



Duchenne
Parent
Project
aps

WWW.PARENTPROJECT.IT

DIAGNOSE DER BECKER- MUSKELDYSTROPHIE UND UMGANG MIT DER KRANKHEIT

Leitfaden für die Familien

Konzept und Organisation des Projekts **Parent Project aps**
Redaktion **Elena Pegoraro**

Übersetzt und veröffentlicht in Partnerschaft mit:



Stand Februar 2021

DIESES DOKUMENT WURDE REALISIERT MIT DEM BEITRAG VON:

DOTT.SSA RACHELE ADORISIO

ABT. FÜR KARDIOCHIRURGIE, KARDIOLOGIE UND HERZ-LUNGEN-TRANSPLANTATION, U.O.C. FÜR INSUFFIZIENZ, TRANSPLANTATION UND MECHANISCHE ASSISTENZ IM KARDIORESPIRATORISCHEN BEREICH – OSPEDALE PEDIATRICO „BAMBINO GESÙ“ – IRCCS

DOTT. LUCA BELLO

ABT. FÜR NEUROWISSENSCHAFTEN – UNIVERSITÀ DI PADOVA

DOTT.SSA SIMONA BERTOLI

ICANS, ABT. FÜR LEBENSMITTELWISSENSCHAFTEN, ERNÄHRUNG UND UMWELT – UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO UND OBESITY UNIT – ISTITUTO AUXOLOGICO ITALIANO, MAILAND

DOTT.SSA MARIANNA CICIENIA

ABT. FÜR KARDIOCHIRURGIE, KARDIOLOGIE UND HERZ-LUNGEN-TRANSPLANTATION, U.O.C. FÜR KARDIOLOGIE UND ARYTHMOLOGIE SAN PAOLO, OSPEDALE PEDIATRICO „BAMBINO GESÙ“ – IRCCS

PROF. GIACOMO COMI

U.O.C. FÜR NEUROLOGIE – FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

DOTT.SSA ADELE D'AMICO

EINHEIT FÜR NEUROMUSKULÄRE UND NEURODEGENERATIVE ERKRANKUNGEN – OSPEDALE PEDIATRICO „BAMBINO GESÙ“

DOTT.SSA GRAZIA D'ANGELO

REHABILITATIONSEINHEIT FÜR NEUROMUSKULÄRE ERKRANKUNGEN – ISTITUTO SCIENTIFICO IRCCS E. MEDEA, BOSISIO PARINI LECCO

PROF.SSA ALESSANDRA FERLINI

EINHEIT FÜR MEDIZINISCHE GENETIK – UNIVERSITÀ DI FERRARA

DOTT.SSA FERNANDA FORTUNATO

EINHEIT FÜR MEDIZINISCHE GENETIK – UNIVERSITÀ DI FERRARA

DOTT.SSA ESTER GIAQUINTO

ABT. FÜR DIÄTETIK UND ERNÄHRUNG – OSPEDALE M. BUFALINI, CESENA

PROF. GIOVANNI IOLASCON

MULTIDISZIPLINÄRE ABTEILUNG FÜR MEDIZINISCH-CHIRURGISCHE UND ZAHNÄRZTLICHE FACHRICHTUNGEN, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DELLA CAMPANIA „LUIGI VANVITELLI“

PROF.SSA ELENA PEGORARO

ABT. FÜR NEUROWISSENSCHAFTEN – UNIVERSITÀ DI PADOVA

PROF. FABRIZIO RACCA

ABT. FÜR ANÄSTHESIE UND REANIMATION – AON SS ANTONIO BIAGIO E CESARE ARRIGO DI ALESSANDRIA

PROF. ANDREA VIANELLO

U.O.C. FÜR RESPIRATORISCHE PHYSIOPATHOLOGIE – OSPEDALE UNIVERSITÀ DI PADOVA

FÜR IHREN BEITRAG AN DER ERSTELLUNG DES DOKUMENTS WIRD GEDANKT:

DOTT. GIOVANNI BARANELLO

DOTT.SSA MICHELA BASSANO

DOTT. CLAUDIO CURCI

DOTT.SSA RAMONA SILVANA DE AMICIS

DOTT.SSA ELEONORA DIELLA

DOTT. ANDREA FOPPIANI

DOTT.SSA SANDRA GANDOSSINI

DOTT.SSA FRANCESCA GUALANDI

DOTT.SSA SARA LIGUORI

DOTT. ANTIMO MORETTI

DOTT. MARCO PAOLETTA

DOTT. SIMONE RAVELLI

DOTT.SSA PAOLA RIMESSI

DOTT.SSA ANNAMARIA RUSSO

S. 05	1 EINFÜHRUNG
S. 07	2 BMD-DIAGNOSE
S. 18	3 GENETISCHE DIAGNOSE
S. 26	4 NEUROMUSKULÄRE BEHANDLUNG
S. 31	5 KNOCHENGESUNDHEIT
S. 36	6 NEUROMOTORISCHE REHABILITATION
S. 42	7 RESPIRATORISCHE BEHANDLUNG
S. 47	8 KARDIOLOGISCHE BEHANDLUNG
S. 52	9 VOLL- UND TEILNARKOSE
S. 56	10 BEWÄLTIGUNG VON NOTFÄLLEN
S. 60	11 ERNÄHRUNG
S. 64	12 PSYCHOLOGISCHE ASPEKTE
S. 68	13 SOZIALE ASPEKTE

Einführung

Becker-Muskeldystrophie

Gegenwärtig gibt es kein richtiges Heilmittel gegen die Becker-Muskeldystrophie (BMD). Zu betonen ist jedoch, dass es mit zahlreichen Behandlungen möglich ist, den klinischen Zustand der Patienten und auch ihre Lebensqualität in erheblichem Maß zu verbessern. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass die wissenschaftliche Forschung in den vergangenen Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht hat. Eine rechtzeitige Diagnose ist daher von fundamentaler Bedeutung, um die neuen Behandlungsmethoden optimal zu nutzen und zu versuchen, Muskelkraft und -funktion aufrechtzuerhalten.

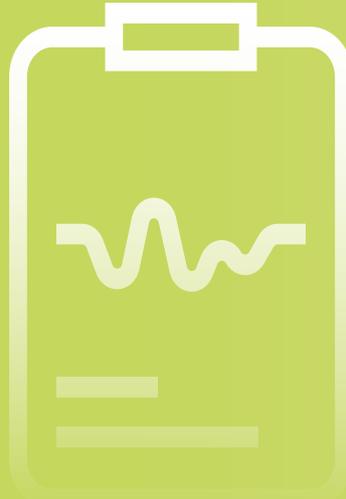
Früher wurde BMD oft als „weniger schwerwiegende“ Form der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) mittels desselben klinischen Ansatzes behandelt. Mit der Zeit ergab sich die Notwendigkeit, BMD aus mehreren Gründen als eigenständige Krankheit zu betrachten. Einerseits basierte dies auf dem Wunsch der Patienten und ihrer Familien, die sich der Unterschiede wohl bewusst sind, andererseits auf der wachsenden Zahl neuer Behandlungsmethoden, die es nun ermöglichen, bei DMD und bei BMD spezifischere, gezieltere und diversifizierte Ansätze zu verfolgen.

Angesichts dieser Notwendigkeit entstand dieser Leitfaden, der BMD-Patienten und ihren Familien ein leicht verständliches, aber deswegen nicht minder akkurates Instrument liefert, um Informationen zu den verschiedenen Aspekten der Krankheit zu erhalten, die u. a. physiotherapeutische, psychologische, kardiologische und pneumologische Aspekte berücksichtigen.

Die in diesem Leitfaden ausgeführten klinischen Empfehlungen sind aktuell und basieren auf der Zusammenarbeit von Fachärzten für neuromuskuläre Erkrankungen und Parent Project aps.

Antonio Bellon
Parent Project aps

2



BMD-DIAGNOSE

BMD-DIAGNOSE

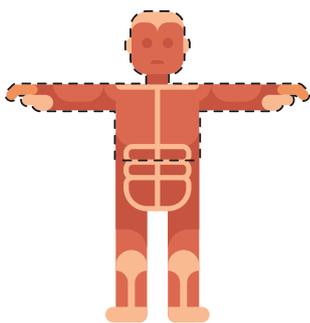
Der Weg, der zur Diagnose einer neuromuskulären Erkrankung führt, ist stets schwierig und heikel, sowohl was den Patienten und seine Familienangehörigen betrifft, als auch auf Ebene des Arztes, des technischen und des Pflegepersonals. Aufgrund des chronischen und oft beeinträchtigenden Verlaufs neuromuskulärer Erkrankungen sind diagnostische, auch winzige Abgrenzungen der verschiedenen Krankheitsformen äußerst wichtig. Dies alles reiht sich in ein hoch komplexes Bild ein, sowohl aufgrund der riesigen (und stetig wachsenden) Zahl beschriebener neuromuskulärer Erkrankungen als auch der umfangreichen Variabilität beim klinischen Verlauf der einzelnen Formen (zuweilen auch mit ähnlichen oder gleichen genetischen Mutationen) auch innerhalb ein und derselben Familie.

Es verwundert daher nicht, dass der Diagnoseablauf häufig äußerst lang ist, was eine Reihe von schwerwiegenden Auswirkungen auf das Leben der Patienten mit sich bringt: Ängste, Unsicherheit, zuweilen invasive Untersuchungen, Investitionen in Zeit und Geld für Reisen und Untersuchungen. Die präzise Diagnose einer neuromuskulären Erkrankung setzt einerseits dieser „diagnostischen Odyssee“ ein Ende, wirft andererseits aber viele neue Fragen auf: die Entwicklung der Krankheit, der klinische Umgang damit im Lauf der Zeit, die möglichen Komplikationen, die genetische Beratung für lebende und ungeborene Familienangehörige, die Behandlungs- und Therapieansätze.

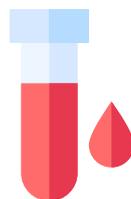
Wenn diese Erwägungen allgemein für neuromuskuläre Erkrankungen gelten, ist BDM hier keine Ausnahme. In diesem Kapitel wird erörtert, auf der Grundlage welcher Symptome oder Anzeichen Fachärzte für neuromuskuläre Erkrankungen (Neurologen, pädiatrische Neurologen, Kinderneuropsychiater oder andere) den klinischen Verdacht auf BMD äußern, mit welchen Untersuchungen dieser Verdacht bestätigt wird und wie sich die Ergebnisse der Diagnose auf die verschiedenen Alltagsaspekte der Patienten auswirken, wobei dem heiklen Augenblick der Bekanntgabe der Diagnose besonderer Wert beigemessen wird.

VERDACHT AUF BMD

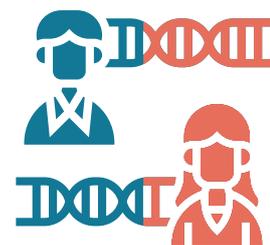
Der erste klinische Verdacht auf BMD basiert vorwiegend auf drei Arten der klinischen Beobachtung:



ein Kraftdefizit der Becken- und Oberschenkelmuskeln;



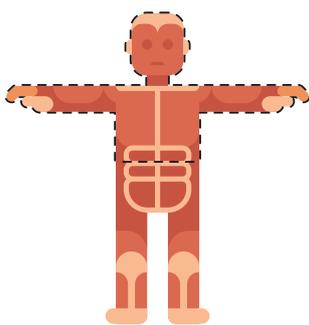
die gelegentliche Feststellung eines hohen Kreatinkinasewerts (CK) im Blut;



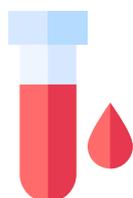
eine BMD-positive Familienanamnese (oder bezüglich einer noch nicht charakterisierten neuromuskulären Erkrankung).

Vor der eingehenden Analyse dieser unterschiedlichen Betrachtungen und deren Auswirkungen ist auf die extremste phänotypische Variabilität (d. h. der klinischen Manifestationen) der Becker-Muskeldystrophie (BMD) zu verweisen. Unter die diagnostische Definition von BMD können nämlich Personen jeden Alters und mit äußerst unterschiedlichem Funktionszustand fallen. Die Fälle reichen von nahezu unbeeinträchtigten Personen, die lediglich unter Muskelschmerzen oder Krämpfen nach einer Belastung leiden, über Personen, die von einem ausgeprägten Kraftdefizit und einem Verlust der Gehfähigkeit betroffen sind, bis hin zu den schwersten Fällen, in denen die Personen auch unter einem erheblichen Funktionsdefizit der oberen Gliedmaßen leiden. Daher besteht die Möglichkeit, dass pädiatrische Patienten oder solche im Erwachsenenalter ärztlicher Hilfe bedürfen, da sie Symptome eines Kraftdefizits aufweisen, aber auch, dass die Diagnose bei Personen gestellt wird, die aufgrund ihres jungen Alters noch keine Symptome aufweisen. Diese könnten sogar dauerhaft ausbleiben, wenn es sich um eine besonders milde Form der Dystrophinopathie handelt.

KRAFTDEFIZIT



Das Kraftdefizit ist das wichtigste Symptom/Anzeichen aller Muskelerkrankungen. Bei Muskeldystrophien ist dieses Defizit auf die Degeneration der kontraktiven Muskelfasern und deren progressiven Ersatz durch nicht kontraktiles (fibröses) Narbengewebe zurückzuführen. Die bei BMD am stärksten vom Kraftdefizit betroffenen Muskeln sind die der Becken- und Oberschenkelregion sowie die axialen Muskeln der Wirbelsäule, vor allem in der Lendenregion. Aufgrund des daraus folgenden Kraftdefizits sind vor allem Bewegungen wie Rennen, Treppensteigen, vom Boden oder von einem Stuhl aufstehen schwierig und mühevoll. Anders als DMD bricht BMD in der Regel später aus, weshalb die Betroffenen in den ersten Lebensjahren die Fähigkeit zur Ausführung dieser Bewegungen völlig normal erwerben können, während die motorischen Schwierigkeiten im Jugend- oder Erwachsenenalter auftreten.



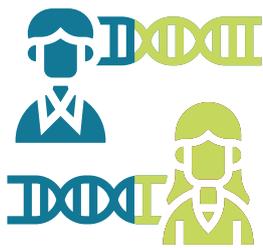
GELEGENTLICHE FESTSTELLUNG EINES HOHEN KREATIN-KINASEWERTS CK

CK (auch als Kreatinphosphokinase, CPK, bezeichnet) ist ein Muskelenzym, dessen hohe Werte im Blut ein äußerst sensibles Zeichen für einen Muskelschaden irgendeiner Art sind. Bei BMD-Patienten ist die CK oft sehr hoch: Wenn die von den Analyselaboren angegebenen normalen Höchstwerte etwa 200 bis 300 Enzymeinheiten pro Liter (U/l) betragen, bewegt sich der CK-Wert bei den meisten BMD-Patienten in der Tausenderregion. DMD-Patienten, bei denen der Muskelschaden schwerer ist, weisen bei der Diagnose (die um das 2. bis 5. Lebensjahr erfolgt) auch Werte von 10.000 bis 20.000 U/l auf, die dann zwar tendenziell im Lauf der Zeit abnehmen, jedoch zwischen den einzelnen Messungen äußerst variabel bleiben und sich bei intensiver Muskelbeanspruchung extrem erhöhen. Bei nicht gehfähigen DMD-Patienten sinken die CK-Werte auf wenige Hundert oder Tausend und kehren bei Patienten mit weit fortgeschrittenem Kraftdefizit wieder in den Normalbereich zurück, was auf eine schwere Muskelatrophie und Immobilität hinweist. Bei BMD sind die festgestellten CK-Werte im Allgemeinen niedriger, auch wenn sie vor allem bei Kindern und nach körperlicher Anstrengung die gleichen Werte wie bei DMD erreichen können. Die CK-Werte sind im Lauf des Lebens zudem generell konstanter, und ihr Abnahmetrend in den fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung ist weniger ausgeprägt, da BMD-Patienten selten das Niveau der schwersten Muskelatrophie, das bei fortgeschrittener DMD eintritt, erreichen. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die CK-Werte bei an BMD leidenden Kindern und Jugendlichen nur in geringfügigem Maß Aufschluss darüber geben, ob die Erkrankung mehr oder weniger gutartig verläuft. Obgleich normale CK-Werte bei gehfähigen BMD-Patienten äußerst selten sind, sind sie schließlich nicht auszuschließen, vor allem in der Ruhephase oder bei asymptomatischen Formen.

Da BMD durch eine lange präsymptomatische Phase geprägt ist, ist der hohe CK-Wert relativ häufig das erste Anzeichen, das auf eine neuromuskuläre Erkrankung hinweist. Bei Kindern im Vorschulalter (bis 5 Jahren), bei denen der CK-Wert beständig äußerst hoch ist (10.000 U/l und mehr), ist der Verdacht auf DMD prioritär, und es gibt deutliche Richtlinien, die Suche nach Deletionen oder Duplikationen des Dystrophin-Gens als erste durchzuführende Untersuchung vor der Beurteilung durch einen Facharzt für neuromuskuläre Erkrankungen vorschreiben. Bei Kindern über 5 Jahren sowie bei älteren Kindern und/oder solchen mit nicht so hohen CK-Werten (1000 bis 10.000 U/l) ist BMD (bei männlichen Patienten) sicherlich die erste in Betracht zu ziehende Möglichkeit, aber der Diagnoseablauf ist – anders als bei DMD – nicht vorgegeben und wird hinsichtlich des einzelnen Patienten vom Facharzt für neuromuskuläre Erkrankungen individuell gestaltet. Die Analyse des Dystrophin-Gens könnte die erste anzuordnende Untersuchung sein, wenn die klinischen Eigenschaften **indikativ** sind: z. B. Hypertrophie der Waden, Hypertrophie der Oberschenkel, Gangbild Jedoch könnte in anderen Fällen eine Muskelbiopsie als geeigneter eingestuft werden (siehe den Abschnitt zur Differenzialdiagnose).

Ein hoher CK-Wert wird gelegentlich bei Untersuchungen festgestellt, die aus verschiedenen Gründen durchgeführt werden: Routineuntersuchungen, stationäre Aufenthalte aufgrund von Infektionen, Traumata oder sonstigen Ereignissen, präoperative Untersuchungen vor chirurgischen Eingriffen usw. Wichtig ist es darauf hinzuweisen, dass, wenn der Muskelschaden relevant ist und der CK-Wert ungefähr 1000 U/l übersteigt, häufig auch die Aspartat- und die Alanin-Aminotransferase (AST und ALT), die sowohl auf das Muskel- als auch auf das Lebergewebe zurückzuführen sind, deutlich erhöht sind. In diesen Fällen ist es wichtig, den muskulären Ursprung der Erhöhung von AST und ALT zu erkennen, wenn diese gleichzeitig mit der CK-Erhöhung eintritt, damit die Patienten nicht unnützen, teils auch invasiven Untersuchungen der Leber unterzogen werden.

FAMILIENANAMNESE



Glücklicherweise entscheiden sich Frauen, denen bekannt ist, dass Geschwister, Onkel, Tanten, Cousins oder Cousinen mütterlicherseits unter BMD leiden, zunehmend seltener für eine Schwangerschaft, ohne zuvor einen Genetiker oder zumindest den Hausarzt konsultiert zu haben. Zeigt sich jedoch beim ersten Auftreten eines Kraftdefizits oder bei der Feststellung eines hohen CK-Werts anhand der Anamnese, dass es in der Familie einen BMD-Fall mit einem Verwandtschaftsverhältnis gibt, das mit einer Vererbung mütterlicherseits kompatibel ist, ist es korrekt, die molekularen Untersuchungen direkt auf die spezifische, in der Familie bekannte Mutation zu richten.

Bei asymptomatischen männlichen Betroffenen, die entdecken, dass sie aufgrund einer Diagnose eines Familienangehörigen genetisch gefährdet sind, ist eine präsymptomatische Diagnose nur mit der Einwilligung des Betroffenen zu verfolgen, wobei bei Minderjährigen die Volljährigkeit abzuwarten ist. Ein kardiologisches Screening mit EKG zur Ausschließung einer nicht erkannten Kardiomyopathie ist in jedem Fall angezeigt.

Da die BMD-Mutationen bei BMD-Patienten in einigen Fällen völlig asymptomatisch verlaufen, besteht die Möglichkeit, dass die Diagnose für ein Kind gestellt wird (häufig aufgrund der zufälligen Feststellung eines hohen CK-Werts), während die Krankheit bei Onkeln, Tanten oder Großeltern mütterlicherseits, die ebenfalls symptomlos sind, noch nicht diagnostiziert wurde. In diesen Fällen ist vor allem bezüglich jener Mutationen, die mit einem milden Krankheitsverlauf einhergehen, das Screening der asymptomatischen männlichen Familienangehörigen mütterlicherseits einschließlich der Erwachsenen unabhängig vom CK-Wert angezeigt.

ANDERE „ATYPISCHE“ MANIFESTATIONEN VON BMD

Seltener kann das erste Symptom oder klinische Anzeichen, aufgrund dessen ein Verdacht auf BMD aufkommt, anderer Art sein. Beispielsweise sucht der Patient ärztliche Hilfe aufgrund von Muskelschmerzen (Myalgien) und/oder Muskelkrämpfen, hauptsächlich nach Belastungen. Die Art der Belastung, die bei Dystrophinopathien und anderen Muskelerkrankungen, aber auch bei gesunden Personen mehr als andere für Muskelschmerzen verantwortlich ist (und den CK-Wert steigen lässt) ist das sog. exzentrische Training, bei dem die Muskeln unter Anspannung gedehnt werden. Ein klassisches Beispiel sind das Bergabrennen oder das Hinabsteigen von vielen Treppen: Bei dieser Aktivität wird der vierköpfige Schenkelstrecker unter Anspannung gedehnt, um die Beugung des Knies während des Abstiegs zu kontrollieren. Wenn der Muskelschaden nach Belastung besonders ausgeprägt ist, können die CK-Werte im Blut äußerst hoch sein (mehrere Dutzend



BMD-DIAGNOSE

oder sogar Hunderte von Tausenden U/l), was als „Rhabdomyolyse“ (wörtlich „Auflösung quergestreifter Muskelfasern“) bezeichnet wird. In diesem Fall kann das, was der Muskel in großen Mengen freisetzt, in den Urin gelangen und diesem eine dunkle, colaähnliche Farbe verleihen (Myoglobinurie), mit dem Risiko eines auch schweren Nierenschadens. Dies kann bei allen unter Dystrophinopathie leidenden Patienten nach hoher Belastung oder aufgrund hohen Fiebers, Dehydrierung, extremer Temperaturen oder einer Kombination dieser Faktoren auftreten. Ist eine Rhabdomyolyse oder eine Myoglobinurie das erste BMD-Symptom, spricht man von einer „pseudometabolischen Erscheinung“, da diese Ereignisse bei nicht als BMD eingestuften sog. metabolischen Muskelerkrankungen häufiger sind, also bei Krankheiten, bei denen die Muskeln Energielieferanten wie Zucker und Fett schlecht nutzen.

Die Hypertrophie einiger Muskelgruppen, hauptsächlich der Waden, ist bei BMD häufig besonders ausgeprägt und könnte in einigen Fällen das erste Warnsignal für ein Muskelproblem sein, aber aufgrund der umfassenden Variabilität der Muskelgröße auch im Rahmen der gesunden Bevölkerung kommt es nur äußerst selten vor, dass die einfache Beobachtung einiger hypertropher Muskelgruppen den Patienten veranlasst, zum Arzt zu gehen.

Die Einbeziehung des Herzes ist bei BMD im Vergleich zur Schwere des Muskelbilds häufig „unverhältnismäßig“. Es gibt Familien, in denen die Dystrophinopathie hauptsächlich oder ausschließlich auf Herzebene als dilatative Kardiomyopathie auftritt (in diesen Fällen spricht man von X-chromosomaler Kardiomyopathie). Bei diesen Patienten kann eine zufällige Feststellung einer Dilatation oder eines Defizits der Pumpfunktion der Herzkammern oder eine auftretende Herzinsuffizienz mit Symptomen wie Ödemen (Schwellungen durch Einlagerung von Flüssigkeit) an den unteren Gliedmaßen oder eine Dyspnoe durch Belastung ein erstes Krankheitsanzeichen sein. In diesen Fällen könnten einige Patienten bei einer gründlichen neuromuskulären Untersuchung mit BMD kompatible Befunde aufweisen, andere dagegen völlig unauffällig sein. Die Diagnose kann sich als schwierig erweisen, wenn keine offensichtliche familiäre Häufung vorliegt, da die Kardiomyopathie mit einer viralen Myokarditis oder anderen dilatativen Kardiomyopathien (familiär bedingt oder nicht) verwechselt werden könnte. Der CK-Wert, der in der Regel hoch ist, wenn auch weniger bei der „typischen“ BMD, liefert wichtige diagnostische Informationen, aufgrund derer eine Muskelbiopsie oder ein Gentest durchgeführt werden sollten.

Wie alle Dystrophinopathien kann bei BMD in einigen Fällen das zentrale Nervensystem betroffen sein, was zu Problemen wie verzögerter Sprachentwicklung, Lernstörungen oder neuropsychiatrischen Erkrankungen führt. Diesen ist ein entsprechender Abschnitt in diesem Dokument gewidmet, wir möchten aber auch an dieser Stelle sie eingehen, da Hypertrophien zwar seltener sind als Muskel- und Herzprobleme, jedoch ein erstes Krankheitszeichen sein können. In diesen Fällen, die sich mit neuropsychiatrischen Problemen, aber ohne Muskelschwäche manifestieren, kann sich die Diagnose als schwierig erweisen, aber auch hier kann die CK-Dosierung hilfreich sein.

„DIFFERENZIALDIAGNOSE“ DER BMD

In der klinischen Medizin ist unter dem Konzept der „Differenzialdiagnose“ die Gesamtheit der verschiedenen Diagnosehypothesen zu verstehen, die der Arzt bei einem Patienten, der ein gewisses Leiden aufweist oder von einer durch diagnostische Untersuchungen festgestellten Störung betroffen ist, berücksichtigen sollte. Wie in etwa bei Ermittlungen zur Suche eines Schuldigen versucht der Arzt, Informationen (anhand des klinischen Bilds, der Anamnese, gezielter Untersuchungen) zu erheben, um eine jede dieser Hypothesen auszuschließen oder zu bestätigen.

Die Differenzialdiagnose bei DMD ist nicht besonders umfangreich, da das Erscheinungsbild der DMD relativ typisch ist und es nur wenige, äußerst seltene Muskelerkrankungen (z. B. Sarkoglykanopathien) gemeinsam haben. Im Gegensatz dazu sind die Muskelerkrankungen, die ein ähnliches Erscheinungsbild wie BMD aufweisen, zahlreicher, und haben, obgleich es sich ebenfalls um seltene Krankheiten handelt, eine insgesamt ähnliche oder höhere Inzidenz als BMD. Dazu gehören in erster Linie die Gliedergürteldystrophien (Limb Girdle Muscular Dystrophy, LGMD), die spinale Muskelatrophie (SMA) Typ 3 oder 4 und die metabolischen Myopathien. In **Tabelle 1** sind Ähnlichkeiten und Differenzen dieser Krankheiten im Vergleich zur BMD zusammengefasst und geeignete Untersuchungen angegeben, um sie zu unterscheiden.

TABELLE 1: DIFFERENZIALDIAGNOSE DER BMD

KRANKHEIT	ÄHNLICHKEITEN	UNTERSCHIEDE	NÜTZLICHE UNTERSUCHUNGEN ZUR DIAGNOSTISCHEN UNTERSCHIEDUNG
Duchenne-Muskeldystrophie (DMD)	X-chromosomaler Erbgang, Proximalkraftdefizit, Hypertrophie der Waden und anderer Muskelgruppen, Tibial-/Tarsalretraktionen, mögliche dilatative Kardiomyopathie, hoher CK-Wert	Ausbruch des Kraftdefizits innerhalb des 5. Lebensjahrs, Verlust der Gehfähigkeit innerhalb des 13. oder 16. Lebensjahrs (mit bzw. ohne Behandlung mit Glukokortikoiden), fehlendes Dystrophin	Muskelbiopsie, Genetik
Rezessive Gliedergürteldystrophie durch Calpain-3-Mutation (LGMD-R1)	Proximalkraftdefizit, flügelartiges Abstehen des Schulterblatts, Tibial-/Tarsalretraktionen, hoher CK-Wert	Rezessiver Erbgang, seltene Hypertrophie der Waden, erhöhte Schwäche am Schultergürtel, keine Kardiomyopathie; Dystrophin normal, Calpain-3-Defizit (nicht konstant)	Muskel-MRT, Echokardiogramm, Muskelbiopsie mit Studium der Muskelproteine, Genetik
Rezessive Gliedergürteldystrophie durch Dysferlin-Mutation (LGMD-R2)	Proximalkraftdefizit, (äußerst) hoher CK-Wert	Rezessiver Erbgang, frühzeitiges distales Kraftdefizit, Atrophie eher als Hypertrophie der Waden, keine Kardiomyopathie; Dystrophin normal, Dysferlin-Defizit	Muskel-MRT, Echokardiogramm, Muskelbiopsie mit Studium der Muskelproteine, Genetik
Rezessive Gliedergürteldystrophie durch Sarkoglykan-Mutation (LGMD-R3/R4/R5/R6)	Proximalkraftdefizit, hoher CK-Wert, Hypertrophie der Waden und anderer Muskelgruppen, mögliche Kardiomyopathie	Schwierige Differenzierung durch ausschließlich klinische Untersuchungen; rezessiver Erbgang, Dystrophin normal, Defizit von einem oder mehreren Sarkoglykanen (die bei Dystrophinopathien sekundär reduziert sein können)	Muskelbiopsie mit Untersuchung der Muskelproteine, Genetik
Rezessive Gliedergürteldystrophie mit Alpha-Dystroglykan-Glykosylierungsdefekten (LGMD-R9/R11/R20)	Proximalkraftdefizit, hoher CK-Wert, Hypertrophie der Waden und anderer Muskelgruppen, mögliche Kardiomyopathie	Schwierige Differenzierung durch ausschließlich klinische Untersuchungen; rezessiver Erbgang, Dystrophin normal, Alpha-Dystroglykan-Defizit (nicht konstant)	Muskelbiopsie mit Studium der Muskelproteine, Genetik

TABELLE 1: DIFFERENZIALDIAGNOSE DER BMD

KRANKHEIT	ÄHNLICHKEITEN	UNTERSCHIEDE	NÜTZLICHE UNTERSUCHUNGEN ZUR DIAGNOSTISCHEN UNTERSCHIEDUNG
Spinale Muskelatrophie Typ 3 oder 4 (SMA3, SMA4)	Proximalkraftdefizit, (mäßig) hoher CK-Wert, Hypertrophie der Waden und relative Oberschenkatrophie	Rezessiver Erbgang, neurogenes Zittern, Hypotonie der Muskeln, keine Kardiomyopathie, neurogene EMG-Prozesse; Dystrophin normal	Elektromyografie, Muskelbiopsie, Genetik
Morbus Pompe mit spätem Auftreten (α-Glukosidase-Defizit, GAA)	Proximalkraftdefizit, hoher CK-Wert, Skoliose, Myalgien	Rezessiver Erbgang, nicht ausgeprägte Hypertrophie, Kardiomyopathie (sofern vorhanden) eher restriktiv als dilatativ; reduzierte GAA-Enzymaktivität; Vakuolen-Myopathie; Dystrophin normal	Muskel-MRT, Muskelbiopsie, Genetik, GAA-Enzymaktivität auf Blutspot
Fettsäurestoffwechselstörungen (Carnitin-Palmitoyltransferase-Mangel, andere Lipidmyopathien)	Rhabdomyolyse-/ Myoglobinurie-Episoden, zuweilen Proximalkraftdefizit	Rezessiver Erbgang, in der Regel kein fixes Kraftdefizit, mehrere Rhabdomyolyse-Episoden ohne Kraftdefizit, normale oder mäßig hohe CK-Werte zwischen den Episoden; verändertes Acylcarnitinprofil; Fettspeicherung bei der Biopsie; Dystrophin normal	Muskel-MRT, Muskelbiopsie, Genetik, Profil der zirkulierenden Fettsäuren (Acylcarnitine)
Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie (EMD)	X-chromosomale Übertragung, Proximalkraftdefizit, dilatative Kardiomyopathie	Frühzeitige Gelenkkontrakturen, eher Muskelatrophie als -hypertrophie; Dystrophin normal	Muskel-MRT, Muskelbiopsie, Genetik

Zu betonen ist, dass in der Tabelle mit der Zusammenfassung der Differenzialdiagnose der BMD an erster Stelle die andere wichtigste Form der Dystrophinopathie, also die DMD, aufgeführt ist. Die Unterscheidung zwischen den beiden Formen ist nicht immer selbstverständlich, und es gibt zudem als eine in hohem Maß klinisch anerkannte Form der Dystrophinopathie, die zwischen DMD und BMD liegt und auch als „intermediate muscular dystrophy“, IMD, bezeichnet wird. Andererseits wurden die exakten Grenzen zwischen DMD, IMD und BMD niemals absolut und eindeutig definiert. Diese Grenzen können auf mindestens drei verschiedenen Ebenen festgestellt werden: klinisch, biochemisch (d. h. hinsichtlich der Suche und Quantifizierung des Dystrophinproteins) und

genetisch. Prinzipiell fallen unter die Definition von DMD-Patienten Patienten, die in klinischer Hinsicht ihre Gehfähigkeit bis zum 13. Lebensjahr (oder 16. Lebensjahr bei der Behandlung mit Glukokortikoiden) verlieren, denen in biochemischer Hinsicht Dystrophin im Muskel fehlt oder die in genetischer Hinsicht Konduktoren von Dystrophin betreffenden Genmutationen sind, die mit der normalen Produktion dieses Proteins unvereinbar sind. Im Gegensatz dazu verlieren BMD-Patienten in klinischer Hinsicht ihre Gehfähigkeit niemals vor dem 13. Lebensjahr, weisen in biochemischer Hinsicht eine gewisse Menge an Dystrophin im Muskel auf, auch wenn diese quantitativ und qualitativ gegenüber dem Normalwert verändert ist, und sind in genetischer Hinsicht von Dystrophin-Genmutationen betroffen, die aber die Produktion eines veränderten und teilweise funktionsfähigen Dystrophin-Proteins ermöglichen. Einige Fälle stürzen jedoch diese Unterscheidungen um, vor allem aufgrund einer Unstimmigkeit zwischen den verschiedenen Ebenen: klinisch, biochemisch und genetisch. Beispielsweise Patienten mit DMD-typischen Mutationen und ohne Dystrophin, die über das 16. Lebensjahr hinaus von sich aus gehfähig sind. Da sich äußerst geringe Dystrophinwerte (in Spuren) nur mit empfindlicheren Methoden statt den üblichen feststellen lassen, können sich Ungenauigkeiten bei der diagnostischen Definition ergeben. Diese Kriterien zur Unterscheidung zwischen BMD und DMD müssen äußerst sorgfältig berücksichtigt werden, vor allem bei der Prognose hinsichtlich des möglichen Verlaufs der Krankheit bei Patienten im pädiatrischen Alter.

BESTÄTIGUNG ODER AUSSCHLUSS DER BMD-DIAGNOSE

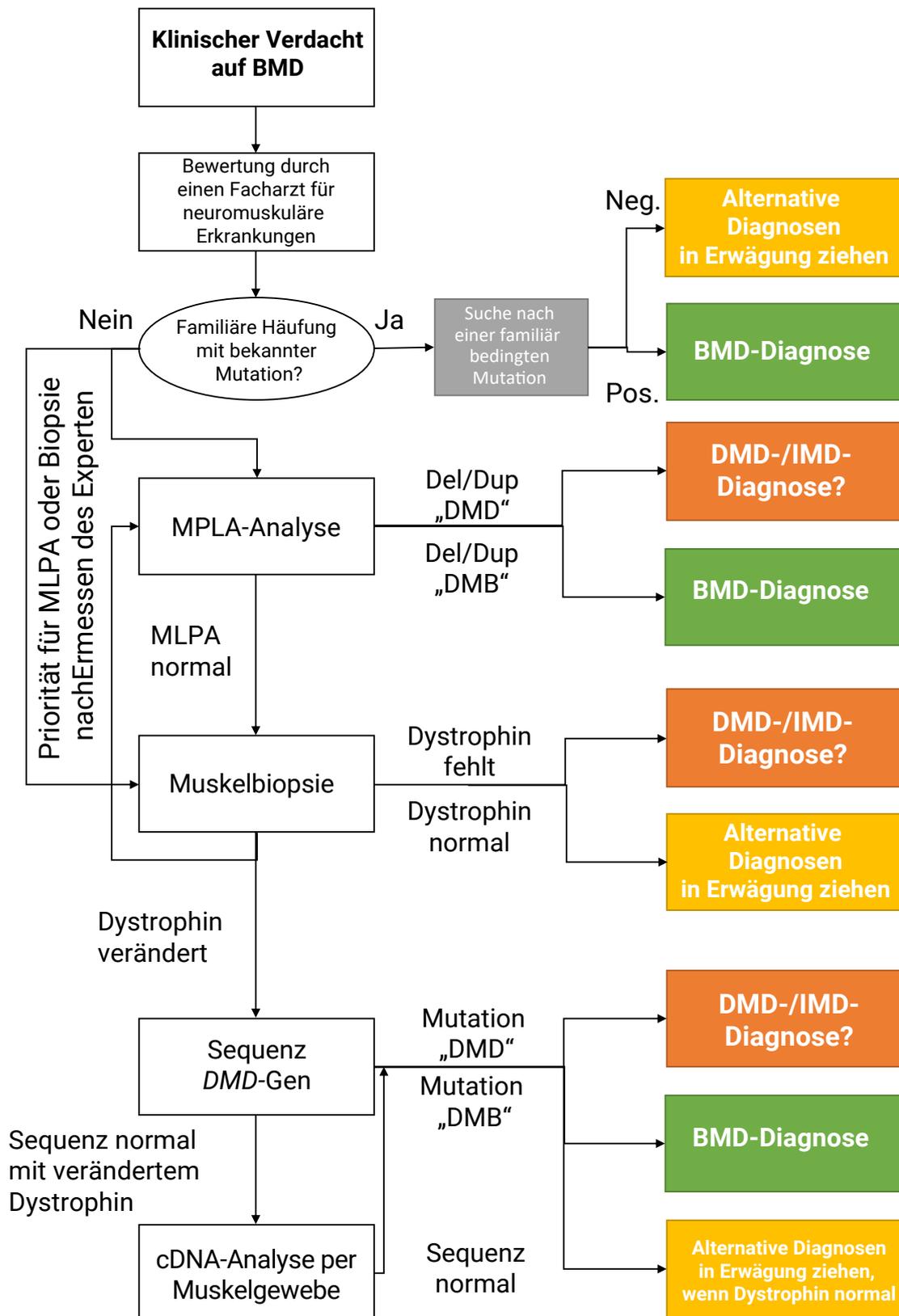
Angesichts eines klinischen BMD-Verdachts (siehe vorherige Abschnitte) muss der Arzt die Untersuchungen planen und priorisieren, die notwendig sind, um die Diagnose zu bestätigen oder auszuschließen. Erste Untersuchungen, die auch von einem Allgemeinarzt angeordnet und anfänglich ausgewertet werden können, umfassen die CK-Dosierung, die in fast allen Fällen hoch ist, und die Elektromyografie, bei der sich ein primitiv muskulärer Schaden ergibt oder die in jedem Fall einen Schaden durch neurogenes Leiden (also der peripheren Nerven oder der motorischen Neuronen des Rückenmarks) ausschließt.

An diesem Punkt muss der Patient zu einem Facharzt für neuromuskuläre Erkrankungen überwiesen werden. Dieser entscheidet, wie oben erwähnt, ob direkt eine genetische Untersuchung auf Ebene des Dystrophin-Gens einzuleiten, eine MPLA-Analyse (multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation) durchzuführen ist, um Deletionen und Duplikationen ganzer Gensektionen, die für zirka 80 % der BMD-Fälle verantwortlich sind, zu identifizieren, oder eine Muskelbiopsie einzuplanen ist. Sofern sich bei der MPLA eine Deletion des Dystrophin-Gens ergibt, die mit der Produktion einer gewissen Proteinmenge kompatibel ist, wird die BMD-Diagnose abgeschlossen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass sich bei Patienten im Kindesalter bis mindestens 5 Jahren ein DMD-Phänotyp kaum von einem BMD-Phänotyp unterscheiden lässt. Deswegen kann, wie oben erwähnt, der Zweifel hinsichtlich einer Ausnahme von der Regel der typischen DMD- und BMD-Mutationen bestehen bleiben, und selten kann sich ein schwerer Phänotyp entwickeln, obwohl die Mutation typisch für BMD ist. In diesen Fällen kann eine Muskelbiopsie hilfreich sein, da Dystrophin, vor allem, wenn es in recht hohen oder reichlichen Mengen vorhanden ist (über 10 bis 30 % beim Western Blot), die Prognose eines BMD-Phänotypen viel solider gestaltet.

Die Muskelbiopsie ist auch bei einer negativen MPLA ratsam, da die Analyse von Dystrophin im Muskelgewebe oder anderen Muskelproteinen (in erster Linie Sarkoglykanen, Calpain, *Dysferlin*) hilfreich ist, um die Genanalysen auf das passendste Gen zu konzentrieren. Die zunehmend umfangreichere Verfügbarkeit und Zugänglichkeit von Hochdurchsatz-Sequenzierungen („Next Generation Sequencing“, NGS) könnte eine Alternativlösung für diesen Schritt darstellen. Zu bedenken ist in jedem Fall, dass die NGS-Methoden häufig Varianten mit ungewisser Bedeutung identifizieren, die ihrerseits die Korrelation mit klinischen, biochemischen und sogar bioptischen Daten erfordern, um hinsichtlich ihrer potenziellen Pathogenität ausgewertet werden zu können.

DER DIAGNOSEPROZESS DER BMD IST IN DER FORM EINES „**ABLAUFDIAGRAMMS**“ IN **ABB. 1** ZUSAMMENGEFASST.

Abb. 1 Ablaufdiagramm des BMD-Diagnoseprozesses



DIAGNOSE VON BMD-KONDUKTORINNEN

Die Manifestation von Symptomen bei einer Frau, die BMD-Konduktorin ist, ist äußerst selten, wenn nicht außergewöhnlich. Der CK-Wert kann zuweilen verändert sein, ist aber in den meisten Fällen normal. Wie jedoch im Kapitel über die genetische Diagnose erwähnt, müssten alle Frauen, die ein genetisches Risiko aufweisen, mit der MLPA-Methode oder einer Sequenzierung getestet werden, um festzustellen, ob es sich um Konduktorinnen handelt.

BEKANNTGABE DER BMD-DIAGNOSE

Die Bekanntgabe der Diagnose einer neuromuskulären Erkrankung ist aufgrund der tiefgreifenden psychologischen Auswirkungen sowohl auf den Patienten als auch auf seine Familienangehörigen und/oder die Personen, die ihn betreuen, ein äußerst heikler Augenblick. Eine gute Kommunikation der Diagnose legt den Grundstein für ein therapeutisches Bündnis zwischen Arzt und Patient. Daher sind die gleichzeitige Übernahme des Patienten durch den Sozialdienst und eine multidisziplinäre Betreuung ratsam.

Wie im Allgemeinen bei allen anderen neuromuskulären Erkrankungen ist die Mitteilung einer BMD-Diagnose eine besonders schwierige und heikle Aufgabe für einen Arzt. All diese Krankheiten verlaufen progressiv und führen zu einer Behinderung, die sich im Lauf der Zeit verschlimmert. Aufgrund der äußerst variablen Gesundheitszustände, die unter die BMD-Definition fallen, muss die Kommunikation individuell gestaltet werden – in einem höheren Maß als bei DMD. Beispielsweise verläuft das Gespräch, bei dem die Diagnose bekannt gegeben wird, völlig anders, wenn der Patient ein junger Erwachsener mit einem sich verschlimmernden Kraftdefizit und einer „typischen“ BMD-Form, ein 60-Jähriger mit unbeeinträchtigter Muskelfunktion und einem erhöhten CK-Wert oder ein noch asymptomatisches dreijähriges Kind ist.

Der Arzt muss deshalb unbedingt versuchen, die Schwere der BMD-Form, unter der Patient leidet, mit einer vernünftigen Präzision zu identifizieren, und die schweren Formen, die sich dem Phänotyp IMD nähern, von den „typischen“, milden oder sogar asymptomatischen Formen (siehe unten) unterscheiden. Diese Informationen muss er dem Patienten oder den Eltern vermitteln, dabei auf die Zweifelsmargen verweisen und die Hoffnungsaspekte hervorheben. Wie bei der DMD ist die Einhaltung einer Reihe von grundlegenden Normen bei der Bekanntgabe der Diagnose fundamental, z. B.: das Gespräch persönlich in einem ruhigen, geschützten Bereich führen und sich ausreichend Zeit dafür nehmen; sich der Kenntnisse und Erwartungen des Patienten/der Betreuungspersonen zu Beginn des Gesprächs vergewissern; emotionale Reaktionen entgegennehmen und Zeit geben, um diese zum Ausdruck zu bringen. Bei Kindern sollte das Erstgespräch am besten nur mit den Eltern geführt werden. Die Teilnahme Heranwachsender bei der Diagnosemitteilung ist dagegen im Einzelfall zu bewerten. Es geht über die Zielsetzungen dieses Dokuments hinaus, ein komplettes „Handbuch“ für eine gute Diagnosekommunikation zu liefern, die stets die beruflichen Kompetenzen des Arztes erfordert (fachliches Wissen und Erfahrung), aber auch individuellere Aspekte wie Einfühlsamkeit, Menschlichkeit, Empathie und Bereitschaft zum Zuhören.

VON DER DIAGNOSE ZUR PROGNOSE UND KLINISCHEN BEHANDLUNG

Wie mehrmals in anderen Abschnitten dieses Dokuments erwähnt, fallen unter die Definition der BMD äußerst unterschiedliche Krankheitsbilder. Im Folgenden eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten:

Schwere BMD vom IMD-Typ mit Verlust der Gehfähigkeit in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter

„Typische“ BMD mit Verlust der Gehfähigkeit im Erwachsenenalter

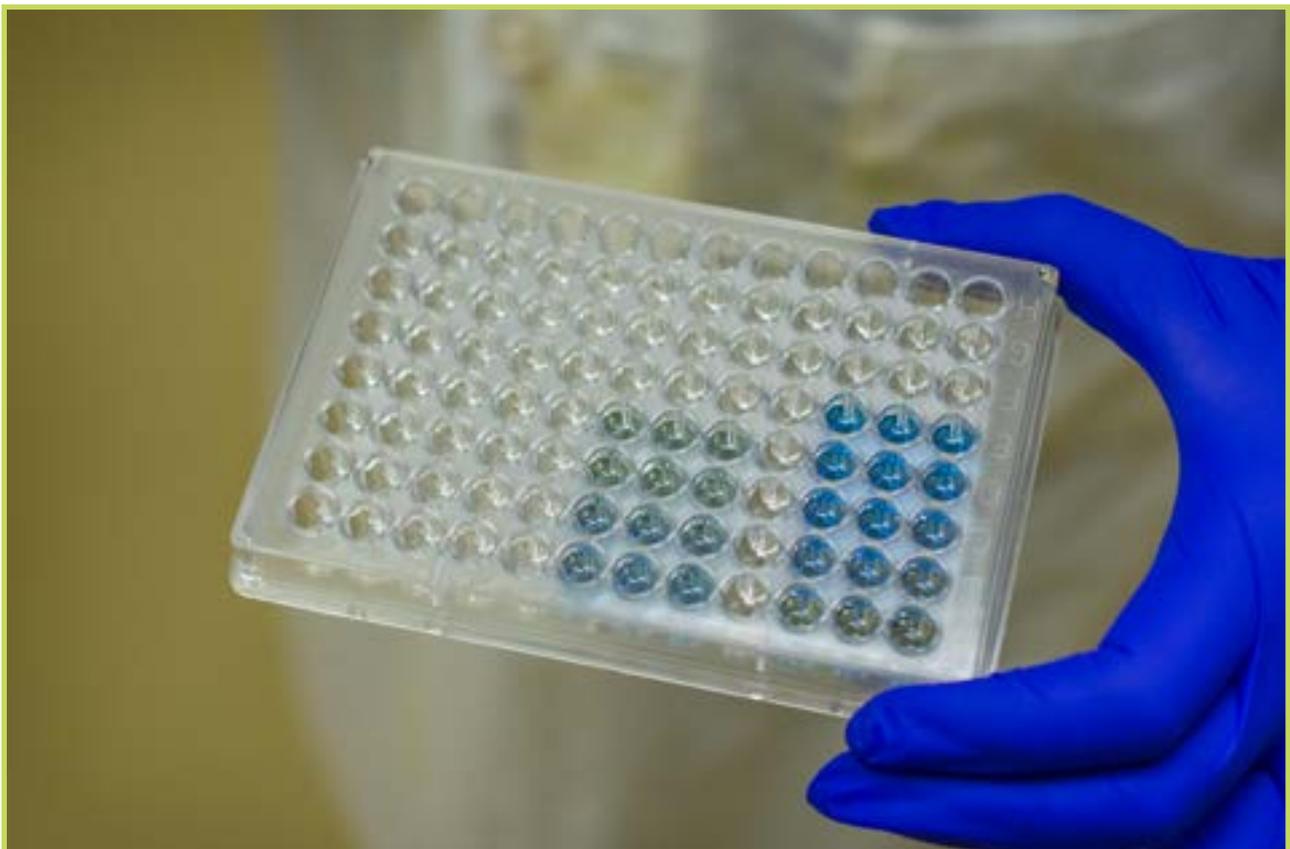
„Leichte“ Dystrophinopathie mit Verlust der Gehfähigkeit im fortgeschrittenen Alter oder ohne Verlust der Gehfähigkeit, jedoch mit einem Kraftdefizit, das deutlich bei einer klinischen Untersuchung zu beobachten ist

Asymptomatische Dystrophinopathie (Muskelkraft und -funktion unbeeinträchtigt) mit hohem CK-Wert mit oder ohne Krämpfe/Myalgien/Myoglobinurie



BMD-DIAGNOSE

Was dieses Bild noch komplizierter gestaltet, ist, dass jede dieser Formen mit oder ohne kognitive/sprachliche/psychiatrische Beeinträchtigungen und dilatative Kardiomyopathie auftreten kann. Da verschiedene Studien ziemlich solide Korrelationen zwischen Genotyp/Phänotyp (d. h. zwischen spezifischen Mutationen des Dystrophin-Gens und spezifischen Krankheitsbildern) hergestellt haben, auch wenn Ausnahmen immer möglich sind, muss der Facharzt für neuromuskuläre Erkrankungen bei der Diagnose auch eine auf diesen Korrelationen basierende Prognose stellen. Je höher das Alter des Patienten bei der Diagnose ist, desto mehr muss die Prognose auf dem tatsächlichen Funktionszustand des Patienten und nicht auf den molekularen Daten basieren. Ab einem Alter von ungefähr 25 bis 30 Jahren hat die klinische Untersuchung der Muskelkraft sicherlich einen höheren prognostischen Wert als jeder biochemische und genetische Test. Heikler ist die Prognose bei Kleinkindern oder solchen im Vorschulalter, bei denen auch die vollständige Symptomlosigkeit nicht ausschließt, dass sich der Phänotyp in den Folgejahren entwickeln kann. Die Beurteilung von schneller verlaufenden phänotypischen Aspekten wie Atrophien, Hypertrophien und Retraktionen ist besonders bedeutend. Eine Rhabdomyolyse oder Myalgien im pädiatrischen Alter schließen dagegen im Hinblick auf die Einbeziehung des Muskel-Skelett-Apparats eine leichte BMD-Form nicht unbedingt aus.



Die Molekularbasen dieser Korrelationen sind komplex und umfassen unterschiedliche Mechanismen: Bei Mutationen in den ersten Exons (ungefähr den ersten 10) könnte die „Reinitiation“ der Proteinübersetzung durch das Ribosom (die „Maschine“, die das Protein ausgehend von der durch den genetischen Code abgeleiteten „Form“, die Messenger-RNA, produziert) nach der Mutation ins Spiel kommen. In einigen IMD-Fällen spielt vor allem bei der Deletion des Exons 45 das alternative Spleißen, d. h. die Inklusion oder Exklusion von angrenzenden Exons an die Deletion in der Messenger-RNA, die korrekte Auswertung des Gens bei einer typischen DMD-Mutation wiederherstellen kann, eine Rolle. Bei der Unterscheidung zwischen „typischen“ oder leichten BMD-Formen sind schließlich vor allem die Stabilität und die mechanischen Eigenschaften des auf der Messenger-RNA basierenden Proteins, das die Deletion herbeiführt, ausschlaggebend. Das in den durch die Exons 45–47 kodifizierten Regionen fehlende Protein ist beispielsweise weniger stabil und effizient als das in den durch die Exons 45–51 kodifizierten Regionen fehlende Protein, auch wenn der Verlust an genetischen Informationen im zweiten Fall größer ist.

Eine bedachte und vorsichtige Nutzung dieser Korrelationen kann dabei helfen, die klinische Nachführung besser zu gestalten, den Patienten und/oder die Eltern zu beruhigen und Befürchtungen hinsichtlich der zukünftigen Entwicklungen der Krankheit zu minimieren, aber auch objektive Angaben zur Planung von Maßnahmen, mit der Behinderung umzugehen, sofern dies angezeigt ist, zu liefern und Entscheidungen bezüglich der reproduktiven Gesundheit bewusst zu treffen. Dies soll als Einführung in die nächsten Kapitel dieses Dokuments, in denen es um die genetische und familiäre Beratung und um die neuromuskuläre Behandlung der BMD geht, dienen.



DMD- UND BMD-MUTATIONEN

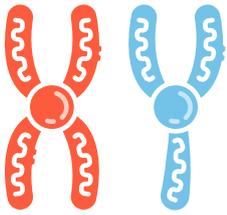
Der Einfachheit halber beziehen wir uns im Text bei den „DMD-Mutationen“ auf die sog. *Out-of-Frame-Mutationen*. Dabei handelt es sich um die Mutationen, bei denen es zu einer Verschiebung des Leserasters des genetischen Codes kommt und die gesamten im Gen enthaltenen Informationen daher nicht lesbar sind und verloren gehen. Folglich fehlt Dystrophin. Im Gegensatz dazu wird bei den Mutationen, die wir der Einfachheit halber als „BMD-Mutationen“ bezeichnen (In-Frame-Mutationen) das Leseraster eingehalten, und obgleich ein Fehler im genetischen Code vorliegt, ist dieser lesbar, und es wird eine gewisse Menge eines mehr oder minder funktionsfähigen Dystrophins produziert. In den meisten Fällen handelt es sich bei den Out-of-Frame-Mutationen um Deletionen, bei denen Nukleotide (die „Buchstaben“ des genetischen Codes), deren Zahl nicht 3 oder ein Vielfaches von 3 ist, verloren gehen. Gehen 3 Nukleotide oder ein Vielfaches davon verloren, handelt es sich um eine „In-Frame-Mutation“. Denn die „Wörter“ des genetischen Codes (Codons) bestehen immer aus drei „Buchstaben“ (Nukleotiden).

3



GENETISCHE **DIAGNOSE**

3. GENETISCHE DIAGNOSE UND GENETISCHE BERATUNG



Ursache für die Becker-Muskeldystrophie (BMD) sind Mutationen des Dystrophin-Gens auf dem X-Chromosom. Die Sexualchromosomen sind die Chromosomen X und Y. Frauen besitzen zwei X-Chromosomen (XX), Männer ein X-Chromosom und ein Y-Chromosom (XY). BMD tritt daher nur bei Männern auf, da sie nur eine defekte Kopie (hemizigot) des Dystrophin-Gens haben, während Frauen (XX) dank der normalen Kopie des Dystrophin-Gens auf dem zweiten X-Chromosom als „**Konduktorinnen**“ definiert werden und fast immer asymptomatisch sind (nur in äußerst seltenen Fällen stellen sich Symptome

ein). Die Mutationen des Dystrophin-Gens führen sowohl zu einer Reduzierung der Dystrophinmenge im Muskel als auch zu Veränderungen des Proteins, also zu sowohl quantitativen als auch qualitativen Veränderungen des Proteins. Anders als bei der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD), bei der Dystrophin nicht vorhanden ist, ist das Dystrophin bei BMD zwar vorhanden, aber in reduzierter Menge und verändert und „funktioniert“ somit nicht einwandfrei.

GENETISCHE DIAGNOSE BEI BMD

Der Verdacht auf BMD bei einem Patienten, der auf Grundlage des Krankheitsbilds oder der Familienanamnese geäußert wird, muss stets durch einen Gentest, also einen Test, der die DNA untersucht, bestätigt werden. Dieser Test wird in der Regel am peripher entnommenen Blut durchgeführt, aus dem die DNA extrahiert wird. Der **Gentest** ist immer erforderlich, auch wenn die BMD-Diagnose bereits in klinischer Hinsicht erfolgt ist und/oder durch die Dystrophin-Untersuchung bei der Muskelbiopsie bestätigt wurde.

Die genetische Bestätigung der Diagnose erfolgt durch die Identifizierung einer Mutation, d. h. einer Veränderung der DNA des Dystrophin-Gens, die Funktionsweise des Dystrophinproteins beeinträchtigt.

Die **genetische Diagnose** ist aus mehreren Gründen wichtig: für den Patienten, da sie eine genetische Bestätigung der klinischen Diagnose ermöglicht; für die Familie, um Präventionsmaßnahmen zu bewerten (Bewusstsein, dass das Risiko besteht, dass die Krankheit in der Familie wieder auftritt, Diagnose von Konduktorinnen oder *De-novo*-Mutationen, die somit nicht familiär bedingt sind) und Entscheidungen bezüglich des Reproduktionsverhaltens bei zukünftigen Schwangerschaften zu treffen (auch für etwaige Pränatal- oder Präimplantationsdiagnosen), und schließlich, weil eine genetische Diagnose notwendig ist, um an klinischen Studien und individuellen, bereits von der EMA und AIFA zugelassenen Behandlungen teilzunehmen. Aus diesem Grund ist die Beratung durch einen Genetiker für den Patienten und die Familie erforderlich, um den Gentest zu planen und durchzuführen, auswerten zu lassen und dessen Ergebnis zu erfahren, wobei die Auswirkungen der Diagnose auf die betroffene Person und den familiären Kontext auf angemessene Weise zu lenken sind.

In genetischer Hinsicht sind die Mutationen, die bei BMD-Patienten im Dystrophin-Gen identifiziert werden können, äußerst umfangreich, genauso wie bei DMD-Patienten.

Die häufigsten Mutationen bei BMD-Patienten (in ungefähr 87 bis 89 % der Fälle) sind **Deletionen** (d. h. das Fehlen eines Teils des Gens) und **Duplikationen** (d. h. die Wiederholung eines Teils des Gens). Bei zirka 11 bis 13 % der BMD-Patienten werden **geringfügige Mutationen** identifiziert, also solche, die einen oder mehrere Nukleotide (oder „Buchstaben“) der DNA, verändern. Dazu gehören die **Nonsense-Mutationen**, also Mutationen, bei denen die Veränderung eines Nukleotids („Buchstaben“ der DNA) zur Bildung eines Signals führt, das als „Stopp für die Dystrophin-Produktion“ gewertet wird, auch wenn das Dystrophin in Wirklichkeit noch nicht „fertig“ ist (Nonsense-Mutation). In viel selteneren Fällen (weniger als 1 %) können auch die **atypischen Mutationen**, die mit komplexeren Mechanismen agieren, für BMD verantwortlich sein. In Anbetracht der umfangreichen Variabilität der Mutationen, die sich bei BMD-Patienten beobachten lassen, ist die genetische Diagnose somit ein Prozess, der aus verschiedenen Schritten und mehreren Arten von Gentests besteht und den Fachleute als **Multistep-Prozess** definieren.

Da Deletionen und Duplikationen die häufigsten Mutationen im Dystrophin-Gen sind, beinhaltet das erste Stadium des Diagnoseablaufs insbesondere den Einsatz einer Methode, die in der Lage ist, diese Art von Mutation zu identifizieren: Diese wird als **MLPA** (multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation) bezeichnet, zeigt Deletionen und Duplikationen auf und wird am häufigsten eingesetzt (**Analyse der Ebene I**). Auch die CHG-Technik (Comparative Genomic Hybridization) identifiziert Deletionen und Duplikationen, auch präziser als die MLPA, ist jedoch kostspielig und wird normalerweise als zweite Wahl oder in besonderen Fällen eingesetzt.



Wenn keine Deletionen/Duplikationen identifiziert werden, jedoch ein starker klinischer Verdacht auf eine Dystrophinopathie bestehen bleibt, sollte untersucht werden, ob der Patient eine geringfügige Mutation aufweist. Diese Art der Mutation wird durch Sequenzierung aller Regionen des Gens, die für das Protein kodifizieren (Exons), heutzutage vorwiegend mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung (oder „**Next Generation Sequencing**“) durchgeführt (**Analyse der Ebene II**).

Bei einem kleinen Anteil der Patienten gelangt man durch MPLA und Sequenzierung möglicherweise nicht zu einer Diagnose. Wie bereits erwähnt, handelt es sich um einen äußerst geringfügigen Anteil an BMD-Patienten (weniger als 1 %) mit seltenen und atypischen Mutationen, deren Identifizierung noch komplexere Labortechniken erfordert (**Array-CGH** und/oder **RNA-Analyse: Analyse der Ebene III**).

Mittels dieses *Multistep*-Ansatzes können zirka 99 % der Mutationen im Dystrophin-Gen identifiziert werden.

Nachdem die für die BMD verantwortliche Mutation identifiziert wurde, ist es in einigen Fällen möglich, die Korrelation zwischen der Art der identifizierten Mutation und dem beim Patienten beobachteten Krankheitsbild zu bewerten: die sog. **Genotyp-Phänotyp-Korrelationen**.

Die Differenzen zwischen den Krankheitsbildern der DMD (schwerer) und der BMD (milder) erklären sich auf molekularer Ebene größtenteils dadurch, dass die Mutationen des Dystrophin-Gens bei DMD-Patienten die Dystrophin-Produktion im Muskel (Fehlen von Dystrophin) verhindern, während die bei BMD-Patienten festzustellenden Mutationen die Produktion eines im Allgemeinen kürzeren Proteins ermöglichen, das jedoch teilweise funktionsfähig ist (siehe Erklärungsbox in Kapitel 2).

Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist jedoch aufgrund der bekannten Ausnahmen von der „Frame“-Regel nicht immer durchführbar. In den Fällen, in denen die Korrelation möglich ist, ist sie vor allem im Hinblick auf die Prognose und die klinische Behandlung der Krankheit wichtig.

Eine weitere Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist mit der Position der Deletionen verbunden (häufiger). BMD-Patienten weisen nämlich einige Deletionen auf, die oft mit dem Auftreten einer **frühzeitigen Kardiomyopathie** assoziiert sind, und in diesem Fall ermöglicht die Identifizierung dieser Mutationen die frühzeitige Durchführung einer kardiologischen Prävention bei Kindern/Jugendlichen. Andere Mutationen sind mit einer äußerst leichten Krankheitsform verknüpft, und in seltenen Fällen auch mit der vollständigen Symptomlosigkeit und der Aufrechterhaltung der Gehfähigkeit während des gesamten Lebens.

Die Kenntnis der Krankheitsprognose ist, wenn möglich, natürlich für die Lebensplanung der Patienten relevant.



GENETISCHE BERATUNG BEI BMD

Die genetische Diagnose bei an BMD leidenden Kindern/Erwachsenen liefert detaillierte Informationen über die Krankheit verursachende Mutation.

Sind in einer Familie BMD-Fälle aufgetreten, kann mittels einer **genetischen Beratung und gezielter Gentests das Risiko, dass die Krankheit erneut auftritt, bewertet werden, evaluiert werden, ob andere Familienangehörige von BMD betroffen sind und ob es in der Familie Frauen gibt, die Konduktorinnen sind**. Nachdem die Mutation des Dystrophin-Gen, die für die BMD bei einem Kind/Erwachsenen verantwortlich ist, identifiziert wurde, wird eine genetische Untersuchung angeboten, die auf die Suche der spezifischen Mutation in erster Linie bei der Mutter des Patienten abzielt. Dieser Diagnoseablauf erfolgt in der Regel schnell, denn er konzentriert sich auf die Suche einer präzisen und bereits bekannten Mutation im Dystrophin-Gen. Die gleiche genetische Analyse kann auch auf andere weibliche Familienangehörige mütterlicherseits (Schwestern, Töchter, Tanten, Cousinen) ausgedehnt werden: Allen sollte ein Gentest angeboten werden, um festzustellen, ob es sich eventuell um Konduktorinnen handelt.

Ist die Mutation, die in der Familie für die Krankheit verantwortlich ist, dagegen nicht bekannt, und ist der BMD-Patient nicht mehr für die genetische Diagnose verfügbar, muss bei den gefährdeten Familienmitgliedern (Müttern, Schwestern) eine komplette Analyse des Dystrophin-Gen durchgeführt werden, um die Mutation zu identifizieren, wobei der bereits erläuterte Multistep-Prozess zu befolgen ist, somit ist zuerst eine MLPA, gefolgt von einer Sequenzierung durchzuführen. Im Allgemeinen wird diese Multistep-Diagnose den nächsten Blutsverwandten des Patienten angeboten (Mutter, Schwester), dann wird die Untersuchung ggf. auf alle weiblichen Personen im Stammbaum ausgedehnt, die Konduktorinnen sein könnten, wie auch die kürzlich veröffentlichten Richtlinien festlegen.

In Italien ist die genetische Studie zur Feststellung des Konduktorinnenstatus für alle gefährdeten volljährigen Personen weiblichen Geschlechts angemessen, egal, ob sie Anzeichen oder Symptome auch geringfügiger Art für die Krankheit aufweisen (wie beispielsweise einen hohen CK-Wert, der durch mindestens 3 unterschiedliche Messungen im Ruhezustand bestätigt wurde, oder Symptome wie Muskelschwäche und Ermüdung) oder ob sie völlig symptomlos sind und einen normalen CK-Wert aufweisen. Bei asymptomatischen minderjährigen Mädchen wird der Gentest nicht routinemäßig angeboten (internationale Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation WHO oder Richtlinien für Dystrophinopathien). Weisen die Mädchen dagegen Anzeichen oder Symptome für BMD (einschließlich einer Erhöhung des CK-Werts) auf, ist der Gentest angemessen. Zuvor hat stets eine genetische Beratung mit der Einholung der informierten Einwilligung beider Elternteile oder gleichgestellter Erziehungsberechtigten zu erfolgen.

Die Konduktorinnendiagnose bei gefährdeten Volljährigen sollte so früh wie möglich erfolgen, um eine rechtzeitige Prävention und Familienplanung vorzunehmen.

Vor sämtlichen Genanalysen zur Identifizierung eines Konduktorinnenstatus hat stets eine genetische Beratung zu erfolgen (**genetische Vortest-Beratung**).

BMD-Patienten

BMD-Patienten werden stets gesunde männliche Kinder (weil sie den männlichen Kindern das Y-Chromosom vererben) und stets weibliche Kinder, die Konduktorinnen sind (weil sie allen weiblichen Kindern ihr einziges X-Chromosom mit dem veränderten Dystrophin-Gen vererben) zeugen (siehe nachfolgende Beschreibung).

BMD-Konduktorin

Wird beim Gentest die Mutation bei einer gefährdeten weiblichen Person identifiziert, wird diese als **Konduktorin** bezeichnet. Konduktorinnen sind vorbehaltlich äußerst seltener Ausnahmen asymptomatisch. Bei jeder Schwangerschaft besteht jedoch eine 50%ige Gefahr, die Mutation aufs Kind zu übertragen: Männliche Kinder, denen die Mutation vererbt wird, sind von BMD betroffen, weibliche Kinder, denen die Mutation vererbt wird, sind asymptomatische Konduktorinnen.

Das Ergebnis des Gentests sollte im Verlauf einer „**genetischen Post-Test-Beratung**“ bekannt gegeben werden: Bei dieser Beratung werden die Ergebnisse und die Auswirkungen des Tests, die Wahrscheinlichkeit, die Mutation an die eigenen Kinder weiterzugeben und folglich Entscheidungen bezüglich der Familienplanung erörtert.

Äußerst selten können Konduktorinnen klinische Symptome vor allem zulasten des Muskel-Skelett-Apparats und des Herzens entwickeln, die im Allgemeinen leicht und nur in Ausnahmefällen schwer verlaufen. Da jedoch alle Konduktorinnen Gefahr laufen, eine Kardiopathie vor allem im fortgeschrittenen Alter zu entwickeln, ist die Konduktorinnendiagnose auch für die klinische Nachführung und die kardiologische Prävention wichtig.

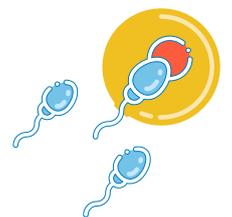
BMD-Nicht-Konduktorin

In zirka 30 % der Fälle wird die Krankheit bei BMD-Patienten durch eine „**De-novo**“-Mutation hervorgerufen, d. h. eine Mutation, die nicht von einer Mutter, die Konduktorin ist, vererbt wurde, sondern in der Eizelle in den frühesten Phasen der Embryonenentwicklung des BMD-Patienten aufgetreten ist. In diesem Fall liegt die Mutation nur beim BMD-Patienten vor. Jedoch schließt eine De-novo-Mutation, die somit auf konstitutioneller Ebene nicht in der Mutter des Patienten vorliegt, nicht aus, dass die Krankheit aufgrund eines „**Keimzellenmosaiks**“, also mehrerer veränderter Eizellen in den mütterlichen Eistöcken, erneut auftritt. Obgleich die genaue Häufigkeit dieser Möglichkeit nicht bekannt ist, wird auf Grundlage der wenigen veröffentlichten Studien geschätzt, dass sie 7 % beträgt.

Die Richtlinien empfehlen somit die Durchführung einer Pränataldiagnose „bei allen Müttern von BMD-Patienten“, auch wenn sich nach dem Gentest herausstellt, dass sie keine Konduktorinnen sind, um festzustellen, ob möglicherweise ein Keimzellenmosaik vorliegt.

Wenn der Gentest bei einer gefährdeten weiblichen Person, die nicht Mutter eines BMD-Patienten ist, negativ verläuft, ist eine Pränataldiagnose nicht angemessen, denn das Risiko, dass sich BMD wiederholt, entspricht dem der allgemeinen Bevölkerung.

REPRODUKTIONSENTSCHEIDUNGEN, PRÄNATALDIAGNOSE, PRÄIMPLANTATIONS-DIAGNOSE



Wie bereits erwähnt, sollte die Konduktorinnendiagnose bei gefährdeten Volljährigen so frühzeitig wie möglich durchgeführt werden: Wenn nämlich vor der Planung einer Schwangerschaft bekannt ist, dass eine Frau Konduktorin ist, können die verfügbaren pränatalen Maßnahmen präzise und rechtzeitig durchgeführt werden, wodurch der Testerfolg erhöht wird, der mit einem nicht aufschiebbaren pränatalen Ablauf verbunden ist.

War es nicht möglich, den Genotyp der Frau vor der Schwangerschaft zu identifizieren, ermöglichen moderne Diagnosetechniken, insbesondere die Hochdurchsatz-Sequenzierung, die Identifizierung einer Konduktorin auch während der Schwangerschaft.

Nach der Feststellung einer Schwangerschaft kann mittels verschiedener pränataler Untersuchungen geprüft werden, ob der Embryo/Fötus von der genetischen Mutation betroffen ist.

Zu betonen ist, dass die DMD-/BMD-Molekulardiagnose im Einklang mit den nationalen und internationalen Richtlinien nur bei männlichen Föten durchgeführt wird (mit seltenen Ausnahmen psychisch-psychologischer Art): Der Grund dafür ist, dass weibliche Personen, wie bereits erwähnt, asymptomatisch sind und das äußerst seltene Auftreten von klinischen Anzeichen in keiner Weise voraussehbar und weder mit der Mutation an sich noch mit deren Übertragung verbunden ist.

Die möglichen pränatalen Diagnosetechniken variieren je nach Schwangerschaftswoche, Art der eingesetzten Technik und zur Verfügung stehenden Informationen.

Um zu erfahren, ob das ungeborene Kind die Krankheit verursachende Mutation geerbt hat, kann eine Konduktorin entweder pränatale Untersuchungen invasiver Art (die im Rahmen des nationalen Gesundheitsdienstes angeboten werden) oder nicht invasiver Art (die gegenwärtig in Italien nur privat oder in einigen Regionen wie der Toskana und der Emilia Romagna im Rahmen von laufenden Pilotprojekten verfügbar sind) wählen.

Invasive pränatale Diagnosetechniken

Invasive pränatale Diagnosetechniken umfassen die **Chorionzottenbiopsie**, die **Amniozentese** und die **Nabelschnurpunktion**.

Die **Chorionzottenbiopsie** ist eine invasive Technik, denn sie beinhaltet die Entnahme von Zellen der Zottenhaut, die den embryonalen Teil der Plazenta bilden. Diese Technik wird (gegenwärtig im Rahmen der vom nationalen Gesundheitsdienst angebotenen Diagnosen) für die Molekulardiagnose von Einzelgen-Defekten (und somit auch zur Diagnose von DMD/BMD) herangezogen, da es sich um eine Technik zur äußerst frühzeitigen Erkennung handelt, weil sie vorzugsweise zwischen der 10. und 12. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird und den Erwerb von relativ reichlichem biologischen Material ermöglicht. Die pränatale Diagnose durch Chorionzottenbiopsie liefert in 10 bis 15 Tagen einen Befund.

Alternativ kann eine **Amniozentese** durchgeführt werden, die im zweiten Schwangerschaftstrimenon – am besten zwischen der 15. und 17. Woche – möglich ist und die Entnahme von Fruchtwasser beinhaltet. In die-

sem Fall ist die Molekulardiagnose komplexer und erfordert mehr Zeit (auch 3 bis 4 Wochen). Die **Nabelschnurpunktion** ist schließlich die am spätesten durchgeführte invasive Pränataldiagnose und kann zwischen der 18. und 20. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Bei dieser Untersuchung wird Blut aus der Nabelschnur entnommen. Da diese Methode bei fortgeschrittener Schwangerschaft durchgeführt wird, steht eine Molekulardiagnose nicht rechtzeitig für einen etwaigen Schwangerschaftsabbruch zur Verfügung.

Mit all diesen Methoden kann die vom Fötus isolierte DNA untersucht werden, was eine genaue, mehr oder minder frühzeitige Diagnose der Krankheit mittels der Identifizierung der verursachenden Mutation ermöglicht. Wird mittels einer Pränataldiagnose eine Mutation des Dystrophin-Gens identifiziert, können die Eltern je nach den nach italienischem Recht vorgesehenen Fristen entscheiden, ob die Schwangerschaft weitergeführt oder unterbrochen werden soll. Aus diesem Grund hat unbedingt so schnell wie möglich eine genetische Beratung zu erfolgen, um eine frühzeitige Pränataldiagnose in Anspruch nehmen zu können (möglichst Chorionzottenbiopsie).



Nicht invasive pränatale Diagnosetechniken

Die beschriebenen Techniken sind invasiv und daher mit einem Fehlgeburtsrisiko (0,2 bis 2 %) verbunden. Aus diesen Gründen verbreiten sich in jüngsten Jahren nicht invasive pränatale Diagnosetechniken wie beispielsweise der „**nicht-invasive Pränataltest, NIPT**“, der gegenwärtig nicht im Rahmen des nationalen Gesundheitsdienstes, aber bereits von den Regionen Toskana und Emilia Romagna im Rahmen eines Pilotprojekts angeboten wird. Anders als bei der Chorionzottenbiopsie und der Amniozentese erfolgt dieser Test nicht invasiv, denn die DNA des Fötus wird über das Blut der Mutter untersucht. Es wurde nämlich nachgewiesen, dass freie DNA fötalen Ursprungs ab dem ersten Schwangerschaftstrimenon im Blut der Mutter enthalten ist, die einfach und nicht invasiv gewonnen und für den Nachweis einiger fötaler Erkrankungen verwendet werden kann.

Diese Untersuchung, die ab der 9. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden kann, ermöglicht die zuverlässige, genaue und nicht invasive Feststellung des **Geschlechts des ungeborenen Kinds** sowie die Durchführung eines Screenings bezüglich der häufigsten Erkrankungen, die mit Chromosomenanomalien verbunden sind (wie Down-Syndrom oder Trisomie 21). Die Diagnose der krankheitsverursachenden Mutation im Dystrophin-Gen ist gegenwärtig nicht mittels eines NIPT durchführbar und erfordert eine weitere technische Validierung, um im Diagnosebereich verwendet zu werden.

Dank der Feststellung des Geschlechts des ungeborenen Kinds mittels des NIPT besteht die Möglichkeit, nur bei Schwangerschaften mit männlichen Föten gezielte Untersuchungen mit invasiven Methoden (Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese) durchzuführen und diese bei Schwangerschaften mit weiblichen Föten zu vermeiden.

Genetische Präimplantationsdiagnose

Ein die Pränataldiagnosetechniken ergänzendes Verfahren, das erst seit Kurzem für Konduktorinnen einer genetischen Erkrankung im Rahmen des nationalen Gesundheitsdienstes verfügbar ist, ist die **genetische Präimplantationsdiagnose („Preimplantation Genetic Diagnosis“, PGD)**.

Bei der PGD handelt es sich um eine neue Methode, die Pränataldiagnosetechniken ergänzt und genetische Erkrankungen oder Chromosomenveränderungen bei in vitro von Eltern mit hohem Reproduktionsrisiko gezeugten Embryonen identifiziert.





GENETISCHE DIAGNOSE

Bei der PGD werden Techniken zur **medizinisch unterstützten Fortpflanzung (muF)** mit den innovativsten Forschungen im genetischen Bereich verknüpft.

Unter muF sind all jene Verfahren zu verstehen, die Behandlung von männlichen Gameten (Spermien), weiblichen Gameten (Eizellen) oder Embryonen im Rahmen eines Projekts zur Herbeiführung einer Schwangerschaft beinhalten.

Je nach Fall können bei der muF unterschiedliche Techniken in Anspruch genommen werden – von weniger invasiven der Ebene I bis zu komplexeren Verfahren der Ebene II und III.

Für eine Präimplantationsdiagnose bezüglich DMD/BMD sollten Techniken der Ebene II eingesetzt werden, d. h. FIVET (bei der die Befruchtung außerhalb des weiblichen Körpers stattfindet und die Embryonen in den Uterus transferiert werden) und ICSI (bei der das einzelne Spermium direkt in die Eizelle injiziert wird).

Paare, die Inanspruchnahme von Präimplantationsdiagnostiktechniken beantragen, entscheiden sich für eine muF, die Gewinnung der mit den väterlichen Spermien zu befruchtenden Eizellen ermöglicht. Nach der Befruchtung werden eine oder zwei Zellen (Blastomeren) aus den Embryonen in den ersten Entwicklungsstadien (3 Tage) entnommen. Die aus diesen Zellen extrahierte DNA wird spezifisch unter Berücksichtigung der Art der zu diagnostizierenden genetischen oder Chromosomenerkrankung analysiert. Nur die Embryonen, die nicht von einer genetischen Krankheit betroffen sind, werden in den Uterus transferiert.

So ermöglicht die PGD (die heute außer für DMD/BMD auch für anderer genetische Erkrankungen möglich und technisch durchführbar ist) die Vermeidung eines therapeutischen Schwangerschaftsabbruchs.

Für weitere Informationen über (öffentliche und private) Zentren, die muF durchführen, und die eingesetzten Techniken wird auf die Website des Istituto Superiore di Sanità (www.iss.it/rpma) verwiesen.

PRAKTISCHE ASPEKTE UND VERSCHREIBUNG DER GENTESTS IM RAHMEN DES NATIONALEN GESUNDHEITSDIENSTES

Laut der Ministerialverordnung DM Nr. 279/2001 und der nachfolgenden Verordnung des Ministerratspräsidenten DPCM vom 12. Januar 2017 (Amtsblatt Nr. 65 vom 18.03.2017) ist die **BMD eine seltene Krankheit**. Die Einstufung als seltene Krankheit beinhaltet eine Reihe von gesundheitlichen Förderungen, die für die Patienten und ihre Familie äußerst wichtig sind, sowohl in der Phase der Diagnosestellung als auch nach gestellter Diagnose. Dies ist auch im Hinblick auf die Chronizität der Krankheiten und die zahlreichen Gesundheitsmaßnahmen, die für die Behandlung, Betreuung und Versorgung von BMD-Patienten und ihren Familien relevant sind, von Bedeutung. Vor der Diagnose besteht bei allen Verschreibungen, die notwendig sind, um den Diagnoseverdacht zu bestätigen oder auszuschließen, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen und den Gentest durchzuführen, die Möglichkeit, den **Befreiungscode R99** zu verwenden [beantragte Leistung bei Verdacht auf Diagnose einer seltenen Krankheit (Art. 5 Abs. 2 DM Nr. 279 vom 18.05.2001)].

Der **Code R99** kann auch zur Kodierung der genetischen Untersuchungen bezüglich der Familienangehörigen des Patienten (mögliche Konduktorinnen) verwendet werden. Der Code R99 kann zudem ausschließlich vom Facharzt in der öffentlichen Rezeptliste vermerkt werden.

Nachdem die Diagnose gestellt wurde, muss ein BMD-Patient als **seltener Patient eingestuft** werden. Diesbezüglich muss der Patient das nationale Register für seltene Krankheiten aufrufen, sodass er seinen ORPHA-Code erhält, dank dessen er **kostenlos alle Gesundheitsleistungen** in Anspruch nehmen kann, die mit seiner Krankheit verbunden sind, sowie auch erleichterte Exzellenzleistungen im Rahmen der European Reference Networks (ERNs, <https://ern-euro-nmd.eu>). Aus diesem Grund muss der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose unbedingt in den regionalen Verzeichnissen eingetragen werden, deren Inhalt dann ins vom Istituto Superiore di Sanità (IIS) geführte nationale Verzeichnis überführt wird. In allen italienischen Regionen gibt es Zertifizierungsstellen und -ärzte. Die Patienten müssen ausdrücklich ihre Zertifizierung beim Arzt beantragen, um ihren Code und ihr spezifisches Zertifikat zu erhalten, das dann für jeden zukünftigen gesundheitlichen Bedarf vorgewiesen werden muss. Die ärztlichen Verschreibungen (auf Rezepten des nationalen Gesundheitsdienstes) für die Inanspruchnahme einer genetischen Beratung können durch den Hausarzt oder einen Facharzt (z. B. Neurologe oder Kinderarzt) erfolgen, während die Anträge (ebenfalls auf Rezepten des nationalen Gesundheitsdienstes) für einen Gentest nur bei einem Facharzt (egal welcher Fachrichtung) gestellt werden können.

In der Verschreibung muss der Befreiungscode angegeben werden, um die Leistungen unentgeltlich in Anspruch nehmen zu können. Der Befreiungscode kann auch für den Konduktorinentest oder etwaige Pränataldiagnosen herangezogen werden, die somit kostenlos erfolgen.

Psychologische Aspekte bei der genetischen und familiären Beratung

Psychologische Aspekte bei der genetischen Beratung

Wenn die Mutter Konduktorin der Krankheit ist und das Paar eine weitere Schwangerschaft plant, könnte die Möglichkeit, Gespräche zu führen und Erlebnisse auszutauschen in dieser Phase äußerst hilfreich sein. Die präkonzeptionelle Beratung ist ein Mittel, das Paar in Anspruch nehmen kann, um mit der Unterstützung eines Psychologen diesen wichtigen Schritt optimal zu meistern.

Psychologische Unterstützung während der genetischen Beratung

Die Zeit während der genetischen Untersuchungen ist eine Wartezeit, in der sich die Hoffnung auf gute Nachrichten mit der Befürchtung, Konduktorin zu sein, abwechseln. Die vom Diagnoseablauf betroffene Person manifestiert häufig emotionale Reaktionen, die im Vergleich zu ihrem normalen Verhalten ungewöhnlich sind, wodurch Ängste entstehen und die Wartezeit nicht angemessen gemeistert werden kann. Zur Bewältigung des Gefühlszustands kann es wichtig und äußerst hilfreich sein, die Unterstützung eines Psychologen in Anspruch zu nehmen, dem gegenüber Bedenken und Erlebnisse geäußert werden können, um Strategien zum Management der Wartezeit sowie zur Anerkennung der Bedeutung und des Werts der Gefühle zu entwickeln.



Die wichtigsten Gefühle von Konduktorinnen und die psychologische Unterstützung

Wenn eine Mutter erfährt, dass sie Konduktorin der Krankheit ist, kann sie sich orientierungslos, schuldig, machtlos, wütend und entmutigt fühlen. Zusammen mit dem Partner muss sie die Enttäuschung hinsichtlich ihrer Familienplanung bewältigen.

Wie die Situation am besten zu meistern ist, ist schwierig zu sagen. Sicherlich ist es wichtig, den psychologischen Manifestationen, die das persönliche und familiäre Gleichgewicht durcheinanderbringen können, den richtigen Wert beizumessen:

Angst, Schlaflosigkeit, Herzrasen, exzessive Sorgen um die Zukunft des eigenen Kinds und die eigene Gesundheit

Stimmungsveränderungen: Unfähigkeit, die Situation zu bewältigen, Gefühl der Ungerechtigkeit und Machtlosigkeit bezüglich dessen, was passiert ist, Schuldgefühle

Konzentrationschwierigkeiten, wiederkehrende Gedanken, Reizbarkeit, Rückzug

In dieser heiklen Phase ist die Inanspruchnahme einer psychologischen Unterstützung empfehlenswert, um die etwaige Einleitung einer Einzel-, Paar- oder Familientherapie zu erwägen, die Verarbeitung der Erlebnisse und die Identifizierung der notwendigen Ressourcen zur Bewältigung der durch die Diagnose und die daraus folgende familiäre Neuorganisation hervorgerufenen Belastung ermöglicht.

4



NEUROMUSKULÄRE BEHANDLUNG

NEUROMUSKULÄRE BEHANDLUNG

Hauptaufgabe der neuromuskulären Behandlung eines BMD-Patienten ist die Aufrechterhaltung der Kraft und motorischen Funktionen.

WELCHE BEURTEILUNGEN DURCHFÜHREN SIND, UND WARUM

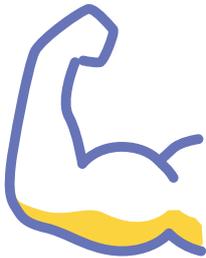
Ein BMD-Patient muss regelmäßig klinische Kontrollen bei einem Spezialisten durchführen lassen, der den Krankheitsverlauf kennt und über die notwendigen Kompetenzen verfügt, dessen Entwicklung zu verfolgen. Der Spezialist muss somit in der Lage sein, Präventionstherapien und frühzeitige Maßnahmen hinsichtlich der mit dieser Krankheit verknüpften Komplikationen durchzuführen.

Die klinischen Zeichen und Symptome der BMD sind äußerst variabel, wie das Alter des Auftretens und die Entwicklung. Daher können die klinischen Kontrollen auf der Grundlage des Patientenalters und der klinischen Manifestationen auch zu unterschiedlichen Zeiten durchgeführt werden. Im Anfangsstadium der Krankheit, also im ersten und zweiten Jahrzehnt, weisen die Patienten häufig eine isolierte Erhöhung des CK-Werts oder eine Intoleranz bei Belastung auf (Auftreten von Schmerzen während körperlicher Aktivität). In dieser Phase werden jährliche klinische Kontrollen zur motorischen Evaluierung empfohlen. Sofern die ersten Zeichen einer Muskelschwäche oder anfängliche Gelenksretraktionen auftreten (typisch ist die Tendenz, wegen einer anfänglichen Spannung der Achillessehne auf den Fußspitzen zu laufen), müssen die Kontrollen unbedingt halbjährlich durchgeführt werden.



Die durchzuführenden klinischen Tests müssen auf die Bewertung von Folgendem abzielen:

Muskelkraft: Diese kann sowohl von Hand (mithilfe der herkömmlichen MRC-Skala für Muskelkraft, die auf der Ausführung von Bewegungen durch den Patienten gegen den vom Therapeuten ausgeübten Widerstand basiert) als auch mittels Geräten (fixen oder mobilen Kraftmessern) gemessen werden, die Kraft unterschiedlicher Muskelgruppen präziser und in quantitativer Hinsicht messen. Auf der Grundlage der festgestellten Muskelschwäche und der Schnelligkeit des Fortschritts wird das Rehabilitationsprojekt angesetzt, das auf die aktive Mobilisierung, die unterstützte aktive Mobilisierung oder die passive Mobilisierung verschiedener Muskelgruppen abzielt.



Gelenkbewegungen: Bei der Bewertung eines BMD-Patienten muss das Auftreten oder Fortschreiten von Gelenksteifigkeit oder Muskelsehnenretraktionen unbedingt überwacht werden. Wird eine Retraktion oder eine Gelenksteifigkeit festgestellt, müssen Rehabilitationsmaßnahmen wie Stretching-Übungen durchgeführt oder Orthesen zur Positionierung eingesetzt werden, um die Verformung der Gliedmaßen zu vermeiden.



Geschwindigkeit der motorischen Funktionen: Äußerst nützlich ist die Verwendung von Zeittests (Zeit, um vom Boden aufzustehen, eine Strecke zurückzulegen, mehrere Stufen hinauf- oder hinunterzusteigen). Dies liefert wichtige Informationen über den Verlauf der Krankheit beim Patienten und darüber, wie er auf die Behandlungen reagiert.



Bewertungsskalen der motorischen Funktion: Anhand der Bewertungsskalen der motorischen Funktion können einzelnen Fähigkeiten des Patienten Punkte zugeordnet werden (z. B. springen, auf einem Bein stehen, vom Boden aufstehen usw.), die den Einsatz unterschiedlicher Muskeln erfordern (anders als bei der Bewertung der Muskelkraft mit der MRC-Skala oder dem Kraftmesser, bei der nur jeweils ein einzelner Muskel bewertet wird). Es gibt mehrere klinische Skalen, und einige davon werden auf internationaler Ebene genutzt und validiert. Diese sind einfach anzuwenden, aber der Bewerter muss unbedingt hinsichtlich der Anwendung geschult sein. Mithilfe dieser Skalen können die klinischen Veränderungen des Patienten dauerhaft überwacht werden, wodurch die Möglichkeit besteht, die Wirkung einer Rehabilitationsmaßnahme oder eines Arzneimittels oder einfacher den natürlichen Krankheitsverlauf zu verstehen.





Muskel-MRT: MRT ist ein radiologisches Verfahren, das ohne Röntgenstrahlen die Untersuchung des Gesundheitszustands des Muskel-Skelett-Apparats ermöglicht. Dank der neuen radiologischen Methoden können in einer einzigen Untersuchung sowohl qualitative als auch quantitative Elemente der gesamten Skelettmuskulatur gemessen werden. Diese Untersuchung kann ohne Betäubung auch bei Kindern ab 9 bis 10 Jahren durchgeführt werden. Ergänzt durch die klinische Bewertung liefert diese Untersuchung zahlreiche Informationen und gibt auch Aufschluss über geringfügige Veränderungen des Muskelgewebes.

Fragebogen zur Lebensqualität und der persönlichen Autonomie im Alltag: Anhand dieser Fragebogen kann festgestellt werden, welche Schwierigkeiten der Patient bei den Alltagsaktivitäten hat, und sie ermöglichen den Ärzten, die den Patienten betreuen, ihm Hilfsmittel zur Verbesserung seiner Selbstständigkeit bereitzustellen.

PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNGEN DES MUSKEL-SKELETT-APPARATS

Bei der BMD gibt es bis heute keine pharmakologischen Behandlungen, deren klinische Wirksamkeit erwiesen ist und die über kodifizierte Richtlinien verfügen.

Bei der DMD ist die therapeutische Wirkung von Glukokortikoiden oder „Steroiden“ (GC) anerkannt. Insbesondere ist erwiesen, dass die chronische GC-Gabe die Muskelkraft erhöht, den Verlust der Gehfähigkeit hinauszögert, das Skolioserisiko reduziert und die Atmungsfunktion aufrechterhält. GC verlangsamen die Muskeldegeneration durch eine entzündungshemmende Wirkung direkt auf den Muskel und mindern schädliche Ereignisse für den Muskel, die infolge des fehlenden Dystrophins und der Entzündung ausgelöst werden.

Bei der BMD wurden niemals kontrollierte klinische Studien zum Nachweis einer möglichen positiven Wirkung der GC durchgeführt, was auch auf die umfangreiche Variabilität der BMD auf klinischer Ebene (asymptomatische Patienten und Patienten mit schwerem Kraftdefizit) und biochemischer Ebene (unterschiedliche Mutationen mit unterschiedlichen Dystrophin-Werten im Muskel) zurückzuführen ist, aufgrund derer es nicht einfach ist, eine homogene Patientengruppe mit denselben Eigenschaften zu identifizieren.

Da die biologischen Mechanismen, die für die Muskeldegeneration bei BMD-Patienten verantwortlich sind, denen, die bei der DMD zu beobachten sind, gleichen, auch wenn sie weniger schwerwiegend sind, könnte man zurecht von der Annahme ausgehen, dass die GC auch bei der BMD eine schützende Rolle übernehmen könnten. Die wissenschaftliche Literatur enthält mehrere Hinweise auf BMD-Patienten, die mit GC behandelt wurden und von der Behandlung profitierten.

GC sind somit als Behandlungsmöglichkeit auch bei BMD unbedingt zu berücksichtigen, wobei darauf hinzuweisen ist, dass bei der Wahl der Behandlung das Alter, in dem die Symptome aufgetreten sind, und der klinische Verlauf in Betracht gezogen werden müssen und diese Behandlung auf Rat des behandelnden pädiatrischen Neurologen/Kinderneuropsychiaters nur bei den Patienten anzuwenden ist, die von einer fortschreitenden Muskelschwäche betroffen sind. Der Spezialist hat also diese Möglichkeit als „individuelle Behandlung“ zu berücksichtigen. Nachdem beschlossen wurde, die Behandlung mit GC einzuleiten, müssen die positiven Wirkungen und die möglichen Nebenwirkungen der Steroide dauerhaft aufmerksam überwacht werden.

Bei Patienten, bei denen BMD im Entwicklungsalter diagnostiziert wurde und die dauerhaft mit GC behandelt werden, muss die pubertäre Entwicklung unbedingt kontrolliert werden, um etwaigen Hormonmangel zu identifizieren und eine eventuelle Ersatzbehandlung durchzuführen.

Bei diesen Patienten lässt sich ein Zustand beobachten, der als Hypogonadismus bezeichnet



wird und die Reduzierung der Produktion von Hormonen beinhaltet, die nicht nur an der sexuellen Reife, sondern auch am Wachstum beteiligt sind. Zu beobachten ist somit außer den verschiedenen metabolischen Komplikationen auch ein verspätetes Wachstum. Die Einnahme von GC kann die Serumspiegel (im Blut) von Testosteron beeinflussen, diesen senken und somit sowohl zu einem verspäteten Wachstum als auch zur Schwächung der Knochen beitragen.

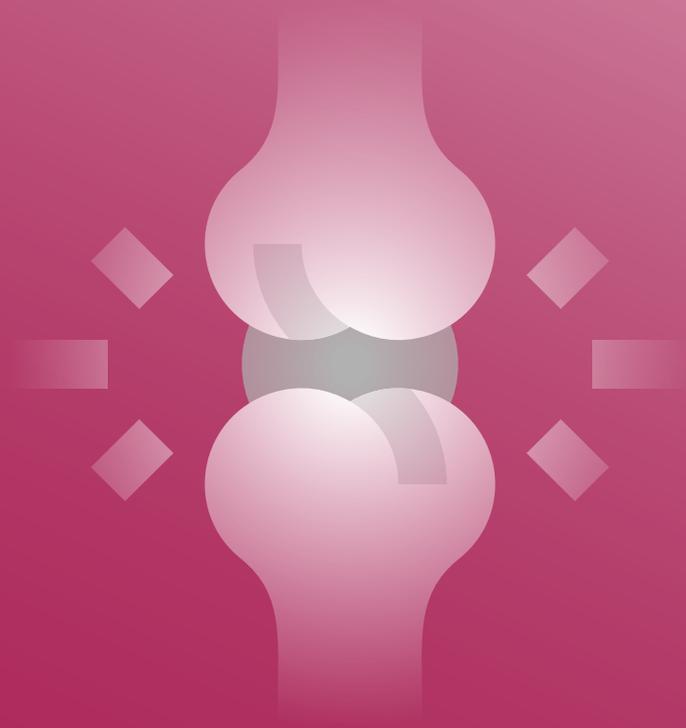
Die Behandlung mit Testosteron, das eins der bei Hypogonadismus fehlenden Hormone ist, kann zu erheblichen Vorteilen für den Muskel-Skelett-Apparat mit einer Erhöhung der Muskelmasse und -kraft und positiven Auswirkungen auf die Knochengesundheit führen. Dieses Hormon kann mittels Injektionen oder Pflastern verabreicht werden, und die Dosierung wird unter Berücksichtigung des Ausgangsserumspiegels des Patienten festgelegt.

Zu den verschiedenen, durch GC induzierten positiven und negativen Wirkungen gehört eine ernsthafte Komplikation, die mit dessen plötzlich unterbrochener Verabreichung verbunden ist: die Nebennierenkrise. In physiologischer Hinsicht ist Kortisol ein von der Nebenniere produziertes Hormon, das nützlich ist, um Stress zu bewältigen. Wenn es wie bei an Muskeldystrophie



leidenden Patienten, die dauerhaft mit GC behandelt werden, extern verabreicht wird, reduziert sich die interne Produktion. Bei plötzlicher Unterbrechung der GC-Verabreichung oder bei einem erhöhten Bedarf des Organismus (infolge beispielsweise eines Bruchs oder eines chirurgischen Eingriffs) kann es zu einer Nebennierenkrise kommen. Dabei handelt es sich um einen richtigen ärztlichen Notfall, der an Dehydrierung, Verwirrung, Kopfschmerzen, plötzlich sinkendem Blutdruck, Herzrasen, Schweißbildung und manchmal Erbrechen zu erkennen ist. In diesem Fall ist unverzüglich die Notaufnahme aufzusuchen.





KNOCHENGESUNDHEIT

5



Der Knochen hat die wichtige mechanische Aufgabe, die Körperhaltung und die Bewegung mittels der Einfügung der Sehnen und Muskeln auf dem Knochen zu unterstützen. Angesichts dieser Funktion muss sich die Knochenstruktur auf der Grundlage der individuellen Bedürfnisse verändern, um die unterschiedlichen Anforderungen im Alltag optimal zu erfüllen. Eine schlanke Person mit wenig Muskelmasse hat beispielsweise dünnere und im Allgemeinen weniger widerstandsfähige Knochen, während ein muskulöser Athlet in der Regel festere Knochen besitzt. Dieses biologische Verhalten der Knochen wird in erster Linie durch die vererbten Gene, aber auch durch die Ernährung und die körperliche Aktivität des Körpers geregelt. Der Knochen ist während der gesamten Lebensdauer, also von der Geburt bis zum Tod, in der Lage, seine Größe und seine Struktur einschließlich seiner Zusammensetzung durch die Produktion von Substanzen, die von entfernten Organen (endokrine Hormone) oder vom Knochen selbst (Zytokine) freigesetzt und auf der Grundlage der Bedürfnisse, die der Knochen zu erfüllen hat, produziert werden, zu verändern.

Die Muskelaktivität ist einer der wichtigsten Faktoren, die diesen „Knochenstoffwechsel“ regeln, wirkt bereits in den Anfangsphasen des Skelettwachstums und ermöglicht dem Knochen, sich mit zunehmendem Wachstum fortschreitend zu stärken, bis ein „Maximalwert der Knochenmasse“ erreicht wird, der den Knochenbestand darstellt, der eine Person ihr ganzes Leben hindurch begleitet und der im Alter unvermeidlich abgebaut wird. Ein hoher Maximalwert der Knochenmasse bedeutet, im fortschreitenden Alter beim Abbau mehr Knochenreserve zu haben.

Muskelerkrankungen wirken sich stets negativ auf die Knochengesundheit aus, und diejenigen, die – wie BMD – bereits vor der Pubertät auftreten, erschweren das Erreichen eines guten Maximalwerts der Knochenmasse und behindern die Aufrechterhaltung einer guten Knochengesundheit. Bei BMD-Patienten können Knochen als im Wesentlichen fragiler als bei gesunden Altersgenossen sein und auch bei leichten Traumata brechen.

Bei Patienten, die mit Glukokortikoiden (GC) behandelt werden, ist zu beachten, dass diese Arzneimittel die Brüchigkeit des Knochens durch eine Reduzierung des Mineralgehalts fördern. All das führt zu einer frühzeitigen Knochenschwäche im Vergleich zu Personen gleichen Alters mit einem erhöhten Risiko von Knochenbrüchen bei minimalen Traumata, insbesondere auf Ebene der Wirbel und langen Knochen wie Oberschenkel- und Schienbeinknochen. Eine Fraktur ist ein äußerst negatives Ereignis in der Krankengeschichte der Erkrankung,

denn sie kann zu einer weiteren Einschränkung der Gehfähigkeit und bei der Erledigung von Alltagsaktivitäten führen.

Zur Erhaltung der Knochengesundheit ist die wichtigste Empfehlung, sich zu bewegen, natürlich im Rahmen der Möglichkeiten des Patienten, und zwar im Freien. Körperliche Aktivität und gezielte Physiotherapie ermöglichen der Muskulatur, sich zu bewegen und dem Knochen, stimuliert zu werden. Aktivitäten im Freien sind nützlich für eine gute Vitamin-D-Produktion durch die Haut. Wichtig ist darüber hinaus eine gesunde und ausgewogene Ernährung mit der richtigen Vitamin- und Calcium-Zufuhr. Ein etwaiger Mangel dieser Stoffe kann durch Zugaben (von Calcium und Vitamin D) in Form von Flakons oder Tabletten ergänzt werden, die nach ärztlicher Verschreibung und bei dauerhafter GC-Behandlung stets einzunehmen sind.

Zur besseren Ermittlung des Mangels dieser Stoffe sollte einmal pro Jahr eine Blutuntersuchung zur Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin-D [25(OH)D] (Metabolit zur Bewertung des Vitamin-D-Gehalts im Blut und somit eines etwaigen Vitaminmangels) durchgeführt werden und die Zugabe von Calcium anhand von Fragebogen ermittelt werden, die im Internet oder per App verfügbar sind und die genaue Berechnung der täglich eingenommenen Menge im Vergleich zur empfohlenen Menge auf Basis des Alters des Patienten in wenigen Minuten ermöglichen (<https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium-calculator>).

Schließlich müssen BMD-Patienten regelmäßig einer spezifischen Untersuchung zur Messung der Knochendichte (DXA-Osteodensitometrie) unterzogen werden. Diese Methode ermöglicht die Messung der Mineralmasse und der Knochendichte anhand der Durchleuchtung der Wirbelsäule im Abschnitt der Lendenwirbel und des ganzen Körpers und ist mindestens alle 24 Monate durchzuführen.

Bei dieser Technik werden Röntgenstrahlen genutzt, aber die Dosierung ist viel niedriger als beim herkömmlichen Röntgen. Bei anhaltenden Rückenschmerzen könnte es in jedem Fall nützlich sein, den Patienten einer Röntgenuntersuchung in seitlicher Projektion zu unterziehen, um die Wirbelsäule zu bewerten und festzustellen, ob Abnutzungen (Frakturen) in der Struktur der Wirbel vorliegen.

Die Überwachung der Knochendichte und -struktur bei durch Frakturen gefährdeten Patienten ist hilfreich, um das Auftreten neuer Frakturen zu vermeiden und ggf. eine Behandlung mit spezifischen Medikamenten zur Förderung der Knochengesundheit wie Bisphosphonaten einzuleiten, die Widerstandsfähigkeit des Knochens durch ihre Wirkung zur Hemmung der Knochenreabsorption erhöhen, die infolge eines Mangels an Muskelaktivität und der dauerhaften Cortisongabe exzessiv sein kann.

ORTHOPÄDISCHE BEHANDLUNG

Bei BMD-Patienten ist es der Hauptzweck der orthopädischen Behandlung, die Gehfähigkeit unter Kontrolle zu halten und so weit wie möglich zu verlängern, und in der fortgeschrittenen Phase, die Körperhaltung auf dem Rollstuhl zu optimieren.



In der Gehfähigkeitsphase sollte der Patient möglichst eine gute allgemeine Gelenkfunktion und ein symmetrisches Aufsetzen der Füße aufrechterhalten, sodass Kontraktionen/Retraktionen vermieden werden. Diese führen auf lange Sicht zu Gelenkverformungen, die mit Physiotherapie kaum mehr behoben werden können. Diesbezüglich wird in dieser Phase die Verwendung von nächtlichen Bein-Fuß-Orthesen empfohlen, vor allem wenn die Bewegungsfähigkeit des Sprunggelenks abnimmt. Diese Orthesen stabilisieren den Fuß in einer neutralen Stellung und werden gemäß den Bedürfnissen der betroffenen Personen maßgefertigt. Sie sollten nachts angelegt werden, sodass sie besser toleriert werden und sie ihre Funktion zur Prävention von Gelenkverformungen mittels dauerhaften Streckens der durch Retraktionen gefährdeten Gelenk- und Muskelstrukturen ausüben können.



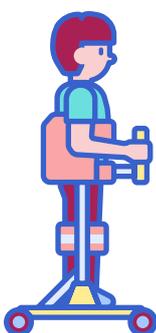


KNOCHENGESUNDHEIT

Um den Verlust der Gehfähigkeit hinauszuzögern, können darüber hinaus Bein-Knöchel-Fuß-Orthesen eingesetzt werden: Diese werden beim Gehen zur Unterstützung genutzt und ermöglichen dem Patienten, eine aufrechte Körperhaltung beizubehalten und den Einsatz eines Rollstuhls hinauszuzögern.

In dieser Phase könnten als „funktional“ bezeichnete chirurgische Eingriffe nützlich sein. Es handelt sich um kleine Operationen, bei denen eine verkürzte Sehne (normalerweise eine zurückgezogene Achillessehne, die für einen Spitzfuß verantwortlich ist, bei dem die Ferse beim Gehen nicht auf den Boden aufgesetzt werden kann). Seltener und in besonderen Fällen können auch andere verkürzte Sehnen wie die an der Oberschenkelrückseite (Kniebeuger) oder seitliche Oberschenkelsehnen (mit entsprechender forcierte Abduktion der Hüfte) verlängert werden, oder es besteht die Möglichkeit, eine Sehne auf eine andere Gelenksoberfläche zu verlagern, damit sie die Funktion einer ausgefallenen Sehne übernimmt (Transposition der Tibialis-posterior-Sehne). Diese Maßnahmen werden individuell in Betracht gezogen, wobei die Möglichkeit eines Gelingens und die Garantie einer funktionalen Wiederherstellung sorgfältig bewertet werden.

In der Phase nach dem Verlust der Gehfähigkeit muss sich der Patient auf die Nutzung eines Rollstuhls einstellen, dessen technische Eigenschaften so beschaffen sein müssen, dass eine Verschlechterung der Körperhaltung vermieden wird und die maximale Fähigkeit zur Interaktion mit der Umwelt durch den Patienten so gut und so lange wie möglich aufrechterhalten wird. Wichtig ist die fachkundige Bewertung etwaiger Stützsysteme und Kissen, die den Patienten stützen und verhindern, dass er unphysiologische Positionen einnimmt, und die korrekte Entlastung etwaiger Regionen, die einem erhöhten Druck auf der



Auflageoberfläche ausgesetzt sind, fördern, sowie die korrekte Ausrichtung der Arm- und Fußstützen in Bezug auf Höhe und Länge. In dieser Phase können statische Orthesen auch tagsüber eingesetzt werden, sofern sie vom Patienten gut toleriert werden, und zwar sowohl an den unteren Gliedmaßen, um Veränderungen der Fußstruktur zu vermeiden, als auch an den oberen Gliedmaßen, um eine gute Greiffähigkeit zu erhalten und dem Patienten die Interaktion mit der Umgebung zu ermöglichen. Hilfreich ist die Verwendung von Stabilisierungsplatten: Diese Hilfsmittel ermöglichen die sichere Beibehaltung einer aufrechten Position und können auch zu Hause genutzt werden.



Wichtig in dieser Phase ist die Verwendung von Transferplatten und Rutschbrettern, um den Transfer aus dem Rollstuhl auf die verschiedenen Auflageflächen zu Hause zu ermöglichen.

Der Erhaltung der Gehfähigkeit und einer korrekten Körperhaltung ist grundlegend, um eine ernsthafte Komplikation abzuwenden: die Skoliose.

Bei der Skoliose handelt es sich um eine Deformation der Wirbelsäule (die sich tendenziell seitlich krümmt), die bei diesen Patienten aufgrund der Schwäche der Muskeln auftritt, die den Rücken gerade und aufrecht halten. Auf lange Sicht und mit der Verschlimmerung der Wirbelsäulendeformation kann Skoliose auch zu Atemkomplikationen führen.

Der Zustand der Wirbelsäule muss unbedingt präventiv durch Röntgenaufnahmen im Stehen einmal pro Jahr bei Verkrümmungen $< 20^\circ$ und mindestens alle sechs Monate bei Verkrümmungen $> 20^\circ$ überwacht werden (die Verkrümmung wird mittels einer Röntgenaufnahme mit a.p.-Projektion der Wirbelsäule durch einen Facharzt gemessen).

Beim derzeitigen Stand der Forschung ist die Nutzung eines Korsetts, um die korrekte Ausrichtung der Wirbelsäule zu fördern, in den ersten Phasen im Allgemeinen nicht empfehlenswert. In einigen Fällen kann nach einer sorgfältigen Bewertung der Flexibilität der Skoliose durch einen Facharzt ein Korsett verwendet werden,

um eine Verschlimmerung der Krümmung zu vermeiden. Wenn der Patient auf den Rollstuhl angewiesen ist, kann die Verwendung eines maßgefertigten Haltesystems hilfreich sein, um eine korrekte und symmetrische Auflage in sitzender Stellung zu garantieren.

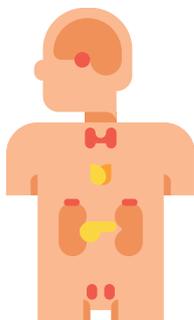
Bei schwerer Skoliose ist ein chirurgischer Eingriff empfehlenswert. Dabei wird die Wirbelsäule mithilfe von Schienen und Schrauben ausgerichtet, um eine Verschlimmerung der Verkrümmung zu vermeiden.



Bei Frakturen der langen Knochen, die bei BMD-Patienten häufig sind, basiert der orthopädische Eingriff auf den Bedürfnissen und Möglichkeiten des Patienten. Bei Oberschenkel- oder Beinfrakturen werden beispielsweise interne Fixatoren bevorzugt, wenn der Patient gefähig ist, um eine schnelle Rehabilitation zu ermöglichen. Bei nicht gefähigen Patienten wird dagegen die Immobilisierung mit Gips oder Schienen bevorzugt, um die Heilung des Knochens bei Patienten, die in jedem Fall die betroffene Gliedmaße später nicht belasten können, zu erleichtern.

Bei der Behandlung von einer Fraktur betroffenen BMD-Patienten sind in jedem Fall die Familienangehörigen einzubeziehen und dessen individuellen Bedürfnisse zu berücksichtigen.

Eine schwere Komplikation bei einer Fraktur ist die **Fettembolie**. Dabei gelangt Fettgewebe von der Frakturstelle in die Blutbahn und kann sich in der Lunge festsetzen und so zu Lungenversagen führen. **Dabei handelt es sich um einen medizinischen Notfall. Aus diesem Grund sollte ein BDM-Patient, der gestürzt ist und/oder sich eine Fraktur zugezogen hat, immer in die Notaufnahme gebracht werden, damit sein Zustand angemessen behandelt und diese Komplikation vermieden wird.**



ENDOKRINOLOGISCHE BEHANDLUNG

Bei Patienten, bei denen BMD im Entwicklungsalter diagnostiziert wurde, müssen die Wachstumsparameter (Größe und Gewicht) und die pubertäre Entwicklung unbedingt kontrolliert werden, um einen etwaigen Hormonmangel zu identifizieren und eine eventuelle Substitution durchzuführen.

Stoffwechselveränderungen können auch auf eine Fehlernährung zurückzuführen sein, vor allem in der fortgeschrittenen Phase, wenn die Atemkomplikationen eine erhöhte Kalorienzufuhr erfordern. Häufig sind ferner Diabetes-Prädisposition und Fettleibigkeit sowohl aufgrund des Bewegungsmangels als auch aufgrund des etwaigen Verlusts der Gehfähigkeit und der daraus resultierenden Rollstuhlnutzung. Fettleibigkeit muss mittels einer ausgewogenen Ernährung unter Berücksichtigung der Restfähigkeit der körperlichen Aktivität bekämpft werden, wobei die Kalorienzufuhr bei Zunahme des Körpergewichts und Verlust der Gehfähigkeit zu reduzieren ist bei gleichzeitiger korrekter Zugabe von Mikronährstoffen, insbesondere von Calcium und Vitamin D.

6



UMGANG MIT DER NEUROMOTORISCHEN REHABILITATION



UMGANG MIT DER NEUROMOTORISCHEN REHABILITATION

Die Optimierung der multidisziplinären klinischen Behandlung unter Einbeziehung der Muskeln, der Herz- und Atemfunktion, der Ernährung und des Gastrointestinaltrakts, der Physiotherapie und der psychologischen Unterstützung führte in den letzten 30 Jahren zu einer Verlängerung der Lebenserwartung sowohl bei DMD- als auch bei BMD-Patienten, zu einer besseren Herz- und Atemfunktion sowie zur Reduzierung der stationären Aufnahmen und daher zu einer bedeutenden Verbesserung der Lebensqualität.

Für eine wirksame neuromotorische Rehabilitation benötigen BMD-Patienten ein multidisziplinäres Team, das sie auf der Grundlage des klinischen Zustands von Muskeln und Herz zu „befähigenden“ Rehabilitationsmaßnahmen und zur Ausübung einer angemessenen körperlichen Aktivität leitet. Das Team muss aus einem pädiatrischen Neurologen/Kinderneuropsychiater, einem Kardiologen, einem Pneumologen, einem Physiatern, einem Physiotherapeuten und einem auf Hilfsmittel spezialisierten Therapeuten, einem Beschäftigungstherapeuten, einem Logopäden und einem Orthopäden bestehen. Diese Berufsbilder greifen auf der Grundlage der klinischen Erscheinungsform der Erkrankung ein.



BEURTEILUNGSFRISTEN UND ZIELE

Die multidisziplinäre Beurteilung hat alle 10 bis 12 Monate zu erfolgen, wenn der Patient die Gehfähigkeit verloren hat oder an einer Kardiomyopathie leidet, häufiger.

Die Rehabilitation bei BMD hat folgende Ziele:

Aufrechterhaltung der Selbstständigkeit

Hinauszögern einer Verschlechterung der Symptome

Vermeidung von Komplikationen

Die Rehabilitation kann daher wie folgt gestaltet sein:

präventiv

heilend

ausgleichend

MASSNAHMEN

Körperliches Training

Training ist eine geplante und strukturierte körperliche Aktivität, die regelmäßig praktiziert wird, um die körperliche Fitness zu verbessern oder aufrechtzuerhalten. Training wirkt sich erwiesenermaßen positiv auf die Muskeln aus und erhöht deren Kraft und Ausdauer. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass sich nicht kontrolliertes Training nachteilig auf dystrophische Muskeln auswirken kann.

Erwiesen ist dagegen, dass aerobes Muskeltraining mittlerer Intensität das körperliche Wohlbefinden von BMD-Patienten und die Muskelkraft in spezifischen Regionen verbessert, ohne zu Muskelschäden (keine Veränderungen des CK-Werts oder der Muskelmorphologie bei der Biopsie) und/oder Herzschäden zu führen, und dass dauerhafte Vorteile erzielt werden, die sich zu einer allgemeinen Verbesserung der Gesundheit und des körperlichen und geistigen Wohlbefindens gesellen.

UMGANG MIT DER NEUROMOTORISCHEN REHABILITATION

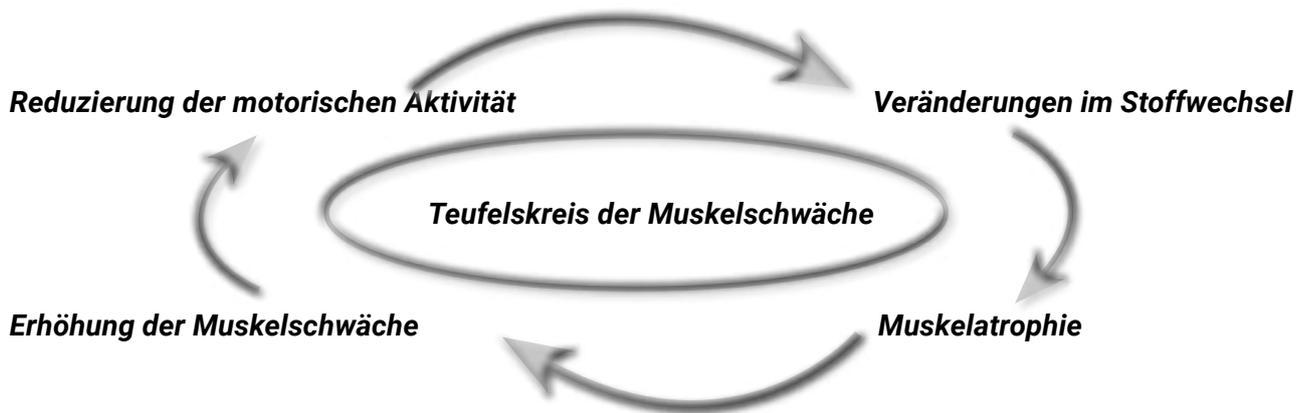


ABB. 2: VERÄNDERUNGEN DES SKELETTMUSKELS DURCH „NICHTVERWENDUNG“.

Eine durch Nichtverwendung (kein Training) hervorgerufene Atrophie, die mit der fehlenden mechanischen Muskelbelastung verbunden ist, führt bekanntermaßen zur Reduzierung der Muskelmasse und folglich der Zahl der Muskelfasern.

Bei der BMD (wie bei anderen Muskeldystrophien) kann die Muskelschwäche zu einem sitzenden Lebensstil führen. Der sitzende Lebensstil führt zur Reduzierung der Muskelmasse und zu Veränderungen des Stoffwechsels sowie zu einer Erhöhung des Körpergewichts mit einer weiteren Reduzierung der motorischen Aktivität und der Kraft, die der Muskel erzeugen kann, wodurch sich die Muskelschwäche noch mehr verschlimmert.

Zusammengefasst:

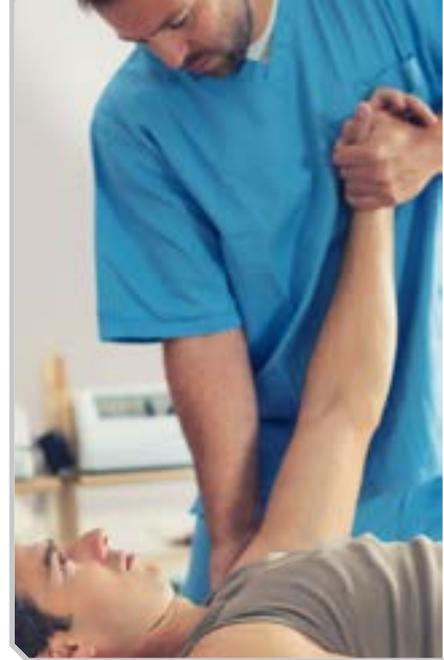
- Die durch Training erzielten Vorteile sind individuell und mit zwei Faktoren verbunden: Art des Trainings (Intensität, Dauer und Häufigkeit) und klinischem Zustand des Patienten.
- Aerobes Training wird gut toleriert, ist sicher, verbessert das Wohlbefinden des Patienten und dessen Ausdauer. Seine Wirkung ist dauerhaft. Empfohlene aerobe Aktivitäten sind Schwimmen und im Allgemeinen Bewegung im Wasser.
- Training mithilfe von Roboter- und exoskeletalen Vorrichtungen (mobilen externen Strukturen) kann bei in motorischer Hinsicht in hohem Maß beeinträchtigten Patienten hilfreich sein.
- Alle Aktivitäten müssen von einem auf neuromuskuläre Erkrankungen spezialisierten Physiotherapeuten überwacht werden.



Mobilisation und Stretching

Die Aufrechterhaltung einer guten Gelenkbeweglichkeit und der Symmetrie auf Ebene verschiedener Gelenke trägt dazu bei, eine gute Funktionalität zu bewahren und die Entwicklung von Retraktionen zu vermeiden. Zur Vermeidung von Muskel-Sehnen-Retraktionen ist Folgendes unerlässlich:

- tägliches Muskelstretching auch in Eigenregie nach vorheriger Unterweisung durch einen spezialisierten Physiotherapeuten;
- Nutzung von Orthesen, Schienen und sonstigen Hilfsmitteln (insbesondere für nicht gehfähige Patienten): beispielsweise Bein-Fuß-Schienen für das nächtliche Strecken des Sprunggelenks; manuelle und motorisierte Stabilisierungsvorrichtungen (um eine aufrechte Körperhaltung zu garantieren, wenn die Retraktionen nicht so schwerwiegend sind, dass sie die Toleranz der Haltung beeinträchtigen).



Prävention von Stürzen/Frakturen

Die Minimierung des Sturzrisikos sowohl im häuslichen als auch im beruflichen Bereich ist sowohl bei noch gehfähigen als auch bei nicht mehr gehfähigen Patienten fundamental. **Daher wird Folgendes empfohlen:**

- ➔ Im häuslichen Bereich: Teppiche, Leitungen, Kabel und Höhenunterschiede entfernen/beseitigen;
- ➔ die Rutschigkeit der Laufflächen bewerten;
- ➔ rutschfeste Matten in der Dusche und in der Badewanne platzieren;
- ➔ Handgriffe anbringen;
- ➔ an Treppen und Stufen Handläufe anbringen.

Bei Patienten im Rollstuhl ist unbedingt Folgendes zu beachten:

- ➔ Den Patienten und die Familienangehörigen in der sicheren Nutzung des Rollstuhls unterweisen.
- ➔ Das Bewusstsein in Bezug auf das Risiko, sowohl im häuslichen Bereich als auch draußen aus dem Rollstuhl zu fallen, schärfen.
- ➔ Die Familienangehörigen darin unterweisen, wie die Position zu verändern ist und Hebevorrichtungen sowie Transferbretter genutzt werden.

Rollstühle und sonstige Hilfsmittel

Empfehlenswert ist es, die verschiedenen Hilfsmittel, die Sicherheit bei der Fortbewegung (Hebeeinrichtung), die Selbstständigkeit (z. B. Handgriffe im Bad, WC-Sitz für gehfähige Patienten, E-Rollstuhl für Patienten mit Muskelschwäche) und die Teilnahme an belohnenden Aktivitäten (manueller oder E-Rollstuhl oder elektrische Scooter-Rollstühle) garantieren, frühzeitig zu berücksichtigen.

Nützlich ist die Anpassung von Bett und Matratze, vor allem bei Personen, die unter einer motorischen Beeinträchtigung leiden, um Verletzungen durch Druck zu vermeiden und den selbstständigen Positionswechsel in der Nacht zu erleichtern (elektronisches Bett).

Empfehlenswert ist die Nutzung von manuellen und elektrischen Stabilisierungsvorrichtungen, die Aufrechterhaltung der geraden Körperhaltung (Orthostase) bei Personen mit moderater bis schwerer Reduzierung der Muskelkraft (Hyposthenie) in den unteren Gliedmaßen, deren Retraktionsbild jedoch eine angemessene Haltung und deren gute Toleranz garantieren, gewährleisten.

Im Handel gibt es einfache Vorrichtungen, um die selbstständige Einnahme der Mahlzeiten zu erleichtern, wie beispielsweise erhöhte Tablett, gebogenes Besteck und angepasste Trinkhalme.



Seit Kurzem stehen Hightech-Vorrichtungen wie Roboter-/Bluetooth-Systeme zur Umgebungsüberwachung, Stimmerkennungssysteme zur Nutzung von Computer, Telefon und Sprechanlagen, zum Öffnen/Schließen von Türen in der häuslichen Umgebung zur Verfügung.

Schmerzkontrolle

Die Identifizierung der Schmerzursache ist wesentlich für angemessene Maßnahmen. Viele Schmerzen sind auf fehlerhafte Körperhaltungen zurückzuführen: Auf Ebene der Wirbelsäule können beispielsweise bei gefährigten Patienten Lumboischialgien mit bedeutender Hyperlordose der Lumbalregion auftreten. Der Versuch, den Schmerz auf Ebene der Wirbelsäule zu kontrollieren und eine aufrechte Haltung oder das Gehen zu vermeiden, kann das Risiko für einen sitzenden Lebensstil erhöhen. Schmerzen auf Ebene der Wirbelsäule können auch auf eine Fehlhaltung im Rollstuhl oder auf eine bedeutende Osteoporose zurückgeführt werden (möglich bei Patienten, die seit langer Zeit auf den Rollstuhl angewiesen sind oder in rehabilitativer Hinsicht nicht behandelt werden). In diesen Fällen kann die Behandlung symptomatisch mit nicht steroidalen oder in seltenen Fällen auf Anweisung des Arztes mit steroidalen Entzündungshemmern erfolgen. Opioidanalgetika müssen mit äußerster Vorsicht eingesetzt werden.

Zur Schmerzkontrolle sind auch die Haltungskorrektur und die Verwendung von Orthesen ein grundlegender Teil der Behandlung.

Myalgien und Krämpfe sind bei BMD häufig: Sie können mit Massagen, Muskelstreckungen und mineralischen Ergänzungsmitteln behandelt werden.

ALLGEMEINE INDIKATIONEN AUF DER GRUNDLAGE DES KLINISCHEN ZUSTANDS

Patienten mit einer guten Bewegungsautonomie und einer guten Muskelkraft in allen Körperregionen, die nicht an einer Kardiopathie leiden und kein hohes Risiko für eine Kardiomyopathie aufweisen

- Tägliches körperliches aerobes Training mit niedriger Intensität.
- Prävention von Sehnenretraktionen und Aufrechterhaltung einer angemessenen Gelenkbeuglichkeit mittels Stretching und Massagen.

Patienten mit einer guten oder leicht beeinträchtigten Autonomie und Kardiomyopathie

- Eingeschränktes körperliches Training mit angemessenen Hilfsmitteln.
- Aktivitäten im Wasser nur unter Verwendung von Hilfsmitteln zum Einsteigen ins/Aussteigen aus dem Becken.
- Prävention der Retraktionen mit gezieltem Stretching und dem Einsatz von leichten Bein-Fuß-Schienen in der Nacht.
- Anpassung der Umgebung sowohl im häuslichen als auch im beruflichen Bereich, um Stürze zu vermeiden.
- Überwachung des Knochen- und allgemeinen Stoffwechsels.
- Überwachung des Körpergewichts.

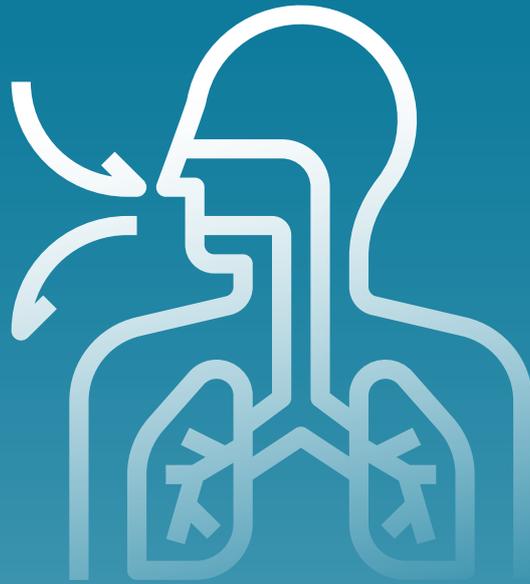
Patienten mit eingeschränkter Fortbewegungsfähigkeit, eingeschränkter Muskelkraft vor allem in den proximalen Regionen der unteren Gliedmaßen, keine Kardiopathie

- Eingeschränktes körperliches Training mit angemessenen Hilfsmitteln.
- Aktivitäten im Wasser nur unter Verwendung von Hilfsmitteln zum Einsteigen ins/Aussteigen aus dem Becken.
- Prävention der Retraktionen mit gezieltem Stretching und dem Einsatz von leichten Bein-Fuß-Schienen in der Nacht.
- Nutzung von Stabilisierungsvorrichtungen.
- Anpassung der Umgebung sowohl im häuslichen als auch im beruflichen Bereich, um Stürze zu vermeiden.
- Überwachung des Knochen- und allgemeinen Stoffwechsels.
- Überwachung des Körpergewichts.

Nicht gehfähige Patienten

- Eingeschränktes körperliches Training mit angemessenen Hilfsmitteln.
- Aktivitäten im Wasser nur unter Verwendung von Hilfsmitteln zum Einsteigen ins/Aussteigen aus dem Becken.
- Prävention der Retraktionen mit gezieltem Stretching und dem Einsatz von leichten Bein-Fuß-Schienen in der Nacht.
- Anpassung der Umgebung sowohl im häuslichen als auch im beruflichen Bereich, um Stürze zu vermeiden.
- Erleichterung der Selbstständigkeit (Rollstuhl, Haustechniksysteme, Hilfsmittel zur Einnahme der Mahlzeiten usw.).
- Überwachung des Knochen- und allgemeinen Stoffwechsels.
- Überwachung des Körpergewichts.

7



RESPIRATORISCHE **BEHANDLUNG**

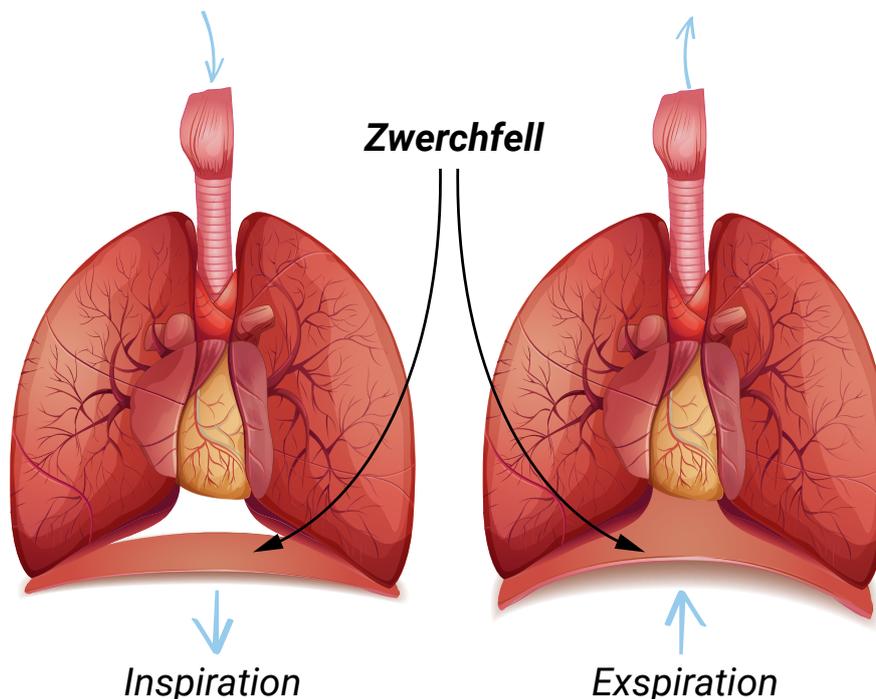
RESPIRATORISCHE BEHANDLUNG

AUFTRETEN VON RESPIRATORISCHER INSUFFIZIENZ

Neuromuskuläre Erkrankungen einschließlich BMD können sich in erheblichem Maß auf die Atemfunktion auswirken, wenn der sog. **Atemapparat**, d. h. die Strukturen einschließlich der Atemmuskulatur, die den Transport von atmosphärischer Luft für den Gasaustausch (Alveolarraum) in die Lunge garantieren, betroffen ist.

Bei der BMD kann die Einbeziehung der **Zwerchfellmuskulatur** (die einen wesentlichen Teil des Atemapparats bildet) eine Reduzierung der Lungenventilation herbeiführen, die ihrerseits die Verminderung der Atmung bis zum Auftreten einer respiratorischen Insuffizienz mit Reduzierung der Sauerstoffzufuhr und Einlagerung von Kohlendioxid (CO₂) verursachen kann. Bei der BMD ist die Entwicklung einer Ateminsuffizienz durch einen zweifachen Verlauf geprägt: Häufiger ist das Auftreten chronisch und in einem späten Stadium, unterstützt durch eine sog. globale progressive Hypoventilation (chronische Ateminsuffizienz). Nicht selten lässt sich jedoch auch eine akute Ateminsuffizienz feststellen, die sich in einer Phase des relativen respiratorischen Wohlbefindens (Ateminsuffizienz „aus heiterem Himmel“) einstellen kann: Normalerweise wird diese durch eine Infektion der Atemwege mit daraus resultierender Blockade durch Bronchialsekret aufgrund der mangelhaften Wirksamkeit des Hustenmechanismus ausgelöst.

Anatomie der Lunge und Funktionen



„Designed by bgrfx/Freeptk“

An der Basis der progressiven chronischen Ateminsuffizienz steht bei der BMD die Schwäche der Atemmuskeln im Sinne einer Reduzierung der Fähigkeit, während des Einatmens normale Druck- und Strömungswerte zu erzeugen. Die Schwäche der Atemmuskeln verändert anfänglich das Lungenvolumen und führt zu einem sog. restriktiven Ventilationsdefizit, das mittels Spirometrie festgestellt werden kann. Später führt sie zur Ateminsuffizienz mit Einlagerung von CO₂. Die Schwere der CO₂-Einlagerung ist eng mit dem Schwähegrad der Atemmuskeln verbunden.

Eine bedeutende Rolle beim Auftreten der Ateminsuffizienz spielen die Veränderungen der Atmung im Schlaf: Diese führen bei gesunden Personen zu mäßigen Veränderungen beim Gasaustausch, werden jedoch bei Patienten mit einer Schwäche der Atemmuskeln ausgeprägter, insbesondere wenn das Zwerchfell signifikant betroffen ist. Bei BMD-Patienten können die Veränderungen der Ventilation im Schlaf das Auftreten einer nächtlichen Ateminsuffizienz herbeiführen, während die Ventilation im Wachzustand zufriedenstellend bleibt. Auf lange Sicht führt die nächtliche Hypoventilation zu einer stabilen CO₂-Einlagerung, auch tagsüber. Das gleichzeitige Bestehen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms (Obstruktion der Atemwege in Höhe des Halses, begünstigt durch die Schwäche der Kehlkopfmuskulatur, die ihrerseits zum Auftreten einer obstruktiven Apnoe mit Verschlechterung des Gasaustausches führt, OSAS) ist bei BMD-Patienten möglich, vor allem, wenn diese schnarchen und übergewichtig sind.

Beim Auftreten der Ateminsuffizienz spielt die Beeinträchtigung des Hustenmechanismus eine ausschlaggebende Rolle. Bei einer Infektion der Atemwege fördert dieses Defizit die Akkumulation von Bronchialsekret, wodurch der Gasaustausch beeinträchtigt wird und es zu einer Veränderung der Fähigkeit der Lunge, Sauerstoff zuzuführen, einer Hypoxämie und einer verminderten Sauerstoffverfügbarkeit für das Gewebe kommt.

Zu den anderen möglichen Ursachen für eine Ateminsuffizienz bei BMD ist auch das Eintreten einer kongestiven Herzinsuffizienz mit Lungenödem zu nennen.

BEURTEILUNG DER ATEMFUNKTION

Bei der BMD betrifft die respiratorische Beeinträchtigung nur einen Teil der Patienten (zirka 50 %), die Schwere ist variabel. Die Häufigkeit der klinischen und funktionalen Kontrollen der Atemfunktion hängt von der individuellen Schnelligkeit des Fortschreitens der Krankheit ab. Bei langsamem Fortschreiten können halbjährliche oder jährliche Kontrollen als angemessen angesehen werden.

Klinische Daten

Das Fortschreiten des Ventilationsdefizits und die Entwicklung einer Ateminsuffizienz sind bei BMD-Patienten oft heimtückisch. Unspezifische Symptome wie Ermüdung, Müdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten können die ersten Anzeichen einer Ateminsuffizienz sein. Eine Dyspnoe, also das Gefühl einer schweren Atmung oder Atemnot, bleibt häufig aus. Manchmal liegt eine Orthopnoe vor (Schwierigkeiten, im Liegen zu schlafen), wodurch im Schlaf eine halb sitzende Stellung beibehalten werden muss. Symptome wie nächtliches Aufwachen, Alpträume, Tagesschläfrigkeit und morgendliche Kopfschmerzen können respiratorische Veränderungen in Verbindung mit einer abnormaler CO₂-Einlagerung im Schlaf widerspiegeln.



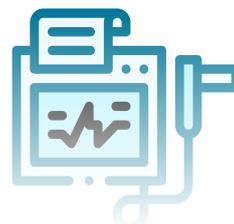
Instrumentelle Daten

Messung der Kraft der Atemmuskeln

Die Kraft der Atemmuskeln kann durch die Messung des maximal inspiratorischen Drucks (MIP) und des maximal expiratorischen Drucks (MEP) über den Mund mittels eines einfachen Geräts (Druckgebers) bei maximaler respiratorischer Beanspruchung gemessen werden. Zur CO₂-Einlagerung kommt es im Allgemeinen, wenn der MIP-Wert weniger als 40 % des Sollwerts beträgt. Jedoch gibt die Reduzierung des MIP- und des MEP-Werts keinen präzisen Aufschluss über die Schwere der Ateminsuffizienz.

Messung des Lungenvolumens

Die Bewertung erfolgt mittels der Spirometrie. Der Referenzparameter ist die Messung der forcierten Vitalkapazität (FVC; Gesamtlungenvolumen, das nach maximaler Einatmung mit maximaler Geschwindigkeit forciert ausgeatmet werden kann). Da sich die Kraft der Atemmuskeln erheblich reduziert (mindestens 50 %), bevor eine signifikante Abnahme des FVC-Werts festzustellen ist, ist die Spirometrie bei der Früherkennung eines Defizits



der Atemmuskeln, das anhand empfindlicherer Parameter wie der Messung von MIP und MEP festgestellt werden kann, nicht nützlich. Bei der BMD kommt es zu einer fortschreitenden Reduzierung der FVC, der eine signifikante Abnahme des MIP- und MEP-Werts vorangeht.

Beurteilung der Wirksamkeit der Hustenfunktion



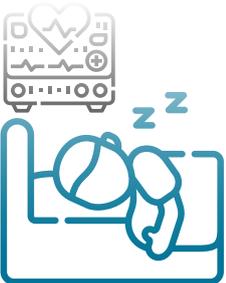
Die Wirksamkeit der Hustenfunktion kann einfach mittels der Messung des Spitzenhustenflusses bei der Ausatmung (PCEF) beurteilt werden. Der PCEF-Wert repräsentiert den maximalen Fluss bei der Ausatmung, der beim Husten erzeugt werden kann, und liefert unmittelbare Informationen über die Fähigkeit, die Atemwege frei zu machen. Ein Mindestwert zwischen 160 und 270 l/min ermöglicht das wirksame Husten. Unter diesem Wert ist die Anwendung von unterstützten Hustentechniken angezeigt. Die Messung des PCEF-Werts während der synchronen Kompression von Brust- und Bauchmuskulatur ermöglicht die Bestimmung, in welchem Maß diese Bewegungen die Wirksamkeit des Hustens erhöhen.

Blutgasanalyse



Die Messung des Sauerstoffpartialdrucks (PaO_2) und des Kohlendioxidpartialdrucks (PaCO_2) im arteriellen Blut ist der wichtigste Parameter, um die Wirksamkeit des Gasaustausches festzustellen, und ist für die Ateminsuffizienzdiagnose unerlässlich. Eine anormale Erhöhung von PaCO_2 (> 45 mmHg) verweist auf eine alveoläre Hypoventilation, die ihrerseits den abschließenden Effekt des fortschreitenden Verlusts der Ventilationsfähigkeit darstellt.

Überwachung von Herz- und Atemfunktion in der Nacht



Dabei handelt es sich um eine Untersuchung, die in all den Fällen angezeigt ist, in denen auf der Grundlage der klinischen Daten der Verdacht auf eine Hypoventilation im Schlaf besteht. Sie wird zur frühzeitigen Diagnose einer in der Wachphase noch latenten Ventilationsinsuffizienz durchgeführt, die sich tendenziell nur nachts manifestiert. Bei dieser Untersuchung wird im Schlaf eine Reihe von Parametern gemessen und gleichzeitig aufgezeichnet: Mund-Nasen-Luftfluss, separate Bewegungsfähigkeit von Brustkorb und Bauchmuskulatur, EKG, SaO_2 .

BEHANDLUNG BEI RESPIRATORISCHEN KOMPLIKATIONEN

Langfristige Unterstützung der Atmung

Um eine sekundäre Ateminsuffizienz mit progressiver Hypoventilation hinauszuzögern und zu bekämpfen, kann bei BMD-Patienten eine **nicht invasive Beatmung (NIV)** eingeleitet werden: Ein mechanisches Beatmungsgerät unterstützt die Atmung des Patienten und setzt Luftvolumen über eine Nasen-, eine Gesichts-Nasen-Maske oder ein Mundstück frei, ohne dass eine Tracheotomie praktiziert werden muss. Diese Behandlung wird langfristig häuslich und im Allgemeinen nachts angewandt.

Die NIV ist bei stabilen Patienten unter folgenden Bedingungen angezeigt:

- Hyperkapnie tagsüber ($\text{PaCO}_2 > 50$ mm Hg);
- Hyperkapnie nachts ($\text{PaCO}_2 > 45$ mm Hg) in Verbindung mit Symptomen, die einer Hypoventilation zuzuordnen sind (Asthenie, Dyspnoe, morgendliche Kopfschmerzen);
- $\text{FVC} < 50\%$ bei schnell fortschreitender Erkrankung.

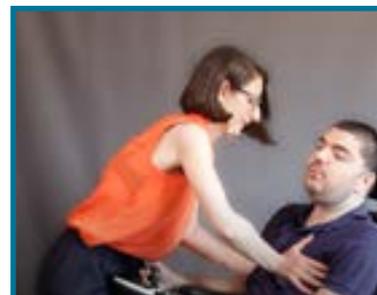
Die Inanspruchnahme der NIV führt zu einer Reihe von positiven Effekten: a) MIP und FVC stabilisieren sich oder verbessern sich vorübergehend; der Gasaustausch in der Wachphase normalisiert sich tendenziell schnell; b) das Risiko respiratorischer Komplikationen und die Notwendigkeit stationärer Behandlungen verringern sich; c) die Symptome durch die CO_2 -Einlagerung nehmen ab, die Wahrnehmung des eigenen Gesundheitszustands und der Grad der sozialen Integration verbessern sich; d) die Lebenserwartung erhöht sich.



RESPIRATORISCHE BEHANDLUNG

Unterstützung der Hustenfunktion

Die manuelle und/oder mechanische Unterstützung der Hustenfunktion können deren Wirksamkeit verbessern. Die manuelle Unterstützung der Hustenfunktion basiert vorwiegend auf der Kompression von Brustkorb und Bauch und erfordert die Mitarbeit des Patienten, eine gute Koordination von Patient und Therapeut sowie ein erhebliches Engagement seitens des Therapeuten, da häufige Sitzungen notwendig sind.



Klinische Studien dokumentieren, dass die Kombination aus Hyperinsufflation der Lunge [dafür wird ein Beatmungsbeutel (Ambu-Beutel) zusammengedrückt, der Luft in die Lunge treibt] + manueller Unterstützung der Hustenfunktion gegenüber der einfachen manuellen Unterstützung wirksamer ist. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Hyperinsufflation der Lunge dazu beiträgt, die Dehnfähigkeit der Lunge zu verbessern und das Risiko respiratorischer Komplikationen zu verringern.



Wenn die manuelle Unterstützung nicht angezeigt ist, ist die Inanspruchnahme der mechanischen Unterstützung eine wirksame Alternative: Diese kann mittels Geräten durchgeführt werden, die tiefe Insufflationen (forcierte Einleitung von Luft in die Lunge) bewirken, unmittelbar gefolgt von ebenso umfassenden Exsufflationen (vom Gerät induzierter Fluss beim Ausatmen, der stark genug ist, um die Sekrete zu den Atemwegen zu drücken und so deren Ausstoß oder Aspiration zu erleichtern). Der Druck bei Insufflation und Exsufflation sowie die Abgabezeiten können unabhängig geregelt werden. Druckwerte bei Insufflation und Exsufflation zwischen +40 und -40 cm H₂O sind in der Regel wirksam und werden von den meisten Patienten toleriert. Ein weiterer Vorteil kann die Ausübung eines Abdominaldrucks bei der Exsufflation sein. Die mechanische Insufflation/Exsufflation kann mittels

Gesichts-Nasen-Masken, Mundgerät oder Tracheostomiekanüle erfolgen. Die Zyklusphasen (Übergang Einatmen/Ausatmen) können manuell oder automatisch gestartet werden: Im ersten Fall ist die Koordination Patient-Therapeut-Gerät erleichtert.



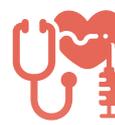
Eine gesonderte Erwähnung verdient die Sauerstofftherapie zur Korrektur von Hypoxämie in Verbindung mit einer Blockade durch Bronchialsekret aufgrund unwirksamen Hustens: Dieses Verfahren kann gefährlich sein und zu einer fehlerhaften Interpretation der klinischen Entwicklung des Patienten führen. Mit der Sauerstofftherapie wird nämlich der Sauerstoffwert im Blut korrigiert, ohne die Ursache, die zur Hypoxämie geführt hat, d. h. die Anstauung von Sekret, zu beheben. Auf diese Weise besteht die Möglichkeit eines unerwarteten „verschleierte“ Fortschreitens hin zu schwereren Komplikationen (Atektase, d. h. ein kollabierter Lungenabschnitt, der nicht mehr mit Luft gefüllt ist, Lungenentzündung).

Schleimlöser können die Menge und Fließfähigkeit des Schleims erhöhen: Bei mangelhaft wirksamem Husten kann die Verabreichung solcher Arzneimittel das Auftreten von asphyktischen Krisen begünstigen. Sie sind daher im Rahmen eines Programms zu nutzen, in dem auch Techniken zur Desobstruktion der Bronchien vorgesehen sind. Insbesondere ist die Verabreichung dieser Medikamente per Inhalation zu bevorzugen, da sich eine unmittelbare, kurze und besser kontrollierbare Wirkung einstellt, während die orale Verabreichung aufgrund ihres langen und spät eintretenden Effekts im Allgemeinen zu vermeiden ist.

8



KARDIOLOGISCHE
BEHANDLUNG



KARDIOLOGISCHE BEHANDLUNG

Bei vielen neuromuskulären Erkrankungen stellt die Beeinträchtigung des Herzens die wichtigste Morbiditäts- und Mortalitätsursache dar. Aufgrund der großen Verschiedenartigkeit der unterschiedlichen neuromuskulären Erkrankungen und der begrenzten Kenntnisse hinsichtlich der Mechanismen, die Herzkrankheiten auftreten lassen, stellen die Diagnose und die Behandlung eine komplexe Herausforderung dar.

Bei BMD-Patienten besteht eine Wahrscheinlichkeit von 50 %, dass sie unabhängig von der Beeinträchtigung der Muskeln eine Beeinträchtigung des Herzens entwickeln.

Dystrophin hat im Herz- wie auch im Skelettmuskel die Aufgabe, den Muskel vor Schäden durch die Kontraktion zu schützen. Reduziertes oder anormales Dystrophin führt zum Absterben der Herzzellen bei Beanspruchung mit der Freisetzung von spezifischen Herzproteinen (Troponinen) in den Blutkreislauf.

Patienten, die an einer leichten Form der BMD leiden, sind, da sie nicht von einer funktionalen motorischen Einschränkung wie DMD-Patienten betroffen sind, in der Lage, ihre Muskeln auch in erheblichem Maß zu belasten, was auf Ebene des Herzens zu einer Überlastung führt, die zerstörerisch sein könnte.

Im Herzmuskel können die Zellen wie im Skelettmuskel absterben. Bei der darauffolgenden fibroadipösen Substitution wird Narbengewebe erzeugt, das am äußeren Bereich des Herzens (Epikard) beginnt und sich bis in den inneren Bereich (Endokard) fortsetzt. Die Myokardfibrose führt zu einer Ausdünnung der Herzwand sowie zum Verlust der Kontraktilität und entwickelt sich zu einer dilatativen Kardiomyopathie.

Zuweilen, wenn auch äußerst selten, wurde die Entwicklung einer hypertrophen Kardiomyopathie beobachtet.

Konduktorinnen laufen Gefahr, eine Beeinträchtigung des Herzens zu entwickeln, mit einer Prävalenz von 15 % unter 16 Jahren, die bei über 16-Jährigen 45 % erreicht.

BEURTEILUNG DER HERZFUNKTION

Das Ziel einer korrekten kardiologischen Behandlung ist es, Herzschäden mittels einer Basisbewertung, die nach der BMD-Diagnose jährlich und bei Konduktorinnen alle 3 bis 5 Jahre und je nach Krankheitsbild häufiger durchzuführen ist, frühzeitig zu erkennen und zu behandeln.

Die kardiologische Basisbewertung muss Blutuntersuchungen (einschließlich CK und Troponin), ein Basis-EKG, ein Langzeit-EKG und eine transthorakale Echokardiografie umfassen.

Mittels der Blutwerte kann ein Herzschaden durch die Erhöhung der Troponine, die dauerhaft zu überwachen ist, und die Dosierung einiger anderer Proteine (natriuretischer Peptide), die sich bei Herzkammerüberdruck und somit bei Kardiomyopathie erhöhen, festgestellt werden.

Im Basis-EKG lassen sich Zeichen für eine Kardiomyopathie noch in der subklinischen Phase feststellen, das Langzeit-EKG kann Herzrhythmusstörungen noch vor dem offensichtlichen Auftreten der Kardiomyopathie feststellen.

Bei der transthorakalen Echokardiografie handelt es sich um eine Untersuchung, bei der die Abmessungen und die anatomischen Eigenschaften des Herzens bewertet werden. Sie ist von grundlegender Bedeutung für die Beurteilung dessen Funktionsfähigkeit. Während einer Echokardiografie werden zahlreiche Parameter bewertet: die Abmessungen der Herzhöhlen, die Form und die Dicke der Herzwände, die Klappen, die morphologischen Eigenschaften sowie die Ejektionsfraktion (die Blutmenge, die das Herz bei jedem Herzschlag aus der linken Herzklappe pumpt), der Strain (der Aufschluss über die Kontraktilität des Myokards gibt), die diastolische Funktion (Fähigkeit der Erschlaffung der Herzkammer und somit deren Fähigkeit, sich mit Blut zu füllen).

Das Herz-MRT ist eine Untersuchung der dritten Ebene, bei der die zuvor genannten Parameter genauer beurteilt werden und die eine erhebliche diagnostische Empfindlichkeit besitzt, um das Myokardgewebe durch die Identifizierung der Fibrose zu charakterisieren. Bei der Untersuchung wird ein Kontrastmittel eingesetzt, das notwendig ist, um etwaige fibröse Zonen zu identifizieren, und anhand fortgeschrittener Techniken kann die Beeinträchtigung des Herzmuskels in den frühesten Phasen beurteilt werden.

PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE FÜR DAS HERZ:



ACE-HEMMER (Enalapril, Captopril, Ramipiril, Perindopril usw.): ACE-Hemmer sind Arzneimittel, die zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt werden und das Fortschreiten der Dysfunktion der linken Herzkammer bei einer DMD auch bei Patienten mit normaler Herzfunktion hinauszögern und Vorteile auch bezüglich der Verlängerung des Lebens bieten. Bei der BMD ist leider die einzige vertretene Anzeige zur Behandlung mit ACE-Hemmern eine Reduktion der Ejektionsfraktion, während es keine Richtlinien darüber gibt, die empfehlen, wann die Behandlung bei asymptomatischen Patienten eingeleitet werden soll. Bei DMD wird ab dem Alter von 9 Jahren die Verwendung von Perindopril zur Vermeidung des Fortschreitens hin zur dilatativen Form empfohlen.

BETA-BLOCKER (Arzneimittel, die Herzfrequenz reduzieren: Bisoprolol, Carvedilol, Metoprolol usw.): Diese werden zur Reduzierung der Herzfrequenz eingesetzt, die bei BMD häufig hoch ist, zur Reduzierung des Blutdrucks und zur Verbesserung der Funktion der linken Herzkammer. Leider ist deren Nutzung aufgrund des häufigen Auftretens von Blutunterdruck bei BMD eingeschränkt. Diese Klasse von Arzneimitteln verbessert erwiesenermaßen die Kammerfunktion, wenn diese moderat beeinträchtigt ist und auf den Rest der Therapie nicht anspricht.

SARTANE (Arzneimittel gegen Bluthochdruck: losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan usw.): Es gibt keine spezifischen Studien über die Verwendung von Sartanen bei BMD.

DIURETIKA (Arzneimittel, die Harnproduktion erhöhen): Diuretika kommen bei Leber- und/oder Lungenkongestion zum Einsatz.

Bei den Diuretika werden auch Aldosteronantagonisten verwendet (harntreibende Arzneimittel: Spironolacton, Canrenon, Eplerenon usw.): Diese Medikamente sind gemäß den Richtlinien den ACE-Hemmern und Beta-Blockern bei mangelndem Behandlungserfolg und anhaltenden Symptomen hinzuzufügen. Kürzlichen Studien zufolge spielt jedoch Eplerenon zusätzlich zu den ACE-Hemmern eine mögliche Rolle bei der Reduzierung des Verfalls der Kammerfunktion bei BMD. Der exakte Mechanismus ist nicht bekannt, aber es wird davon ausgegangen, dass er auf eine entzündungshemmende Wirkung von Eplerenon zurückzuführen ist.

IVABRADIN: Dabei handelt es sich um ein Arzneimittel, das die Herzfrequenz verlangsamt, ohne – anders als bei Beta-Blockern – niedrigen Blutdruck herbeizuführen, und das eine herzfunktionsverbessernde Wirkung haben kann, obgleich dies durch klinische Studien nachgewiesen werden muss.

SACUBITRIL/VALSARTAN: Dabei handelt es sich um die Kombination zweier Medikamente gegen Bluthochdruck, die eine erhebliche Rolle bei der Reduzierung des Herzinsuffizienzrisikos bei Patienten mit moderater Kammerdysfunktion und Erhöhung einiger Proteine spielen könnte, die als Marker für Insuffizienz herangezogen werden und auf ein Herzleiden hindeuten (NT-proBNP). Gegenwärtig gibt es keine Daten hinsichtlich der Nutzung dieses Medikaments bei BMD.

MEDIKAMENTE GEGEN HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN: Bei Herzrhythmusstörungen sind die entsprechenden Arzneimittel zu verwenden, die sich nicht von denen unterscheiden, die in der herkömmlichen klinischen Praxis genutzt werden.

NICHT PHARMAKOLOGISCHE THERAPIE:

IMPLANTIERBARE KARDIOVERTER-DEFIBRILLATOREN ICD: Der ICD ist ein kleines elektronisches Gerät, das alle Herzschläge kontinuierlich aufzeichnet und eingreift, wenn eine schwere Herzrhythmusstörung erfasst wird. Eine ICD-Implantation ist bei einem hohen Risiko für Herzrhythmusstörungen und einer schweren Reduzierung der Ejektionsfraktion (Ejektionsfraktion $< 35\%$ und ventrikuläre Tachykardie) in Betracht zu ziehen, um einen plötzlichen Herztod zu vermeiden.

VENTRIKULÄRES UNTERSTÜTZUNGSSYSTEM VAD: Dabei handelt es sich um eine mechanische Pumpe, die in den Thorax implantiert wird und das Herz dabei unterstützt, Blut in ausreichender Menge zu pumpen. Bei refraktärer Herzinsuffizienz, wenn es also dem Herz nicht gelingt, eine angemessene Menge an Blut zu pumpen, gilt das VAD als mögliche Behandlungsstrategie, stets unter Berücksichtigung der möglichen Komplikationen während der Betäubung, der möglichen Schwierigkeiten bei der Entwöhnung von der invasiven Beatmung und der Komplikationen in Verbindung mit der Immunsuppression. Das VAD kann während der Wartezeit auf eine Herztransplantation als Überbrückungslösung genutzt werden.

HERZTRANSPLANTATION: Die Herztransplantation ist bei BMD-Patienten, bei denen die ärztliche Behandlung nicht mehr in der Lage ist, eine angemessene Herzfunktion aufrechtzuerhalten, eine therapeutische Option.

Bei allen BMD-Patienten ist es somit wichtig, die Herzfunktion im Lauf der Zeit regelmäßig zu kontrollieren, um den Verlauf der Kardiomyopathie und das Ansprechen auf die Therapie zu überwachen.



TABELLE 2. KARDIOLOGISCHE BEHANDLUNG BEI BMD-PATIENTEN

Screening der 1. Ebene

- kardiologische Untersuchung + EKG

Screening der 2. Ebene

- Echokardiografie, Langzeit-EKG, Herzinsuffizienz-Biomarker (Troponin, NT-proBNT), Herzlungentest*

Prävention der Entwicklung einer Kardiomyopathie

- ACE-Hemmer
- Eplerenon

Behandlung von Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen

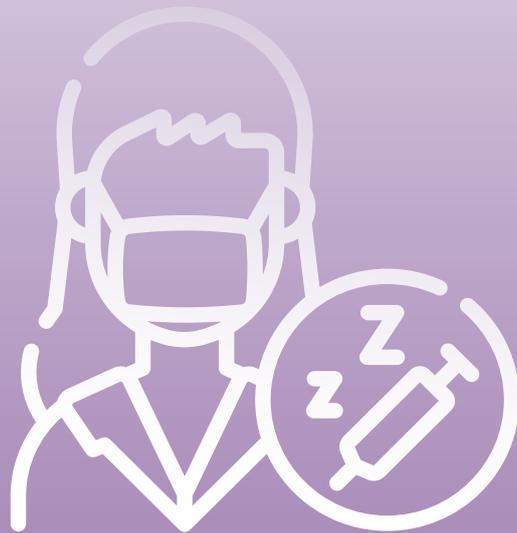
- Beta-Blocker
- Ivabradin
- sonstige Medikamente gegen Herzrhythmusstörungen
- Diuretika

Erweiterte Behandlungen von Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen

- Sacubritil/Valsartan
- ICD
- VAD
- Herztransplantation

*Der Herz-Lungen-Test ermöglicht die integrierte Analyse der Reaktionen des Herz-Kreislauf-Systems, der Atemwege und des Stoffwechsels auf körperliche Betätigung





**VOLL- UND
TEILNARKOSE
BEI CHIRURGISCHEN
EINGRIFFEN**

9

VOLL- UND TEILNARKOSE BEI CHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Wenn sich ein BMD-Patient einem chirurgischen Eingriff unter Voll- oder Teilnarkose unterziehen muss, sind die folgenden Problematiken zu berücksichtigen, die auch in **Tabelle 3** zusammengefasst sind.

✓ BMD-Patienten leiden häufig unter einer dilatativen Kardiopathie, die während der Narkose und nach der Operation ein *Herzinsuffizienzrisiko* beinhalten kann. Bevor der Patient also betäubt oder sediert wird, **muss ein Kardiologe hinzugezogen werden**. Zudem muss eine Echokardiografie durchgeführt werden, es sei denn, diese Untersuchung erfolgte erst vor Kurzem (je nach Schwere der Herzkrankheit sechs Monate vor der Operation). Wichtig ist es, den Grad der kardiologischen Beeinträchtigung zu kennen, denn diese Informationen geben dem Anästhesisten nicht nur Aufschluss über die Art der Anästhesie, sondern auch über die Art des hämodynamischen Monitorings während des chirurgischen Eingriffs und nach der Operation.

✓ BMD-Patienten können auch durch *post-operative respiratorische Komplikationen gefährdet sein*. Bevor daher irgendein chirurgisches Verfahren in Voll- oder Teilnarkose durchgeführt wird, **muss ein Pneumologe hinzugezogen werden**. Vor der Operation wird auch eine Spirometrie durchgeführt, um die forcierte Vitalkapazität (FVC) zu messen, sowie die Wirksamkeit der Hustenfunktion durch die Messung des Spitzenhustenflusses bei Ausatmung (PEEF) beurteilt. Diese Untersuchungen müssen nicht wiederholt werden, wenn sie erst kürzlich durchgeführt wurden (sechs Monate vor der Operation). Bei einer FVC von weniger als 50 % des Sollwerts muss vor dem Eingriff eine Unterweisung zur Nutzung der nicht invasiven Beatmung (NIV) durchgeführt werden. In diesen Fällen kann die NIV unmittelbar nach der Operation angewandt werden, um das Risiko respiratorischer Komplikationen zu reduzieren. Bei einem Spitzenhustenfluss von weniger als 270 l/min hat vor der Operation auch eine Einweisung in die Techniken zur Unterstützung der Hustenfunktion zu erfolgen. Die Nutzung dieser Techniken kann nach der Vollnarkose notwendig sein, um das Abhusten von Bronchialsekret zu erleichtern.

✓ Muss bei einem BMD-Patienten eine Vollnarkose durchgeführt werden, dürfen **Anästhetika ausschließlich intravenös** sowohl bei der Einleitung als auch bei der Aufrechterhaltung der Narkose verabreicht werden. Der am meisten genutzte Arzneistoff zur Einleitung und Beibehaltung der Narkose bei BMD-Patienten ist Propofol (ein Anästhetikum mit kurzer Wirkzeit). **Absolut verboten** sind dagegen **halogenierte Inhalationsanästhetika** (wie beispielsweise Sevofluran und Desfluran). Grund dafür ist, dass die Verwendung halogener Anästhetika bei diesen Patienten ein hohes **Rhabdomyolyse-Risiko beinhaltet**. Die Rhabdomyolyse ist eine schwere, lebensgefährliche Komplikation, die durch eine massive Schädigung der Muskelfasern geprägt ist, deren Folge die Freisetzung der Proteine und Ionen des Muskels (Myoglobin und Kalium) in die Blutbahn ist. Myoglobin ist für die Nieren gefährlich, denn es kann eine Niereninsuffizienz herbeiführen. Kalium dagegen ist für das Herz gefährlich, da es lebensgefährliche schwere Herzrhythmusstörungen verursachen kann.

✓ Wenn während der Vollnarkose die Notwendigkeit besteht, die Muskelaktivität entweder aufgrund der Art des chirurgischen Eingriffs (z. B. bei Laparoskopie, Endoskopie des Bauchraums mittels kleiner Einschnitte der Bauchwände, Laparotomie, chirurgische Öffnung des Bauches) oder der Intubation der Trachea komplett zu blockieren, **darf kein Suxamethonium (Muskelrelaxans) verwendet werden**. Auch Suxamethonium kann zu einer Rhabdomyolyse führen. In diesen Fällen müssen nicht depolarisierende Curare (eine andere Art von Muskelrelaxanzien) wie beispielsweise Rocuronium verwendet werden. Darüber hinaus hat der Anästhesist zu beachten, dass die Wirkung von nicht depolarisierenden Curare-Anästhetika bei an Dystrophinopathien leidenden Patienten langsamer eintritt und länger anhält als bei gesunden Patienten. Nach Beendigung der Narkose ist es daher notwendig, die Wirkung der Curare-Anästhetika mittels Antagonisten komplett aufzuheben. Sugammadex ist der wirksamste Antagonist.

✓ Bei BMD-Patienten müssen auch **Opioide** wie beispielsweise Morphinsowohl **während der Narkose als auch nach der Operation** mit Vorsicht eingesetzt werden. Diese Arzneistoffe können nämlich sowohl die Atemfrequenz als auch -tiefe gefährlich verlangsamen.



VOLL- UND TEILNARKOSE BEI CHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

✓ Wenn ein Patient regelmäßig Glukokortikoide (GC) einnimmt, müssen während des chirurgischen Eingriffs und nach der OP zusätzliche Dosen an Stresssteroiden (Hydrocortison) intravenös verabreicht werden. Die Richtlinien für die Dosierung von intravenös zu verabreichendem Hydrocortison zur Bewältigung des chirurgischen Stresses sind im PJ Nicholoff Steroid Protocol unter folgendem Link einzusehen: www.parentprojectmd.org/PJ.

Wenn sich daher ein BMD-Patient einem geplanten chirurgischen Eingriff unterziehen muss, der eine Voll- oder Teilnarkose erfordert, sollte dieser in einem Krankenhaus durchgeführt werden, in dem das an der Operation oder der postoperativen Nachsorge beteiligte Personal die Problematiken in Verbindung mit der Krankheit gut kennt und in der Lage ist, diese zu bewältigen.



TABELLE 3 UMGANG MIT BMD-PATIENTEN BEI VOLL- ODER TEILNARKOSE

1 Vor dem Eingriff muss der Patient einer **kardiologischen Untersuchung** mit einer Echokardiografie und einem kürzlich durchgeführten EKG (nicht mehr als sechs Monate vor dem Eingriff) unterzogen werden. Bei schwerer kardiologischer Beeinträchtigung muss ein intensiveres Monitoring erfolgen.

2 Vor dem Eingriff muss der Patient einer **pneumologischen Untersuchung** mit einer kürzlichen (nicht mehr als sechs Monate vor dem Eingriff) Messung der forcierten Vitalkapazität (FVC) und des Spitzenhustenflusses unterzogen werden. Bei einer FVC < 50 % des Sollwerts sollte der Patient vor dem Eingriff in der Anwendung der NIV unterwiesen werden. Bei einem Spitzenhustenfluss von weniger als 270 l/min sollte vor der Operation eine Einweisung in die Techniken zur Unterstützung der Hustenfunktion zu erfolgen. Denn in diesen Fällen **könnte es nach Beendigung der Vollnarkose notwendig sein, die NIV und/oder Techniken zur Unterstützung der Hustenfunktion anzuwenden.**

3 Ist eine Vollnarkose notwendig, dürfen ausschließlich **intravenös zu verabreichende Anästhetika** (wie beispielsweise Propofol) sowohl zur Einleitung als auch zur Aufrechterhaltung der Narkose verwendet werden. Die Verwendung von halogenierten Inhalationsanästhetika (zum Beispiel Sovofluran und Desfluran) ist strikt zu vermeiden.

4 Muss die Muskelaktivität komplett unterbunden werden, darf niemals Suxamethonium verwendet werden. Möglich ist dagegen die Verwendung von **nicht depolarisierenden Curare-Anästhetika** wie beispielsweise Rocuronium. Nach Beendigung der Narkose ist es notwendig, die Wirkung mittels Antagonisten (wie **Sugammadex** komplett aufzuheben).

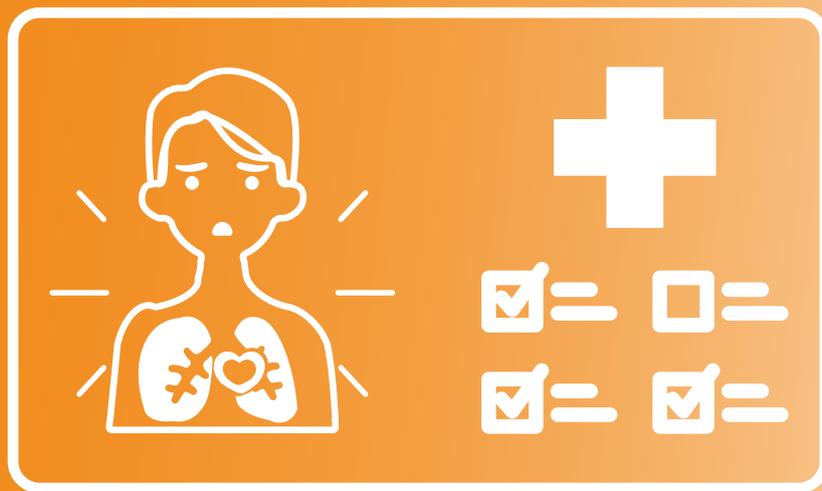
5 **Opioide** müssen sowohl während der Operation als auch nach in der postoperativen Phase äußerst vorsichtig eingesetzt werden.

6 Nimmt der Patient regelmäßig Glukokortikoide ein, muss die Möglichkeit der intravenösen Verabreichung zusätzlicher Hydrocortison-Dosen in Betracht gezogen werden.

7 Bei einem geplanten chirurgischen Eingriff, der eine Voll- oder Teilnarkose erfordert, sollte das Verfahren von einem **erfahrenen Team** durchgeführt werden, das sich mit den krankheitsspezifischen Problematiken auskennt.

LEGENDE: **EKG**, Elektrokardiogramm; **FVC**, forcierte Vitalkapazität; **NIV**, nicht invasive Beatmung.

10



BEWÄLTIGUNG VON NOTFÄLLEN UND EMERGENCY-CARD

BEWÄLTIGUNG VON NOTFÄLLEN UND EMERGENCY-CARD

Die Becker-Muskeldystrophie (BMD) beinhaltet das Risiko lebensgefährlicher kardiologischer und respiratorischer Komplikationen. Die Bewältigung von Notfällen, die BMD-Patienten betreffen, ist in **Tabelle 4** zusammengefasst.

✓ Für BMD-Patienten typische kardiologische Veränderungen, d. h. dilatative Kardiomyopathie mit Veränderungen der Kontraktilität des Herzens, Herzrhythmusstörungen und Veränderungen der intrakardialen Erregungsleitung können zu folgenden Komplikationen führen: akute Herzinsuffizienz, Hypotonie oder akute Ateminsuffizienz durch kardiogenes Lungenödem, maligne Herzrhythmusstörungen (sowohl hypokinetisch als auch hyperkinetisch).

Bei Verdacht auf eine dieser Komplikationen müssen unbedingt eine sorgfältige kardiologische Beurteilung einschließlich Elektrokardiogramm, Röntgen-Thorax, Echokardiografie sowie die Blutwerte einiger Proteine, die erhöht sein könnten (natriuretisches Peptid), und der Sauerstoff im Blut mit einem Pulsoximeter oder mittels Blutgasanalyse bewertet werden.

Bei akuter Herzinsuffizienz muss die Herzfunktion dringend beurteilt werden, um die optimale Behandlung im Einklang mit den aktuellen Richtlinien einzuleiten (Inotropen, Diuretika, Vasodilatoren usw.).

Bei Herzrhythmusstörungen muss die Art der Arrhythmie am EKG identifiziert werden, um eine optimale medikamentöse Behandlung durchzuführen, oder es ist die Nutzung eines Herzschrittmachers oder eines Defibrillators (ICD) (siehe Kapitel 8) in Betracht zu ziehen.

Schlagen all diese Behandlungen fehl, kann eine Herztransplantation in Erwägung gezogen werden. Bis zur Transplantation können ventrikuläre Unterstützungssysteme (siehe Kapitel 8) vor allem als lebensrettende Strategie zur Überbrückung eingesetzt werden.

Bei akutem Lungenödem (ein Flüssigkeitsüberschuss in der Lunge) muss die nicht invasive Beatmung (NIV) unbedingt mit einer Sauerstofftherapie assoziiert werden.

✓ Bei BMD-Patienten können sich Veränderungen der Atemmuskeln entwickeln, die zu einer Reduzierung der Fähigkeit, angemessen zu atmen, zu einem signifikanten Hustendefizit mit reduzierter Fähigkeit, Bronchialsekret auszuwerfen, und einer erhöhten Prädisposition für obstruktive Apnoen führen können. Deswegen kann sich vor allem bei Atemwegsinfektionen oder nach einer Narkose eine akute Ateminsuffizienz entwickeln, die durch Sauerstoffmangel und Akkumulation von Kohlendioxid geprägt ist.





BEWÄLTIGUNG VON NOTFÄLLEN UND EMERGENCY-CARD

Bei akuter Ateminsuffizienz muss die NIV unbedingt mit einer mechanischen Unterstützung der Hustenfunktion mit einem Hustengerät oder manuellen Unterstützungstechniken assoziiert werden. So bald wie möglich sind ein Röntgen-Thorax und eine Beurteilung von Sauerstoff und Kohlendioxid im arteriellen Blut mittels Blutgasanalyse durchzuführen.

Besteht der Verdacht auf eine Infektion der Atemwege und beträgt der Pulsoximetriewert $< 95\%$ in Umgebungsluft muss frühzeitig eine Behandlung mit Breitspektrumantibiotika eingeleitet werden.

Bei chirurgischen Notfällen, die eine dringende Vollnarkose erfordern, müssen unbedingt die Empfehlungen bezüglich der Narkose (siehe Kapitel 9) befolgt werden.

✓ Allgemein gilt, dass Notfallmediziner häufig keine ausreichenden Kenntnisse und klinischen Erfahrungen mit der Behandlung von an neuromuskulären Erkrankungen leidenden Patienten haben, da es sich um seltene Krankheiten handelt. Das Problem verschärft sich, wenn man bedenkt, dass die Notversorgung einer angemessenen Zahl an BMD-Patienten notwendig ist, um sich die notwendigen Erfahrungen und Kenntnisse zu deren angemessenen Versorgung anzueignen.

Jüngsten internationalen Empfehlungen zufolge, die auf Lancet veröffentlicht wurden, schlagen für DMD-Patienten die Einführung einer Emergency-Card vor, die den Ärzten, die diese Patienten im Notfall versorgen müssen, Kurzinformationen über die häufigsten Komplikationen der Krankheit und den Umgang mit diesen im Notfall liefert. Wir sind der Meinung, dass diese Empfehlungen auch auf BMD-Patienten ausgedehnt werden sollten.

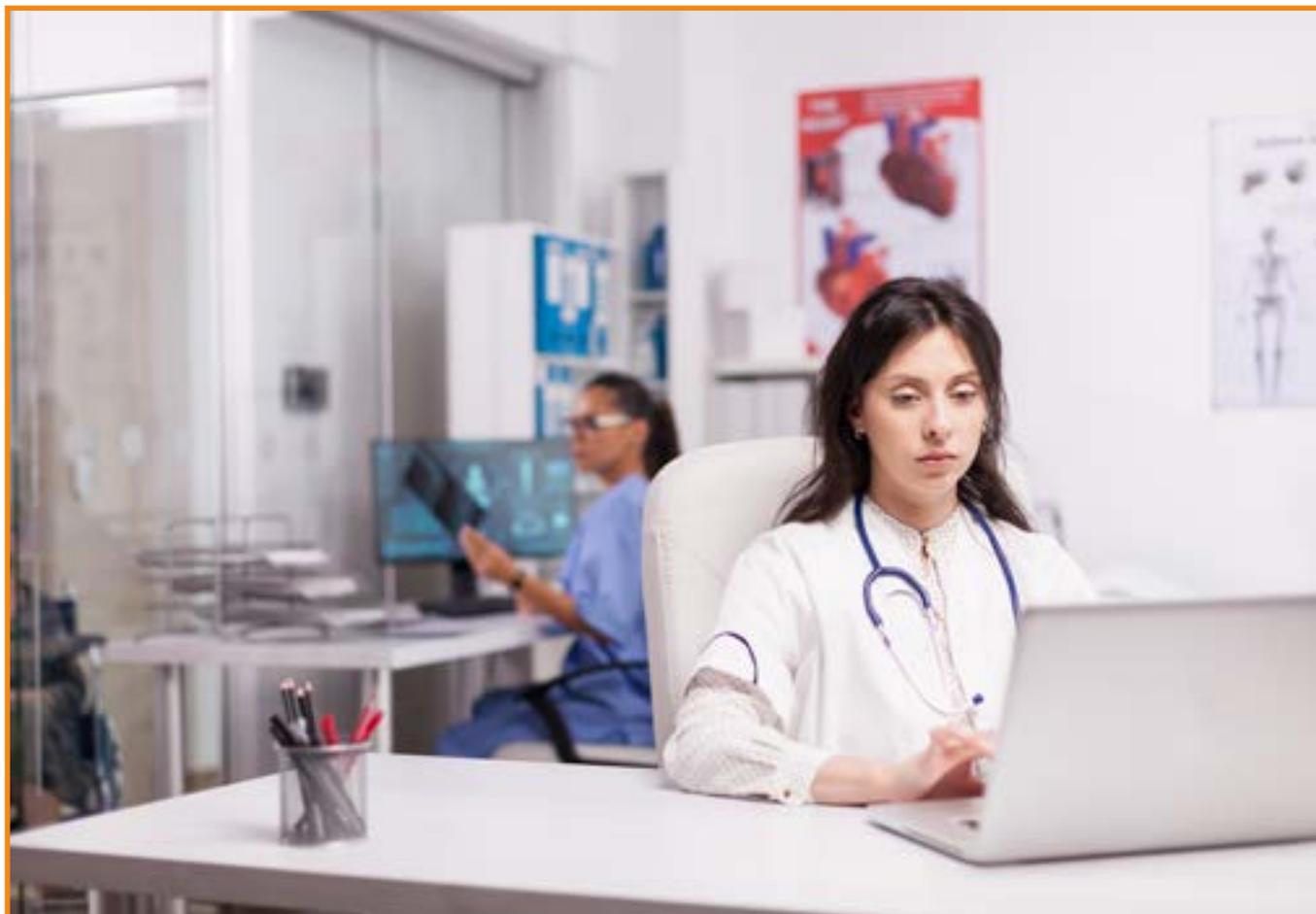


TABELLE 4. BEWÄLTIGUNG VON NOTFÄLLEN BEI BMD-PATIENTEN

1 KARDIOLOGISCHE KOMPLIKATIONEN:

BMD kann zur Entwicklung einer Kardiomyopathie mit Veränderungen der dilatativen Kontraktilität des Herzens, Herzrhythmusstörungen oder Veränderungen der Erregungsleitung führen. Diese Erkrankungen können die folgenden Notfälle auslösen: Herzstillstand, akute Herzinsuffizienz, Hypotonie oder akutes Lungenödem, hypo- oder hyperkinetische Herzrhythmusstörungen (der Herzschlag ist zu langsam oder zu schnell).

In diesen Fällen ist es unbedingt erforderlich,

- sofort eine kardiologische Beurteilung mit Elektrokardiogramm, Röntgen-Thorax, Echokardiografie sowie eine Bewertung der Blutwerte des natriuretischen Peptids und des Sauerstoffs im Blut mit einem Pulsoximeter oder mittels Blutgasanalyse durchzuführen;
- umgehend eine angemessene kardiologische Behandlung einzuleiten [Inotrope (Arzneimittel, die Herzkontraktion unterstützen), Diuretika, Vasodilatoren, Medikamente gegen Herzrhythmusstörungen usw.];
- bei akutem Lungenödem auch die NIV zu assoziieren;
- bei schwerer Beeinträchtigung der Erregungsleitung einen Herzschrittmacher oder bei ventrikulärer Arrhythmie die Implantation eines Defibrillators in Betracht zu ziehen;
- bei schwerer, arzneimittelresistenter Herzinsuffizienz die Implantation eines VAD in Erwartung einer Herztransplantation in Erwägung zu ziehen.

2 RESPIRATORISCHE KOMPLIKATIONEN:

Bei BMD können eine signifikante Reduzierung der Atemfähigkeit und der Fähigkeit, Bronchialsekret auszuwerfen, sowie eine erhöhte Prädisposition für obstruktive Apnoen auftreten. Bei Atemwegsinfektionen oder nach einer Narkose kann sich daher eine akute Ateminsuffizienz entwickeln.

Bei einer akuten Ateminsuffizienz

- sofort eine Blutgasanalyse des arteriellen Bluts durchführen;
- die Nutzung der NIV und der mechanischen Unterstützung der Hustenfunktion in Betracht ziehen;
- einen Röntgen-Thorax durchführen;
- mittels einer Echokardiografie ausschließen, dass die akute Ateminsuffizienz durch ein kardiogenes Lungenödem hervorgerufen wurde;
- muss, sofern Verdacht auf eine Infektion der Atemwege besteht und der Pulsoximetriewert < 95 % in Umgebungsluft beträgt, frühzeitig eine Behandlung mit Breitspektrumantibiotika eingeleitet werden.

3 Bei **CHIRURGISCHEN NOTFÄLLEN**, die eine dringende Vollnarkose erfordern, müssen unbedingt die Empfehlungen bezüglich der Narkose befolgt werden.

4 Wünschenswert wäre die Einführung einer **EMERGENCY-CARD** für BMD-Patienten, die den Ärzten, die diese Patienten im Notfall versorgen müssen, Kurzinformationen über die häufigsten Komplikationen der Krankheit und den Umgang mit diesen im Notfall liefert.

LEGENDE: **EKG**, Elektrokardiogramm; **NIV**, nicht invasive Beatmung; **VAD**, ventrikuläres Unterstützungssystem; akute Ateminsuffizienz

11



ERNÄHRUNG
und
ERNÄHRUNGSTHERAPIE

ERNÄHRUNG und ERNÄHRUNGSTHERAPIE

Aufgrund des Fehlens von spezifischen internationalen Richtlinien für an der Becker-Muskeldystrophie (BMD) leidende Patienten sind unweigerlich diejenigen für die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) geltenden zu konsultieren und anzupassen.

WELCHE BEURTEILUNGEN DURCHFÜHREN SIND, UND WARUM

Ziel der Ernährungsunterstützung bei der BMD ist es, eine zu Untergewicht bzw. Übergewicht und Fettleibigkeit führende Fehlernährung zu vermeiden. Hierfür müssen Wachstum und Körpergewicht regelmäßig kontrolliert werden. Darüber hinaus soll eine gesunde und ausgewogene Ernährung mit einer optimalen Zufuhr an Kalorien, Proteinen, Flüssigkeiten und Mikronährstoffen, insbesondere Calcium und Vitamin D, gefördert werden. Was die spezifischen Ernährungseigenschaften betrifft, ist zudem darauf hinzuweisen, dass angesichts des Mangels an stichhaltigen Ernährungsstudien, die auf spezifischen Nachweisen für die BMD basieren, auf die für die Allgemeinbevölkerung geltenden Regeln verwiesen wird.



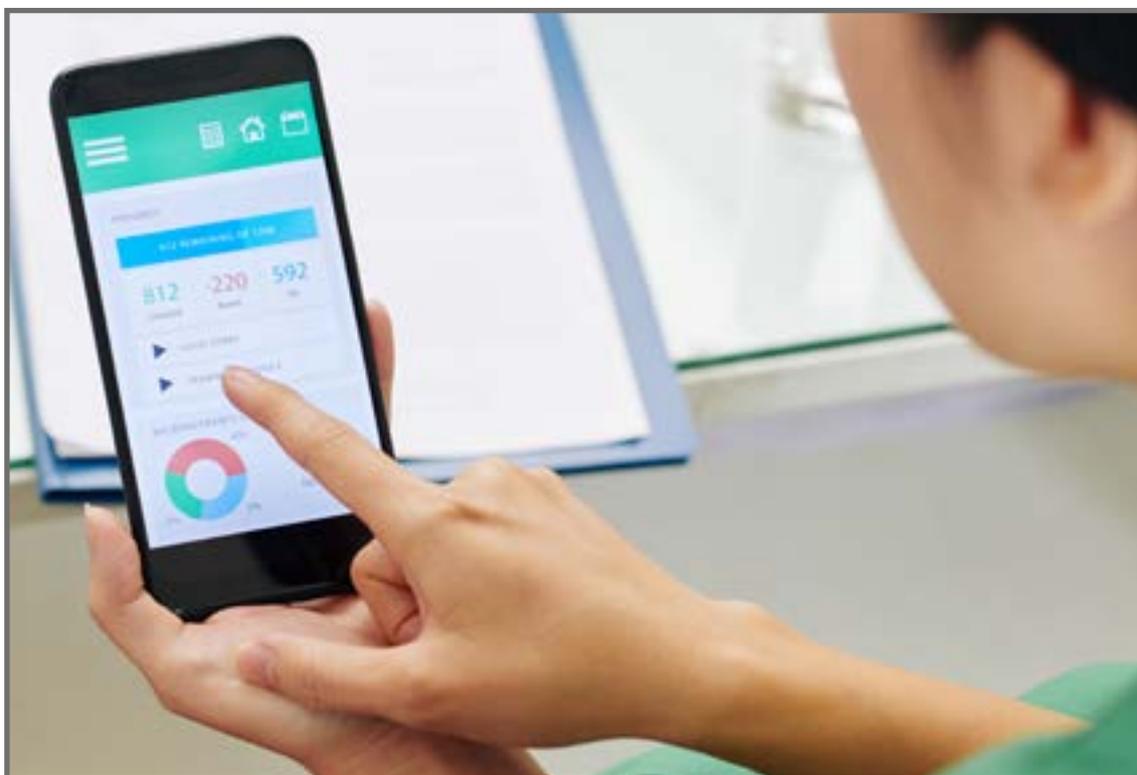
BEURTEILUNG DES ERNÄHRUNGSZUSTANDS: Im Entwicklungsalter sollte bei jeder ärztlichen Untersuchung, am besten alle 6 Monate, der Ernährungszustand bewertet werden, wofür Körpergewicht und Größe, Körperzusammensetzung sowie Verteilung des Fettgewebes und Nahrungsmittelkonsum zu dokumentieren sind.

Körpergewicht und -größe müssen von Personal gemessen werden, das zur Erhebung dieser Werte bei neurologischen Patienten ausgebildet ist, da diese Patienten aufgrund der spezifischen Krankheitseigenschaften zuweilen an Skoliose, Muskelkontrakturen usw. leiden. Im Entwicklungsalter sind Körpergewicht und -größe anhand von Wachstumskurven auszuwerten, die für DMD, jedoch nicht für BMD zur Verfügung stehen. Die Auswertung hat deswegen vorsichtig zu erfolgen, und nur ein kontinuierliches Monitoring ermöglicht das Verständnis der Entwicklung des Ernährungszustands. Bei Erwachsenen werden Körpergewicht und -größe zur Berechnung des Body-Mass-Index (Gewicht in kg/Körpergröße in m², BMI) gemessen und nach den in der Tabelle unten aufgeführten Klassen ausgewertet.

BMI	ZUSTAND
< 18,5	UNTERGEWICHT
18,5–25	NORMALGEWICHT
25–30	ÜBERGEWICHT
30–40	ADIPOSITAS MITTLEREN GRADS
> 40	ADIPOSITAS HOHEN GRADS

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Klassen der BMI-Werte, denen ein Ernährungszustand entspricht, für die gesunde Allgemeinbevölkerung festgelegt wurden und daher aufmerksam und dank einer kontinuierlichen Überwachung des Gewichts zu interpretieren sind.

Körperzusammensetzung: Zur Bewertung der Körperzusammensetzung werden das Körpergewicht im Hinblick auf die Magermasse, die hauptsächlich aus Muskeln besteht, die Fettmasse, bei der das Fettgewebe der wichtigste Speicherort ist, und der Knochenmineralstoffgehalt analysiert, aus dem die Knochendichte abgeleitet werden kann, die für die Diagnose der Osteopenie (einem Zustand, in dem die Knochen brüchiger als normal sind) und der Osteoporose (einem Zustand, in dem die Knochen brüchiger als normal und für Frakturen anfällig sind) notwendig ist. Bei der BMD und allgemeiner bei neuromuskulären Erkrankungen sind ein fortschreitender Verlust der Magermasse, eine Zunahme der Fettmasse und eine Reduzierung der Knochendichte zu beobachten. Das Monitoring dieser Komponenten ist daher äußerst nützlich, um zu verstehen, wie sich der Ernährungszustand verändert. Die Bewertung der Fett- und Magermasse kann mit einfachen Methoden wie der Calipometrie (Methode zur Messung des Körperfettanteils mittels eines als Calipometers bezeichneten Instruments, das die Dicke der Hautfalten misst) und der Messung des Körperumfangs oder mit komplexeren und natürlich präziseren Methoden erfolgen, z. B. mit nicht invasiven Gerätemessungen wie der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) sowie der Dual X-Ray Energy Absorptiometry (DXA) zur Schätzung der Mager- und Fettmasse. Die BIA misst die Körperimpedanz bzw. den Widerstand des Körpers bei der Durchleitung elektrischen Stroms mit niedriger Leistung und hoher



Frequenz zur Ermittlung der Körperzusammensetzung (Fettmasse, Magermasse, Gesamtwasser). Diese Messung wird in der klinischen Praxis dank ihrer schnellen und einfachen Durchführung und weil sie kostengünstig, transportabel und nicht invasiv ist, angewandt. Die Ergebnisse müssen jedoch aufmerksam interpretiert werden, da die Messung nicht spezifisch für die BMD getestet wurde. Die DXA gilt als Referenzmethode zur Bewertung der Zusammensetzung, da sie in der Lage ist, Knochengewebe von Nicht-Knochengewebe zu unterscheiden, und eine Messung der Knochenmenge unter Nutzung gering dosierter Röntgenstrahlen liefert. Mittels der DXA-Analyse werden Daten über die Menge von Magermasse, Fettmasse und Knochenmasse des gesamten Körpers und der Segmente (obere Gliedmaßen, untere Gliedmaßen und Rumpf) in kg gewonnen. Obwohl es sich um eine Röntgentechnik handelt, ist die Strahlungs-dosis bei jeder Untersuchung äußerst gering, und die Exposition des Patienten daher entsprechend niedrig. Deswegen kann diese Untersuchung auch bei Patienten in der Wachstumsphase durchgeführt und nach kurzer Zeit wiederholt werden.

Nahrungsmittelkonsum: Bei der Einschätzung des Nahrungsmittelkonsums müssen die tägliche Kalorienzufuhr und der Konsum von Makro- (Proteinen, Fetten und Zucker) und Mikronährstoffen (Vitamine und Mineralien) ermittelt werden. Die Schätzung des Nahrungsmittelkonsums erfolgt mittels eines **Ernährungstagebuchs** über 3 oder 7 Tage, das mithilfe einer spezifischen Software analysiert wird. Die gewonnenen Ergebnisse müssen dann mit dem empfohlenen Bedarf verglichen werden. Gegenwärtig gibt es keine spezifischen Empfehlungen für BMD-Patienten, und deswegen wird auf die für die italienische Allgemeinbevölkerung empfohlenen Werte (LARN) Bezug genommen. Zur Schätzung des Ruheenergieverbrauchs (REE), eines Werts, der zur Berechnung des täglichen Kalorienbedarfs unerlässlich ist, können spezifische Formeln herangezogen werden. In besonderen Fällen, in denen der Ernährungszustand beeinträchtigt ist, ist die Nutzung der indirekten Kalorimetrie angezeigt, einer Methode zur genauen Messung des REE. Mittels der **Kalorimetrie** kann der Grundumsatz gemessen werden, d. h. die Menge an Energie, die der Organismus investiert, um die Vitalfunktionen im völligen Ruhezustand aufrechtzuerhalten.

BEWERTUNG DER PROBLEMATIKEN IN VERBINDUNG MIT DEM GASTROINTESTINALTRAKT: Dysphagie, Obstipation, gastroösophagealer Reflux und Gastroparese sind bei BMD-Patienten mit schwerem Kraftdefizit häufig und oft fortschreitend. Die Präventivbeurteilung der Dysphagie ist wichtig und muss regelmäßig durchgeführt werden: Die Screening-Anträge mittels halbjährlicher Fragebögen sollten sich auf die beim Schlucken von Flüssigkeiten und Feststoffen wahrgenommenen Schwierigkeiten, auf die Wahrnehmung, dass die „Nahrungsmittel in der Kehle stecken bleiben“, auf die zum Verzehr einer Durchschnittsmahlzeit notwendige Zeit und die Auswirkungen des Essens auf die Lebensqualität konzentrieren. Zur Behandlung von Obstipation, Reflux und Problemen im Hinblick auf die Motilität des Gastrointestinaltrakts sowie ggf. zum Legen einer PEG-Sonde (die über einen künstlichen Zugang durch die Bauchhaut direkt in den Magen eingeführt wird) und/oder zur täglichen Behandlung mit Abführmitteln muss ein Gastroenterologe hinzugezogen werden. Was die Ernährung betrifft, muss stets die angemessene tägliche Zufuhr von Ballaststoffen und Flüssigkeiten bewertet werden.

Beurteilung der Knochengesundheit: BMD-Patienten können aufgrund des chronischen Calciumverlusts durch die reduzierte Motilität ein brüchiges Knochengewebe aufweisen. Die Überwachung der Knochengesundheit erfordert eine jährliche Beurteilung der Calciumzufuhr in der Ernährung und der Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin-D. Wenn der erste Wert unter dem für das Alter empfohlenen Wert liegt und der zweite Wert weniger als 30 ng/ml beträgt, muss eine korrekte Einnahme über die Ernährung mit einer Ergänzung gemäß den geltenden Richtlinien geliefert werden.

AUSWIRKUNGEN DER PHARMAKOLOGISCHEN BEHANDLUNG AUF DIE ERNÄHRUNG

Die Exazerbationen der Krankheit, die reduzierte körperliche Aktivität und die mangelnde Nutzung der Muskeln können die Magermasse zusätzlich verringern, was zu einer reduzierten Funktionskapazität und zu schweren Folgen hinsichtlich der Morbidität und Mortalität führt.

Auch BMD-Patienten können manchmal mit Glukokortikoiden (GC) behandelt werden. Obwohl die positive Wirkung der GC bei der Erhöhung der Muskelkraft, dem Hinauszögern des Verlusts der Gehfähigkeit, der Aufrechterhaltung der Atemfunktion und der Verlangsamung der Muskeldegeneration mittels eines entzündungshemmenden Effekts direkt auf den Muskel bekannt ist, müssen die unerwünschten Wirkungen sowohl ärztlich als auch in Bezug auf die Ernährung überwacht werden. Osteoporose, Hyperglykämie, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen stellen die häufigsten und besorgniserregendsten Nebenwirkungen der Therapie dar. GC fördern zudem Übergewicht und Fettleibigkeit durch die Anregung des Appetits und entsprechend der Kalorienzufuhr und eine Erhöhung der Einlagerung von Natrium und Flüssigkeiten, wobei hervorgehoben wird, dass die Ernährung ein grundlegendes Element bei der klinischen Behandlung der Krankheit ist.



12



**PSYCHOLOGISCHE,
NEUROKOGNITIVE
UND PSYCHIATRISCHE
ASPEKTE DER BMD**

PSYCHOLOGISCHE, NEUROKOGNITIVE UND PSYCHIATRISCHE ASPEKTE DER BMD

MIT DER BMD LEBEN

Eine BMD-Diagnose ist ein Ereignis, das sich signifikant auf das Leben der Betroffenen und ihrer Familien auswirken kann. Dies betrifft nicht nur die physischen und klinischen Aspekte der Krankheit, sondern auch den mentalen Zustand und die sozialen Beziehungen der Patienten. Wie andere chronische Erkrankungen gilt auch die BMD als eine Krankheit des Familiensystems, denn sie betrifft nicht nur den Patienten, der sich in erster Linie mit ihr auseinandersetzen muss, sondern auch seine Familienangehörigen (Eltern, Partner, Kinder usw.). Alle müssen sich bemühen, ein neues Gleichgewicht herzustellen, und zwar nicht nur nach der Diagnose, sondern auch bei anderen Veränderungen während des Lebenszyklus.

Zunehmend häufiger beinhaltet die Übernahme eines BMD-Patienten und seiner Familie in einer Klinik einen multidisziplinären Ansatz, in dem medizinische Aspekte mit psychologischen Aspekten verknüpft werden und sich ergänzen.

Mit der BMD leben bedeutet, auf eigene interne Ressourcen wie beispielsweise Erkenntnis, Hoffnung, die Fähigkeit, Tag um Tag zu leben, eine realistische und auf die Gegenwart ausgerichtete Vision des eigenen Zustands sowie auf externe Ressourcen zuzugreifen wie die Familie, Gesundheitsfachkräfte (Neurologen, Psychologen, Sozialarbeiter usw.), das berufliche und das schulische Umfeld.

Manchmal ist nicht nur der „praktische“ Umgang mit der Krankheit, sondern auch mit den entsprechenden psychologischen Auswirkungen mühevoll.

Deswegen könnte es zu folgenden Problemen kommen:

Schwierigkeiten, die Krankheit und ihre Folgen zu akzeptieren



Konzentrations-, Aufmerksamkeitschwierigkeiten



Angst, Unruhe, intrusive Gedanken, Panikattacken

Traurigkeit, Gemütschwankungen, Wut, Machtlosigkeit und Schuldgefühle



Soziale Isolierung, Einsamkeit, Scham



Exzessive Sorgen um den eigenen körperlichen Zustand



Durch die Krankheit und den geistigen Zustand beeinflusste physische Schmerzen

Diese psychologischen Symptome können sowohl beim BMD-Patienten als auch seinen Familienangehörigen auftreten.

PRÄNATALE DIAGNOSE

Wenn zukünftige Eltern während der Schwangerschaft von der BMD-Diagnose ihres Kinds erfahren, könnte das auf psychologischer Ebene signifikante Folgen haben. Deswegen muss das betreuende Team und insbesondere der Psychologe besonders auf die Wirkung achten, die diese Nachricht auf die Eltern hat, und den Verarbeitungsprozess und die Reduzierung möglicher emotionaler Reaktionen fördern.

DIAGNOSE IN DER KINDHEIT UND JUGEND

Unter Berücksichtigung der Variabilität der Krankheit ist es schwierig, präzise festzulegen, wann die ersten Symptome auftreten, und somit den genauen Augenblick zu definieren, in dem die BMD-Diagnose erfolgen kann. In diesem Abschnitt geht es um die Auswirkungen der Diagnose und der Symptome im Hinblick auf die Entwicklungsphase des Patienten.

Kindheit: Wenn körperliche Symptome in einer so frühen Phase auftreten, wird sich das Kind zuweilen selbst der Diagnose bewusst, noch bevor sie bekannt ist. In dieser Phase könnte das Kind unruhig, widerstrebend, passiv und kompetitiv sein. Diesen Erfahrungen hinsichtlich der eigenen körperlichen Grenzen sollte von der Familie mit einer angemessenen Kommunikation begegnet werden und sie sollten in Maßen gehalten werden. Darüber hinaus besteht – wenn auch in einem geringeren Maß als bei an DMD leidenden Kindern – die Möglichkeit, dass andere Problematiken im neuropsychologischen Bereich wie Aufmerksamkeits-, Gedächtnis-, Wahrnehmungsschwierigkeiten oder im Verhaltensbereich wie Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivität oder eine autistische Störung auftreten können. Der Unterschied zwischen Duchenne und Becker im kognitiven Bereich kann von den qualitativen und quantitativen Veränderungen des Dystrophins abhängen, das bei der BMD teilweise und variabel vorhanden ist.

Jugend: In dieser Lebensphase ist der Körper in ständiger Veränderung begriffen. Wenn der Körper als krankheitsbedingt geschädigt angesehen wird, wird er zu einem Hindernis beim Aufbau eines guten Selbstbilds, das einem Gefühl der Unterlegenheit und Unangemessenheit weicht. Darüber hinaus wachsen die Gleichaltrigen in dieser Phase und erwerben Fertigkeiten, während der emotionale und affektive Entwicklungsprozess bei an BMD leidenden Jugendlichen in gewisser Weise durch die funktionalen Schwierigkeiten gestoppt wird. Dies führt zu einer Regression, die vor allem die Selbstständigkeit sowie die sozialen und affektiven Beziehungen betrifft.

Zu den am häufigsten auftretenden psychologischen Reaktionen gehören Wutanfälle, Renitenz, Einsamkeits- und Isolationsgefühle.

Erwachsenenalter: Erfolgt die BMD-Diagnose im Erwachsenenalter, kann dies ambivalente Gefühle hervorrufen: Der Gedanke, dass im ersten Lebensabschnitt keine signifikanten Symptome aufgetreten sind, kann einerseits positiv sein, andererseits kann die Notwendigkeit, den eigenen Lebensstil und die eigenen Gewohnheiten in einer Lebensphase, in der die persönliche Identität bereits definiert ist, anzupassen, äußerst mühevoll sein. Risiko- und Schutzfaktoren können die Schwere der Krankheit, signifikante Symptome, andere Fälle neuromuskulärer Erkrankungen in der Familie und die Unterstützung durch das soziale Netzwerk sein.

Perspektive der Familie: Der Augenblick, in dem die Eltern die Diagnose erfahren, ist sicherlich äußerst heikel. Die Erwartungen hinsichtlich der Zukunft des eigenen Kinds werden unweigerlich enttäuscht. Für die Eltern könnte Hilfe bei der Verarbeitung der Erfahrungen und Unterstützung zur Förderung des Bewusstseinsprozesses wichtig sein. Darüber hinaus kann es für die Eltern äußerst kompliziert sein, die Schwierigkeiten des Kinds zu akzeptieren und ihm zu helfen, die Frustration, wenn es sich seiner Grenzen bewusst wird, zu tolerieren.

Auch für die Geschwister kann es schwierig sein, die BMD-Diagnose einer Schwester oder eines Bruders in ihr Leben aufzunehmen. Manchmal führt dies zu Schuldgefühlen, Eifersucht, Scham, einer exzessiven Übernahme von Verantwortung oder zum Gegenteil, nämlich zu Vermeidung und Regressionsverhalten.

VARIABILITÄT UND UNVORHERSEHBARKEIT DER BMD

Bei der Berücksichtigung der psychologischen Aspekte hinsichtlich der BMD muss der Schweregrad der Krankheit auf klinischer Ebene in Betracht gezogen werden. Das Erlebte bei einem schweren Krankheitsbild unterscheidet sich von dem bei einem asymptomatischen Verlauf.

Symptomatische Patienten weisen zudem eine enorme Variabilität auf, sowohl im Hinblick auf das Alter, in dem die Krankheit ausbricht, als auch auf das Alter, in dem sich die Symptome zeigen und der Verlust der Gehfähigkeit eintritt, weswegen es äußerst schwierig ist, den Krankheitsverlauf zu prognostizieren. Diese Unvorhersehbarkeit behindert die Investition in die Zukunft des Patienten und seiner Familie.

Bei der Übernahme des Betroffenen und seiner Familie muss daher die Bedeutung der Unterstützung der Selbstständigkeit sowohl in praktischer Hinsicht und somit in Verbindung mit dem Alltag des Patienten als auch im Hinblick auf die Realisierung persönlicher Lebensprojekte unbedingt berücksichtigt werden.

PSYCHOLOGISCHE UNTERSTÜTZUNGSMASSNAHMEN

Die psychologischen Maßnahmen, die ergriffen werden können, variieren je nach Entwicklungs-

phase, in der die Diagnose gestellt wurde, und dem Entwicklungsstadium der Krankheit. Folgendes könnte notwendig sein:

- *eine psychologische Einzel- und Paartherapie während der genetischen Untersuchungen vor und nach der Geburt;*
- *eine Einzel-, Familien- und Paarpsychotherapie, um das Bewusstsein um die und die Akzeptanz der Krankheit zu fördern, die Anpassungsfähigkeit des Betroffenen zu erhöhen, die persönlichen Ressourcen zu fördern und neue zu entwickeln und eventuelle emotionale Störungen zu vermeiden, zu lenken und zu unterstützen;*
- *ein Screening bezüglich neuropsychologischer Probleme, Lern- und Verhaltensstörungen;*
- *die Förderung der Integration des Patienten ins schulische, erzieherische und soziale Umfeld.*



13



**SOZIALE,
BERUFLICHE UND
ADMINISTRATIVE
ASPEKTE**

SOZIALE, BERUFLICHE UND ADMINISTRATIVE ASPEKTE

Der Alltag von BMD-Patienten kann aufgrund des Kraftdefizits äußerst komplex sein, und deswegen wäre es abgesehen von der klinisch-gesundheitlichen Betreuung angebracht, damit eine psychosoziale Unterstützung zu verbinden.

Die Behandlung psychosozialer Probleme stellt einen grundlegenden Aspekt im Hinblick auf das Wohlbefinden von BMD-Patienten dar und trägt dazu bei, Unabhängigkeit zu entwickeln, die Lebensqualität zu verbessern, persönliche Ressourcen und Beziehungen zur Primärgruppe (der Familie) und zur Sekundärgruppe (dem sozialen Umfeld) zu stärken.

Die Maßnahmen variieren je nach Altersgruppe, Gesundheitszustand, Bedürfnissen, Interessen und Wünschen des Patienten. Die Fähigkeit, eine höchstmögliche Unabhängigkeit zu erreichen, erfordert in der Regel eine sorgfältige Planung.

DIE GRUNDLEGENDEN ASPEKTE DABEI SIND:



- DIE FÖRDERUNG DER UNABHÄNGIGKEIT UND SELBSTSTÄNDIGKEIT;
- DIE PERSÖNLICHEN, FAMILIÄREN, GEMEINSCHAFTLICHEN, SOZIALEN UND FINANZIELLEN RESSOURCEN;

- DIE BEDÜRFNISSE UND ANFORDERUNGEN SOWIE DIE BESTREBUNGEN DES EINZELNEN;
- DIE KONZIPIERUNG UND REALISIERUNG VON ZIELEN FÜR DIE ZUKUNFT BETREFFEND BILDUNG, BERUF, WOHNUNG UND BETREUUNG.





SOZIALE, BERUFLICHE UND ADMINISTRATIVE ASPEKTE



KINDHEIT

Ab dem Zeitpunkt der Diagnose können einige (Dienst-)Leistungen beantragt werden, die dem Patienten und seinen Familienangehörigen das Leben erleichtern.

In der Klinik, in der die Betreuung erfolgt, kann der Nachweis über eine seltene Krankheit (Ministerialverordnung 279/2001) beantragt werden, wonach die Angelegenheit dem regionalen Dienst zu übergeben ist, der für den Patienten einen Ausweis über eine seltene Krankheit ausstellt.

In diesem Ausweis ist der Kenncode angegeben, um die Befreiung für alle angemessenen und wirksamen Leistungen zur Behandlung und Überwachung der Krankheit und die Vermeidung einer Verschlechterung zu beantragen.

Darüber hinaus können die Anerkennung der Zivildisabilität (Gesetz 118/1971) und der Behinderung (**Gesetz 104/92**) auf dem Webportal des nationalen Gesundheitsdienstes INPS, bei einer Steuerberatungsstelle CAF oder einem Patronat, die Angelegenheit bearbeiten, beantragt werden.

Nachdem die entsprechenden Bescheinigungen über Invalidität und Behinderung erwirkt wurden, können finanzielle Zuschüsse und Förderungen bezüglich Steuern, Beruf und Schule beantragt werden.

Nach der Diagnose weist der zuständige Klinikarzt den Patienten an, je nach Entwicklungsstadium der Krankheit Physiotherapie, Psychomotorik und/oder Hydrokinesiotherapie zu machen. Der Arzt nimmt die Verschreibung vor und definiert die auf die Bedürfnisse des Patienten am besten zugeschnittenen Aktivitäten. Um diese in Anspruch zu nehmen, muss er sich an die regionalen Dienste wenden.



SCHULZEIT

Die Schulzeit ist eine grundlegende Phase, um die Persönlichkeit und Autonomie des Kinds aufzubauen. Am besten wendet man sich an die regionalen Dienste, um eine Funktionsdiagnose zu beantragen, mit dem Ziel, ein Krankheitsbild zu erhalten, das in der Lage ist, Rehabilitations-, Therapie- sowie Erziehungs-/Lehrmaßnahmen zu definieren, und das den verschiedenen beteiligten Berufsbildern bekannt gegeben wird.

JUGEND UND ÜBERGANG ZUM ERWACHSENENALTER

Die BMD ist durch einen äußerst unterschiedlichen Verlauf geprägt, und daher sind die durchzuführenden Maßnahmen äußerst variabel. Es könnte sich die Notwendigkeit ergeben,

- **Hilfsmittel bei den regionalen Diensten zu beantragen;**
- **bei der Wohnsitzgemeinde die Versorgung durch den häuslichen Pflegedienst zu beantragen;**
- **an den persönlichen Beziehungen und der Integration des Jugendlichen ins soziale Umfeld zu arbeiten, indem ein informelles Unterstützungsnetzwerk aktiviert wird oder Kontakte, Freundschaften und Hilfsgruppen entwickelt werden;**
- **Stärken, Fähigkeiten und Einstellungen des Jugendlichen zu bewerten, um die zukünftigen Bedürfnisse angemessen zu bewerten;**
- **die Selbstständigkeit und Unabhängigkeit zu fördern und einen angemessenen Wohnbereich, eine Wohngemeinschaft oder ein unabhängiges Leben, die Versorgung durch einen häuslichen Pflegedienst zu planen;**
- **Spiel- und Freizeitaktivitäten zu fördern und zu planen und hierfür Bereiche, Zeiten und Methoden zu bewerten (Aktivitäten, Aufgaben, mögliche Sportarten, Tagesstätten, Gemeinschaften, Sozial-/Erziehungseinrichtungen und häusliche Erziehungsdienste).**

Bei BMD-Patienten ist die Berufstätigkeit ein grundlegender Aspekt beim Aufbau des eigenen Lebens. Auszugehen ist von einer aufmerksamen Bewertung der Einstellungen, Wünsche und Potenziale des Betroffenen, um einen Bildungs- und Berufsausbildungsweg zu planen.

In Italien gibt es seit einiger Zeit ein System, das Normen für die Eingliederung von Behinderten in die Arbeitswelt beinhaltet und vorwiegend durch das **Gesetz 68/1999** geregelt ist, das die Identifizierung der Fähigkeiten zur Aufnahme unter die sog. **geschützten Kategorien** vorsieht. Darüber hinaus können Praktika, Ausschreibungen, Ausbildungskurse und universitäre Studiengänge absolviert werden. In dieser Phase sollten die Hilfs- und Fördermittel überdacht werden, die dem Betroffenen bei der Abwicklung spezifischer Alltagstätigkeiten helfen können. Alle beschriebenen Maßnahmen können über den zuständigen Sozialdienst in Anspruch genommen werden. Unter Berücksichtigung der Bedürfnisse und der Anforderungen des Betroffenen, aber auch der regional verfügbaren Ressourcen erstellt der Sozialarbeiter ein Projekt zur Entwicklung der sozialen Kompetenzen.





Kontakt

Via Pietro de Francisci, 36

00165 Roma

06 66182811

Gebührenfreie Rufnummer:

800.943.333

associazione@parentproject.it