die Exozytose von Vesikeln aus der Präsynapse hat. Zusätzlich dürfte es auch einen Einfluss bei der Clusterbildung von glutamatergen Rezeptoren an der Postsynapse haben. Dies ist beispielsweise im Hippocampus und Cerebellum erkennbar. Im Letzteren ist dies durch eine gesteigerte glutamaterge exzitatorische Transmission auf Purkinje-Zellen, ausgehend von den Neuronen der Nuclei olivares inferiores ersichtlich, was mit Veränderungen von zielgeführten Bewegungen assoziiert ist. Weiters spielt Dp71 auch eine Rolle in der Osmoregulation und im Kaliumhaushalt von perivaskulären Astrozyten, cerebellären Bergmann-Gliazellen und retinalen Müllerzellen, da es an der Stabilisierung von Aquaporin-4 und Kaliumkanälen beteiligt ist. Kommt es hier zu Veränderungen, führt dies zur Beeinträchtigung der neurogliavaskulären Einheit und folglich zu einer Anschwellung der Zelle, Akkumulation von Kalium und Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten einer Überexzitation, wodurch die Wahrscheinlichkeit für eine kognitive Beeinträchtigung und Auftreten einer Epilepsie gesteigert ist. Weitere wichtige Aufgaben, die Dp71 zugeschrieben werden, sind Einfluss auf das neuronale Wachstum und Differenzierung, Reparatur von DNA und Zelladhäsion. Somit kann es durch das Fehlen des Proteins auch in diesen Bereichen zu pathologischen Veränderungen kommen (5).

1.4.3.3 Dp40

Da Dp71 und Dp40 durch denselben Promotor produziert werden (2), kommt es bei einem Fehlen von Dp71 automatisch zu einem Fehlen von Dp40. Letzterem wird sowohl eine Funktion in der Post-, als auch in der Präsynapse zugesprochen. Dies konnte mittels immunhisto- und biochemischer Verfahren an kultivierten hippocampalen Neuronen festgestellt werden. Insbesondere wird ein Einfluss auf die glutamaterge Transmission in dieser anatomischen Region diesem Protein zugeschrieben (5).

1.4.3.4 Dp140

Dp140 wird vor allem während der fetalen Entwicklung des Gehirns weitläufig exprimiert. Die genauen molekularen Folgen eines Dp140-Mangels auf den Entwicklungsprozess konnten noch nicht gänzlich erforscht werden. Durch Studien wird ein Einfluss auf die Myelinogenese, das neuronale Wachstum und die Ausbildung von Dendriten vermutet, wodurch Mutationen, welche Dp140 betreffen, auch mit einer schwereren intellektuellen Beeinträchtigung assoziiert sind (5).

1.4.3.5 Autonomes Nervensystem

Bei Untersuchungen von *mdx* Mäusen konnten Veränderungen des Acetylcholinweges im Gehirn festgestellt werden. Beispielsweise konnte eine verminderte Reaktion spezifischer nikotinerger Acetylcholinrezeptoren im Hippocampus entdeckt werden (19). Zusätzlich wurden im Bereich von Projektionen autonomer Neuronen auf sympathische Ganglien Veränderungen festgestellt (5).

Dadurch entsteht die Vermutung, dass ein Mangel an Dystrophin zu einer Störung der Stressreaktion des Organismus führt (5). Dies könnte einen Aspekt in der Pathophysiologie der neurokognitiven Symptomatik bei DMD darstellen (19).

1.4.3.6 Chronische Inflammation

Durch die chronische Inflammation sind bei einer DMD verschiedene proinflammatorische Zytokine, wie etwa Interleukin- (IL) 1 β , IL-6 oder Tumornekrose Faktor (TNF) α erhöht. Diese haben im zentralen Nervensystem neuromodulatorische Eigenschaften (19).

1.4.3.7 Zellhaushalt

Aufgrund Störung der Ca^{2+} -Homöostase kommt es auch im Gehirn zu einer Störung des Energiehaushaltes im Mitochondrium. Folglich kommt es zu zellulären Schädigungen, was mittels Studien anhand gesteigerter cholin-haltiger Bestandteile in DMD-Gehirnen festgestellt werden konnte. Im Gegensatz dazu konnte dieses Ergebnis in neueren Studien nicht erneut bestätigt werden, womit eine Diskrepanz bezüglich dieses Aspektes vorliegt (19).

Konkordant zu anderen Erkrankungen, die mit neurokognitiven Beeinträchtigungen einhergehen, ist bei DMD der Glukosestoffwechsel in unterschiedlichen Hirnregionen reduziert (19). Beispiele dafür sind etwa das Cerebellum, der temporale Neocortex oder der sensomotorische Cortex (6). Dies könnte auf Grund reduzierter Aktivität der Synapsen (19) oder einer Reduktion der Glukosetransporter der Fall sein (5).

1.5 Klinik

1.5.1 Muskuläre Symptomatik

Betroffene Mädchen und Buben entwickeln sich anfangs meistens normal, jedoch beim Erlernen von Stehen und Gehen zeigen sich erste Symptome. Beispielsweise gehen betroffene Kinder oft später, unsicher, stolpern oft und die motorische Entwicklung stagniert (1). Dies ist meistens um dem 3. Lebensjahr herum (3). Typischerweise tritt im weiteren Verlauf der Erkrankung ein watschelndes Gangbild auf (1). Dabei kippt aufgrund der Schwäche des Musculus gluteus medius und Musculus gluteus minimus das Becken beim Heben des Beines auf der kontralateralen Seite ab (=positives Trendelenburg-Zeichen). Zusätzlich kommt es im Verlauf aufgrund der Ausbildung einer starken lumbalen Hyperlordose, zu einem prominenten Hervortreten des Bauches, einem nach hinten geneigtem Kopf und einer Retraktion beider Schultern. Wollen betroffene Kinder vom Boden frei aufstehen, müssen sie sich abstützen. Dafür nutzen sie oft ihre eigenen Oberschenkel und raffen sich so an sich selbst hoch (= positives Gowers-Manöver). Mit Zunahme der Erkrankung wird das Gehen und Laufen immer schwieriger und zwischen dem 8. und 15. Lebensjahr sind die meisten Patientinnen und Patienten nur mehr mit einem Rollstuhl mobil. Die Beteiligung der oberen Extremität ist im frühen Stadium durch eine Scapula alata ersichtlich und im späteren Stadium durch eine zunehmende Parese und Atrophie der Muskulatur von proximal nach distal gekennzeichnet. Neben dem Abbau der

Muskulatur kommt es vor dem 10. Lebensjahr meistens auch zur Ausbildung von Kontrakturen, insbesondere am M. tensor fasciae latae, den Adduktoren der Oberschenkel, der Wadenmuskulatur und den Hüft-, Knie- und Ellenbogenflexoren. Aufgrund der Pseudohypertrophien, welche sich insbesondere am M. quadriceps femoris, dem M. deltoideus oder den Wadenmuskeln (=Gnomenwaden) präsentieren, wirken betroffene Mädchen und Buben paradoxerweise recht athletisch (1). Diese sind jedoch das optische Korrelat zur fettigen und fibrotischen Umwandlung der Muskulatur.

In der Abbildung 2 sind typische klinische Charakteristika bei einem betroffenen Buben ersichtlich.



Abbildung 2 Junger Patient (2,5 Jahre) mit DMD; Gowers-Manöver positiv und Gnomenwaden ersichtlich (20)

1.5.2 Kardiologische Symptomatik

Aufgrund der pathophysiologischen Veränderung des Myokards können Auffälligkeiten im Elektrokardiogram (EKG) festgestellt werden. Häufige Befunde sind etwa ST-Veränderungen, pathologische Q-Zacken in den Ableitungen I bis III oder eine Sinustachykardie. Bei Progression der Erkrankung kann eine supraventrikuläre- oder ventrikuläre Tachykardie auftreten (21). Im Spätstadium der Erkrankung liegt bei 90 % der Patientinnen und Patienten eine Arrhythmie vor (1).

Weiters kommt es durch die Fibrosierung des Myokards zum Auftreten einer dilatativen Kardiomyopathie mit herabgesetzter Pumpleistung (22). Die klinischen Symptome der daraus resultierenden Herzinsuffizienz (z.B. verminderte körperliche Belastbarkeit) können

anfangs versteckt sein, da die Patientinnen und Patienten Dystrophie-bedingt schon in ihrer Mobilität eingeschränkt sind (23). Die morphologischen Veränderungen der dilatativen Kardiomyopathie lassen sich mit einer Echokardiographie feststellen. Als Maß für die Pumpfunktion wird dabei die *Ejection Fraction* (EF) gemessen, welche bereits im Alter von 10 Jahren unter 50 % betragen kann (16). Weiterführend kann als bildgebendes Verfahren eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT), zur genaueren morphologischen Beurteilung des Herzens, durchgeführt werden (24).

Mittels des *Late Gadolinium Enhancements* (LGE) kann man hierbei die Fibrosierung evaluieren. Diese ist schon bei manchen Patientinnen und Patienten vor dem 10. Lebensjahr erkennbar. Zusätzlich kann es, bei zwischenzeitlicher Schädigung der Myokardzellen, zu einem Anstieg des kardialen Troponins (cTn) kommen (16).

1.5.3 Respiratorische Symptomatik

Bei Patientinnen und Patienten mit DMD ist auch die Atemmuskulatur von einer zunehmenden Degeneration betroffen (25). Die ersten respiratorischen Symptome treten meistens ab dem 10. Lebensjahr auf (26). Morphologische Veränderungen wären im Zuge einer MRT-Untersuchung durch eine fettige Umwandlung von der für die Expiration notwendigen Muskeln erkennbar. Durch diesen Vorgang sind Hustenmanöver nur mehr eingeschränkt möglich, wodurch eine Mukostase eintritt. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Pneumonien oder Atelektasen (25).

Im Verlauf der Erkrankung verliert auch die inspiratorische Muskulatur, wie das Diaphragma, zunehmend an Kraft (25). Dadurch entsteht das klinische Bild einer restriktiven Lungenerkrankung und einer respiratorischen Insuffizienz (26). Im Zuge einer Lungenfunktionsuntersuchung kann eine stetige Abnahme wichtiger Lungenfunktionsparameter, wie etwa der forcierten Vitalkapazität (FVC) oder forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) festgestellt werden. Laut Studien gibt es eine negative Korrelation dieser beiden Parameter mit der muskulären Restfunktion der oberen Extremitäten (27,28). Des Weiteren gibt es einen negativen Zusammenhang mit dem Schweregrad einer Skoliose (28), da durch die Verkrümmung der Wirbelsäule die Lungenkapazität zusätzlich eingeschränkt wird. Einen weiteren Aspekt in der respiratorischen Symptomatik spielt die fortschreitende Schwäche der Zungenmuskulatur, wodurch die oberen Atemwege während des Schlafens verlegt werden und die klinischen

Symptome einer obstruktiven Schlafapnoe mit nächtlicher Hypoventilation, Hypoxämie und Hyperkapnie mit Kopfschmerzen und Tagesmüdigkeit auftreten können (26).

1.5.4 Neurokognitive Symptomatik

Die neurokognitive Beteiligung bei Patientinnen und Patienten mit DMD variiert in Abhängigkeit der Genmutation. Im Mittel wird ein Intelligenzquotient von 85 berichtet. Weiters werden Gedächtnis-, Lese- und Informationsverarbeitungsprobleme beschrieben. Unabhängig von der nicht progressiven Intelligenzminderung können andere Co-Morbiditäten auftreten. Beispiele dafür sind etwa Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Autismusspektrumstörungen, Zwangsstörungen oder Epilepsie. Darüber hinaus können Auffälligkeiten in verschiedenen bildgebenden Verfahren gefunden werden, wie etwa Atrophien der grauen Substanz und Architekturstörungen der weißen Substanz, eine Glukosehypometabolisierung und eine verminderte Perfusion. Einen direkten Zusammenhang zwischen den Befunden der Bildgebung und dem Schweregrad der neurokognitiven Symptomatik gibt es nicht (6).

1.5.5 Endokrinologische Symptomatik

Durch die notwendige Therapie mittels Glukokortikoiden können endokrine Komplikationen bei Patientinnen und Patienten auftreten. Dazu zählen eine Nebenniereninsuffizienz, Wachstumsretardierungen oder ein Hypogonadismus einhergehend mit einer verzögerten Pubertät (29). Zusätzlich kann es zu einer Abnahme der Knochendichte kommen, wodurch das Risiko für osteoporotische Frakturen steigt (23).

1.5.6 Gastrointestinale Symptomatik

Der BMI von Patientinnen und Patienten liegt meistens im adipösen Bereich. Ursächlich dafür ist die verringerte Mobilität. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer Malnutrition und Untergewicht kommen, da durch die Degeneration der Muskulatur auch eine Dysphagie auftritt. Weiters sind Obstipationen, ein gastroösophagealer Reflux oder eine Gastroparese möglich (29).

1.5.7 Orthopädische Symptomatik

Neben den im Kapitel *1.5.1 Muskuläre Symptomatik* beschriebenen Kontrakturen kann bei Patientinnen und Patienten auch eine Skoliose mit einhergehendem Beckenschiefstand

auftreten. Dies hat wiederum einen negativen Einfluss auf die Organgesundheit, den Hautstatus und die Positionierung im Rollstuhl. Außerdem kann es zu einem costo-iliacalem Impingementsyndrom kommen, welches mit starken Schmerzen einhergeht (30).

1.6 Diagnostik

1.6.1 Hinweise auf eine DMD

Bei den meisten Mädchen und Buben sind die motorischen Symptome, wie sie im Kapitel *1.5.1 Muskuläre Symptomatik* beschrieben wurden, ein erster Hinweis auf das Vorhandensein einer DMD. Bei einem kleineren Anteil wird aufgrund von Entwicklungsverzögerungen differentialdiagnostisch an eine DMD gedacht, was sehr einfach durch eine Messung der CK-Werte untermauert werden kann (29). Die Serumkonzentration der CK kann bereits bei der Geburt bei einem Wert von 20.000U/l liegen (2). Weitere Parameter, die im Serum erhöht sein können, sind die Laktatdehydrogenase (LDH) oder Alanin- bzw. Aspartat-Aminotransferasen (ALT bzw. AST) (29).

1.6.2 Genetische Diagnostik

Sind Hinweise auf eine DMD vorhanden wird heutzutage als nächster Schritt eine genetische Diagnostik durchgeführt. Deletionen und Duplikationen, als häufigste Mutationstypen, können mittels *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA) detektiert werden (29). Dabei werden alle bekannten 79 Exons des *DMD*-Gens untersucht und Kopienzahlvarianten (engl. *copy number variation* „CNV“) entdeckt. Eine weitere quantitative Methode ist die *comparative genomic hybridization* (CGH), mit der CNV's sowohl am 5'-Ende, 3'-Ende und im Bereich der Introns festgestellt werden können. Sind die Ergebnisse dieser Verfahren negativ, sollte eine Sequenzierung des *DMD*-Gens mittels *next generation sequencing* (NGS) durchgeführt werden. Dabei wird die DNA amplifiziert und durch unterschiedliche Verfahren sequenziert. Mit diesem qualitativen Verfahren lassen sich seltenere Mutationen, wie kleine Insertionen im *DMD*-Gen feststellen (31)

1.6.3 Muskelbiopsie

Im Allgemeinen ist eine Muskelbiopsie zur Diagnose einer DMD nicht mehr notwendig (2). Sollte aber die genetische Diagnostik nicht zielführend sein, wird dennoch weiterhin eine Muskelbiopsie empfohlen (29). Mittels dieser Untersuchung sind typische Dystrophie-basierte Veränderungen histologisch darstellbar. Dazu zählen beispielhaft endomysiale Bindegewebs- und Vakatfetteinlagerungen, Fasernekrosen, zentrale Zellkerne und eine Phagozytose. Mittels Immunhistochemie oder Western Blot lässt sich zusätzlich das Fehlen von Dystrophin belegen (1).

In den Abbildungen 3, 4 und 5 sieht man unterschiedliche histologische Charakteristika einer DMD, sowie die immunhistologische Vergleichsdarstellung einer gesunden Muskulatur.

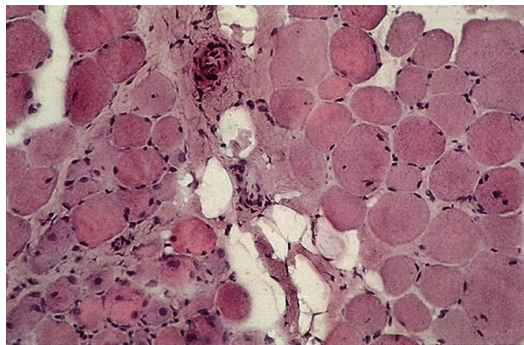


Abbildung 3 Histologisches Bild eines Patienten mit DMD; Nekrose von Muskelfasern, Vermehrung von Bindegewebs- und Fettzellen und Zentralisierung von Zellkernen ersichtlich (32)

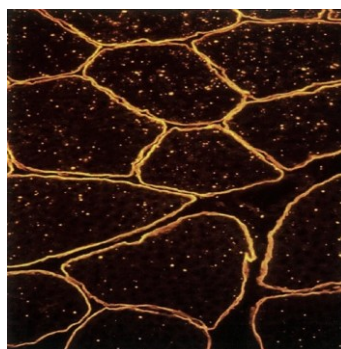


Abbildung 4 Immunhistologisches Bild eines gesunden Menschen (33)

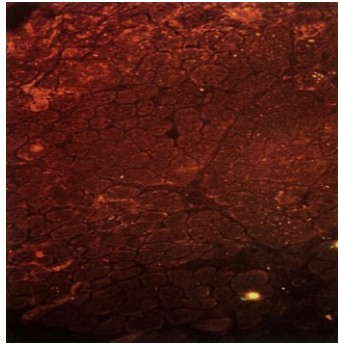


Abbildung 5 Immunhistologisches Bild eines Patienten mit DMD (34)

1.6.4 MRT

Als nicht-invasive diagnostische Maßnahme kann eine Muskel-MRT durchgeführt werden. Mittels unterschiedlicher Gewichtungen können betroffene Muskeln anhand der fettigen Infiltration erkannt und der Krankheitsverlauf monitorisiert werden. Zusätzlich kann der Nutzen einer Therapie evaluiert werden (35). Am Standort Graz spielt diese Untersuchung eine untergeordnete Rolle (persönliche Kommunikation mit Neuropädiatrie Graz).

1.7 Therapie und organspezifische Aspekte

1.7.1 Glukokortikoide

Als Standardmedikation werden bei DMD Glukokortikoide verwendet. Eine Einleitung dieser Therapie wird bereits vor Abnahme der motorischen Funktionen empfohlen (29). An der Kinderklinik Graz wird eine Therapie mit Glukokortikoide um das 4. Lebensjahr herum gestartet (persönliche Kommunikation mit Neuropädiatrie Graz).

Einerseits erhöhen Glukokortikoide Kraft und Muskelmasse durch Stimulation von *Insuline-like-Growth Factor* und Myoblasten, andererseits führen sie zu einer Reduktion der Inflammation (2). Eine eindeutige Empfehlung zur Präparatwahl (Prednisolon oder Deflazacort) und Dosierung gibt es nicht (29).

Als Alternative zu Prednisolon oder Deflazacort kann Vamorolone eingesetzt werden (36), dessen Zulassung 2024 für Patientinnen und Patienten ab dem 4. Lebensjahr erfolgte (37). Der Wirkstoff führt als *dissoziiertes* Glukokortikoid, genau wie klassische Glukokortikoide, zu einer Reduktion der Inflammation (NF-kB Signalweg), ohne jedoch dabei negative Transkriptionsmechanismen zu induzieren. Darüber hinaus wirkt Vamorolone im

Gegensatz zu den vorher genannten Glukokortikoiden, antagonistisch an Mineralcorticoid-Rezeptoren. Durch diese selektive Wirkungsweise lässt sich ein positiver Einfluss auf den Erhalt der Motorfunktionen bei gleichzeitiger Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen (arterieller Hypertonus, Wachstumsretardierung, Gewichtszunahme etc.) erzielen (36). Mögliche Nebenwirkungen einer Glukokortikoidtherapie sind in Tabelle 1 ersichtlich.

Nebenwirkungen von Glukokortikoiden	
• Adipositas/Gewichtszunahme/gesteigerter Appetit	• Frakturneigung/Osteoporose
• Hyperglykämie	• Wachstumsretardierungen
• Arterielle Hypertension	• Hypokaliämie
• Hypokaliämie	• Katarakt
• Cushingoides Erscheinungsbild	• Arterielle Hypertension
• Hirsutismus	• Infektionen
• Schlafstörungen	• Adrenale Krise
• Verhaltensveränderungen	• Hypogonadismus
• Gastrointestinale Nebenwirkungen	• Verzögerte Pubertät
• Akne	• Tod

Tabelle 1 Nebenwirkungen von Glukokortikoiden, in Anlehnung an (29) und (38)

1.7.2 Ataluren

Aufgrund der massiven Größe des *DMD*-Gens und der unzähligen Mutationsmöglichkeiten sind Ansätze einer funktionierenden genetischen Therapie schwierig. Trotzdem gibt es einige klinische und präklinische Studien, in denen unterschiedliche Herangehensweisen für zukünftige genetische oder bereits existierende gen-modifizierende Therapien einer *DMD* untersucht wurden (39). Eine solche Substanz ist Ataluren. Die Substanz wurde 2014 ab dem 2. Lebensjahr bei noch vorhandener Gehfähigkeit und dem Vorliegen einer Nonsense-Mutation in der EU bedingt zugelassen. Durch Interaktion mit dem Ribosom führt Ataluren zu einem Überlesen des Stopcodons und die Translation kann fortgeführt werden (4). Aus Tabelle 2 sind mögliche Nebenwirkungen von Ataluren entnehmbar.

Nebenwirkungen von Ataluren	
• Kopfschmerzen	• Veränderung der Nierenparameter
• Hypertonie	• Harninkontinenz
• Epistaxis	• Hämaturie
• Husten	• Hautausschlag
• Gastrointestinale Beschwerden	• Schmerzen in Extremitäten
• Appetitlosigkeit	• Schmerzen in der Brust (muskuloskeletal)
• Gewichtsverlust	• Fieber
• Hypertriglyceridämie	
• Veränderung der Nierenparameter	

Tabelle 2 Nebenwirkungen von Ataluren, adaptiert nach (40)

1.7.3 Neuromuskuläre Testungen

Um die Progression der Erkrankung zu evaluieren, sollten regelmäßig standardisierte neuromuskuläre Testungen durchgeführt werden. Dazu zählen das North Star Ambulatory Assessment (NSAA) und der 6-Minuten-Gehtest (engl. *6 minute walking test* „6-MWT“) (29).

1.7.3.1 NSAA

Der standardisierte eindimensionale Test „NSAA“ besteht aus 17 unterschiedlichen Funktionsüberprüfungen, für die Punkte von „0 = nicht durchführbar“, „1 = durchführbar mit Anpassungen“ und „2 = durchführbar ohne Anpassungen“ verteilt werden. Der Test wird nur bei gehfähigen Patientinnen und Patienten verwendet (41).

1.7.3.2 6-MWT

Bei diesem Test wird die Gehstrecke, die innerhalb von 6 Minuten zurückgelegt werden kann, gemessen. Dabei wird nicht nur die muskuläre Restfunktion, sondern auch die Ausdauer der Patientinnen und Patienten überprüft (42).

1.7.4 Physiotherapie und Hilfsmittel

Um Kontrakturen der Gelenke und eine Versteifung des Brustkorbes zu vermeiden, sollte ein tägliches passives Dehnungsprogramm durchgeführt werden. Dadurch lassen sich Deformitäten, ein früherer Verlust der Gehfähigkeit, sowie Haut- und respiratorische Beschwerden entgegenwirken (29). Bezüglich der Durchführung von Kraftübungen gibt es keinen eindeutigen Konsens (43). Im Allgemeinen sollten Kraftübungen mit hoher Intensität und exzentrisches Muskeltraining vermieden werden, da diese den pathophysiologischen Prozess einer DMD unterstützen können (29). Eine alternative Trainingsmethode wäre isometrisches Krafttraining. Dabei wird Muskulatur angespannt und die Spannung gehalten, ohne direkt eine Bewegung im Gelenk durchzuführen bzw. eine Längenveränderung der Muskelfasern zu induzieren. Dieses Trainingsprinzip in milder bis moderater Form (3x/Woche) führte in einer klinischen Studie mit DMD-betroffenen Buben zu einer Verbesserung der Muskelfunktion. Darüber hinaus kam es, gemessen an CK-Werten und MRT-Untersuchungen, zu keiner zusätzlichen Schädigung der Muskulatur (43). Ganzkörpervibrationstherapie ist eine weitere Trainingsmöglichkeit. Dabei werden, stehend auf einer Vibrationsplatte, leichte körperliche Übungen durchgeführt. Durch die Vibration wird muskelspindel-vermittelt ein tonischer Reflex ausgelöst, wodurch es zu rhythmischer Verkürzung und Verlängerung der Muskulatur kommt. Dieses Prinzip dürfte auch bei Patientinnen und Patienten mit DMD eine Stärkung und Verlängerung der Muskulatur hervorbringen (44). Bezüglich Sportarten kann regelmäßiges aerobes Training wie Radfahren oder Schwimmen unterhalb der maximalen Belastungsgrenze und mit ausreichenden Ruhephasen, gewählt werden (29). Zusätzlich ist die Durchführung physiotherapeutischer Übungen im Wasser, in Form einer Hydrokinesiotherapie, möglich. Durch Gewichtsübernahme und Anti-Gravität im Wasser lassen sich unterschiedliche Übungen und physiotherapeutische Techniken leichter durchführen. Insbesondere hat diese Therapieart einen positiven Effekt auf das emotionale Wohlbefinden von betroffenen Mädchen und Buben, wodurch die Adhärenz gesteigert wird (45).

Um den Alltag zu erleichtern und gesundheitliche Folgeerscheinungen der reduzierten Mobilität entgegenzuwirken, können verschiedene Hilfsmittel verwendet werden. Als Prävention und Behandlung von Kontrakturen können, neben dem vorhin erwähnten Dehnungsprogramm, Lagerungsschienen und Stehpulte angewendet werden. Bei

zunehmender Einschränkung der Gehfähigkeit ist die Verwendung eines Rollstuhls notwendig (29).

Diese können bei zunehmender Abnahme der Armkraft mittels einer elektrischen Kraftunterstützung ausgestattet werden. Sollte dies nicht mehr ausreichend sein, ist eine Transition in einen elektrischen Rollstuhl angebracht. Diese können auch mit elektrischer Stehfunktion ausgestattet sein, wodurch z.B. die Nutzung eines klassischen Stehpults obsolet wird.

Zusätzlich ist es wichtig, auf eine adäquate Positionierung im Rollstuhl zu achten. Durch angepasste Sitzschalen oder anderen Adaptierungen kann dies gewährleistet werden. Die Umgebung der Patientinnen und Patienten sollte auch auf ihre Bedürfnisse angepasst werden. Dazu zählen etwa Pflegebetten, barrierefreie Umbauten oder auch Sprachassistenten im eigenen Zuhause (29).

1.7.5 Kardiologische Aspekte

Ab Zeitpunkt der Diagnose einer DMD sollten Patientinnen und Patienten jährlich eine kardiologische Untersuchung erhalten. Diese besteht aus einer Anamnese, einem internistischen Status, einer nicht-invasiven Bildgebung des Herzens (anfangs Echokardiographie; später auch kardiales MRT) und einem EKG. In größeren Abständen sind 24h-EKG-Untersuchungen angebracht. Sollten pathologische Veränderungen entdeckt oder Symptome einer Herzinsuffizienz auftreten, sind häufigere kardiologische Konsultationen und die Einleitung einer pharmakologischen Therapie empfohlen (23). Als first-line Therapie werden Angiotensinkonversionsenzym-Hemmer (ACE-Hemmer) oder Angiotensinrezeptorblocker (ARB) verwendet. Durch ihren Wirkmechanismus lässt sich der Fibrosierung des Myokards entgegenwirken. Bei fortgeschrittener Kardiomyopathie können zusätzlich Mineralokorticoide-Rezeptorantagonisten (MRA) angewendet werden. Als Wirkstoff dieser Gruppe wird typischerweise Eplerenon eingesetzt. Bei Auftreten einer Tachykardie werden zusätzlich β -Blocker verschrieben (46). Arrhythmien sollten leitlinienkonform mit Antiarrhythmika behandelt werden. Zusätzlich kann an die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators gedacht werden, jedoch gibt es bei einer DMD, aufgrund der Komplexität der Erkrankung, keine eindeutigen Empfehlungen diesbezüglich. Des Weiteren kann nach Abwägung von Wirkungen und Risiken an die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder die Durchführung einer Herztransplantation bedacht werden (23). Es ist noch nicht

gänzlich geklärt, ob eine pharmakologische Therapie schon vor klinisch-relevanter Veränderungen eingeleitet werden soll. Einige Studien geben aber einen Hinweis darauf, dass dies vom Vorteil sei (47). Wie aus den Befunden der Kinderkardiologie Graz erhebbar, wird eine prophylaktische Einnahme von ACE-Hemmern ca. ab dem 12. Lebensjahr empfohlen.

1.7.6 Respiratorische Aspekte

Da unbehandelte Patientinnen und Patienten mit DMD aufgrund von Einschränkungen der Atemfunktion in 90 % vor dem 20. Lebensjahr versterben, ist es sehr wichtig ein adäquates respiratorisches Management einzuleiten (26). Neben der Empfehlung gegen Pneumokokken und Influenza zu impfen, sind regelmäßige Lungenfunktionsuntersuchungen ab dem 5. oder 6. Lebensjahr sinnvoll. Die dabei ermittelten Lungenfunktionsparameter, sowie die klinische Symptomatik, beeinflussen die Anordnung unterschiedlicher Maßnahmen (23). Unabhängig dieser Interventionen kann im Frühstadium der Erkrankung an eine Atemphysiotherapie gedacht werden. Durch unterschiedliche Übungen lässt sich zwar die Atemfunktion positiv beeinflussen, jedoch aufgrund der Pathophysiologie einer DMD sind diese kontrovers diskutiert (48). Um die Lungencompliance aufrechtzuerhalten ist eine mechanische Insufflation – Exsufflation ratsam (23). Zur Unterstützung von Hustenmanöver kann ein Cough-Assist genutzt werden. Dieses Gerät presst mit hohem Druck Luft in die Lunge und führt innerhalb kurzer Zeit eine Druckumkehr durch. Durch diesen Druckwechsel wird ein starker expiratorischer Fluss und Hustenreiz provoziert, wodurch Mucus ausgeschieden werden kann (49). Bei Progression der Erkrankung ist eine nächtliche und später tagsüber intermittierende bzw. kontinuierliche Beatmung notwendig. Diese kann sowohl nicht-invasiv, als auch invasiv erfolgen (23). Genaue Indikationsstellungen (Lungenfunktionsparameter/klinische Symptomatik), sowie therapeutische Gründe der einzelnen Maßnahmen sind in Tabelle 3 ersichtlich.

Lungenfunktionsparameter	Maßnahme	Grund
FVC < 60%	Mechanische Insufflation – Exsufflation	Erhaltung der Lungencompliance
FVC < 50% Oder Peak Flow < 270 L/min Oder Maximaler Expirationsdruck < 60cm H ₂ O	Cough-Assist	Mucusausscheidung: Prävention von Atelektasen und Pneumonien
FVC < 50% Oder Maximaler Inspirationsdruck < 60cm H ₂ O Oder Klinische Zeichen einer Schlafapnoe Oder Auffälliges Schlaflabor Oder Tagsüber Sauerstoffsättigung (SpO ₂) < 95% oder Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO ₂) > 45mmHg	Nächtliche Beatmung: Nicht-invasiv	Verbesserung der Symptomatik
Trotz nächtlicher Beatmung SpO ₂ < 95% oder pCO ₂ > 45mmHg Oder Dyspnoe im Wachzustand	Beatmung tagsüber: First-line: Nicht-invasiv Second Line: Invasiv (Tracheostomie)	Verbesserung der Symptomatik und Lebenserhaltung

Tabelle 3 Respiratorische Maßnahmen bei DMD, adaptiert nach (23)

1.7.7 Psychosoziale und neurokognitive Aspekte

Bei jeder neuropädiatrischen Untersuchung sollte das psychische Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten erfragt werden. Zur genaueren Evaluierung sollten geeignete Fragebögen angewendet werden. Bei einem positivem Testergebnis ist die Einleitung einer genauen psychiatrischen/psychologischen Diagnostik empfohlen. Sollte eine milde bis schwere psychiatrische Symptomatik festgestellt werden, wird eine psychopharmakologische Therapie nach Leitlinien angeraten. Dabei muss insbesondere auf die Wechselwirkungen mit bereits verschriebenen Medikamenten und dem kardiologischen Status der Patientinnen und Patienten geachtet werden. Neben dem psychischen Wohlbefinden sollte ab Zeitpunkt der Diagnose alle zwei bis drei Jahre, bei rapider Verschlechterung der psychischen Funktionen und bei Transition ins Erwachsenenalter eine neuropsychologische Testung durchgeführt werden. Speziell im Schulalter kann damit ein sonderpädagogischer Förderbedarf (SPF) erkannt und als Adaption für die Schule vorgeschlagen werden (50).

1.7.8 Endokrinologische Aspekte

Um eine normale Pubertät zu gewährleisten und adrenale Krisen zu verhindern, ist es wichtig interdisziplinär mit der Endokrinologie eine mögliche Hormonersatztherapie abzuwägen. Im Falle eines Hypogonadismus sollten betroffene Buben eine Testosteronersatztherapie erhalten. Dies ist bei Ausbleiben der Geschlechtsreife ab dem 12. Lebensjahr indiziert. Die Therapie sollte möglichst dem natürlichen Verlauf des Hormones in der Pubertät nachahmen. Dementsprechend sollte mit einer niedrigen Konzentration begonnen und diese dann langsam gesteigert werden. Regelmäßige Blutbild-, Glucose- und Lipidkontrollen sind obligat (29).

Empfehlungen bezüglich der Behandlung eines Hypogonadismus bei Mädchen mit DMD gibt es nicht.

Einen weiteren endokrinologischen Aspekt spielt die Gefahr einer adrenalen Krise in Stresssituationen (z.B. Infekt) oder bei abruptem Absetzen von Glukokortikoiden. Diesbezüglich sollte eine Aufklärung erfolgen. Des Weiteren sollten Patientinnen und Patienten für solche Fälle eine Notfallsmedikation in Form von Hydrocortison erhalten. Bei Wachstumsretardierung ist im Allgemeinen keine Verordnung von

Wachstumshormonen empfohlen, da es keine ausreichende Datenlage bezüglich der spezifischen Vor- und Nachteile bei einer DMD gibt (29).

1.7.9 Gastrointestinale Aspekte

Um einer Adipositas oder Mangelernährung entgegenzuwirken, sollten regelmäßige Messungen des Body-Mass-Index (BMI) durchgeführt und ein Ernährungsplan erstellt werden. Bei Unmöglichkeit einer ausreichenden oralen Aufnahme von Nahrung oder Flüssigkeit wird die Durchführung einer Gastrostomie empfohlen. Ein gastroösophagealer Reflux oder Obstipation sollte mit geeigneter Medikation (z.B. Protonenpumpeninhibitoren bzw. Laxantien) oder anderen Interventionen (z.B. Ernährungsanpassung bzw. retrograde Einläufe) behandelt werden. Bei Auftreten einer Gastroparese kann an die Platzierung einer Jejunalsonde gedacht werden (29).

1.7.10 Orthopädische Aspekte

Bei noch erhaltener Gehfähigkeit wird zur Behandlung von Kontrakturen der Achillessehnen eine Sehnenverlängerung empfohlen. Weiters wird eine chirurgische Sanierung zur Verbesserung der Varusstellung bei einem Klumpfuß angeraten. Andere Kontrakturen der oberen oder unteren Extremitäten sollten nur bei Schmerzen, behandlungsbedürftigen Hautveränderungen oder Positionierungsproblemen chirurgisch behandelt werden. Jährliche Untersuchungen der Wirbelsäule zur frühzeitigen Detektion einer Skoliose sollten durchgeführt werden. Bereits bei einem Cobb-Winkel von 20 bis 30 Grad wird eine dorsale Wirbelsäulenversteifung zur Reduktion von Schmerzen und Erhaltung einer adäquaten Sitzposition empfohlen. Aufgrund der Glukokortikoidtherapie sollten regelmäßige Überprüfungen der Knochengesundheit durchgeführt werden. Bei Diagnose einer Osteoporose sollten intravenöse Bisphosphonate als first-line-Therapie eingesetzt werden. Frakturen sollten bevorzugt mit einem Fixateur interne oder externe behandelt werden, um eine frühe Mobilisation zu ermöglichen (23).

2 Material und Methoden

In dem nun folgenden Teil dieser Diplomarbeit werden alle aktuell in Behandlung befindlichen Patienten (n = 16; männlich) der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mit der Diagnose DMD anhand unterschiedlicher klinischer Eckdaten beschrieben. Dadurch wird die klinische Streubreite der Erkrankung, zugrundeliegende genetische Varianten und lokale Versorgungsabläufe in dieser Kohorte dargestellt, sowie Wirkungen und Nebenwirkungen aktuell zugelassener Medikamente (Glukokortikoide und Ataluren) und die Transition aus der Neuropädiatrie in die Erwachsenenneurologie. Die Darlegung des *Standard of Cares* ist von Relevanz, da in Zukunft neue genetische Therapiemöglichkeiten auf den Markt kommen werden und deren Wirkungen und Nebenwirkungen in zukünftigen Kohorten zur aktuellen, historischen Patientenkohorte verglichen werden kann. Die Daten werden mittels Sichtung der physischen und digitalen Patientenakten (MEDocs) akquiriert, retrospektiv analysiert und mittels geeigneter deskriptiver Statistikmethoden graphisch dargestellt und beschrieben. Die Daten wurden zuvor routinemäßig im Zuge der klinischen Betreuung der Patienten erhoben, wodurch kein zusätzlicher Patientenkontakt notwendig ist und sich kein zusätzlicher Aufwand oder Risiken für die Patienten ergibt. Der Zeitraum der Befunde beläuft sich von November 2007 bis 2024.

2.1 Klinische Daten

2.2 Neuropädiatrie

- Alter bei Symptombeginn/ersten Hinweisen einer DMD, bei genetischer Diagnose und bei letzter klinischer Untersuchung
- Erster erhobener CK-Wert
- Physiotherapeutische Testungen: 6-MWT im Verlauf, Alter bei Erlangung und Verlust der Gehfähigkeit, aktuelles NSAA-Ergebnis
- Glukokortikoidtherapie: Präparate, Alter bei Therapiebeginn, Wirkungen und Nebenwirkungen
- Atalurentherapie: Wirkungen und Nebenwirkungen
- Kognitive Leistungsdiagnostik / Schultyp (SPF)
- Transitionsvisite

2.3 Genetik

- Genetische Variante des *DMD*-Gens

2.4 Kardiologie

- Zeitpunkt kardialer Beteiligung
- LVEF bei letztmaliger kardialer Bildgebung
- Antikongestive Medikation: Alter bei Therapiebeginn, Präparat und Wirkungen

2.5 Pulmonologie

- FVC und FEV1 bei letztmaliger Lungenfunktionsuntersuchung
- Start technische Unterstützung in der Lungenpflege (Cough-Assist, nächtliche Beatmung)

2.6 Orthopädie

- Art der orthopädischen Operationen und Alter bei Durchführung

3 Ergebnisse – Resultate mit graphischen Darstellungen

3.1 Charakterisierung der Patientenkohorte

3.1.1 Altersspezifische Aspekte

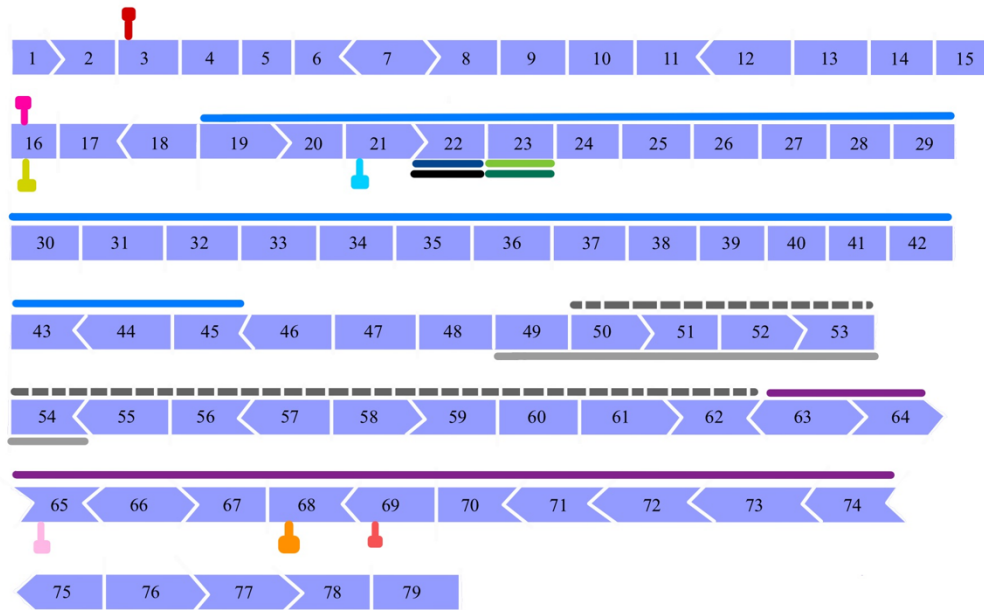
Patienten	Symptombeginn/Erste Hinweise einer DMD	Diagnose (Genetik)	Aktuell (Stichtag)	Diagnostischer Delay
Aa	1,5a	4,1a	10,0a	2,6a
Ab	3,6a	3,0a	8,4a	.
B	4,0a	5,9a	12,6a	1,9a
C	1,8a	7,1a	16,0a	5,3a
Da	0,1a	6,7a	18,3a	6,6a
Db	0,1a	6,7a	18,3a	6,6a
E	1,0a	1,3a	15,8a	0,3a
F	2,0a	.	18,8a	.
G	1,8a	2,0a	3,0a	0,2a
H	2,9a	3a	15,2a	0,1a
I	4,1a	5a	9,8a	0,9a
J	3,1a	3,3a	8,3a	0,2a
K	2,1a	5,2a	13,1a	3,1a
L	2,0a	5,4a	19,8a	3,4a
Ma	2,6a	.	18,2a	.
Mb	1,3a	3,7a	20,8a	2,4a

Tabelle 4 Alter der Patienten in Jahren bei Symptombeginn/ersten Hinweisen einer DMD, der genetischen Diagnose und zum Stichtag; Berechnung des daraus resultierenden diagnostischen Delays

Tabelle 4 gibt eine Übersicht altersspezifischer Aspekte innerhalb der Patientenkohorte. Die Altersrange reicht von 3 bis 20,8 Jahren. Alle Patienten zeigten erste Symptome oder Hinweise einer DMD spätestens um dem 4. Lebensjahr herum. Die genetische Diagnose erfolgte meist bis zum 7. Lebensjahr. Für Patient F und Ma konnte der Zeitpunkt der genetischen Diagnose nicht exakt festgestellt werden.

Der berechnete diagnostische Delay ist sehr variabel und reicht von wenigen Monaten bis über 6 Jahren. Bis auf Patient Ab wurden alle Patienten nach Auftreten erster Symptome oder Hinweisen einer DMD diagnostiziert. Bei Patient Ab erfolgte die Diagnose präsymptomatisch und ohne Hinweise einer DMD, da sein Bruder Patient Aa genetisch auf das Vorliegen einer DMD untersucht und er mitgetestet wurde. Alle anderen Patienten wurden erst nach Auftreten erster Symptome / Hinweise einer DMD diagnostiziert.

3.1.2 Genetische Varianten



- Pat. Aa: Del. Exon 22
- Pat. Ab: Del. Exon 22
- Pat. B: Dup. Exon 50 - 62
- Pat. C: Del. 49 - 54
- Pat. Da: Stoppmutation Exon 16 (c.1929G>A), (p.Trp643*)
- Pat. Db: Stoppmutation Exon 16 (c.1929G>A), (p.Trp643*)
- Pat. E: Missense-Mutation Exon 68 (c.9938G>T)
- Pat. G: Stoppmutation Exon 69 (c.9985del), (p.Leu3329*)
- Pat. H: Del. Exon 63 - 74
- Pat. I: Del. Exon 19 - 45
- Pat. J: Frameshiftmutation Exon 21 (c.2643delA), (p.Asp882Ilefs*9)
- Pat. K: Stoppmutation Exon 65 (c.9562dup), (p.Thr3188Asnfs*13)
- Pat. L: Missense-Mutation Exon 3 (c.131T>C), (p.Leu4fPro)
- Pat. Ma: Del. Exon 23 (c.3053_3087del)
- Pat. Mb: Del. Exon 23 (c.3053_3087del)

Abbildung 6 DMD-Gen mit den genetischen Varianten innerhalb der Patientenkohorte; horizontale Linie: durchgehend = Deletion, gestrichelt = Duplikation, vertikale Linie mit Viereck = Punktmutation

In Abbildung 6 sind die unterschiedlichen genetischen Varianten des *DMD*-Gens innerhalb der Patientenkohorte ersichtlich. Man sieht, dass die pathogenen Veränderungen fast quer durch das gesamte *DMD*-Gen lokalisiert sind. Die beiden größten Gruppen stellen Deletionen einer oder mehrerer Exons und Punktmutationen mit jeweils 46,7 % dar. Am seltensten kommen Duplikationen einer oder mehrerer Exons vor, nämlich einzig bei Patient B. Die Patienten Aa und Ab, Da und Db, sowie Ma und Mb sind jeweils Brüder.

3.1.3 Erster ermittelter CK – Wert

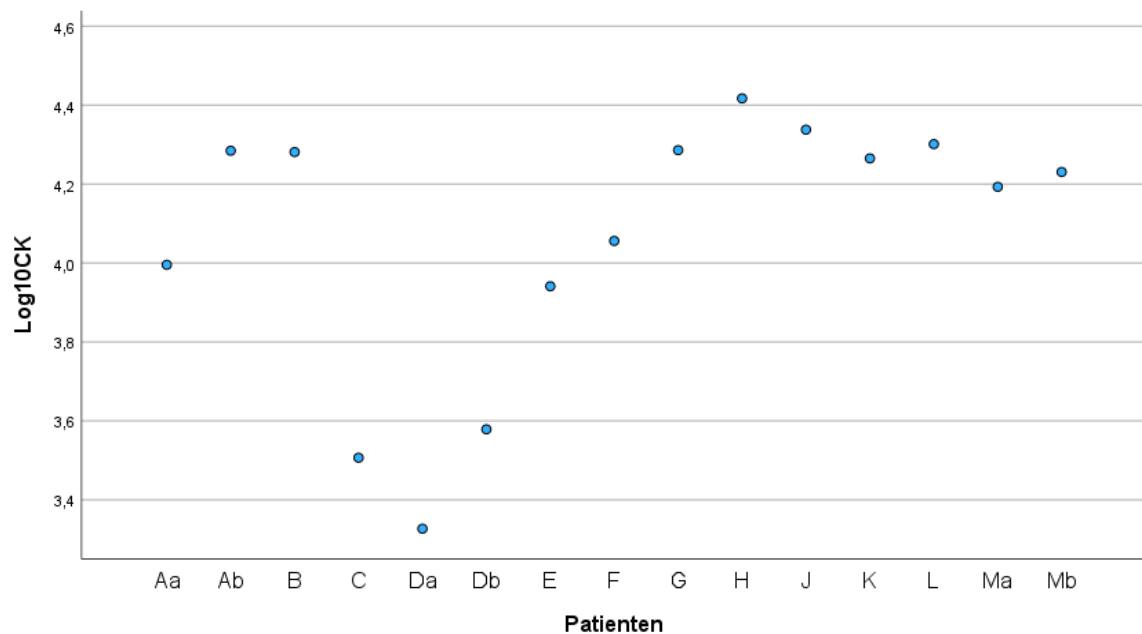


Abbildung 7 Erster ermittelter CK-Wert im Zuge einer labormedizinischen Untersuchung; logarithmische Darstellung der erhobenen Werte (U/l)

Es konnte bei allen 16 Patienten CK-Werte aus den Laborbefunden erhoben werden. In Abbildung 7 ist die Verteilung der gemessenen Werte ersichtlich. Alle Patienten zeigten pathologische Werte. Der Mittelwert beträgt 14347 U/l mit einer dazugehörigen Standardabweichung von 7400,73 U/l. Patient I wurde für die Berechnung und graphischen Darstellung vernachlässigt, da sein Ergebnis als „>9000 U/l“ angegeben wurde und dadurch kein exakter Laborwert erhebbbar war.

3.1.4 Physiotherapeutische Eckdaten

3.1.4.1 Gehfähigkeit

	n	Min.	Max.	M	SD
Erlangung der Gehfähigkeit in Monaten	13	14	22	17	2,7
Verlust der Gehfähigkeit in Jahren	9	7,4	12,5	10,3	1,8

Tabelle 5 Statistische Kennzahlen bezogen auf Zeitpunkt der Erlangung und Verlust der Gehfähigkeit; Min. = Minimum, Max. = Maximum, M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

In Tabelle 5 sind statistische Kennzahlen bezogen auf den Zeitpunkt der Erlangung und Verlust der Gehfähigkeit ablesbar. Bei 13 Patienten konnte die Erlangung der Gehfähigkeit zeitlich terminiert werden.

Der Normbereich dafür wird in der Literatur von 12 bis 18 Monaten angegeben (51).

Im Großen und Ganzen lagen die Patienten in diesem Bereich.

Patient C und G erlernten erst verzögert mit 22 Monaten das Gehen.

Neun Patienten haben ihre Gehfähigkeit bereits wieder verloren. Dies geschah bei vier Patienten vor und fünf Patienten nach dem 10. Lebensjahr. Es ist hervorzuheben, dass Patient L mit seinen bereits 19,8 Jahren noch gehfähig ist.

3.1.4.2 NSAA

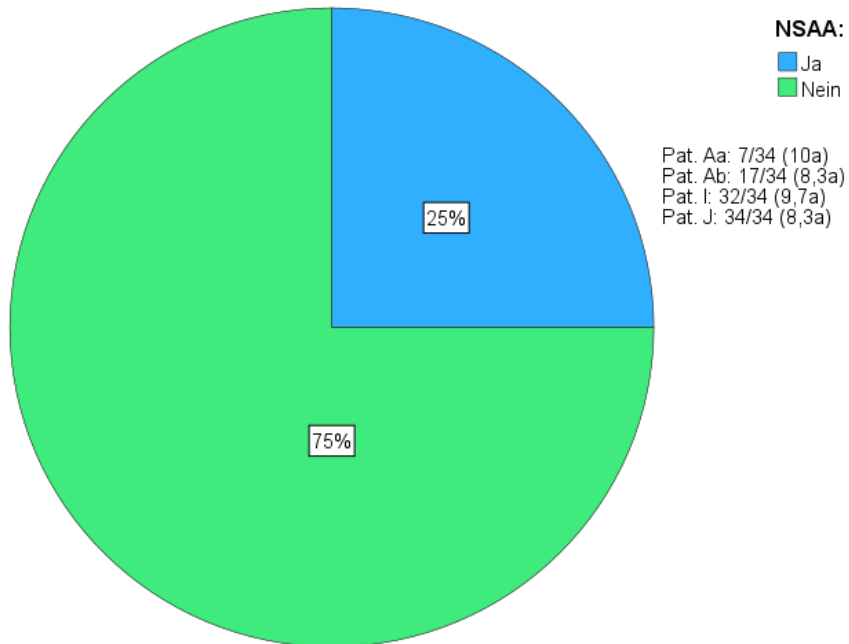


Abbildung 8 Relativer Anteil der NSAA-getesteten Patienten in der Kohorte mit Ergebnissen

Wie in Abbildung 8 ersichtlich wurde die Progression der Erkrankung bei 4 der 16 Patienten mittels des NSAA evaluiert. Trotz ähnlichem Alter bei der Testung zeigt sich, dass die erreichten Punkte vom Brüderpaar Aa und Ab stark von den anderen beiden Patienten abweichen.

3.1.4.3 6-MWT ZEITVERLAUF

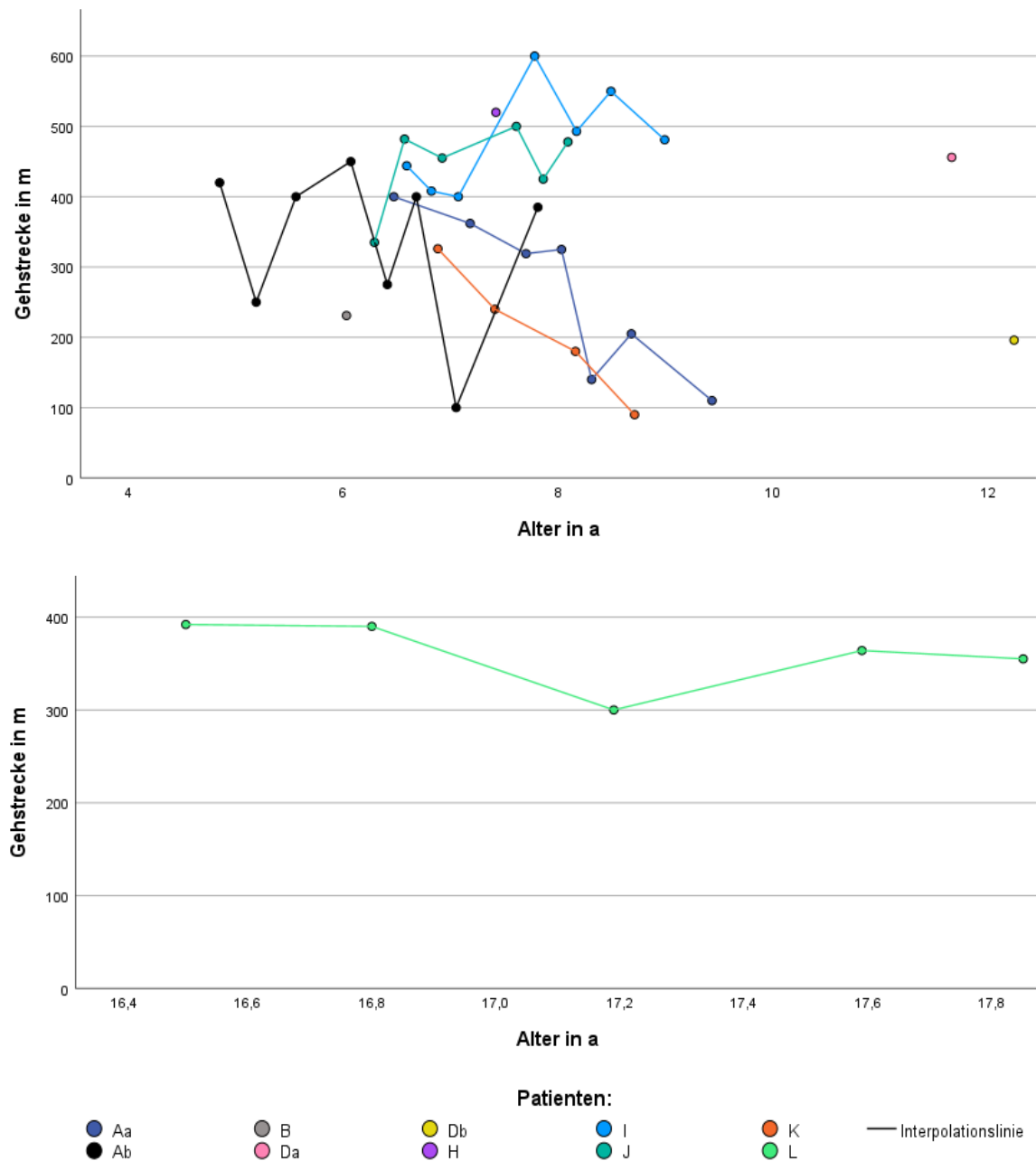


Abbildung 9a (oben) und 9b (unten) Verlauf der erreichten Gehstrecke im 6-MWT in Meter und dazugehöriges Alter in Jahren

In den Abbildungen 9a und 9b sind die erreichten Ergebnisse der Patienten im 6-MWT dargestellt. Insgesamt wurden 10 der 16 Patienten mindestens einmal getestet.

In der zeitlichen Darstellung der Ergebnisse sieht man eine starke Fluktuation der zurückgelegten Gehstrecke. Dies ist nicht nur rein auf die DMD, sondern auch auf die

teilweise mangelnde Motivation der Patienten zurückzuführen. Außerdem wurden die Rahmenbedingungen bei der Testung nicht immer exakt eingehalten (Handhalten mit Vater, zwischenzeitliches Laufen etc.) Somit sind die einzelnen erreichten Ergebnisse nicht zu Hundertprozent aussagekräftig über die tatsächliche körperliche Kapazität der Patienten. Trotzdem ist ein gewisser Wertebereich, in dem sich die einzelnen Ergebnisse der Patienten bewegen, erkennbar. So legt Patient I beispielsweise Gehstrecken im Bereich von ca. 400 bis 600 m zurück, wohingegen Patient K Gehstrecken von ca. 100 bis 320 m erreicht. Außerdem ist bei Letzterem die kontinuierliche Abnahme der zurückgelegten Gehstrecke erkennbar. Besonders ist auch, dass die vorhandenen Ergebnisse von Patient L in einem deutlich engeren Intervall (wenige Monate) liegen.

3.1.5 Kardiologischer Status und Versorgung

3.1.5.1 LVEF – Werte

Patienten	Alter bei letzter LVEF-Messung	letzter ermittelter LVEF in % der Altersnorm
Aa	9,8a	73%
Ab	8,2a	64%*
B	8,8a	65 bis 70%
C	15,9a	57%*
Da	17,4a	66,7%
Db	17,4a	70%
E	15,3a	48 bis 50%*
F	18,8a	57%*
G	2a	>60%
H	14,9a	60%*
I	9,3a	65%
J	7,3a	69%
K	12,6a	61%
L	15,9a	70%
Ma	17,7a	60%*
Mb	20,3a	59%*

*Tabelle 6 Übersichtstabelle der letzten LVEF-Messungen und dazugehörigem Alter; * kardiale Beteiligung und unter antikongestiver Therapie*

In Tabelle 6 sind die letztmalig erhobenen LVEF – Werte der Patienten ablesbar. Als pathologische Messerergebnisse und damit Zeichen einer kardialen Beteiligung werden an

der Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz LVEF-Werte von unter 60 % gezählt. Laut Befund war dies bei 7 der 16 Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt der Fall (nicht dargestellt).

Aus der letztmaligen Messung ersichtlich konnte bei 3 dieser 7 Patienten eine Normalisierung der Pumpfunktion mittels antikongestiver Therapie erzielt werden.

Der Mittelwert des Alters bei kardialer Beteiligung beträgt 13,9 Jahre mit einer dazugehörigen Standardabweichung von 4,5 Jahren. Das Minimum stellt Patient Ab mit 6,1 Jahren dar. Das Maximum bildet Patient Mb mit 16,8 Jahren. Somit ergibt sich eine Spannweite von 10,7 Jahren.

Es ist anzumerken, dass Patient H keine „klassische“ Beteiligung aufgrund seiner Grunderkrankung hat, sondern eine postoperative Komplikation im Zuge eines orthopädischen Eingriffes eingetreten ist, was eine unterstützende Anwendung kardial-wirksamer Medikamente notwendig gemacht hat. Da kein genauer Zeitpunkt der Diagnose einer Einschränkung der Herzfunktion gefunden werden konnte, wurde Patient H für die vorhergehende Berechnung vernachlässigt.

3.1.5.2 Herzmedikation

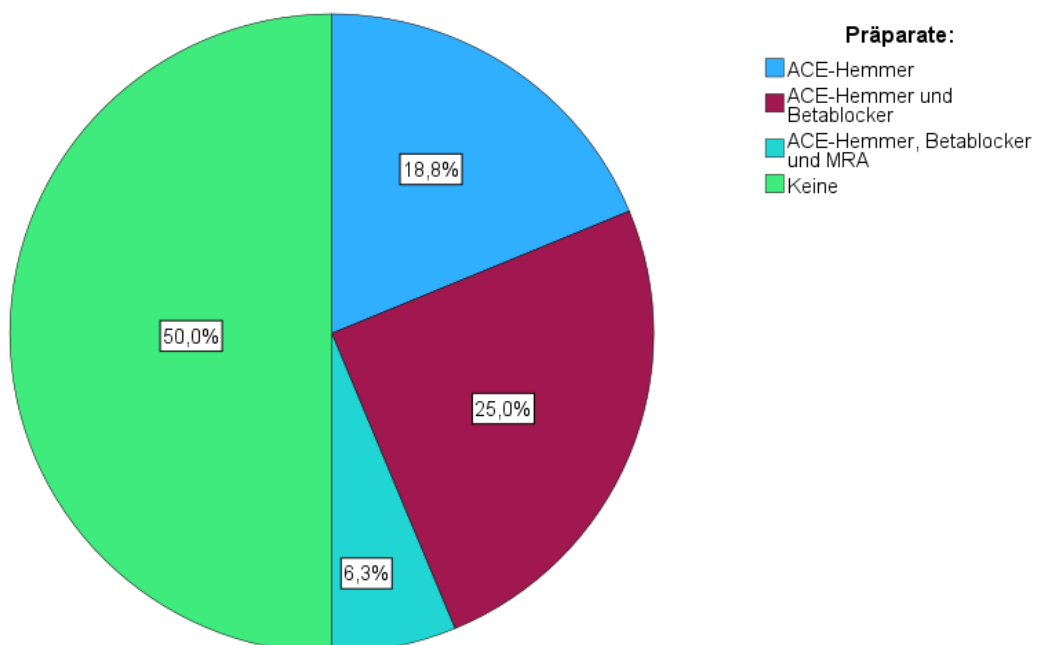


Abbildung 10 Relativer Anteil der angewendeten Herzmedikamente in der Patientenkohorte; ACE-Hemmer: Lisinopril; Betablocker: Bisoprolol/Metoprolol; MRA: Spironolacton

Die antikongestive Therapie wurde meistens bei Zeichen einer Herzinsuffizienz eingeleitet. Nur die Patienten C und Ma nahmen bzw. Patient I nimmt die Herzmedikamente bereits prophylaktisch ein. In Abbildung 10 sind die unterschiedlichen Kombinationen der Präparate, welche innerhalb der Patientenkohorte angewendet werden, ersichtlich. Am häufigsten, sprich bei 4 von 8 Patienten, wurden ACE-Hemmer gemeinsam mit Betablockern verschrieben. Bei drei weiteren Patienten ist die alleinige Einnahme von ACE-Hemmern ausreichend. Nur Patient E benötigt eine Dreierkombination von ACE-Hemmern, Betablockern und MRA.

3.1.6 Respiratorischer Status und Versorgung

3.1.6.1 FVC- und FEV1-Werte

Patienten	Alter	FVC	FVC in %	FEV1	FEV1 in %
Aa	9,6a	2,2 (2,3)	97,4%	2,2 (1,9)	111,9%
Ab	8,0a	1,8 (1,6)	112,6%	1,7 (1,4)	122,7%
B	9,2a	1,7 (2,1)	78,4%	1,6 (1,9)	87,7%
C	14,6a	2,0 (3,3)*	61,6%*	1,9 (2,9)*	65,2%*
Da	18,3a	2,6 (4,3)	61%	2,5 (3,7)	85,9%
Db	18,3a	2,7 (4,4)	61%	2,4 (3,8)	63,9%
E	14,8a	0,6 (2,5)*	25,4%*	0,4 (2,2)*	18,6%*
F	16,2a	1,5 (3,6)	41,3%	1,5 (3,1)	47,8%
G**
H	14,7a	1,1 (3,4)*	32%*	1 (3)*	34%*
I	9,3a	1,9 (1,6)*	121,2%*	1,9 (1,4)*	134,5%*
J***
K	12,6a	0,9 (2,9)*	30,3%*	0,6 (2,5)*	24,2%*
L	17,8a	3,9 (4)	90,5%	3,3 (3,5)	94,5%
Ma	17,7a	2,9 (5)*	56,8%*	2,1 (4,4)*	46,9%*
Mb	20,3a	3,9 (5,1)	77,1%	3,2 (4,3)	74,6%

*Tabelle 7 Letztmalig erzielte FVC- und FEV1-Werte in absoluten Zahlen und Prozenten mit dazugehörigem Alter in Jahren; * eingeschränkte oder keine Verwertbarkeit; ** zu jung; *** keine Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt*

In Tabelle 7 sind die bei der letztmaligen Lungenfunktionsuntersuchung erzielten FVC- und FEV1-Werte ersichtlich. Wie in der zugehörigen Legende ablesbar, sind einige Messungen

nicht exakt verwertbar, da die Durchführung dieser Untersuchung aufgrund körperlicher und kognitiver Aspekte für die Patienten teilweise schwierig ist.

Außerdem ist eine klinische Interpretation hinsichtlich dem Schweregrad restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörungen alleinig mit diesen Werten nicht möglich (52).

Trotzdem ist eine Reduktion der erzielten FVC- und FEV1-Werte im Großteil der Gruppe erkennbar.

3.1.6.2 Lungenpflege

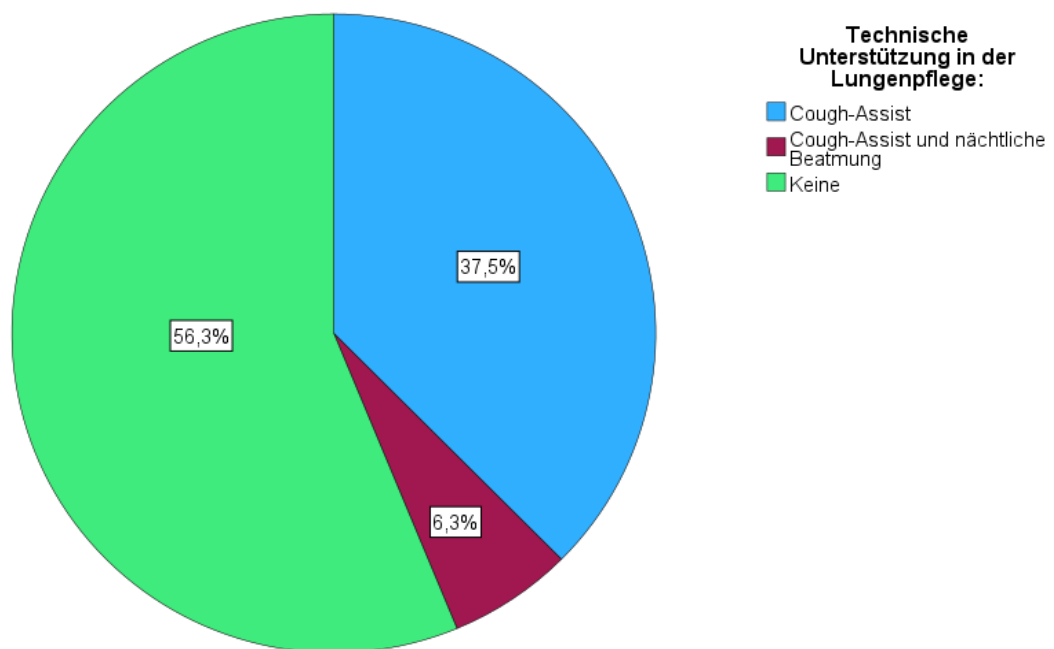


Abbildung 11 Relative Anteile verwendeter technischer Unterstützungen innerhalb der Patientenkohorte zur Lungenpflege

Wie in Abbildung 11 ersichtlich ist, haben mehr als die Hälfte der Patienten keine technischen Hilfsmittel für die Lungenpflege verwendet. Sieben der 16 Patienten verwenden einen Cough-Assist. Im Mittel wurde diese Maßnahme mit 14,7 Jahren eingeleitet. Die dazugehörige Standardabweichung beträgt 3 Jahre. Am frühesten hat Patient F mit 12,1 Jahren und am spätesten Patient Mb mit 20,2 Jahren das Gerät bekommen. Einzig Patient F benötigt zusätzlich eine nächtliche Beatmung, welche er gemeinsam mit dem Cough-Assist erhalten hat.

3.1.7 Orthopädische Operationen

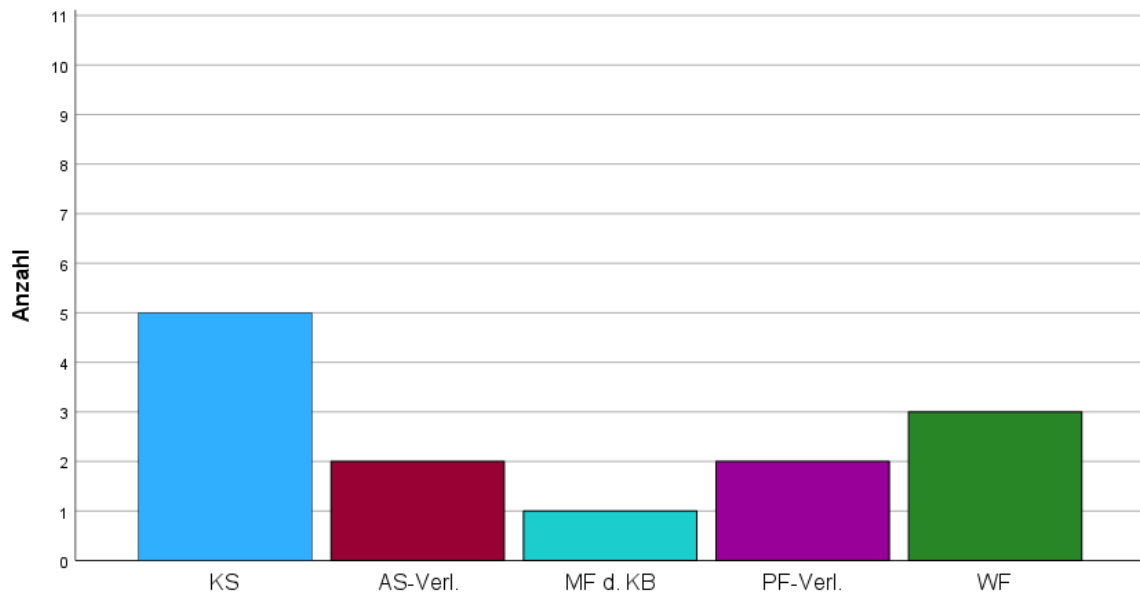


Abbildung 12 Anzahl der durchgeführten orthopädischen Operationen in der Patientenkohorte; KS = Korrekturspondylodese, AS-Verl. = Achillessehnenverlängerung, MF d. KB = Myofasziotomie der Kniebeuger, PF-Verl. = Plantarfaszienverlängerung, WF = Weichteilige Fußkorrektur

Es wurden 6 der 16 Patienten orthopädisch-chirurgisch versorgt. Wie in Abbildung 12 erkennbar wurden dabei insgesamt fünf verschiedene orthopädische Operationen durchgeführt. Bei 5 der 16 Patienten erfolgte eine Korrekturspondylodese der Wirbelsäule. Dies geschah im Mittel mit 13,3 Jahren. Die dazugehörige Standardabweichung beträgt 2 Jahre. Am frühesten erfolgte die Operation bei Patient F mit 11,3 Jahren und am spätesten bei Patient Mb mit 16,1 Jahren.

Die Operationen „weichteilige Fußkorrektur, Achillessehnenverlängerung und Plantarfaszienverlängerung“ wurden für die folgende statistische Berechnung in einer Gruppe zusammengefasst. Im Mittel wurden diese Operationen mit 12,6 Jahren durchgeführt. Dabei beträgt die Standardabweichung 1,6 Jahre. Bei Patient H wurde gleichzeitig eine Myofasziotomie der Kniebeuger durchgeführt.

3.1.8 Pharmakologische Therapie

3.1.8.1 Präparate

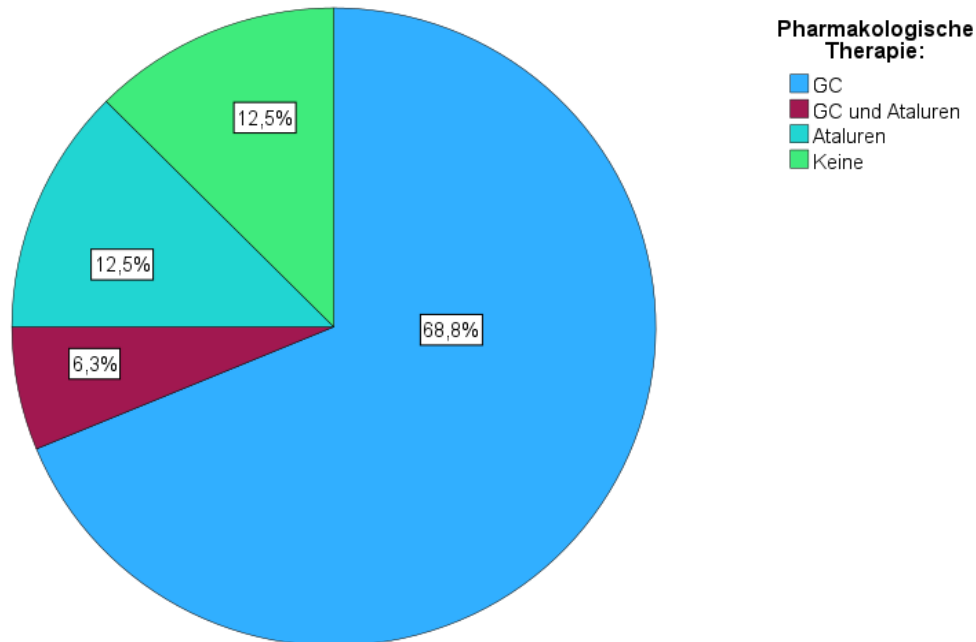


Abbildung 13 Relativer Anteil der pharmakologischen Therapie in der Patientenkohorte; GC = Glukokortikoide: Prednisolon, Deflazacort und Vamorolone

In Abbildung 13 ist ersichtlich, dass über zwei Drittel der Patienten mindestens einmal ein Glukokortikoid verschrieben bekommen haben. Im Durchschnitt wurde mit 5,3 Jahren diese Therapie gestartet. Die zugehörige Standardabweichung beträgt 1,6 Jahre. Am frühesten erfolgte der Start bei Patient F mit 3,3 Jahren und am spätesten bei Patient K mit 9 Jahren. Am häufigsten, sprich bei 8 von 16 Patienten, wurde Prednisolon als Startpräparat gewählt. Ein Wechsel auf Deflazacort wurde bei einem Großteil der Patienten durchgeführt. Ein direkter bzw. nochmaliger Wechsel auf Vamorolone erfolgte bei Patienten Ab, C und J. Einzig bei Patient B wurde Prednisolon beibehalten. Patient F setzte die Glukokortikoidtherapie wieder komplett ab. Eine Atalurentherapie wird bei den Patienten Da, Db und K durchgeführt. Letzterer nimmt zusätzlich ein Glukokortikoid ein.

3.1.8.2 Wirkungen

Eine statistische Auswertung hinsichtlich der Wirkung der pharmakologischen Therapie war aufgrund des Fehlens einer geeigneten Vergleichsgruppe ohne Glukokortikoideinnahme und der kleinen Stichprobengröße unter Atalureneinnahme nicht möglich.

3.1.8.3 Nebenwirkungen

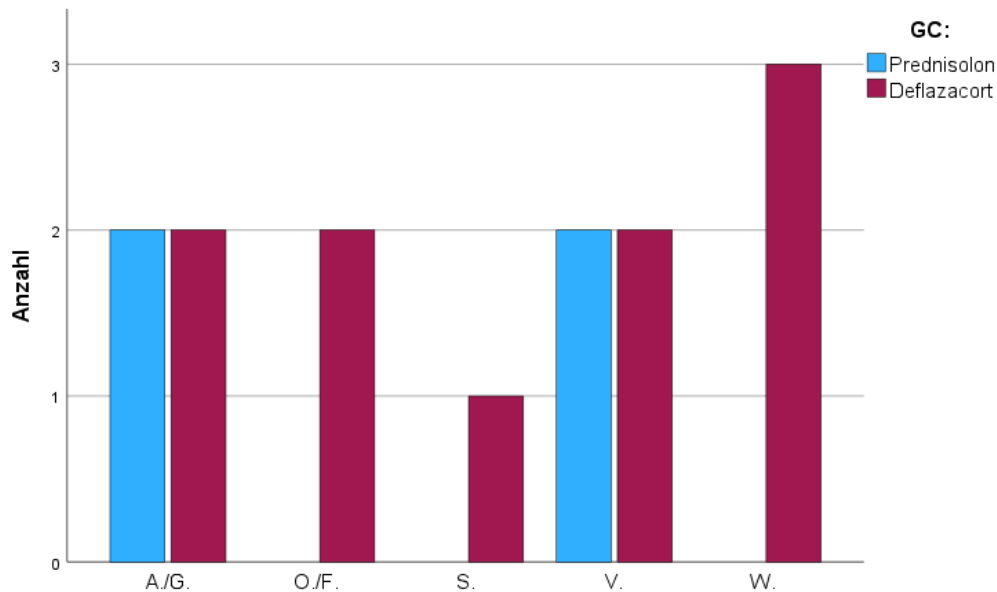


Abbildung 14 Aufgetretene Nebenwirkungen bei Einnahme von GC; A./G. = Adipositas/Gewichtszunahme, O./F. = Osteoporose/erhöhte Frakturneigung, S. = Schlafstörungen, V. = Verhaltensveränderungen, W = Wachstumsretardierungen

Bei der Einnahme von Glukokortikoiden sind bei fast allen Patienten – mit Ausnahme von den Patienten F und J – Nebenwirkungen aufgetreten. Wie in Abbildung 14 erkennbar waren dies bei der Einnahme von Deflazacort insgesamt fünf verschiedene Nebenwirkungen. Dabei trat am häufigsten eine Wachstumsretardierung auf. Das Auftreten dieser Nebenwirkung blieb bei Prednisolon aus. Einzig Adipositas/Gewichtszunahme und Verhaltensveränderungen traten bei Einnahme von Prednisolon auf. Gleichhäufig traten diese Nebenwirkungen bei Deflazacort ein.

Bei der Einnahme von Vamorolone und Ataluren sind keine Nebenwirkungen aufgetreten. Es ist anzumerken, dass die Einnahmedauer bei der Darstellung der Nebenwirkungen nicht berücksichtigt wurde.

3.1.9 SPF

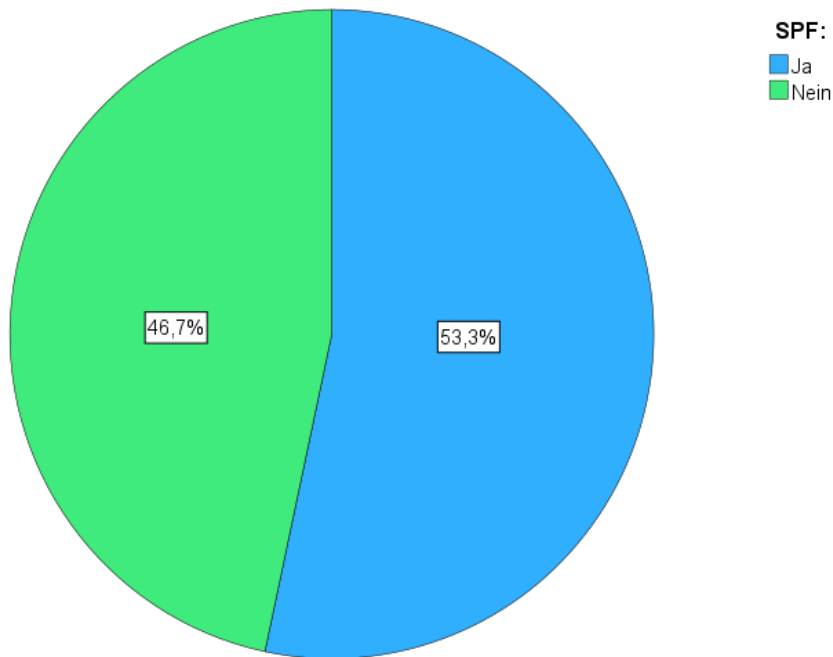


Abbildung 15 Relativer Anteil der SPF-besitzenden Patienten in der Kohorte

In Abbildung 15 ist ersichtlich, dass mehr als die Hälfte, nämlich 8 von 15 Patienten einen SPF besitzen. Da Patient G noch zu jung für die Feststellung eines SPF ist, wurde er für die graphische Darstellung vernachlässigt.

3.1.10 Transition

Es erfolgte bei keinem Patienten im geeigneten Alter eine Transitionsvisite, jedoch ist bei Patient Da, Db und F eine geplant.

4 Diskussion

4.1 Phänotypvariabilität

Vergleicht man die klinischen Eckdaten der Patienten untereinander, erkennt man eine unterschiedlich starke Ausprägung des Phänotyps je nach Organsystem. Die Variabilität im muskulären Phänotyp zeigt sich in den physiotherapeutischen Testungen. So liegt bei Gleichaltrigen teilweise ein Unterschied von mehreren hundert Metern im 6-MWT oder auch doppelt oder dreifach so vielen Punkten im NSAA vor.

Auch in Bezug auf Verlust der Gehfähigkeit war eine zeitliche Variabilität beobachtbar. Die Einzelergebnisse lassen sich aber im bereits von Zierz (1) beschriebenen Wertebereich von 8 bis 15 Jahren (1) einordnen. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der CK bei erstmaliger Messung und dem muskulären Phänotyp ließ sich nicht erkennen.

Eine große Variabilität zeigte sich auch im kardiologischen Phänotyp. Dies wird insbesondere durch die sehr große Spannweite von 10,7 Jahren für das Einsetzen einer kardiologischen Beteiligung veranschaulicht. Somit gibt es in der Kohorte sowohl einen Patienten, der im Volksschulalter bereits an einer Herzinsuffizienz erkrankt ist, als auch mehrere jugendliche Patienten, deren Herzfunktion nicht eingeschränkt ist.

Eine so frühe kardiale Beteiligung wurde bereits 2014 in einer klinischen Studie von Spurney et. al. (53) beschrieben. Dabei hatten 18 % der 40 Patientinnen und Patienten mit DMD im Alter von 6 bis 9 Jahren eine Kardiomyopathie. Der beschriebene Mittelwert für den Beginn einer kardialen Beteiligung lag bei 16,7 Jahren (53).

Vergleicht man dazu die Patientenkohorte der Kinderklinik Graz, trat somit im Durchschnitt um 2,67 Jahre früher eine kardiale Beteiligung auf.

Eine Interpretation des respiratorischen Phänotyps ist aufgrund fehlender klinischer Einteilung (52) und der eingeschränkten Verwertbarkeit der FVC- und FEV1-Werte schwierig. Jedoch kann man sehen, dass die gemessenen Werte der älteren Patienten teilweise besser ausfallen können als die der jüngeren Patienten. Außerdem ist auffällig, dass nur Patient F – und das ab einem sehr frühen Alter – eine nächtliche Beatmung benötigt.

Die Variabilität des kognitiven Phänotyps zeigte sich im Bildungsniveau der Patienten. So besitzen zwar ein Großteil der Patienten einen SPF, jedoch gibt es auch Patienten, die die Reifeprüfung bestanden haben.

4.2 Pharmakologische Therapie

4.2.1 Glukokortikoide

4.2.1.1 Wirkungen

Die Wirksamkeit von Glukortikoiden bei DMD wird in der Literatur insbesondere durch eine Verbesserung und längeren Erhalt der Muskelkraft, der Gehfähigkeit und der respiratorischen Funktionen beschrieben. Außerdem wird ein Benefit für den Erhalt kardialer Funktionen dargelegt (38). Patient E ist der einzige Patient, der kein Glukokortikoid (und auch kein Ataluren) im Laufe der Erkrankung eingenommen hat. Patient F setzte nach ca. dreijähriger Einnahme das Glukokortikoid wieder ab. Dies könnte einen Einflussfaktor bei der Notwendigkeit einer Dreifachkombination als antikongestive Therapie bei Patient E und dem schlechten respiratorischen Status und Notwendigkeit der frühen nächtlichen Beatmung bei Patient F dargestellt haben. Ein großer zeitlicher Unterschied hinsichtlich des Verlustes der Gehfähigkeit sowie Notwendigkeit orthopädischer Operationen ließ sich nicht erkennen.

4.2.1.2 Nebenwirkungen

Auffällig ist, dass deutlich mehr Nebenwirkungen unter Deflazacorteinnahme aufgetreten sind als unter Prednisoloneinnahme.

Weiters ist positiv anzumerken, dass unter der Einnahme von Vamorolone ein Wachstumsschub bei Patient Ab eingetreten ist, wodurch die Wachstumsretardierung ein Stückweit kompensiert werden konnte.

4.2.2 Ataluren

Die klinische Wirksamkeit von Ataluren bei DMD-Patienten mit Stoppmutation in Kombination mit dem *Standard of Care* (v.a. Glukokortikoiden) wurde 2021 von McDonald et. al. (54) untersucht. Dabei wurde eine Verlangsamung des Abfalles der FVC auf unter 60 Prozent um circa 3 Jahre und eine Verzögerung des Verlustes der Gehfähigkeit um 2,2 Jahre nachgewiesen (54).

Ein ähnlicher klinischer Benefit ließ sich auch beim Brüderpaar Da und Db unter alleiniger Atalureneinnahme im Vergleich zu den Glukokortikoid-versorgten Patienten beobachten. Beide haben mit 12,3 bzw. 12,5 Jahren ihre Gehfähigkeit verloren, wodurch sie 2 bzw. 2,2

Jahre über dem Kohortendurchschnitt von 10,3 Jahren liegen. Zusätzlich waren sie bei den letztmaligen Untersuchungen für ihr Alter von knapp 18 Jahren in einem sehr guten körperlichen Zustand. Sowohl Arm-, Herz- und Lungenfunktionen waren sehr zufriedenstellend. Eine leichtgradige Skoliose lag nur bei Patient Db vor. Weiters waren beide im Alltag sehr selbständig und konnten beispielsweise ihre Schuhe allein anziehen oder einen Transfer durchführen. Im Vergleich dazu blieb bei Patient K – aufgrund mangelnder Compliance – eine positive Wirkung von Ataluren aus.

Es ist aber anzumerken, dass die klinische Symptomatik des Brüderpaares Da und Db anfänglich einer BMD zugeordnet wurde. Somit könnte bei ihnen der Krankheitsverlauf an sich milder verlaufen und einen Einflussfaktor für den guten körperlichen Status darstellen.

4.2.3 Herzmedikation

Kisel et. al. (55) haben 2023 in einer klinische Studie eine Verlangsamung der Abnahme der LVEF bei kontinuierlicher Einnahme von ACE-Hemmern und β -Blockern im Vergleich zu einer kurzfristigen Einnahme dieser Medikamente bei DMD dargelegt (55).

Shah und Yokota (46) haben eine Verbesserung der Herzfunktion (u. a. LVEF) bei zusätzlicher Anwendung von Eplerenon (=MRA) zu ACE-Hemmern, ARB oder β -Blockern in ihrem Paper erwähnt (46).

Bei der untersuchten Patientenkohorte der Kinderklinik Graz konnte auch ein positiver Effekt der antikongestiven Therapie festgestellt werden. Es kam zu einer Verbesserung der LVEF – mit Ausnahme von Patient E. Dadurch lagen die gemessenen Werte nun wieder im normalen oder nur knapp pathologischen Bereich.

Die Wirksamkeit der Dreierkombinationen aus ACE-Hemmern, Betablockern und MRA bei Patient E kann noch nicht beurteilt werden, da sie erst vor kurzem eingeleitet wurde.

4.3 Genotyp-Phänotypkorrelation

4.3.1 Leserastermuster

Der klinische Phänotyp ist nicht bei allen Patienten durch die Variante ihres *DMD*-Gens erklärbar. Bei den Patienten H, Ma und Mb liegt beispielsweise ein In-Frame Leseraster vor. Trotzdem besitzen alle drei Patienten einen DMD-Phänotyp.

Somit bilden die drei Patienten eine Ausnahme, da hier – aufgrund des erhaltenen Leserasters – eher eine BMD erwartbar wäre (10).

Da für die Interaktion von Dystrophin mit der EZM die Exons 64 – 70 unbedingt notwendig sind (10), ist bei Patient H keine Funktionsfähigkeit des Dystrophins gegeben. Somit lässt sich hier der DMD-Phänotyp biologisch erklären. Beim Brüderpaar Ma und Mb lässt sich keine exakte Erklärung finden.

Vergleicht man den klinischen Verlauf vom Brüderpaar Ma und Mb mit den restlichen Patienten zeigt sich eine leichte Abweichung. Ihre Gehfähigkeit verloren beide knapp über dem Durchschnitt der Patientenkohorte. Weiters trat eine kardiale Beteiligung erst mit 16,7 bzw. 16,8 Jahren ein, wodurch sie diesbezüglich im oberen Bereich der Patientenkohorte liegen.

Außerdem wurde eine Korrekturspondylodese erst mit 14,2 bzw. 16,1 Jahren durchgeführt. Damit lagen sie auch hier über dem Durchschnitt der Patientenkohorte liegen, welcher 13,3 Jahre beträgt. Zusätzlich wurde eine Therapie mit einem Cough-Assist auch erst mit 16,7 bzw. 20,2 Jahren gestartet, wodurch sie auch hier im oberen Bereich der Patientenkohorte liegen. Ob die Ursache für die spätere chirurgische Versorgung der Skoliose bzw. das Verwenden eines Cough-Assists ein leicht milderer Phänotyp oder persönliche Präferenz ist, lässt sich nicht sagen.

Da keine physiotherapeutischen Testungen bei den drei Patienten vorliegen lässt sich hier kein Vergleich durchführen.

4.3.2 Missense-Mutationen

Die Patienten E und L tragen jeweils Missense-Mutationen.

Die Pathogenität ist hier häufig schwierig abzuschätzen und von der Lokalisation der Mutation im *DMD*-Gen abhängig. Ein BMD-Phänotyp tritt häufiger bei Lokalisation in der Nähe der N-terminalen Domäne auf. Ein DMD-Phänotyp tritt häufiger bei Lokalisation in der Nähe der C-terminalen Domäne auf (56).

Diese Variabilität des Phänotyps bei Missense-Mutationen könnte die Erklärung für den klinischen Status von Patient L sein. Mit 19,8 Jahren ist er immer noch gehfähig, besitzt keinerlei kardiologische oder respiratorische Einschränkungen und auch keine Skoliose. Somit ist Patient L einem BMD-Phänotyp zuzuordnen.

Die Variante der Missense-Mutation von Patient E wurde bereits von Vulin et. al. (56) erwähnt und mit einem DMD-Phänotyp beschrieben (56). Dies entspricht auch dem klinischen Status des Patienten.

4.3.3 Kognitive Auswirkungen

Eine exakte Korrelation der Lokalisation der Mutationen mit dem Vorhandensein eines SPF ließ sich nicht erkennen. Es gibt sowohl Patienten mit proximalen Mutationen – und dadurch nur Auswirkungen auf Dp427 – die einen SPF besitzen, als auch welche die keinen SPF besitzen. Auch mit dem Vorhandensein von Dp140 ließ sich kein Zusammenhang erkennen. Es ist aber erkennbar, dass bei Fehlen aller Isoformen – also auch Dp71 und 40 – immer ein SPF vorhanden ist.

4.4 Aussichten

4.4.1 Neugeborenen-Screening

Bis dato wird in Österreich kein Neugeborenen-Screening für DMD routinemäßig durchgeführt.

Grund dafür ist unter anderem, dass keine ursächliche Behandlung der Erkrankung vorhanden ist. Trotzdem rückt ein Neugeborenen-Screening immer weiter in den Fokus, da neuere Behandlungsmethoden effektiver sind, wenn noch genug Muskelmasse vorhanden ist. Eine Bestimmung der CK mittels Trockenblutuntersuchung wäre möglich (2,29). Bei erhöhten Werten wäre dann eine genetische Diagnostik indiziert (2).

Die erhöhten CK-Werte waren auch in sehr frühem Alter beispielsweise beim Brüderpaar Da und Db erkennbar. Trotzdem ergab sich bei Beiden ein sehr großer diagnostischer Delay von über 6 Jahren bis zur endgültigen Diagnose. Somit hätten beide von einem Neugeborenen-Screening profitiert.

Auf der anderen Seite wäre bei Patient K ein Neugeborenen-Screening theoretisch sinnvoll gewesen, da eine Atalurentherapie dadurch früher gestartet hätte werden können.

4.4.2 Medikamente

4.4.2.1 Europäische Zulassung von Ataluren

Im März 2025 wurde die bedingte Zulassung von Ataluren nicht mehr von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) verlängert. Grund dafür sei eine mangelhafte Datenlage bezüglich Wirksamkeit der Substanz (57).

Ein weiteres Verschreiben des Medikamentes wird an Kinderklinik Graz mittels *Named Patient Use* angestrebt (persönliche Kommunikation mit Neuropädiatrie Graz).

4.4.2.2 Delandistrogene moxeparvovec

Aktuell befindet sich Delandistrogene moxeparvovec in unterschiedlichen Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit (58).

Mittels dieser Substanz wird ein intaktes Teilstück des *DMD*-Gens in einen rekombinanten Adeno-assoziierten Virus (AAV) gepackt und in den Körper infundiert, um die Produktion eines funktionstüchtigen Dystrophins zu ermöglichen. Aufgrund der immensen Größe des *DMD*-Gens kann aber nur DNA einer verkleinerten Form des Proteins (Mini-/Microdystrophin) in den AAV platziert werden, wodurch man klinisch eine DMD in eine BMD zu überführen versucht (31).

Einer dieser Studien konnte keine statistische Signifikanz bezüglich des primären Endpunktes (Änderung des NSAA innerhalb von 52 Wochen im Vergleich zu Placebo), jedoch bezüglich der sekundären Endpunkte (10 Minuten Gehstest, Zeit um vier Treppen hinaufzusteigen) feststellen. Somit wird ein positiver Einfluss auf den Langzeitverlauf der Erkrankung vermutet. Die Substanz wurde bereits von der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (engl. *food and drug administration* „FDA“) für Patientinnen und Patienten mit genetisch verifizierter DMD (Ausnahme: Deletion Exon 8 und/oder 9) ab dem 4. Lebensjahr zugelassen (59). In Europa wurden alle weiteren Untersuchungen aufgrund zweier Todesfälle während der Studien vorzeitig gestoppt (58).

4.4.2.3 Givinostat

Im Juli 2025 wurde Givinostat für Patientinnen und Patienten ab dem 6. Lebensjahr unabhängig der Mutation und Gehfähigkeit mit der Kombination von Glukokortikoiden zugelassen. Die Substanz wirkt als ein Histon-Deacetylasen Inhibitor. Bei einer DMD kommt es zu einer Überexpression von Histon-Deacetylasen und folgend zu einem negativen Einfluss auf die Genexpression, welche für die Muskelregeneration notwendig ist. Durch Blockade ebendieser Enzyme kann die Muskelregeneration besser von statten gehen, wodurch die Erkrankung abgebremst wird. Klinisch zeigte sich dies in Studien durch eine langsamere Abnahme der Zeit, um vier Treppen hinaufzusteigen, bei Einnahme von Givinostat und Glukokortikoiden im Vergleich zur Einnahme eines Placebos und Glukokortikoiden (60).

4.4.3 Transitionspfade

Aufgrund der gesteigerten Lebenserwartung von Patientinnen und Patienten mit DMD ist eine Transition aus der Behandlung der Kinder- und Jugendheilkunde in die der Erwachsenenmedizin notwendig (61).

An der Kinderklinik Graz wird die Transitionsvisite zwar zunehmend etabliert, dennoch wäre eine Orientierung an bereits publizierten Empfehlungen bezüglich des Transitionsprozesses empfehlenswert. In Tabelle 8 sind dafür wichtige Aspekte von Birnkrant et. al. (50), Castro et. al. (61) und Trout et. al. (62) zusammengefasst.

Praktisch gesehen wäre eine Weiterbetreuung am Klinikum Graz durch die jeweiligen Erwachsenenabteilungen der Neurologie, Kardiologie und Orthopädie möglich.

Da aber – aufgrund der Schwerpunktsetzung – die pulmonologische Weiterbetreuung nicht am Klinikum Graz erfolgen kann, muss auf das LKH Enzenbach ausgewichen werden (persönliche Kommunikation mit Neuropädiatrie Graz).

Vorbereitung der Transition
1. Bestimmung eines Hauptverantwortlichen aus Pädiatrie und Erwachsenenmedizin für den Transitionsprozess
2. Beginn der Planung ab dem 15. Lebensjahr
3. Erstellung eines interdisziplinären Transitionsplanes
3a. Patientinnen und Patienten über neue Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner informieren
3b. Patientinnen und Patienten selbst gut über alle Aspekte der Erkrankungen aufklären
Durchführung der Transition
5. Erstellung eines ausführlichen Abschlussbriefes mit allen wichtigen Details der weiterführenden Betreuung
6. Durchführung von gemeinsamen Transitionsvisiten mit den entsprechenden Kolleginnen und Kollegen von Pädiatrie und Erwachsenenmedizin
7. Als Ansprechpartnerin oder Ansprechpartner aus der Pädiatrie weiterhin zur Verfügung stehen, bis die Transition vollständig durchgeführt wurde (max. bis zum 25. Lebensjahr)

Tabelle 8 Wichtige Aspekte der Transition in Anlehnung an (50,61,62)

4.5 Limitationen

Eine große Limitation dieser retrospektiven Studie stellt die sehr kleine Patientenzahl dar. Somit lässt sich durch die Charakterisierung nur schwer auf die allgemeine DMD-Population schließen und einzelnen statistischen Auswertungen waren anfälliger für

Verzerrungen durch einzelne Ausreiser. Weiters ergab sich auch durch den retrospektiven Charakter der Studie eine Limitation, da bestimmte Daten (v.a. physiotherapeutische Testungen) teilweise nur lückenhaft vorhanden waren. Dadurch ließ sich nicht für jede Fragestellung eine qualitativ gleichgute Charakterisierung der Patienten erzielen.

4.6 Anregungen

Um die vorher beschriebenen Lücken der Daten auszugleichen ist eine weiterführende Datensammlung sinnvoll. Einerseits können dadurch andere Aspekte der DMD besser und genauer charakterisiert werden (IQ-Testungen, Polysomnographiebefunde, Funktionen der oberen Extremitäten etc.). Andererseits können lokal neue Therapiemöglichkeiten mit der nun beschriebenen historischen Patientenkohorte verglichen und Daten für in Zukunft entstehende Patientenregister akquiriert werden.

Als Beispiel wäre hier das Patientenregister *FairDMD* zu nennen (persönliche Kommunikation mit Neuropädiatrie Graz).

Literaturverzeichnis

1. Zierz S. Muskelerkrankungen. 4., vollst. überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2014.
2. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 18. Februar 2021;7(1):13.
3. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 5. Juni 2020;15:141.
4. Sun C, Shen L, Zhang Z, Xie X. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update. *Genes (Basel)*. 23. Juli 2020;11(8):837.
5. De Stefano ME, Ferretti V, Mozzetta C. Synaptic alterations as a neurodevelopmental trait of Duchenne muscular dystrophy. *Neurobiology of Disease*. 15. Juni 2022;168:105718.
6. Doorenweerd N. Combining genetics, neuropsychology and neuroimaging to improve understanding of brain involvement in Duchenne muscular dystrophy - a narrative review. *Neuromuscular Disorders*. 1. Juni 2020;30(6):437–42.
7. Min YL, Bassel-Duby R, Olson EN. CRISPR Correction of Duchenne Muscular Dystrophy. *Annu Rev Med*. 27. Januar 2019;70:239–55.
8. P M Daniel E; Campbell, Kevin. English: Depiction of dystrophin connecting intracellular actin to extracellular matrix. [Internet]. 2003 [zitiert 22. Mai 2024]. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dystrophin_diagram.jpg
9. About Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. [zitiert 9. Januar 2024]. Verfügbar unter: <https://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Duchenne-Muscular-Dystrophy>
10. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet*. März 2016;53(3):145–51.

11. Mareedu S, Million ED, Duan D, Babu GJ. Abnormal Calcium Handling in Duchenne Muscular Dystrophy: Mechanisms and Potential Therapies. *Front Physiol.* 9. April 2021;12:647010.
12. Lawler JM. Exacerbation of pathology by oxidative stress in respiratory and locomotor muscles with Duchenne muscular dystrophy. *J Physiol.* 1. Mai 2011;589(Pt 9):2161–70.
13. Sander M, Chavoshan B, Harris SA, Iannaccone ST, Stull JT, Thomas GD, u. a. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 5. Dezember 2000;97(25):13818–23.
14. Millay DP, Sargent MA, Osinska H, Baines CP, Barton ER, Vuagniaux G, u. a. Genetic and pharmacologic inhibition of mitochondrial-dependent necrosis attenuates muscular dystrophy. *Nat Med.* April 2008;14(4):442–7.
15. Zabłocka B, Górecki DC, Zabłocki K. Disrupted Calcium Homeostasis in Duchenne Muscular Dystrophy: A Common Mechanism behind Diverse Consequences. *Int J Mol Sci.* 13. Oktober 2021;22(20):11040.
16. Meyers TA, Townsend D. Cardiac Pathophysiology and the Future of Cardiac Therapies in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int J Mol Sci.* 22. August 2019;20(17):4098.
17. van Westering TLE, Betts CA, Wood MJA. Current Understanding of Molecular Pathology and Treatment of Cardiomyopathy in Duchenne Muscular Dystrophy. *Molecules.* 15. Mai 2015;20(5):8823–55.
18. Naidoo M, Anthony K. Dystrophin Dp71 and the Neuropathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Neurobiol.* 2020;57(3):1748–67.
19. Rae MG, O'Malley D. Cognitive dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: a possible role for neuromodulatory immune molecules. *J Neurophysiol.* 1. September 2016;116(3):1304–15.

20. Progressive Muskeldystrophien - AMBOSS [Internet]. [zitiert 22. Mai 2024].
Verfügbar unter: https://media-de.amboss.com/media/thumbs/big_5081d914f2834.jpg
21. Tang L, Shao S, Wang C. Electrocardiographic features of children with Duchenne muscular dystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 20. August 2022;17:320.
22. Shirokova N, Niggli E. Cardiac Phenotype of Duchenne Muscular Dystrophy: Insights from Cellular Studies. *J Mol Cell Cardiol.* Mai 2013;58:217–24.
23. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, u. a. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* April 2018;17(4):347–61.
24. Müller-Felber W, Wilichowski E. Aktuelle therapeutische Möglichkeiten bei Muskeldystrophien. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1. April 2019;167(4):292–8.
25. Barnard AM, Lott DJ, Batra A, Triplett WT, Willcocks RJ, Forbes SC, u. a. Characterizing Expiratory Respiratory Muscle Degeneration in Duchenne Muscular Dystrophy Using MRI. *Chest.* März 2022;161(3):753–63.
26. Mhandire DZ, Burns DP, Roger AL, O'Halloran KD, ElMallah MK. Breathing in Duchenne muscular dystrophy: Translation to therapy. *J Physiol.* August 2022;600(15):3465–82.
27. Sobierajska-Rek A, Wasilewska E, Śledzińska K, Jabłońska-Brudło J, Małgorzewicz S, Wasilewski A, u. a. The Association between the Respiratory System and Upper Limb Strength in Males with Duchenne Muscular Dystrophy: A New Field for Intervention? *Int J Environ Res Public Health.* 25. November 2022;19(23):15675.
28. Tangsrud SE, Petersen IL, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH. Lung function in children with Duchenne's muscular dystrophy. *Respiratory Medicine.* November 2001;95(11):898–903.

29. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, u. a. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* März 2018;17(3):251–67.
30. Archer JE, Gardner AC, Roper HP, Chikermane AA, Tatman AJ. Duchenne muscular dystrophy: the management of scoliosis. *J Spine Surg.* September 2016;2(3):185–94.
31. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules.* 7. Oktober 2015;20(10):18168–84.
32. Progressive Muskeldystrophien - AMBOSS [Internet]. [zitiert 30. Juli 2025].
Verfügbar unter:
https://next.amboss.com/de/article/8R0OKf?q=progressive+muskeldystrophien&m=h60ckS&full_screen=true
33. Progressive Muskeldystrophien - AMBOSS [Internet]. [zitiert 30. Juli 2025].
Verfügbar unter:
https://next.amboss.com/de/article/8R0OKf?q=progressive+muskeldystrophien&m=F-0g_i&full_screen=true
34. Progressive Muskeldystrophien - AMBOSS [Internet]. [zitiert 30. Juli 2025].
Verfügbar unter:
https://next.amboss.com/de/article/8R0OKf?q=progressive+muskeldystrophien&m=4o03XS&full_screen=true
35. Sane H, Nivins S, Paranjape A, Gokulchandran N, Badhe S, Varghese R, u. a. Severity of muscle impairment and its progression assessed using musculoskeletal magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in 78 boys with Duchenne muscular dystrophy: a retrospective study. *Pol J Radiol.* 19. Februar 2024;89:e88–105.
36. Elhalag RH, Motawea KR, Talat NE, Rouzan SS, Shah J. Efficacy of vamorolone in treatment of Duchene muscle dystrophy. A meta-analysis. *Front Neurol.* 1. Februar 2023;14:1107474.

37. verena. Aktuelles zu Zulassungen von DMD Therapien [Internet]. Österreichische Muskelforschung. 2024 [zitiert 11. März 2025]. Verfügbar unter: <https://www.muskelforschung.at/aktuelles-zu-zulassungen-von-dmd-therapien/>
38. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 5. Mai 2016;2016(5):CD003725.
39. Bez Batti Angulski A, Hosny N, Cohen H, Martin AA, Hahn D, Bauer J, u. a. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. *Front Physiol*. 26. Juni 2023;14:1183101.
40. RxList [Internet]. [zitiert 15. Mai 2024]. Ataluren: Side Effects, Uses, Dosage, Interactions, Warnings. Verfügbar unter: <https://www.rxlist.com/ataluren/generic-drug.htm>
41. Hibma JE, Jayachandran P, Neelakantan S, Harnisch LO. Disease progression modeling of the North Star Ambulatory Assessment for Duchenne Muscular Dystrophy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 14. Februar 2023;12(3):375–86.
42. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence J, Eagle M, Gappmaier E, u. a. THE 6-MINUTE WALK TEST AND OTHER CLINICAL ENDPOINTS IN DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: RELIABILITY, CONCURRENT VALIDITY, AND MINIMAL CLINICALLY IMPORTANT DIFFERENCES FROM A MULTICENTER STUDY. *Muscle Nerve*. September 2013;48(3):357–68.
43. Lott DJ, Taivassalo T, Cooke KD, Park H, Moslemi Z, Batra A, u. a. Safety, Feasibility, and Efficacy of Strengthening Exercise in Duchenne Muscular Dystrophy. *Muscle Nerve*. März 2021;63(3):320–6.
44. Ali MS, Saleh MS. Trunk-oriented Exercises Versus Whole-body Vibration on Abdominal Thickness and Balance in Children with Duchene Muscular Dystrophy. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2024;24(1):47–54.

45. Suslov VM, Lieberman LN, Carlier PG, Ponomarenko GN, Ivanov DO, Rudenko DI, u. a. Efficacy and safety of hydrokinesitherapy in patients with dystrophinopathy. *Front Neurol.* 26. Juli 2023;14:1230770.
46. Shah MNA, Yokota T. Cardiac therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Ther Adv Neurol Disord.* 3. Juli 2023;16:17562864231182934.
47. Owens AT, Jessup M. Cardioprotection in Duchenne muscular dystrophy. *European Heart Journal.* 21. Mai 2021;42(20):1985–7.
48. LoMauro A, D'Angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag.* 28. September 2015;11:1475–88.
49. Wagner KR, Lechtzin N, Judge DP. Current treatment of adult Duchenne muscular dystrophy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease.* 1. Februar 2007;1772(2):229–37.
50. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, u. a. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol.* Mai 2018;17(5):445–55.
51. Hadders-Algra M. Early human motor development: From variation to the ability to vary and adapt. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 1. Juli 2018;90:411–27.
52. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, Aliverti A, Barjaktarevic I, u. a. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *European Respiratory Journal [Internet].* 13. Juli 2022 [zitiert 12. Juli 2025];60(1). Verfügbar unter: <https://publications.ersnet.org/content/erj/60/1/2101499>
53. Spurney C, Shimizu R, Hache LP, Kolski H, Gordish-Dressman H, Clemens PR. CINRG Duchenne Natural History Study demonstrates insufficient diagnosis and treatment of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* August 2014;50(2):250–6.

54. McDonald CM, Muntoni F, Penematsa V, Jiang J, Kristensen A, Bibbiani F, u. a. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. *J Comp Eff Res.* 11(3):139–55.
55. Kisel J, Ballard E, Suh ES, Hart N, Kapetanakis S, Srivastava S, u. a. Cardioprotective medication in Duchenne muscular dystrophy: a single-centre cohort study. *J Thorac Dis.* 28. Februar 2023;15(2):812–9.
56. Vulin A, Wein N, Strandjord DM, Johnson EK, Findlay AR, Maiti B, u. a. The ZZ Domain of Dystrophin in DMD: Making Sense of Missense Mutations. *Hum Mutat.* Februar 2014;35(2):257–64.
57. EMA recommends non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2024 [zitiert 2. August 2024]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translarna-0>
58. [Ad hoc announcement pursuant to Art. 53 LR] Roche provides safety update on Elevidys™ gene therapy for Duchenne muscular dystrophy in non-ambulatory patients [Internet]. [zitiert 12. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2025-06-15>
59. Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, Mercuri EM, Ciafaloni E, Komaki H, u. a. Safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec versus placebo in Duchenne muscular dystrophy (EMBARK): Pivotal Phase 3 primary results.
60. Duvyzat | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2025 [zitiert 12. Juli 2025]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/duvyzat>
61. Castro D, Sejersen T, Bello L, Buccella F, Cairns A, Río JC del, u. a. Transition of patients with Duchenne muscular dystrophy from paediatric to adult care: An international Delphi consensus study. *European Journal of Paediatric Neurology.* 1. Januar 2025;54:130–9.

62. Trout CJ, Case LE, Clemens PR, McArthur A, Noritz G, Ritzo M, u. a. A Transition Toolkit for Duchenne Muscular Dystrophy. Pediatrics. 1. Oktober 2018;142(Supplement_2):S110–7.

Zur Übersetzung und sprachlichen Optimierung des Abstracts ins Englische wurde folgendes Tool verwendet: DeepL Übersetzer, Version: 25.7.1, Betreiber: DeepL SE, 06.08.25, <https://www.deepl.com/de/translator>