

Duchenne Parent Project Europe
(Europäische Duchenne-Elterninitiative)

Richtlinien für die optimale Betreuung von Jungen mit
Duchenne-Muskeldystrophie

Gemeinsame Empfehlungen nach Vorträgen und Diskussionen
auf einem Expertentreffen in Rotterdam am 7. und 8. November 1997

Vorwort

Die europäische Sektion des *Duchenne Parent Project* (Duchenne-Elterninitiative) unter der Leitung von Frau **Elizabeth Vroom** (Amsterdam) veranstaltete ihr erstes europäisches Treffen von Experten und Eltern von Duchenne-Kindern am 7. und 8. November 1997 in Rotterdam. Ein Ziel dieses Treffens, dessen Vorsitz Professor **Victor Dubowitz** (London) hatte, war es, Experten mit Eltern zusammenzubringen, um ihnen die neuesten Ergebnisse der Forschung nach einer kausalen Heilung der Duchenne-Muskeldystrophie und der Betreuung ihrer Söhne direkt zu erklären. Die Vorträge der Experten und die Diskussionen, die ihnen folgten, sind in einem Bericht der wissenschaftlichen Zeitschrift *Neuromuscular Disorders* im Mai 1998 (Band 8, Seiten 213-219) zusammengefaßt worden. Ein weiteres Ziel war es, gemeinsame Empfehlungen für die Eltern und ihre betreuenden Ärzte auszuarbeiten, die sich auf diese Zusammenfassung und weitere Informationen stützen und die deshalb als international abgestimmte *Richtlinien* für die optimale medizinische und soziale Betreuung von Duchenne-Kindern angesehen werden können.

Der Text dieser Broschüre ist die Übersetzung dieser Richtlinien des englischen Originals ins Deutsche. Die Experten, die an dem Treffen in Rotterdam teilnahmen, arbeiteten zusammen und autorisierten diesen Text, der demnach die angestrebten *internationalen Empfehlungen* darstellt. Zwei frühere Empfehlungen wurden bei Treffen im Schwarzwalddorf *Saig* 1980 und an der Universität *Aachen* 1989 erarbeitet. Dieser Text ist somit das dritte ausführlichere und aktualisierte Dokument dieser Art, das den Duchenne-Familien und ihren Ärzten helfen soll, die kranken Kinder optimal zu betreuen.

Einführung und allgemeine Informationen

Gebrauch dieser Richtlinien. Diese Richtlinien sind voller Vorschriften, was mit den Kindern und jungen Männern getan oder nicht getan werden soll, die die immer noch unheilbare Erbkrankheit *Duchenne-Muskeldystrophie* haben. Man könnte fast meinen, die Aufzählung solcher Vorschriften wäre eine Anleitung, wie ein unvollkommenes technisches Gerät trotz eines grundsätzlichen Defektes so lange wie möglich instandgehalten werden kann. Ein Junge mit Duchenne-Muskeldystrophie ist aber ein Mensch, ein Kind am Anfang und ein junger Erwachsener später, der ein Leben vor sich hat, dessen Verlauf *nicht* vorausbestimmt ist, sondern weitgehend davon abhängt, wie er selbst und seine Angehörigen mit der Krankheit umgehen. Er

muß von seinen Eltern und seinen medizinischen und sozialen Beratern immer als *einmalige Persönlichkeit* behandelt werden und nicht wie ein Gegenstand.

Wenn dem kranken Jungen die Probleme verständnisvoll und einfühlsam erklärt werden, kann er sich bereits sehr früh an den Entscheidungen darüber beteiligen, was gut für ihn ist und was vermieden werden muß, denn es ist wichtig, daß er so früh wie möglich die Verantwortung für sein eigenes Leben übernimmt und es auch akzeptiert. Er ist ein vollwertiger Partner der Experten, und seine Wünsche und Entscheidungen müssen von Anfang an ernst genommen werden und nicht erst dann, wenn er erwachsen ist und auch legal alle Entscheidungen selbst treffen kann.

Die Richtlinien geben das Wissen und die Meinungen vieler Experten in den ersten Monaten des Jahres 1998 wieder. Mit der Zeit wird sich aber das Wissen ändern, die Forschung wird neue Ergebnisse bringen, weitere und bessere Betreuungsmethoden werden entwickelt werden und die ganzen Zukunftsaussichten können anders werden. Das bedeutet, daß diese Richtlinien von Zeit zu Zeit überarbeitet werden müssen.

Die Kapitel dieser Broschüre teilen die Krankheit in verschiedene zeitliche Abschnitte ein, deren Länge aber für einzelne Duchenne-Jungen verschieden sein kann. Die Themen, die in jedem Kapitel diskutiert werden, beziehen sich hauptsächlich auf den gerade besprochenen Abschnitt, doch vieles ist auch für mehr als einen Abschnitt wichtig. - Einige allgemeine Informationen werden hier noch vorausgeschickt.

Klinischer Verlauf. Duchenne-Muskeldystrophie ist eine Erbkrankheit, die *hauptsächlich Jungen* trifft. Im allgemeinen treten die ersten klinischen Symptome (Zeichen) der Krankheit auf, wenn die Jungen etwa 18 Monate bis 3 Jahre alt sind: allgemeine Muskelschwäche, die das Laufenlernen verzögert, Probleme beim Aufstehen vom Boden, schwerfälliges Gehen, Schwierigkeiten beim Treppensteigen, unnormale vergrößerte Waden und sogar Schwäche in den Händen. Mit 4 bis 6 Jahren entwickeln sich Kontrakturen (Versteifungen) in den Fuß-, Knie- und Hüftgelenken. Der fortschreitende Muskelabbau führt mit etwa 9 bis 12 Jahren zum Verlust der Gehfähigkeit. Orthopädische Operationen können die Kontrakturen verzögern und die Gehfähigkeit durch die Verwendung von langen Beinschienen verlängern. Wenn das Gehen zu schwierig wird, hilft ein elektrischer Rollstuhl den Kindern, ihre Beweglichkeit wiederzugewinnen und zu bewahren. Falls es notwendig wird und der Junge und seine Eltern es wünschen, kann eine fortschreitende Skoliose (Wirbelsäulenverbiegung) operativ korrigiert werden. Atmungsschwierigkeiten können zuerst durch zeitweise und später, mit 20 bis 25 Jahren, durch eine dauernde mechanische Beatmung behoben werden.

Die Entwicklung von optimalen Betreuungsmethoden, besonders die mechanische Langzeitbeatmung, haben die Lebenserwartung der Duchenne-Jungen von etwa 15 Jahren in den 1960er Jahren bis auf 30 und in manchen Fällen bis auf 40 Jahre und darüber verlängert. Doch auch heute noch sterben einige der jungen Männer bevor sie 20 Jahre alt sind an Herzkomplikationen, die selbst mit den modernsten Methoden nicht beherrscht werden können.

Geistige Behinderung. Viele Duchenne-Jungen sind normal intelligent. Jedoch Dystrophin, das Protein, das in den Duchenne-Muskeln fehlt, scheint auch für die Funktion des Gehirns notwendig zu sein, und die Duchenne-Jungen haben es dort auch nicht. Dies kann zu nicht-fortschreitender geistiger Behinderung und Verhaltensproblemen führen, die besondere Aufmerksamkeit verlangen und möglicherweise eine spezielle Ausbildung erfordern.

Genetik. Duchenne-Muskeldystrophie ist eine der häufigsten Erbkrankheiten der Menschen und Säugetiere. Etwa einer von 4.000 Jungen, unabhängig von seiner ethnischen Zugehörigkeit, wird mit dieser Krankheit geboren, die von einer *Mutation* (Schädigung) des Duchenne- oder *Dystrophin-Gens* verursacht wird. Das Dystrophin-Gen wurde 1986 auf dem X-Chromosom *lokalisiert* (gefunden) und anschließend seine Struktur aufgeklärt. Mit etwa 2,5 Millionen *Basenpaaren* (genetischen Buchstaben) ist es das längste Gen, das bisher entdeckt wurde: 0,84 mm lang im gestreckten Zustand. Doch nur 13.973 Basenpaare enthalten kodierende Sequenzen, die Information für die Synthese des Proteins *Dystrophin*. Diese aktiven Basenpaare sind in 79 Regionen zusammengefaßt, den *Exons*. Die viel längeren Regionen zwischen den Exons sind die genetisch inaktiven *Introns*.

Neben ihrem Y-Chromosom haben Jungen *nur ein X-Chromosom* in jeder ihrer Körper- oder somatischen Zellen. Deshalb kann ein geschädigtes Dystrophin-Gen auf dem X-Chromosom nicht kompensiert werden, und die Krankheit bricht aus. Frauen haben zwei X-Chromosomen in ihren somatischen Zellen. Bei ihnen kann ein intaktes Dystrophin-Gen auf einem ihrer X-Chromosomen ein geschädigtes Gen auf dem anderen X-Chromosom kompensieren. Aus diesem Grund zeigen Frauen keine klinischen Symptome der Krankheit, selbst wenn sie ein mutiertes Dystrophin-Gen haben. Dies bedeutet, daß Duchenne-Muskeldystrophie *x-chromosomal-rezessiv* oder geschlechtsgebunden vererbt und die Krankheit von nicht-betroffenen Müttern, den genetischen *Überträgerinnen*, an die nächste Generation weitergegeben wird. Das Risiko ihrer Söhne, das mutierte Gen zu erben und zu erkranken, sowie die Wahrscheinlichkeit ihrer Töchter, die gleiche Mutation zu erben und wieder Überträgerinnen zu sein, beträgt 50% in beiden Fällen. Dieses Risiko bleibt das gleiche für alle folgenden Kinder in einer Familie, es wird nicht etwa niedriger in Familien, die schon ein Kind mit Duchenne-Dystrophie haben. Andererseits kann in Familien, in denen die Mutter eine Überträgerin ist, die Krankheit trotzdem unbekannt sein, weil zufällig keine Brüder oder Onkel von ihr betroffen wurden oder sie in der Vergangenheit nicht richtig diagnostiziert wurde.

Falls es nur einen betroffenen Jungen in einer Familie gibt (sporadischer Fall), weiß man von vornherein nicht, ob die Mutter eine Überträgerin ist oder nicht. In diesen Fällen kann die Krankheit von einer *Neumutation* ausgelöst worden sein, d.h., von der Schädigung des Gens in der befruchteten Eizelle. Es ist auch möglich, daß die Mutter ein *Keimbahnmosaik* hat, d.h., daß mehrere ihrer Eizellen das mutierte Gen haben als Konsequenz einer Mutation, die schon bei ihrer eigenen frühen Entwicklung aufgetreten ist. Deshalb kann selbst in diesen sporadischen Fällen das Risiko für einen weiteren betroffenen Sohn auf etwa 7% vergrößert sein.

Mädchen mit Duchenne-Muskeldystrophie. Mädchen oder Frauen mit einer Muskeldystrophie können manchmal Zeichen einer Duchenne-Muskeldystrophie

haben (z.B. manifestierende Überträgerinnen). Bei diesen Mädchen kann die Krankheit so schwer wie die Duchenne-Dystrophie eines Jungen sein oder so mild wie eine Becker-Dystrophie. Etwa 10% der Mädchen mit der Diagnose einer Gliedergürtel-Muskeldystrophie haben tatsächlich eine Dystrophinopathie (Dystrophin-Schädigung) mit einer Mutation im Dystrophin-Gen. Bevor Mädchen mit Dystrophie-Symptomen aber wie Duchenne-Jungen behandelt werden, sollte eine präzise genetische und klinische Diagnose gestellt worden sein.

Pathogenese. Die genetische Information des Dystrophin-Gens steuert die Synthese (Herstellung) des Proteins (Eiweißkörpers) *Dystrophin*. Dieses sehr langgestreckte Protein besteht aus 3.685 Bausteinen, den Aminosäuren, es ist 125 Nanometer (Millionstel Millimeter) lang. Mit anderen Worten: 8.000 Dystrophin-Moleküle hintereinandergelegt sind 1 mm lang. Dystrophin ist auf der Innenseite der Muskelzellmembran angeordnet, und zusammen mit mehreren Ankerproteinen für die mechanische Stabilität der Muskelzellen verantwortlich.

Bei etwa 60% der Duchenne-Jungen fehlt ein Teil des Dystrophin-Gens, ihr Gen hat eine *Deletion*, und bei 5% sind Teile des Gens verdoppelt, ihr Gen hat eine *Duplikation*. Die Gene der übrigen 35% der Jungen haben Änderungen einzelner Basenpaare, sog. *Punktmutationen*, oder sehr kleine Deletionen oder Duplikationen.

Die Mutationen unterbrechen in den meisten Fällen den Ablesemechanismus der genetischen Information, in manchen Fällen aber auch nicht. Wenn er unterbrochen ist, weil das Leseraster gestört ist, ist das Dystrophin-Protein vollkommen abwesend oder unbrauchbar: dies führt zur schweren Form der Duchenne-Muskeldystrophie. Dann werden die Muskelfasern abgebaut und durch Fett- und Bindegewebe ersetzt, sie verlieren ihre Funktion. Wenn das Leseraster trotz einer Deletion oder Duplikation nicht gestört ist, kann das Dystrophin-Protein länger oder kürzer als normal sein und es ist weniger von ihm vorhanden. Dann ist es nur teilweise funktionsfähig, dies führt zur klinisch mildereren Becker-Form der Muskeldystrophie.

Therapeutische Forschung. (Aktualisiert im September 2002.) Das Ziel einer wirksamen und dauerhaften Therapie ist es, entweder durch eine *Gentherapie* die aktiven Abschnitte, die cDNA, des funktionsfähigen Dystrophin-Gens oder von Teilen davon in die Muskelzellen einzubringen bzw. das geschädigte Gen zu reparieren, oder durch eine *medikamentöse Therapie* die Folgen des Fehlens des Dystrophins mit einem konventionellen Medikament zu vermeiden. Die direkte Verabfolgung des Proteins Dystrophin durch Injektion in die Muskeln oder in den Blutkreislauf ist unwirksam, weil das große Protein die Zellmembranen nicht durchqueren könnte. Die Einnahme von Dystrophin durch den Mund wäre ebenfalls unwirksam, weil das Verdauungssystem es zerstören würde.

Eine Gentherapie für Duchenne-Muskeldystrophie muß eine Reihe von Schwierigkeiten überwinden: Das neu eingeführte genetische Material darf nur in den Zellen der erkrankten quergestreiften Muskulatur aktiv werden. Das neu synthetisierte Dystrophin muß an der Innenseite der Muskelzellmembran in seiner natürlichen Anordnung verankert werden. Das neue Dystrophin darf nicht vom Immunsystem angegriffen und abgestoßen werden. Und aus praktischen Gründen sollte es mög-

lich sein, das therapeutische Genmaterial über den Blutkreislauf zu verabfolgen, weil sonst die Herz- und Atemmuskulatur nicht erreicht werden könnte.

Der erste Versuch zur Gentherapie war Anfang der 90er Jahre die Injektion von gesunden unreifen Muskelzellen mit intaktem Dystrophin-Gen, den Myoblasten, durch viele Einstiche in die erkrankten Muskeln. Diese *Myoblastentransfer*-Technik war bei neugeborenen dystrophischen mdx-Mäusen ohne Immunsystem erfolgreich. Die anschließenden Versuche mit Duchenne-Jungen haben aber gezeigt, daß sich diese Tierversuche nicht auf den Menschen übertragen ließen.

In mehreren Laboratorien wird daran gearbeitet, die aktiven Teile des Dystrophin-Gens, die sog. cDNA, mit Viren als Transportmittel, als *Vektoren*, in die Muskelzellen einzuführen. Vor allem *Adenoviren*, die normalerweise nur Schnupfen erzeugen können, und die kleineren *adenoassoziierten Viren* werden verwendet, um die ganze oder verkürzte cDNA zu transportieren. Die sog. Minigene führen zur Synthese von kürzerem Dystrophin, das die Duchenne-Dystrophie in die gutartigere Form Becker-Dystrophie umwandeln würde. Um eine Immunabwehr gegen den Vektor möglichst zu vermeiden, werden in manchen Experimenten alle Gene des Virus entfernt, die die Synthese von viralen Proteinen steuern. Versuche mit dystrophischen mdx-Mäusen zeigen, daß diese Techniken auch beim Menschen erfolgreich sein könnten, vorausgesetzt, die erwartete Immunabwehr gegen das neu entstehende Dystrophin kann ebenfalls vermieden werden.

Die Forschung beschreitet aber noch weitere Wege: *Plasmide* können als Vektoren verwendet werden, sie sind genetisches Material ohne Proteine aus Bakterienzellen. Sie können ebenfalls die aktiven Teile des Dystrophin-Gens transportieren. *Stammzellen* unter den Myoblasten oder aus dem Knochenmark gesunder Mäuse können an die zerstörten Stellen des Muskels wandern und dort neue Muskelzellen aufbauen, die dann das normale Gen enthalten. Manche Mutationen des Dystrophin-Gens können repariert werden, indem mit kurzen, synthetischen Gensequenzen, sog. *Oligonukleotiden*, einzelne veränderte Genbausteine in den Originalzustand zurückverwandelt werden, oder indem ganze Introns zusätzlich zu bestimmten Deletionen entfernt werden, um das gestörte Leseraster wiederherzustellen, engl. *exon skipping*. Dadurch entsteht verkürztes Dystrophin, das aber noch genügend funktionsfähig ist, um zu einer langsamer verlaufenden Dystrophie zu führen. Versuche in Muskelzellkulturen und mit mdx Mäusen ergaben bereits positive Ergebnisse. Das Dystrophin-ähnliche Protein *Utrophin*, welches in kleinen Mengen auch in Duchenne-Kindern vorkommt, kann, zumindest in Mäusen, die Funktion des fehlenden Dystrophins übernehmen. Es wird versucht, das Utrophin-Gen mit potentiellen Medikamenten hochzuregulieren, d.h., seine Aktivität zu erhöhen. Das Fehlen von Dystrophin verändert auch das komplizierte Netzwerk aus vielen anderen Proteinen, das für die normale Funktion der Muskelzellen notwendig ist. Diese Änderungen werden mit einer neuen Technik, engl. *expression profiling*, gleichzeitig an Tausenden von Muskelproteinen untersucht.

Eine ganze Reihe von klinischen Studien an Duchenne-Patienten werden bereits durchgeführt, darunter sind Gentransfer-Studien mit Plasmiden sowie Prüfungen von Substanzen wie Kreatin, Prednison und anderen. Solche Studien werden zum Teil von der *Cooperative International Neuromuscular Research Group* (CINRG)

in Washington organisiert, an denen klinische Zentren in mehreren Ländern beteiligt sind.

Diese Aufzählung zeigt, daß an einer Therapie für die Duchenne-Muskeldystrophie in vielen Laboratorien aktiv gearbeitet wird. Wenn es noch mehr wären, könnte die Zeit verkürzt werden, die es noch dauern wird, bis eine Heilung gefunden ist. Dafür müssen weitere finanzielle Mittel gefunden werden, denn dieser Zeitbedarf ist lebenswichtig für Kinder, die täglich schwächer werden.

Ziel: bestmöglicher Zustand. Die Kinder mit dieser Krankheit haben heute eine viel größere Chance als je zuvor, daß während ihres Lebens eine wirksame Heilung gefunden wird. Aus diesem Grund sollte alles getan werden, damit ihre Muskeln im bestmöglichen Zustand sind, denn eine zukünftige wirksame Therapie wird sehr wahrscheinlich den weiteren Muskelabbau anhalten können, sie wird aber ziemlich sicher nicht bereits verlorene Muskeln neu entstehen lassen können.

Medizinische und soziale Betreuung von Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie

Kinder- oder Hausarzt. Die Familie wird für viele Jahre eine positive Beziehung zu einem Kinder- oder Hausarzt brauchen, der um Rat gefragt werden kann, der die medizinischen Behandlungen überwacht und der mit der Krankengymnastin und anderen Experten, die sein Patient braucht, wie z.B. einem Psychologen, gut zusammenarbeitet. Es wäre ideal, wenn dieser Arzt mit Muskelkrankheiten vertraut ist, entweder durch eigene Erfahrung mit Duchenne-Kindern oder nach spezieller zusätzlicher Ausbildung. Er sollte seine Kollegen in der nächsten Universitätsklinik bzw. im nächsten Muskelzentrum kennen sowie die nationale und regionale Selbsthilfeorganisation. Und er sollte offen sein für Ratschläge von Experten, wenn dies für die Betreuung seines Patienten notwendig wird.

Gewichtskontrolle. Die Ernährung muß ausgeglichen sein, sowie reich an Proteinen und Vitaminen und arm an Fetten. Großeltern und andere Besucher, die das "arme Kind" bedauern, sollten verstehen, daß Schokolade, Süßigkeiten und andere nicht notwendige Nahrungsmittel nicht im Interesse des Kindes sind. Eine Überfütterung führt zu Übergewicht und bedeutet eine unnötige Belastung für Muskeln und Herz, die bereits geschwächt sind. Und solange der Junge gehen kann, sollte er so oft wie möglich *auf den Beinen* sein.

Narkoserisiken. Wenn ein Kind mit Duchenne-Muskeldystrophie einer Allgemeinnarkose unterworfen wird, kann es zu ernststen Problemen kommen. Die Risiken können gering gehalten werden durch die Auswahl einer optimalen Kombination der Narkosemittel, die sorgfältige Beurteilung der Atmungs- und Herzfunktionen, und die strenge Überwachung sowohl während als auch nach der Operation. Die Narkosemittel dürfen unter keinen Umständen das Muskelrelaxanz *Succinylcholin* und das Inhalationsmittel *Halothan* enthalten, da diese Substanzen lebensbedrohende Komplikationen hervorrufen können wie *maligne Hyperthermie*, erhöhte Muskeldegeneration (Rhabdomyolyse) und Herzrhythmusstörungen.

Nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien wie *Vecuronium*, *Atracurium* und *Mivacurionium* können verwendet werden, jedoch mit reduzierter Dosis. *Enfluran* und *Isofluran* anstelle von Halothan sollten besser vermieden werden. Die Dosen aller anderen Narkosemittel müssen sorgfältig gewählt werden, da sie die Herzfunktion beeinflussen, die bei Kindern mit Muskeldystrophie besonders im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit schon beeinträchtigt ist,

Zusammengefaßt ist es wichtig - und bei großen Operationen sogar unbedingt notwendig - eine umfangreiche voroperative Überwachung durchzuführen. Je nach der besonderen Situation sollte sie eine Ultraschalluntersuchung des Herzens, eine Elektrokardiographie, Atmungsfunktions-tests und Blutgasanalysen umfassen. Es ist daher äußerst wichtig, den Narkosearzt so früh wie möglich über die Diagnose und andere medizinische Einzelheiten des Kindes zu unterrichten.

Individuelle Behandlung. Die Behandlungsmöglichkeiten der Duchenne-Muskeldystrophie, wie sie in diesen Richtlinien beschrieben werden, können nicht ein Ersatz für ausgewogene therapeutische Maßnahmen für jedes *individuelle* Kind sein. Die Anwendung und das Ausmaß der möglichen und notwendigen therapeutischen Maßnahmen hängen in jedem einzelnen Fall von mehreren Faktoren ab, die sorgfältig gemeinsam mit dem Jungen, seiner Familie, dem Hausarzt, sowie den anderen Experten abzuwägen sind.

Stadium I **Keine oder sehr geringe klinische Symptome** **Alter bis etwa 3 Jahre**

In diesem frühen Stadium, wenn die ersten klinischen Zeichen auftreten und eine Muskelkrankheit vermutet wird, ist es unbedingt notwendig, für den Jungen eine *präzise Diagnose* zu stellen. Da diese Richtlinien von Eltern gelesen werden, deren Sohn höchstwahrscheinlich schon diagnostiziert wurde, muß hier betont werden, daß Duchenne-Muskeldystrophie eine erbliche Krankheit ist und daß deswegen, falls die Mutter eine *Überträgerin* ist, jüngere Söhne in der gleichen und über die Mutter verwandte Familien ebenfalls auf diese Krankheit untersucht werden sollten. Falls es jedoch erwiesen ist, daß die Mutter *keine* Überträgerin ist, haben nur ihre eigenen Kinder ein Risiko wegen eines möglichen Keimbahnmosaiks.

Klinische Diagnose. Kinder mit Duchenne-Muskeldystrophie werden ohne jede klinische Zeichen oder Symptome der Krankheit geboren. Wenn keine speziellen diagnostischen Maßnahmen für die Entdeckung einer Muskelkrankheit unternommen werden, bleibt die Krankheit oft unerkannt, bis im Alter von zwei oder drei Jahren oder mehr, wenn die Großeltern, die Eltern und der Hausarzt - oft in dieser Reihenfolge! - die ersten Entwicklungsstörungen feststellen: wenn das Kind bis 18 Monate noch nicht laufen kann, es Schwierigkeiten beim Treppensteigen hat, beim Aufstehen vom Boden sich mit den Händen an den Oberschenkeln abstützt - *Gowers Manöver* -, und hypertrophierte (stark vergrößerte) Waden bekommt. Falls in diesem Stadium kein Verdacht auf eine Muskelkrankheit aufkommt, beginnen die Familien oft eine viele Monate dauernde *diagnostische Odyssee*, während der sie

erfolglos einen Arzt nach dem anderen konsultieren, bis sie schließlich auf einen Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen treffen.

Die optimale Behandlung eines Kindes mit einer Muskelkrankheit hängt jedoch von einer *frühen und präzisen Diagnose* ab. Innerhalb der Gruppe der Muskelkrankheiten gibt es eine Vielzahl von verschiedenen Formen, die sich durch die Schwere der Symptome und der Progression (Krankheitsfortschritt) unterscheiden, die verschieden vererbt werden, und verschiedene Komplikationen zu verschiedenen Zeiten mit sich bringen: Verlust der Muskelkraft, Kontrakturen, Gehschwierigkeiten, Skoliose (Rückgratverkrümmung) und Behinderung der Atmungsfunktion. Die Differentialdiagnose, d.h., die endgültige Entscheidung, daß die Symptome von der Duchenne-Muskeldystrophie verursacht werden und nicht von einer anderen Form der neuromuskulären Erkrankungen, stützt sich auf eine Reihe von spezifischen diagnostischen Methoden.

Der einfachste Test, der immer sofort durchgeführt werden sollte, wenn eine Muskelkrankheit vermutet wird, ist die Bestimmung des Proteins *Creatinkinase (CK)* im Blutserum. Dieses Protein ist ein Enzym, das eine wichtige Rolle bei der Übertragung und der Speicherung von chemischer Energie in den Muskeln spielt. Wenn die Muskelmembran, wie bei der Duchenne-Dystrophie, geschädigt ist, fließt dieses Protein zusammen mit vielen anderen Substanzen aus den Muskelzellen in den Blutstrom. Da die Creatinkinase vor allem in den Muskeln vorkommt, ist ein anhaltend positiver *CK-Test* mit einer Aktivität von mehr als 1.000 Einheiten pro Liter ein Hinweis auf einen dystrophischen Prozeß, der möglicherweise von der Duchenne-Muskeldystrophie verursacht wird. Ein hohes Ergebnis beim CK-Test allein ist jedoch noch keine endgültige Diagnose, sondern bedeutet nur, daß das Kind eine Muskeldystrophie haben kann.

Danach sind eine Reihe von mehr speziellen diagnostischen Methoden anzuwenden, die je nach der individuellen Situation gewählt werden sollten. Diese Methoden sollten das Kind nicht mehr als nötig belasten. Die Aufzeichnung der elektrischen Aktivität des Muskels durch Elektromyographie (EMG) ist schmerzhaft, wenn Nadelelektroden verwendet werden. Diese Untersuchung ist nicht nötig, wenn das Kind eine hohe Serum-CK-Aktivität hat und eine Muskeldystrophie schon vermutet wird, weil es andere Auffälligkeiten wie vergrößerte Waden, Gehschwierigkeiten, oder sogar andere Duchenne-Kinder in der gleichen oder in nahe verwandten Familien bereits gibt. EMG-Aufzeichnungen können ebenso gut mit Oberflächenelektroden durchgeführt werden, vorzuziehen ist jedoch die *Ultraschall-Diagnostik* des Muskels, denn sie gibt genauso viel Information, ist schmerzlos, und die Kinder können sogar ihre eigenen Muskeln auf dem Bildschirm sehen. Eine *Computer-Tomographie* mit Röntgenstrahlen sollte nicht bei Kindern angewendet werden, wenn die Muskelfeinstruktur untersucht werden muß, die *magnetische Kernresonanz* gibt ähnliche Ergebnisse, ohne daß schädliche Strahlen benötigt werden.

Auch wenn jetzt genetische Tests zur Verfügung stehen, ist in den meisten Fällen eine *Muskelbiopsie* notwendig, d.h. die Gewinnung von Muskelgewebe, es sei denn, es gibt andere eindeutig diagnostizierte Duchenne-Kinder in der unmittelbaren Familie. Doch da die modernen biochemischen Techniken nur sehr kleine Gewebemengen benötigen, wird eine *Nadelbiopsie* anstelle einer offenen Biopsie von

vielen Experten als ausreichend angesehen. Der Vorteil einer Nadelbiopsie ist es, daß sie unter lokaler Anästhesie nach Sedation (Beruhigung) mit Chloralhydrat durchgeführt werden kann. Außerdem können mehr als eine Muskelprobe durch einen und denselben Einstich erhalten werden, und dies genügt für die Analyse des Proteins Dystrophin. Immunochemische Tests mit verschiedenen Antikörpern erlauben dann, zwischen einer Duchenne-Muskeldystrophie und anderen Muskeldystrophie-Formen zu unterscheiden (Gliedergürtel- und Becker-Muskeldystrophien).

Molekulare Diagnose. In den meisten Fällen kann eine Duchenne-Diagnose in den Leukozyten einer Blutprobe durch genetische Tests auf Deletionen, Duplikationen und Punktmutationen in den Exons und manchmal auch in den Introns des Dystrophin-Gens bestätigt werden. Oft erlaubt es auch die genaue Struktur einer Deletion, den klinischen Verlauf vorauszusagen. Nach einer genetischen Beratung können die weiblichen Verwandten eines Duchenne-Jungen, z.B. seine Mutter und Schwestern sowie die Schwestern seiner Mutter und deren Töchter auf die gleiche Deletion getestet werden, so daß diesen Personen gesagt werden kann, ob sie genetische Überträgerinnen der Krankheit sind oder nicht. Wenn gezeigt werden kann, daß die Mutter *keine* Überträgerin ist, dann haben ihre Schwestern und ihre anderen Verwandten kein erhöhtes Risiko, nur ihre Töchter haben ein Überträger-Risiko von 7% wegen eines möglichen Keimbahnmosaiks.

Wenn, wie in 35% aller Duchenne-Jungen, keine Deletion gefunden wird und es keine weiteren Duchenne-Jungen in der Familie gibt, können *polymorphe Microsatellitenmarker*, d.h. kurze wiederholte Sequenzen im Gen und in seiner Nachbarschaft, die Vererbung des Gens innerhalb der Familie aufzeigen, ohne daß die Einzelheiten der Mutation bekannt sein müßten. Wenn eine Junge mit klinischen Symptomen und hoher CK-Aktivität aber ohne familiäre Belastung keine Deletion oder Duplikation hat, dann kann eine *Punktmutation* angenommen werden. Es gibt mehrere Methoden, Punktmutationen nachzuweisen, doch sie sind zeitaufwendig und teuer und werden deshalb nicht routinemäßig durchgeführt.

Endgültige Diagnose. Im allgemeinen sind Untersuchungen einer Biopsie wie auch genetische Analysen notwendig, um eine Diagnose endgültig zu machen, doch eine Biopsie sollte bei einem zweiten Duchenne-Jungen in der gleichen Familie nicht verlangt werden, wenn alle anderen klinischen und biochemischen Daten eindeutig sind. Die wirklich endgültige Diagnose, auch in Bezug auf die Schwere der Krankheit und auf ihren voraussichtlichen Verlauf, muß immer von einem klinischen Experten auf klinischer Basis gestellt werden, weil es immer wieder Ausnahmen bei der Aussagekraft genetischer Tests gibt.

Wenn eine Duchenne-Muskeldystrophie zur Gewißheit geworden ist, ist es wichtig, daß die Ergebnisse der diagnostischen Methoden den Eltern in *empfindlicher Weise* in privater Atmosphäre mit genügend Zeit mitgeteilt werden, so daß alle Fragen über den weiteren Verlauf, die Betreuung ihres Sohnes und die Konsequenzen für die ganze Familie in allen notwendigen Details besprochen werden können ohne Verwendung von nicht erklärten medizinischen Ausdrücken.

Genetische Beratung. Nachdem bei einem Kind eine Duchenne-Muskeldystrophie diagnostiziert wurde, unter allen Umständen aber *bevor* seine Eltern oder über die

Mutter verwandte andere Familien sich zu weiteren Kindern entschließen, sollte eine genetische Beratung erfolgen. Der genetische Berater sollte, wenn möglich, auf neuromuskuläre Erkrankungen spezialisiert sein. Es ist selbstverständlich, daß der Berater so viele Informationen wie notwendig geben sollte in einer Sprache, die die Ratsuchenden verstehen, so daß sie ihre eigenen Entscheidungen gemäß ihren Plänen für die Zukunft treffen können.

Das Wiederholungsrisiko für weibliche Verwandte eines Duchenne-Jungen hängt von der genauen Diagnose des Jungen ab und vom Überträgerstatus der ratsuchenden Frauen. Falls die diagnostischen Untersuchungen noch nicht durchgeführt wurden, wird der Berater sie in die Wege leiten, wenn dies gewünscht wird, und er wird sicherstellen, daß er Zugang zu allen medizinischen Berichten bekommt. Die genaue Überträger-Diagnose ist für jede Frau unentbehrlich: denjenigen, die ein erhöhtes Risiko für ein Kind mit Duchenne-Dystrophie haben, sollte eine *vorgeburtliche Diagnose* in der Anfangsphase einer möglichen Schwangerschaft angeboten werden. In jedem Fall muß die Bedeutung eines Risikos, sei es hoch oder niedrig, erklärt werden, und es muß betont werden, daß trotz eines niedrigen Risikos ein weiteres Kind doch von der Krankheit betroffen sein kann. Es muß auch verstanden werden, daß das Wiederholungsrisiko für jedes folgende Kind in einer Geschwisterreihe gleich bleibt, unabhängig davon, ob ein anderes Kind betroffen ist oder nicht. Der Berater sollte den Eltern in nicht-direktiver Weise helfen, eine Entscheidung zwischen den verschiedenen Optionen des Lebens und der Familienplanung zu treffen, wenn sie ein erhöhtes Wiederholungsrisiko zu berücksichtigen haben.

Verantwortung für Mutationen. Mutationen treten als Konsequenzen der Naturgesetze auf. Diese gelegentlichen Änderungen der genetischen Information waren für die Entwicklung des Lebens notwendig und für die Evolution zu immer komplexeren Organismen. Die meisten dieser biologischen und physikalischen Prozesse, die zu Mutationen führen, wie z.B. die Zellteilung und die Höhenstrahlung, können in keiner Weise geändert oder beeinflusst werden. Deshalb ist niemand für Mutationen in seinen Genen verantwortlich und kann auch nicht dafür verantwortlich gemacht werden. Insbesondere hat eine Mutter mit Überträgerereigenschaften keine Schuld für die Mutation, die eine erbliche Krankheit wie die Duchenne-Muskeldystrophie ihres Sohnes verursachte! Solche Vorwürfe sind wenig hilfreich bei der Bewältigung der Probleme, die die Krankheit mit sich bringt.

Vorgeburtliche Diagnose. Die praktischste und meist empfohlene Methode ist die *Chorionzottenbiopsie*, eine Biopsietechnik, mit der fetale (kindliche) Zellen aus der sich entwickelnden Plazenta durch Ansaugen durch den Gebärmutterhals oder die Bauchwand erhalten werden. Diese Technik kann schon in der 10. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden, doch sie bringt ein Risiko von 1-2% mit, daß dadurch ein Abort (Abtreibung) ausgelöst wird. Am genetischen Material aus den fetalen Zellen wird zuerst eine Geschlechtsbestimmung ausgeführt, und danach wird - wenn es sich um einen Jungen handelt -, mit molekulargenetischen Methoden nach der gleichen Mutation wie beim ersten betroffenen Kind gesucht.

Eine *Amniozentese*, das Ansaugen einiger Milliliter Fruchtwasser durch die Bauchwand hindurch, kann in der 14. oder 15. Schwangerschaftswoche mit einem Abort-Risiko von 0,5-1% durchgeführt werden. Die wenigen fetalen Zellen, die man auf

diese Weise erhält, müssen entweder über weitere 2-3 Wochen gezüchtet werden, bevor Analysen durchgeführt werden können, oder sie können manchmal direkt untersucht werden, wie es im vorangegangenen Abschnitt beschrieben wurde.

Wiederholte Konsultationen. In den Jahren, die auf die Diagnose folgen, werden regelmäßige Kontakte mit erfahrenen medizinischen und sozialen Experten notwendig sein. Bei diesen Konsultationen sollte das psychosoziale Umfeld diskutiert werden, wie Erziehung, Schule und Beruf. Die vielen Möglichkeiten, Hilfe zu bekommen, sollten vorgestellt werden. Den Eltern muß manchmal bei ihren ersten Kontakten mit den lokalen Gesundheitsbehörden geholfen werden. Die Organisationen für Behinderte und ihre Angehörigen können oft durch ihre sozialen Dienste direkt Hilfe leisten. Es ist auch wichtig, Kontakte zwischen gleichbetroffenen Familien bei persönlichen Treffen herzustellen oder durch Korrespondenzkreise auf nationaler und internationaler Ebene.

Stadium II

Leichte Muskelschwächen und beginnende Bewegungseinschränkungen Alter etwa 3 bis 6 Jahre

In diesem frühen Stadium erscheinen die ersten spezifischen Symptome der Krankheit: verringerte Muskelkraft, erste Einschränkungen des normalen Bewegungsbereichs der Gelenke. Der Kinderarzt und die Krankengymnastin mit spezieller Kenntnis neuromuskulärer Erkrankungen sollten zusammenarbeiten und es als ihre Hauptaufgabe sehen, die einzelnen Muskelfunktionen des Kindes solange als möglich zu erhalten und zu verbessern. Beide sollten die Eltern in diese Aufgabe mit einbinden, so daß diese selbst die Behandlungen und Übungen durchführen können. Vor allem sollten sie die Eltern als die besten Vertreter ihres Sohnes akzeptieren, denn sie kennen ihn am besten, wissen, was er braucht, was gut für ihn ist und was seine Möglichkeiten und Grenzen sind. In vielen Fällen werden sie Entscheidungen in seinem Namen treffen müssen.

Erhalt der Muskelkraft. *Normale körperliche Aktivitäten* sollten entsprechend den Wünschen des Kindes erlaubt und angeregt werden. Übertriebenes Krafttraining und Leistungssport müssen vermieden werden. Gehen und andere körperliche Aktivitäten sollten gemäß den individuellen Möglichkeiten des Kindes gefördert werden. Diese Art körperlicher Belastung ist nicht nur harmlos, sondern sogar nützlich. Da *Schwimmen* eine positive Übung ist, sollte das Kind früh schwimmen lernen, dabei ist mit Ausnahme von Schmetterling jeder Schwimmstil erlaubt. Wassertemperaturen von 28 bis 31°C sind empfehlenswert, doch nicht immer anzutreffen und auch nicht unbedingt notwendig. *Fahrradfahren* - Zweirad, Dreirad oder Stehfahrrad im Zimmer - ist zu empfehlen ebenfalls *Ballspiele* jeder Art, einschließlich Fußball. Das Kind sollte ermuntert werden, sich selbst anzuziehen und soweit wie möglich alle seine täglichen Verrichtungen selbständig auszuführen.

Die kranken Jungen sind Kinder, daher sollten die Übungen in spielerischer Art angeboten und nur so lange ausgeführt werden, wie die geringer werdende Muskelkraft es erlaubt. Die körperlichen Möglichkeiten anderer Kinder sollten nicht ein Ziel sein, das unbedingt erreicht werden muß.

Bei diesen Aktivitäten sollten vor allem die Gelenke, die besonders für frühe Kontraktionen anfällig sind, Hüfte, Knie und Sprunggelenk des Fußes, in allen Bewegungsrichtungen voll bewegt werden. Die Kinder, vor allem die, die zu Passivität neigen, müssen "gestreckt" werden. Die Eltern sollten von einer erfahrenen Krankengymnastin angeleitet werden, in möglichst spielerischer Form täglich Dehnungsübungen durchzuführen.

Unnötige Bettruhe ist zu vermeiden, z.B. bei unkompliziertem Fieber. Sollte die Bettruhe länger als zwei Tage dauern, müssen aktive Übungen für die Beckenmuskulatur durchgeführt werden. Etwa fünfmal täglich sollte das Kind je 5 bis 10 Minuten lang aufgestellt werden.

Krankengymnastik. Obgleich es unter den Experten keine einheitliche Meinung über die Bedeutung der Krankengymnastik für Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie gibt, kann die Krankengymnastik durchaus einen positiven Einfluß auf die Entwicklung von Muskelschwächen haben und Kontraktionen verzögern. Krankengymnastik ist auch notwendig, um ein gutes Gleichgewicht zu entwickeln und das Kind zu neuen Aktivitäten anzuregen.

Die Krankengymnastik kann aber nur wirksam sein, solange die Gelenke in allen Richtungen frei beweglich sind und gegeneinander arbeitende Muskeln nicht verkürzt sind. Schon in diesem frühen Stadium, im Alter von 4 bis 5 Jahren, kommt es zu den ersten Einschränkungen des normalen Bewegungsbereiches der Gelenke: Hüft-, Knie- und Fußgelenke können nicht mehr normal überstreckt werden und es kommt auch zu einer Adduktionsbehinderung der Hüftgelenke, d.h., die Beine können nicht mehr vollständig geschlossen werden. Mit der Zeit werden die Muskeln überbelastet und der Muskelabbau erfolgt immer schneller.

Nachtschienen. Es besteht keine Einigkeit darüber, ob kurze Beinschienen ("Nachtschienen") in dieser Phase der Krankheit empfohlen werden können oder nicht, da die Verzögerung der Entwicklung von Kontraktionen nicht wissenschaftlich bewiesen ist. Die Verwendung der Schienen kann für den Jungen und seine Familie eine Belastung sein. Wenn die Schienen jedoch frühzeitig und regelmäßig benutzt werden, kann das Kind sich an sie gewöhnen und möglicherweise können sie die Entwicklung von Fußkontraktionen verzögern.

Frühe orthopädische Operationen. Wenn der Arzt und vor allem die Krankengymnastin diese ersten Anzeichen einer Verschlechterung des Bewegungsbereiches der Gelenke beider Beine feststellen, ist es möglich, die Kontraktionen mit einem frühen orthopädischen Eingriff zu entspannen. Das Ziel dieser frühen Operation ist es, dem Jungen das Gehen *ohne technische Hilfsmittel* solange wie möglich zu erhalten und damit auch seine Unabhängigkeit. Da die Entwicklung von Kontraktionen an den Füßen, Knien und Hüften über mehrere Jahre verzögert werden, werden krankengymnastische Dehnungsübungen viel weniger benötigt, und viele der Kinder können ohne Hilfe länger gehen als Kinder, die nicht so operiert wurden. Am Ende ihrer unabhängigen Gehfähigkeit können diese Kinder ohne oder nur nach geringfügiger chirurgischer Korrektur Orthosen, sog. lange Beinschienen, angepaßt bekommen.

Es gibt im Grunde zwei Wege der orthopädischen Intervention, die verschiedene Philosophien repräsentieren: der mehr *konservative Weg* mit nur geringfügigem chirurgischem Eingriff am Ende des unabhängigen Gehens im Alter von etwa 10 Jahren, oder die *frühe Behandlung* mit umfangreicheren Operationen im Alter von etwa 5 Jahren, wenn die Symptome noch kaum zu sehen sind, aber mit geringerem Bedarf an Krankengymnastik während der Phase des unabhängigen Gehens.

Sollten sich die Eltern für die frühen Operationen entscheiden, ist es selbstverständlich, daß sie nur in einem Zentrum ausgeführt werden, dessen Ärzte umfangreiche Erfahrung mit den chirurgischen Methoden haben und die danach auch die notwendigen Kontrolluntersuchungen durchführen können.

Bei diesen frühen orthopädischen Maßnahmen werden die beginnenden Überstreckverluste von Hüft-, Knie- und Fußgelenken, sowie die Anpreisbehinderung der Hüftgelenke durch die Entspannung der Hüft-, Knie- und Fußkontrakturen und die teilweise Entfernung des Iliotibialbandes vollständig allein durch reine Weichteil- und Sehnenoperationen behoben. Danach können die Muskeln wieder optimal arbeiten. Drei Tage nach der Operation sollen die Kinder das Bett verlassen und unter Aufsicht einer Krankengymnastin herumlaufen. Die Operation selbst ist für einen erfahrenen Orthopäden nicht schwierig auszuführen. Die langen Narben auf den Oberschenkeln haben nur geringe kosmetische Bedeutung.

Steroidbehandlung. In den vergangenen 10 Jahren haben mehrere Studien den positiven Einfluß von Prednison auf die Duchenne-Muskeldystrophie gezeigt. Das Hauptproblem aber sind die unvermeidlichen Nebenwirkungen, vor allem die Gewichtszunahme. Die meisten Nebenwirkungen zeigten sich jedoch bei älteren Kindern. Inzwischen wurden auch jüngere Kinder behandelt und verschiedene Behandlungsarten wurden ausprobiert, um die Nebeneffekte zu vermindern. Deflazacort, das dem Prednison ähnlich ist, wurde ebenfalls untersucht, weil man von ihm weniger Nebeneffekte erwartete.

Die beiden Steroide *Prednison* und *Deflazacort* können den Muskelabbau über mehrere Jahre verlangsamen. Dies beruht wahrscheinlich auf ihrer entzündungshemmenden Wirkung. In einer Doppelblindstudie in Deutschland wurden diese beiden Substanzen miteinander verglichen mit dem Ergebnis, daß Deflazacort seltener eine Gewichtszunahme verursacht als Prednison aber öfter Katarakte. Die Dosis, die später wahrscheinlich empfohlen wird, beträgt für Prednison 0,75 mg/kg/Tag und für Deflazacort 0,9 mg/kg/Tag. Da die Ergebnisse der Studie noch nicht statistisch ausgewertet sind, kann zur Zeit noch keine Empfehlung für die Behandlung gegeben werden. Wenn Eltern ihren Duchenne-Sohn mit einem dieser Medikamente behandeln lassen möchten, sollten sie sich an Zentren wenden, in denen solche klinischen Untersuchungen weiterhin durchgeführt werden, da diese *Behandlung nur im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie* stattfinden darf.

Kindergarten. In diesem frühen Stadium ihrer Krankheit sind Duchenne-Jungen nur sehr wenig behindert. Sie sollten den Kindergarten in ihrer Nachbarschaft besuchen, wie andere Kinder auch. Die Kindergärtnerin sollte jedoch über die Krankheit Bescheid wissen, damit das Kind nicht zu großer körperlicher Belastung ausge-

setzt wird. Sie sollte die Situation auch den anderen Kindern erklären, die normalerweise sehr bereit sind, dies zu akzeptieren und ihrem Freund zu helfen, wenn es nötig ist.

Stadium III **Zunehmende Muskelschwächen und Kontrakturen** **Alter etwa 6 bis 10 Jahre**

In diesem Übergangsstadium vor dem Verlust der unabhängigen Gehfähigkeit sind es die weiter zunehmende Muskelschwäche und die Zunahme von Kontrakturen der Muskeln der Füße, Beine und Hüften, die es dem Kind immer schwerer machen, sein Gleichgewicht beim Gehen aufrechtzuerhalten. Die Jungen, deren beginnende Kontrakturen schon operativ korrigiert wurden, werden weniger Probleme haben als diejenigen, bei denen diese frühen Operationen nicht durchgeführt wurden. Die folgenden Vorschläge gelten daher nur, wenn die entsprechenden Probleme auftreten.

Krankengymnastik. Die Aktivitäten und Übungen der frühen Phase sollen weitergeführt werden. Um die nachlassende Muskelkraft zu stärken und die Kontrakturen so gut wie möglich zu behandeln, sollen die aktiven Übungen der betroffenen Muskeln mit Hilfe der Eltern *täglich* ausgeführt werden. Sobald Kontrakturen auftreten, sollte eine erfahrene Krankengymnastin den Eltern zeigen, wie sie zweimal täglich zu behandeln sind: durch Dehnung der Achillessehne, des Bindegewebsbandes, das vom Hüftknochen zum Unterschenkel führt (Iliotibialband) und der Kniebeuger. Das Dehnen der Muskeln, Bänder und Gelenke sollte 10- bis 15mal unter Ausnutzung der gesamten Bewegungsmöglichkeit eines Gelenkes durchgeführt werden. Diese Übungen sollten jeweils 10 Sekunden dauern und langsam unter *aktiver Mitarbeit* des Kindes erfolgen.

Außerdem sind als zusätzliche Übungen das Vorwärtsbeugen des Oberkörpers gegen eine Wand, wobei die Füße flach auf dem Boden bleiben, und das Liegen in Bauchlage beim Lesen oder Fernsehen zu empfehlen. Hierbei muß die Spitzfußstellung mit Hilfe von Unterlagen im Fußgelenkbereich vermieden werden.

Soweit wie möglich sollten diese Übungen in die Spielaktivitäten des Kindes eingefügt werden. Andere Aktivitäten sollten auch berücksichtigt werden, wie spielerisch mit einem Erwachsenen auf dem Boden "herumbalgen", therapeutisches Reiten, schwimmen, Fußball-, Korbball- und mit einem Medizinball spielen, sowie Karate. Durch diese Übungen lernen die Kinder Ausgleichsbewegungen, die ihnen helfen, beim Gehen das Gleichgewicht zu halten.

Alle Übungen und Aktivitäten sollten täglich von Familienmitgliedern durchgeführt und mindestens zweimal im Monat von der Krankengymnastin und alle drei Monate vom Arzt kontrolliert werden. Die Krankengymnastin sollte dabei auch Lungenfunktionsmessungen durchführen, um Ausgangsdaten für spätere Atemhilfen zu haben, und außerdem sollte sie auf die Symptome achten, die erste oder weitere orthopädische Maßnahmen erfordern.

Orthopädische Maßnahmen. Sobald das Kind beginnt, auf Zehenspitzen zu gehen, d.h. die *Spitzfußstellung* zu entwickeln, kann die Verlagerung der Sehne des Unterschenkelmuskels (Tibialis posterior) von oben her auf den Vorfuß sinnvoll sein. Dieser Muskel zieht den Fuß normalerweise nach unten. Durch diese Operation wird der Spitzfußstellung entgegengewirkt, und das Kind kann weiter normale Schuhe tragen. Diese Operation kann zusammen mit den Operationen an den Hüft-, Knie- und Fußgelenken erfolgen.

Nützlich sind leichte Schuhe mit Profilsohlen, damit das Kind nicht auf glattem Boden ausrutscht. Spezielle oder orthopädische Schuhe sind in diesem Stadium nicht zu empfehlen.

Schule. Die meisten Duchenne-Jungen sind so intelligent wie andere Kinder, daher können und sollen sie eine normale Schule besuchen. Auch hier müssen die Lehrer allen anderen Schülern *und ihren Eltern* erklären, was für eine Krankheit die Duchenne-Muskeldystrophie ist, daß sie *nicht ansteckend* ist und daß weder das Kind noch seine Eltern schuld daran sind.

Alle Kinder sollten wissen, daß ihr schwacher Freund manchmal Hilfe braucht, aber nur soweit, als es wirklich notwendig ist. Es ist wichtig, daß Duchenne-Kinder alles das tun dürfen, was sie noch können, wie z.B. alleine schreiben. Wenn das Schreiben mit der Hand zu schwierig wird, sollten sie Zugang zu einem Schreibcomputer haben. Ein Duchenne-Junge wird Schwierigkeiten haben, beim Sport mitzumachen, er sollte aber nicht vollständig von der Teilnahme an Spielen ausgeschlossen werden, er könnte z.B. Schiedsrichter sein.

Soweit wie möglich sollte das Klassenzimmer leicht über Rampen oder einen Aufzug erreichbar sein, die genügend breit für einen Rollstuhl sind. Das gleiche gilt für die Toiletten. Es ist zu empfehlen, daß immer einer der älteren Schüler an einem bestimmten Tag sich besonders um das behinderte Kind kümmert.

Psychologische Beratung. Mit 8 bis 10 Jahren - manchmal früher - wird den Kindern klar, welche Art Krankheit sie haben und daß es keine Heilung gibt. Wenn die Kinder anfangen, über den Tod und das Sterben Fragen zu stellen, ist es weniger dramatisch, wenn dieses Problem zu Hause oder in der Schule als ein allgemeines Thema behandelt wird, das nicht nur ein Kind mit einer gefährlichen Krankheit betrifft. In vielen Ländern müssen Wehrdienstverweigerer soziale Dienste leisten, diese jungen Männer sind oft die besten und engagiertesten Helfer behinderter Menschen. In diesem Stadium ist es wichtig, dem Kind beizubringen, wie man um Hilfe bittet, später muß es lernen, die Helfer zu organisieren und wie man ein aktiver Partner in einer Patienten-Helfer-Beziehung wird. Diese Helfer können neue Freunde werden, junge Menschen mit den gleichen Interessen für Musik, Computer und vieles andere. In manchen Fällen werden die Eltern lieber einen Psychologen beauftragen, die schwierigen Fragen zu beantworten. Auch sie selbst werden unter Umständen professionellen Rat brauchen, um mit diesen Problemen und Fragen zurechtzukommen.

Stadium IV
Erschwerte Gehfähigkeit
Alter etwa 10 bis 14 Jahre

Lange Beinschienen. Trotz aller Betreuungsmaßnahmen werden es die schwächer werdenden Muskeln immer schwieriger machen, Gleichgewicht zu halten. Das selbständige Gehen wird früher oder später wegen der Kontrakturen und dem weiteren Verlust an Muskelkraft unmöglich werden. Um den Jungen aber solange wie möglich in einer optimalen Verfassung zu halten, kann seine Geh- und Stehfähigkeit einige wenige Jahre lang durch die Benutzung von langen Beinschienen (Beinorthesen) verlängert werden. In den meisten Fällen wird eine orthopädische Operation notwendig sein, bevor die Schienen angepaßt werden können.

In den Beinschienen geht der Junge mit steifen Knien, das bedeutet, daß diese Gangart sich nicht für außerhalb des Hauses eignet. Er wird auch einen elektrischen Rollstuhl brauchen, um größere Entfernungen zu bewältigen. Die Schienen geben ihm aber nicht nur die Möglichkeit, selbständig innerhalb des Hauses zu gehen. Sie erleichtern auch seine Betreuung für die Eltern und Geschwister, weil sie ihn nicht mehr dauern heben müssen und er nur wenig Hilfe braucht, um zur Toilette, zum Waschbecken, zu Bett zu gehen und um sich aus- und anzuziehen. Stehen und Gehen mit den Schienen dehnt die Muskeln, die dazu neigen, in den Beinen Kontrakturen zu entwickeln. Deshalb wird auch weniger Krankengymnastik gebraucht. Für den Jungen ist es eine Erleichterung, wenn er so oft, wie er möchte, aufstehen und den Rücken und die Beine strecken kann, wenn er sonst gezwungen wäre, über lange Zeit nur zu sitzen.

Es gibt aber einige Experten, die gegen den Gebrauch von Schienen sind, weil das Gehen darin nicht ganz normal ist und daher das Kind ziemlich anstrengt. Einen Rollstuhl zu gebrauchen, wird daher oft als die bessere Lösung angesehen. Aber die positiven Konsequenzen der Schienen für das tägliche Leben des Kindes und die Vorteile des frühen Gebrauchs eines elektrischen Rollstuhls, der es dem Kind erlaubt, mit seinen Freunden besser mitzuhalten, führt zu der Empfehlung, in diesem Stadium beides zu benutzen, die Schienen und den Rollstuhl.

Operative Maßnahmen. Das unabhängige Gehen mit Beinschienen für einen begrenzten Zeitraum kann durch die operative Entspannung der Kontrakturen in beiden Beinen unter der Voraussetzung erreicht werden, daß die Muskeln noch genügend funktionsfähig sind, um den Rumpf im Gleichgewicht zu halten. Aber selbst wenn die unabhängige Gehfähigkeit mit Schienen nach einiger Zeit verloren gegangen ist, ist es vorteilhaft für den Jungen, Gelenke ohne Kontrakturen zu haben, weil dadurch sein tägliches Leben und die weitere Behandlung erleichtert werden.

Ein positiver Einfluß auf die Atmung kann nur erwartet werden, wenn die Kinder noch jeden Tag für einige Stunden gehen und stehen können. Dadurch wird auch die Entwicklung von weiteren Kontrakturen und einer Rückgratverkrümmung, *Skoliose*, verzögert. Deshalb sollte der Junge und seine Familie daran interessiert sein, das unabhängige Gehen und Stehen solange wie möglich zu erhalten und die *ausschließliche* Benutzung des Rollstuhls so weit wie möglich hinauszuschieben.

Die ziemlich einfache orthopädische Operation und die Versorgung mit Schienen sollten vorgenommen werden, wenn die Kinder mit etwa 10 Jahren am Ende ihrer Gehfähigkeit sind. Alle Kontrakturen an den Hüften, Knien und Füßen müssen durch eine Verlängerung der Sehnen entspannt werden, so daß das Kind mit den Schienen versehen werden kann. Eine typische Behandlung sieht etwa folgendermaßen aus: 1. Tag: Aufnahme in das Krankenhaus und Herstellung der Formen für die Schienen; 2. Tag: beidseitige perkutane (durch die Haut hindurch) Verlängerung der Achillessehnen und der Hüftbeuger; 3. bis 5. Tag: Bettruhe; 6. Tag: anpassen der Schienen und in ihnen stehen; 7. und 8. Tag: mit Hilfe und alleine in den Schienen gehen; 9. Tag: Entlassung aus dem Krankenhaus. Während des Tages muß die Bettruhe auf ein Minimum reduziert wird. Es gibt nur geringe Schmerzen nach der Operation, vor allem an den Fersen, die mit den üblichen Medikamenten gut unter Kontrolle gehalten werden können.

Die Kinder gehen in den Schienen mit festgestellten Knien und nur auf ebenem Boden, sie sollten sie möglichst den ganzen Tag lang tragen. Um das Gleichgewicht zu halten, ist ein oberer, nach hinten gebogener Rand an den Schienen wichtig, auf dem das Kind "sitzen" kann, während es sie benutzt.

Kontrolluntersuchungen. In diesem Krankheitsstadium, in dem der kranke Junge oft lange sitzt, beginnt sich die Wirbelsäule zu verkrümmen und das Becken schief zu stellen. Alle 6 Monate müssen jetzt Wirbelsäule und Becken untersucht werden, damit die Wirbelsäule möglichst frühzeitig am Beginn der nächsten Phase, der Rollstuhlphase, operativ stabilisiert werden kann. Bei diesen Untersuchungen muß das Rückgrat in aufrechter Sitzstellung von vorn und von der Seite geröntgt werden.

Zur Früherkennung von Lungenfunktionsstörungen müssen die Vitalkapazität, d.h., das maximal ausgeatmete Lungenvolumen nach maximaler Einatmung, und der maximale Atemstoß (*peak flow*) ab dem 9. Lebensjahr mindestens zweimal jährlich gemessen werden.

Vermeidung von Atmungsproblemen. Vorsorglich wird jetzt neben der Krankengymnastik mit *Atemübungen* begonnen. Diese Übungen sollten in spielerischer Form schon vor dem 9. Lebensjahr beginnen. Wichtig ist die Unterweisung der Eltern, wie sie Schleimansammlungen in den Luftwegen vermeiden können, indem sie dem Kind beim Husten helfen (siehe Abschnitt über Hustenhilfe weiter unten), oder während der Nacht das Kind von einer Seite auf die andere oder auf den Rücken drehen. Wenn sich Sekrete angesammelt haben, können sie durch Abklopfen und Vibration des Brustkorbes in verschiedenen Körperlagen und mit dem Kopf in Tieflage herausgebracht werden. In Gegenwart des Kindes *darf niemals geraucht werden!* Falls es in diesem Stadium zu *Lungeninfektionen* mit Atemnot kommen sollte, muß der Junge sofort in ein Krankenhaus gebracht werden.

Kardiomyopathie. Das Dystrophin fehlt nicht nur in den Skelettmuskeln, sondern auch im Herzmuskel. Dies führt mit der Zeit zur Herzbeteiligung oder Kardiomyopathie, die in den Spätstadien der Krankheit zum wichtigsten Problem wird. Einige der Jungen bekommen bereits vor einer Lungenfunktionsstörung eine Störung des Herzmuskels, und es ist oft schwierig, das wirkliche Problem zu erkennen. Etwa

15% der Jungen unter 14 Jahren haben deutliche Herzprobleme, die aber durch die niedrigere Herzbelastung wegen der abnehmenden Muskelmasse gemildert sind.

Die meisten Duchenne-Jungen beklagen sich nicht über Herzprobleme, weil sie nicht körperlich aktiv sind und ihre anderen Probleme größer sind. Doch jeder Junge sollte vom 8. Lebensjahr an jährlich von einem Kardiologen untersucht werden. Ab dem 10. Lebensjahr sollte jährlich eine Echokardiographie und vom 12. Jahr an eine Ultraschalluntersuchung mit Dopplertechnik zur Überprüfung der Herzmuskelkontraktionsfähigkeit durchgeführt werden. Der diagnostische Wert eines Elektrokardiogramms ist begrenzt. Vor jedem chirurgischen Eingriff ist es wichtig, die Herzfunktion zu überprüfen. Eine Herzmuskelschwäche (Herzinsuffizienz) sollte mit ACE-Hemmern (Hemmstoffe des *angiotensin converting enzymes*) behandelt werden. Steroide zur Behandlung von Herzproblemen sind nicht zu empfehlen, und eine Behandlung mit Digoxin ohne sorgfältige Überwachung ist gefährlich und kann zu schweren Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen) führen.

Zahnprobleme. Ein Ungleichgewicht zwischen den Muskeln des Mundes und eine Vergrößerung der Zunge kann einen Kreuzbiß der Backenzähne der meisten Duchenne-Jungen verursachen. Da der natürliche Verlauf der Krankheit das Ungleichgewicht mit sich bringt, ist eine Korrektur dieses Problems nicht zu empfehlen.

Stadium V Jugendalter Alter etwa 12 bis 18 Jahre

Ende der Gehfähigkeit. In diesem Stadium wird die geringer werdende Muskelkraft die Gehfähigkeit des Jungen so reduzieren, daß er nicht mehr länger ohne Hilfe gehen und nur kurze Entfernungen ohne übermäßige Ermüdung bewältigen kann. Wenn der junge Mann nicht schon einen Rollstuhl hat, muß die Verwendung eines Rollstuhls sowohl für Aktivitäten außerhalb als auch innerhalb des Hauses in Erwägung gezogen werden. Obgleich der Rollstuhl oft als das materialisierte Anzeichen eines unumkehrbaren Vorganges empfunden wird, sollte seine Verwendung, die sich nicht vermeiden läßt, nicht als Katastrophe angesehen werden. Er entlastet den jungen Mann von großer körperlicher Belastung und hilft ihm in diesem Stadium mehr, als daß er ihn bei seinen täglichen Aktivitäten behindert.

Die meisten Jungen mit Duchenne-Muskeldystrophie hören zwischen 10 und 12 Jahren auf, unabhängig zu gehen. Diejenigen, die in diesem Alter noch ohne Schienen gehen können, haben unter Umständen eine mildere Form der Duchenne-Dystrophie oder sogar eine Becker-Muskeldystrophie. Dann sollte die frühere Diagnose mit den modernen Methoden überprüft werden.

Der Rollstuhl. In den meisten Fällen sollte von Anfang an ein elektrischer Rollstuhl benutzt werden, weil ein Rollstuhl, den der Junge selbst antreiben muß, nur für einige Monate ausreichend sein würde. Ein schmaler und leichter manueller Rollstuhl sollte aber auch angeschafft werden, der für die Bewegung innerhalb des Hauses hilfreich ist, und mit dem Orte erreicht werden können, die mit einem elektrischen Rollstuhl unzugänglich wären.

Größe und Gewicht des Rollstuhls, sowie die Anordnung der Räder und ihr Durchmesser, sollten nach Körpergröße und Einsatzbereich - Straße oder Wohnung - gewählt werden. Die Rückenlehne mit der Kopfstütze sollte in eine fast horizontale Lage zu bringen sein, damit die Wirbelsäule zeitweise entlastet wird. Es sollte auch möglich sein, die Rückenlehne und den Sitz als eine Einheit zurückzulehnen. Die Fußstützen sollten einzeln verstellbar sein, um die Sitzposition verändern zu können. Um das Rückgrat so gerade wie möglich zu halten und um zu vermeiden, daß der Junge unsymmetrisch sitzt, sollte der untere Teil des Rückgrates unterstützbar sein und die Armstützen und die Steuerung des Rollstuhls sollten so nahe am Körper wie möglich sein. Zur Sicherheit und zur Erhöhung des Komforts sollte der Rollstuhl einen Sicherheitsgurt mit einem elektrischen Straffungsmechanismus haben.

In dieser Rollstuhlphase werden bereits bestehende Kontrakturen der Hüft-, Knie- und Fußgelenke sowie eine *Kyphoskoliose* (Wirbelsäulenverkrümmung und -verdrehung) schnell zunehmen. Kontrakturen an den Ellbogen, Handgelenken und Fingern werden sich ebenfalls allmählich ausbilden. Diejenigen Duchenne-Jungen, die ihren Rollstuhl ausschließlich benutzen, beklagen sich häufig über Rückenschmerzen, Druckstellen am Gesäß und Durchblutungsstörungen in den Beinen. Diese Beschwerden können durch eine Änderung der Sitzstellung mit Kissen und den elektrischen Verstellfunktionen des Rollstuhls zum Teil behoben werden, die es so dem Jungen erlauben, seine Position, so oft er möchte, selbst zu verändern.

Krankengymnastik. Zu diesem Zeitpunkt sind die weiter fortschreitenden Kontrakturen an den Beinen besonders störend. Die Jungen können praktisch nur noch sitzen und nur noch in Seitenlage oder auf dem Rücken mit angezogenen und durch Kissen gestützten Beinen schlafen. Deshalb sollten Muskeln und Sehnen weiter regelmäßig gedehnt werden, um das Fortschreiten von Kontrakturen - auch in den Armen - zu verzögern.

Die Krankengymnastin sollte hier den Jungen vor allem bei denjenigen therapeutischen Maßnahmen begleiten, die die Lebenserwartung und -qualität deutlich verbessern können: Skoliose-Operation und mechanische Beatmung. Ihre Aufgabe ist es auch, den Jungen und seine Eltern auf diese Maßnahmen vorzubereiten.

Der junge Mann ist jetzt alt genug, um selbst zu entscheiden, wie er behandelt werden soll und wie er Herr seiner Zeit bleiben kann. Zusammen mit den Spezialisten sollte er entscheiden, wie die körperlichen Übungen in die Aktivitäten des täglichen Lebens eingefügt werden können. Er sollte genügend Zeit haben, um seine sozialen und intellektuellen Fähigkeiten zu entwickeln und zu verfolgen, damit er mit ihnen soweit wie möglich seine körperliche Behinderung kompensieren kann.

Das Ziel der Krankengymnastik ist es, die körperliche Unabhängigkeit solange wie irgend möglich durch Übungen und die Annahme aller Hilfsangebote zu erhalten. Eine Vielzahl von technischen Hilfsmitteln kann Schwächen und Behinderungen kompensieren. Da die Krankengymnastin oft in näherem Kontakt mit der Familie steht als die anderen medizinischen Spezialisten, kann sie eine vermittelnde Rolle spielen und vorschlagen, wann die Zeit für weitere Maßnahmen gekommen ist, wie

z.B. für den Beginn von volumen- oder druckgesteuerter periodischer Beatmung, der sog. IPPB-Technik. Sie sollte auch den Eltern die unterstützende Hustentechnik zeigen, um Schleim zu entfernen und um lebensbedrohende Atmungszwischenfälle zu überwinden.

Behandlung von Lungenfunktionsstörungen. Die Prognose für einen Duchenne-Jungen, d.h., sein zukünftiges Leben, hängt in großem Maße von seiner Lungenfunktion ab. Die Muskeln für das Ein- und Ausatmen sind von der Krankheit betroffen und Lungenfunktionsstörungen werden unabhängig von einer Rückgratverkrümmung auf jeden Fall auftreten. Die Folgen sind Atmungsprobleme während des Schlafens und wiederholte Lungeninfektionen.

Die Eltern und ihr Sohn sollten die Symptome kennen, die mit einer Lungenfunktionsstörung einhergehen, und wenn sie auftreten, sofort den medizinischen Experten hinzuziehen, um diese Funktionen zu überprüfen. Eine Lungenfunktionsstörung beginnt mit Symptomen nächtlicher Unterbeatmung: Schlaflosigkeit, Alpträume, wiederholte Anforderung von Hilfe in der Nacht, Kopfschmerzen nachts und morgens, Müdigkeit und Schläfrigkeit am Tage, nachlassende Konzentrationsfähigkeit, Appetitverlust, Gewichtsabnahme, wiederholte Lungeninfektionen und Herzrhythmusstörungen. Die arteriellen Blutgase, die Vitalkapazität und die Kraft der Atemmuskulatur sollten gemessen und die Atmung während des Schlafes überwacht werden. Wenn diese Symptome der Unterbeatmung bei einer Muskelkraft von weniger als 30% auftreten, sollte bei mindestens einem der folgenden Meßergebnisse eine Behandlung begonnen werden: eine Vitalkapazität von weniger als 50% oder 1,5 Liter, ein partieller Sauerstoffdruck von weniger als 75 mm Hg, ein partieller Kohlendioxiddruck von mehr als 45 mm Hg, sowie eine nächtliche Sauerstoffsättigung von weniger als 90%. Schluckbeschwerden und zusätzliche Belastungen wie Übergewicht und Rauchen vergrößern das Risiko für den Duchenne-Jungen.

Den Eltern und ihrem Sohn sollte frühzeitig gezeigt werden, wie Lungeninfektionen vorzubeugen ist, wie das Gewicht niedrig gehalten werden kann, wie Verstopfung und andere Verdauungsprobleme zu vermeiden sind und welche Techniken es für ein unterstütztes Husten und zur Entfernung von Schleim gibt. Mit einer apparativ unterstützten Beatmung sollte während der Nacht über eine Nasenmaske begonnen werden, und später, wenn notwendig, tagsüber über ein Mundstück fortgesetzt werden. Am Anfang genügt die nächtliche Beatmung, um die Symptome der Unterbeatmung zu beheben. Die periodische Beatmung nach Bedarf durch ein Mundstück während des Tages (4- bis 5mal pro Minute) mit einem Beatmungsgerät, das im Rollstuhl installiert ist, wird in den späteren Stadien sehr gerne akzeptiert. Eine vorsorgliche Beatmung, bevor Symptome auftreten, ist unwirksam.

Die Behandlung einer Unterbeatmung mit reinem Sauerstoff ist nicht zu empfehlen und kann gefährlich sein!

Luftröhrenschnitt. Eine Atmung nach einer *Tracheotomie*, d.h. durch eine Öffnung in der Luftröhre, ist zu empfehlen, wenn der Duchenne-Junge kaum mehr selbst atmen kann und die nicht-invasive Beatmung Probleme macht, oder wenn Schluckbeschwerden immer wieder zur Aspiration von Speichel und Nahrung

führen ("Verschlucken"). Ein Luftröhrenschnitt ist zwar sehr wirksam aber normalerweise *nicht mehr rückgängig zu machen*. Er verursacht zusätzliche Betreuung, die nicht immer zur Verfügung steht.

Unterstütztes Husten. Duchenne-Jungen, deren Unterleibs- und Atmungsmuskulatur sehr reduziert ist, können kaum husten, und haben deswegen Probleme, ihre Luftwege von Sekreten zu befreien. Besonders ausgebildete Krankengymnastinnen wissen, wie man ihnen beim Husten helfen kann. Sie sollten diese Technik den Eltern und anderen Betreuern zeigen, die lebensrettend sein kann. Dies ist sehr wichtig, weil die Unfähigkeit zum Husten im Notfall häufig zum Tode durch Erstickung führt.

Operative Korrektur der Skoliose. Sobald ein Duchenne-Junge praktisch nur noch den Rollstuhl benutzt, können die schwächer werdenden Rückenmuskeln nicht mehr eine zunehmende Verkrümmung des Rückgrats verhindern, d.h., es entwickelt sich eine *Skoliose*. Diese Verkrümmung läßt sich nicht durch ein Korsett korrigieren, sondern nur durch eine operative Stabilisierung. Unter den verschiedenen Operationstechniken wird am meisten die *Luque-* und die *Cotrel-Dubousset-*Technik angewendet, bei denen das Rückgrat durch Stahlstäbe stabilisiert wird, die an den Wirbeln mit Drahtschlingen oder Schrauben befestigt werden. Diese sehr umfangreiche Operation ist inzwischen zur Routine geworden, bis zu 80% der Duchenne-Jungen in den entwickelten Ländern werden so operiert. Sie soll aber nur in Zentren mit Erfahrung durchgeführt werden, die danach auch für die Kontrolluntersuchungen über mehrere Jahre hinweg verantwortlich sind.

Zum Zeitpunkt der Wirbelsäulenoperation haben die Duchenne-Jungen zwar eine Kardiomyopathie, jedoch meistens keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz. Vor der Operation ist es nicht möglich, die tatsächliche Belastungsfähigkeit des Herzens abzuschätzen. Während der Operation zeigen die Patienten weniger eine Linksherzproblematik, sondern vielmehr Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz. Duchenne-Patienten haben auch eine Störung der Blutplättchenfunktion trotz einer normalen Blutungszeit, sie brauchen daher eine umfangreiche Bluttransfusion und eine Substitution mit dem Proteasehemmstoff Aprotinin, sofern sie nicht allergisch dagegen sind.

Nach der Operation braucht der Junge kein Korsett. Die Operation hat in der Regel keinen großen Einfluß auf das Wachstum, da das Rückgrat eines Duchenne-Jungen normalerweise mit 12 bis 14 Jahren aufgehört hat zu wachsen. Da das Rückgrat begradigt wird, sind die Kinder nach der Operation sogar etwas größer. Die meisten Jungen und ihre Eltern beurteilten die Sitzposition, die kosmetische Verbesserung, und die Lebensqualität nach der Operation als besonders positiv. Mehr als 90% würden noch einmal ihr Einverständnis dafür geben.

Der beste Zeitpunkt für die Operation ist gekommen, wenn der Krümmungswinkel des Rückgrats im Sitzen gerade 20° überschreitet und weiter zunimmt. Eine vorbeugende Operation vor dem Beginn einer Skoliose wird nicht befürwortet. Voraussetzungen für die Operation sind ein guter Allgemeinzustand und eine Vitalkapazität von mindestens 30% des Normalwertes. Das Ausmaß der Krümmung ist in der Regel jedoch nicht ein begrenzender Faktor. Die Korrektur der Skoliose ver

größert nicht unbedingt die Vitalkapazität. Die Kinder können danach jedoch besser atmen und brauchen oft weniger Atemhilfen. Außerdem wird eine *Spondylodese* (Wirbelversteifung) während der Operation spätere Brustkorbdeformationen auf ein Minimum beschränken. Es ist wichtig, nach der Skoliose-Operation den Tisch des Rollstuhls höherzustellen, damit der junge Mann seine Hände zum Essen und Schreiben wie vor der Operation benutzen kann.

Schule und Berufsausbildung. Es gibt viele Duchenne-Jungen, die eine höhere Schule besuchen oder sogar studieren. Wenn die richtigen technischen Hilfsmittel zur Verfügung stehen, gibt es kaum Grenzen für eine anspruchsvolle Ausbildung, solange körperliche Kraft nicht notwendig ist. Computer-Programmierer erscheint immer ganz oben auf der Liste der möglichen Berufe, es gibt aber noch viele andere wie Übersetzer, Dolmetscher, Lehrer, Rechtsanwalt, Telefonvermittler, Sekretär, Schriftsteller, sogar Politiker. Die Eltern und die ganze Familie sollte den jungen Mann ermutigen und ihm helfen, eine spezielle Berufsausbildung zu erhalten. In vielen Ländern gibt es auch finanzielle Unterstützungen für die Ausbildung behinderter Menschen.

Psychologische Beratung. Mit Beginn der Pubertät wird es den Duchenne-Jungen klar werden, daß sie kein normales emotionelles und sexuelles Leben führen können. Hier kann die Hilfe eines Psychologen notwendig werden.

Stadium VI **Erwachsenenalter** **Alter über 18 Jahre**

In diesem Alter sind die Skelettmuskeln weitgehend abgebaut und die jungen Männer sind von einer Reihe von technischen Hilfsmitteln einschließlich dauernder mechanischer Beatmung abhängig. Trotz dieser Situation können sie, wenn sie es wollen, ein erfülltes und sogar produktives Leben führen, falls ihnen richtig geholfen wird und sie Zugang zu allen notwendigen technischen Hilfen haben. Diejenigen, die von ihren Eltern unabhängig sein wollen, werden eine oder mehrere Hilfspersonen für längere Zeit brauchen.

Besondere Probleme. Probleme, die in diesem Krankheitsstadium auftreten sind: Schwierigkeiten, aufrecht zu sitzen, den Kopf zu kontrollieren und die Steuerung des Rollstuhls mit den Händen zu bedienen. Diese Probleme können durch technische Änderungen am Rollstuhl behoben werden. Schwierigkeiten, die Tastatur eines Computers zu bedienen, lassen sich durch die Verwendung einer verkleinerten Tastatur beheben, die in einer Hand gehalten werden kann. Falls *Schluckbeschwerden* auftreten, muß für eine richtige Lagerung des Kopfes gesorgt werden, unter Umständen müssen Breie oder flüssige Nahrung verabreicht werden. Oft hilft auch die künstliche Beatmung, wenn nötig nach einem Luftröhrenschnitt. *Schlafprobleme*, die durch fehlende Beweglichkeit verursacht werden, lassen sich durch die Verwendung von Schaumstoffmatratzen lindern oder durch eine spezielle Luftmatratze, bei der verschiedene Seiten abwechselnd aufblasbar sind, sowie durch Deckenbügel, die den Druck der Bettdecke auf die Füße vermeiden. *Transportprobleme* sind

durch hydraulische Hebevorrichtungen für Toilette und Bad lösbar. Spezialbetten, die elektrisch gekippt werden können, sind oft unerlässlich.

Die jungen Männer sind erwachsen. Bisher sind die meisten Entscheidungen über sein Leben von den Eltern gefällt worden, doch jetzt ist der junge Mann mit Duchenne-Muskeldystrophie ein Erwachsener. Das bedeutet, er selbst kann und sollte entscheiden, wie und in welchem Ausmaß er die Vorschläge seiner medizinischen und sozialen Berater befolgen möchte. Dies ist besonders wichtig, wenn entschieden werden muß, ob eine mechanische Beatmung mit oder ohne Luftröhrenschnitt begonnen werden soll. Selbst die wichtigste Entscheidung überhaupt, nämlich ob medizinische Notfallmaßnahmen ergriffen werden sollen, wenn sie nötig sind, sollten dem jungen Erwachsenen überlassen bleiben. Er sollte seine Entscheidungen mitteilen und die entsprechenden Anordnungen in einer legal bindenden Art treffen, bevor es zu einem Notfall kommt.

Schule, Ausbildung und Beruf. Wie bereits erwähnt, gibt es praktisch keine Grenzen für einen optimal betreuten jungen Mann mit Duchenne-Muskeldystrophie, eine Schule oder Universität zu besuchen oder einem Beruf nachzugehen, solange dazu keine Muskelkraft notwendig ist. In vielen Ländern gibt es Gesetze, die es verbieten, behinderte Menschen zu diskriminieren, und das bedeutet, daß alle physischen Hindernisse, die den Zugang behindern, entfernt werden müssen, und daß alle notwendige Hilfe angeboten werden muß, damit Menschen mit Duchenne-Muskeldystrophie an allen Aktivitäten des Lebens teilnehmen können. Trotzdem garantiert eine ausgezeichnete Ausbildung nicht automatisch einen geeigneten Arbeitsplatz oder die richtige berufliche Stellung. Es wird immer schwierig sein, Arbeit zu finden, denn die Konkurrenz ist groß, und eine Ablehnung wird immer unangenehm sein. Unbezahlte oder unterbezahlte Arbeit wird oft besser sein als überhaupt keine Arbeit.

Sexualität. Dies ist ein schwieriges Thema, weil junge Duchenne-Männer sexuell ziemlich normal sind, die Behinderung es ihnen aber fast unmöglich macht, ein normales sexuelles Leben zu führen. Aber nicht nur diese Probleme verlangen, daß der junge Erwachsene seine eigene Privatsphäre hat, die einfacher zu realisieren ist, wenn er außerhalb des Elternhauses in einer Umgebung wohnen kann, die unabhängiges Leben und Partnerschaften erlaubt. Ehen oder Partnerschaften zwischen einem Mann mit Duchenne-Muskeldystrophie und einer nichtbehinderten Frau sind bekannt, aber noch Ausnahmen. Wenn die Frau nicht selbst eine Duchenne-Überträgerin ist, haben Kinder aus einer solchen Ehe kein erhöhtes Risiko für Duchenne-Dystrophie. Der betroffene Mann würde sein intaktes Y-Chromosom an alle seine Söhne weitergeben, daher wären sie frei von dieser Krankheit und könnten sie auch nicht weitervererben. Alle Töchter würden das X-Chromosom des Mannes mit der Mutation erhalten und daher Überträgerinnen sein, die dann das mutierte Gen mit einem Risiko von 50% an ihre Kinder weitergeben könnten.

Schluß und Ausblick

Duchenne-Muskeldystrophie hat es immer bei Menschen und allen Tieren mit Skelettmuskeln gegeben. Sie bekam ihren Namen im 19. Jahrhundert, nachdem der

französische Arzt *Duchenne de Boulogne* sie 1868 beschrieb. Aufgrund der Art der Vererbung wußte man zu Beginn des 20. Jahrhunderts bereits, daß ein Defekt auf dem X-Chromosom für die Krankheit verantwortlich ist, aber erst 1986 wurde das Gen selbst, das *Dystrophin-Gen*, identifiziert und kurz danach auch das Protein *Dystrophin* charakterisiert, das in Duchenne-Jungen fehlt. Danach war man optimistisch, daß die schnell voranschreitende Genforschung bald einen gentherapeutischen Weg finden würde, das Gen und das Protein zu ersetzen und damit die Krankheit zu heilen.

Dieser Optimismus war verfrüht. Die ersten klinischen Versuche, das Gen zu ersetzen, der *Myoblastentransfer*, zeigten 1991, daß die Methode zwar in Mäusen Erfolg hatte, in Duchenne-Jungen jedoch *unwirksam* war. Jetzt, mehr als 10 Jahre nach der Entdeckung des Gens, gibt es immer noch keine Gentherapie, weder für Duchenne-Muskeldystrophie noch für irgendeine andere Erbkrankheit wie z.B. Mukoviszidose. Eine ganze Reihe von Gentransportern, Viren oder andere Vektoren, werden in Mäusen und Hunden untersucht. Doch bevor sie in die Muskeln von Kindern eingebracht werden können, muß feststehen, daß sie sicher und wirksam sind, zuerst in Mäusen, dann in Hunden und schließlich in Duchenne-Kindern, d.h., sie müssen das Wiederauftreten von Dystrophin an der Innenseite der Muskelmembran hervorrufen und die Muskelfunktion deutlich verbessern. Der nächste Schritt wäre die Entwicklung einer Methode, die die Injektion in den Blutstrom erlaubte, so daß alle Muskeln, auch die des Herzens und der Lunge, erreicht werden könnten. Alle diese Studien erfordern zeitaufwendige Experimente mit großen Gruppen von Duchenne-Jungen. Und nicht zuletzt müssen die technischen und wirtschaftlichen Probleme der Herstellung des therapeutischen Mittels in großem Maßstab gelöst werden.

Alle diese Anforderungen müssen überdacht und geprüft werden, bevor man voraussagen kann, wie lange es dauern wird, bis es eine sichere und wirksame Therapie für Kinder mit Duchenne-Muskeldystrophie geben wird. Die Antwort auf diese Frage ist die wichtigste für Eltern und ihre Söhne. Es wird noch mehrere Jahre dauern, eher zehn Jahre als fünf, bis die Duchenne-Muskeldystrophie besiegt ist. Das ist nicht, was man erwartet hatte, das ist die negative Seite dieses schwierigen Problems, die positive ist, daß immer mehr fähige und engagierte Wissenschaftler in Laboratorien in vielen Ländern an einer Heilung arbeiten: deswegen wird es eine wirksame Heilung geben, früher oder später.

Diese Richtlinien wurden von Dr. rer. nat. *Günter Scheuerbrandt*, Biochemiker, Im Talgrund 2, D-79874 Breitnau, geschrieben

zusammen mit den folgenden Experten:

Egbert **Bakker**, Ph.D., Professor dr. Gert-Jan B. **van Ommen**, Department of Human Genetics, Leiden University, Wassenaarseweg 72
NL-2333 AL LEIDEN, *Humangenetiker und Molekularbiologen*.

Mary Beth **Deering**, 2305 South Greenwood Drive,
USA-JOHNSON CITY, TN 37604, *Krankengymnastin*.

Professor Denis **Duboc**, Service de cardiologie, Hôpital Cochin,
27 rue de faubourg St. Jacques, F-75014 PARIS, *Kardiologe*.

Professor Victor **Dubowitz**, M.D., Ph.D., F.R.C.P., D.CH., Francesco **Muntoni**,
Ph.D., Department of Paediatrics and Neonatal Medicine, Imperial College School
of Medicine, University of London, Hammersmith Hospital, Du Cane Road
GB-LONDON W12 ONN, *Kinderneurologen*.

Professor Dr. med. Raimund **Forst**, Orthopädische Klinik, Technische Hochschule
Aachen, Pauwelsstraße 30, D-52057 AACHEN, *Orthopäde*.

Dott. Claudia **Granata**, Dott. Luciano **Merlini**, Istituto Ortopedico Rizzoli
Via Pupilli 1, I-40136 BOLOGNA, *Neurologen*.

Dipl.-päd. Inge **Heußner-Enderle**, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke
Im Moos 4, D-79112 FREIBURG, *Familienberaterin*.

Professor Eric P. **Hoffman**, Ph.D., Judith C. T. **van Deutekom**, Ph.D.
Dept. of Molecular Genetics and Biochemistry, University of Pittsburgh School of
Medicine, Biomedical Science Tower, USA-PITTSBURGH, PA 15261,
Molekularbiologen.

Dr. med. Stefan **Kochanek**, Zentrum für Molekularbiologische Medizin,
Universität zu Köln, Kerpener Straße 34, D-50931 KÖLN, *Molekularbiologe*.

Dr. Patrick **Leger**, 5, rue de la chèvre,
F-69370 ST. DIDIER au mont d'Or, *Pulmologe*.

Professor Dr. med. Bernd **Reitter**, Kinderklinik der Universität Mainz,
Langenbeckstraße 1, D-55101 MAINZ, *Kinderneurologe*.

Birgit F. **Steffensen**, Institut for Muskelsvind, Muskelsvindfonden,
Kongsvang Allé 23, DK-8000 ÅRHUS C, *Krankengymnastin*.

J. Andoni **Urtizbera**, M.D., Association Française contre les Myopathies,
1, rue de l'Internationale, F-91000 EVRY, *Kinderarzt und Psychiater*.

Professor Dr. med. Gerhard **Wolff**, Institut für Humangenetik und Anthropologie
Universität Freiburg/Br., Breisacher Straße 33, D-79106 FREIBURG
Humangenetiker und Psychotherapeut.

Das Treffen in Rotterdam und die Erarbeitung dieser Richtlinien wurden finanziell
unterstützt vom *VSB Fonds, Welzorg*, und vom *Stichting Patientenfonds* in den
Niederlanden sowie vom *Rotary Club Aschaffenburg-Schönbusch* in Deutschland.

Kontaktadresse der Elterninitiative *Duchenne Parent Project Europe*:

Elizabeth **Vroom**, Kerkstraat 283, NL-1017 GX AMSTERDAM
Tel. 0031-20-6275062, Fax 0031-20-6387795, eMail: evroom@euronet.nl

Anmerkung: Da sich diese Richtlinien vor allem an die Eltern der kranken Kinder richtet, wurden medizinische Fachausdrücke möglichst vermieden oder, wenn sie doch benutzt werden mußten, sind sie, wenn möglich, kurz erklärt. Dieser Text unterscheidet sich von rein medizinischen Texten dadurch, daß die kranken Kinder und jungen Erwachsenen mit einer Ausnahme nicht "Patienten" genannt werden, weil die Duchenne-Muskeldystrophie zu ihrem Leben gehört und sie nicht dauernd mit medizinischen Problemen konfrontiert sind. Die Krankheit wird immer mit ihrem vollen Namen genannt: *Duchenne-Muskeldystrophie*, und nicht als DMD abgekürzt, wie in wissenschaftlichen Texten üblich. Im Gegensatz zur jetzt oft überstrapazierten weiblich-männlichen Schreibweise, wird hier nur vom Arzt und von der Krankengymnastin gesprochen. Ärztinnen und Krankengymnasten seien versichert, daß sie auch gemeint sind.

Dr. rer. nat. Günter Scheuerbrandt, Im Talgrund 2, D-79874 Breitnau
e-mail: gscheuerbrandt@t-online.de