

Premium Selection

StudienÜbersicht

Duchenne Muskeldystrophie (DMD)

Neueste Ergebnisse zur molekularen
Pathogenese

Die Atemfunktion im Fokus:
Diagnostische und therapeutische
Herausforderungen

Reprint
Publications





© 2020 Reprint Publications GmbH & Co. KG

Obwohl große Sorgfalt darauf verwandt wurde, den Inhalt dieser Veröffentlichung zusammenzustellen, sind der Verlag und seine Mitarbeiter nicht für den Inhalt verantwortlich und haften in keiner Weise für die Gültigkeit der Information, für etwaige Fehler, Auslassungen, Ungenauigkeiten des Originals oder der folgenden Übersetzung oder für etwaige Konsequenzen, die sich daraus ergeben könnten.

Jede Form der Reproduktion oder Wiedergabe dieser Publikation – auch in Auszügen – ohne vorherige schriftliche Genehmigung der Reprint Publications GmbH & Co. KG ist gesetzlich verboten.

Vorwort

Die Duchenne Muskeldystrophie (DMD) wird durch ein genetisch bedingtes Defizit in einem Protein verursacht, das die intrazelluläre mechanische Kraft der Aktin-Myosin-Filamente über die Zellmembran an die Muskelfasern und damit das gesamte Muskelorgan weitergibt. Die Störung in diesem Vorgang führt zu einer erhöhten Verletzlichkeit der Muskelzellmembranen, einer erhöhten Erneuerungsrate von Muskelzellen und ultimativ zu einem teilweisen Ersatz der Muskelzellen durch Binde- und Fettgewebe. Eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der DMD spielen dabei die Mitochondrien, die „Kraftwerke“ der Zellen.

Ein mit der Krankheit einhergehender Abbau der Muskelkraft beginnt bereits im frühen Kindesalter, oft bevor eine Diagnose gestellt und genetisch bestätigt wird. Schwierigkeiten beim Aufstehen und Treppensteigen bis zu Gehbehinderungen sind typisch. Neben skeletären Auswirkungen wird im fortgeschrittenen Stadium auch die komplexe Atemmuskulatur in ihrer Funktion zunehmend beeinträchtigt. Damit schieben sich die respiratorischen Probleme oftmals in den Vordergrund der Gesamtsymptomatik. Auch von ärztlicher Seite finden die pulmonale Krankheitsprogression und die Verfügbarkeit standardisierter Messverfahren und normierter Vergleichsdaten der Lungenfunktion immer größere Beachtung und beeinflussen Entscheidungen über den adäquaten Zeitpunkt für den Einsatz von Assistenzsystemen für die Atmung und Hustenunterstützung.

Vielen Dank für Ihr Interesse an dieser als „orphan disease“ bezeichneten seltenen, aber schwerwiegenden genetischen Erkrankung!

Inhaltsverzeichnis

Molekulare Pathogenese

Dystrophin als molekularer Dämpfer der Muskelzugkraft: Ein Schutzmechanismus für das Sarkolemm

Le S et al.,
ACS Nano 2018

6

Molekulare Pathogenese

Frühe Folge der Dystrophinopathie: Gestörte mitochondriale Energiegewinnung und oxidativer Stress

Hughes MC et al.,
J Cachexia Sarcopenia Muscle 2019

11

Die Lunge im Fokus

Von der Bedeutung einer frühzeitigen, gezielten und regelmäßigen Lungenfunktions-Diagnostik

Mayer OH,
Paediatr Respir Rev 2019

14

Die Lunge im Fokus

Berechnung von spirometrischen Referenzwerten

Hankinson JL et al.,
Am J Respir Crit Care Med 1999

26

Die Lunge im Fokus

Progredienz der pulmonalen Funktionsstörung bei DMD – geeignete Messungen und Einfluss der Glukokortikoide

McDonald CM et al.,
Neuromuscul Disord 2018

18

Die Lunge im Fokus

Erhebung zu Diagnostik, Krankheits- und Versorgungssituation von DMD-Patienten in Europa

Vry J et al.,
J Neuromuscul Dis 2016

29

Die Lunge im Fokus

Messung der Ulnalänge als Surrogatparameter zur Bestimmung der Körpergröße

Gauld LM et al.,
Dev Med Child Neurol 2004

23

Die Lunge im Fokus

Aktualisierte Empfehlungen zum respiratorischen Management bei DMD

Sheehan DW et al.,
Pediatrics 2018

32

Molekulare Pathogenese

Dystrophin als molekularer Dämpfer der Muskelzugkraft: Ein Schutzmechanismus für das Sarkolemm

Le S, Yu M, Hovan L, Zhao Z, Ervasti J, Yan J

(ergänzt durch Daten aus Reviews und einer methodischen Grundlagenarbeit)

Einleitung – Muskelanatomie und -funktion^{1,2}

Der **quergestreifte Muskel** ist ein hochkomplexes Organ, dessen spezielle Aufgaben – Kraftausübung und schnelle Bewegung – besondere Anforderungen an seine anatomischen und molekularen Strukturen stellen. Funktionelle Grundeinheiten des muskulären Kontraktionsapparats sind die **Sarkomere** (→ **Abbildung 1**). Dabei handelt es sich um kontraktile Abschnitte der Myofibrillen, die ihrerseits die Muskelfasern, diese wiederum die Muskelfaserbündel und diese schließlich den Muskel aufbauen.

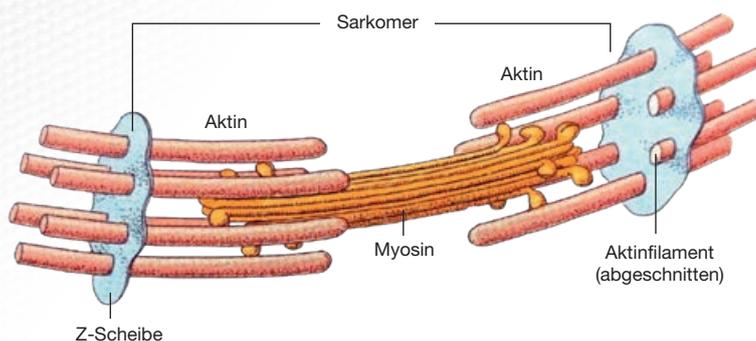
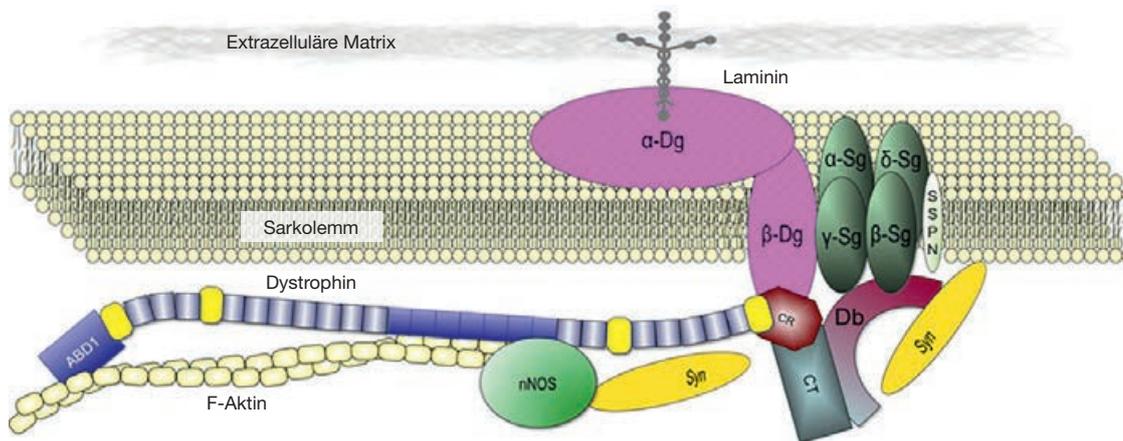


Abbildung 1 Grundeinheit des muskulären Kontraktionsapparats ist das Sarkomer, ein Abschnitt der Myofibrillen

Quelle: Modifiziert nach <https://docplayer.org/72525260-Muskelgewebe-anatomie-physiologie.html>

- Ein Sarkomer wird von zwei Z-Scheiben begrenzt, die das elektronenmikroskopische Bild der Querstreifung mit prägen. Die Z-Scheiben besitzen eine fädig-vernetzte Geflechtstruktur, in der 6 **Aktinfilamente** verankert sind. Diese überlappen mit einem zentral angeordneten **Myosinfilament**. Bei der Kontraktion eines Sarkomers gleiten Myosin- und Aktinfilamente in einem Energie (ATP) verbrauchenden Prozess aneinander vorbei, während sich die bestehenden Querverbindungen zwischen den Filamenten (die so genannten Myosinköpfchen, „heavy meromyosin“, HMM) immer wieder lösen und schließen.
- Muskelfasern sind aus einem Bündel von mehreren Hundert parallel angeordneten Myofibrillen zusammengesetzt. Die Muskelfasern sind mehrkernige Synzytien und bilden die zellulären Grundeinheiten des Skelettmuskels. Sie werden von der Zellmembran, dem **Sarkolemm**, umschlossen. Dem schließt sich nach außen die **extrazelluläre Matrix (ECM)** an. Die bindegewebige ECM enthält Fibroblasten und Makrophagen sowie ein dichtes Netzwerk von Kapillaren und Nerven. Die ECM ist feste Stütze und doch ausreichend elastisch, um sich an die wiederholten Kontraktionen und Relaxationen der Myofibrillen während der aktiven Muskeltätigkeit anzupassen.



Abkürzungen: ABD1 = Aktin-bindende Domäne 1, CR = Cystein-reiche Domäne, CT = C-terminale Domäne, Db = Dystrobrevin, Dg = Dystroglykan, F-Aktin = filamentöses γ -Aktin, nNOS = neuronale NO-Synthase, S = Sarkoglykane, Syn = Syntrophine, SSPN = Sarkospan

Abbildung 2 Schematische Darstellung der wichtigsten Bestandteile des Dystrophin-Glykoprotein-Komplexes. Die 24 blauen Blöcke im Dystrophinmolekül sind die aus drei Helices bestehenden Spektrin-ähnlichen Repeats (SR), die gelben Einheiten sind die zwischengeschalteten Hinge-Sequenzen H1 bis H4

Quelle: Modifiziert nach https://www.researchgate.net/figure/Model-of-dystrophin-and-the-dystrophin-glycoprotein-complex-DGC-in-skeletal-muscle_fig1_283163123. Original aus Ramos J, Chamberlain JS. Expert Opin Orphan Drugs 2015;3(11):1255-66

- Eine wichtige Funktion der muskulären ECM besteht in der gleichmäßigen Verteilung und Übertragung der Kräfte innerhalb des Muskels und vom Muskel auf die Sehnen. Zwischen ECM und den eingebetteten Zellen bestehen vielfältige Wechselwirkungen, die dazu dienen, die Homöostase des Systems unter wechselnden Belastungen zu erhalten, u. a. auch die Regeneration nach diversen Schädigungen. Unter pathologischen Bedingungen kann es aber auch zu einer Überlastung des Systems und einer fibrotischen Reaktion kommen.
- Von zentraler Bedeutung für die Muskelfunktion im Gesunden wie auch für die Pathogenese von Muskeldystrophien ist das **Dystrophin**. Dieses Protein ist in seiner größten Isoform aus 3685 Aminosäuren zusammengesetzt (Molekulargewicht 427 kDa); das kodierende DMD-Gen ist mit 2,5 Millionen Basenpaaren das größte menschliche Gen. Im Verbund mit zahlreichen weiteren Proteinen und Glykoproteinen bildet das Dystrophin den **Dystrophin-Glykoprotein-Komplex (DGC)**. Dieser Komplex verbindet das Zytoskelett der Muskelfasern (die Sarkomere mit ihren Aktin-Filamenten) mit der Zellmembran (dem Sarkolemm) und den sich daran nach außen anschließenden stabilen Bindegewebsstrukturen der ECM (**→ Abbildung 2**).
- Das Einzigartige an dieser Konstruktion ist, dass durch sie die Kontraktionskraft der einzelnen Myofibrillen in schonender Weise auf die

Muskelfasern und letztendlich den gesamten Muskel übertragen wird, ohne dass die großen repetitiven Zugkräfte das Sarkolemm schädigen oder gar zerreißen. Diese Fähigkeit beruht auf der großen Dehnbarkeit des Dystrophinmoleküls, wodurch die Spitzenkräfte bei der Kontraktion reduziert werden.

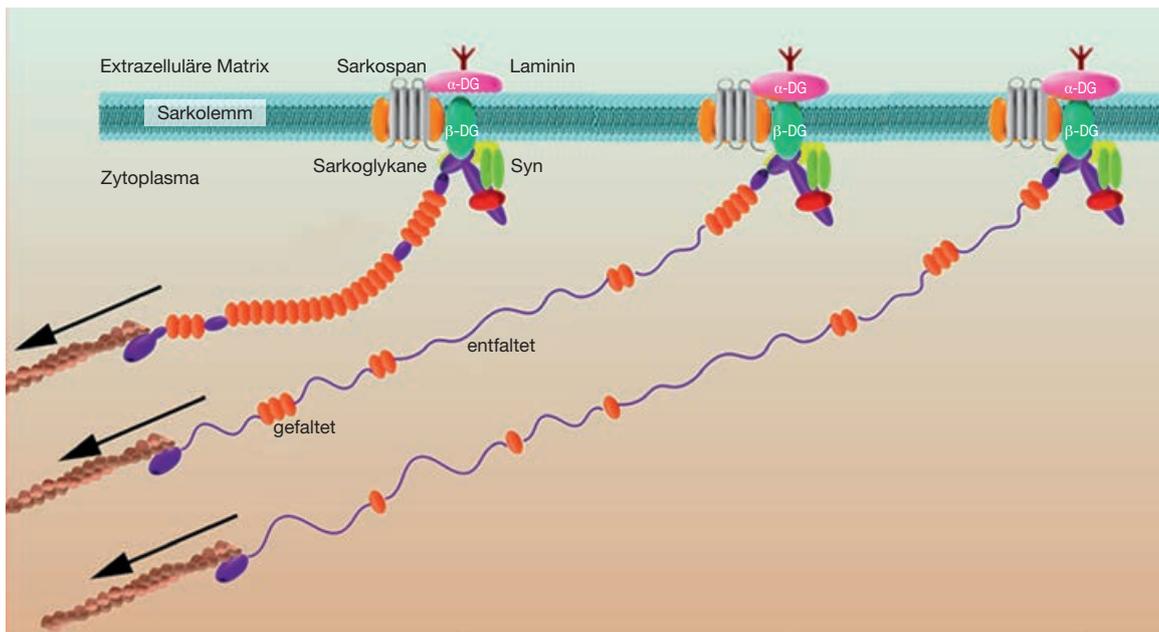
- Die physiologische Bedeutung dieses Mechanismus für die Muskelfunktion wird daran deutlich, dass genetisch bedingte Veränderungen an einzelnen Bestandteilen des DAPC zu muskeldystrophischen Phänotypen führen, Läsionen am Dystrophin etwa zur Duchenne Muskeldystrophie (DMD).
- Die biomechanischen Eigenschaften von Dystrophin unter Zug- und Entlastungsbedingungen wurden von Wissenschaftlern der Universität Singapur unter Zuhilfenahme nanotechnologischer Methoden auf molekularer Basis eingehend untersucht.

Struktur von Dystrophin

- Das Dystrophinmolekül enthält vier strukturelle Domänen:
 - eine Aktin-bindende Domäne (ABD) am Amino-terminalen Ende der Aminosäurekette
 - eine zentrale stabförmige Domäne („rod domain“), die aus 24 Spektrin-ähnlichen Repeats (SR) in Dreifachhelix-Struktur mit vermutlich vier dazwischen liegenden flexiblen Abschnitten, den so genannten Hinges (H1 bis H4), besteht
 - eine Cystein-reiche (CR) Domäne mit einer WW-Subdomäne und zwei RF-Fingermotiven
 - eine Carboxy-terminale (CT) Domäne
- Über die CR- und CT-Domäne wird das Dystrophin an die Glykoproteine der Zellmembran angekoppelt. Die SR-Dreifachhelices der stabförmigen Domäne können sich unter Krafteinwirkung entfalten und bei Muskelrelaxation wieder ihre ursprüngliche Helixstruktur einnehmen.

Methodik

- In dieser quantitativen experimentellen Untersuchung wurden anhand der nanotechnologischen Methode der „magnetischen Pinzette“ die mechanische Stabilität des humanen Dystrophinmoleküls und die Übergangskinetik von Entfaltungs-/Rückfaltungsvorgängen der zentralen stabförmigen Domäne mit ihren 24 Spektrin-Repeats in Abhängigkeit von der Dehnungskraft gemessen.
- Um Informationen zu den einzelnen dehnbaren Teilbereichen der zentralen Domäne zu erhalten, stellten die Autoren vier Fragmente dieses Molekülabschnitts her, die aus jeweils 5–7 Spektrin-Repeats bestanden: SR01–05, SR 06–10, SR 11–17 und SR 18–24.
- Mit magnetischen Pinzetten lassen sich Zugkraftuntersuchungen an einzelnen Molekülen vornehmen³. In einer Trägerflüssigkeit werden die Moleküle durch spezifische chemische Bindung mit ihrem einen Ende auf einer festen Glasoberfläche, mit ihrem anderen Ende an mikroskopisch kleinen, paramagnetischen Kügelchen (im vorliegenden Experiment Durchmesser 2,8 µm) befestigt. Die Zugkraft auf die Kügelchen bzw. die daran fixierten Moleküle wird durch oberhalb der Probe positionierte Magnete hergestellt und kann kontinuierlich verändert werden. Anhand der dreidimen-



Abkürzungen: α -DG = α -Dystroglykan, β -DG = β -Dystroglykan, Syn = Syntrophine

Abbildung 3 Durch zufallsgesteuerte Entfaltungs- und Rückfaltungsvorgänge der Spekttrin-ähnlichen Repeats (SR) in der zentralen Domäne des Dystrophinmoleküls werden die bei der Muskelkontraktion entstehenden Zugkraftspitzen auf die Zytoplasmamembran (Sarkolemm) abgefedert

Quelle: Modifiziert nach Le et al., ACS Nano 2018;12:12140-8

sionalen Bewegung der Kügelchen im Kraftfeld lässt sich durch Computerauswertung der Videoaufzeichnung das Dehnungsverhalten der Moleküle unter Krafteinwirkung quantitativ messen.

Ergebnisse

- Es zeigte sich für alle 4 untersuchten Abschnitte der zentralen Domäne des Dystrophinmoleküls, dass die Längenausdehnung mit zunehmender Kraft nicht kontinuierlich zunahm, sondern sprunghaft: Jedem dieser 5–7 Sprünge entspricht offenbar ein Entfaltungsereignis, für das jeweils eine relativ hohe Energiebarriere zu überwinden ist.
- Unter der Annahme, dass dem entfalteten Zustand eine zufällige spiralförmige Struktur der Peptidkette entspricht, konnte über eine Modellrechnung die Zahl der an einem Sprung beteiligten Aminosäuren berechnet werden. Die Verteilungskurve mit steigender Zugkraft ergab zwei Maxima:
 - Das Hauptmaximum lag bei ca. 110 Aminosäuren; das entspricht etwa der Zahl von Aminosäuren in einer Spekttrin-Repeat.
 - Ein zweiter, kleinerer Peak lag bei ca. 200 Aminosäuren, was auf eine gleichzeitige Entfaltung von zwei Spekttrin-Repeat-Domänen hindeutet.

- Die Entfaltungskräfte waren über die gesamte Länge der zentralen Domäne gleich verteilt.
- Ausgehend vom vollständig entfalteten Zustand wurde durch allmähliche Reduzierung der Dehnungskraft die Rückfaltungskinetik untersucht. Hier fand sich im Gegensatz zur Entfaltung, dass an einem Rückfaltungssprung immer ca. 100 Aminosäuren entsprechend einer kompletten SR beteiligt waren. Die Autoren schlossen daraus, dass der Ausgangszustand der Rückfaltung zur gebündelten Dreifach-Helix in einer Peptidkette ohne übergeordnete Struktur besteht, nicht in einer dreifachen α -Helix.
- Weitere Modellrechnungen für die gesamte zentrale stabförmige Dystrophindomäne ergaben, dass über einen weiten Bereich von externen Zugkräften (ca. 5 bis 25 pN) die durchschnittlichen Kräfte innerhalb des dehnbaren Molekülbereichs immer relativ niedrig blieben.
- Der sägezahnförmige Verlauf der Längenausdehnungs-Kraft-Funktion ließ darauf schließen, dass über einen weiten Dehnungsbereich des Moleküls immer gleichzeitig ge- und entfaltete SRs vorliegen, sodass stets eine Dämpfungsreserve in Form nicht entfalteter SR besteht (→ **Abbildung 3**).

Fazit

- Diese Untersuchung bestätigt anhand quantitativer nanotechnologischer Messdaten die Hypothese, dass das Dystrophinmolekül tatsächlich die Funktion eines molekularen Stoßdämpfers erfüllt: Die Kraftspitzen während der Muskelanspannung werden ebenso wie schnelle Relaxationsvorgänge durch Entfaltung und Rückfaltung eines Teils der strukturellen Grundeinheiten der zentralen Moleküldomäne aufgefangen.
- Die Ergebnisse lassen auch darauf schließen, dass selbst Fragmente der zentralen Dystrophindomäne, wie sie bei verkürzten Isoformen und mutationsbedingten rudimentären Dystrophinmolekülen auftreten, noch eine gewisse Dämpfungswirkung haben. Wird allerdings die maximale Längenausdehnung dieser Peptidketten überschritten, kann es zur strukturellen Schädigung des Sarkolemms und der Sarkomerverbindungen kommen.

Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung der Arbeit von Le S et al. Dystrophin as a molecular shock absorber. ACS Nano 2018;12(12):12140-8

¹ Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2020;12(1):e1462. doi: 10.1002/wsbm.1462. Epub 2019 Aug 13

² Constantin B. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. Biochim Biophys Acta. 2014;1838(2):635-42

³ Strick TR et al. Behavior of supercoiled DNA. Biophys J 1998;74(4):2016-28

Molekulare Pathogenese

Frühe Folge der Dystrophinopathie: Gestörte mitochondriale Energiegewinnung und oxidativer Stress

Hughes MC, Ramos SV, Turnbull PC, Rebalka IA, Cao A, Monaco CMF, Varah NE, Edgett BA, Huber JS, Tadi P, Delfinis LJ, Schlattner U, Simpson JA, Hawke TJ, Perry CGR

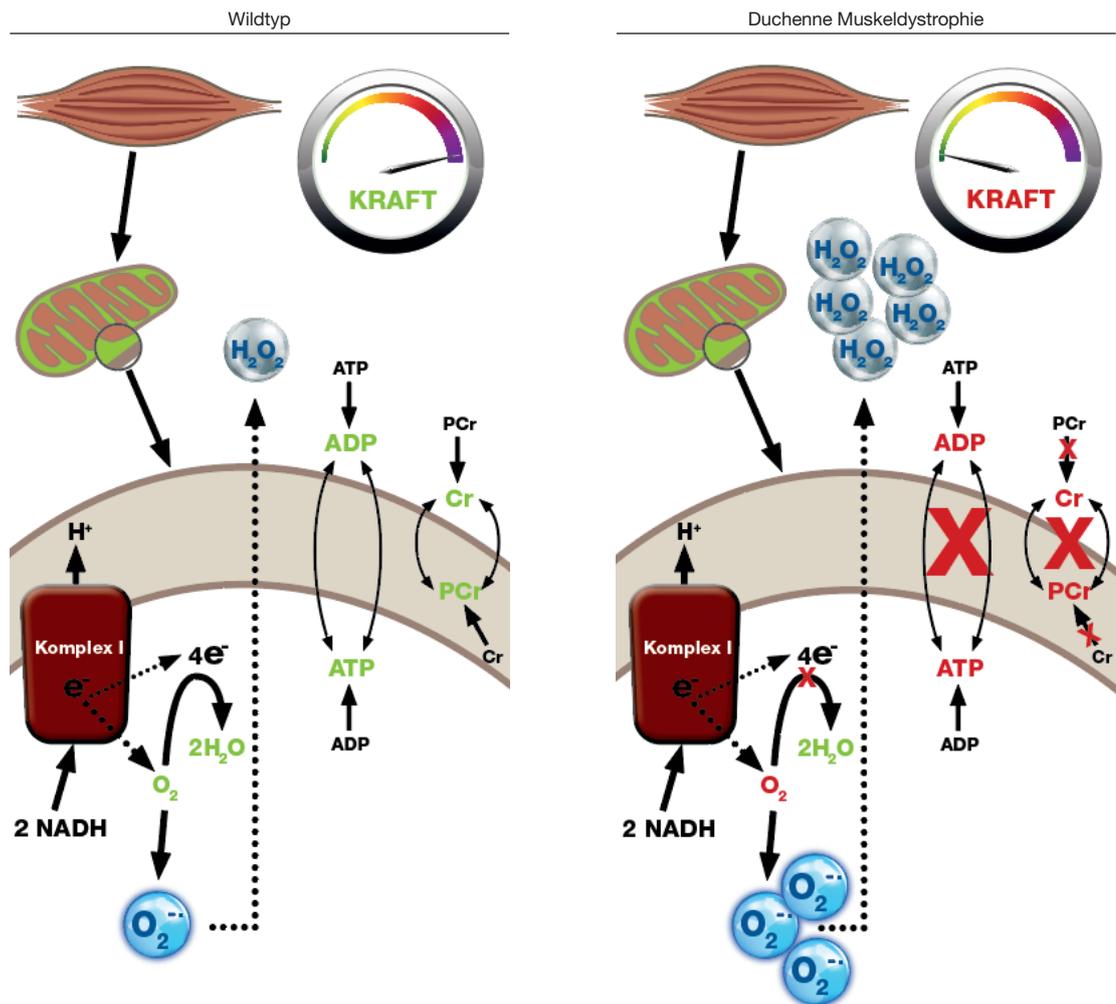
Einleitung

Primäre Ursache der Duchenne Muskeldystrophie (DMD) ist ein angeborener Gendefekt, der zur Bildung eines in seiner Funktion eingeschränkten Dystrophins führt. Dies wiederum beeinträchtigt die Integrität der muskulären Zellmembranen und die Organisation des Zytoskeletts. In der Folge kommt es zu vermehrtem Einstrom von Ca^{++} in die Zellen, oxidativem Stress und dem Absterben von Zellen. Diese für die Myopathie charakteristischen Vorgänge werden durch proinflammatorische Umgebungsbedingungen weiter verschlimmert. In diesem Zusammenhang ergaben sich Hinweise, dass es aufgrund der zahlreichen zellulären Stressoren zu Funktionsstörungen der Mitochondrien kommt. Dies führt zu einer Verschlechterung der zellulären Energieversorgung durch oxidative Phosphorylierung (Atmungskette und Bildung des Energiesubstrats ATP), was wiederum einen Einfluss auf das Überleben der Muskelzellen hat.

Die im vorliegenden Beitrag beschriebenen experimentellen Untersuchungen einer kanadisch-französischen Forschergruppe hatten das Ziel, die bioenergetischen Folgen einer Dystrophinopathie in den Mitochondrien genauer zu charakterisieren. Insbesondere sollte die offene Frage geklärt werden, ob die komplexen pathologischen Veränderungen im Anfangsstadium der DMD in einem direkten Zusammenhang mit einer vermehrten mitochondrialen H_2O_2 -Bildung im Gefolge der gestörten oxidativen Phosphorylierung steht.

Methodik

- Die Untersuchungen wurden an 4 Wochen alten *D2.mdx*-Mäusen vorgenommen, einem Modellsystem für DMD mit schwerer Muskelschwäche. Gleich alte gesunde Mäuse (DBA/2J-Wildtyp) dienten als experimentelle Kontrollen.
- *In vivo* wurden Muskelkraft der Extremitäten und des Zwerchfells sowie die Serum-Kreatinkinase gemessen. Die diversen Untersuchungen zur Bioenergetik der Mitochondrien erfolgten *in vitro* am Gewebe verschiedener Muskeln, in denen die Anfärbung mit Evans-Blau bei den *D2.mdx*-Mäusen schwere Membranschäden anzeigte (Zwerchfell, *M. quadriceps* und weiße Muskelfasern des *M. gastrocnemius*).
- Im Fokus der Untersuchungen stand eine eventuelle Regulationsstörung von mitochondrialer H_2O_2 -Bildung und Funktion der Atmungskette durch ADP (Adenosindiphosphat). Von ADP weiß man, dass es unter physiologischen Bedingungen die H_2O_2 -Freisetzung in den Mitochondrien verringert und die oxidative Phosphorylierung stimuliert, indem es den vorzeitigen, unkontrollierten Elektronenabfluss aus der Elektronentransportkette verhindert.



Abkürzungen: ADP = Adenosindiphosphat, ATP = Adenosintriphosphat, Cr = Kreatin, NADH = Nicotinamadeninindinukleotid, PCr = Phosphokreatin

Abbildung 4 Zusammenhang zwischen der gestörten mitochondrialen Bioenergetik und der Myopathie bei DMD. Bestimmte Fehlfunktionen im Komplex I der Atmungskette und eine gestörte Regulation der Atmungskette durch ADP und Kreatin führen zur vermehrten Bildung von Oxidanzien im Rahmen der oxidativen Phosphorylierung, verbunden mit einem Verlust an Muskelkraft

Quelle: Modifiziert nach Hughes et al., J Cachexia Sarcopenia Muscle 2019;10(3):643-61

Ergebnisse

- Die *In-vivo*-Messungen zeigten, dass schon bei diesen jungen *D2.mdx*-Mäusen eine ausgeprägte Muskelatrophie, verbunden mit einer Einschränkung der Muskelkraft an den Extremitäten und am Zwerchfell, vorlag.
- Es bestätigte sich unter verschiedenen experimentellen Bedingungen – mit und ohne Anwesenheit von Kreatin –, dass die stimulierende Wirkung von ADP auf die Atmungskette in einem weiten Konzentrationsbereich bei den *DMD*-Mäusen im Vergleich zu den Kontrollen deutlich vermindert war.
- Darüber hinaus zeigte sich, dass die maximale H_2O_2 -Freisetzung am Komplex I der Atmungskette bei den kranken Mäusen in allen untersuchten Muskeln erhöht war und sich durch ADP in geringerem Maße reduzieren ließ als bei den Kontrolltieren.
- Der im *DMD*-Modell fehlende stimulierende Einfluss von Kreatin auf die mitochondriale Energiegewinnung könnte sich besonders nachteilig auf die Muskelfunktion auswirken, vor allem bei hoher Arbeitslast mit wiederholten Muskelkontraktionen.
- Abschließend zu klären bleibt die Frage, welche Faktoren an der Dysfunktion von Komplex I innerhalb der Atmungskette ursächlich beteiligt sind, denn die Befunde wichen je nach untersuchten Muskeln voneinander ab. Hinweise auf einen verringerten transmembranösen ADP/ATP-Austausch ergaben sich im *M. quadriceps* und den weißen Fasern des *M. gastrocnemius*. Möglicherweise kommt es auch zu Veränderungen bei der posttranslationalen Regulation von Komplex I und dessen relevanter Steuerungsproteine wie etwa der mitochondrialen Kreatinkinase (mtCK), die durch Übertragung einer Phosphatgruppe von ATP auf Kreatin Phosphokreatin und ADP bildet (→ **Abbildung 4**).
- Die nachgewiesenen mitochondrialen Veränderungen mit der damit verbundenen Beeinträchtigung der Energieversorgung der Muskelzellen tragen offenbar schon in einem frühen Krankheitsstadium zur Pathophysiologie der Muskeldystrophie bei. Dies wiederum legt nahe, den Mitochondrien als potenziellem therapeutischen Target bei *DMD* eine vermehrte Aufmerksamkeit zu schenken.

Fazit

- Aus diesen Ergebnisse geht hervor, dass die Fehlfunktion von Komplex I und der Verlust der regulatorischen Funktion von ADP und Kreatin auf die mitochondriale Energiegewinnung zu einer vermehrten Bildung von Oxidantien – wie etwa von Superoxid-Radikalen – bei gleichzeitig eingeschränkter Kapazität der oxidativen Phosphorylierung führt.

Die Lunge im Fokus

Von der Bedeutung einer frühzeitigen, gezielten und regelmäßigen Lungenfunktions-Diagnostik

Mayer OH

Einleitung

Die schon in der Frühphase einer Duchenne Muskeldystrophie (DMD) einsetzende Muskelschwäche macht sich zuerst an den Beinen bemerkbar und äußert sich darin, dass die Kinder Schwierigkeiten haben, Treppen zu steigen, aufzustehen oder einfach nur zu gehen. Frühzeitig ist auch schon die Atemmuskulatur betroffen, aber mit dem wichtigen Unterschied, dass deren Beeinträchtigung erst im Laufe der Teenagerjahre klinisch in Erscheinung tritt. Die aktuellen klinischen Empfehlungen bei DMD propagieren allerdings einen proaktiven Umgang mit der zu erwartenden zunehmenden Schwäche der Atemmuskulatur, die hier der Einfachheit halber als Lungenfunktionsstörung bezeichnet wird (genau genommen ist primär die Atemmuskulatur betroffen, nicht das Lungengewebe). Dazu gehören frühzeitige und regelmäßige Kontrollen spirometrischer Parameter, die schon im Vorfeld klinischer Atemprobleme Auskunft über den objektiven respiratorischen Status des Patienten geben. Solche Informationen sind wichtig, um rechtzeitig eine medikamentöse Therapie einleiten, sie zu begleiten und deren Erfolg dokumentieren zu können.

Definition von „Lungenfunktion“

- Die Lunge ist für einen vollständigen Gasaustausch verantwortlich, d. h. die Versorgung des Organismus mit dem notwendigen Sauerstoff und den Abtransport des anfallenden Kohlendioxids. Kommt sie diesen Anforderungen nicht ausreichend nach, liegt definitionsgemäß eine respiratorische Insuffizienz vor. Sie ist das Endstadium der fortschreitenden Schwächung der Atemmuskulatur bei DMD.
- Anhand verschiedener Messgrößen lassen sich Einschränkungen der Lungenfunktion aufgrund der nachlassenden Kraft der Atemmuskulatur allerdings bereits viel früher objektiv erfassen und in ihrem Verlauf überwachen. Dazu gehören Messungen von Atemvolumen, Atemdruck und Atemfluss, über die sich ein umfassendes Bild der Lungenfunktion gewinnen lässt,

Worin liegen die Herausforderungen?

- Bestimmte Messungen von Druck, Volumen und Fluss sollen Aufschluss über die maximale Leistungsfähigkeit des Atemapparats geben. Dies erfordert die maximale Anstrengung des Patienten, also [seine Bereitschaft zur aktiven Mitarbeit](#). Dies stößt manchmal bei Kindern unterhalb des Grundschulalters und/oder Patienten mit kognitiven Einschränkungen an Grenzen bzw. erfordert zu ihrer Überwindung einen hohen Zeitaufwand.

- Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich bei Funktionstests zur Messung des expiratorischen Volumens, die von den Patienten eine **länger dauernde Anstrengung** von bis zu 6 Sekunden erfordern, um zu genauen und reproduzierbaren Ergebnissen zu gelangen. Messwiederholungen zur Ergebnissicherung sind angesichts der raschen Ermüdbarkeit der Atemmuskulatur oft nur begrenzt möglich oder nicht praktikabel.
- **Die für die Tests zuständigen Mitarbeiter** müssen einerseits in der Lage sein, die kleinen Patienten zu motivieren, andererseits aber auch deren Grenzen zu erkennen und zu wissen, wann die Tests ggf. abgebrochen und auf einen anderen Tag verschoben werden müssen.
- Nach Erhebung der individuellen Lungenfunktionswerte ist es von entscheidender Bedeutung, sie zu den entsprechenden **Normal-(Ideal-)werten** in Beziehung zu setzen (definitionsgemäß die 50. Perzentile der Werteverteilung in der Normalpopulation gleichen Geschlechts, Alters und Körpergröße). Zuverlässige Normwerte liegen aber oft nicht für alle Altersgruppen und alle Lungenfunktionswerte vor.
- Außerdem kann die **Messung der Körpergröße**, die in die %Soll-Werte einfließen muss, auf Schwierigkeiten stoßen, etwa weil die Messung im Stehen bei nicht gehfähigen Patienten oder die alternative Messung der Armspanne bei Kontrakturen der oberen Extremität nicht möglich ist. In solchen Fällen kann auf die Messung der Ulnalänge zurückgegriffen werden (siehe Beitrag Seite 23ff).
- Schließlich kommt der **Bewertung der erhobenen Daten** in Relation zur unteren Normgrenze, aber auch im Vergleich mit einer vorausgegangenen Messung (relevante Verschlechterung? Akuterkrankung?) eine große Bedeutung zu. Zur Entscheidungsfindung im letztgenannten Fall gibt es Experten-basierte Erfahrungswerte für Differenzen bei der forcierten Vitalkapazität (FVC).⁴

Im Folgenden werden Messungen von Druck-, Fluss- und Volumenparametern vorgestellt, die sich in der klinischen Praxis oder in multi-zentrischen klinischen Studien bewährt haben und mit vertretbarem Aufwand durchgeführt werden können.

Druckparameter

- Der **maximale inspiratorische Druck (MIP)** ist ein Maß für die Kraft der inspiratorischen Atemmuskulatur. Es ist der maximale Druck, der bei forcierter Einatmung gegen ein verschlossenes Ventil für die Dauer von 1 Sekunde ausgeübt werden kann. Das Atemmanöver wird in der Regel nach vorheriger vollständiger Expiration durchgeführt, kann aber auch nach Ende eines normalen Atemzugs, der funktionellen Residualkapazität (FRC), vorgenommen werden. Unabdingbar für einen Vergleich der Messwerte ist aber ein gleiches Ausgangs-Atemvolumen! Eine Alternative, die jüngeren Patienten oft leichter fällt, ist die Messung des **SNIP (sniff nasal inspiratory pressure)** aus der FRC heraus.

Tabelle 1 Intraindividueller **Variationskoeffizient (in %)** für einige Lungenfunktionsparameter, gemessen in der DELOS-Studie in der Gesamtpopulation von DMD-Patienten und in der jüngeren und älteren Altersgruppe⁵

Parameter	Variationskoeffizient (in %) bei den jeweiligen Messungen		
	Intent-to-treat-Population (n=64)	Subgruppe ≤ 14 Jahre (n=32)	Subgruppe > 14 Jahre (n=32)
PEF % Soll	6,97	6,63	7,29
FVC % Soll	6,69	8,40	4,36
FEV _f % Soll	11,11	9,75	12,32
MIP % Soll	18,00	20,74	14,76
MEP % Soll	15,73	17,76	13,47

Abkürzungen: PEF = expiratorischer Spitzenfluss (peak expiratory flow), FVC = forcierte Vitalkapazität, FEV₁ = Einsekundenkapazität, MIP = maximaler inspiratorischer Druck, MEP = maximaler expiratorischer Druck

- Die Messung des **maximalen expiratorischen Drucks (MEP)** erfolgt entsprechend bei forcierter Expiration nach vorheriger Einatmung auf die totale Lungenkapazität (TLC).
- Für MIP, MEP und SNIP gilt gleichermaßen, dass die Messungen für Patienten mit DMD wegen der maximalen Druckausübung oft schwierig sind; entsprechend hoch ist der Variationskoeffizient im Vergleich zu anderen Lungenfunktionsparametern (→ **Tabelle 1**).
- Die Messung des **Peak Cough Flow (PCF)**, d.h. des Spitzenflusses während eines Hustenstoßes, wird als Screeningtest genutzt um festzustellen, ob ein Patient seine Atemwege ausreichend von Sekret befreien kann. Als erfolgreich gilt der Test, wenn er nach Extubation über 160 l/min liegt. Im „Gesunden“ deutet ein Wert >270 l/min darauf hin, dass der Patient während einer akuten Atemwegserkrankung in der Lage ist, seine Sekrete abzuhusten.

Flussparameter

- Einschränkungen des Atemflusses sind typisch für eine Atemwegsobstruktion, die bei DMD-Patienten in der Regel nicht vorliegt. Die Messung des **Peak Expiratory Flow (PEF)** fällt den Patienten allerdings wegen des nur kurzen kräftigen Atemmanövers relativ leicht, was sich in einer geringeren Variabilität der Messwerte als beim MEP widerspiegelt. PEF eignet sich daher genau wie die forcierte Vitalkapazität (FVC) gut zur Dokumentation langfristiger Veränderungen.

Volumenparameter

- Die Messung der **forcierten Vitalkapazität (FVC)** erfordert eine tiefe Inspiration und eine anschließende vollständige Expiration. Da hierfür sowohl die inspiratorischen als auch die expiratorischen Atemmuskeln benötigt werden, ist die FVC ein geeigneter Parameter zur Einschätzung der Gesamtfunktion der Atemmuskulatur.

- Liegt keine Atemwegsobstruktion vor, entspricht die **Einsekundenkapazität (FEV₁)** weitgehend der FVC und kann wie auch PEF für die ambulante Langzeitdokumentation genutzt werden.
 - Die mit der Krankheitsdauer zunehmend eingeschränkte Fähigkeit, tief Luft zu holen, führt zu einer Abnahme des inspiratorischen Reserrevolumens und die allmähliche Versteifung der Brustwand auch zu Einschränkungen bei der Ausatmung. Dies manifestiert sich in einem erhöhten **Residualvolumen (RV)** und einer verringerten **totalen Lungenkapazität (TLC)**. Diese Befundkonstellation unterscheidet sich von der einer restriktiven Lungenerkrankung, bei der beide Parameter gleichermaßen erniedrigt sind.
- Fazit**
- Während bei Patienten mit DMD die nachlassende Muskelkraft an den Extremitäten unmittelbar zu einer Einschränkung der Fortbewegung führt und gezielte therapeutische Maßnahmen veranlasst, bleibt die Beeinträchtigung der Atemmuskulatur manchmal für längere Zeit unbeachtet. Der in aktuellen Empfehlungen betonte proaktive Umgang mit Lungenfunktionsstörungen bei DMD-Patienten muss hier zu einem Umdenken führen.
 - Die in diesem Beitrag propagierten Messungen der Lungenfunktion bei Patienten mit DMD sind ausreichend sensitiv, um das für die Erkrankung charakteristische Spektrum von Veränderungen zu erfassen und in ihrem Verlauf zu dokumentieren. Die Messverfahren sind zudem in der Praxis gängig und relativ einfach umzusetzen.
 - Die Auswahl der zu messenden Funktionsparameter ist an die Bereitschaft und Fähigkeit der Patienten zur Kooperation bei den Tests anzupassen.
 - Zu den Funktionsparametern mit der auch langfristig besten Zuverlässigkeit gehören PEF und FVC.
 - Von entscheidender Bedeutung ist, die individuellen Messwerte und ihre Veränderung richtig zu interpretieren und sie mit zuverlässigen Referenzwerten in Beziehung zu setzen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch eine möglichst exakte Bestimmung der Körpergröße. Dadurch können individuelle Werte mit der alters- und größenkorrigierten Erwartung verglichen werden und daraus die %p-Werte (percent predicted, % vom Soll) errechnet werden. Dies erleichtert eine Einschätzung der relativen Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion.

Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung der Arbeit von Mayer OH. Clinical pulmonary function testing in Duchenne muscular dystrophy. Paediatr Respir Rev 2019;30:9-12

⁴Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol 2018;17(4):347-61

⁵Meier T et al. Characterization of pulmonary function in 10–18 year old patients with Duchenne muscular dystrophy. Neuromusc Dis 2017;27(4):307-14

Die Lunge im Fokus

Progredienz der pulmonalen Funktionsstörung bei DMD – geeignete Messungen und Einfluss der Glukokortikoide

McDonald CM, Gordish-Dressman H, Henricson EK, Duong T, Joyce NC, Jhawar S, Leinonen M, Hsu F, Connolly AM, Cnaan A, Abresch RT

Einleitung

Nach den gängigen Managementstandards für die Duchenne Muskeldystrophie (DMD) werden regelmäßige Lungenfunktionstests ab einem Alter von 6–7 Jahren empfohlen. Auf diese Weise lassen sich frühzeitig Atemwegsprobleme erkennen und behandeln. Die Verbesserungen des Krankheitsmanagements, etwa die Behandlung mit Glukokortikoiden, haben sich günstig auf die Funktionseinschränkungen und die Überlebensprognose von DMD-Patienten ausgewirkt und den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst. Daraus ergibt sich aber auch ein Problem bei der Durchführung klinischer Studien an nicht mehr gehfähigen Patienten, denn die Kenntnisse zum natürlichen Verlauf der Lungenfunktion mit bzw. ohne Glukokortikoide sind begrenzt. Dies wiederum erschwert die Zusammenstellung geeigneter Kontrollgruppen bei der Prüfung neuer Therapieverfahren. Eine prospektive Langzeitstudie lieferte nun solide Daten zum Einfluss der Glukokortikoide und anderer Faktoren auf die Progression der Lungenerkrankung im Gefolge einer DMD.

Patienten und Methoden

- Die vorgelegten Langzeitdaten wurden im Rahmen der Cooperative International Research Group – Duchenne Natural History Study (CINRG-DNHS) erhoben, einer multi-zentrischen prospektiven Kohortenstudie unter weltweiter Beteiligung. Eine erste Kohorte von Patienten wurde von 2006 bis 2009 rekrutiert, eine zweite Kohorte von etwas jüngeren Patienten (4–8 Jahre) von 2012 bis 2016.

- Verglichen wurden die Veränderungen verschiedener Lungenfunktionswerte bei auswertbaren **Patienten, die für mehr als 1 Jahr mit Glukokortikoiden behandelt wurden** (n=322), mit denen von **Glukokortikoid-naiven Patienten** (n=53). Die durchschnittliche Dauer der Glukokortikoidtherapie betrug je nach Medikamentenregime zwischen 4,7 und 8,9 Jahren.
- Bei den insgesamt 397 Studienteilnehmern wurden im Laufe von bis zu 10 Jahren (mittlerer Follow-up ca. 6 Jahre) 2800 Lungenfunktionstests vorgenommen (FVC = forcierte Vitalkapazität, PEF = expiratorischer Peak-Flow, MIP/MEP = maximaler inspiratorischer/expiratorischer Druck).
- Die Absolutwerte wurden auf der Basis etablierter Standards jeweils auf % predicted, also %Soll-Werte umgerechnet. Die Messungen erfolgten qualitätsgesichert bei Rekrutierung (Baseline), nach 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monaten und danach jährlich.

Ergebnisse

Patienten

- Alter und die wichtigsten anthropometrischen Daten der Patienten bei der ersten und letzten Studienvsiste sind der **→ Tabelle 2** zu entnehmen. Während das mediane Alter der Patienten von 9,4 auf 15,4 Jahre zunahm, stieg der Anteil nicht mehr gehfähiger Patienten von 36,3 % auf 60,5 %.

Durchführbarkeit der Lungenfunktionstests

- In 84 % aller Studienvisiten konnten die Lungenfunktionstests planmäßig abgeschlossen werden:
 - zu 80 % bei Kindern unter 10 Jahren
 - zu 88 % bei Kindern und Jugendlichen von 10–19 Jahren
 - zu 76 % bei jungen Erwachsenen ab 20 Jahren

Die abnehmende Durchführbarkeit mit dem Alter spiegelt die zunehmende Schwierigkeit der Patienten wider, ausreichende Flussvolumina zu erreichen.

FVC %Soll und obere Extremitätenfunktion

- → **Abbildung 5** zeigt den Zusammenhang zwischen FVC %Soll und den anhand der 6-stufigen Brooke-Skala gemessenen Einschränkungen im Gebrauch von Arm und Hand (1 = voller Funktionsumfang bis 6 = Hände können nicht zum Mund geführt werden + Funktionsverlust der Hände).
- Es zeigte sich eine enge und hochsignifikante Korrelation zwischen **zunehmendem Funktionsverlust der oberen Extremität** und **zunehmender Einschränkung der Lungenfunktion** ($r = -0,77$; $p < 0,0001$). 88 % der Patienten mit einem Brooke-Score von 6 hatten eine FVC unter 30 % Soll.

Lungenfunktion nach Alter und Glukokortikoidexposition

- Wie aus → **Abbildung 6 A und B** hervorgeht, nahm im Mittel die **absolute FVC** bei den Glukokortikoid-naiven Patienten ab einem Alter von ca. 15 Jahren und bei den mit Glukokortikoiden behandelten Patienten etwa 3–5 Jahre später stetig ab. Für das **FVC %Soll** war

Tabelle 2 Demographische und anthropometrische Daten der Studienteilnehmer von CINRG-DNHS, bei denen mindestens 1 FVC-Messung im Alter von ≥ 7 Jahren vorgenommen wurde

Merkmal	n	Median (Bereich)
Alter, Jahre		
Baseline	397	9,4 (2,1-28,0)
Letzte Studienvisite	397	15,4 (6,0-38,9)
Körpergröße im Stehen, cm		
Baseline	239	117,0 (82,3-171,2)
Letzte Studienvisite	127	125,2 (102,9-164,5)
Berechnete Körpergröße, cm		
Baseline	393	132,1 (85,5-185,3)
Letzte Studienvisite	358	151,5 (108,1-196,6)
Körpergewicht, kg		
Baseline	236	29,4 (11,8-154,5)
Letzte Studienvisite	368	43,9 (16,0-136,1)
Gefähig / Nicht gefährlich		
Baseline	253 (63,7 %) / 144 (36,3 %)	
Letzte Studienvisite	157 (39,6 %) / 240 (60,5 %)	

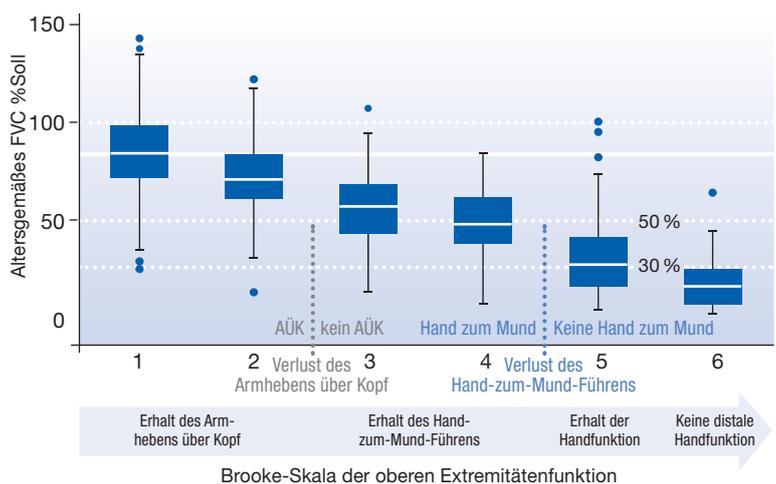
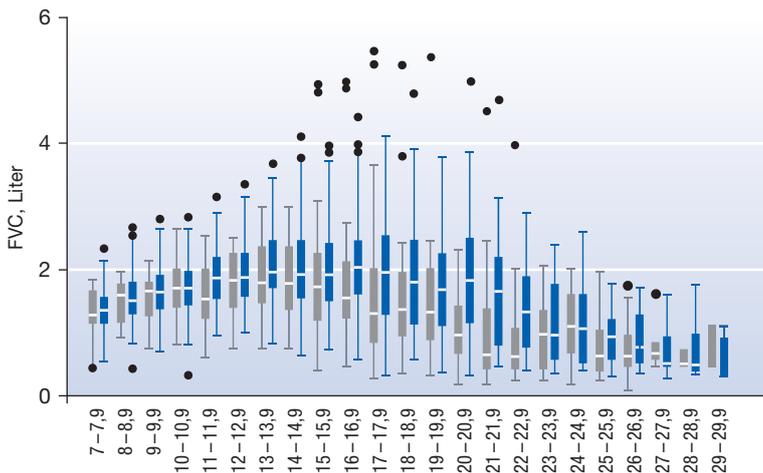


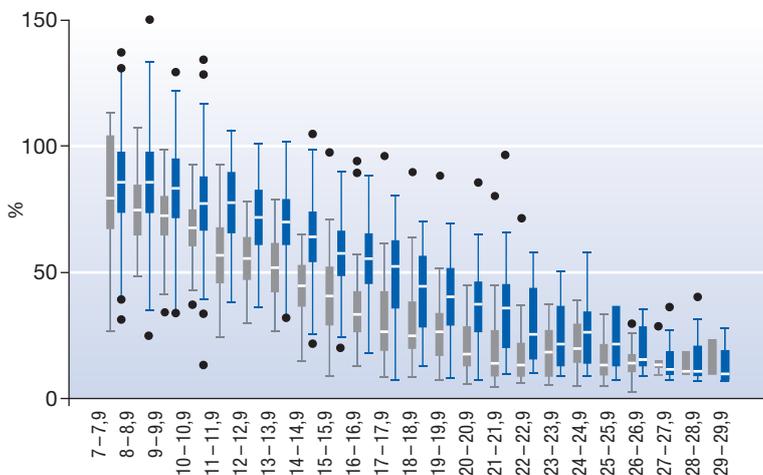
Abbildung 5 Zusammenhang zwischen FVC %Soll (altersbezogen) und dem Ausmaß der Funktionseinschränkung der oberen Extremität gemäß der Brooke-Skala

Quelle: Modifiziert nach McDonald et al., Neuromuscul Disord 2018;28:897-909

A Absolute FVC nach Alter (Jahre)



B FVC %Soll nach Alter (Jahre)



■ Mit Glukokortikoiden ■ Ohne Glukokortikoide

Abbildung 6 Absolut- und %Soll-Werte der FVC im Altersverlauf

Quelle: Modifiziert nach McDonald et al., Neuromuscul Disord 2018;28:897-909

dagegen schon ab einem Alter von 7 Jahren – unabhängig von der Glukokortikoidexposition – ein kontinuierlicher Abfall zu verzeichnen.

- Die **Medianwerte von FVC und FVC %Soll** waren allerdings bei den mit Glukokortikoiden behandelten Patienten im zweiten und dritten Lebensjahrzehnt höher als bei denen, die keine Glukokortikoide erhielten. Die **maximale absolute FVC** wurde ohne Glukokortikoide im Alter von 12 Jahren mit median 1,85 l und mit Glukokortikoiden im Alter von 17 Jahren mit median 2,02 l erreicht.
- Beim **PEF** zeigten sich sowohl für die Absolutwerte als auch die %Soll-Werte ganz ähnliche Verlaufskurven mit dem Alter wie für das FVC, mit entsprechenden Vorteilen bei den mit Glukokortikoiden behandelten Patienten. Zwischen den Baselinewerten von FVC %Soll und PEF %Soll bestand zudem eine ganz enge Korrelation ($r=0,85$).
- Vor einem Alter von 10 Jahren waren von allen Lungenfunktionsparametern die **%Soll-Werte von MIP und MEP** am deutlichsten verringert. Auch diese Werte waren bei den Glukokortikoid-Patienten während des gesamten zweiten Lebensjahrzehnts höher als bei den Glukokortikoid-naiven Patienten.

Verlaufsmodelle für FVC %Soll und PEF %Soll

- Um den Verlauf der Lungenfunktion in Abhängigkeit von Alter und Glukokortikoidexposition inferenzstatistisch zu beschreiben, wurden alle verfügbaren Längsschnittdaten in Mischeffektmodellen mit Messwiederholung für drei Altersgruppen (7–9,9, 10–17,9 und ≥ 18 Jahre) analysiert.

- In → **Abbildung 7** sind die einzelnen Messpunkte und die modellbasierten Regressionsgeraden dargestellt. Hier bildeten sich folgende Ergebnisse ab:
 - Glukokortikoide hatten in den Altersgruppen <10 und 10–17,9 Jahren einen besonders starken Einfluss auf die Veränderung von FVC %Soll (Unterschiede in der Steigung der Regressionsgeraden signifikant mit $p=0,05$ bzw. $p=0,01$ vs. Patienten ohne Glukokortikoide).
 - Mit Glukokortikoiden behandelte Kinder hatten im gesamten untersuchten Altersbereich höhere Werte von FVC %Soll und PEF %Soll; allerdings waren die Steigungen der Regressionsgeraden mit und ohne Glukokortikoide ähnlich.

Sterberisiko

- Während der Studie verstarben 45 Patienten. Hieraus ließen sich folgende Sterberisiken (Hazard Ratios, HR) ableiten:
 - HR 4,10 ($p=0,017$) bei Erreichen einer FVC ≤ 1 l
 - HR 3,07 ($p=0,07$) bei Erreichen einer FVC von 30 %Soll
 - HR 2,29 ($p=0,17$) bei Erreichen eines PEF von 30 %Soll

Fazit

- Die Studie CINRG-DNHS ist die größte und längste prospektive Studie zum Spontanverlauf der Lungenfunktion bei DMD-Patienten, in der auch vergleichende Daten zum Einfluss einer Glukokortikoidtherapie erhoben wurden.
- Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen die klinische Erfahrung, wonach die %Soll-Werte von FVC und PEF besonders sensitive und klinisch relevante Parameter zur Messung der

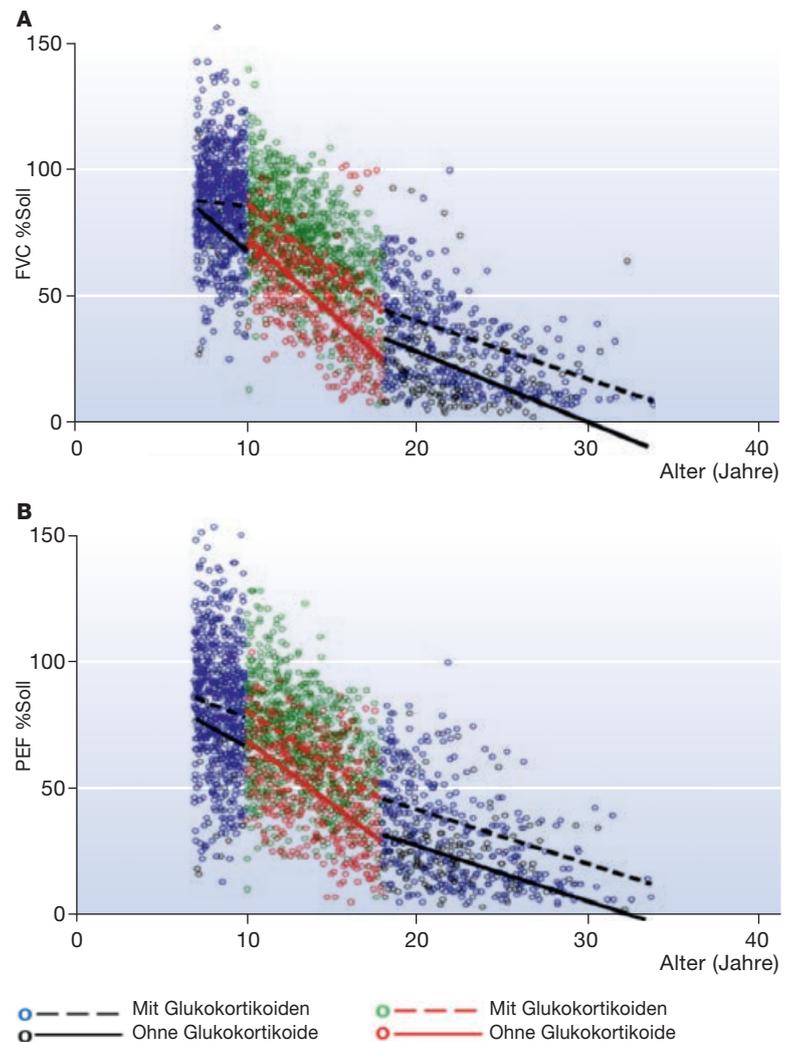


Abbildung 7 Logistische Regressionsmodelle für **A** FVC %Soll und **B** PEF %Soll über die Zeit

Quelle Modifiziert nach McDonald et al., Neuromuscul Disord 2018;28:897-909

- Progredienz der Lungenerkrankung im Krankheitsverlauf sind, und zwar bei Glukokortikoid-Patienten während des zweiten Lebensjahrzehnts und bei Glukokortikoid-naiven Patienten bereits ab dem 7. Lebensjahr. Im ganz jungen Alter sind MIP/MEP %Soll von allen Lungenfunktionswerten am stärksten eingeschränkt.
- Beachtenswert ist, dass die Werte der unter 10-Jährigen im Bereich der FVC%p länger stabil blieben, während die PEF%p bereits einen Abfall zeigten. Anscheinend ist für diesen Bereich die Messung der PEF%p sensitiver.
 - Es zeigte sich nach Unterschreiten der FVC%p bzw. der PEF%p von jeweils 70–80 %p (ab etwa 10 Jahren) eine weitere Abnahme der jeweiligen Funktion in gleicher Geschwindigkeit, sichtbar am gleichen Gefälle der beiden Kurven.
 - Glukokortikoide verzögern den Beginn des pulmonalen Funktionsverlustes um wenige Jahre, haben danach ab keinen weiteren (zusätzlichen) positiven Effekt.
 - Erwartungsgemäß korrelierte FVC%Soll ganz eng mit der Arm- und Handfunktion der Patienten, die in anderer Weise das Ausmaß der Muskelschädigung widerspiegeln.
 - Bei Erreichen bestimmter Grenzwerte der Lungenfunktion (FVC < 1 l bzw. FVC/PEF 30 %Soll) steigt das Risiko einer respiratorischen Insuffizienz und damit auch das Sterberisiko deutlich an.

Die Lunge im Fokus

Messung der Ulnalänge als Surrogatparameter zur Bestimmung der Körpergröße

Gauld LM, Kappers J, Carlin JB, Robertson CF

Einleitung

In den vorausgegangenen Beiträgen ist auf die essentielle Bedeutung der %Soll-Werte einiger Lungenfunktionsparameter wie FVC und PEF bei Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie (DMD) hingewiesen worden, da sie zuverlässiger als die Absolutwerte Rückschlüsse auf den aktuellen pulmonalen Status bzw. die Veränderungen der Lungenfunktion und damit die Prognose ermöglichen. Die %Soll-Werte setzen die absoluten Messwerte eines Patienten in Beziehung zu den Referenzwerten, die in einer gesunden Normalpopulation vergleichbaren Alters, Geschlechts und Körpergröße vorliegen.

Die direkte Messung der Körpergröße ist allerdings bei DMD-Patienten nicht immer einfach, sie wird erschwert oder ist gar nicht möglich, wenn z. B. Patienten aufgrund ihrer Muskelschwäche oder bestehender Gelenkkontrakturen oder Deformitäten der Wirbelsäule nicht mehr aufrecht stehen können. In diesen Fällen müssen Surrogatparameter gemessen werden, die einen möglichst genauen Rückschluss auf die Körpergröße ermöglichen. Die Autoren der hier vorgestellten Studie haben seinerzeit mit der Messung der Ulnalänge eine sehr präzise und fast immer anwendbare indirekte Methode zur Bestimmung der Körpergröße auch bei DMD-Patienten etabliert.

Patienten und Methoden

- 1 144 Schüler männlichen Geschlechts und 1 199 Schülerinnen im Alter von 5,3 bis 19,6 Jahren und ohne geistige oder körperliche Behinderung wurden an verschiedenen Schulen im australischen Melbourne für die Untersuchung rekrutiert.
- Bei den Probanden wurden Körpergröße, Armspanne und die Länge von Ulna, Unterarm, Tibia und unterer Extremität mit Hilfe eines Harpenden-Stadiometers bzw. – Anthropometers gemessen. Bei einigen Probanden wurden die Messungen wiederholt, um deren Reproduzierbarkeit zu bestimmen. Zusätzlich wurde auch die Praktikabilität der Längenmessungen an Kindern mit neuromuskulärer Muskelschwäche und Gelenkdeformitäten untersucht, um die Anwendbarkeit der Methode bei der eigentlichen Zielgruppe zu verifizieren.
- Die Messung der Ulnalänge erfolgte im Sitzen, der linke Unterarm lag in entspannter Position auf dem Tisch (Ellenbeuge zwischen 90° und 110°), mit der Handfläche nach unten und ausgestreckten, aber nicht gespreizten Fingern. Die Enden der Ulna wurden palpatorisch ermittelt (vom Olecranon bis zum Processus styloideus). Die Ausleger des Harpenden-Anthropometers wurden an die markierten Endpunkte angelegt (→ **Abbildung 8**).

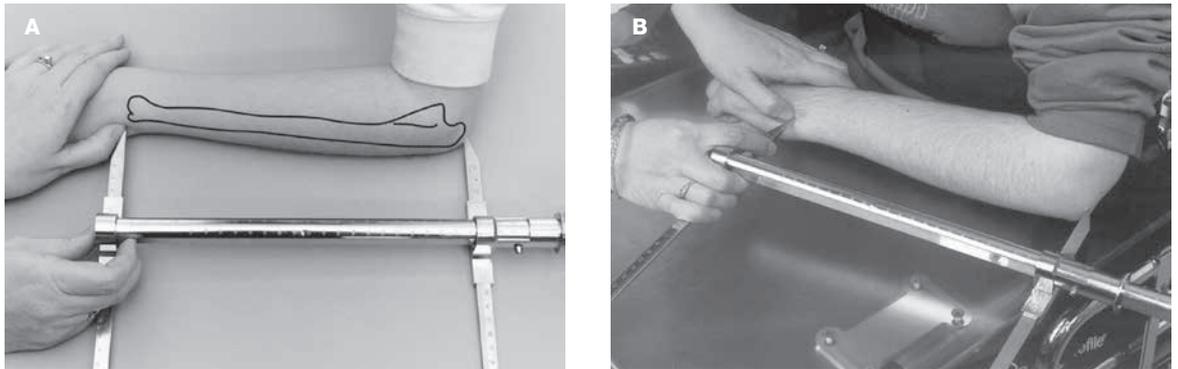


Abbildung 8 Messung der Ulnalänge mit einem Anthropometer bei einem gesunden Kind **A** und einem Kind mit Kontrakturen von Handgelenk und Ellenbogen **B**

Quelle: Gauld LM et al. Dev Med Child Neurol 2004;46(7):475-80

Tabelle 3 Gleichungen zur näherungsweise Berechnung der Körpergröße anhand verschiedener Längenmessungen

Parameter	Gleichung zur Berechnung der Körpergröße	R ²	RMSE	95%-Referenzbereich (cm)
Männlich (n = 1 144)				
Armspanne	$H = 0,829 \times AS + 0,721 \times A + 16,258$	0,97	3,214	6,30
Ulna	$H = 4,605 \times U + 1,308 \times A + 28,003$	0,96	3,896	7,64
Unterarm	$H = 2,904 \times F + 1,193 \times A + 20,432$	0,97	3,556	7,00
Tibia	$H = 2,758 \times T + 1,717 \times A + 36,509$	0,96	3,791	7,43
Untere Extremität	$H = 2,423 \times L + 1,327 \times A + 21,818$	0,98	3,062	6,00
Weiblich (n = 1 199)				
Armspanne	$H = 0,619 \times AS + 1,593 \times A + 36,976$	0,91	4,484	8,79
Ulna	$H = 4,459 \times U + 1,315 \times A + 31,485$	0,94	3,785	7,42
Unterarm	$H = 2,908 \times F + 1,147 \times A + 21,167$	0,95	3,344	6,55
Tibia	$H = 2,771 \times T + 1,457 \times A + 37,748$	0,95	3,383	6,63
Untere Extremität	$H = 2,473 \times L + 1,187 \times A + 21,151$	0,97	2,717	5,33

Abkürzungen: RMSE = mittlerer quadratischer Fehler, H = Körpergröße, AS = Armspanne, A = Alter, U = Ulnalänge, F = Unterarmlänge, T = Tibialänge, L = Länge der unteren Extremität

- Aus den verschiedenen Längenmessungen wurden unter Berücksichtigung des Alters (in Jahren) mittels linearer Regression Gleichungen zur Bestimmung der Körpergröße ermittelt.

Ergebnisse

- Alle Messungen erwiesen sich als hochreproduzierbar und zuverlässig. Auch die aus den verschiedenen anthropometrischen Längenmessungen abgeleiteten Gleichungen zur Berechnung der Körpergröße gaben die tatsächliche Körpergröße mit vergleichbarer Genauigkeit wieder (→ **Tabelle 3**).
- **Praktische Vorteile zugunsten der Messung der Ulnalänge** ergaben sich allerdings bei den 20 untersuchten Kindern mit DMD (durchschnittliches Alter 12 Jahre, Spanne 7 bis 18 Jahre). Von ihnen waren 17 an einen Rollstuhl gebunden, alle hatten eine relevante fixierte Sprunggelenkskontraktur und 14 zudem erhebliche Kontrakturen von Handgelenk und Ellenbogen. Dennoch war bei allen diesen Kindern die Ulna für die Messung frei zugänglich und die Endpunkte waren gut identifizierbar (→ **Abbildung 8 B**).

Fazit

- Die Ulnalänge lässt sich mit einem Anthropometer präzise und reproduzierbar messen. Das gilt auch für Patienten mit DMD, die rollstuhlgebunden sind und diverse Kontrakturen an der oberen Extremität aufweisen.
- Über die Messung der Ulnalänge lässt sich anhand der oben angegebenen Gleichung die Körpergröße von Patienten in Kindesalter und Adoleszenz zuverlässig abschätzen.
- Die indirekte Bestimmung der Körpergröße vereinfacht wiederum die Kontrolle des Längenwachstums und die Ermittlung der Referenzwerte für die Lungenfunktionsparameter.

Die Lunge im Fokus

Berechnung individueller spirometrischer Referenzwerte

Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB

Einleitung

Im Rahmen des dritten nationalen Gesundheits- und Ernährungs-Surveys (NHANES III) wurden zwischen 1988 und 1994 an einer Zufallsstichprobe von mehr als 20 000 US-Amerikanern (Alter ab 8 Jahre) standardisierte Messungen von Lungenfunktionswerten vorgenommen. Da die hierbei verwendeten Messgeräte und Messverfahren den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) von 1987 entsprachen und diese 1994 aktualisiert wurden, haben die Autoren die Rohdaten des Surveys erneut ausgewertet, um die Qualität den neueren Anforderungen anzupassen und zuverlässige bevölkerungsbasierte spirometrische Referenzwerte zu generieren. Die aus diesen Daten entwickelte Formel ermöglicht es, für jeden Patienten und für verschiedene Lungenfunktionsparameter ganz einfach die individuellen Sollwerte zu berechnen.

Patienten und Methoden

- Die aus den Rohdaten gewonnenen Volumen-Zeit-Kurven wurden erneut analysiert, um daraus neue, den Qualitätsanforderungen der ATS von 1994 entsprechende Werte für FVC, FEV₁, PEF usw. zu bestimmen.
- Für die Ermittlung der Referenzwerte wurden nur asymptotische lebenslange Nicht-raucher mit mindestens 2 ausreichenden Atemmanövern bei der Spirometrie berücksichtigt. Diesen strengerer Auswahlkriterien genügten 7429 der ursprünglich mehr als 20 000 Personen.
- Aus den Daten wurden für verschiedene ethnische Gruppen polynomiale Funktionen zur Berechnung der Referenzwerte in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Körpergröße abgeleitet.

Ergebnisse

- Für die ethnische Gruppe der „Kaukasier“, d. h. für Personen mit weißer Hautfarbe bzw. europäischer Herkunft, gilt die folgende Formel zur Berechnung alters- und körpergrößen-spezifischer Normalwerte für 5 verschiedene Lungenfunktionsparameter:

Allgemeine Formel:

Lungenfunktions-Normalwert = $b_0 + b_1 \times (\text{Alter in Jahren}) + b_2 \times (\text{Alter in Jahren})^2 + b_3 \times (\text{Körpergröße in cm})^2$

Tabelle 4 Koeffizienten für die Funktion zur Berechnung der spirometrischen Normalwerte und der jeweiligen Untergrenze des Normalbereichs

	b_0	b_1	b_2	b_3 für Normalwert	b_3 für untere Normgrenze
Männer, Alter < 20 Jahre					
FEV ₁	-0,7453	-0,04106	0,004477	0,00014098	0,00011607
FEV ₆	-0,3119	-0,18612	0,009717	0,00018188	0,00015323
FVC	-0,2584	-0,20415	0,010133	0,00018642	0,00015695
PEF	-0,5962	-0,12357	0,013135	0,00024962	0,00017635
FEF ₂₅₋₇₅	-1,0863	0,13939		0,00010345	0,00005294
Männer, Alter ≥ 20 Jahre					
FEV ₁	0,5536	-0,01303	-0,000172	0,00014098	0,00011607
FEV ₆	0,1102	-0,00842	-0,000223	0,00018188	0,00015323
FVC	-0,1933	0,00064	-0,000269	0,00018642	0,00015695
PEF	1,0523	0,08272	-0,001301	0,00024962	0,00017635
FEF ₂₅₋₇₅	2,7006	-0,04995		0,00010345	0,00005294
Frauen, Alter < 18 Jahre					
FEV ₁	-0,8710	0,06537		0,00011496	0,00009283
FEV ₆	-1,1925	0,06544		0,00014395	0,00011827
FVC	-1,2082	0,05916		0,00014815	0,00012198
PEF	-3,6181	0,60644	-0,016846	0,00018623	0,00012148
FEF ₂₅₋₇₅	-2,5284	0,52490	-0,015309	0,00006982	0,00002302
Frauen, Alter ≥ 18 Jahre					
FEV ₁	0,4333	-0,00361	-0,000194	0,00011496	0,00009283
FEV ₆	-0,1373	0,01317	-0,000352	0,00014395	0,00011827
FVC	-0,3560	0,01870	-0,000382	0,00014815	0,00012198
PEF	0,9267	0,06929	-0,001031	0,00018623	0,00012148
FEF ₂₅₋₇₅	2,3670	-0,01904	-0,000200	0,00006982	0,00002302

Abkürzungen: FEV₁ = Einsekundenkapazität, FEV₆ = forciertes expiratorisches Volumen in 6 Sekunden, FVC = forcierte Vitalkapazität, PEF = Peak Expiratory Flow (expiratorischer Spitzenfluss), FEF₂₅₋₇₅ = forciertes expiratorisches Fluss bei 25–75% der FVC

- Die Koeffizienten b_0 bis b_3 in dieser Funktion sind für Männer und Frauen unterschiedlich, sie können der → **Tabelle 4** entnommen werden. Mit der gleichen Funktion lässt sich für

alle aufgeführten Lungenfunktionsparameter auch die jeweilige Untergrenze des Normalbereichs berechnen; hierzu muss nur der entsprechende Koeffizient b_3 ausgetauscht werden.

Beispielrechnung

Junge, Alter 14 Jahre und 4 Monate, Ulnalänge 22,95 cm

1. Berechnung der Körpergröße aus der Ulnalänge nach der Formel von Gauld

(siehe grau unterlegte Einträge für Männer/Ulna in → **Tabelle 3** im vorigen Beitrag):

$$\begin{aligned} H &= 4,605 \times \text{Ulna} + 1,308 \times \text{Alter} + 28,003 \\ &= 4,605 \times \text{Ulna} [= 22,95 \text{ cm}] + (1,308 \times \text{Alter} [= 14,333]) + 28,003 \\ &= \mathbf{152,4 \text{ cm}} \end{aligned}$$

2. Berechnung des PEF-Normalwerts nach der Formel von Hankinson et al.:

(siehe grau unterlegte Einträge für b_0 bis b_3 und Männer <20 Jahre/PEF in → **Tabelle 4**):

Allgemeine Formel:

$$\text{Lungenfunktions-Normalwert} = b_0 + b_1 \times (\text{Alter in Jahren}) + b_2 \times (\text{Alter in Jahren})^2 + b_3 \times (\text{Körpergröße in cm})^2$$

$$\begin{aligned} \text{PEF}_{\text{Soll}} &= -0,5962 + (-0,12357 \times 14,333) + (0,013135 \times 14,333^2) + (0,00024962 \times 152,4^2) \\ &= -0,5962 + (-0,12357 \times 14,333) + (0,013135 \times 14,333 \times 14,333) + (0,00024962 \times 152,4 \times 152,4) \\ &= -0,5962 - 1,771 + 2,698 + 5,798 \\ &= \mathbf{6,128 \text{ l/s}} \end{aligned}$$

Der spirometrische Messwert eines Patienten von z. B. 3,45 l/s entspräche damit 56,3 % des Sollwertes (56,3 %p).

Fazit

- Nach den Empfehlungen der CINRG-Gruppe (McDonald et al., 2018, siehe Seite 18ff) sind %Soll-Werte, z. B. von FVC oder PEF, für die Beurteilung der Lungenfunktion bei Patienten mit DMD therapierelevant. Hierzu müssen die absoluten Messwerte des Patienten zu den entsprechenden Normwerten für Gesunde gleichen Geschlechts und Alters und gleicher Körpergröße in Beziehung gesetzt werden.
- Anhand der von Hankinson et al. entwickelten Formel auf der Basis US-amerikanischer Bevölkerungsdaten lassen sich für jeden individuellen Patienten dessen normale Erwartungs-(Soll-)werte für verschiedene Lungenfunktionsparameter leicht berechnen. Ist die Körpergröße nicht direkt messbar, sollte sie, wie auf Seite 23ff beschrieben, über die Länge der Ulna ermittelt werden.

Die Lunge im Fokus

Erhebung zu Diagnostik, Krankheits- und Versorgungssituation von DMD-Patienten in Europa

Vry J, Gramsch K, Rodger S, Thompson R, Steffensen BF, Rahbek J, Doerken S, Tassoni A, Beytía ML, Guerguelcheva V, Chamova T, Tournev I, Kostera-Pruszczyk A, Kaminska A, Lusakowska A, Mrazova L, Pavlovska L, Strenkova J, Vondráček P, Garami M, Karcagi V, Herczegfalvi Á, Bushby K, Lochmüller H, Kirschner J

Einleitung

Die Publikation klinischer Management-Standards für die Duchenne Muskeldystrophie (DMD) im Jahr 2010^{1,2} wurde seinerzeit als großer Fortschritt in dem Bemühen gesehen, die medizinische Versorgung von Patienten mit dieser seltenen hereditären Erkrankung zu verbessern. In der vorliegenden Erhebung, die im Jahr 2016 publiziert wurde, untersuchten die Autoren, inwieweit die Empfehlungen tatsächlich Eingang in die klinische Praxis gefunden haben. Die Analyse bezieht sich dabei auf eine Datenerhebung, die zwischen September 2011 und April 2012 erfolgte, also vergleichsweise kurz nach Publikation der Standardrichtlinien im Jahr 2010.

Patienten und Methoden

- Für diese Querschnittsstudie wurden in sieben Ländern Ost- und Westeuropas (Bulgarien, Tschechische Republik, Ungarn, Polen, Dänemark, Deutschland und Vereinigtes Königreich) über die nationalen DMD-Patientenregister des TREAT-NMD-Netzwerks insgesamt 1 677 Patienten kontaktiert und ihnen ein Fragebogen zur Selbstauskunft über die eigene Krankheits- und klinische Versorgungssituation zugeschickt.

Ergebnisse

Die wichtigsten Erhebungsergebnisse für die Gesamtkohorte und die Subgruppe der Patienten aus Deutschland sind in → **Tabelle 5** zusammengestellt.

Patientenpopulation

- Zwischen September 2011 und April 2012 wurde der Fragebogen von 861 Kindern und 201 Erwachsenen mit DMD ausgefüllt zurückgeschickt. Dies entsprach einer Rücklaufquote von 63,3 %.
- Das Durchschnittsalter der Patienten (\pm Standardabweichung) betrug beim Ausfüllen des Fragebogens $13,0 \pm 7,2$ Jahre (Spanne 0,8 bis 46,2 Jahre) und **bei Diagnosestellung $4,3 \pm 2,5$ Jahre.**

Diagnosestellung

- Vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung vergingen $1,3 \pm 1,8$ Jahre.
- Während die Leitlinien für alle Patienten eine genetische Abklärung fordern, gaben nur 71,6 % der Patienten an, bei ihnen wären **genetische Untersuchungen auf DMD-Mutationen** vorgenommen worden. 49,3 % gaben an, die Diagnose sei anhand einer Muskelbiopsie gestellt worden. Wurden allerdings nur die Daten von Patienten berücksichtigt, bei denen die Erkrankung innerhalb der letzten 24 Monate vor der Befragung diagnostiziert wurde, so lag die Quote genetischer Tests bei 93,5 %. Man darf deshalb davon ausgehen, dass bei der jüngeren Patientengeneration die Diagnosestellung deutlich früher erfolgt und unter Einbezug genetischer Daten.

Tabelle 5 Übersicht der Erhebungsergebnisse zur Krankheits- und Versorgungssituation von Patienten mit DMD in der europäischen Gesamtkohorte und der Subgruppe aus Deutschland (Stand 2011/2012). Die Daten basieren auf den Selbstauskünften der Patienten, wobei nicht alle Patienten Angaben zu allen Fragen machten

Merkmal	Gesamt (n = 1062)	Deutschland (n = 420)
Verlust des Gehvermögens	53,4 %	52,4 %
Mittleres Alter \pm SD bei Verlust des Gehvermögens, Jahre	10,4 \pm 2,4	10,9 \pm 2,7
Nicht gehfähig, aber Sitzen noch ohne Unterstützung möglich	51,8 %	51,6 %
Nicht gehfähig, Sitzen nur mit Korsett	44,0 %	46,6 %
Nicht gehfähig, Sitzen nicht mehr möglich	4,2 %	1,8 %
Nicht gehfähig, aktuell mit Steroiden behandelt	21,0 %	21,6 %
Mittleres Alter \pm SD bei Beginn der Steroidbehandlung, Jahre	6,1 \pm 2,4	5,8 \pm 2,5
Alter \geq 9 Jahre und aktuelle oder frühere Steroidbehandlung	65,2 %	72,8 %
Mittleres Alter \pm SD zu Beginn der Steroidbehandlung bei Patienten im Alter von \geq 9 Jahren, Jahre	6,6 \pm 2,6	6,1 \pm 2,7
Patienten mit regelmäßigem Besuch eines neuromuskulären Zentrums	81,9 %	88,5 %
Patienten mit Physiotherapie	76,2 %	92,0 %
Patienten ohne Physiotherapie, aber ausreichend für selbstständiges Üben geschult	53,3 %	21,9 %
Patienten (Alter \geq 10 Jahre) mit \geq 1 Echokardiographie pro Jahr	77,9 %	90,7 %
Gehfähige Patienten (Alter \geq 6 Jahre) mit Lungenfunktionstests gemäß internationalen Empfehlungen	62,8 %	74,2 %
Nicht gehfähige Patienten (Alter \geq 6 Jahre) mit Lungenfunktionstests gemäß internationalen Empfehlungen	30,5 %	44,1 %
Nicht gehfähige Patienten mit Inspektion der Wirbelsäule	20,2 %	32,2 %

Abkürzungen: SD = Standardabweichung

Betreuung in neuromuskulären Zentren

- Die Leitlinien empfehlen regelmäßige Gesundheitschecks (mindestens 1- bis 2-mal pro Jahr) in spezialisierten neuromuskulären Einrichtungen. Im Gesamtdurchschnitt besuchten tatsächlich über 80 % der Patienten zumindest einmal jährlich ein solches Zentrum.
- Im Vergleich mit denen, die kein neuromuskuläres Zentrum aufsuchten, waren die vom Spezialisten behandelten Patienten deutlich jünger, sie erhielten häufiger kardiale und pulmonale Checks, auch häufiger Glukokortikoide, zeigten sich insgesamt zu allen Krankheitsaspekten der DMD besser informiert und waren mit ihrer Behandlung insgesamt auch zufriedener. Ihre Krankenhausaufenthalte waren zwar nicht seltener, aber deutlich kürzer.

Glukokortikoide

- Die Behandlung mit Glukokortikoiden sollte gemäß Leitlinien begonnen werden, sobald sich die motorische Entwicklung nicht weiter verbessert, also im Alter von etwa 4–8 Jahren. Dementsprechend sollten bei typischem Krankheitsverlauf alle Kinder nach Erreichen ihres 9. Lebensjahres Glukokortikoide erhalten oder erhalten haben. Tatsächlich hatten aber **34,8 % dieser Patienten niemals Steroide** erhalten, etwa zu gleichen Teilen deshalb, weil der Arzt sie nicht verordnet oder der Patient die Behandlung abgelehnt hatte.
- Der **Nutzen der Glukokortikoide** zeigte sich auch in der hier vorgestellten Erhebung daran, dass Kinder mit dieser Medikation ihre Gehfähigkeit signifikant später verloren als Steroid-

naive Patienten, und zwar unabhängig davon, ob sie in neuromuskulären Zentren und/oder mit Physiotherapie behandelt wurden.

Physiotherapie

- Die meisten Patienten erhielten – vor allem im Kindesalter – **physiotherapeutische Anwendungen**. Mit über 90 % der Patienten wurde diese Leistung in Deutschland am häufigsten verordnet.

Kardiales und pulmonales Management

- Eine jährliche **Echokardiographie**, wie sie in den Leitlinien für Patienten ab 10 Jahren zur Erfassung einer linksventrikulären (LV) Funktionsstörung und deren kardioprotektiver Behandlung empfohlen wird, blieb fast jedem vierten Patienten – vor allem den älteren – vorenthalten. 174 Patienten kannten ihre LV-Ejektionsfraktion, wobei in 72 Fällen ein Wert unter 55 % auf eine bestehende **Kardiomyopathie** hindeutete (die aber nur bei ca. 70 % der Betroffenen mit einem Betablocker oder ACE-Hemmer behandelt wurde).
- Gemäß Leitlinien sollte auch die **Lungenfunktion** bei noch gehfähigen Patienten jährlich und nach Verlust der Gehfähigkeit zweimal jährlich kontrolliert werden. Diese Empfehlung wurde bei den gehfähigen Patienten nur unzureichend und bei den nicht gehfähigen Patienten ganz überwiegend nicht befolgt. Seine **aktuelle FVC** kannte nur etwa jeder dritte Patient. Viele Patienten fühlten sich über mögliche pulmonale Folgen einer DMD nicht ausreichend informiert.

- 14,5 % der befragten Patienten mit einem Durchschnittsalter von $26,6 \pm 6,5$ Jahren gaben an, sie würden eine **mechanische Atemhilfe** einsetzen. In der Subgruppe von 34 Patienten, die diese Maßnahme nicht anwendeten, gaben immerhin 7 eine FVC unter 20 % Soll an, d. h. diese Patienten würden mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer assistierten Beatmung profitieren.

Fazit

- Wenngleich die Erhebung schon einige Jahre zurückliegt, liefert ihre Ergebnisse doch eine recht umfassende Orientierung zu sensitiven Bereichen in der Versorgungssituation von Patienten mit dieser seltenen hereditären Erkrankung.
- Einer der identifizierten Problembereiche war das unzureichende respiratorische Management. Hier fehlt es vielen Ärzten und Betreuern offenbar an dem notwendigen Bewusstsein für Schwere und Progredienz der Lungenerkrankung. Gerade bei den nicht mehr gehfähigen Patienten mit einem Mindestalter von 6 Jahren wurden in Deutschland nur zu 44 % die Empfehlungen zu regelmäßigen spirometrischen Messungen befolgt.
- Aufgrund der oftmals unzureichenden Kontrolluntersuchungen der Lungenfunktion ist davon auszugehen, dass bei vielen Patienten die sinnvolle Hustenunterstützung und assistierte Beatmung nicht eingesetzt werden.

Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung der Arbeit von Vry J et al. European cross-sectional survey of current care practices for Duchenne muscular dystrophy reveals regional and age-dependent differences. J Neuromuscul Dis 2016;3(4):517-27

¹ Bushby K et al., Lancet Neurol 2010;9(1):77-93

² Bushby K et al., Lancet Neurol 2010;9(2):177-89

Die Lunge im Fokus

Aktualisierte Empfehlungen zum respiratorischen Management bei DMD

Sheehan DW, Birnkrant DJ, Benditt JO, Eagle M, Finder JD, Kissel J, Kravitz RM, Sawnani H, Shell R, Sussman MD, Wolfe LF

Einleitung

- Acht Jahre nach den wegweisenden Publikationen von Bushby et al. (2010)^{1,2} mit Management-Empfehlungen für die Duchenne Muskeldystrophie (DMD) wurde in Lancet Neurology ein Update zum respiratorischen Management veröffentlicht. Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung der Patienten im Zuge der verbesserten medizinischen Behandlung – viele Patienten erreichen inzwischen das dritte Lebensjahrzehnt – betrachten es die Autoren als ein wichtiges Anliegen, den Übergang der pulmonalen Versorgung aus dem pädiatrischen Bereich in die Erwachsenenmedizin zu optimieren. Mit der zunehmenden Zahl genetischer und anderer in der Entwicklung befindlicher pharmakologischer Therapien verweisen die Autoren zudem auf die Notwendigkeit, durch Standardisierung der Versorgung einen Nachweis von Therapieeffekten in klinischen Studien zu erleichtern.

Entwicklung der Lungenerkrankung

- Mit nachlassender Kraft der Atemmuskulatur steigt auch das Risiko von Atemwegsproblemen wie ineffizientem Husten, tiefen Atemwegsinfektionen, nächtlicher Hypoventilation und/oder obstruktiver Schlafapnoe. Schließlich kommt es auch tagsüber zu respiratorischer Insuffizienz. Begünstigt werden können Atemwegskomplikationen durch Immobilität, Übergewicht, Skoliose, Herzinsuffizienz und Schluckstörungen mit Aspiration.

- Unbehandelt kommt es bei den Patienten unweigerlich zu Atemnot, die Gefahr längerer Krankenhausaufenthalte steigt ebenso wie das Risiko schwerer Pneumonien und respiratorisch bedingter kardialer Arrhythmien.

Ziele des respiratorischen Managements

- Die aktualisierten Empfehlungen übernehmen eine Stärke der ursprünglichen Fassung: Eine begrenzte Zahl von Lungenfunktionsparametern und einfaches Equipment reichen aus, um den pulmonalen Status eines Patienten zu erfassen und daraus die notwendigen therapeutischen Maßnahmen abzuleiten und zu steuern.
- Das Atemwegsmanagement verfolgt das Ziel, mögliche pulmonale Komplikationen zu verhindern oder ihnen zeitnah therapeutisch entgegenzuwirken. Dazu bedarf es eines **strukturierten, antizipatorischen Ansatzes** unter Einbeziehung der häuslichen Betreuer des Patienten, Ärzten und einschlägig erfahrenen Atem- und/oder Physiotherapeuten. Vorrangig sind:
 - regelmäßige Kontrollen der Atemmuskulaturkraft durch spirometrische Messungen
 - Maßnahmen zur Entfaltung (recruitment) zusätzlichen Lungenvolumens
 - manuell oder mechanisch assistierter Husten
 - assistierte Beatmung (anfangs nur nachts, später bei Bedarf auch tagsüber)

Tabelle 6 Richtlinien für das respiratorische Management von DMD-Patienten in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium

Quelle: Modifiziert nach Birnkrant et al.³

Patient noch gefähig	Frühstadium nach Verlust der Gefähigkeit	Spätstadium nach Verlust der Gefähigkeit
Untersuchungen		
1 x jährlich: FVC	2 x jährlich: FVC, MIP/MEP, PCF, SpO ₂ , p _{et} CO ₂ /p _{tc} CO ₂	
Schlaflabor* mit Kapnographie zur Untersuchung auf Anzeichen einer obstruktiven Schlafapnoe oder Atemstörungen während des Schlafs†		
Intervention		
Impfung gegen Pneumokokken und jährliche Grippeimpfung mit einer inaktivierten Influenza-Vakzine		
Rekrutierung von Lungenvolumen, sobald FVC < 60 % Soll		
Assistierter Husten, sobald FVC < 50 % Soll, PCF < 270 l/min oder MEP < 60 cm H ₂ O**		
Nächtliche assistierte Beatmung mit Backup-Atemfrequenz (bevorzugt nicht-invasiv), sobald Folgendes eintritt: Anzeichen für eine Hypoventilation im Schlaf oder andere schlafbezogene Atemstörungen†, somnographische Anomalien*, FVC < 50 % Soll, MIP < 60 cm H ₂ O oder im Wachzustand Baseline-Werte von SpO ₂ < 95 % oder pCO ₂ > 45 mm Hg		
Zusätzlich assistierte Beatmung tagsüber, wenn trotz nächtlicher Beatmung‡ tagsüber SpO ₂ < 95%, pCO ₂ > 45 mm Hg oder im Wachzustand Atemnot besteht		

* Zu den Untersuchungsverfahren im Schlaflabor gehören Oxymetrie, kombinierte Oxymetrie/Kapnographie und Polysomnographie mit Kapnographie. Befunde im Schlaflabor, die eine assistierte Beatmung notwendig erscheinen lassen, sind eine p_{et}CO₂ oder p_{tc}CO₂ > 50 mm Hg während mindestens 2% der Schlafdauer, ein Anstieg von p_{et}CO₂ oder p_{tc}CO₂ auf 10 mm während mindestens 2% der Schlafdauer, ein SpO₂ ≤ 88% während mindestens 2% der Schlafdauer oder durchgehend für mindestens 5 Minuten, oder ein Apnoe-Hypopnoe-Index von ≥ 5 Ereignissen pro Stunde.

** Alle angegebenen Grenzwerte von PCF, MEP und MIP für den Einsatz assistierter Hustentechniken gelten für Patienten im späten Teenageralter oder erwachsene Patienten.

† Schlafbezogene Atemstörungen, die eine nächtliche assistierte Beatmung erforderlich machen, sind Fatigue, Dyspnoe, morgendliche oder ständige Kopfschmerzen, häufiges Aufwachen in der Nacht oder Schwierigkeiten beim Aufwachvorgang, Hypersomnolenz, Konzentrationsschwierigkeiten, Aufwachphasen mit Dyspnoe und Tachykardie, oder häufige Alpträume.

‡ Nachdrücklich propagiert wird die Anwendung nichtinvasiver Beatmungsverfahren anstelle der Tracheostomie, um die Lebensqualität der Patienten zu optimieren. Eine Tracheostomie ist angezeigt, wenn der Patient sie bevorzugt, wenn er nicht in der Lage ist, eine nichtinvasive Beatmung erfolgreich anzuwenden, nach drei fehlgeschlagenen Extubationsversuchen während einer kritischen Erkrankung trotz optimaler Anwendung einer nichtinvasiven Beatmung und einer mechanisch assistierten Hustentherapie, oder Versagen nichtinvasiver assistierter Hustentechniken zur Prävention einer pulmonalen Sekretaspiration infolge einer Schwäche der bulbären Muskulatur.

Abkürzungen: FVC = forcierte Vitalkapazität, MEP = maximaler expiratorischer Druck, MIP = maximaler inspiratorischer Druck, PCF = Peak Cough Flow, p_{et}CO₂ = endtidaler CO₂-Partialdruck, p_{tc}CO₂ = transkutaner CO₂-Partialdruck, SpO₂ = pulsoxymetrische periphere Sauerstoffsättigung

- Diese Maßnahmen verbessern nachweislich die Lebensqualität der Betroffenen und erhöhen ihre Lebenserwartung.
- Im Sinne des noch stärker antizipatorisch ausgerichteten Ansatzes wurden gegenüber der Fassung von 2010 auch **Empfehlungen neu aufgenommen oder modifiziert**:
 - die Kriterien für den Beginn von assistiertem Husten und assistierter Beatmung wurden vereinfacht,
 - der bevorzugte Einsatz nichtinvasiver Beatmungsverfahren wird betont
 - die gleichzeitige anstelle der sequenziellen Einführung von assistiertem Husten und assistierter Beatmung wird empfohlen.
- Die wichtigsten Empfehlungen zum respiratorischen Management in den verschiedenen Stadien der Erkrankung sind in **→ Tabelle 6** übersichtlich dargestellt.
- In den Fußnoten zur Tabelle finden sich u. a. auch nähere Angaben zu den **somnographischen Anomalien** oder **schlafbezogenen Atemstörungen**, die eine (bevorzugt nicht-invasive) assistierte Beatmung erforderlich machen, sowie die Indikationen für eine **invasive Beatmung mit Tracheostomie**.
- Im fortgeschritten Stadium trägt eine assistierte Beatmung dazu bei, die Lebenserwartung der Patienten zu verbessern. Fällt die FVC unter Werte von 1 Liter, beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit ohne assistierte Beatmung nur 3,1 Jahre.

Besonderheiten und spezifische Empfehlungen

- Die Autoren verweisen darauf, dass eine **Therapie mit Glukokortikoiden** zwar den Verlust der Gehfähigkeit bei den Patienten hinauszögert und zum Erhalt der Lungenfunktion beiträgt, dass die Therapie aber auch zu einer unerwünschten Gewichtszunahme führt und dadurch die Entwicklung respiratorischer Probleme begünstigt. So ist die **obstruktive Schlafapnoe** die häufigste schlafbezogene Atemstörung bei steroidbehandelten DMD-Patienten mit erhaltener oder vor kurzem verlorener Gehfähigkeit. Betroffen sind Patienten bis hinab zu einem Alter von 12 Jahren.
- Für **klinische Studien mit neuen Therapien** erachten die Autoren es als wichtig, die aktuellen Empfehlungen zum respiratorischen Management (wie auch zum kardiologischen Management und zum Einsatz von Glukokortikoiden) in das Studienprotokoll aufzunehmen. Denn die genaue Befolgung dieser Richtlinien trägt dazu bei, die Variabilität des natürlichen Krankheitsverlaufs zu minimieren und dadurch die Effekte der geprüften Therapeutika besser abzugrenzen.

Fazit

- Zunehmende Atemstörungen sind ein unabwendbares Schicksal von Patienten mit DMD. Durch präventive Maßnahmen wie Impfungen lassen sich infektiöse Komplikationen begrenzen, durch regelmäßige Kontrollen der Lungenfunktion und Untersuchungen im Schlaflabor können dem Patienten rechtzeitig Atem- und Hustenhilfen angeboten werden.
- Im Sinne eines antizipatorischen therapeutischen Handelns legen die Autoren in ihrem Empfehlungskatalog Grenzwerte für einfach messbare Lungenfunktionsparameter wie FVC und PEF, periphere Sauerstoff- und Kohlendioxid-Partialdrucke sowie klinische Eckpunkte fest, an denen sich der Arzt orientieren kann, um das Therapiespektrum bedarfsgerecht auszuweiten.
- Kardinalpunkte sind:
 - <60 % FVC%p: Rekrutierung von Atemvolumen
 - <50 % FVC%p: Hustenunterstützung
 - <50 % FVC%p: Nächtliche Beatmung erwägen, weitere Tests

Redaktionell bearbeitete deutsche Fassung der Arbeit von Sheehan DW et al. Respiratory management of the patient with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics 2018;142(Suppl 2):S62-S71

¹Bushby K et al., Lancet Neurol 2010;9(1):77-93

²Bushby K et al., Lancet Neurol 2010;9(2):177-89

³Birnkrant DJ et al., Lancet Neurol 2018;17(4):347-61



Premium Selection

Impressum

Reprint Publications GmbH & Co. KG
Seeshaupter Straße 85
82541 Münsing am Starnberger See
Germany
Tel.: +49(0)8801-913149-0
Fax: +49(0)8801-913149-3