

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Verlaufsuntersuchung degenerativer Myopathien mittels Mechanographie im
Vergleich zu konventionellen etablierten Funktionstestungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franziska Dreier
aus
Berlin

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber

Zweites Gutachten: Prof. Dr. Benedikt Schoser

Drittes Gutachten: Priv. Doz. Dr. Alexander Klein

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2024

Meiner Familie

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die vorliegende Dissertation wurde im Dr. von Haunerschen Kinderspital im Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen unter Betreuung von Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber und PD Dr. Astrid Blaschek angefertigt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber. Die Funktionstestungen und mechanographischen Testungen führten vier erfahrene Physiotherapeutinnen durch. Die computergestützten Datenerhebungen wurden eigenständig durchgeführt. Diese Daten umfassen 474 Untersuchungsbefunde. Die statistische Auswertung dieser Daten und die Erstellung der Abbildungen und Tabellen wurden nach initialer Schulung durch PD Dr. Katharina Vill und Dr. Moritz Tacke selbständig durchgeführt und interpretiert.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Ätiologie und Pathophysiologie	6
1.2	Klinik und Verlauf	7
1.3	Diagnostik	8
1.4	Therapie.....	8
1.5	Klinische Verlaufsuntersuchungen	9
1.5.1	Klassische Funktionstestungen	9
1.5.2	Mechanographie	10
1.6	Fragestellung	11
2	Patienten und Methoden	12
3	Ergebnisse	15
3.1	Korrelation zwischen Zeitfunktionstests und Mechanographie	15
3.2	Langzeitverlauf der Erkrankung am Beispiel von 6MWT und Zeitfunktionstests	18
3.2.1	6-Minuten Gehtest (6MWT)	18
3.2.2	10 m Rennen	22
3.2.3	Aufstehen vom Boden	26
3.2.4	Hinaufsteigen von vier Treppenstufen	29
3.2.5	Hinabsteigen von vier Treppenstufen	32
3.3	Langzeitverlauf der Erkrankung am Beispiel der Mechanographie	35
3.3.1	Aufstehen von einem Stuhl (Chair rising test, CRT)	35
3.3.2	Zweibeiniger Einzelsprung (Single two leg jump, S2LJ)	40
3.4	Verlust der Gehfähigkeit.....	45
4	Diskussion	48
5	Zusammenfassung	52
6	Abstract	53
7	Literaturverzeichnis	54
8	Anhang	58
8.1	Abkürzungsverzeichnis	58
8.2	Abbildungsverzeichnis	59
8.3	Danksagung.....	61
8.4	Eidesstaatliche Versicherung nach §2 Abs. Nr. 6 und 7 PromO	62
8.5	Publikationen	63

1 Einleitung

Die Muskeldystrophie Duchenne gehört zu den seltenen Erkrankungen, die in Deutschland etwa einen von 3500 Jungen betrifft [1]. Sie ist die häufigste neuromuskuläre Erkrankung im Kindesalter und wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Pathophysiologisch liegt eine Mutation im Dystrophin-Gen vor, die zu einem vollständigen Verlust des Proteins Dystrophin in der Muskelfasermembran führt [2]. Klinisch resultiert eine progressive Muskelschwäche, die sich im frühen Kindesalter in einer Schwäche der Becken- und Oberschenkelmuskulatur äußert und im Verlauf die Herz- und Atemmuskulatur betrifft [3-5]. Mittlerweile liegt das mediane Überlebensalter bei adäquater Therapie der pulmonalen und kardialen Insuffizienz bei 35 Jahren [6, 7].

1.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Anfang der achtziger Jahre wurde erstmals das für die Muskeldystrophie Duchenne verantwortliche Gen, das auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms an Stelle Xp21.2 lokalisiert ist, identifiziert [8, 9]. Das Dystrophin-Gen ist eines der größten menschlichen Gene mit etwa 2,3 Millionen Basenpaaren sowie 79 kodierenden Exons und stellt 0,1% des gesamten Genoms dar [10, 11]. Das Genprodukt ist das Protein Dystrophin, das aus 3685 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von 427 kDa besteht [12, 13]. Es setzt sich aus vier funktionellen Hauptdomänen zusammen: eine aminoterminaler Aktin-Bindungsstelle, eine zentrale Domäne mit 24 repetitiven Sequenzen, eine cysteinreiche Domäne und eine C-terminale Domäne [12].

Dystrophin spielt eine essenzielle Rolle als Bindungsprotein zwischen dem kontraktilem Apparat und der Zellmembran einer Muskelzelle. Es befindet sich auf der intrazellulären Oberfläche des Sarkolemms entlang der Muskelfasern und bildet in Verbindung mit einem Glykoprotein-Komplex den Dystrophin-assoziierten Proteinkomplex (DAPC) [14, 15]. Dieser Komplex stabilisiert bei Kontraktion die Plasmamembran durch Bindung an F-Aktin mit seiner aminoterminalen Domäne und an β -Dystroglykan mit der C-terminalen Domäne und schützt die Muskelfasern vor Kontraktionsschäden [16]. Bei Fehlen von Dystrophin kommt es zum Verlust des DAPC und dadurch zu einer verminderten mechanischen Stabilität der Muskelzellen sowie zu einem Leck des Sarkolemms [17]. Es resultiert eine Degeneration von Muskelzellen, im Verlauf werden die Muskelfasern durch Binde- und Fettgewebe ersetzt [18].

Mutationen im Dystrophin-Gen resultieren in einer Muskeldystrophie vom Typ Duchenne mit einem nicht-funktionsfähigen und verkürzten Dystrophin-Protein. Große out-of-frame Deletionen, bei denen mehr als ein Exon betroffen ist, finden sich in 65-70% der Mutationen, überwiegend in den Exons 45-53. Deutlich seltener treten Duplikationen, Punktmutationen oder kleine Deletionen auf, die eine Verschiebung des Leserasters verursachen [19]. Bei der Muskeldystrophie vom Typ Becker-Kiener zeigt sich eine Deletion ohne Verschiebung des Leserasters, sodass ein teilweise funktionstüchtiges Protein entsteht und die Betroffenen einen weniger schweren Verlauf zeigen [20, 21].

1.2 Klinik und Verlauf

Die Betroffenen zeigen zwischen dem dritten und fünften Lebensjahr eine progrediente, proximal betonte Muskelschwäche, beispielsweise mit Schwierigkeiten beim Treppensteigen oder häufigen Stürzen [3, 4]. Beim Aufstehen ist das Gowers-Zeichen als Hinweis auf eine proximale Schwäche zu erkennen [22]. Teilweise fallen die Patienten aber auch primär durch eine globale, sprachliche oder motorische Entwicklungsverzögerung auf [23-25]. Unspezifisch findet sich eine Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur [26], bei Belastung können Muskelkrämpfe oder Schmerzen in den Waden auftreten [27]. Im weiteren Verlauf betrifft die Muskelschwäche auch die Arm-, Schulter- und Rumpfmuskulatur sowie die distalen Extremitäten [3, 4]. Kontrakturen betreffen initial vor allem die Hüft- und Kniegelenke [27], des Weiteren bilden sich häufig Spitzfüße. Im Alter von 8-12 Jahren kommt es zum Verlust der Gehfähigkeit [4] und zu einer Zunahme der Kontrakturen [28]. Mit dem Beginn der Rollstuhlpflichtigkeit und dem pubertären Wachstumsschub bildet sich häufig eine Skoliose aus [29]. Erste kardiale Auffälligkeiten können ab dem 5. Lebensjahr in der Echokardiographie sichtbar werden, klinisch treten sie frühestens ab dem 10. Lebensjahr auf, über das 18. Lebensjahr hinaus sind nahezu alle Patienten von einer Kardiomyopathie betroffen [30]. Erste klinische Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz wie morgendliche Kopfschmerzen, Tagesmüdigkeit, Gewichtsverlust oder Schlafstörungen treten zwischen dem 12. und 14. Lebensjahr auf [31]. Die Vitalkapazität sinkt folgend um 4-8% pro Jahr ab, bei einer Vitalkapazität unter einem Liter liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 8% [32, 33]. Kognitive Einschränkungen liegen bei einem Teil der Patienten vor [34], 31% der Patienten

zeigen einen Intelligenzquotienten unter 75% [35]. Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung liegen bei etwa 12% vor, im Sinne einer Autismusspektrum-Störung bei 3% [36].

1.3 Diagnostik

Von Geburt an zeigt sich eine Erhöhung der Kreatinkinase [37]. Diese kann beispielsweise im Rahmen einer Routineuntersuchung oder einer akuten Erkrankung nachgewiesen werden. Meist zeigt sich begleitend eine Erhöhung der Transaminasen, Aldolase oder Laktatdehydrogenase [38]. Des Weiteren erfolgt eine Bestimmung der genannten Parameter bei klinischen Auffälligkeiten einer Muskelschwäche, meist im Kindergartenalter. Als nächster diagnostischer Schritt wird eine molekulargenetische Untersuchung zur Bestätigung der Diagnose durchgeführt, diese stellt die Methode der ersten Wahl dar. Initial wird dabei nach Duplikationen und Deletionen im Dystrophin-Gen untersucht, da 65-70 % der Patienten diese aufweisen [19, 39]. Bei negativem Ergebnis erfolgt im zweiten Schritt eine Untersuchung auf Punktmutationen oder eine Gen-Panel-Untersuchung [40, 41]. Bei fehlendem genetischem Nachweis und weiter bestehendem Verdacht ist in Einzelfällen eine Muskelbiopsie zu erwägen [42].

1.4 Therapie

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine kurative Behandlung der Muskeldystrophie Duchenne. Therapiestandard zur Verlängerung der Gehfähigkeit ist die Medikation mit den Kortikosteroiden Prednisolon oder Deflazacort [43]. Dabei zeigt die tägliche Gabe Vorteile bezüglich der motorischen und pulmonalen Funktion im Vergleich mit dem alternierenden 10 Tage on/off-Schema [44]. Bei Patienten mit Nonsense-Mutation ist die Therapie mit dem Wirkstoff Ataluren eine Option, die ebenfalls den Krankheitsprogress verlangsamt [45]. Die Nonsense-Mutation bewirkt ein vorzeitiges Stopcodon und folgend einen verfrühten Abbruch der Translation mit Entstehung eines verkürzten nicht-funktionellen Proteins. Ataluren führt zu einer Überbrückung des Stopcodons und damit zur Ausbildung eines funktionsfähigen Proteins [46]. Ein weiteres mutationsspezifisches Medikament ist das Antisense-Oligonukleotid Eteplirsen. Die Ausbildung eines funktionsfähigen Dystrophin-Proteins wird dabei durch Überspringen von Exon 51 beim Splicing der prä-mRNA wieder hergestellt [47]. In der präklinischen und klinischen Entwicklung befinden sich weitere, potenzielle

Gentherapien wie das Einschleusen von Mikro-Dystrophinen in adenoassoziierte Viren (AAV) [48] oder die Genom-Editierung mittels CRISPR/Cas9-System mit dem Ziel Dystrophin wiederherzustellen [49]. In einer Phase-2-Studie befinden sich Versuche mit kardialen Stammzellen, die Patienten im fortgeschrittenen Stadium intravenös verabreicht werden [50]. Standard in der symptomatischen Therapie sind regelmäßige Physiotherapie, eine adäquate Hilfsmittelversorgung, eine medikamentöse Therapie der Kardiomyopathie, orthopädische Eingriffe sowie eine assistierte Beatmung.

1.5 Klinische Verlaufsuntersuchungen

In regelmäßigen Abständen sollten Verlaufsuntersuchungen stattfinden. Diese dienen einerseits der Evaluation der orthopädischen, kardiologischen, respiratorischen und psychosozialen Situation. Andererseits erfolgt eine Beurteilung der motorischen Funktionen. Diese wiederum bilden, über mehrere Jahre aufgezeichnet, ein Abbild des Krankheitsverlaufes der Muskeldystrophie Duchenne. Zur Testung der motorischen Fähigkeiten werden klassische Funktionstestungen wie der 6-Minuten-Gehtest (6MWT), das Hinaufsteigen von vier Treppenstufen oder das Aufstehen aus der Rückenlage angewandt. Des Weiteren ist eine Beurteilung der motorischen Leistungsfähigkeit mithilfe der Mechanographieplatte möglich, auf der die Patienten einen Aufstehversuch und einen bipedalen Einzelsprung durchführen.

1.5.1 Klassische Funktionstestungen

Der bewährteste Test zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen ist der 6MWT. Einerseits wird er genutzt, um den Krankheitsverlauf zu evaluieren, andererseits die Wirkung und Effektivität neuer medikamentöser Therapien [51]. Er dient somit als primärer Outcome-Parameter bei neuromuskulären Erkrankungen [52]. Ursprünglich wurde er konzipiert, um die kardiale, pulmonale und muskuläre Leistungsfähigkeit prä- und postoperativ bei Patienten mit kardialen und pulmonalen Erkrankungen zu messen [53, 54]. Der Patient geht dabei zügig für sechs Minuten auf einer ebenen und harten Oberfläche, die erreichte Strecke wird gemessen. Meist wird keine maximale Leistung erreicht, da der Patient den 6MWT in seiner eigenen Intensität absolvieren und bei Bedarf auch kurze Pausen machen darf. Somit wird der funktionelle Belastungsgrad bei alltäglichen Aktivitäten abgebildet [55]. Es existieren altersabhängige Normwerte für gesunde

Kinder und Jugendliche sowie für Kinder mit einer Muskeldystrophie Duchenne [56, 57]. Unterschiede im 6MWT hängen von der Schrittlänge und vom Alter ab. Verbesserungen zeigen sich bis zu einem Alter von sieben bis acht Jahren, danach verschlechtern sich die Kinder mit einer Muskeldystrophie Duchenne, wohingegen die Werte bei gesunden Kindern stabil bleiben [56]. Neben dem 6MWT werden klassische Zeitfunktionstests genutzt, beispielsweise die Zeitmessung beim Rennen einer Strecke von 10 Metern, das Hinaufsteigen von vier Treppenstufen und das Aufstehen vom Boden aus der Rückenlage [52]. Auch diese Tests sind einfach anzuwenden, zuverlässig und reproduzierbar [58]. Eine Skala zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten bei gehfähigen Patienten mit einer Muskeldystrophie Duchenne ist das North Star Ambulatory Assessment (NSAA), das aus siebzehn verschiedenen Testungen besteht und unter anderem auch die klassischen Zeitfunktionstests beinhaltet [59]. In überarbeiteter Version ist das NSAA bereits bei Patienten ab drei Jahren durchführbar [60].

1.5.2 Mechanographie

Ein weiteres diagnostisches Messverfahren zur Evaluation der Leistungsfähigkeit ist die Mechanographie. Mittels einer Kraftmessplatte werden die Bodenreaktionskräfte bei alltäglichen Bewegungen wie das Aufstehen von einem Stuhl (Chair rising test, CRT) oder ein zweibeiniger Einzelsprung (Single two leg jump, S2LJ) gemessen. Im Anschluss können Leistung, Kraft, Sprunghöhe, Geschwindigkeit und Steifigkeit berechnet werden. Somit ist eine Aussage über die muskuloskeletale Funktionsfähigkeit möglich. Weitere Testverfahren sind beispielsweise das mehrfache ein- oder beidbeinige Hüpfen sowie verschiedene Balance- und Gleichgewichtstests. Etabliert wurde dieses Verfahren im Sportbereich [61], in der Orthopädie [62-64] und in der Geriatrie [65, 66], seltener wird es bisher bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen angewandt [67, 68]. Es ist ebenfalls ein einfach durchzuführendes, sicheres und reproduzierbares Testverfahren [69, 70]. Es existieren altersabhängige Normwerte für gesunde Kinder und Jugendliche [71, 72], ab dem Alter von 12 Jahren auch geschlechtsabhängige Normwerte [73]. Zudem wird der Esslinger Fitness Index (EFI) berechnet, dieser gibt die Leistung bezogen auf das Körpergewicht in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht in Prozent an [74]. Er erlaubt somit anhand der

erreichten Ergebnisse eine Zuordnung zu alters- und geschlechtsnormierten Referenzdaten.

Bisher gibt es wenige Studien, die eine mögliche Korrelation zwischen der Mechanographie und den klassischen Funktionstestungen untersuchten, insbesondere bei Patienten mit einer Muskeldystrophie Duchenne. Bei 58 gesunden Erwachsenen zwischen 19 und 88 Jahren konnte ein starker Zusammenhang zwischen der Mechanographie und etablierten Zeitfunktionstests wie „timed up and go“-Test und Laufgeschwindigkeit nachgewiesen werden [69]. Bei 41 Kindern mit einer hereditären motorischen und sensorischen Neuropathie konnte ebenfalls eine hohe Korrelation zwischen diesen beiden Testverfahren gezeigt werden, die höchste Korrelation war beim S2LJ und dem Rennen von 10 Metern nachzuweisen ($r = 0,74$) [68]. Eine weitere Studie bei 41 Kindern mit einer Muskeldystrophie Duchenne bestätigte das Ergebnis ($r = 0,62$). Es konnte zudem gezeigt werden, dass der CRT auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium durchgeführt werden kann, wohingegen sich der S2LJ eher für frühe Stadien eignet [67]. Dies geht einher mit der Beobachtung, dass bei geriatrischen Patienten, die den S2LJ nicht mehr absolvieren können, der CRT noch gut durchführbar ist. Bei einer Dauer über 10 Sekunden beim fünfmaligen Aufstehen, besteht des Weiteren ein hohes Sturzrisiko in den nächsten zwei Jahren [75].

1.6 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist, eine Verlaufsuntersuchung der Muskeldystrophie Duchenne mittels Mechanographie im Vergleich zu den klassischen, etablierten Funktionstestungen durchzuführen. Dabei soll die Frage beantwortet werden, ob es eine Korrelation zwischen den Testverfahren gibt. Des Weiteren erfolgt eine Analyse der retrospektiven Daten über den Krankheitsverlauf der Muskeldystrophie Duchenne.

2 Patienten und Methoden

In die Studie wurden Verlaufsdaten von 77 Patienten im Alter von 3 bis 18 Jahren mit genetisch nachgewiesener Muskeldystrophie eingeschlossen (Mittelwert zur Erstuntersuchung: 6,33 Jahre, Median zur Erstuntersuchung: 5,82 Jahre, Mittelwert über alle Visiten: 7,73 Jahre, Median über alle Visiten: 7,47 Jahre). Es erfolgten pro Patient 1 bis 21 Visiten über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren. Insgesamt wurden so 474 Untersuchungen im Rahmen der routinemäßigen Verlaufskontrollen in der neuromuskulären Ambulanz im integrierten sozialpädiatrischen Zentrum (iSPZ Hauner) durchgeführt. Patientencharakteristika inklusive genetischem Befund, das Alter zur Untersuchung sowie die Therapien sind in **Tabelle 1** und **Abbildung 1** aufgeführt.

Die Patienten wurden durch langjährig erfahrene Physiotherapeutinnen im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen untersucht. Die Testungen bestanden aus dem 6MWT, den Zeitfunktionstests (10 m Rennen, Aufstehen aus der Rückenlage, vier Treppenstufen steigen, vier Treppenstufen abwärts) und den mechanographischen Testungen (S2LJ, CRT). Sie wurden unter standardisierten Bedingungen mit der gleichen Abfolge durchgeführt. Begonnen wurde mit dem 6MWT, der nach den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) ohne Pulsoxymetrie absolviert wurde. Zur Begleitung und Unterstützung im Falle eines Sturzes lief die Untersucherin dabei hinter dem Patienten. Die absolvierte Distanz wurde in Metern gemessen. Die Zeitfunktionstests erfolgten im Anschluss, sollten so schnell wie möglich durchgeführt werden und wurden in Sekunden gemessen. Für das Steigen von vier Treppenstufen wurde, angelehnt an das North Star Ambulatory Assessment (NSAA), ein standardisiertes Treppenmodell mit vier Stufen verwendet. Zuletzt erfolgten die mechanographischen Testungen mit dem Leonardo Mechanograph® GRFP (Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Germany). Dieser besteht aus einer Kraftmessplatte zur Erfassung der Bodenreaktionskräfte, die mit einem Computer und der zugehörigen Analyse-Software (Leonardo Mechanography BAS v4.4) verbunden ist. Beim S2LJ wird dreimalig ein bipedaler Sprung mit maximaler Höhe und Ausholbewegung der Arme durchgeführt. Für den CRT wird auf der Kraftmessplatte eine Bank befestigt. Von dieser steht der Patient fünfmal aus sitzender Position so schnell wie möglich auf und setzt sich wieder hin. Auch hier werden drei Versuche durchgeführt, gemessen wird jeweils die maximale Kraft in W/kg sowie in Bezug auf ein Referenzkollektiv in Abhängigkeit des Alters und des Geschlechts (Esslinger Fitness Index, EFI).

Tabelle 1 Patientencharakteristika inklusive Mutation, Visiten und medikamentöse Therapie

Pat	Mutation	Visiten		Therapie	
		Alter bei Erstvisite	Gesamtvisiten	Kortikosteroid	Ataluren
1	Punktmutation	5,4	18	ja	ja
2	Deletion Exon 3-30	7,4	7	ja	nein
3	Deletion Exon 3-13	3,9	2	nein	nein
4	Deletion Exon 46-47	5,2	1	ja	nein
5	Deletion Exon 46-49	4,7	3	ja	nein
6	Duplikation Exon 14-17	5,3	2	ja	nein
7	Deletion Exon 45-46	3,4	4	ja	nein
8	Deletion Exon 8-13	3,7	3	nein	nein
9	Deletion Exon 49-50	3,8	8	ja	nein
10	Duplikation Exon 3-19	3,4	5	nein	nein
11	Deletion Exon 45-50	6,1	3	ja	nein
12	Punktmutation	4,3	7	nein	nein
13	Punktmutation	5,5	6	ja	nein
14	Deletion Exon 1-2	4,5	6	ja	nein
15	Deletion Exon 1-2 + Promoterregion	3,1	12	ja	nein
16	Deletion Exon 45-52	5,0	7	ja	nein
17	Deletion Exon 45-50	4,9	6	ja	nein
18	Deletion Exon 61-62	5,0	4	nein	nein
19	Duplikation Exon 45-49	4,1	3	nein	nein
20	Deletion Exon 45-52	4,8	2	nein	nein
21	Deletion Exon 45-52	4,8	2	nein	nein
22	Deletion Exon 53	5,8	1	nein	nein
23	Deletion Exon 46-47	5,2	5	ja	nein
24	Punktmutation	6,5	7	ja	nein
25	Punktmutation	3,9	13	ja	ja
26	Deletion Exon 45-54	4,5	9	ja	nein
27	Duplikation Exon 42-43	5,0	4	ja	nein
28	Punktmutation	4,6	13	ja	ja
29	Deletion	5,6	5	ja	nein
30	Punktmutation	5,1	6	nein	ja
31	Deletion Exon 45-49	5,3	12	ja	nein
32	Deletion Exon 44	7,4	6	ja	nein
33	Punktmutation	5,0	12	ja	ja
34	Deletion Exon 6	5,3	4	ja	nein
35	Punktmutation	5,5	14	ja	nein
36	Punktmutation	6,3	6	ja	ja
37	Deletion Exon 3-13	4,9	11	nein	nein
38	Punktmutation	5,1	8	ja	ja
39	Duplikation Exon 45-47 + 51-62	6,8	1	ja	nein

Pat	Mutation	Visiten		Therapie	
		Alter bei Erstvisite	Gesamtvisiten	Kortikosteroid	Ataluren
40	Deletion Exon 51-55	5,0	12	ja	nein
41	Deletion Exon 1-44 + Promoterregion	7,5	4	ja	nein
42	Duplikation	6,2	1	ja	nein
43	Deletion Exon 45-52	11,6	3	ja	nein
44	Deletion Exon 3-30	5,6	9	ja	nein
45	Punktmutation	5,0	21	ja	ja
46	Deletion Exon 53-55	5,9	9	ja	nein
47	Deletion Exon 46-50	7,3	1	ja	nein
48	Deletion Exon 49-50	6,0	3	nein	nein
49	Deletion Exon 53	6,2	6	ja	nein
50	Deletion Exon 48-50	4,8	12	ja	nein
51	Deletion Exon 3-48	7,2	6	ja	nein
52	Deletion Exon 45	8,2	2	nein	nein
53	Duplikation Exon 3-7	8,0	7	ja	nein
54	Deletion Exon 45-52	7,0	2	ja	nein
55	Deletion Exon 49-54	6,7	1	ja	nein
56	Deletion Exon 49-52	6,2	6	ja	nein
57	Deletion Exon 13-43	6,2	6	nein	nein
58	Deletion Exon 8-13	7,0	7	ja	nein
59	Deletion Exon 45-50	5,8	7	ja	nein
60	Deletion Exon 45-50	8,2	2	ja	nein
61	Deletion	7,7	7	ja	nein
62	Deletion Exon 44	4,6	6	ja	nein
63	Punktmutation	7,0	7	ja	ja
64	Deletion Exon 52	7,7	5	ja	nein
65	Deletion Exon 51	8,6	3	ja	nein
66	Deletion Exon 48-52	8,8	3	ja	nein
67	Deletion Exon 44	9,1	2	ja	nein
68	Deletion Exon 46-51	7,7	6	ja	nein
69	Duplikation Exon 17	10,2	1	ja	nein
70	Punktmutation	10,9	4	ja	ja
71	Punktmutation	11,6	6	nein	ja
72	Deletion Exon 45-52	9,6	8	ja	nein
73	Deletion Exon 49-50	9,9	2	ja	nein
74	Deletion Exon 45	11,6	10	ja	nein
75	Punktmutation	8,8	10	ja	nein
76	Duplikation Exon 29	10,5	5	nein	nein
77	Deletion Exon 45-50	5,0	16	ja	nein

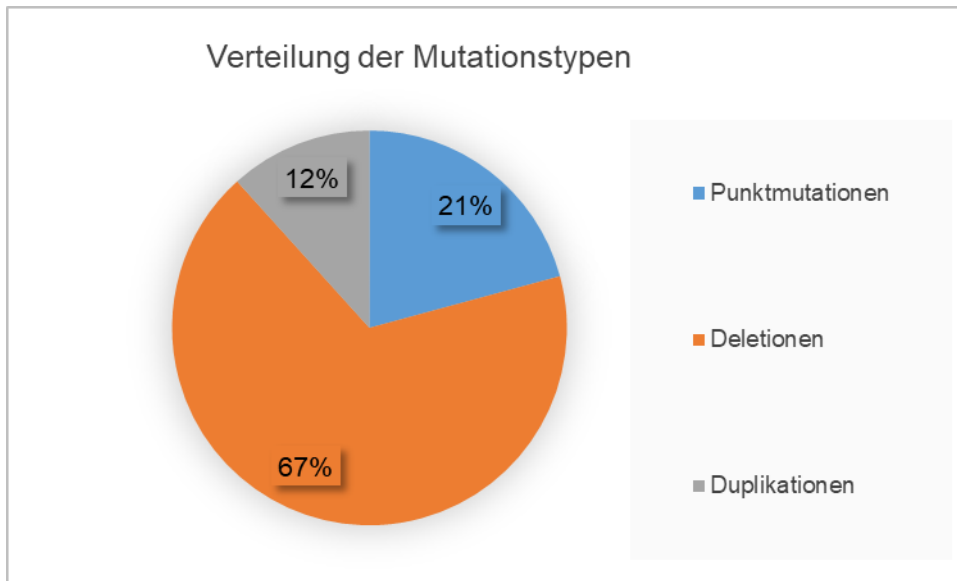


Abbildung 1: Verteilung der Mutationsarten im Kollektiv dieser Studie

Die statistische Analyse wurde mit Microsoft Excel Version 2302 durchgeführt (Microsoft, Redmond, Washington, USA). Aus den 474 Untersuchungen wurden die einzelnen Ergebnisse der Testungen dokumentiert und die Langzeitverläufe anschließend graphisch dargestellt. In einer sekundären Subgruppenanalyse wurden Patienten untersucht und dargestellt, die mit Kortikosteroiden und/oder Ataluren behandelt wurden. Aufgeführt wurden darüber hinaus auch Langzeitverläufe von Patienten, die für das Exon skipping in Frage kommen würden. Des Weiteren wurden die Daten der Zeitfunktionstest/6MWT mit den Daten der Mechanographie korreliert und nach linearer Regression analysiert. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität München (Projekt Nr. 21-0069) genehmigt.

3 Ergebnisse

3.1 Korrelation zwischen Zeitfunktionstests und Mechanographie

Im Gesamten nahmen 77 Patienten an den Testungen teil, sieben Patienten einmalig, die restlichen 70 Patienten bis zu 21 Mal. So wurden insgesamt 474 Visiten durchgeführt, in denen die Patienten folgende Anzahl an Einzeltestungen absolvierten:

- 416x 6MWT
- 448x 10 Meter Rennen
- 415x Aufstehen vom Boden
- 452x Treppe rauf
- 410x Treppe runter
- 219x S2LJ
- 227x CRT

In 185 Visiten konnten der S2LJ und der CRT durchgeführt werden, in 34 Visiten gelang nur der S2LJ, in 42 Visiten nur der CRT. Der CRT ist länger möglich, da er geringere Wattleistungen erfordert, der S2LJ dagegen höhere Leistungen mit Anheben der Füße von der Bodenmessplatte. War dies nicht mehr möglich, wurde der Versuch als ungültig gewertet.

Insgesamt zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen den Zeitfunktionstests und den mechanographischen Testungen. Für den 6MWT und dem S2LJ besteht eine moderate Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,5, für den 6MWT und dem CRT eine geringe Korrelation mit 0,26. Der Vergleich 10 m Rennen und S2LJ zeigt eine hohe Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,68. Moderat ist die Korrelation zwischen 10 m Rennen und CRT mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,44. Das Aufstehen aus der Rückenlage verglichen mit dem S2LJ zeigt einen Korrelationskoeffizienten von 0,45 und 0,26 mit dem CRT. Die zweithöchste Korrelation besteht zwischen der Zeitdauer vier Treppenstufen hinaufzugehen und dem S2LJ mit 0,57. Eine geringere Korrelation von 0,37 zeigt sich zwischen der Zeitdauer vier Treppenstufen hinaufzugehen und dem CRT. Die Korrelation zwischen der Zeitdauer vier Treppenstufen runterzugehen ist am niedrigsten mit 0,44 für den S2LJ and 0,26 für den CRT. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient zwischen S2LJ und CRT liegt bei 0,53. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 2 und 3** dargestellt.

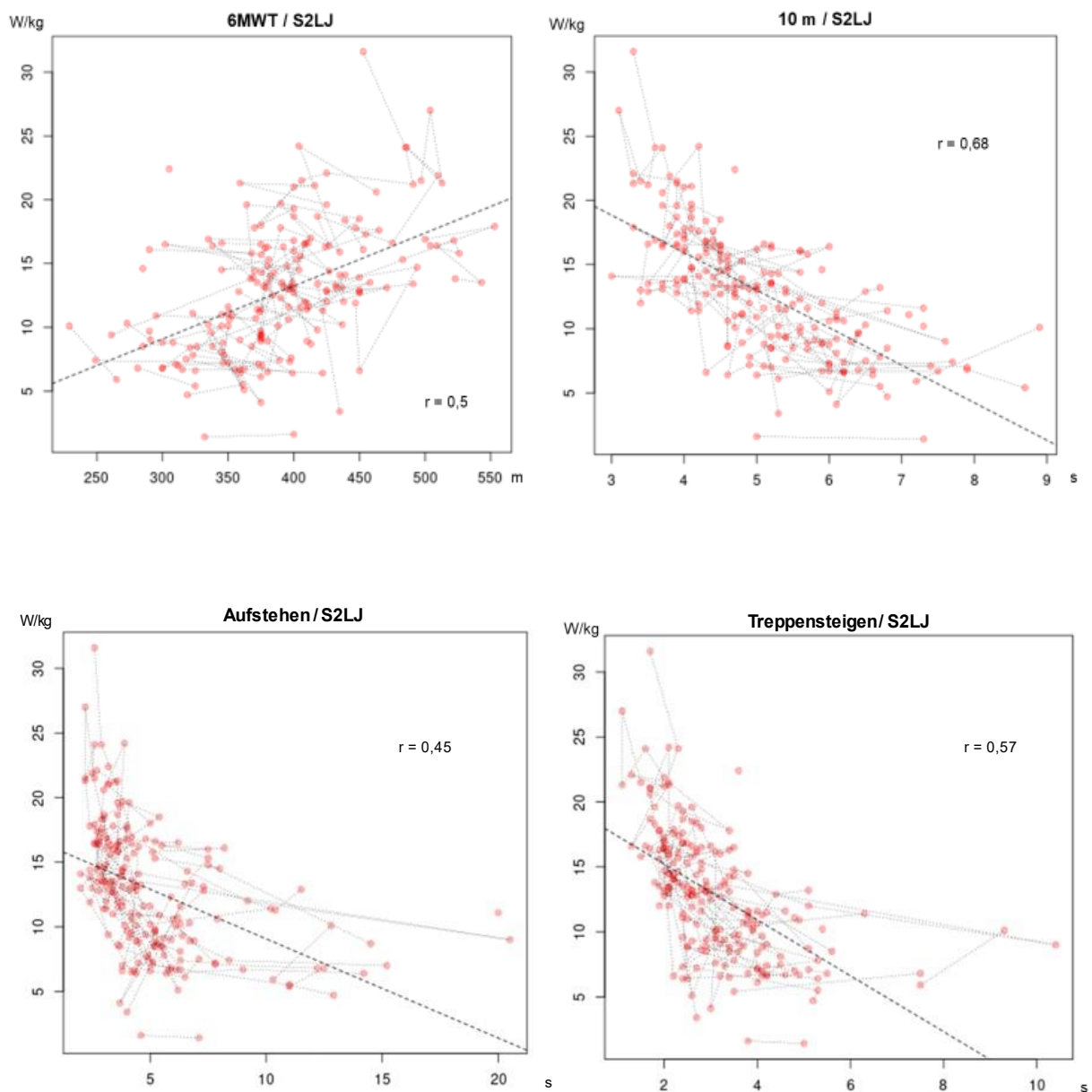


Abbildung 2: Korrelation von S2LJ mit 6MWT und Zeitfunktionstestungen. Berechnung der Korrelation mittels linearer Regression. X-Achse = Zeitfunktionstest, Y-Achse = Mechanographie, r = Korrelationskoeffizient

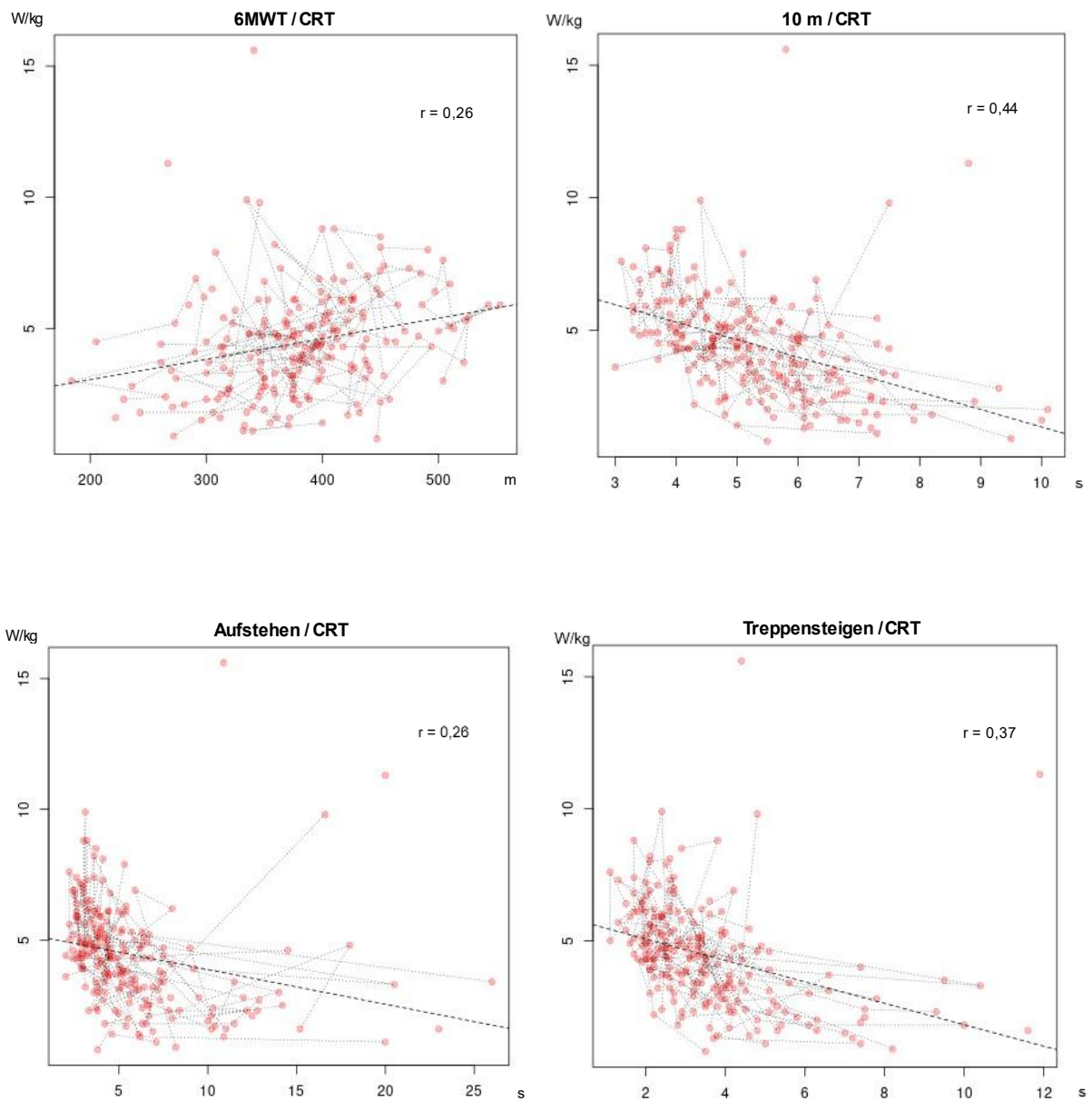


Abbildung 3: Korrelation von CRT mit 6MWT und Zeitfunktionstestungen. Berechnung der Korrelation mittels linearer Regression. X-Achse = Zeitfunktionstest, Y-Achse = Mechanographie, r = Korrelationskoeffizient

3.2 Langzeitverlauf der Erkrankung am Beispiel von 6MWT und Zeitfunktionstests

Die Gesamtkohorte umfasst 77 Patienten mit einer Muskeldystrophie und wurde über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren beobachtet und getestet. Die Langzeitverläufe wurden für alle Untertests graphisch dargestellt. Die Kurven zeigen durchweg die Tendenz einer Verschlechterung der Ergebnisse mit zunehmendem Alter bis zur Rollstuhlpflichtigkeit. Es gibt einzelne Patienten, die in ihren Ergebnissen Ausreißer darstellen.

3.2.1 6-Minuten Gehstest (6MWT)

Die Langzeitverläufe der einzelnen Patienten im 6MWT sind in **Abbildung 4** dargestellt, in **Abbildung 5** im Vergleich mit dem Median 244 gesunder Jungen [76]. In **Abbildung 6** sind der Median und die Standardabweichung aufgeführt. Initial (im Kindergartenalter) zeigen die Patienten mit einer Muskeldystrophie eine Zunahme der absolvierten Strecke, im Verlauf stellt sich ein motorisches Plateau ein und ab dem Alter von 8 Jahren zeigt sich eine kontinuierliche Abnahme der Werte. Zwischen 9 und 10 Jahren ist der Rückgang der absolvierten Meter am deutlichsten und die Patienten verlieren ihre Gehfähigkeit.

In **Abbildung 7** ist der Verlauf von kortikosteroid-behandelten Patienten im Vergleich mit kortikosteroid-nativen Patienten dargestellt. Im Alter von 5 bis 8 Jahren zeigt sich bei den kortikosteroid-behandelten Patienten eine längere Gehstrecke. Der Verlust der Gehfähigkeit lässt sich im weiteren Verlauf in keiner der beiden Gruppen vermeiden. Keinen wesentlichen Unterschied in der Gehstrecke im 6MWT zeigen Patienten, die mit Ataluren behandelt worden sind, im Vergleich mit Patienten ohne Ataluren-Therapie (**Abbildung 8**). Anzumerken ist, dass die kortikosteroid-native und die Ataluren-behandelte Gruppe deutlich kleiner ist ($n = 16$ bzw. $n = 9$) und somit nicht zu jeder vierteljährlichen Messung Werte vorhanden sind bzw. nur in sehr kleiner Anzahl. In **Abbildung 9** finden sich die Langzeitverläufe im 6MWT von elf Patienten mit einer Muskeldystrophie, die für das Exon skipping potenziell in Frage kommen würden und somit eine historische Kontrollgruppe darstellen.

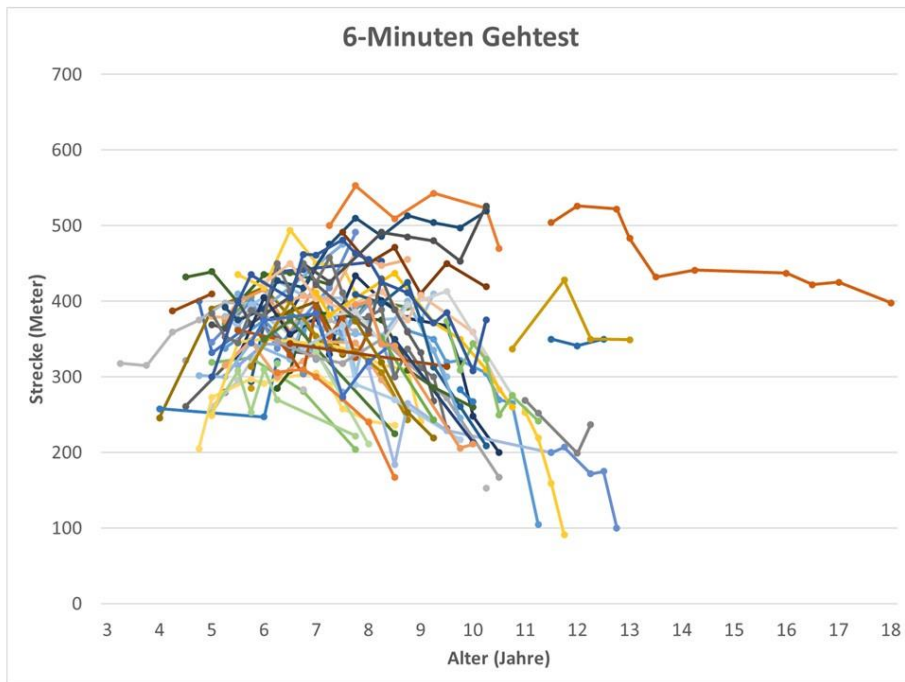


Abbildung 4: Langzeitverlauf von 77 Patienten im 6MWT

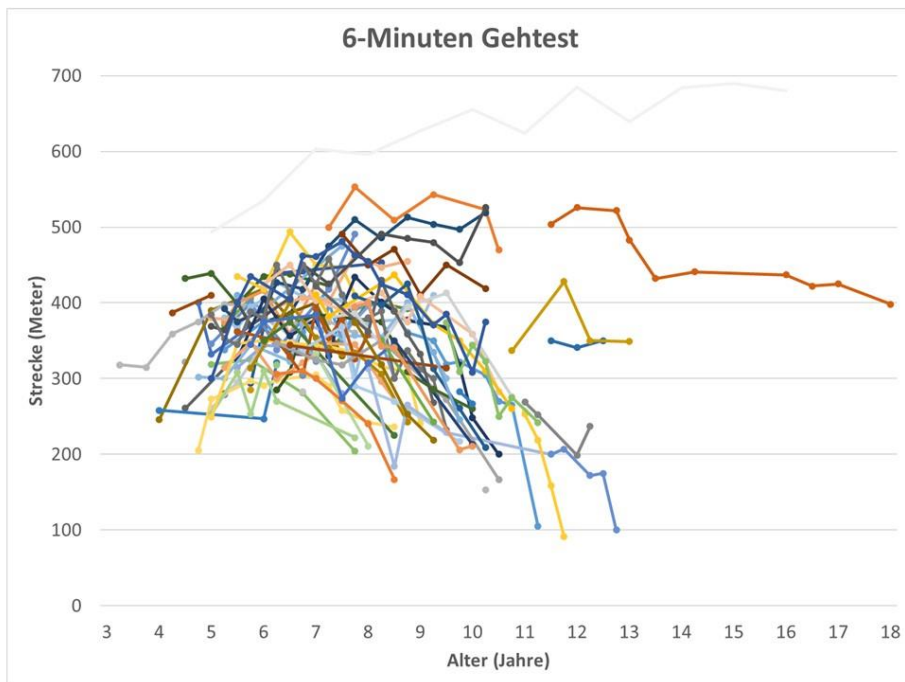


Abbildung 5: Langzeitverlauf von 77 Patienten im 6MWT (farbig), hellgraue Linie: Median 244 gesunder Jungen [76]

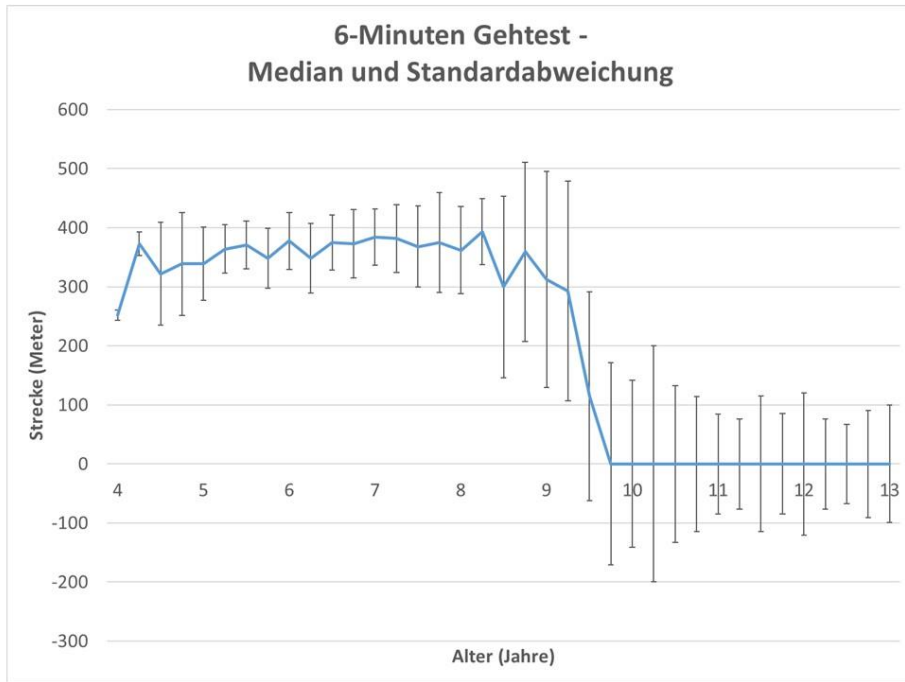


Abbildung 6: 6MWT- Median und Standardabweichung

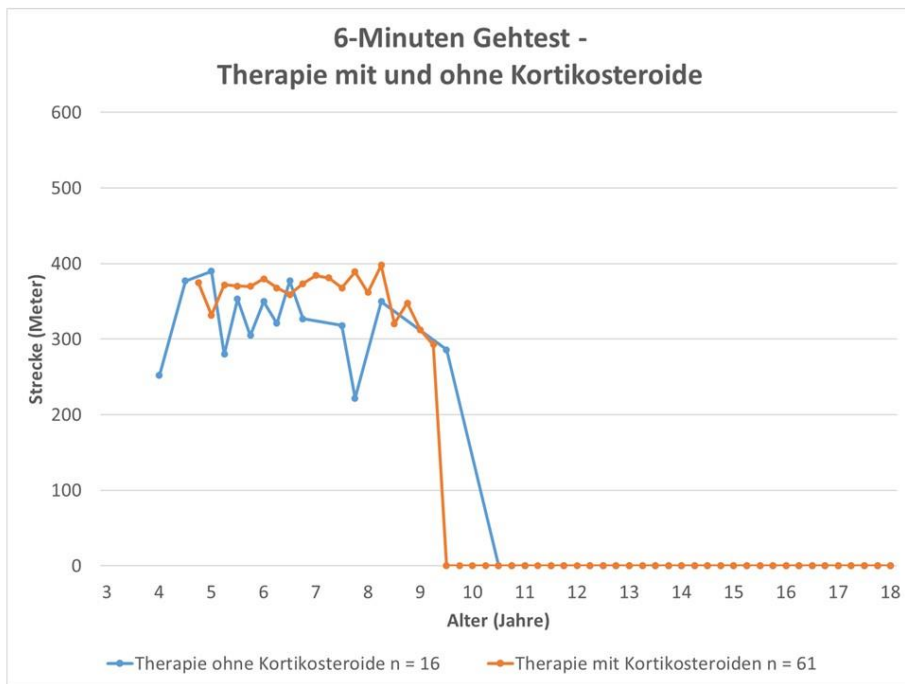


Abbildung 7: Vergleich des 6MWT von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie

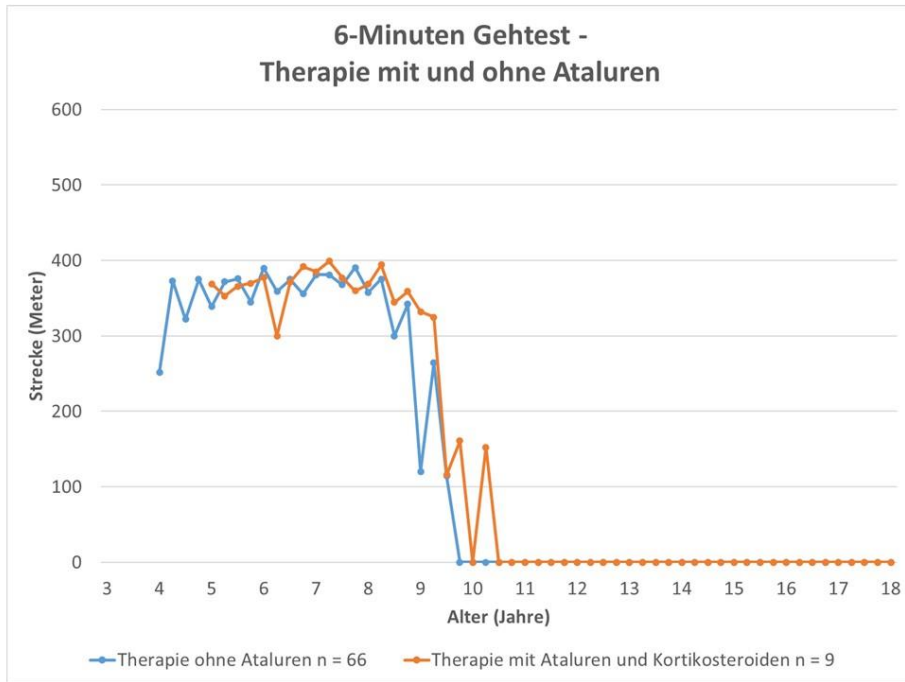


Abbildung 8: Vergleich des 6MWT von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie

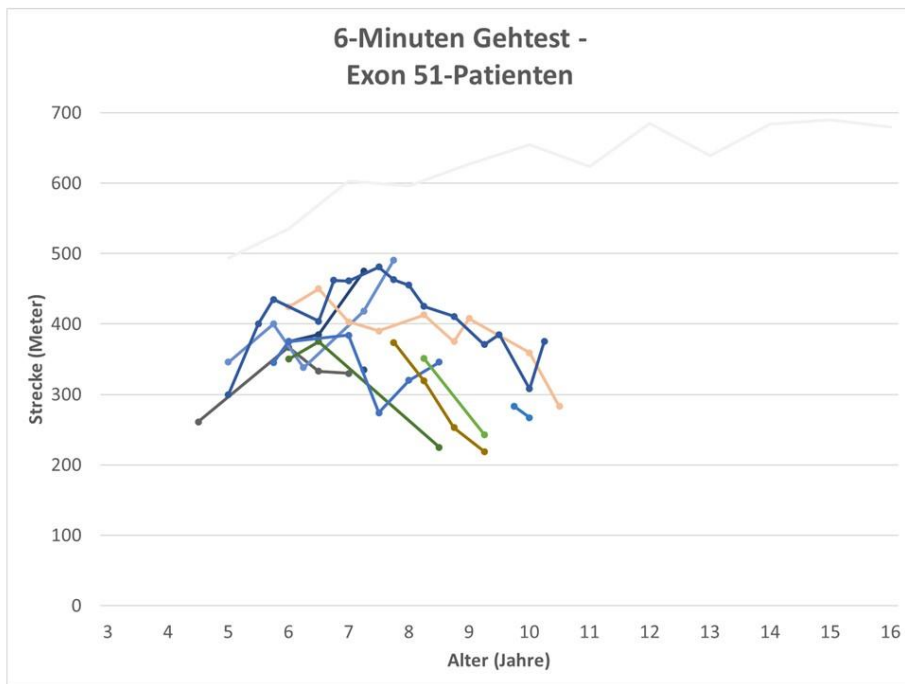


Abbildung 9: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten im 6MWT (farbig), hellgraue Linie: Median 244 gesunder Jungen [76]

3.2.2 10 m Rennen

Die Langzeitverläufe der 77 Patienten im 10 Meter Rennen sind in **Abbildung 10** dargestellt, in **Abbildung 11** im Vergleich mit dem Median 322 gesunder Kinder [77]. In **Abbildung 12** sind der Median und die Standardabweichung aufgeführt. Bis zu einem Alter von 8 Jahren zeigt sich ein stabiler Verlauf, danach benötigen die Patienten sukzessive mehr Zeit für das Rennen von 10 Metern.

In **Abbildung 13** ist der Verlauf von kortikosteroid-behandelten Patienten im Vergleich mit kortikosteroid-nativen Patienten dargestellt. Bis zu einem Alter von 10 Jahren zeigt sich bei den kortikosteroid-behandelten Patienten eine minimal schnellere Zeit, in der die 10 Meter absolviert werden. Im weiteren Verlauf gibt es in beiden Gruppen nur noch wenige Patienten, die noch gefähig und in der Lage sind, die Strecke zu rennen. Keinen wesentlichen Unterschied im Rennen von 10 Metern zeigen Patienten, die mit Ataluren und Kortikosteroiden im Vergleich mit Patienten, die ohne Ataluren behandelt worden sind (**Abbildung 14**). In **Abbildung 15** finden sich Langzeitverläufe von elf Patienten mit einer Muskeldystrophie, die für das Exon skipping potenziell in Frage kommen würden und somit eine historische Kontrollgruppe darstellen.

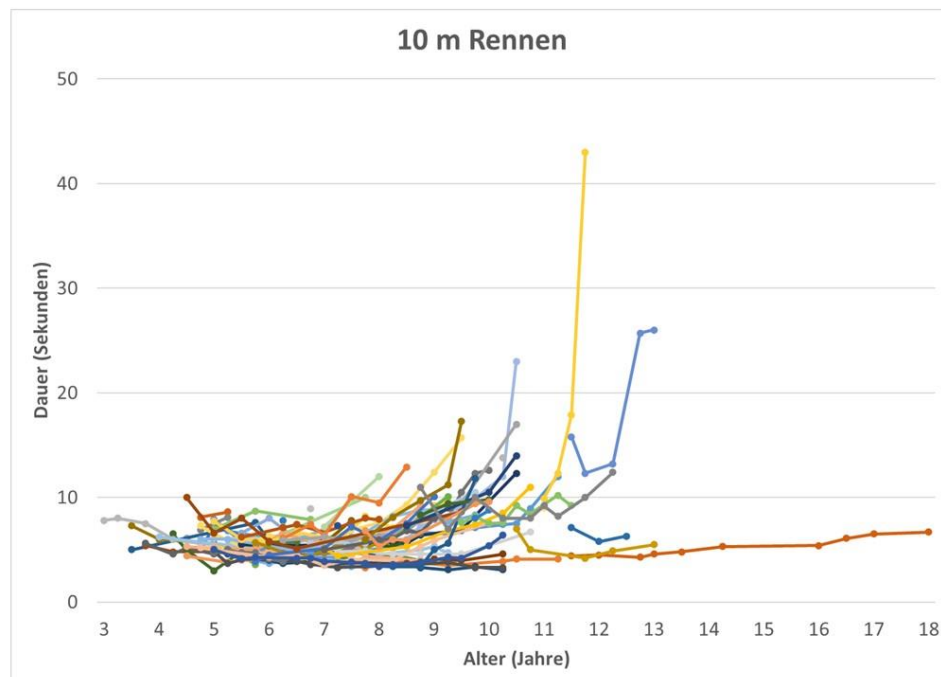


Abbildung 10: Langzeitverlauf von 77 Patienten im 10 m Rennen (farbig)

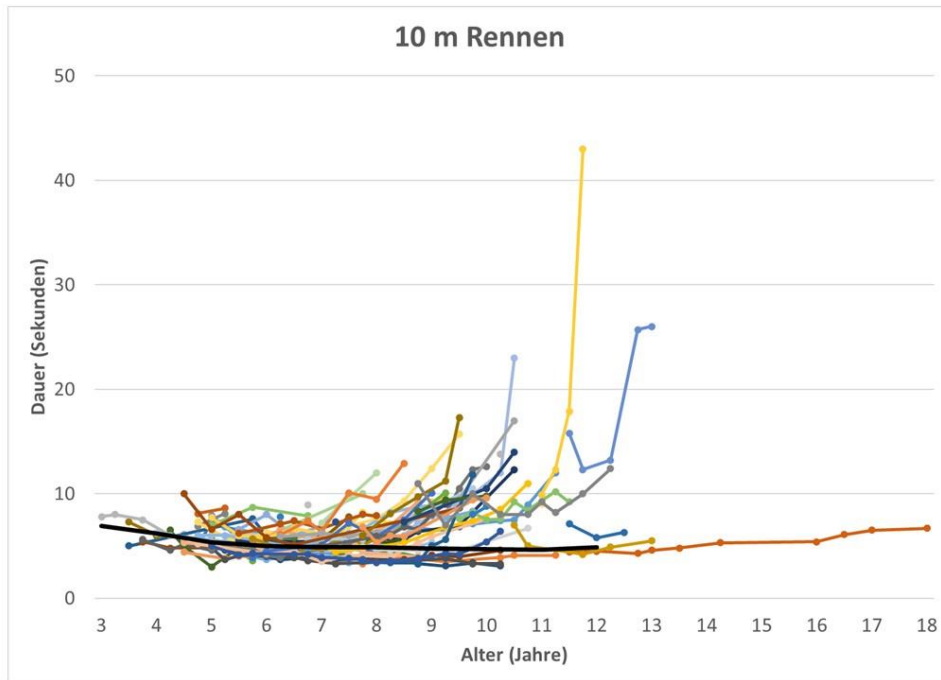


Abbildung 11: Langzeitverlauf von 77 Patienten im 10 m Rennen (farbig), schwarze Linie: Median 322 gesunder Kinder [77]

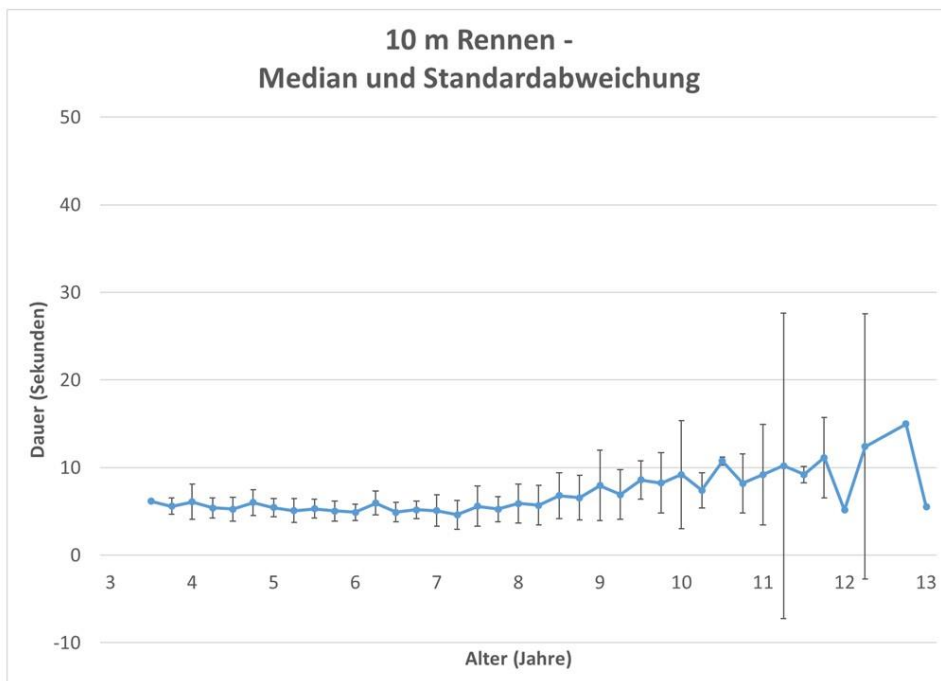


Abbildung 12: 10 m Rennen- Median und Standardabweichung

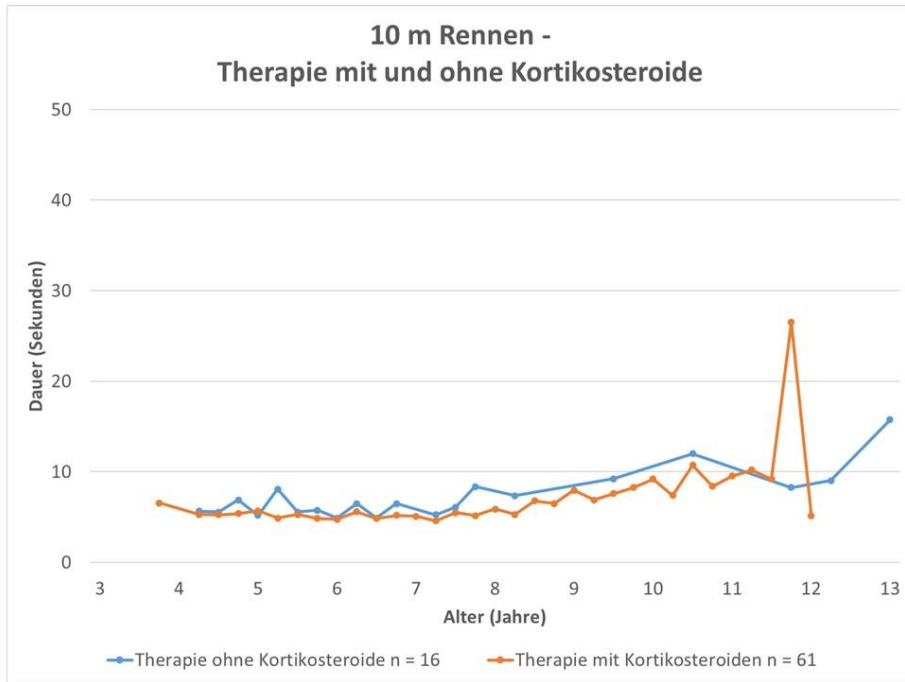


Abbildung 13: Vergleich 10 m Rennen von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie

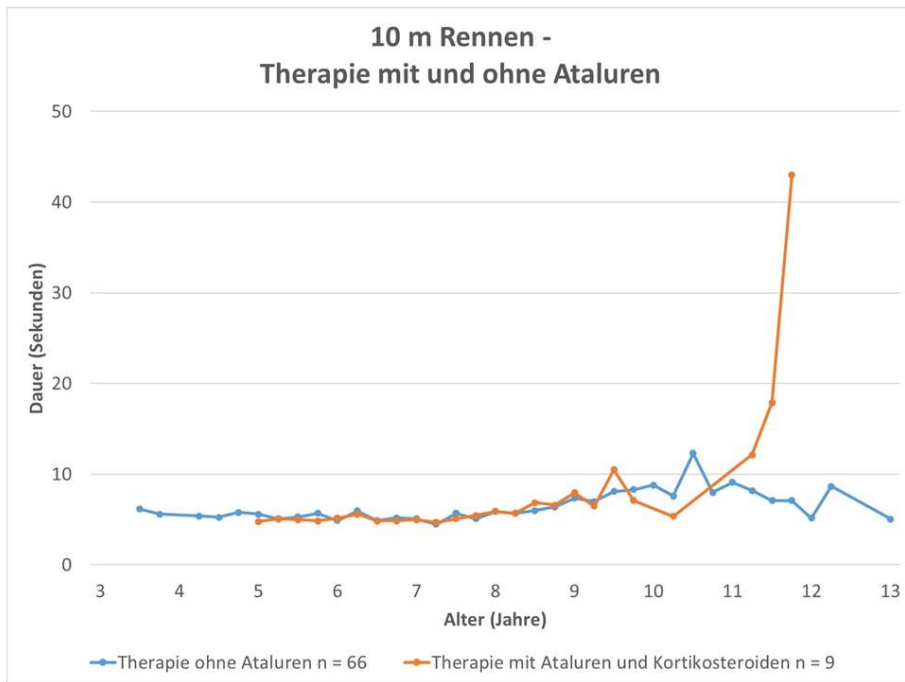


Abbildung 14: Vergleich 10 m Rennen von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie

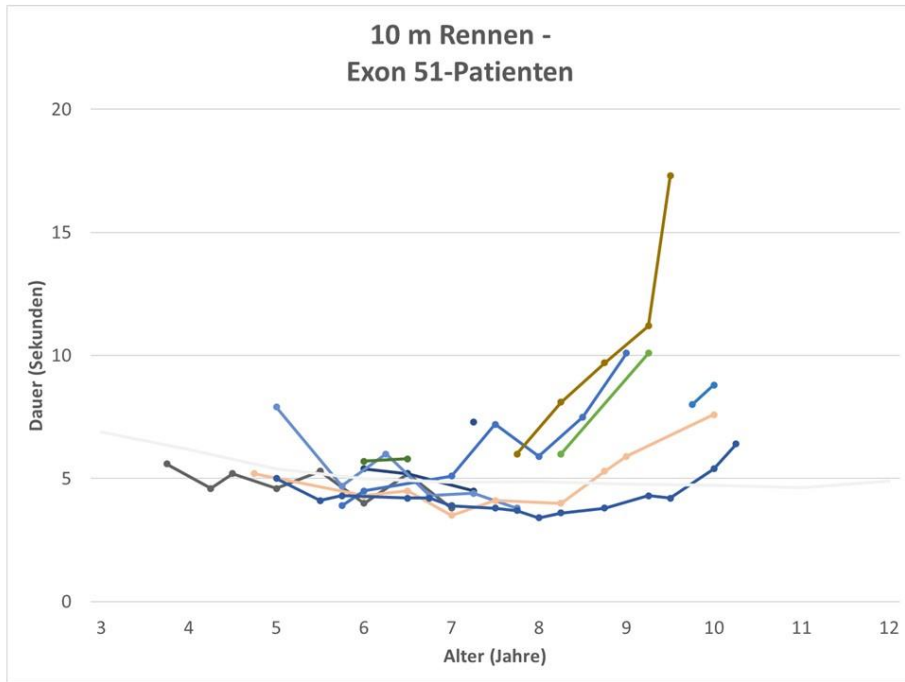


Abbildung 15: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten im 10 m Rennen (farbig), hellgraue Linie: Median 322 gesunder Kinder [77]

3.2.3 Aufstehen vom Boden

74 Patienten konnten das Aufstehen vom Boden durchführen. Die Langzeitverläufe dieses Zeitfunktionsuntertestes sind in **Abbildung 16** dargestellt. In **Abbildung 17** sind der Median und die Standardabweichung aufgeführt. Zwischen einem Alter von 3,5 und 7,25 Jahren liegt die Zeit im Median beim Aufstehen vom Boden stabil bei maximal 5 Sekunden. Im weiteren Verlauf benötigen die Patienten zunehmend mehr Zeit: bis zu einem Alter von 8,25 Jahren 5 bis 6 Sekunden, ab dem Alter von 8,5 Jahren regelhaft über 10 Sekunden.

In **Abbildung 18** ist der Verlauf von kortikosteroid-behandelten Patienten im Vergleich mit kortikosteroid-nativen Patienten dargestellt. Bis zu einem Alter von 8 Jahren zeigt sich bei den kortikosteroid-behandelten Patienten eine minimal kürzere Zeit, in der das Aufstehen vom Boden gelingt. Im weiteren Verlauf ist der Vergleich schwierig, da nur von vier kortikosteroid-nativen Patienten in größeren Zeitabständen Werte vorliegen. Keinen wesentlichen Unterschied zeigen Patienten, die mit Ataluren und Kortikosteroiden im Vergleich mit Patienten, die ohne Ataluren behandelt worden sind (**Abbildung 19**). In **Abbildung 20** finden sich Langzeitverläufe von elf Patienten mit einer Muskeldystrophie, die für das Exon skipping potenziell in Frage kommen würden und somit eine historische Kontrollgruppe darstellen.

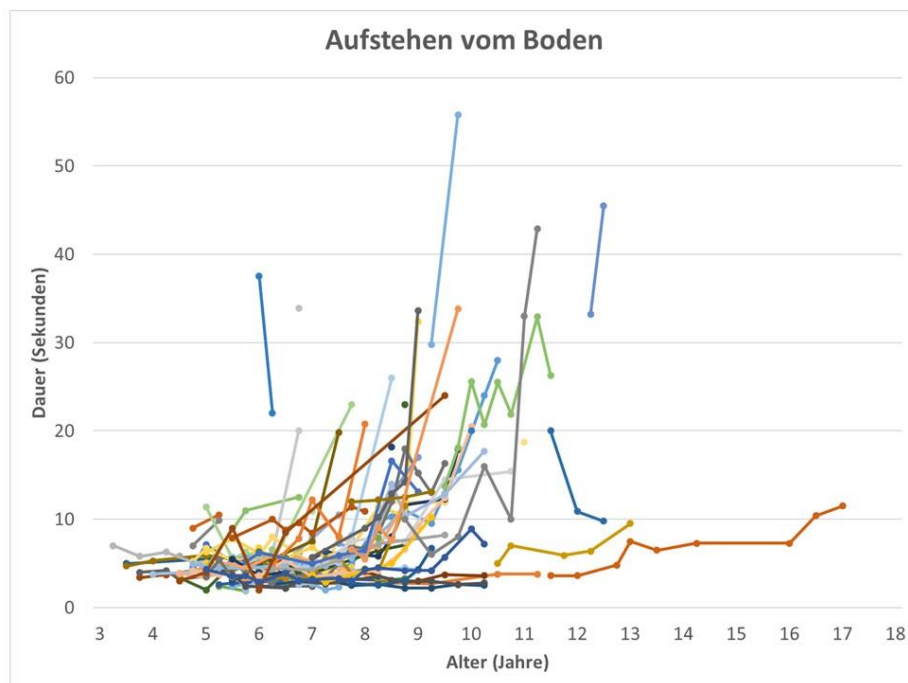


Abbildung 16: Langzeitverlauf von 74 Patienten beim Aufstehen vom Boden

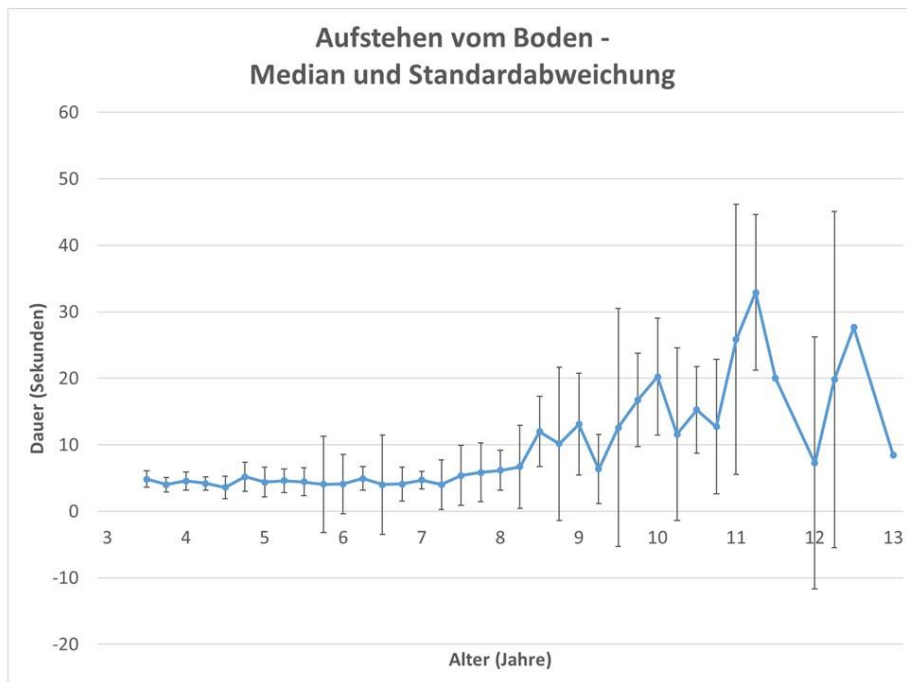


Abbildung 17: Aufstehen vom Boden- Median und Standardabweichung

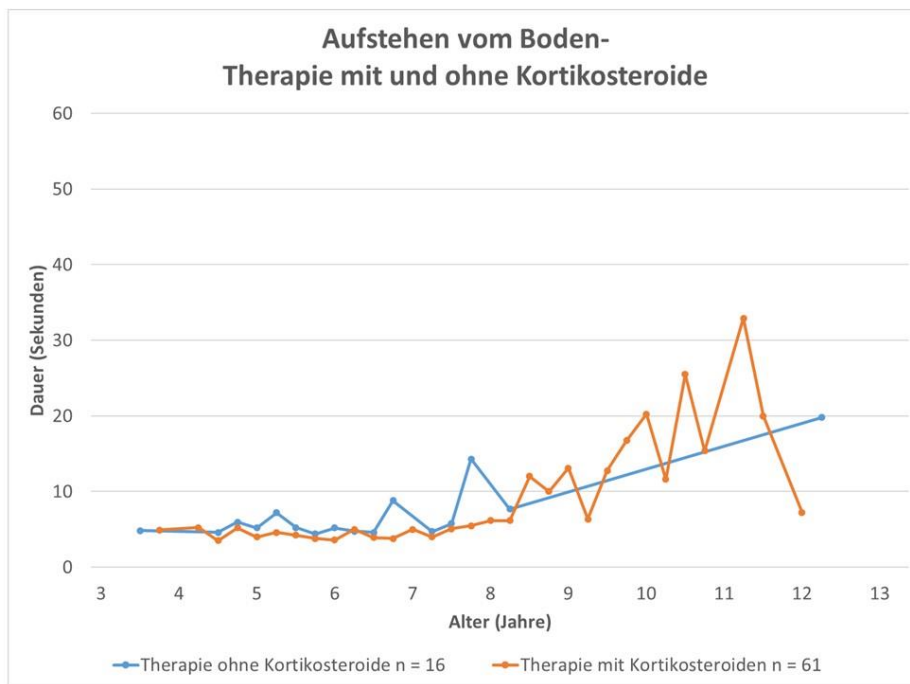


Abbildung 18: Vergleich Aufstehen vom Boden von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie

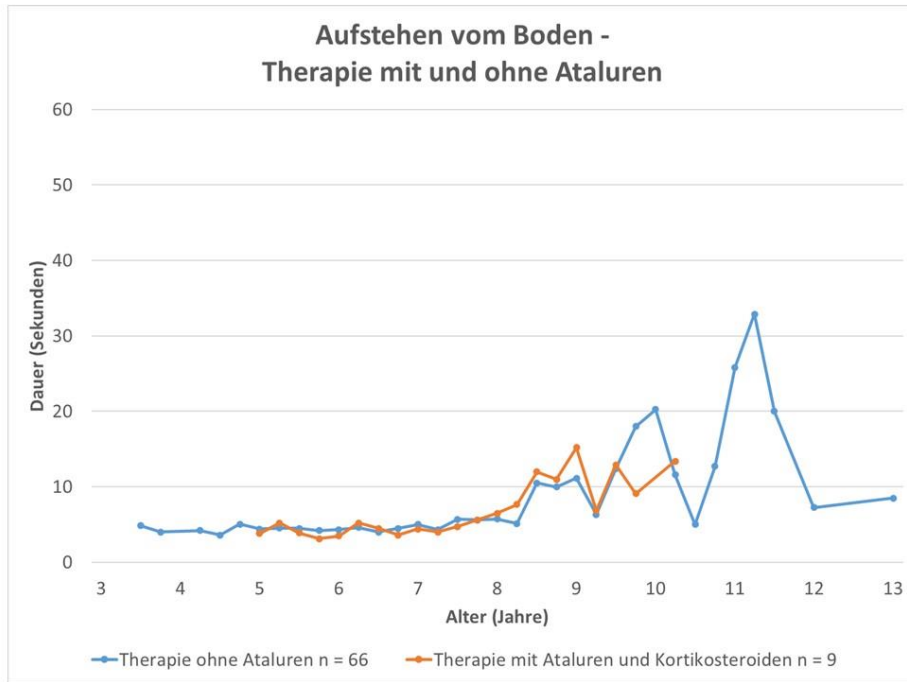


Abbildung 19: Vergleich Aufstehen vom Boden von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie

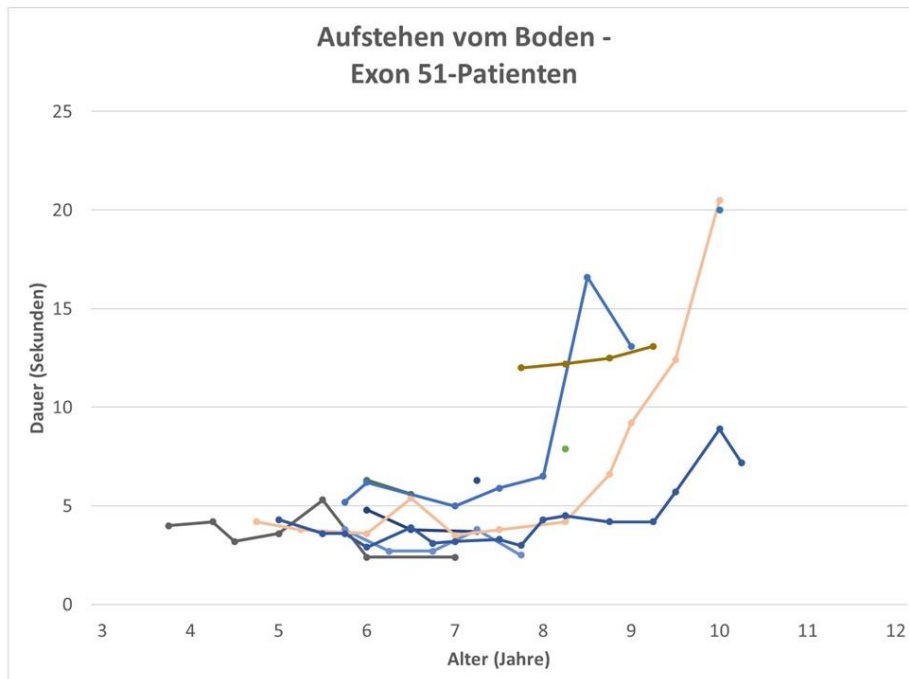


Abbildung 20: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten beim Aufstehen vom Boden

3.2.4 Hinaufsteigen von vier Treppenstufen

76 Patienten konnten den Untertest Hinaufsteigen von vier Treppenstufen durchführen. Die Langzeitverläufe sind in **Abbildung 21** dargestellt. In **Abbildung 22** sind der Median und die Standardabweichung aufgeführt. Zwischen einem Alter von 4,25 und 8,25 Jahren liegt die Zeit im Median beim Hinaufsteigen von vier Treppenstufen ≤ 4 Sekunden. Im weiteren Verlauf benötigen die Patienten zunehmend mehr Zeit.

In **Abbildung 23** ist der Verlauf von kortikosteroid-behandelten Patienten im Vergleich mit kortikosteroid-nativen Patienten dargestellt. Bis zu einem Alter von 8,25 Jahren zeigt sich bei den kortikosteroid-behandelten Patienten eine minimal kürzere Dauer, in der das Hinaufsteigen von vier Treppenstufen gelingt. Im weiteren Verlauf ist der Vergleich schwierig, da nur von fünf kortikosteroid-nativen Patienten in größeren Zeitabständen Werte vorliegen. Keinen wesentlichen Unterschied zeigen Patienten, die mit Ataluren und Kortikosteroiden im Vergleich mit Patienten, die ohne Ataluren behandelt worden sind (**Abbildung 24**). In **Abbildung 25** finden sich Langzeitverläufe von elf Patienten mit einer Muskeldystrophie, die für das Exon skipping potenziell in Frage kommen würden und somit eine historische Kontrollgruppe darstellen.

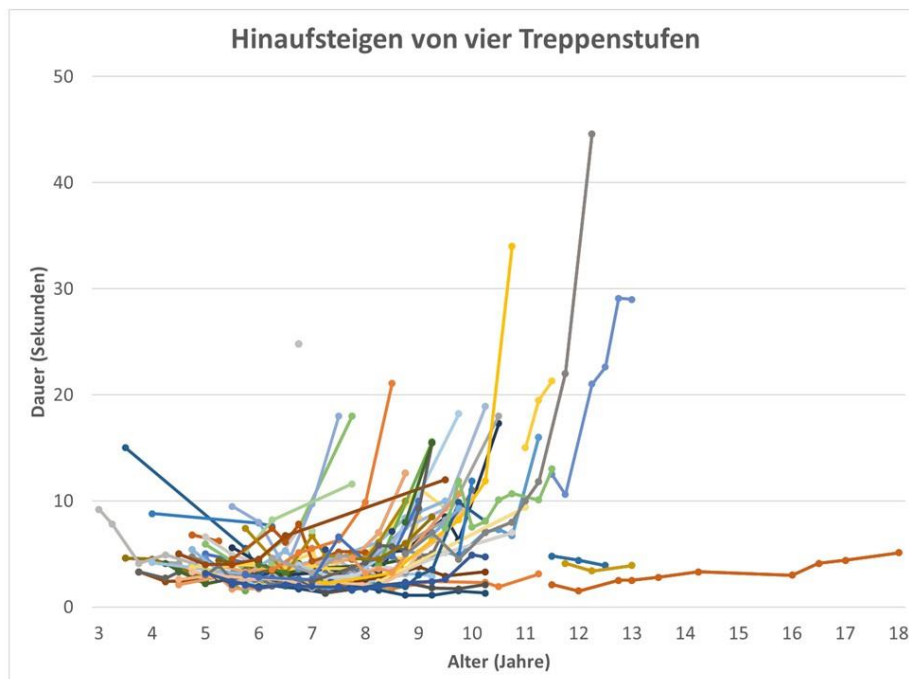


Abbildung 21: Langzeitverlauf von 76 Patienten beim Hinaufsteigen von vier Treppenstufen

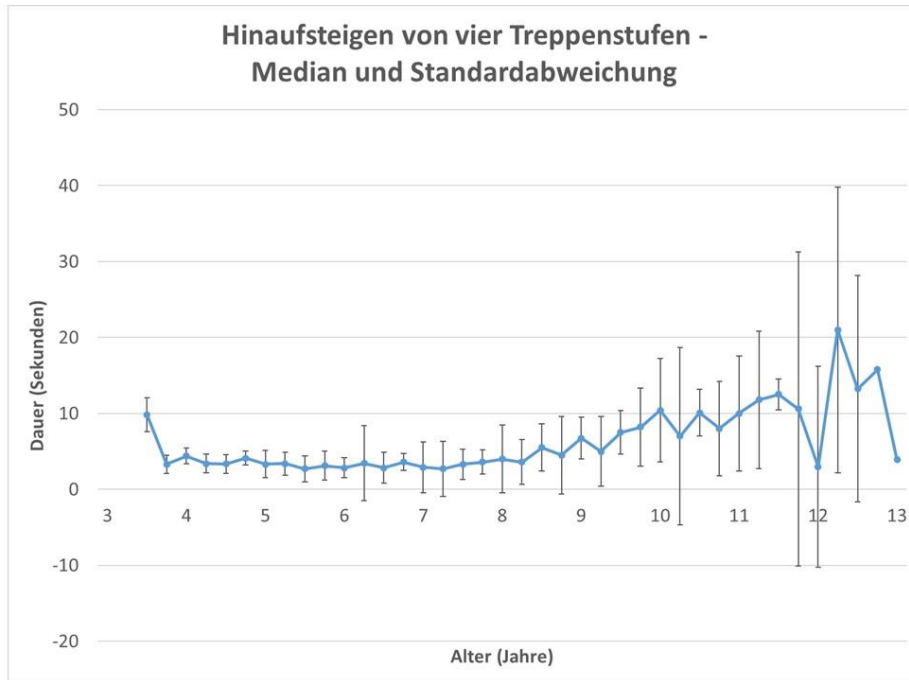


Abbildung 22: Hinaufsteigen von vier Treppenstufen- Median und Standardabweichung

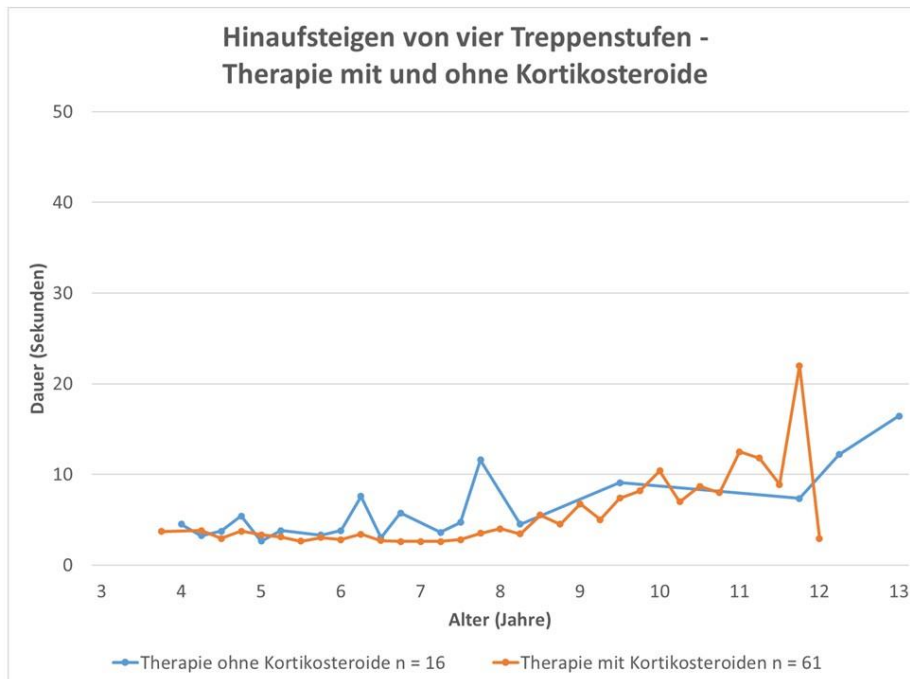


Abbildung 23: Vergleich Hinaufsteigen von vier Treppenstufen von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie

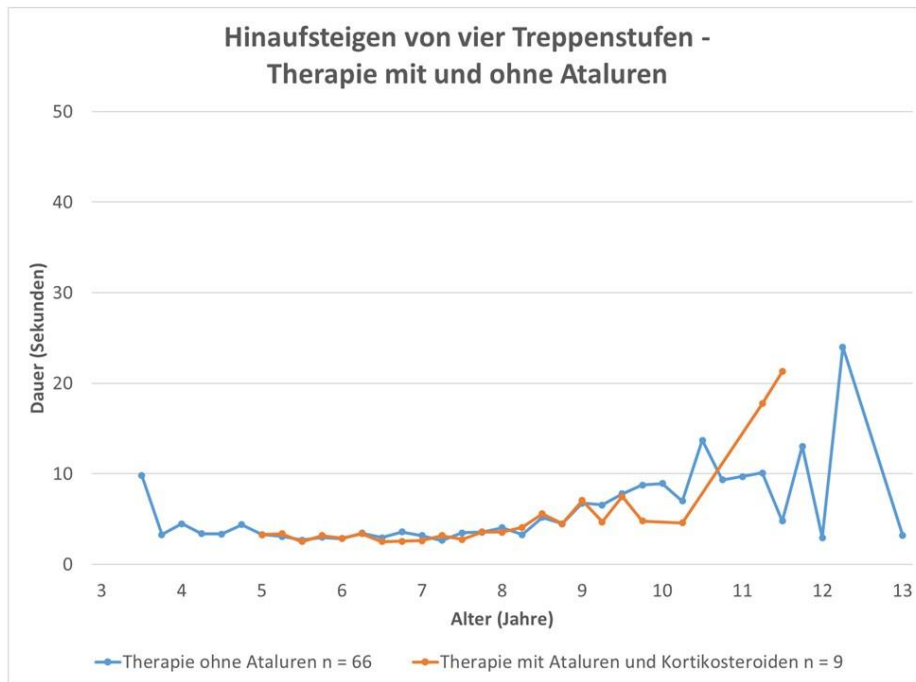


Abbildung 24: Vergleich Hinaufsteigen von vier Treppenstufen von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie

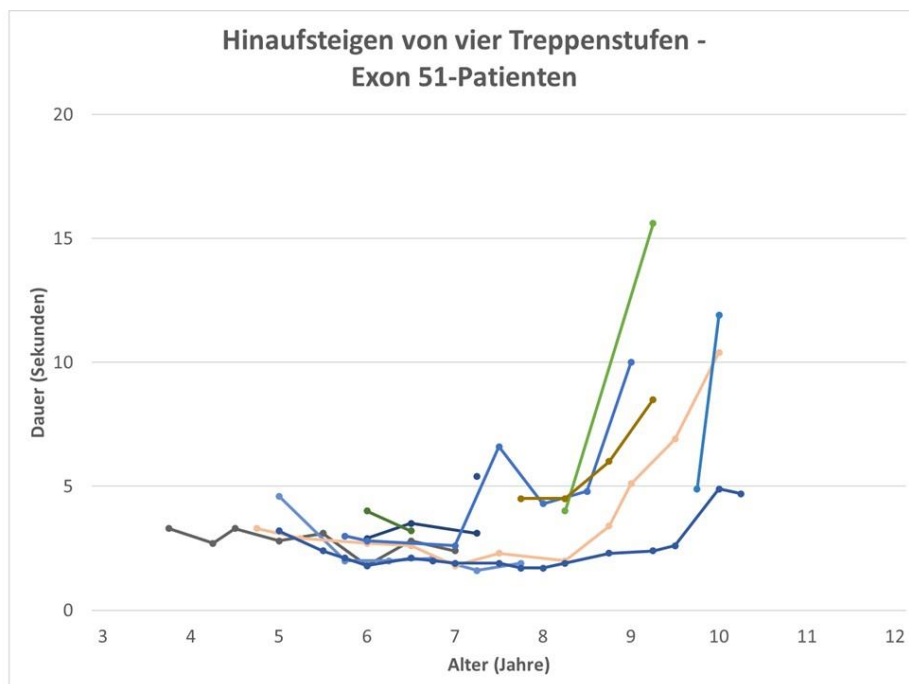


Abbildung 25: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten beim Hinaufsteigen von vier Treppenstufen

3.2.5 Hinabsteigen von vier Treppenstufen

Das Hinabsteigen von vier Treppenstufen konnten ebenfalls 76 Patienten durchführen. Die Langzeitverläufe sind in **Abbildung 26** dargestellt. In **Abbildung 27** sind der Median und die Standardabweichung aufgeführt. Bis zu einem Alter von 9 Jahren zeigt sich ein stabiler Verlauf mit einer Zeit im Median von ≤ 5 Sekunden, danach benötigen die Patienten, die den Test noch absolvieren können, regelhaft mehr Zeit.

In **Abbildung 28** ist der Verlauf von kortikosteroid-behandelten Patienten im Vergleich mit kortikosteroid-nativen Patienten dargestellt. Zwischen einem Alter von 5,5 und 9,5 Jahren zeigt sich bei den kortikosteroid-behandelten Patienten eine minimal kürzere Dauer, in der das Hinabsteigen von vier Treppenstufen gelingt. Im weiteren Verlauf ist der Vergleich schwierig, da nur von fünf kortikosteroid-nativen Patienten in größeren Zeitabständen Werte vorliegen. Keinen wesentlichen Unterschied zeigen Patienten, die mit Ataluren und Kortikosteroiden im Vergleich mit Patienten, die ohne Ataluren behandelt worden sind (**Abbildung 29**). In **Abbildung 30** finden sich Langzeitverläufe von elf Patienten mit einer Muskeldystrophie, die für das Exon skipping potenziell in Frage kommen würden und somit eine historische Kontrollgruppe darstellen.

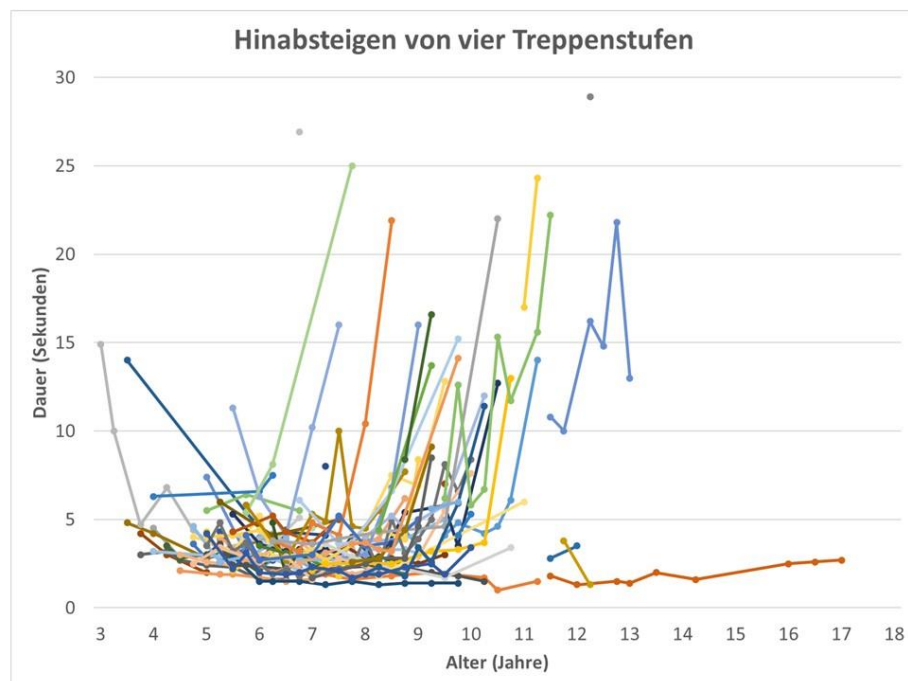


Abbildung 26: Langzeitverlauf von 76 Patienten beim Hinabsteigen von vier Treppenstufen

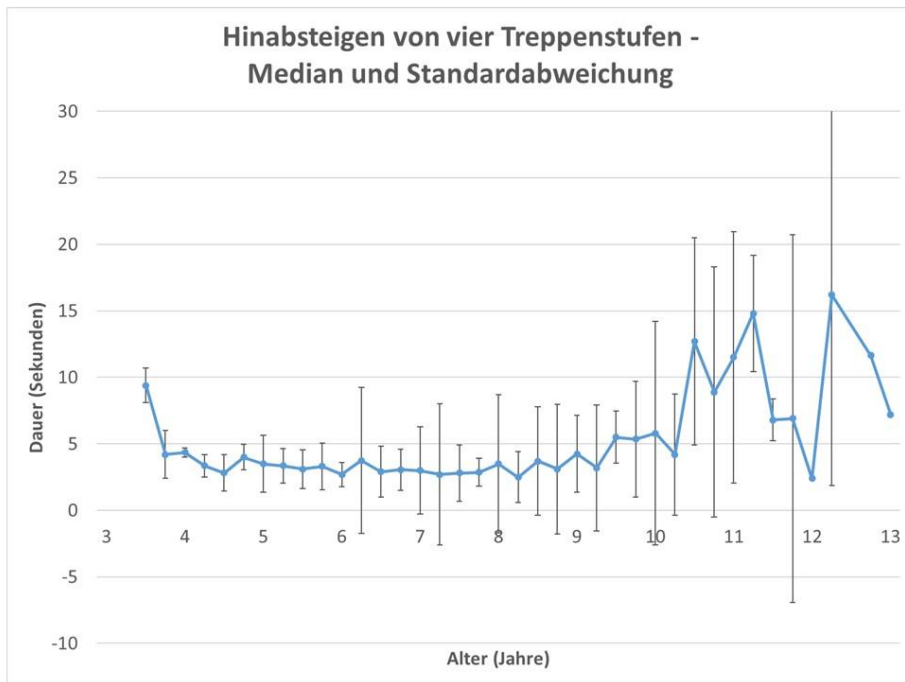


Abbildung 27: Hinabsteigen von vier Treppenstufen- Median und Standardabweichung

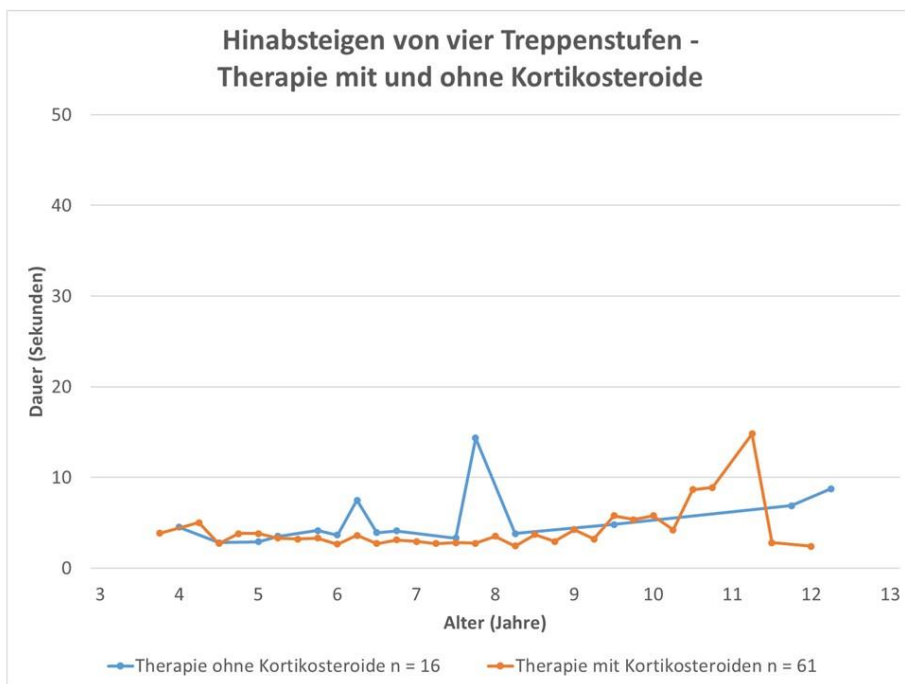


Abbildung 28: Vergleich Hinabsteigen von vier Treppenstufen von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie

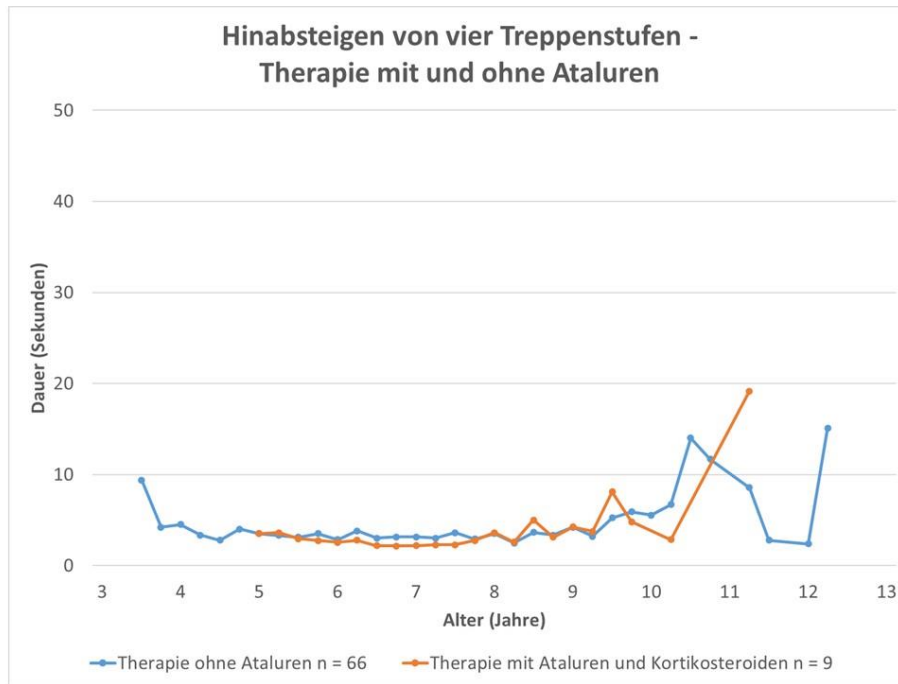


Abbildung 29: Vergleich Hinabsteigen von vier Treppenstufen von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie

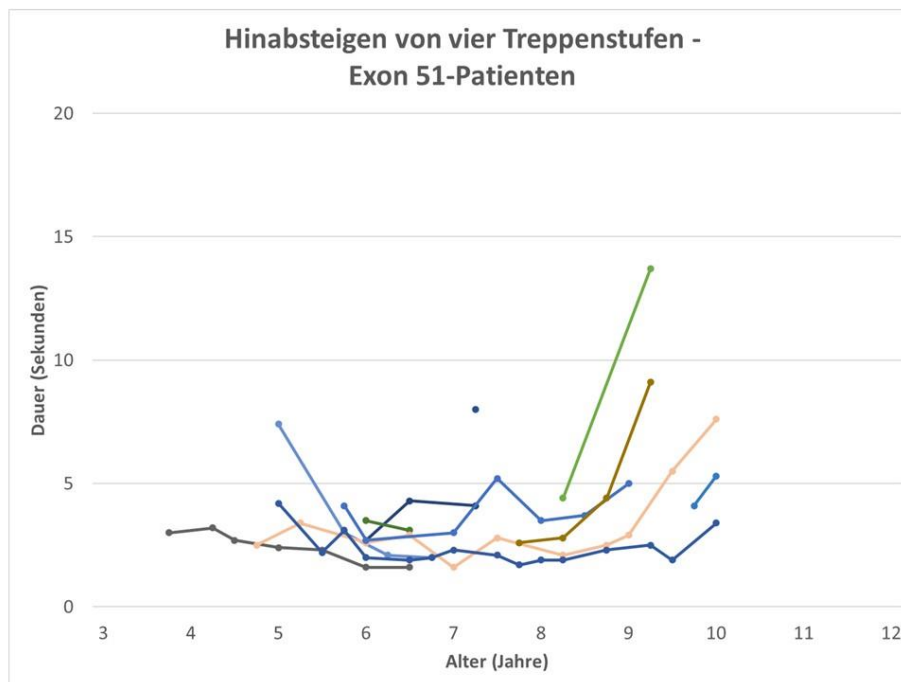


Abbildung 30: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten beim Hinabsteigen von vier Treppenstufen

3.3 Langzeitverlauf der Erkrankung am Beispiel der Mechanographie

3.3.1 Aufstehen von einem Stuhl (Chair rising test, CRT)

Die Langzeitverläufe der einzelnen Patienten ($n = 58$) im CRT sind in **Abbildung 31 und 32** dargestellt. Die Leistung P_{\max} wurde in Watt ermittelt und in Bezug auf das Gewicht in W/kg angegeben (**Abbildung 31**), in **Abbildung 32** in Bezug auf ein gesundes Referenzkollektiv in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht (Esslinger Fitness Index, EFI). Im Allgemeinen zeigen sich bei den Patienten mit einer Muskeldystrophie im Vergleich mit dem gesunden Referenzkollektiv reduzierte EFI-Werte zwischen 5 und 93 %. In **Abbildung 33 und 34** sind der Median und die Standardabweichung aufgeführt. Bis zu einem Alter von 5,75 Jahren zeigen die Patienten im Median ansteigende Werte bis 5,7 W/kg (bis 54 % EFI), im weiteren Verlauf abnehmende Werte zwischen 2,7 und 4,7 W/kg (23 bis 46 % EFI). Anzumerken ist, dass ab dem Alter von 9 Jahren nur noch vereinzelt Patienten den Test durchführen können und somit nur wenige Werte vorliegen.

In **Abbildung 35 und 36** ist der Verlauf von kortikosteroid-behandelten Patienten im Vergleich mit kortikosteroid-nativen Patienten dargestellt. Die kortikosteroid-behandelten Patienten zeigen den eben beschriebenen Verlauf des Gesamtkollektivs, von kortikosteroid-nativen Patienten gibt es nur vereinzelt Daten, sodass ein abschließender Vergleich erst bei mehr Werten erfolgen sollte.

Patienten, die mit Ataluren und Kortikosteroiden behandelt sind, zeigen im Alter von 6 bis 7,5 Jahren tendenziell leicht höhere Werte im Vergleich mit Patienten, die nicht mit Ataluren behandelt worden sind. Im weiteren Verlauf, bis zu einem Alter von 8,75 Jahren, zeigt sich eine Umkehr: Patienten, die nicht mit Ataluren behandelt worden sind, erzielen höhere Werte (**Abbildung 37 und 38**). Hier sind für eine sichere, vergleichende Aussage mehr Daten erforderlich.

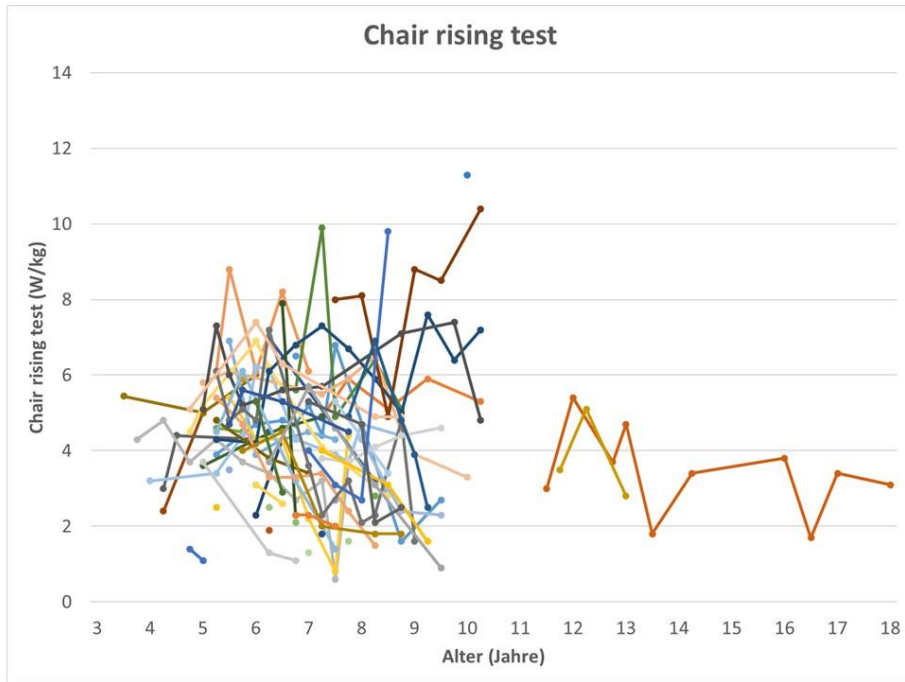


Abbildung 31: Langzeitverlauf von 58 Patienten im CRT in W/kg

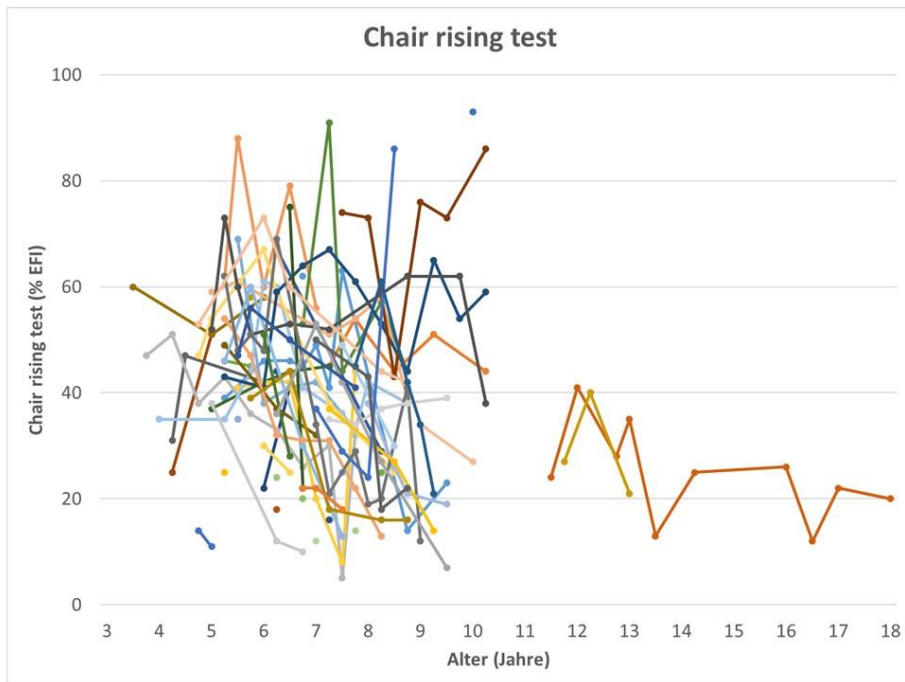


Abbildung 32: Langzeitverlauf der CRT-Leistung von 58 Patienten bezogen auf das Körpergewicht in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (Esslinger Fitness Index, % EFI)

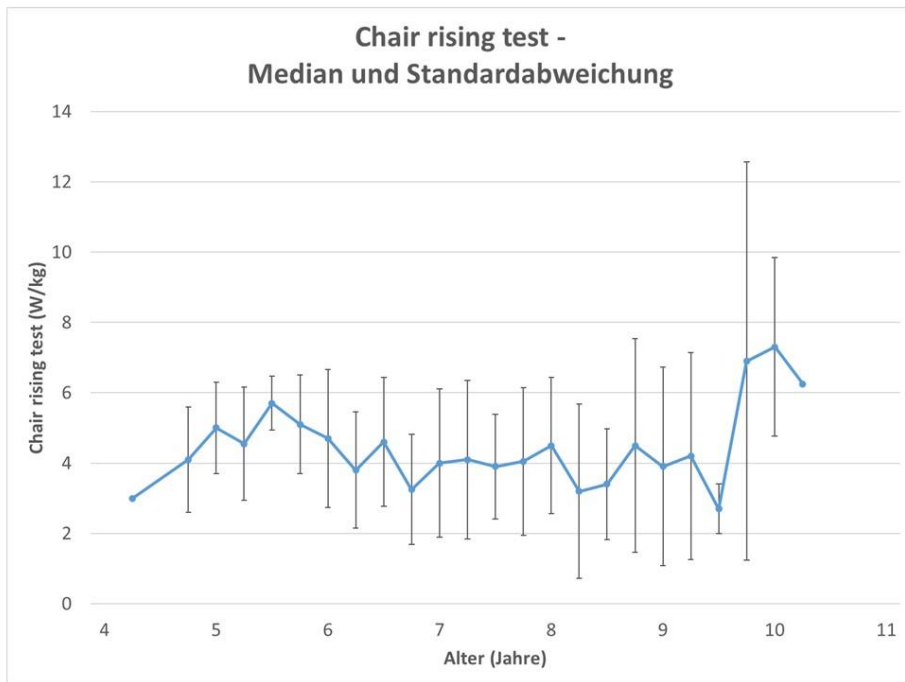


Abbildung 33: CRT (W/kg) - Median und Standardabweichung

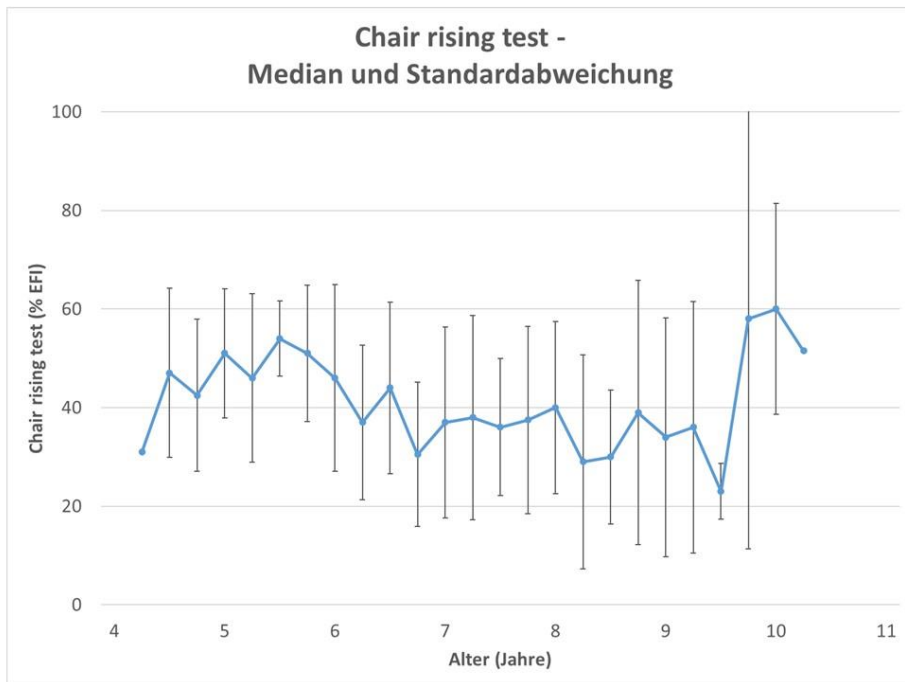


Abbildung 34: CRT (% EFI) - Median und Standardabweichung

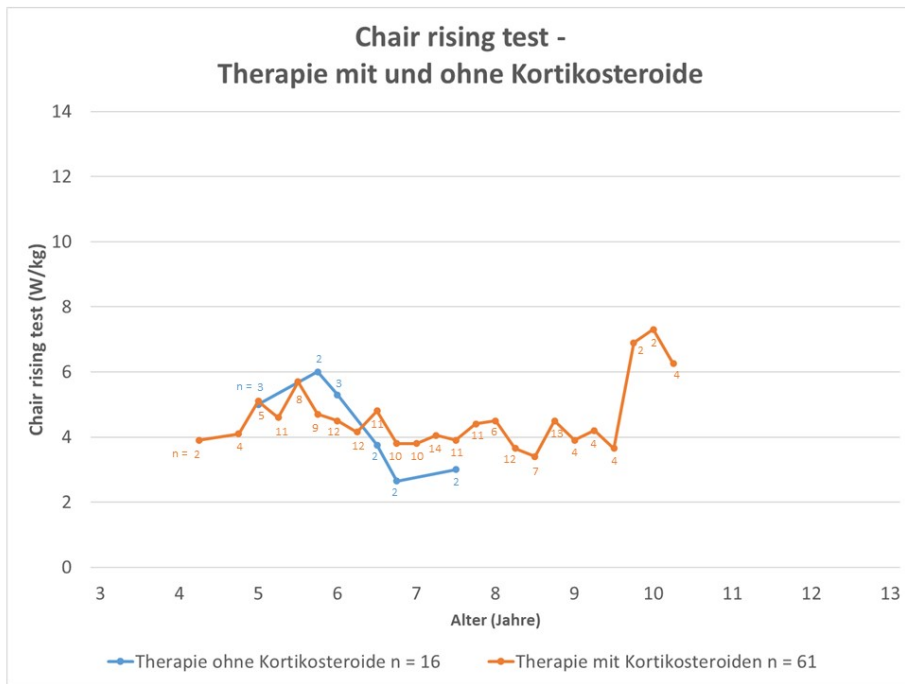


Abbildung 35: Vergleich des CRT (W/kg) von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie

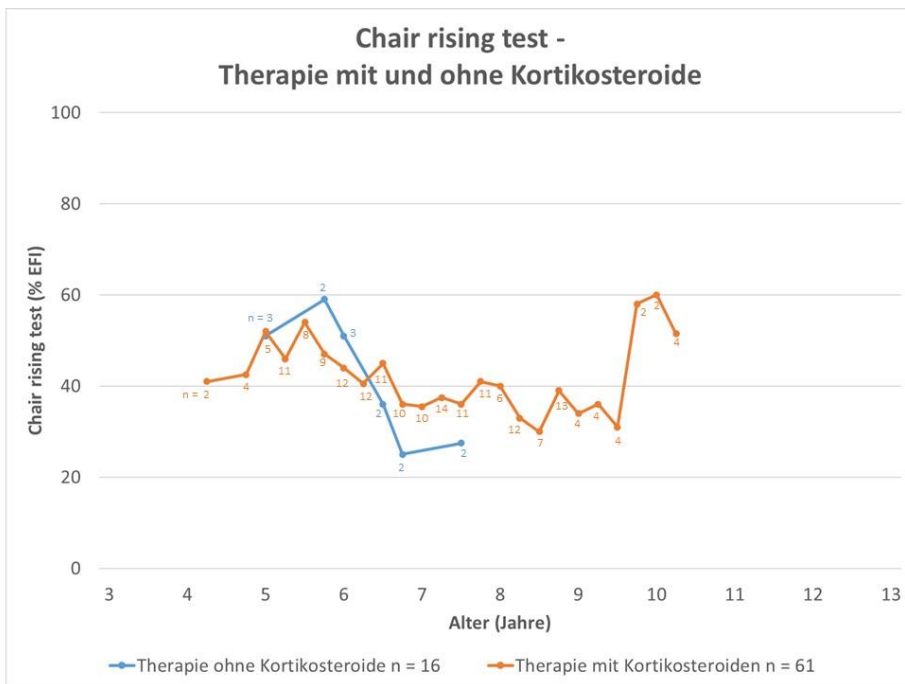


Abbildung 36: Vergleich des CRT (% EFI) von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie

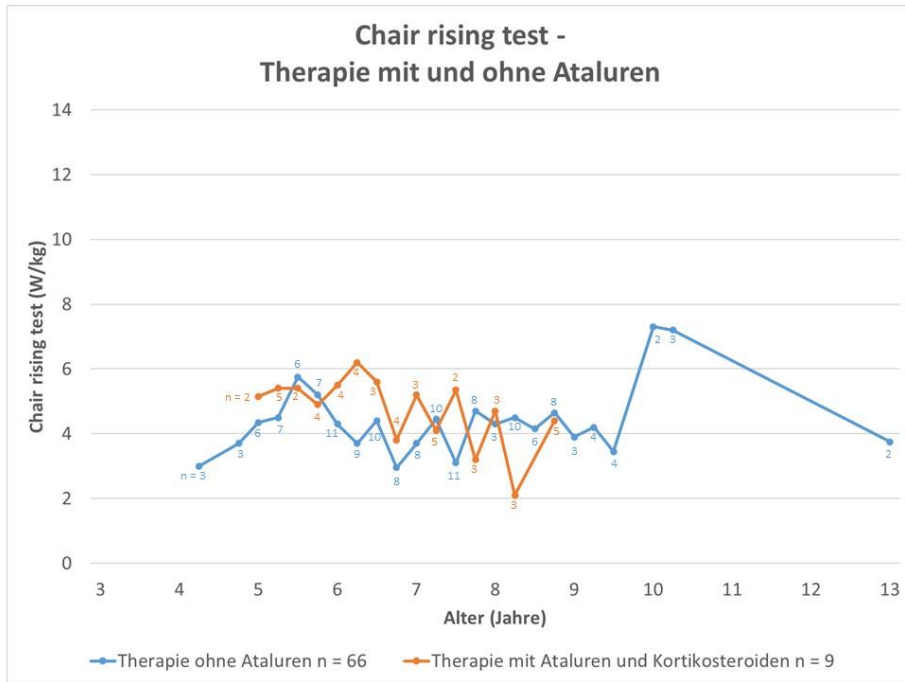


Abbildung 37: Vergleich des CRT (W/kg) von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie

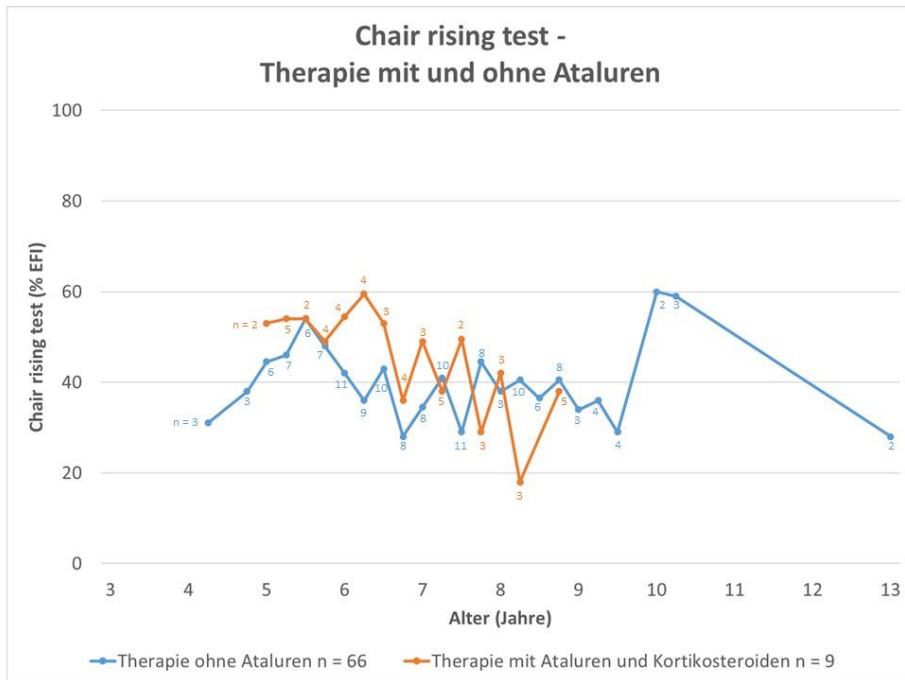


Abbildung 38: Vergleich des CRT (% EFI) von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie

3.3.2 Zweibeiniger Einzelsprung (Single two leg jump, S2LJ)

Die Langzeitverläufe der einzelnen Patienten ($n = 54$) im S2LJ sind in **Abbildung 39 und 40** dargestellt. Auch hier wurde die Leistung P_{\max} in Watt ermittelt und in Bezug auf das Gewicht in W/kg angegeben (**Abbildung 39**), in **Abbildung 40** in Bezug auf ein gesundes Referenzkollektiv in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht (Esslinger Fitness Index, EFI). Im Allgemeinen zeigen sich bei den Patienten mit einer Muskeldystrophie im Vergleich mit dem gesunden Referenzkollektiv reduzierte EFI-Werte zwischen 5 und 82 %. In **Abbildung 41 und 42** sind der Median und die Standardabweichung aufgeführt. Bis zu einem Alter von 7,75 Jahren zeigen die Patienten im Median ansteigende Werte bis 16,5 W/kg bzw. bis 48 % EFI (Ausnahme: 9,2 W/kg bei 6,75 Jahren), im weiteren Verlauf sukzessiv abnehmende Werte. Ab dem Alter von 9 Jahren können nur noch vereinzelt Patienten den Test durchführen.

In **Abbildung 43 und 44** ist der Verlauf von kortikosteroid-behandelten Patienten im Vergleich mit kortikosteroid-nativen Patienten dargestellt. Die kortikosteroid-behandelten Patienten zeigen den eben beschriebenen Verlauf des Gesamtkollektivs, von kortikosteroid-nativen Patienten gibt es nur vereinzelt Daten, sodass ein abschließender Vergleich erst bei mehr Werten erfolgen sollte.

Patienten, die mit Ataluren und Kortikosteroiden behandelt sind, zeigen im Gesamtverlauf geringere Werte (Ausnahme im Alter von 5 und 5,5 Jahren) im Vergleich mit Patienten, die nicht mit Ataluren behandelt worden sind (**Abbildung 45 und 46**).

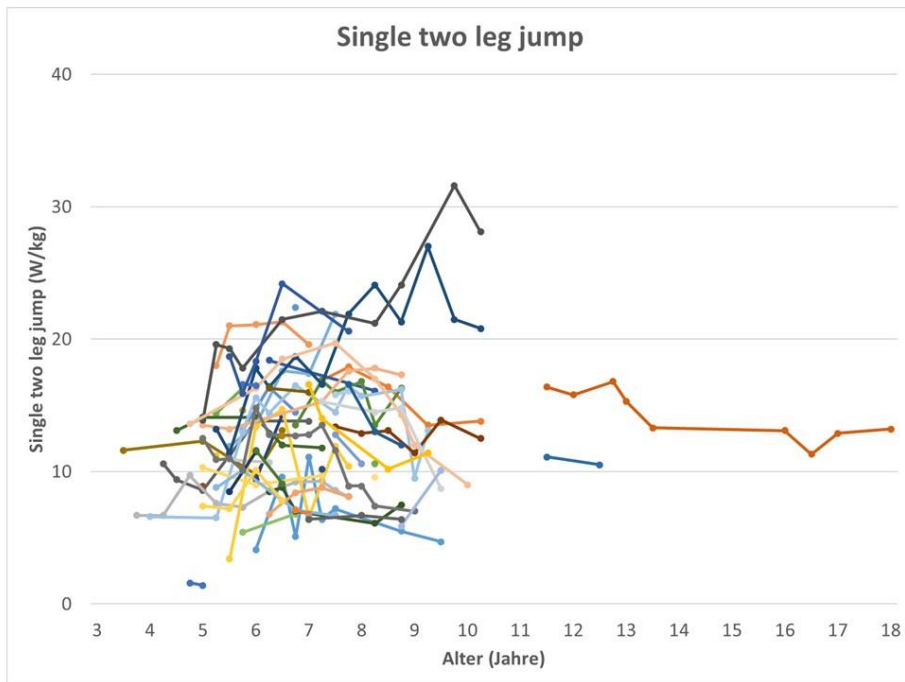


Abbildung 39: Langzeitverlauf von 54 Patienten im S2LJ in W/kg

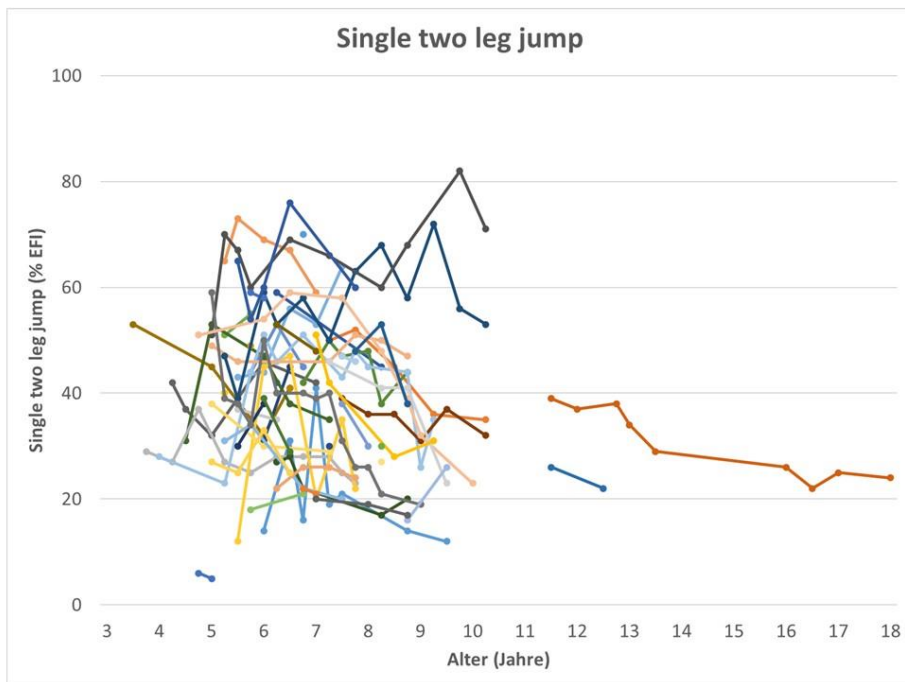


Abbildung 40: Langzeitverlauf der S2LJ-Leistung von 54 Patienten bezogen auf das Körpergewicht in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (Esslinger Fitness Index, % EFI)

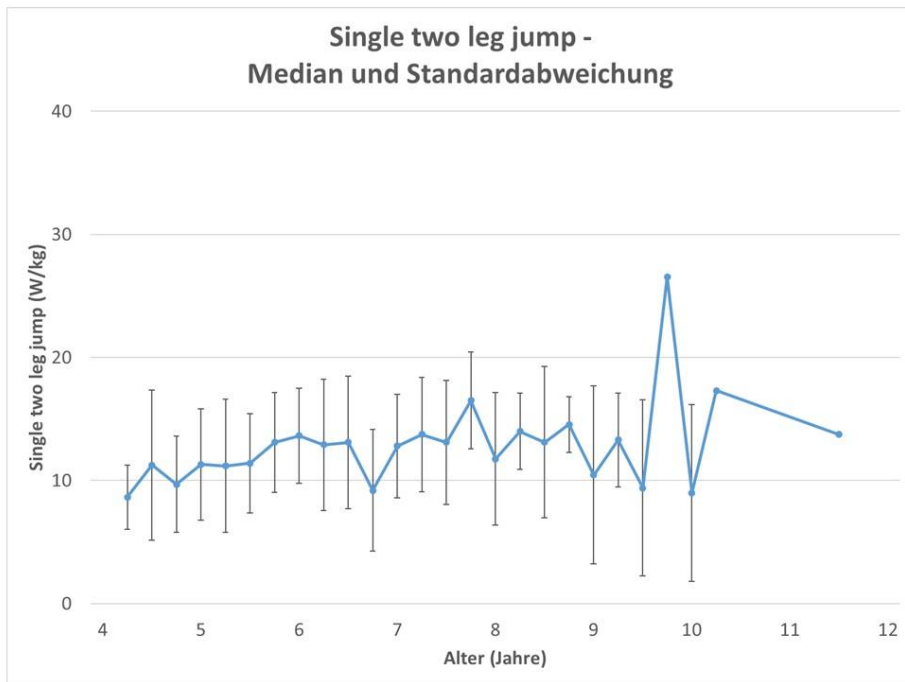


Abbildung 41: S2LJ (W/kg) - Median und Standardabweichung

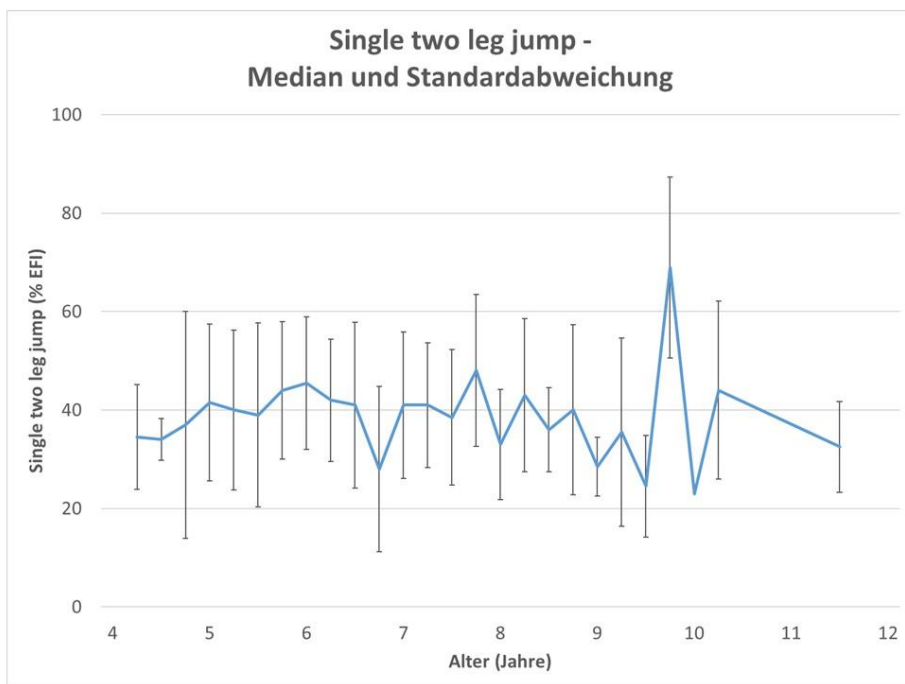


Abbildung 42: S2LJ (% EFI) - Median und Standardabweichung

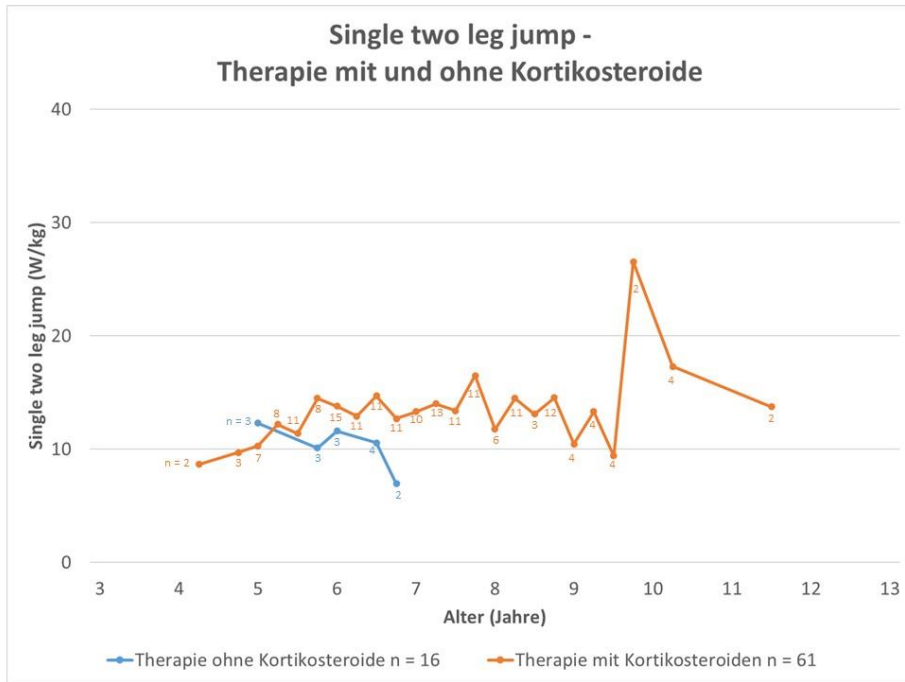


Abbildung 43: Vergleich des S2LJ (W/kg) von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie

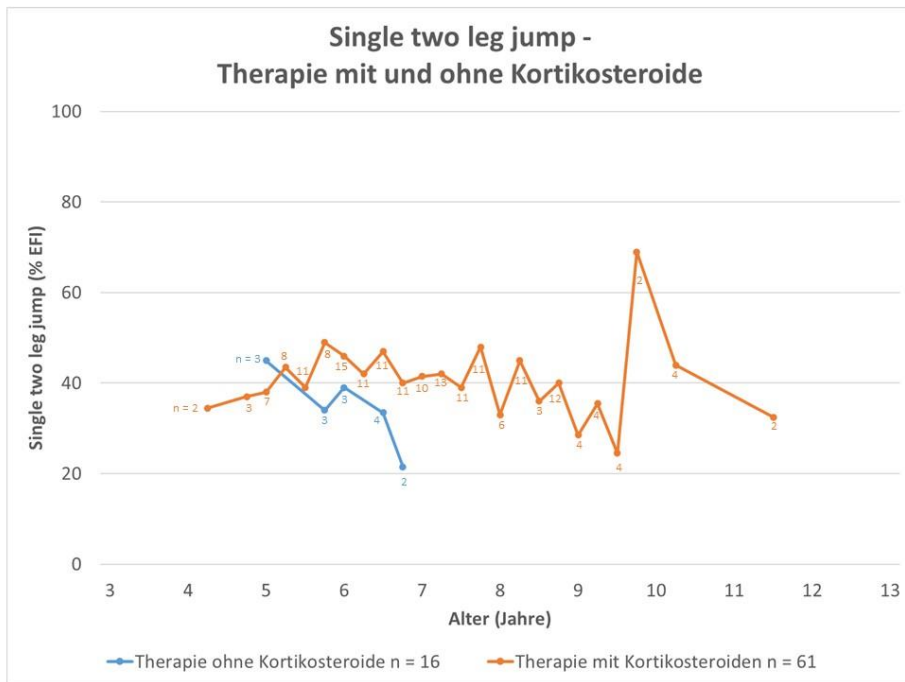


Abbildung 44: Vergleich des S2LJ (% EFI) von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie

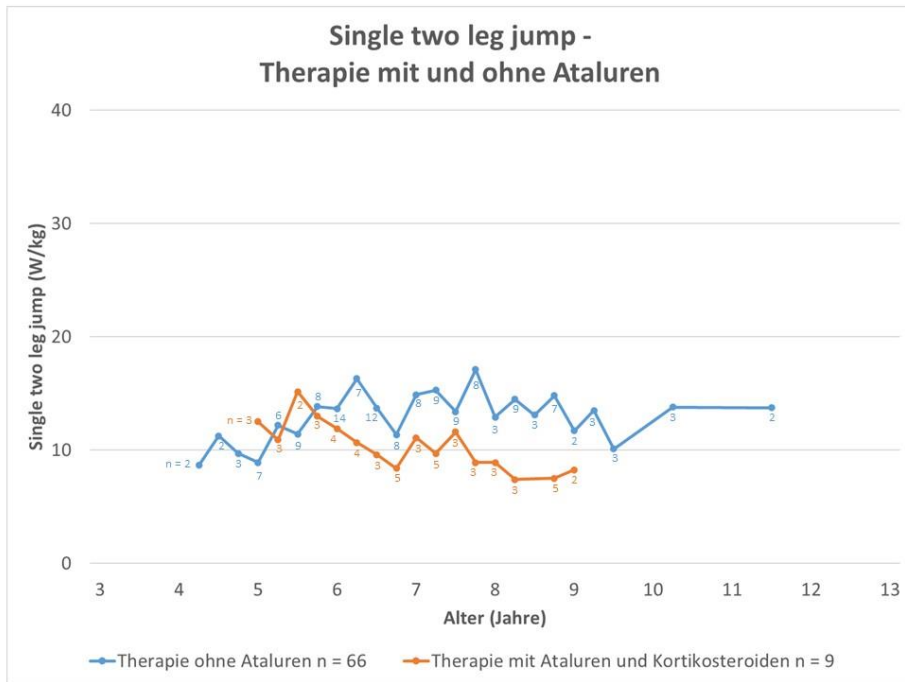


Abbildung 45: Vergleich des S2LJ (W/kg) von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie

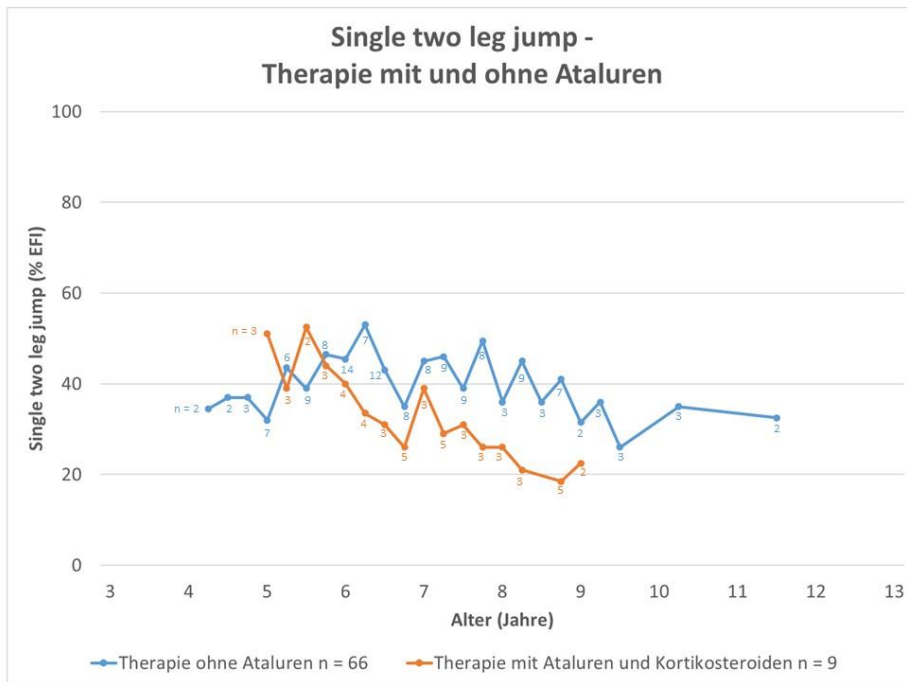


Abbildung 46: Vergleich des S2LJ (% EFI) von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie

3.4 Verlust der Gehfähigkeit

Von den insgesamt 77 Patienten haben 36 ihre Gehfähigkeit im Untersuchungszeitraum verloren. Sie waren zu diesem Zeitpunkt zwischen 7,85 und 14,18 Jahre alt (Median 10,44 Jahre, Mittelwert 10,5 Jahre). In der **Abbildung 47** ist der Verlust der Gehfähigkeit anhand des 6MWT dargestellt. Für 33 Patienten lagen das Alter im 6MWT \leq 300 Meter sowie das Alter zur Rollstuhlpflichtigkeit vor (**Abbildung 48**). Lag die Strecke im 6MWT \leq 300 Meter, so verloren 13 (39 %) ihre Gehfähigkeit innerhalb der nächsten 12 Monate, 12 (36 %) innerhalb der nächsten 24 Monaten und 8 (24 %) innerhalb der nächsten 42 Monaten. Für 12 Patienten lagen das Alter im 6MWT \leq 200 Meter sowie das Alter zur Rollstuhlpflichtigkeit vor. Lag die Strecke im 6MWT \leq 200 Meter, so verloren 6 (50 %) ihre Gehfähigkeit innerhalb der nächsten 6 Monate, 4 (33 %) innerhalb der nächsten 12 Monaten und 2 (17 %) innerhalb der nächsten 24 Monaten. **Abbildung 49 und 50** zeigen die Dauer bis zum Verlust der Gehfähigkeit im CRT bei EFI-Werten unter 60 % bei 21 Patienten und im S2LJ bei EFI-Werten unter 30 % bei 12 Patienten. Liegen die EFI-Werte im CRT unter 60 % so beträgt die Dauer bis zur Rollstuhlpflichtigkeit 15 bis 48 Monate (Median 36 Monate, Mittelwert 36,6 Monate). Je höher der EFI-Wert, desto länger ist die Dauer bis zur Rollstuhlpflichtigkeit. Im S2LJ zeigt sich ein ähnlicher Verlauf. Liegen die EFI-Werte zwischen 20 und 30 % so beträgt die Dauer bis zur Rollstuhlpflichtigkeit 12 bis 48 Monate (Median 36 Monate, Mittelwert 33,3 Monate).

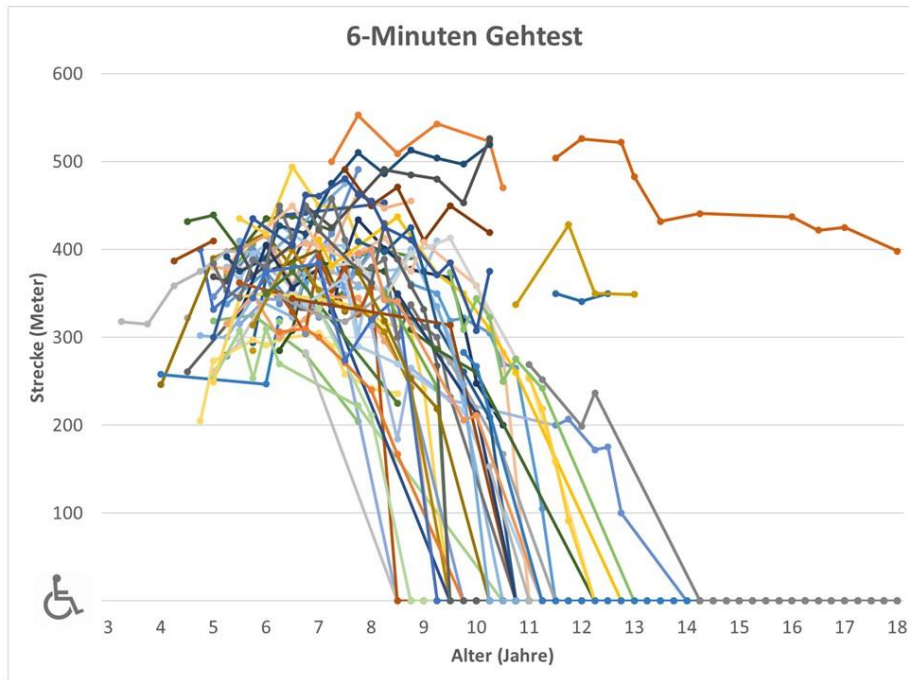


Abbildung 47: Langzeitverlauf im 6MWT bis zum Verlust der Gehfähigkeit (0 Meter)

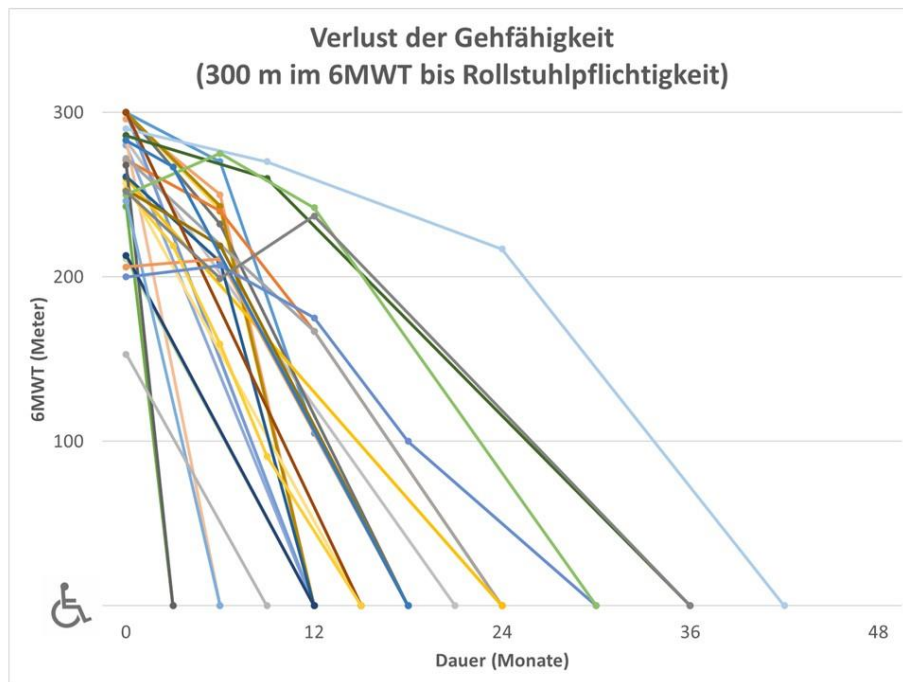


Abbildung 48: Verlauf des Verlustes der Gehfähigkeit von 300 m im 6MWT bis zur Rollstuhlspflichtigkeit

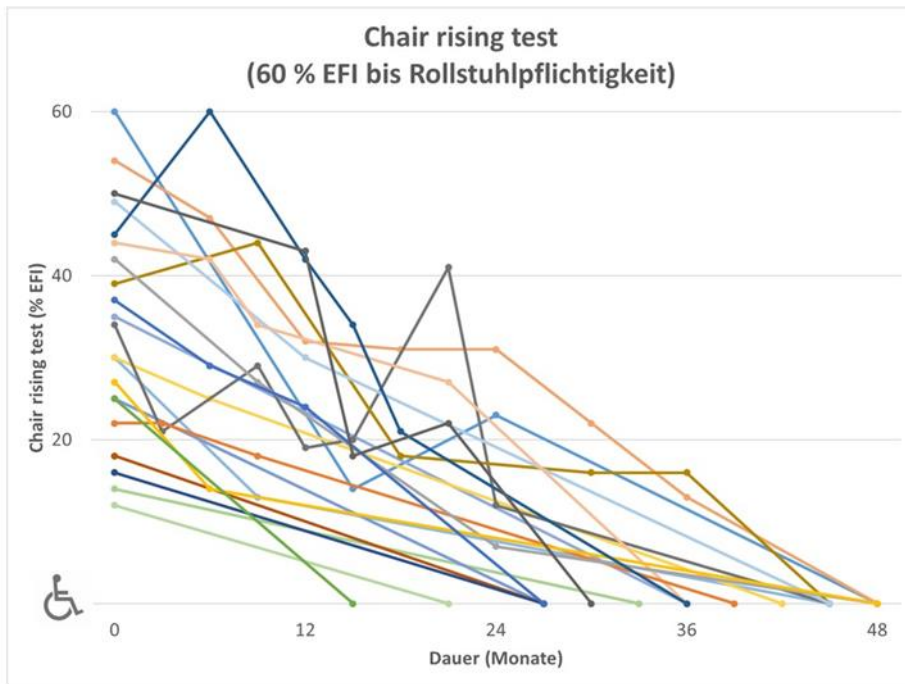


Abbildung 49: Verlauf des Verlustes der Gehfähigkeit von 60 % EFI im CRT bis zur Rollstuhlpflichtigkeit

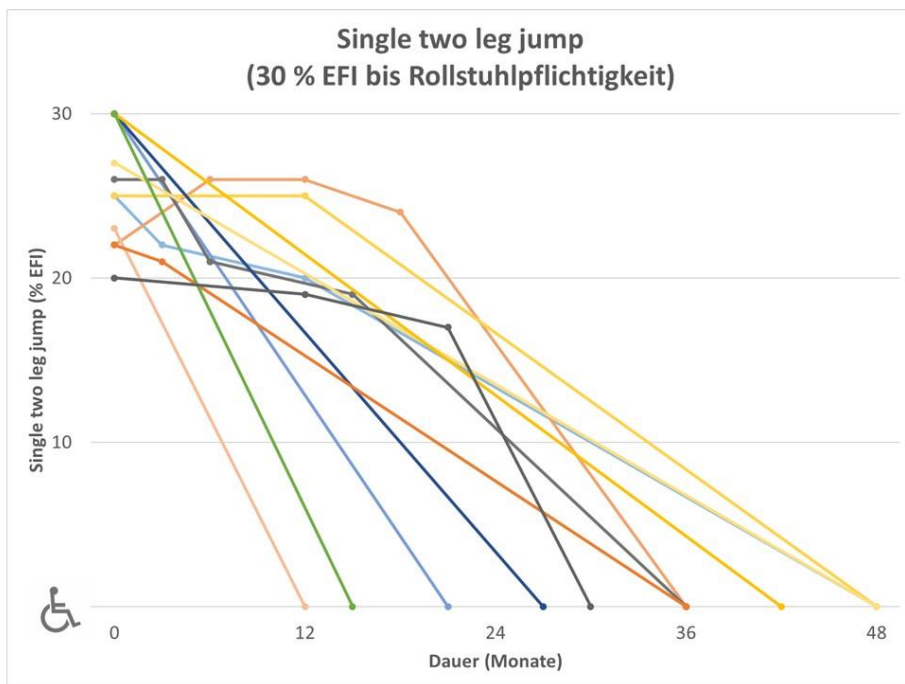


Abbildung 50: Verlauf des Verlustes der Gehfähigkeit von 30 % EFI im S2LJ bis zur Rollstuhlpflichtigkeit

4 Diskussion

Die Muskeldystrophie Duchenne ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht kurativ behandelbar. Therapiestandard ist die Medikation mit den Kortikosteroiden Prednisolon oder Deflazacort [43], bei Patienten mit Nonsense-Mutation ist die Therapie mit dem Wirkstoff Ataluren eine Option [45]. In der präklinischen und klinischen Entwicklung befinden sich weitere, potenzielle Gentherapien wie das Antisense-Oligonukleotid Eteplirsen [47], das Einschleusen von Mikro-Dystrophinen in adenoassoziierte Viren (AAV) [48] oder die Genom-Editierung mittels CRISPR/Cas9-System [49]. Um die Wirksamkeit neuer Medikamente zu beurteilen, sind standardisierte, klinische Tests erforderlich. Der 6MWT ist der bislang bewährteste Test zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen [51, 78]. In dieser Arbeit wurde retrospektiv eine Kohorte von Patienten mit einer Muskeldystrophie Duchenne analysiert. Ihre Daten im 6MWT und in den Zeitfunktionstestungen wurden mit den Daten der mechanographischen Testungen CRT und S2LJ verglichen.

Bei der Durchführung von CRT und S2LJ mit kurzen und schnellen Bewegungen werden die proximale Oberschenkel- und Beckenmuskulatur beansprucht. Hierfür ist eine möglichst hohe Muskelkraft mit schnellen Muskelfasern vom Typ IIa erforderlich. Mit der Messung ist eine Aussage zur anaeroben Leistung möglich. Dagegen sind für den 6MWT die langsamen Typ-I Muskelfasern wichtig: sie dienen der Ausdauer, die Muskelkraft und Kontraktionsgeschwindigkeit sind niedrig. Somit wird der funktionelle Belastungsgrad bei alltäglichen Aktivitäten abgebildet [55] und es kann eine Aussage zur aeroben Leistungsfähigkeit erfolgen. Für die umfängliche Beurteilung der motorischen Fähigkeiten erscheint eine Kombination sinnvoll, die nicht nur den 6MWT mit der aeroben Leistungsfähigkeit einbezieht, sondern darüber hinaus auch einen Test, der die anaerobe Leistung beurteilt.

Der S2LJ und der CRT korrelieren in dieser Arbeit insgesamt signifikant mit den Zeitfunktionstestungen/6MWT. Die höchste Korrelation zeigt sich zwischen 10 m Rennen und dem S2LJ. Bei beiden Testungen werden ähnliche Muskelgruppen (proximale Oberschenkel- und Beckenmuskulatur), Muskeln (insbesondere Musculus gluteus maximus) und Muskelfasern (Typ IIa) beansprucht. Die zweithöchste Korrelation besteht zwischen dem Hinaufsteigen von vier Treppenstufen und dem S2LJ. Auch beim Hinaufsteigen von vier Treppenstufen werden vornehmlich die

schnellen Muskelfasern beansprucht. Es ist daher nicht überraschend, dass die Korrelation zwischen dem 6MWT und dem S2LJ moderat ausfällt, da die Bewegungsmuster und Muskelfasern differieren. Bei der Betrachtung des CRT und den Zeitfunktionstestungen/6MWT sind die Korrelationen geringer als beim S2LJ. Aber auch hier zeigt sich die höchste Korrelation zwischen dem CRT und 10 Meter Rennen, die zweithöchste beim Hinaufsteigen von vier Treppenstufen. Die geringste Korrelation besteht auch hier zwischen dem 6MWT und dem CRT.

Im Vergleich mit bisher wenigen, durchgeführten Studien zur Mechanographie zeigen sich ähnliche Resultate. Vill et al. untersuchten 23 Patienten mit einer hereditären motorischen und sensorischen Neuropathie (Charcot-Marie-Tooth Erkrankung). Hier ergab sich eine gute und mit dieser Arbeit übereinstimmende Korrelation zwischen S2LJ/CRT und 10 Meter Rennen sowie beim Aufstehen aus der Rückenlage [68]. In der Arbeit von Blaschek et al. zeigte sich bei 41 getesteten Patienten mit einer Muskeldystrophie Duchenne ebenfalls die höchste Korrelation zwischen dem S2LJ und 10 m Rennen und eine moderate Korrelation zwischen S2LJ/CRT und 6MWT. Die Visitenzahl war mit 9 Visiten geringer und auch die Anzahl der mechanographischen Testungen (95 x CRT, 76 x S2LJ) [67]. Diese Ergebnisse konnten mit der aktuellen Arbeit mit größerer Patientenzahl bestätigt werden.

Einschränkend ist anzumerken, dass nicht alle Patienten die mechanographischen Testungen bei den Visiten vollständig durchführen konnten. Der CRT konnte in dieser Studie etwas häufiger durchgeführt werden als der S2LJ (227 versus 219-mal). Eine mögliche Erklärung sind die höhere Leistung und Kraft, die für einen S2LJ erforderlich sind. Des Weiteren erfordert der S2LJ mehr Koordination. Somit ist der CRT in der Durchführung für die Patienten mit einer Muskeldystrophie Duchenne einfacher und daher auch bei höherer motorischer Einschränkung noch durchführbar.

In einem zweiten Teil dieser Arbeit sind Langzeitverläufe von Patienten mit einer Muskeldystrophie Duchenne in den einzelnen neuromuskulären Testungen dargestellt, des Weiteren sind Subgruppen (Therapie mit und ohne Kortikosteroide und Ataluren sowie Verläufe von Exon 51 – Patienten) aufgeführt. In allen Testungen zeigt sich die erwartete Verschlechterung der Ergebnisse mit zunehmendem Alter. In vorherigen Studien sind neben dem Alter auch die Ausgangswerte als wichtige Parameter für den Verlauf und die Prognose identifiziert worden [51, 56]. So fällt auch in dieser Arbeit auf, dass im 6MWT die absolvierte Strecke bereits initial im Vergleich

mit gesunden Jungen reduziert ist. Diese Erkenntnis geht mit den Ergebnissen von Arora et al. einher, die ebenfalls im 6MWT sowie in den Zeitfunktionstestungen 10 Meter Rennen, Aufstehen aus der Rückenlage und Hinaufsteigen von vier Treppenstufen schlechtere Ausgangswerte bei den Patienten mit einer Muskeldystrophie Duchenne im Vergleich mit gesunden Kontrollen erhoben [79]. Im weiteren Verlauf nimmt die Diskrepanz zu. Diese Beobachtung lässt sich in dieser Arbeit auch beim 10 Meter Rennen im Vergleich mit gesunden Jungen graphisch gut nachvollziehen. Beim 6MWT ist der Rückgang der Strecke im Alter von 9 bis 10 Jahren am deutlichsten und die Patienten verlieren im medianen Alter von 10,44 Jahren ihre Gehfähigkeit. Die absolvierte Strecke erlaubt eine Prognose, in welchem Zeitraum die Patienten ihre Gehfähigkeit verlieren. Liegt die Strecke im 6MWT ≤ 300 Meter, so verlieren in dieser Arbeit 39 % ihre Gehfähigkeit innerhalb der nächsten 12 Monate. In der Arbeit von McDonald et al. fanden sich übereinstimmende Daten: sechs von 15 Patienten (40 %), die im 6MWT < 325 Meter erreichten, verloren ihre Gehfähigkeit innerhalb von 48 Wochen [52].

Limitationen der Mechanographie zeigen sich bei der Auswertung der Langzeitverläufe. Das liegt an der abnehmenden Patientenzahl mit zunehmendem Alter und Krankheitslast. So können ab dem Alter von 9 Jahren nur noch vereinzelt Patienten die Testungen durchführen. Dadurch entsteht in den Grafiken rasch der Eindruck, dass die Patienten in den Testungen stabil bleiben. Das dies mitnichten so ist, zeigen die Langzeitverläufe in den Zeitfunktionstestungen/6MWT. Markant ist dagegen, wie deutlich unter der Norm die Patienten im Vergleich mit Gesunden bereits initial liegen. So liegen beispielsweise die medianen EFI-Werte im Alter von 4 bis 6 Jahren beim CRT zwischen 31-54 %, beim S2LJ zwischen 34 -46 %. Somit lässt sich aus den Verläufen insgesamt betrachtet, keine Aussage zur Prognose ableiten. Für eine initiale Einschätzung dagegen kann die Mechanographie einen sinnvollen Beitrag leisten.

Die zugrundeliegende Ursache der Muskeldystrophie Duchenne ist aktuell kausal nicht behandelbar. Kortikosteroide sind in der Therapie etabliert, da sie zumindest zeitweise die motorische Verschlechterung nachweislich reduzieren [43, 80, 81]. In dieser Arbeit sind 79 % der Patienten mit Kortikosteroiden behandelt. Der deutlichste Unterschied in den Einzeltestungen zeigt sich im 6MWT. Hier legen die kortikosteroid-behandelten Patienten im Vergleich mit kortikosteroid-nativen Patienten eine längere Gehstrecke

im Alter von 5 bis 8 Jahren zurück. Ähnliche Daten konnten McDonald et al. erheben [52]. In den Zeitfunktionstestungen war der Unterschied zwischen kortikosteroid-behandelten und – nativen Patienten geringer. Eine weitere Therapieoption für Patienten mit einer Nonsense-Mutation ist die Medikation mit Ataluren. In einer Metaanalyse von Campbell et al. aus 2020 zeigt sich bei der Patientenkohorte mit Ataluren eine langsamere Krankheitsprogression, insbesondere bei Patienten mit einem Ausgangswert im 6MWT von 300 bis 400 Metern, im Vergleich mit Placebo-behandelten Patienten [45]. Eine klinische Studie von McDonald et al. ergab 2022 eine 2,2-jährige Verzögerung des Erreichens der Gehunfähigkeit bei mit Ataluren behandelten Patienten [82]. Diese Beobachtung konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden: in den Einzeltestungen der 9 mit Ataluren und Kortikosteroiden behandelten Patienten zeigt sich bei den Ergebnissen kein relevanter Unterschied im Vergleich mit Patienten, die nicht mit Ataluren behandelt sind. Anzumerken ist jedoch, dass die Patientenkohorte, die mit Ataluren behandelt ist, klein ist und nicht zu jeder vierteljährlichen Visite Werte vorliegen. So sind für eine endgültige Aussage größere Patientenzahlen bzw. regelmäßige Visiten erforderlich.

In Zusammenschau lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: die erhobenen Daten in den Einzeltestungen, die daraus erstellten Langzeitverläufe, Medianwerte und Standardabweichungen können für die Planung, Analyse und Auswertung von zukünftigen Studien hilfreich sein. Bezüglich der Korrelationsanalysen zeigt sich eine gute Korrelation zwischen der Mechanographie und den etablierten Zeitfunktionstestungen bei Patienten mit einer Muskeldystrophie Duchenne. Die höchste Korrelation besteht zwischen dem S2LJ und dem 10 Meter Rennen, da ähnliche Muskelgruppen und Bewegungsmuster beansprucht werden. Geringer ist die Korrelation zwischen S2LJ/CRT und 6MWT aufgrund eines differenten Fokus der körperlichen Leistungsfähigkeit (anaerob versus aerob). Für eine umfassende Aussage der motorischen Fähigkeiten ist die Mechanographie geeignet, insbesondere die Kombination aus 6MWT und S2LJ, da sie zusätzlich eine Aussage hinsichtlich der anaeroben, motorischen Leistungsfähigkeit zulässt. Falls der S2LJ nicht mehr durchführbar ist, wäre der CRT eine Alternative.

5 Zusammenfassung

Die Muskeldystrophie Duchenne gehört zu den seltenen Erkrankungen, die in Deutschland etwa einen von 3500 Jungen betrifft [1]. Sie ist die häufigste neuromuskuläre Erkrankung im Kindesalter und wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Die erkrankten Jungen erlernen die motorischen Meilensteine, meist jedoch verzögert. Im frühen Schulalter verschlechtern sich die motorischen Fähigkeiten und im Alter zwischen 10 und 14 Jahren verlieren sie ihre Gehfähigkeit. Die Erkrankung ist zum aktuellen Zeitpunkt kurativ nicht behandelbar. Um den Krankheitsverlauf und die Wirksamkeit neuer Medikamente zu beurteilen, sind klinische Studien und standardisierte Testungen erforderlich. In dieser Arbeit wird der Langzeitverlauf der Muskeldystrophie Duchenne anhand von etablierten Zeitfunktionstestungen und der Mechanographie dargestellt. Dabei werden Subgruppen (Therapie mit und ohne Kortikosteroide/Ataluren sowie Verläufe von Exon 51 – Patienten) aufgeführt. Des Weiteren erfolgt eine Analyse einer möglichen Korrelation mittels linearer Regression zwischen 6MWT/Zeitfunktionstestungen und der Mechanographie. In die Studie wurden Verlaufsdaten von 77 Patienten im Alter von 3 bis 18 Jahren mit genetisch nachgewiesener Muskeldystrophie eingeschlossen. Es erfolgten pro Patient 1 bis 21 Visiten über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren. Insgesamt wurden so 474 Untersuchungen im Rahmen der routinemäßigen Verlaufskontrollen in der neuromuskulären Ambulanz im integrierten sozialpädiatrischen Zentrum (iSPZ Hauner) durchgeführt. In den Visiten wurden folgende Tests durchgeführt: 6MWT (n = 416), 10 Meter Rennen (n = 448), Aufstehen aus der Rückenlage (n = 415), Hinauf- und Hinabsteigen von 4 Treppenstufen (n = 452 bzw. 410), CRT (n = 227) und S2LJ (n = 219). Die Longitudinaldaten wurden graphisch dargestellt. In allen Testungen zeigt sich die erwartete Verschlechterung der Ergebnisse mit zunehmendem Alter. In den Korrelationsanalysen zeigt sich eine gute Korrelation zwischen der Mechanographie und den etablierten Zeitfunktionstestungen. Die höchste Korrelation ($r = 0.68$) besteht zwischen dem S2LJ und 10 m Rennen. Geringer ist die Korrelation zwischen S2LJ/CRT und 6MWT ($r = 0.5$ bzw. 0.26) aufgrund eines differenten Fokus der körperlichen Leistungsfähigkeit (anaerob versus aerob). Für eine umfassende Aussage der motorischen Fähigkeiten ist die Mechanographie geeignet, insbesondere die Kombination 6MWT und S2LJ, da sie zusätzlich eine Aussage hinsichtlich der anaeroben, motorischen Leistungsfähigkeit zulässt. Falls der S2LJ nicht mehr durchführbar ist, wäre der CRT eine Alternative.

6 Abstract

Clinical trials targeting cohorts of boys with Duchenne muscular dystrophy over a several years are necessary to evaluate disease progression and drug efficacy. Boys with Duchenne muscular dystrophy often have gross motor delays early in life, and although they gain skills, they are on a lower trajectory than typical peers. In early school age losing of motor skills and later loss of ambulation are the natural course of the disease. In this study, we demonstrate natural history of boys with Duchenne muscular dystrophy (non-treated, treated with corticosteroids/ataluren) measured by timed function tests and mechanography [83]. In addition, we analyze correlation between 6MWT/timed function tests and mechanography.

We define the natural history in boys with Duchenne muscular dystrophy aged from 3.1 to 18 years using the 6MWT, 10-meter run, time to stand up from a supine position and climb and go down four stairs. Additionally, mechanography measured force in chair rising and jumping. Assessments were completed as standard of care during regularly scheduled clinic visits [83]. The results were correlated calculating linear regression.

77 boys with Duchenne muscular dystrophy were evaluated up to 21 follow up measurements available. Test battery included 6MWT (N = 416), 10-m run (N = 448), stand up from supine (N = 415), climb four stairs (N = 452), go down four stairs (N = 410), chair rising (N = 227) and single two-legged jump (N = 219). Longitudinal data are presented by age as a whole and in subcohorts of treated (corticosteroids, ataluren) and non-treated patients [83]. Our measurements show a high correlation between S2LJ/10 m run ($r = 0.68$) and S2LJ/climb four stairs ($r = 0.57$). Correlation revealed moderate correlation between S2LJ/6MWT ($r = 0.5$), S2LJ/stand up from supine ($r = 0.45$), S2LJ/go down four stairs ($r = 0.44$) and CRT/10 m run ($r = 0.44$).

Our study documents the natural history in a large cohort of boys with Duchenne muscular dystrophy. Jumping mechanography is a safe additional method concerning performance at movement with higher power output. We recommend using the S2LJ as a first-choice tandem tool combined with the 6MWT, alternatively the CRT for more disabled patients. These data will be useful to compare ongoing and future therapeutic interventions for Duchenne muscular dystrophy.

7 Literaturverzeichnis

1. Emery, A.E., *The muscular dystrophies*. Lancet, 2002. **359**(9307): p. 687-95.
2. Zubrzycka-Gaarn, E.E., et al., *The Duchenne muscular dystrophy gene product is localized in sarcolemma of human skeletal muscle*. Nature, 1988. **333**(6172): p. 466-9.
3. Boland, B.J., et al., *Skeletal, cardiac, and smooth muscle failure in Duchenne muscular dystrophy*. Pediatr Neurol, 1996. **14**(1): p. 7-12.
4. Brooke, M.H., et al., *Duchenne muscular dystrophy: patterns of clinical progression and effects of supportive therapy*. Neurology, 1989. **39**(4): p. 475-81.
5. van Westering, T.L., C.A. Betts, and M.J. Wood, *Current understanding of molecular pathology and treatment of cardiomyopathy in duchenne muscular dystrophy*. Molecules, 2015. **20**(5): p. 8823-55.
6. Kohler, M., et al., *Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(3): p. 320-5.
7. El-Aloul, B., et al., *Pharmacological therapy for the prevention and management of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review*. Neuromuscul Disord, 2017. **27**(1): p. 4-14.
8. Monaco, A.P., et al., *Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene*. Nature, 1986. **323**(6089): p. 646-50.
9. Murray, J.M., et al., *Linkage relationship of a cloned DNA sequence on the short arm of the X chromosome to Duchenne muscular dystrophy*. Nature, 1982. **300**(5887): p. 69-71.
10. Koenig, M., et al., *Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals*. Cell, 1987. **50**(3): p. 509-17.
11. Den Dunnen, J.T., et al., *Topography of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene: FIGE and cDNA analysis of 194 cases reveals 115 deletions and 13 duplications*. Am J Hum Genet, 1989. **45**(6): p. 835-47.
12. Koenig, M., A.P. Monaco, and L.M. Kunkel, *The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein*. Cell, 1988. **53**(2): p. 219-28.
13. Hoffman, E.P., R.H. Brown, Jr., and L.M. Kunkel, *Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus*. Cell, 1987. **51**(6): p. 919-28.
14. Cohn, R.D. and K.P. Campbell, *Molecular basis of muscular dystrophies*. Muscle Nerve, 2000. **23**(10): p. 1456-71.
15. Jung, D., et al., *Identification and characterization of the dystrophin anchoring site on beta-dystroglycan*. J Biol Chem, 1995. **270**(45): p. 27305-10.
16. Rybakova, I.N., J.R. Patel, and J.M. Ervasti, *The dystrophin complex forms a mechanically strong link between the sarcolemma and costameric actin*. J Cell Biol, 2000. **150**(5): p. 1209-14.
17. Petrof, B.J., et al., *Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(8): p. 3710-4.
18. Blake, D.J., et al., *Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle*. Physiol Rev, 2002. **82**(2): p. 291-329.
19. Aartsma-Rus, A., et al., *Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule*. Muscle Nerve, 2006. **34**(2): p. 135-44.
20. Monaco, A.P., et al., *An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus*. Genomics, 1988. **2**(1): p. 90-5.
21. Okubo, M., et al., *Exon skipping induced by nonsense/frameshift mutations in DMD gene results in Becker muscular dystrophy*. Hum Genet, 2020. **139**(2): p. 247-255.
22. Pearce, J.M., *Gowers' sign*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **68**(2): p. 149.
23. Norcia, G., et al., *Early Gross Motor Milestones in Duchenne Muscular Dystrophy*. J Neuromuscul Dis, 2021. **8**(4): p. 453-456.

24. Connolly, A.M., et al., *Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne Muscular Dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network*. *Neuromuscul Disord*, 2013. **23**(7): p. 529-39.
25. Sarrazin, E., et al., *Growth and psychomotor development of patients with Duchenne muscular dystrophy*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2014. **18**(1): p. 38-44.
26. Beenakker, E.A., et al., *Quantitative assessment of calf circumference in Duchenne muscular dystrophy patients*. *Neuromuscul Disord*, 2002. **12**(7-8): p. 639-42.
27. Kim, A., M. Park, and H.I. Shin, *Pain characteristics among individuals with Duchenne muscular dystrophy according to their clinical stage*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2022. **23**(1): p. 536.
28. McDonald, C.M., et al., *Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy*. *Am J Phys Med Rehabil*, 1995. **74**(5 Suppl): p. S70-92.
29. Kinali, M., et al., *Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy*. *Eur J Paediatr Neurol*, 2007. **11**(3): p. 160-6.
30. Nigro, G., et al., *The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy*. *Int J Cardiol*, 1990. **26**(3): p. 271-7.
31. Suresh, S., et al., *Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population*. *J Paediatr Child Health*, 2005. **41**(9-10): p. 500-3.
32. Khirani, S., et al., *Respiratory muscle decline in Duchenne muscular dystrophy*. *Pediatr Pulmonol*, 2014. **49**(5): p. 473-81.
33. Phillips, M.F., et al., *Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **164**(12): p. 2191-4.
34. Anderson, J.L., et al., *Brain function in Duchenne muscular dystrophy*. *Brain*, 2002. **125**(Pt 1): p. 4-13.
35. Bresolin, N., et al., *Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy*. *Neuromuscul Disord*, 1994. **4**(4): p. 359-69.
36. Hendriksen, J.G. and J.S. Vles, *Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive--compulsive disorder*. *J Child Neurol*, 2008. **23**(5): p. 477-81.
37. Okinaka, S., et al., *Serum creatine phosphokinase. Activity in progressive muscular dystrophy and neuromuscular diseases*. *Arch Neurol*, 1961. **4**: p. 520-5.
38. Pernice, W., et al., *[Enzyme diagnosis in progressive muscular dystrophies, especially in the Duchenne type]*. *Klin Padiatr*, 1989. **201**(3): p. 167-76.
39. Lalic, T., et al., *Deletion and duplication screening in the DMD gene using MLPA*. *Eur J Hum Genet*, 2005. **13**(11): p. 1231-4.
40. Flanigan, K.M., et al., *Rapid direct sequence analysis of the dystrophin gene*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(4): p. 931-9.
41. Vill, K., et al., *Early-Onset Myopathies: Clinical Findings, Prevalence of Subgroups and Diagnostic Approach in a Single Neuromuscular Referral Center in Germany*. *J Neuromuscul Dis*, 2017. **4**(4): p. 315-325.
42. Bushby, K.M., A. Hill, and J.G. Steele, *Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy*. *Lancet*, 1999. **353**(9152): p. 557-8.
43. McDonald, C.M., et al., *Deflazacort vs prednisone treatment for Duchenne muscular dystrophy: A meta-analysis of disease progression rates in recent multicenter clinical trials*. *Muscle Nerve*, 2020. **61**(1): p. 26-35.
44. Guglieri, M., et al., *Effect of Different Corticosteroid Dosing Regimens on Clinical Outcomes in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial*. *Jama*, 2022. **327**(15): p. 1456-1468.
45. Campbell, C., et al., *Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*. *J Comp Eff Res*, 2020. **9**(14): p. 973-984.
46. Peltz, S.W., et al., *Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression*. *Annu Rev Med*, 2013. **64**: p. 407-25.

47. Charleston, J.S., et al., *Eteplirsen treatment for Duchenne muscular dystrophy: Exon skipping and dystrophin production*. *Neurology*, 2018. **90**(24): p. e2146-e2154.
48. Le Guiner, C., et al., *Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy*. *Nat Commun*, 2017. **8**: p. 16105.
49. Robinson-Hamm, J.N. and C.A. Gersbach, *Gene therapies that restore dystrophin expression for the treatment of Duchenne muscular dystrophy*. *Hum Genet*, 2016. **135**(9): p. 1029-40.
50. McDonald, C.M., et al., *Repeated intravenous cardiosphere-derived cell therapy in late-stage Duchenne muscular dystrophy (HOPE-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. *Lancet*, 2022. **399**(10329): p. 1049-1058.
51. McDonald, C.M., et al., *The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy*. *Muscle Nerve*, 2010. **41**(4): p. 500-10.
52. McDonald, C.M., et al., *The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study*. *Muscle Nerve*, 2013. **48**(3): p. 343-56.
53. Rhodes, J., A. Ubeda Tikkanen, and K.J. Jenkins, *Exercise testing and training in children with congenital heart disease*. *Circulation*, 2010. **122**(19): p. 1957-67.
54. Baptista, V.C., et al., *Six-minute walk test as a tool for assessing the quality of life in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery*. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2012. **27**(2): p. 231-9.
55. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(1): p. 111-7.
56. McDonald, C.M., et al., *The 6-minute walk test in Duchenne/Becker muscular dystrophy: longitudinal observations*. *Muscle Nerve*, 2010. **42**(6): p. 966-74.
57. Mylius, C.F., D. Paap, and T. Takken, *Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: a systematic review*. *Expert Rev Respir Med*, 2016. **10**(12): p. 1335-1352.
58. Mayhew, J.E., et al., *Reliable surrogate outcome measures in multicenter clinical trials of Duchenne muscular dystrophy*. *Muscle Nerve*, 2007. **35**(1): p. 36-42.
59. Scott, E., et al., *Development of a functional assessment scale for ambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy*. *Physiother Res Int*, 2012. **17**(2): p. 101-9.
60. Mercuri, E., et al., *Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy*. *PLoS One*, 2016. **11**(8): p. e0160195.
61. Tsubaki, A., et al., *Normative values for maximum power during motor function assessment of jumping among physically active Japanese*. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2009. **9**(4): p. 263-7.
62. Rupp, T., et al., *Low physical performance determined by chair rising test muscle mechanography is associated with prevalent fragility fractures*. *Arch Osteoporos*, 2018. **13**(1): p. 71.
63. Min, T.J., et al., *Correlation Between Mechanography and Clinical Parameters at Six Months After Hip Fracture Surgery*. *Ann Rehabil Med*, 2019. **43**(6): p. 642-649.
64. Shere, C., et al., *Jumping Joints: The Complex Relationship Between Osteoarthritis and Jumping Mechanography*. *Calcif Tissue Int*, 2020. **106**(2): p. 115-123.
65. Buehring, B., D. Krueger, and N. Binkley, *Jumping mechanography: a potential tool for sarcopenia evaluation in older individuals*. *J Clin Densitom*, 2010. **13**(3): p. 283-91.
66. Hannam, K., et al., *Feasibility and acceptability of using jumping mechanography to detect early components of sarcopenia in community-dwelling older women*. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2017. **17**(3): p. 246-257.
67. Blaschek, A., et al., *Jumping Mechanography is a Suitable Complementary Method to Assess Motor Function in Ambulatory Boys with Duchenne Muscular Dystrophy*. *Neuropediatrics*, 2021. **52**(6): p. 455-461.
68. Vill, K., et al., *Jumping Mechanography as a Complementary Testing Tool for Motor Function in Children with Hereditary Motor and Sensory Neuropathy*. *Neuropediatrics*, 2017. **48**(6): p. 420-425.

69. Rittweger, J., et al., *Reproducibility of the jumping mechanography as a test of mechanical power output in physically competent adult and elderly subjects*. J Am Geriatr Soc, 2004. **52**(1): p. 128-31.
70. Buehring, B., et al., *Reproducibility of jumping mechanography and traditional measures of physical and muscle function in older adults*. Osteoporos Int, 2015. **26**(2): p. 819-25.
71. Gabel, L., et al., *Reference data for jumping mechanography in Canadian children, adolescents and young adults*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2016. **16**(4): p. 283-295.
72. Sumnik, Z., et al., *Reference data for jumping mechanography in healthy children and adolescents aged 6-18 years*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2013. **13**(3): p. 297-311.
73. Busche, P., et al., *Mechanography in childhood: references for force and power in counter movement jumps and chair rising tests*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2013. **13**(2): p. 213-26.
74. Fricke, O., et al., *Mechanography--a new device for the assessment of muscle function in pediatrics*. Pediatr Res, 2006. **59**(1): p. 46-9.
75. Runge, M., et al., *Is muscle power output a key factor in the age-related decline in physical performance? A comparison of muscle cross section, chair-rising test and jumping power*. Clin Physiol Funct Imaging, 2004. **24**(6): p. 335-40.
76. Ulrich, S., et al., *Reference values for the 6-minute walk test in healthy children and adolescents in Switzerland*. BMC Pulm Med, 2013. **13**: p. 49.
77. Pereira, A.C., M.G. Ribeiro, and A.P. Araújo, *Timed motor function tests capacity in healthy children*. Arch Dis Child, 2016. **101**(2): p. 147-51.
78. Bartels, B., J.F. de Groot, and C.B. Terwee, *The six-minute walk test in chronic pediatric conditions: a systematic review of measurement properties*. Phys Ther, 2013. **93**(4): p. 529-41.
79. Arora, H., et al., *Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history*. Muscle Nerve, 2018. **58**(5): p. 631-638.
80. Griggs, R.C., et al., *Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response*. Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol, 1991. **48**(4): p. 383-8.
81. Mendell, J.R., et al., *Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy*. N Engl J Med, 1989. **320**(24): p. 1592-7.
82. McDonald, C.M., et al., *Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients*. J Comp Eff Res, 2022. **11**(3): p. 139-155.
83. Dreier, F., et al., *Natural history of boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD) measured by timed function tests and mechanography*, in 26. Kongress des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. 2023: Essen.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

AAV	adenoassoziierte Viren
ATS	American Thoracic Society
CRT	Chair rising test
CRISPR	Clustered regularly interspaced short palindromic repeats
DAPC	Dystrophin-associated protein complex
EFI	Esslinger Fitness Index
et al.	et alia
kDa	Kilodalton
kg	Kilo
m	Meter
mRNA	Messenger ribonucleic acid
NSAA	North star ambulatory assessment
P	Leistung
P_{\max}	Maximalleistung
6MWT	6-minute walk test
S2LJ	Single two leg jump
W	Watt

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Mutationsarten im Kollektiv dieser Studie.....	14
Abbildung 2: Korrelation von S2LJ mit 6MWT und Zeitfunktionstestungen. Berechnung der Korrelation mittels linearer Regression. X-Achse = Zeitfunktionstest, Y-Achse = Mechanographie, r = Korrelationskoeffizient	16
Abbildung 3: Korrelation von CRT mit 6MWT und Zeitfunktionstestungen. Berechnung der Korrelation mittels linearer Regression. X-Achse = Zeitfunktionstest, Y-Achse = Mechanographie, r = Korrelationskoeffizient	17
Abbildung 4: Langzeitverlauf von 77 Patienten im 6MWT	19
Abbildung 5: Langzeitverlauf von 77 Patienten im 6MWT (farbig), hellgraue Linie: Median 244 gesunder Jungen [76].....	19
Abbildung 6: 6MWT- Median und Standardabweichung.....	20
Abbildung 7: Vergleich des 6MWT von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie	20
Abbildung 8: Vergleich des 6MWT von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie	21
Abbildung 9: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten im 6MWT (farbig), hellgraue Linie: Median 244 gesunder Jungen [76].....	21
Abbildung 10: Langzeitverlauf von 77 Patienten im 10 m Rennen (farbig)	22
Abbildung 11: Langzeitverlauf von 77 Patienten im 10 m Rennen (farbig), schwarze Linie: Median 322 gesunder Kinder [77]	23
Abbildung 12: 10 m Rennen- Median und Standardabweichung.....	23
Abbildung 13: Vergleich 10 m Rennen von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie	24
Abbildung 14: Vergleich 10 m Rennen von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie.....	24
Abbildung 15: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten im 10 m Rennen (farbig), hellgraue Linie: Median 322 gesunder Kinder [77]	25
Abbildung 16: Langzeitverlauf von 74 Patienten beim Aufstehen vom Boden	26
Abbildung 17: Aufstehen vom Boden- Median und Standardabweichung.....	27
Abbildung 18: Vergleich Aufstehen vom Boden von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie	27
Abbildung 19: Vergleich Aufstehen vom Boden von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie.....	28
Abbildung 20: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten beim Aufstehen vom Boden.....	28
Abbildung 21: Langzeitverlauf von 76 Patienten beim Hinaufsteigen von vier Treppenstufen	29
Abbildung 22: Hinaufsteigen von vier Treppenstufen- Median und Standardabweichung	30
Abbildung 23: Vergleich Hinaufsteigen von vier Treppenstufen von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie	30
Abbildung 24: Vergleich Hinaufsteigen von vier Treppenstufen von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie.....	31
Abbildung 25: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten beim Hinaufsteigen von vier Treppenstufen	31
Abbildung 26: Langzeitverlauf von 76 Patienten beim Hinabsteigen von vier Treppenstufen.....	32
Abbildung 27: Hinabsteigen von vier Treppenstufen- Median und Standardabweichung	33

Abbildung 28: Vergleich Hinabsteigen von vier Treppenstufen von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie	33
Abbildung 29: Vergleich Hinabsteigen von vier Treppenstufen von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie.....	34
Abbildung 30: Langzeitverlauf von 11 Exon 51-Patienten beim Hinabsteigen von vier Treppenstufen	34
Abbildung 31: Langzeitverlauf von 58 Patienten im CRT in W/kg.....	36
Abbildung 32: Langzeitverlauf der CRT-Leistung von 58 Patienten bezogen auf das Körpergewicht in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (Esslinger Fitness Index, % EFI).....	36
Abbildung 33: CRT (W/kg) - Median und Standardabweichung	37
Abbildung 34: CRT (% EFI) - Median und Standardabweichung	37
Abbildung 35: Vergleich des CRT (W/kg) von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie	38
Abbildung 36: Vergleich des CRT (% EFI) von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie	38
Abbildung 37: Vergleich des CRT (W/kg) von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie	39
Abbildung 38: Vergleich des CRT (% EFI) von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie	39
Abbildung 39: Langzeitverlauf von 54 Patienten im S2LJ in W/kg.....	41
Abbildung 40: Langzeitverlauf der S2LJ-Leistung von 54 Patienten bezogen auf das Körpergewicht in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht (Esslinger Fitness Index, % EFI).....	41
Abbildung 41: S2LJ (W/kg) - Median und Standardabweichung.....	42
Abbildung 42: S2LJ (% EFI) - Median und Standardabweichung	42
Abbildung 43: Vergleich des S2LJ (W/kg) von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie	43
Abbildung 44: Vergleich des S2LJ (% EFI) von Patienten mit und ohne Kortikosteroid-Therapie	43
Abbildung 45: Vergleich des S2LJ (W/kg) von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie.....	44
Abbildung 46: Vergleich des S2LJ (% EFI) von Patienten mit und ohne Ataluren-Therapie	44
Abbildung 47: Langzeitverlauf im 6MWT bis zum Verlust der Gehfähigkeit (0 Meter).....	46
Abbildung 48: Verlauf des Verlustes der Gehfähigkeit von 300 m im 6MWT bis zur Rollstuhlpflichtigkeit	46
Abbildung 49: Verlauf des Verlustes der Gehfähigkeit von 60 % EFI im CRT bis zur Rollstuhlpflichtigkeit	47
Abbildung 50: Verlauf des Verlustes der Gehfähigkeit von 30 % EFI im S2LJ bis zur Rollstuhlpflichtigkeit	47

8.3 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. med. Müller-Felber für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit diese Promotionsarbeit in seiner Arbeitsgruppe anfertigen zu dürfen sowie die sehr gute Betreuung und Begleitung während der Erstellung der Arbeit.

Besonderen Dank möchte ich Frau PD Dr. med. Astrid Blaschek und PD Dr. med. Katharina Vill für ihre stetige und kompetente Unterstützung sowie Ideen und Anregungen während meiner Dissertation aussprechen. Dr. med. Moritz Tacke danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Des Weiteren gebührt mein großer Dank dem gesamten Team des Motorikhauses im Dr. von Haunerschen Kinderspital, das mich so freundlich und offen aufgenommen und mir eine lehrreiche Zeit in München ermöglicht hat.

Auf den Weg der Neuropädiatrie hat mich Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Christen geführt und stets motivierend begleitet. Für die Möglichkeit einen Teil meiner Ausbildung in München absolvieren zu dürfen und sein Engagement für den Erhalt eines Stipendiums bedanke ich mich ganz herzlich. Das Stipendium hat die Appenrodt-Stiftung Hannover finanziert – vielen Dank.

Ein herzliches Dankeschön allen Kindern und ihren Familien, die im Motorikhaus betreut werden und an dieser Studie teilgenommen haben.

Abschließend möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich vom ganzen Herzen bei den Menschen zu bedanken, die mich außerhalb des beruflichen Weges immer unterstützt haben – meinen Freundinnen und Freunden und ganz besonders meiner Familie.

8.4 Eidesstaatliche Versicherung nach §2 Abs. Nr. 6 und 7 PromO

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Verlaufsuntersuchung degenerativer Myopathien mittels Mechanographie im Vergleich zu konventionellen etablierten Funktionstestungen“

im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Ludwig-Maximilians-Universität München unter Betreuung von Prof. Dr. Müller-Felber selbständig und ohne sonstige Hilfe durchgeführt, bei der Abfassung der Dissertation keine andere als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Hannover, 10.07.2024

Ort, Datum

Franziska Dreier

Unterschrift

8.5 Publikationen

Posterbeitrag beim 26. Kongress des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V.:

Dreier F, Blaschek A, Vill K, Mueller-Felber W. Natural history of boys with Duchenne muscular dystrophy (DMD) measured by timed function tests and mechanography (2023)