

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Quantifizierung der Gangbildveränderungen durch das 4-Etagen-Release
nach Rideau bei Jungen mit Duchenne Muskeldystrophie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carina Neubert

aus Berlin

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	V
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
<u>1. Abstract.....</u>	<u>1</u>
1.1 Abstract.....	3
<u>2. Einleitung.....</u>	<u>4</u>
2.1 Muskeldystrophie Typ Duchenne.....	4
2.1.1 Genetische Grundlagen.....	4
2.1.2 Diagnosestellung.....	5
2.1.3 Natürlicher Verlauf.....	5
2.2 Therapie.....	6
2.2.1 Etablierte Therapieverfahren.....	6
2.2.2 Neue Therapieansätze.....	7
2.3 4-Etagen-Release nach Rideau.....	9
2.3.1 Studienlage zum 4-Etagen-Release nach Rideau.....	9
2.4 Ganganalyse und Gangbild.....	10
2.4.1 Ganganalyse bei Duchenne Muskeldystrophie.....	10
2.4.2 Typische Gangbildveränderungen bei Duchenne Muskeldystrophie.....	11
2.5 Zielsetzung.....	12
<u>3. Material und Methoden.....</u>	<u>13</u>
3.1 Studiendesign.....	13
3.2 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe.....	13
3.3 Operationsverfahren.....	14
3.4 Ganganalyse und timed motor function Tests.....	15
3.5 Datenverarbeitung und -analyse.....	15

3.6 Statistische Auswertung.....	16
<u>4. Ergebnisse.....</u>	<u>18</u>
4.1 Timed motor function Tests.....	18
4.2 Zeit-Distanz-Parameter.....	19
4.3 Bodenreaktionskräfte.....	24
4.3.1 Vertikale Ebene.....	24
4.3.2 Horizontale Ebene.....	26
<u>5. Diskussion.....</u>	<u>29</u>
5.1 Timed motor function Tests.....	29
5.2 Zeit-Distanz-Parameter.....	30
5.3 Bodenreaktionskräfte.....	36
5.3.1 Vertikale Ebene.....	36
5.3.2 Horizontale Ebene.....	40
5.4 Limitationen der Arbeit.....	42
5.5 Schlussfolgerung.....	44
<u>6. Literaturverzeichnis.....</u>	<u>45</u>
Eidesstattliche Versicherung.....	i
Lebenslauf.....	ii
Danksagung.....	iii

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung der analysierten Parameter der Bodenreaktionskräfte.....	17
Abb. 2: Timed motor function Tests der DMD-Gruppe prä-, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.....	18
Abb. 3: Normalisierte Ganggeschwindigkeit, Kadenz, Doppelschrittlänge und Schrittweite der TDC-Gruppe und der DMD-Gruppe prä-, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.....	21
Abb. 4: Normalisierte Dauer von Gangzyklus, Standphase, Schwungphase und double-limb support (DLS) der TDC-Gruppe und der DMD-Gruppe prä, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.....	23
Abb. 5: Normalisierte Parameter der vertikalen Bodenreaktionskraft der TDC-Gruppe und der DMD-Gruppe prä, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.....	25
Abb. 6: Normalisierte Parameter der horizontalen Bodenreaktionskraft der TDC-Gruppe und der DMD-Gruppe prä, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.....	28

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: timed motor function Tests.....	19
Tab. 2: Zeit-Distanz-Parameter.....	20
Tab. 3: Bodenreaktionskräfte.....	27

Abkürzungsverzeichnis

ant.	anterior
AON	Antisense-Oligonukleotide
BW	bodyweight
bzw.	beziehungsweise
COM	center of mass (=Körperschwerpunkt)
DLS	double-limb support (= Zweibeinstandphase)
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
EMG	Elektromyographie
et al.	et alii
FT	Friedman-Test
Hz	Hertz
IQA/IQR	Interquartilabstand/interquartile range
Max.	Maximum
Min.	Minimum
mm	Millimeter
MRC	Medical Research Council
MWU	Mann-Whitney-U-Test
N	Newton
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
OSG	oberes Sprunggelenk
OSSCA	OCST (optimal common shape technique), SARA (symmetrical axis of rotation approach) and SCoRE (symmetrical centre of rotation estimation) combined approach
post.	posterior
RNA	Ribonukleinsäure

s	Sekunden
StP	Standphase
TDC	typically developing children
WSR	Wilcoxon signed-rank Test
z. B.	zum Beispiel

1. Abstract

Zielsetzung: Ziel der Arbeit war es, die biomechanischen Effekte des 4-Etagen-Release nach Rideau auf das Gangbild von Jungen mit Duchenne Muskeldystrophie mittels 3-dimensionaler Ganganalyse zu evaluieren. Dabei sollten die postoperativen Änderungen der Zeit-Distanz-Parameter und der Bodenreaktionskräfte der horizontalen und vertikalen Ebene eruiert werden, um Rückschlüsse auf die postoperative Entwicklung der motorischen Fähigkeiten und des Gangbildes ziehen zu können.

Methoden: 5 DMD-Kinder (mittleres Alter: 5,29 Jahre; IQA: 1,7 Jahre) erhielten im Zeitraum von 2014 - 2017 in der kinderorthopädischen Abteilung der Charité einen 4-Etagen-Release nach Rideau. Sie wurden präoperativ, sowie 3 und 12 Monate postoperativ, mittels 3-dimensionaler Ganganalyse untersucht. Ferner erfolgte die Erhebung von timed motor function Tests zu jeder Untersuchung. Als Kontrolle wurde eine Gruppe von 5 gesunden Jungen (mittleres Alter: 6,56 Jahre; IQA: 5,0 Jahre) einmalig mittels 3-dimensionaler Ganganalyse untersucht. Die Ganganalysen erfolgten mit einem "motion capture" System von Vicon (Vicon, OMG, Oxford, UK) mit 10 fest installierten Infrarotkameras und einer Aufzeichnungsfrequenz von 120 Hz. Die Aufzeichnung der Bodenreaktionskräfte erfolgte mittels zweier in den Boden eingelassener Kraftmessplatten (AMTI OR6-7-1000, Watertown, Massachusetts, USA) bei einer Aufnahme Frequenz von 960 Hz. Alle Probanden liefen barfuß mit selbstgewählter natürlicher Ganggeschwindigkeit. Erhoben wurden die Zeit-Distanz-Parameter und die Bodenreaktionskräfte der vertikalen und horizontalen Ebene. Alle Parameter wurden entsprechend der Methode von Hof (1996) normalisiert.

Ergebnisse: Die DMD-Kinder zeigten präoperativ eine signifikant größere Schrittweite als die Kontrollgruppe. Alle weiteren Zeit-Distanz-Parameter und Bodenreaktionskräfte zeigten präoperativ keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Postoperativ nahmen die Standphasendauer und die Dauer des double-limb support (DLS) signifikant zu. In der vertikalen Ebene der Bodenreaktionskraft zeigten sich postoperativ eine signifikante Abnahme von Fz1, sowie eine signifikante Zunahme von Fz2 und des vertikalen Impulses. Postoperativ ließ sich eine leichte Verbesserung der timed motor function Tests verzeichnen.

Schlussfolgerung: Die postoperativen Änderungen der Bodenreaktionskräfte sprechen für eine bessere vertikale Unterstützung des Körperschwerpunkts (COM) in der späten Standphase und einen verbesserten Gewichtstransfer. Insgesamt belegen die postoperativen Ergebnisse der erho-

benen Gangparameter und der timed motor function Tests ein stabiles Niveau der motorischen Fähigkeiten bis 12 Monate nach Operation. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die biomechanischen Effekte des 4-Etagen-Release besser interpretieren zu können und kausale Zusammenhänge zwischen Therapie und postoperativen Gangbildveränderungen ziehen zu können.

1.1 Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate multilevel soft tissue release according to Rideau and its biomechanical effects on gait in Duchenne muscular dystrophy (DMD) through 3-dimensional gait analysis. In this process, postoperative changes of time distance parameters and ground reaction forces of vertical and horizontal plane were analyzed in order to evaluate the postoperative progress of motor function and gait.

Methods: 5 boys with confirmed DMD (mean age: 5.29 years, IQR: 1.7 years) were operated according to Rideau's protocol in the pediatric orthopedic department of the Charité between 2014 and 2017. All children were investigated with 3-dimensional gait analysis before as well as 3 and 12 months postoperative. Furthermore, the children underwent timed motor function tests at each session. We performed gait analysis in 5 age matched (mean age: 6.56 years, IQR: 5.0 years) typically developing children (TDC) in order to gain data to serve as control. Gait analysis was done using a 10 cameras Vicon motion capture system (Vicon, OMG, Oxford, UK) sampling at 120 Hz. Ground reaction forces were recorded by two force plates (AMTI OR6-7-1000, Waltham, Massachusetts, USA) embedded in the ground sampling at 960 Hz. All children walked barefoot at a self selected natural gait velocity. Time distance parameters and ground reaction forces were collected and all parameters were normalized according to Hof (1996).

Results: Preoperative DMD children showed a significant increase in walking base compared to TDC. All other time distance parameters and ground reaction forces showed no significant difference between DMD and TDC. Postoperative duration of stance phase and double-limb support (DLS) increased significantly. In vertical plane of ground reaction force a significant decrease in Fz1 and a significant increase in Fz2 and vertical impulse was shown. DMD patients performed slightly but not significantly better in all timed motor function test until 12 months postoperative.

Conclusion: Postoperative changes of vertical ground reaction forces indicate a better vertical support of center of mass (COM) during late stance and an improved weight shift from standing leg to the leading leg. Taken together, postoperative results of gait parameters and timed motor function tests prove a stable level of motor function until 12 months postoperative. However, further research is required in order to reveal the causal relationships between multilevel soft tissue release and postoperative changes of gait parameters.

2. Einleitung

2.1 Muskeldystrophie Typ Duchenne

Die Duchenne Muskeldystrophie (DMD) ist eine genetisch bedingte progressive neuromuskuläre Erkrankung, die aufgrund des x-chromosomal rezessiven Erbgangs fast ausschließlich Jungen betrifft (Aartsma-Rus et al. 2016). Mit einer Inzidenz von 15,9 - 19,5 Fällen pro 100.000 Jungen zählt sie zu den seltenen Erkrankungen (Ryder et al. 2017; Birnkrant et al. 2018a). Von den insgesamt seltenen Muskeldystrophien ist die DMD die am häufigsten auftretende Form (Falzarano et al. 2015; Ryder et al. 2017).

2.1.1 Genetische Grundlagen

Die DMD wird durch eine große Zahl unterschiedlicher Mutationen im Dystrophingen (Xp21.2), dem größten bekannten menschlichen Gen, verursacht (Falzarano et al. 2015; Aartsma-Rus et al. 2016). Vornehmlich wird die Erkrankung durch Deletionen hervorgerufen, die einen Anteil von ca. 65 - 68 % aller Fälle ausmachen (Falzarano et al. 2015; Aartsma-Rus et al. 2016). Duplikationen und Punktmutationen sind mit je 10% und 20 - 25 % der Fälle deutlich seltener ursächlich für eine DMD (Falzarano et al. 2015; Aartsma-Rus et al. 2016). Die Mutationen im Dystrophingen führen durch eine Unterbrechung des Leserahmens oder Generierung eines vorzeitigen Stop-codons zu einer fehlerhaften bzw. fehlenden Dystrophinexpression mit einem konsekutiven Mangel an Dystrophin (Falzarano et al. 2015; Aartsma-Rus et al. 2016). Das Protein Dystrophin wird hauptsächlich in der Skelettmuskulatur, dem Myokard und in kleinen Teilen auch im Gehirn in unterschiedlichen Isoformen exprimiert (Falzarano et al. 2015). Es ist an der intrazellulären Membran lokalisiert und wirkt hier als Ankerprotein für die Aktinfilamente, mit der Hauptfunktion, diese während der Muskelkontraktion zu stabilisieren (Falzarano et al. 2015; Aartsma-Rus et al. 2016). Durch den Mangel an Dystrophin kommt es zu Membranstabilitäten, die mit einer Schädigung und Nekrose der Filamente einhergehen (Falzarano et al. 2015; Aartsma-Rus et al. 2016). Durch die chronische Schädigung der Muskelzellen kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einer zunehmenden Fibrosierung und Schwäche der Muskulatur (Falzarano et al. 2015; Aartsma-Rus et al. 2016).

2.1.2 Diagnosestellung

Die Diagnose einer DMD wird meist innerhalb der ersten Lebensjahre gestellt, da die Kinder bereits früh durch eine verzögerte psychomotorische Entwicklung, muskuläre Schwäche oder krankheitstypische Adaptationsmechanismen, wie das Auftreten des Gower's-Zeichen oder einer Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur, auffallen (Ryder et al. 2017; Birnkrant et al. 2018a). Jede ungeklärte Erhöhung der Serumkonzentrationen von Creatinkinase und Transaminasen im Kindesalter ist hochgradig verdächtig für das Vorliegen einer DMD und sollte konsekutiv abgeklärt werden (Ryder et al. 2017; Birnkrant et al. 2018a). Die Diagnose wird durch genetische Untersuchungen gesichert und eine Muskelbiopsie sollte nur bei negativem Ergebnis in der Gensequenzierung erfolgen (Falzarano et al. 2015; Aartsma-Rus et al. 2016; Ryder et al. 2017; Birnkrant et al. 2018a). Einige Mutationen sind mit einem signifikant späteren Verlust der Gehfähigkeit und somit einem milderem Krankheitsverlauf assoziiert (Bello et al. 2016). Seit einigen Jahren stehen für einen kleinen Teil der DMD-Kinder neue Mutation-spezifische Therapieverfahren zur Verfügung. Die genaue Identifizierung der zugrundeliegenden Mutation ist somit entscheidend, um den individuellen Krankheitsverlauf einschätzen und die Indikation für Mutations-modifizierende Therapien stellen zu können (Aartsma-Rus et al. 2016).

2.1.3 Natürlicher Verlauf

Zu den ersten Symptomen einer DMD im Kleinkindalter gehören eine verspätete Gehfähigkeit, Sturzneigung, Schwierigkeiten Treppen zu steigen und vom Boden aufzustehen, sowie eine Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur (Ryder et al. 2017; Mah 2018). Die Schwäche tritt zunächst proximal und überwiegend in der unteren Extremität auf, welche insgesamt stärker betroffen ist als die obere Extremität (Ryder et al. 2017; Mah 2018). Jungen mit DMD verlieren die Gehfähigkeit üblicherweise im Alter von 8 bis 14 Jahren, durchschnittlich mit 12 Jahren (Ryder et al. 2017). Am Herzen manifestiert sich der Dystrophinmangel in Form einer Kardiomyopathie mit myokardialer Fibrosierung, was über den Krankheitsverlauf zu einer fortschreitenden Herzinsuffizienz führt (Birnkrant et al. 2018b). Meist wird die Kardiomyopathie im Alter von 10 bis 20 Jahren symptomatisch und verstärkt, zusätzlich zur progressiven Schwäche der Atemmuskulatur, die respiratorischen Beschwerden (Ryder et al. 2017). Es entwickelt sich eine zunehmende respiratorische Insuffizienz, sodass ab einem Alter von 20 Jahren fast alle Männer auf eine nicht-invasive Beatmung angewiesen sind (Ryder et al. 2017). Kardiale und respiratorische Komplikationen sind die Hauptursachen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität der DMD (Birnkrant et

al. 2018b; Mah 2018). Die derzeitige Lebenserwartung der Jungen mit DMD beträgt bei optimaler Therapie 30 - 40 Jahre (Ryder et al. 2017; Mah 2018).

2.2 Therapie

Obwohl die Ursache und der natürliche Verlauf der DMD lange bekannt sind, existiert bisher keine kurative Therapie (Falzarano et al. 2015). Die multimodale und interdisziplinäre Behandlung der DMD hat somit die Intention, die Lebensqualität in allen Bereichen des täglichen Lebens zu erhalten und das Überleben der Jungen und Männer zu verlängern (Falzarano et al. 2015; Birnkrant et al. 2018a und 2018b). Dabei stehen die Prävention und Behandlung kardialer und respiratorischer Komplikationen, sowie der Erhalt der motorischen Fähigkeiten im Fokus (Birnkrant et al. 2018a und 2018b). In der frühen Phase der Erkrankung ist insbesondere der Erhalt der Gehfähigkeit von Bedeutung, da mit dem Verlust der Gehfähigkeit, auch die Abnahme der respiratorischen Funktion, sowie die Manifestation behandlungsbedürftiger Skoliosen und Kontrakturen beschleunigt werden (Bello et al. 2016; Ryder et al. 2017; Birnkrant et al. 2018b; Goudriaan et al. 2018a; Mah 2018).

2.2.1 Etablierte Therapieverfahren

Physiotherapie und die Therapie mit Glukokortikoiden sind etablierte Therapieverfahren und stellen derzeit die Standardtherapie der DMD dar (Falzarano et al. 2015; Birnkrant et al. 2018a). Die Therapie mit Glukokortikoiden führt zu einer Verlängerung der Gehfähigkeit um 2 - 3 Jahre, unterstützt den Erhalt der respiratorischen Funktion sowie der Muskelkraft und beugt der Entwicklung einer operationsbedürftigen Skoliose vor (Falzarano et al. 2015; Birnkrant et al. 2018a; Mah 2018). Während die positiven Effekte einer solchen Therapie bekannt sind, besteht Klärungsbedarf über Beginn und Dauer einer Glukokortikoidtherapie, das optimale Dosisregime und die Präparatwahl (Birnkrant et al. 2018a; Mah 2018). Derzeit scheint die tägliche Einnahme von Deflazacort das beste Risiko-Nutzen-Verhältnis zu haben (Birnkrant et al. 2018a). Die regelmäßige Physiotherapie soll die Beweglichkeit der unteren Extremität erhalten und der Bildung manifester Kontrakturen und Fehlstellungen vorbeugen (Birnkrant et al. 2018a). Maßnahmen zum Erhalt der respiratorischen Funktion und zur Prävention respiratorischer Komplikationen werden in der Regel erst nach dem Verlust der Gehfähigkeit notwendig (Birnkrant et al. 2018b). Die Basistherapie in diesem Bereich umfasst tägliches Lungenvolumen Recruitment, assistierte Cough-Systeme und assistierte nicht-invasive Beatmung (Birnkrant et al. 2018b). Zur Prävention und

Behandlung DMD-assoziiierter kardialer Erkrankungen wird eine Therapie mit ACE-Hemmern ab einem Alter von 10 Jahren auch bei asymptomatischen Jungen empfohlen (Birnkrant et al. 2018b). Mit beginnender Herzinsuffizienz stellt die zusätzliche Behandlung mit β -Blockern die Standardtherapie dar (Birnkrant et al. 2018b). Operative Therapieverfahren zielen auf den Erhalt der motorischen Funktion, die Reduktion bzw. Prävention von Kontrakturen und die Behandlung von Skoliosen ab (Birnkrant et al. 2018b). In der Leitlinie von 2018 wurden lediglich Operationen von Fuß und Achillessehne zur Verbesserung der Fußposition und Dorsalextension bei noch gehfähigen Jungen, sowie Operationen von Skoliosen nach Verlust der Gehfähigkeit empfohlen (Birnkrant et al. 2018b).

2.2.2 Neue Therapieansätze

Die Entwicklung neuer Therapien zur Behandlung der DMD ist Gegenstand zahlreicher Studien. Dabei stehen seit Entdeckung des Dystrophingens 1987 vor allem genbasierte Therapieansätze zur Wiederherstellung der Dystrophinsynthese im Fokus (Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Bisher erhielten jedoch nur zwei genmodulierende Medikamente eine Zulassung zur Behandlung der DMD (Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Beiden gemeinsam ist, dass sie insgesamt nur zu einer geringen de-novo Dystrophinsynthese führen, kostenintensiv sind und nur einem kleinen Teil der DMD-Kinder zur Verfügung stehen (Verhaart und Aartsma-Rus 2019).

Ein Verfahren ist das Exon-Skipping bzw. die Antisense-Therapie. Dabei hybridisieren synthetische Antisense-Oligonukleotide (AON) mit einem spezifischen Bereich in der pre-messenger-RNA und führen so zu einem modifizierten Splicing (Falzarano et al. 2015; Mah 2018; Salmaninejad et al. 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Hierdurch wird das benachbarte Exon, auf dem sich die Mutation befindet, übersprungen und der Leserahmen wieder hergestellt (Falzarano et al. 2015; Mah 2018; Salmaninejad et al. 2018). Es resultiert die Synthese eines im Mittelteil gekürzten aber teilweise funktionsfähigen Dystrophinproteins (Falzarano et al. 2015; Mah 2018; Salmaninejad et al. 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Ein Vertreter dieses Wirkmechanismus ist Eteplirsen. Es greift das Exon 51 im Dystrophingen an und stellt für ca. 11 - 13 % aller DMD-Jungen eine krankheitsmodulierende Therapie dar (Birnkrant et al. 2018a; Mah 2018). Das Medikament wurde im September 2016 von der US Food and Drug Administration offiziell für die Therapie von DMD-Kindern mit entsprechender Mutation zugelassen (Birnkrant et al. 2018a; Mah 2018). Klinische Studien für Eteplirsen zeigen eine geringfügige de novo Dystrophinsynthese im Menschen (Falzarano et al. 2015; Mah 2018; Salmaninejad et al. 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Obwohl eine leichte Verbesserung im 6-Minuten-Geh-Test nach

Langzeittherapie mit Eteplirsen verzeichnet wurde, konnte bisher kein signifikanter klinischer Benefit nachgewiesen werden (Falzarano et al. 2015; Mah 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Die Herausforderung bei der Entwicklung neuer AONs sind: (1) Transfer in die Zielzellen bei systemischer Applikation, (2) Reduktion des Abbaus durch Leber und Niere, (3) Verbesserung der Aufnahme ins Myokard und Passage über die Blut-Hirn-Schranke, (4) Verträglichkeit und Nebenwirkungen (Falzarano et al. 2015; Salmaninejad et al. 2018).

Eine weitere genetisch basierte Therapie der DMD ist die Mutationsuppression durch Stop-Codon-Read-Through. Etwa 10-15 % aller DMD-Erkrankungen gehen auf eine Nonsense-Mutation, die ein vorzeitiges Stopcodon hervorruft, zurück (Falzarano et al. 2015; Birnkrant et al. 2018a; Mah 2018; Salmaninejad et al. 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Aminoglykosid-Antibiotika wie Gentamicin besitzen die Eigenschaft vorzeitige Stopcodons zu unterdrücken, indem sie deren Erkennung durch die Ribosomen verhindern (Falzarano et al. 2015; Mah 2018; Salmaninejad et al. 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Dadurch wird eine vollständige Expression des mutierten Gens wieder möglich (Falzarano et al. 2015; Mah 2018; Salmaninejad et al. 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Die Limitation der Aminoglykosid-Antibiotika liegt jedoch in ihrer starken Toxizität, was eine Daueranwendung in der notwendigen hohen Dosierung unmöglich macht (Falzarano et al. 2015; Salmaninejad et al. 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Bei der Suche nach Präparaten mit Read-Through-Eigenschaft und besserem Nebenwirkungsprofil wurde Ataluren entdeckt (Falzarano et al. 2015; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Es ist ein orales Non-Aminoglykosid, welches vorzeitige Stopcodons unterdrückt, keine antibiotischen Eigenschaften hat und eine gute Verträglichkeit aufweist (Falzarano et al. 2015; Mah 2018). In Studien wurde eine leichte Verbesserung im 6-Minuten-Geh-Test bei Dauertherapie mit Ataluren gezeigt (Mah 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Ataluren erhielt von der Europäischen Arzneimittel-Agentur im August 2014 die Zulassung zur Behandlung von gehfähigen DMD-Jungen ab 5 Jahren mit nachgewiesener Nonsense-Mutationen (Falzarano et al. 2015; Birnkrant et al. 2018a; Mah 2018; Verhaart und Aartsma-Rus 2019).

Neben diesen Verfahren wird derzeit die Transduktion von Microdystrophingenen via Adenoviren in klinischen Studien (Phase I/II) getestet (Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Außerdem wird die Entwicklung einer Therapie mittels Geneditierung in präklinischen Studien erprobt (Verhaart und Aartsma-Rus 2019). Alle genetisch-basierten Verfahren bergen zahlreiche Schwierigkeiten und Risiken und keines stellt eine kurative Therapie dar (Verhaart und Aartsma-Rus 2019).

2.3 4-Etagen-Release nach Rideau

Das 4-Etagen-Release nach Rideau ist ein Operationsverfahren für gehfähige DMD-Jungen welches 1986 erstmals beschrieben wurde (Rideau 1995). Es umfasst die Ablösung und Verlängerung vornehmlich biartikulärer Muskeln der unteren Extremität. Ziel ist es, DMD-typische Kontrakturen der Hüfte, Knie- und Sprunggelenke vorzubeugen und so die Geh- und Stehfähigkeit der Jungen zu verlängern (Rideau et al. 1995). Die Operation wird in der frühen Phase der Gehfähigkeit durchgeführt, wenn die physiologische Hyperextensionsfähigkeit der Gelenke abnimmt, jedoch noch keine Kontrakturen manifest sind (Rideau et al. 1995; Fujak et al. 2014). Der optimale Operationszeitpunkt liegt meist im Alter von 4 - 6 Jahren (Rideau et al. 1995; Fujak et al. 2014). Die frühzeitige kontrakturlösende Operation nach Rideau ist ein sicheres und komplikationsarmes Operationsverfahren (Manzur et al. 1992; Granata et al. 1994; Rideau et al. 1995; Forst und Forst 1995, 1999, 2012). Die genauen Indikationskriterien und die einzelnen Operationsschritte werden in der Methodik erläutert.

2.3.1 Studienlage zum 4-Etagen-Release nach Rideau

Rideau et al. (1995) beschrieben eine temporäre Stabilisierung der motorischen Fähigkeiten postoperativ. Im einzelnen zeigten sich in einer Gruppe operierter DMD-Jungen eine leichte Verbesserung der Gower's-Zeit, eine signifikante und nachhaltige Reduktion der Kontrakturen der unteren Extremität und eine signifikante Verlängerung der Geh- und Stehfähigkeit, durchschnittlich um ca. 2 Jahre im Vergleich zu einer nicht-operierten Kontrollgruppe (Rideau et al. 1995). Im Gegensatz hierzu konnten Manzur et al. (1992) keinen funktionellen Benefit durch eine frühe kontrakturlösende Operation feststellen. Obwohl postoperativ eine signifikante Reduktion der Kontrakturen verzeichnet wurde, kam es ein Jahr nach Operation zu einer rascheren, jedoch nicht signifikanten, Verschlechterung der Gower's-Zeit im Vergleich zur nicht-operierten Kontrollgruppe (Manzur et al. 1992). Hierbei ist zu beachten, dass die Gruppen in dieser Studie mit je 10 Patienten klein waren (Manzur et al. 1992). Im Vergleich umfasste die operierte Gruppe in Rideau's Studie 65 Jungen und die Kontrollgruppe 135 Jungen (Rideau et al. 1995). Zudem betrug das Follow-up bei Manzur et al. (1992) nur ein Jahr und die Operation wurde in Anlehnung jedoch nicht exakt nach der Methode von Rideau durchgeführt. Wie Manzur et al. (1992) beschrieben auch Granata et al. (1994) bei 7 Patienten zwar eine effektive Reduktion der Kontrakturen postoperativ, jedoch keine Verbesserung der Gower's-Zeit und keine signifikante Verlängerung der Gehfähigkeit. Die Kinder waren zum Zeitpunkt der Operation im Schnitt jedoch älter als in Ri-

deau's Studie (Granata et al. 1994). In einer größeren prospektive Studie zur Evaluierung des frühzeitigen 4-Etagen-Release nach Rideau zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gehfähigkeit durchschnittlich um 1,25 Jahre (Forst und Forst 1999). In dieser Studie erhielten 87 Jungen eine frühzeitige Operation und das mittlere Follow-up betrug 5,4 Jahre (Forst und Forst 1999). Im Alter von 13 Jahren (Ende des durchschnittlichen Follow-up) waren in der operierten Gruppe noch ca. 75 % gehfähig, während es in der Kontrollgruppe nur etwa 35 % waren (Forst und Forst 1999). Zuletzt konnten Weiß et al. (2020) in einer retrospektiven Studie mit insgesamt 86 DMD-Jungen eine Verlängerung der Gehfähigkeit durch das 4-Etagen-Release nach Rideau um durchschnittlich 1,5 Jahre feststellen. Zudem konnte ein unabhängiger positiver und additiver Effekt von 4-Etagen-Release und Glukokortikoidtherapie auf die Verlängerung der Gehfähigkeit festgestellt werden (Weiß et al. 2020). Während unbehandelte DMD-Jungen die Gehfähigkeit durchschnittlich mit 9,6 Jahren verloren, waren DMD-Kinder, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden, im Mittel bis 11,2 Jahre gehfähig und Jungen die ein 4-Etagen-Release erhielten bis 11,1 Jahre (Weiß et al. 2020). Kinder, die sowohl operiert als auch mit Glukokortikoiden behandelt wurden, verloren die Gehfähigkeit im Schnitt erst mit 14,9 Jahren (Weiß et al. 2020).

Trotz der guten Ergebnisse mit suffizienter Kontrakturprävention und Verlängerung der Gehfähigkeit um 1,25 - 2 Jahre wird das Operationsverfahren derzeit nur in wenigen Zentren durchgeführt (Bushby et al. 2010). Während die frühzeitige multisegmentale Operation in der Leitlinien 2010 noch als mögliche Behandlungsstrategie erwähnt wird, erfolgte in der Leitlinie von 2018 explizit keine Empfehlung für ein multisegmentale Operation der unteren Extremität (Bushby et al. 2010; Birnkrant et al. 2018b).

Unseres Wissens nach existieren in der Literatur keine Daten zu den biomechanischen Effekten der Operation auf das Gangbild von DMD-Kindern.

2.4 Ganganalyse und Gangbild

Die instrumentierte 3-dimensionale Ganganalyse ist derzeit das Untersuchungsverfahren der Wahl, um Bewegungsabläufe und Veränderungen im Gangbild zu untersuchen.

2.4.1 Ganganalyse bei Duchenne Muskeldystrophie

Während die instrumentierte Ganganalyse bei anderen neuromuskulären Erkrankungen eine Routineuntersuchung darstellt, wird sie bei Kindern mit DMD kaum angewandt, um Gangbild-

veränderungen über den Verlauf der Erkrankung objektiv zu dokumentieren (Goudriaan et al. 2018a). Seit der erstmaligen Untersuchung der Gangbildveränderungen von DMD-Jungen mittels instrumentierter Ganganalyse im Jahr 1981 durch Sutherland et al. (1981), wurde das Gangbild von Jungen mit DMD nur in wenigen Studien durch 3D-Ganganalyse quantifiziert (Goudriaan et al. 2018a). Romano et al. (2019) stellten zuletzt eine starke Korrelation zwischen einzelnen Gangparametern und dem funktionellen Status der DMD-Jungen, gemessen am North Star Ambulatory Assessment (NSAA), fest. Im einzelnen zeigten sich eine negative Korrelation zwischen der Schrittweite und dem NSAA-Score, sowie eine positive Korrelation zwischen Ganggeschwindigkeit, der maximalen Dorsalextension des oberen Sprunggelenks (OSG) über den gesamten Gangzyklus und dem mittleren OSG-Winkel mit dem NSAA-Score (Romano et al. 2019). Basierend auf diesen Ergebnissen sprachen Romano et al. (2019) sich für eine Ausweitung der 3D-Ganganalyse im klinischen Alltag zum Monitoring des Krankheitsverlaufes aus.

2.4.2 Typische Gangbildveränderungen bei Duchenne Muskeldystrophie

Sutherland et al. (1981) definierten drei Determinanten die den Progress der abnehmenden Gangfähigkeit widerspiegeln: 1) abnehmende Kadenz, 2) zunehmende anteriore Beckenkipfung in der Standphase, 3) abnehmende Dorsalextension im OSG in der Schwungphase (Goudriaan et al. 2018a). Darüber hinaus weist das Gangbild über den Krankheitsverlauf folgende Charakteristika auf: abnehmende Ganggeschwindigkeit, zunehmende Schrittweite, zunehmende Hüftflexion in der Schwungphase und abnehmende Hüftextension in der Standphase (Sutherland et al. 1981).

Goudriaan et al. (2018a) die kürzlich die Datenlage über Gangbildveränderungen bei Kindern mit DMD begutachteten, konstatierten, dass die Ergebnisse der einzelnen Studien bezüglich der Gangbildveränderungen teils widersprüchlich sind. Hierbei ist zu beachten, dass es sich bei den begutachteten Studien um Querschnittstudien handelt, während Sutherland et al. (1981) ihre Erkenntnisse aus einer größer angelegten Longitudinalstudie zogen (Goudriaan et al. 2018a). Aufgrund der seltenen Erkrankung sind die Studiengruppen in allen durchgeführten Studien klein und die Altersspanne ist in einigen Studien recht inhomogen, was die Diskrepanz der Ergebnisse erklären könnte (Goudriaan et al. 2018a). Goudriaan et al. (2018a) arbeiteten aus der Datenlage zwei kinematische Parameter heraus, welche von fast allen Studiengruppen berichtet wurden: 1) größerer Bewegungsumfang des Kniegelenkes, 2) geringere Dorsalextension im OSG in der Schwungphase.

Trotz der Diskrepanzen in der Datenlage der einzelnen Gangparameter, scheint es einen Konsens über die von Sutherland et al. (1981) definierten charakteristischen Gangbildveränderungen bei DMD-Jungen zu geben. Unseres Wissens nach ist die Studie von Sutherland et al. (1981) bisher die einzige, in der instrumentierte Ganganalysen zur Evaluierung des Gangbildes über den Krankheitsverlauf longitudinal durchgeführt wurden.

2.5 Zielsetzung

Da die biomechanischen Effekte des 4-Etagen-Release nach Rideau bisher nicht untersucht wurden, war es Ziel der Arbeit, die durch das Operationsverfahren verursachten Änderungen auf das Gangbild der Kinder mittels 3-dimensionaler Ganganalyse zu evaluieren.

Im Allgemeinen sollte eruiert werden, welche Zeit-Distanz-Parameter und welche Bodenreaktionskräfte der horizontalen und vertikalen Ebene postoperativ eine Änderung aufweisen.

Im Speziellen stellten wir die Hypothese auf, dass die Zeit-Distanz-Parameter sowie die Bodenreaktionskräfte bis zu einem Jahr nach Operation ein stabiles Niveau aufweisen. Weiterhin nahmen wir an, dass das Niveau der Zeit-Distanz-Parameter und der Bodenreaktionskräfte postoperativ im Bereich von gesunden Kindern der gleichen Altersgruppe liegt und dass die Entwicklung der erhobenen Gangparameter eine ähnliche altersspezifische Entwicklung zeigt.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive Longitudinalstudie. Hierbei wurde eine Gruppe von DMD-Jungen, die operativ mit einem 4-Etagen-Release nach Rideau behandelt wurden, mittels 3-dimensionaler Ganganalyse untersucht. Es wurden von jedem Kind insgesamt 3 Ganganalysen zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt: 1 Tag vor Operation, sowie 3 und 12 Monate nach Operation. Zum Vergleich wurde das Gangbild gesunder Kinder (typically developing children = TDC) einer gleichgeschlechtlichen Kontrollgruppe einmalig aufgezeichnet und analysiert. Ein positives Votum der Ethikkommission der Charité lag vor (EA2/105/14).

3.2 Patientenkollektiv und Kontrollgruppe

Das Patientenkollektiv (DMD-Gruppe) bestand aus 5 Jungen mit bestätigter Duchenne Muskeldystrophie. Das Alter zum Zeitpunkt der Operation lag im Mittel bei 5,29 Jahren (IQA: 1,7 Jahre). Bei allen Jungen wurde die Indikation für einen 4-Etagen-Release nach Rideau gestellt. Alle Jungen waren in der Lage, den Instruktionen im Ganglabor zu folgen und ohne Hilfsmittel zu gehen.

Die Kontrollgruppe (TDC-Gruppe) bestand aus 5 Jungen ohne orthopädische oder neurologische Vorerkrankungen und ohne vorangegangene Operationen der unteren Extremität. Zum Zeitpunkt der Ganganalyse waren die Jungen im Mittel 6,56 Jahre alt (IQA: 5,0 Jahre). Alle Jungen der Kontrollgruppe konnten den Instruktionen im Ganglabor folgen.

Ausschlusskriterien für beide Gruppen waren das Unvermögen, entlang des vorgegebenen Laufweges selbstständig und im natürlichen Gangbild zu gehen, oder den Instruktionen zu folgen. Bei allen Kindern lag vor Untersuchung die schriftliche Einwilligung der Erziehungsberechtigten nach ausführlicher Aufklärung vor.

3.3 Operationsverfahren

Die Indikationskriterien für einen 4-Etagen-Release nach Rideau umfassen folgende Punkte (Rideau et al. 1995; Forst und Forst 1995, 1999 und 2012; Fujak et al. 2014):

- Verlust der Hyperextensionsfähigkeit in Hüft-, Knie- und Sprunggelenk
- Einschränkung der Hüftadduktion als Folge eines verkürzten Tractus iliotibialis
- durchschnittliche Muskelkraft > 70%
- Kraft des Musculus quadriceps femoris > 3/5 auf der MRC-Skala
- Aufstehen vom Boden aus Rückenlage (Gower's-Zeit) in weniger als 5 Sekunden

Das Operationsverfahren umfasst die nachstehenden Schritte (Rideau et al. 1995; Forst und Forst 1995 und 2012; Fujak et al. 2014):

- Offene Dissektion der Ursprungssehnen folgender an der Spina iliaca anterior superior und inferior entspringender Hüftflexoren: M. sartorius, M. tensor fasciae latae, M. rectus femoris Caput rectum
- Inzision der Glutealfaszie
- Exzision des Tractus iliotibialis und des Septum intermusculare laterale
- Einkerbung und Lösung der fibrotischen Anteile des M. biceps femoris
- Perkutane Tenotomie der Mm. semitendinosus, semimembranosus und gracilis
- Z-förmige Verlängerung der Achillessehne in der frontalen Ebene

Die Operation wurde jeweils zeitgleich bilateral durch zwei erfahrene Kinderorthopädinnen durchgeführt. Postoperativ erfolgte die Anlage von Unterschenkelsoftcasts unterhalb der Kniegelenke zur Stabilisierung der Füße und Schmerzlinderung für ca. 14 Tage. Unter bedarfsorientierter Analgesie erfolgte die Mobilisation in den Stand und Gehtraining bereits ab dem 1. postoperativen Tag. Allen Jungen wurde eine intensive physiotherapeutische Nachbehandlung für mindestens 3 Monate empfohlen.

3.4 Ganganalyse und timed motor function Tests

Das Messprotokoll beinhaltete neben der instrumentierten 3-dimensionalen Ganganalyse die Durchführung von timed motor function Tests (Zeit-Funktionstest). Hierfür wurde jeweils die Zeit gemessen, die die DMD-Jungen benötigten um 10 Meter zu laufen, 4 Stufen aufwärts bzw. abwärts zu steigen und aus Rückenlage vom Boden aufzustehen (Gower's-Zeit).

Die 3-dimensionale Ganganalyse wurde mit einem "motion capture" System von Vicon (Vicon, OMG, Oxford, UK) mit 10 fest installierten Infrarotkameras und einer Aufzeichnungsfrequenz von 120 Hz durchgeführt. Reflektierende Marker mit einem Durchmesser von 14 mm wurden mit einem hautverträglichen doppelseitigen Klebeband, entsprechend dem OSSCA-Protokoll, über definierten anatomischen Strukturen auf der Haut der Probanden angebracht (Taylor et al. 2010). Die Aufzeichnung der Bodenreaktionskräfte erfolgte mittels zweier in den Boden eingelassener Kraftmessplatten (AMTI OR6-7-1000, Watertown, Massachusetts, USA) bei einer Aufnahme Frequenz von 960 Hz. Alle Probanden liefen barfuß mit selbstgewählter natürlicher Ganggeschwindigkeit einen vorgegebenen 10 Meter langen Laufweg entlang. Es erfolgten mehrere Proberunden, um die Kinder mit der Aufgabe vertraut zu machen und die Enden des Laufweges so anzupassen, dass die Kinder ohne Modifikation der Schrittlänge sicher die Kraftmessplatten im Boden trafen. Im Anschluss wurden für jedes Bein mindestens 5 valide Walks aufgezeichnet. Ein Walk war valide, wenn die Kinder die gesamte Strecke in ihrem natürlichen Gangbild absolvierten und dabei eine der Kraftmessplatten vollständig mit einem Fuß trafen. Walks in denen der Fuß nicht vollständig auf der Kraftmessplatte landete oder der anschließende Bodenkontakt auf der gleichen Kraftmessplatte verzeichnet wurde, waren invalide.

Für die spätere Reproduzierbarkeit wurde das Gangbild der Kinder zusätzlich aus der frontalen und sagittalen Ebene mit zwei handelsüblichen Videokameras aufgezeichnet.

3.5 Datenverarbeitung und -analyse

Die gewonnenen Daten wurden mittels Vicon Nexus 1.8.5 (Vicon, Oxford, UK) weiterverarbeitet und exportiert. Zur Analyse der Gangparameter wurde Matlab (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) verwendet. Die entsprechenden Algorithmen wurden durch die Ingenieure des Julius-Wolff-Institutes geschrieben und zur Verfügung gestellt.

Folgende Zeit-Distanz-Parameter wurden analysiert: Ganggeschwindigkeit [m/s], Kadenz [Schritte/s], Doppelschrittlänge [cm], Schrittweite [cm], sowie Dauer von Gangzyklus [s], Stand-

phase [s], Schwungphase [s] und double-limb support (DLS) [s]. Diese Parameter wurden für jeden aufgezeichneten Gangzyklus einer Ganganalyse berechnet und hieraus automatisch Durchschnittswerte für jedes Bein ermittelt. Um die anthropometrischen Einflussfaktoren möglichst gering zu halten, wurden alle Zeit-Distanz-Parameter anhand der Beinlänge entsprechend der Methode von Hof (1996) normalisiert, die resultierenden Werte sind dimensionslos.

Aus den Daten der Kraftmessplatten wurden die Bodenreaktionskräfte berechnet, hierbei wurden folgende Parameter erhoben:

1. vertikale Ebene: Fz1 = erstes Kraftmaximum [N], Fz2 = zweites Kraftmaximum [N], Fz3 = Kraftminimum zwischen den Kraftmaxima [N], Auftreten von Fz1/Fz2/Fz3 als % der Standphase [%StP], vertikaler Impuls [Ns] (= Integral über die vertikale Kraftkurve).
2. horizontale Ebene: anteriores Kraftmaximum (Maximum_ant) [N], Auftreten des anterioren Kraftmaximums (Auftreten_Max_ant) [%StP], anteriorer Impuls (Impuls_ant; = Integral über den positiven Anteil der horizontalen Kraftkurve) [Ns], posteriores Kraftminimum (Minimum_post) [N], Auftreten des posterioren Kraftminimums (Auftreten_Min_post) [%StP], posteriorer Impuls (Impuls_post; = Integral über den negativen Anteil der horizontalen Kraftkurve) [Ns], mittlere horizontale Kraft [N], mittlerer horizontaler Impuls (= Integral über die gesamte horizontale Kraftkurve) [Ns].

Die Bodenreaktionskräfte wurde auf 100 % der Standphase normalisiert und für jedes Bein separat angegeben. Es erfolgte die Normalisierung aller Kraftdaten anhand des Körpergewichts entsprechend der Methode von Hof (1996). Hieraus ergeben sich die Dimensionen "% of bodyweight" (%BW) für alle Kräfte und "% of bodyweight x second" (%BWs) für alle Impulse.

Die analysierten Parameter der Bodenreaktionskräfte sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit der SPSS-Software (v23, IBM, Champaign, IL). Aufgrund der kleinen Gruppen wurden die Daten als nicht normalverteilt betrachtet und entsprechend nichtparametrische Testverfahren für die Hypothesentestung ausgewählt.

Zunächst wurde für jeden Probanden und jeden Zeitpunkt mit dem Wilcoxon signed-rank Test geprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen rechten und linken Bein vorlagen. Im Seitenvergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Daraufhin wurden aus den Daten beider

Beine für jeden Probanden und jeden Parameter zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt ein Durchschnittswert gebildet. Die individuellen Durchschnittswerte der einzelnen Kinder wurden zur Bildung der Gruppen verwendet.

Die Hypothesentestung zwischen präoperativer DMD-Gruppe und TDC-Gruppe erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben. Zum Vergleich zwischen präoperativer, 3-Monate postoperativer und 12-Monate postoperativer DMD-Gruppe wurde der Friedman-Test verwendet. Mit dem Wilcoxon signed-rank Test wurde geprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen der präoperativen und 3-Monate postoperativen DMD-Gruppe bzw. zwischen der 3-Monate und 12-Monate postoperativen DMD-Gruppe bestanden. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

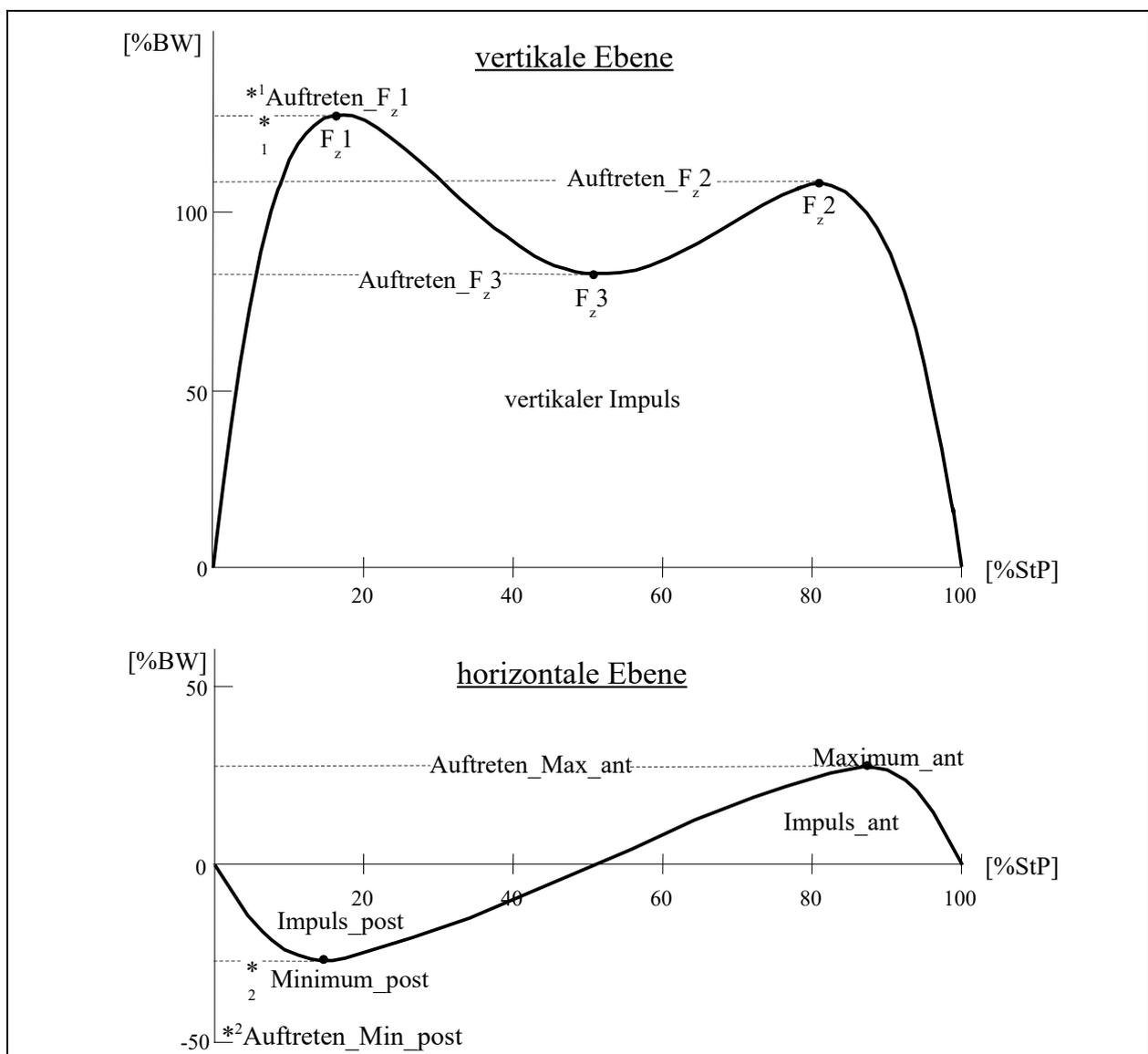


Abbildung 1: Schematische Darstellung der analysierten Parameter der Bodenreaktionskräfte.

4. Ergebnisse

4.1 Timed motor function Tests

Postoperativ zeigte sich bei keinem der timed motor function Tests eine signifikante Änderung. Insgesamt ließ sich nach Operation eine leichte Verbesserung in den timed motor function Tests verzeichnen. Alle Parameter mit Median (IQA) und Signifikanzniveau sind in Tabelle 1 aufgelistet, eine Darstellung der postoperativen Entwicklung erfolgt in Abbildung 2.

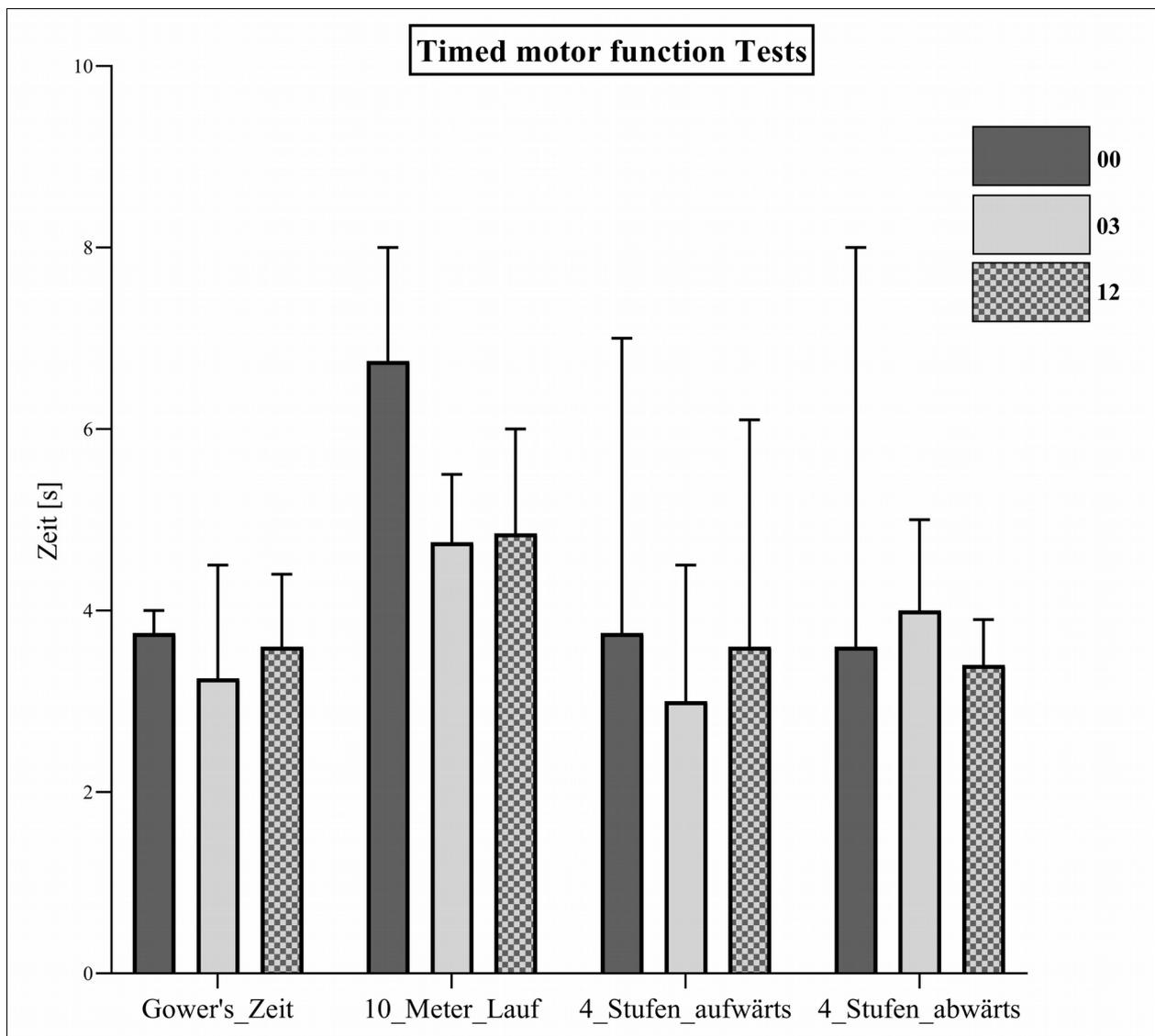


Abbildung 2: Timed motor function Tests der DMD-Gruppe prä-, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.

	DMD			WSR		FT
	00	03	12	00_03	03_12	00_03_12
Gower's_Zeit [s]	3,75 (0,88)	3,25 (1,63)	3,6 (1,35)	n.s.	n.s.	n.s.
10_Meter_Lauf [s]	6,75 (2,88)	4,75 (0,88)	4,85 (1,3)	n.s.	n.s.	n.s.
4_Stufen_aufwärts [s]	3,75 (3,75)	3,00 (2,13)	3,6 (3,25)	n.s.	n.s.	n.s.
4_Stufen_abwärts [s]	3,6 (3,95)	4,00 (1,13)	3,4 (0,9)	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 1: timed motor function Tests dargestellt als Median (IQA)

IQA: Interquartilabstand. DMD: Duchenne Muskeldystrophie. WSR: Wilcoxon signed-rank Test.

FT: Friedman-Test. 00: prä-operative Messung. 03: 3-Monatsmessung. 12: 12-Monatsmessung.

s: Sekunden. n.s.: nicht signifikant.

4.2 Zeit-Distanz-Parameter

Die Schrittweite zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen der DMD-Gruppe und der TDC-Gruppe. Postoperativ zeigten sich signifikante Unterschiede in der Standphasendauer und der Dauer des DLS. Eine Zusammenfassung der Parameter [Median (IQA)] mit Signifikanzniveau erfolgt in Tabelle 2.

Ganggeschwindigkeit

Die normalisierte Ganggeschwindigkeit der präoperativen DMD-Gruppe lag bei 0,41 (0,08). Damit unterschied sie sich nicht signifikant von der normalisierten Ganggeschwindigkeit der TDC-Gruppe [0,43 (0,13)]. Postoperativ stieg die normalisierte Ganggeschwindigkeit zur 3-Monatsmessung leicht an und lag mit 0,43 (0,1) auf dem Niveau der TDC-Gruppe. Der Anstieg war jedoch nicht signifikant. 12 Monate postoperativ zeigte sich eine ebenfalls nicht signifikante Reduktion der normalisierten Ganggeschwindigkeit auf 0,38 (0,13). (Siehe Abb. 3)

Kadenz

Die Kadenz lag mit 0,62 (0,1) in der präoperativen DMD-Gruppe etwas oberhalb der TDC-Gruppe [0,56 (0,09)], jedoch war der Unterschied nicht signifikant. 3 Monate nach Operation nahm die Kadenz auf 0,56 (0,04) ab. Dieser Unterschied erreichte das Signifikanzniveau nicht, jedoch zeigte sich mit $p = 0,08$ eine Tendenz zur Reduktion. 12 Monate postoperativ fiel die Kadenz weiter ab, jedoch ohne signifikanten Unterschied zur 3-Monatsmessung. (Siehe Abb. 3)

Doppelschrittlänge

Präoperativ lag die normalisierte Doppelschrittlänge mit 1,33 (0,2) in der DMD-Gruppe unterhalb der Kontrollgruppe mit 1,48 (0,38), aber auch hier wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht. Postoperativ stieg die Doppelschrittlänge zur 3-Monatsmessung auf 1,53 (0,36) an. Zur 12-Monatsmessung zeigte sich eine leicht Abnahme auf 1,44 (0,29). Damit lag die Doppelschrittlänge jedoch immer noch über dem präoperativen Niveau. Insgesamt waren die postoperativen Veränderungen nicht signifikant. (Siehe Abb. 3)

Schrittweite

Die normalisierte Schrittweite zeigte als einziger Parameter einen signifikanten Unterschied zwischen der präoperativen DMD-Gruppe und der TDC-Gruppe. Sie war für die DMD-Kinder mit 0,24 (0,1) signifikant größer als für die gesunden Kinder [0,13 (0,07); $p = 0,016$]. Postoperativ zeigte sich eine stetige Reduktion der Schrittweite bis auf 0,16 (0,14) zur 12-Monatsmessung, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. (Siehe Abb. 3)

	TDC	DMD			MWU	WSR		FT
		00	03	12	TDC_DMD	00_03	03_12	00_03_12
Ganggeschwindigkeit _N	0,43 (0,13)	0,41 (0,08)	0,43 (0,1)	0,38 (0,13)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kadenz _N	0,56 (0,09)	0,62 (0,1)	0,56 (0,04)	0,54 (0,13)	n.s.	0,08	n.s.	0,091
Doppelschrittlänge _N	1,48 (0,38)	1,33 (0,2)	1,53 (0,36)	1,44 (0,29)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Schrittweite _N	0,13 (0,07)	0,24 (0,1)	0,21 (0,1)	0,16 (0,14)	0,016	n.s.	n.s.	n.s.
Dauer_Gangzyklus _N	3,72 (0,62)	3,22 (0,56)	3,64 (0,3)	3,72 (0,93)	n.s.	0,08	n.s.	0,091
Dauer_Standphase _N	2,34 (0,43)	1,95 (0,46)	2,26 (0,24)	2,32 (0,68)	n.s.	0,043	n.s.	0,022
Dauer_DLS _N	0,44 (0,13)	0,34 (0,19)	0,43 (0,09)	0,47 (0,22)	n.s.	0,043	n.s.	0,022
Dauer_Schwungphase _N	1,45 (0,2)	1,32 (0,12)	1,42 (0,11)	1,4 (0,24)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 2: Zeit-Distanz-Parameter dargestellt als Median (IQA)

IQA: Interquartilabstand. TDC: typically developing children. DMD: Duchenne Muskeldystrophie. MWU: Mann-Whitney-U-Test.

WSR: Wilcoxon signed-rank Test. FT: Friedman-Test. 00: prä-operative Messung. 03: 3-Monatsmessung. 12: 12-Monatsmessung.

_N: normalisiert. DLS: double-limb support. n.s.: nicht signifikant.

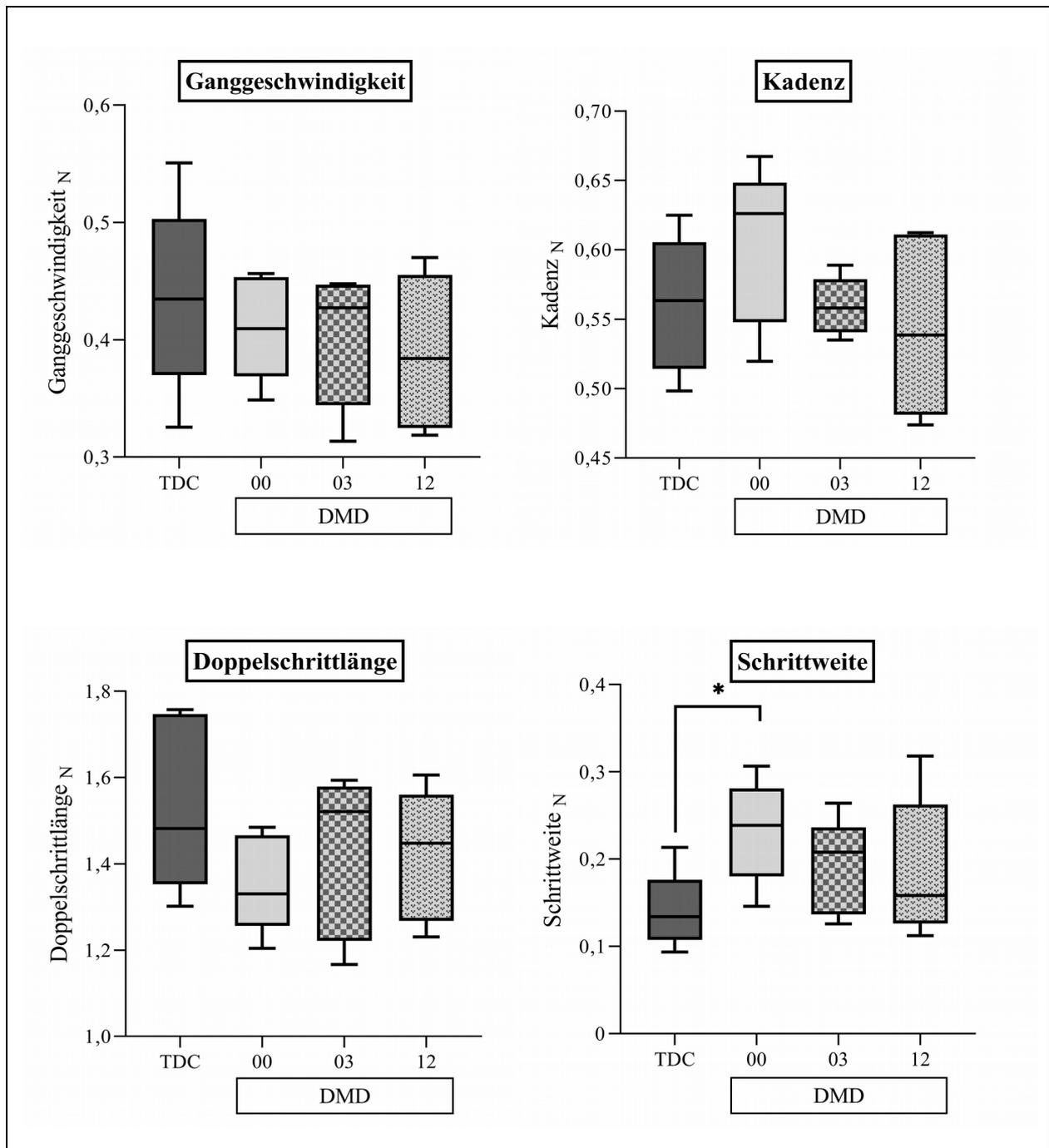


Abbildung 3: Normalisierte Ganggeschwindigkeit, Kadenz, Doppelschrittlänge und Schrittweite der TDC-Gruppe und der DMD-Gruppe prä-, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.

Dauer des Gangzyklus

Die normalisierte Gangzyklusdauer der präoperativen DMD-Kinder lag mit 3,22 (0,56) etwas unterhalb der Kontrollgruppe [3,72 (0,62)]. Postoperativ zeigte sich zur 3-Monatsmessung eine Tendenz zur Verlängerung. Die normalisierte Gangzyklusdauer stieg hier bis auf 3,64 (0,3); $p = 0,08$ an. Die Zunahme setzte sich bis 12 Monate nach Operation fort bis auf 3,72 (0,93), war jedoch nicht signifikant. (Siehe Abb. 4)

Dauer der Standphase

Die normalisierte Standphasendauer war mit 1,95 (0,46) in der DMD-Gruppe präoperativ etwas kürzer als in der TDC-Gruppe mit 2,34 (0,43). 3 Monate postoperativ war die Standphasendauer mit 2,26 (0,24); $p = 0,043$ signifikant länger als präoperativ. Bis zur 12-Monatsmessung zeigte sich ein weiterer Anstieg, der jedoch gegenüber dem Niveau der 3-Monatsmessung nicht signifikant war. (Siehe Abb. 4)

Dauer des Double-limb Support (DLS)

Auch die normalisierte Dauer des DLS war bei unseren DMD-Jungen kürzer als in unserer Kontrollgruppe [0,34 (0,19) vs. 0,44 (0,13)]. Die DLS-Dauer stieg postoperativ zur 3-Monatsmessung signifikant an auf 0,43 (0,09); $p = 0,043$. Der weitere Anstieg zur 12-Monatsmessung auf 0,47 (0,22) war in der Zeit von 3 zu 12 Monaten nicht signifikant. (Siehe Abb. 4)

Dauer der Schwungphase

Auch die normalisierte Schwungphasendauer war in der präoperativen DMD-Gruppe etwas kürzer als in der TDC-Gruppe [1,32 (0,12) vs. 1,45 (0,2)]. Postoperativ stieg auch die Schwungphasendauer an, jedoch nicht im gleichen Maße wie die Dauer von Standphase und DLS. Der postoperative Anstieg der Schwungphase auf 1,42 (0,11) 3 Monate nach Operation und 1,4 (0,24) 12 Monate nach Operation war nicht signifikant. (Siehe Abb. 4)

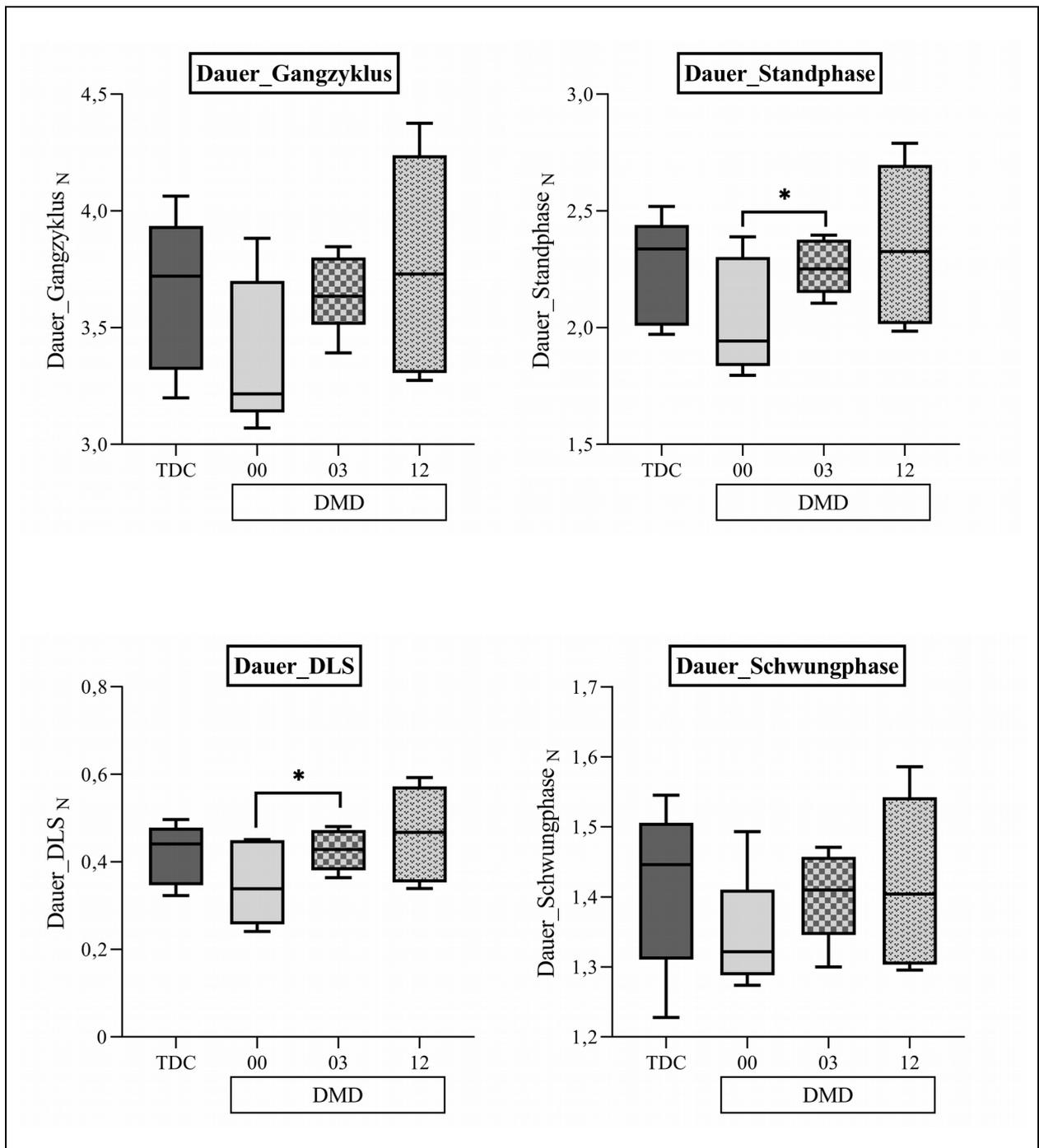


Abbildung 4: Normalisierte Dauer von Gangzyklus, Standphase, Schwungphase und double-limb support (DLS) der TDC-Gruppe und der DMD-Gruppe prä-, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.

4.3 Bodenreaktionskräfte

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Bodenreaktionskräften von DMD-Kindern und gesunden Kindern. Postoperativ zeigten sich einige signifikante Unterschiede in der vertikalen Ebene der Bodenreaktionskräfte. Eine Zusammenfassung der Parameter [Median (IQA)] mit Signifikanzniveau erfolgt in Tabelle 3.

4.3.1 Vertikale Ebene

Fz1 (= erstes Kraftmaximum der vertikalen Bodenreaktionskraft)

Die Werte für Fz1 waren in der präoperativen DMD-Gruppe und in der TDC-Gruppe nahezu identisch [120,74 %BW (38,01) vs. 120,31 %BW (29,60)]. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion von Fz1 zur 3-Monatsmessung auf 120,22 %BW (20,43); $p = 0,043$. Der weitere Abfall im Zeitraum von 3 bis 12 Monaten nach Operation auf 109,33 %BW (13,38) erreichte hingegen nicht das Signifikanzniveau. (Siehe Abb. 5)

Fz2 (= zweites Kraftmaximum der vertikalen Bodenreaktionskraft)

Fz2 lag in der DMD-Gruppe präoperativ mit 99,48 %BW (12,66) etwas unter der TDC-Gruppe mit 105,5 %BW (18,63), der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Postoperativ stieg Fz2 im Zeitraum von 3 zu 12 Monaten signifikant an von 100,59 %BW (9,54) auf 107,07 %BW (9,25); $p = 0,043$. (Siehe Abb. 5)

Fz3 (= Kraftminimum zwischen den beiden Kraftmaxima der vertikalen Bodenreaktionskraft)

Präoperativ lag Fz3 mit 74,44 %BW (15,11) in der DMD-Gruppe über dem Niveau des Fz3 der TDC-Gruppe mit 64,74 %BW (14,21). Auch hier wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht. Postoperativ zeigte sich ein stetiger leichter Anstieg, der ebenfalls nicht signifikant war [76,93 %BW (12,00) und 79,53 %BW (9,92)]. (Siehe Abb. 5)

vertikaler Impuls (= Integral über die vertikale Kraftkurve)

Der vertikale Impuls war in der DMD-Gruppe präoperativ etwas kleiner, jedoch nicht signifikant, als in der TDC-Gruppe [39,08 %BW_s (6,0) vs. 44,88 %BW_s (4,63)]. Postoperativ zeigte sich zur 3-Monatsmessung ein signifikanter Anstieg des vertikalen Impulses auf 41,92 %BW_s (2,75); $p = 0,043$. Zwischen 3 und 12 Monaten nach Operation stieg der vertikale Impuls weiter

an auf 42,58 %BW_s (7,82). Die Steigerung in diesem Zeitraum war jedoch nicht signifikant. (Siehe Abb. 5)

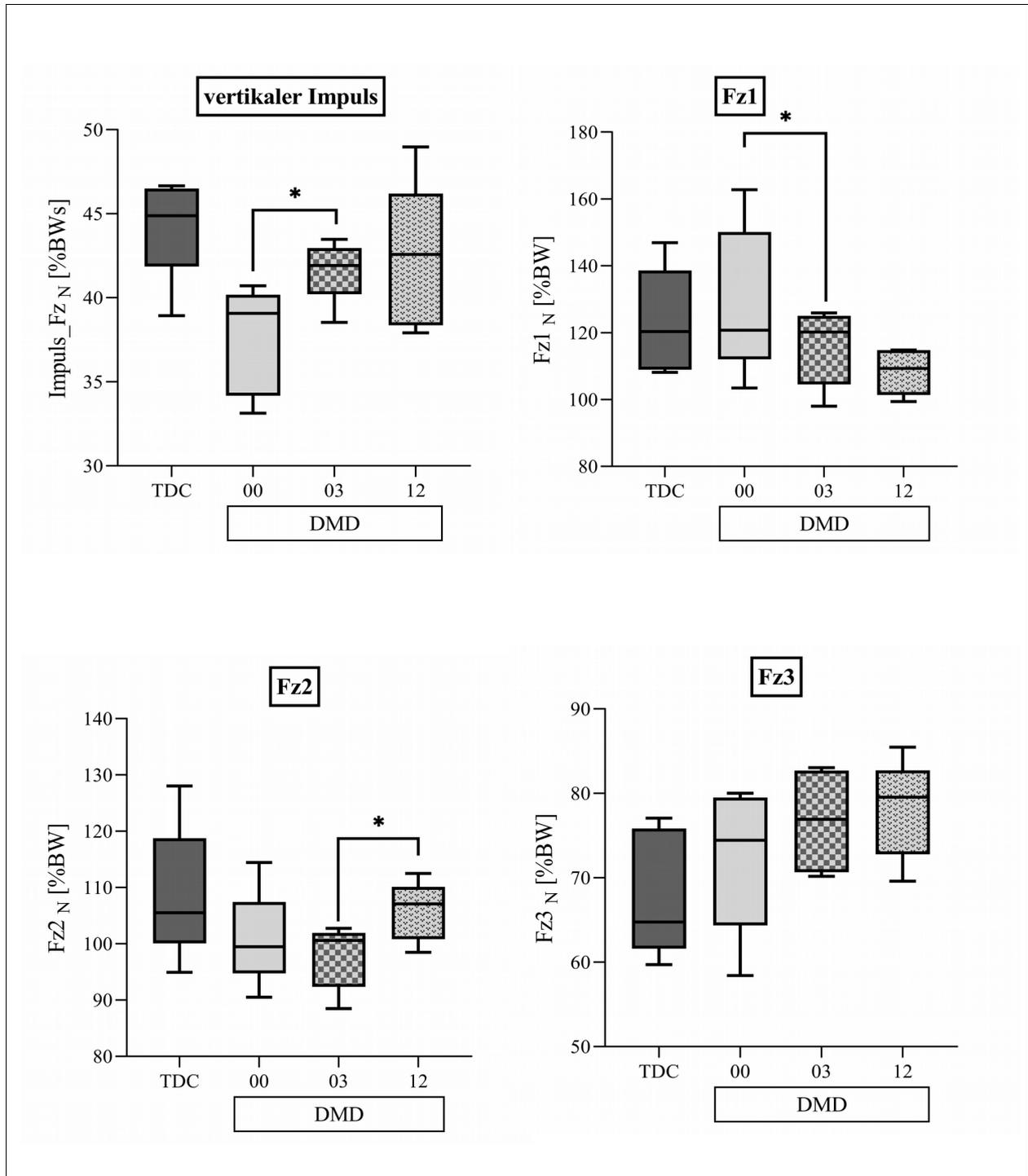


Abbildung 5: Normalisierte Parameter der vertikalen Bodenreaktionskraft der TDC-Gruppe und der DMD-Gruppe prä-, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.

4.3.2 Horizontale Ebene

anteriores Kraftmaximum (= Propulsionskraft)

Die normalisierte anteriore Maximalkraft war in der präoperativen DMD-Gruppe mit 18,77 %BW (4,47) auf dem Niveau der TDC-Gruppe mit 18,99 %BW (6,02). 3 Monate postoperativ zeigte sich mit 16,66 %BW (5,97) eine Tendenz zur Abnahme, die jedoch nicht signifikant war; $p = 0,08$. (Siehe Abb. 6)

anteriorer Impuls (= Integral über den positiven Anteil der horizontalen Kraftkurve)

Die Ergebnisse des anterioren Impulses lagen in der DMD-Gruppe präoperativ etwas unter denen der TDC-Gruppe [2,2 %BW (0,68) vs. 2,69 %BW (0,79)]. Postoperativ zeigte sich eine leichte stetige Reduktion, die jedoch nicht signifikant war. (Siehe Abb. 6)

posteriores Kraftminimum (= Dezelerationskraft)

Das posteriore Kraftminimum war in seinem Ausmaß in der DMD-Gruppe mit -22,88 %BW (10,67) kleiner als in der TDC-Gruppe mit -27,29 %BW (19,54), jedoch insgesamt ohne signifikanten Unterschied. Postoperativ zeigten sich keine signifikanten Änderungen und keine Tendenz zur Zu- oder Abnahme. (Siehe Abb. 6)

posteriorer Impuls (= Integral über den negativen Anteil der horizontalen Kraftkurve)

Auch der posteriore Impuls war bei den DMD-Kindern weniger ausgeprägt als bei den gesunden Kindern [-1,75 %BW (1,06) vs. -2,83 %BW (0,68)], aber auch hier war der Unterschied nicht signifikant. Allerdings zeigte der posteriore Impuls 3 Monate nach Operation mit $p = 0,08$ eine Tendenz zur Zunahme auf -2,15 %BW (0,85). (Siehe Abb. 6)

mittlere horizontale Kraft und mittlerer horizontaler Impuls (= Integral über die gesamte horizontale Kraftkurve)

Die mittlere horizontale Kraft und der mittlere horizontale Impuls lagen in der DMD-Gruppe mit 0,27 %BW (1,75) und 0,12 %BW (0,69) im positiven Bereich. Im Gegensatz hierzu lagen die Werte für diese Parameter mit -0,34 %BW (1,05) und -0,17 %BW (0,55) in der TDC-Gruppe im negativen Bereich. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jeweils nicht signifikant.

Für die mittlere horizontale Kraft zeigte sich 3 Monate nach Operation eine Tendenz zur Abnahme mit Vorzeichenumkehr von 0,27 %BW (1,75) präoperativ auf -0,17 %BW (0,74); $p = 0,08$. Gleiches zeigte sich für den mittleren horizontalen Impuls [0,12 %BW (0,69) präoperativ vs.

-0,08 %BW_s (0,39) 3 Monate postoperativ, $p = 0,08$]. Bis zur 12-Monatsmessung nahmen beide Parameter weiter ab und näherten sich dabei dem Niveau der TDC-Gruppe an. (Siehe Abb. 6)

	TDC	DMD			MWU	WSR		FT
		00	03	12	TDC_DMD	00_03	03_12	00_03_12
Vertikale Ebene								
Fz1 _N [%BW]	120,31 (29,60)	120,74 (38,01)	120,22 (20,43)	109,33 (13,38)	n.s.	0,043	n.s.	0,022
Auftreten_Fz1 [%StP]	18,58 (4,66)	20,82 (9,38)	21,84 (7,67)	22,17 (5,44)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Fz2 _N [%BW]	105,50 (18,63)	99,48 (12,66)	100,59 (9,54)	107,07 (9,25)	n.s.	n.s.	0,043	n.s.
Auftreten_Fz2 [%StP]	78,42 (6,17)	73,53 (3,21)	75,06 (5,96)	76,38 (4,20)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Fz3 _N [%BW]	64,74 (14,21)	74,44 (15,11)	76,93 (12,00)	79,53 (9,92)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Auftreten_Fz3 [%StP]	44,94 (2,72)	44,85 (10,44)	49,45 (8,88)	42,88 (3,11)	n.s.	n.s.	0,08	n.s.
Impuls _N [%BW _s]	44,88 (4,63)	39,08 (6,00)	41,92 (2,75)	42,58 (7,82)	n.s.	0,043	n.s.	0,022
Horizontale Ebene								
Maximum_ant _N [%BW]	18,99 (6,02)	18,77 (4,47)	16,66 (5,97)	15,52 (6,39)	n.s.	0,08	n.s.	n.s.
Auftreten_Max_ant [%StP]	88,61 (2,19)	89,16 (3,79)	89,40 (2,95)	89,58 (1,82)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Impuls_ant _N [%BW _s]	2,69 (0,79)	2,20 (0,68)	2,10 (0,47)	2,00 (0,40)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Minimum_post _N [%BW]	-27,29 (19,54)	-22,88 (10,67)	-23,49 (15,20)	-17,34 (12,51)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Auftreten_Min_post [%StP]	11,33 (4,30)	11,65 (5,02)	11,52 (4,73)	10,45 (4,29)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Impuls_post _N [%BW _s]	-2,83 (0,68)	-1,75 (1,06)	-2,15 (0,85)	-2,04 (0,73)	n.s.	0,08	n.s.	n.s.
mittlere_Kraft _N [%BW]	-0,34 (1,05)	0,27 (1,75)	-0,17 (0,74)	-0,24 (0,78)	n.s.	0,08	n.s.	0,091
mittlerer_Impuls _N [%BW _s]	-0,17 (0,55)	0,12 (0,69)	-0,08 (0,39)	-0,11 (0,37)	n.s.	0,08	n.s.	0,091

Tabelle 3: Bodenreaktionskräfte dargestellt als Median (IQA)

IQA: Interquartilabstand. TDC: typically developing children. DMD: Duchenne Muskeldystrophie. MWU: Mann-Whitney-U-Test.

WSR: Wilcoxon signed-rank Test. FT: Friedman-Test. 00: prä-operative Messung. 03: 3-Monatsmessung. 12: 12-Monatsmessung.

N: normalisiert. %BW: % of bodyweight. %BW_s: % of bodyweight/sekunde. %StP: % der Standphase. ant: anterior. Max: Maximum.

post: posterior. Min: Minimum. n.s.: nicht signifikant.

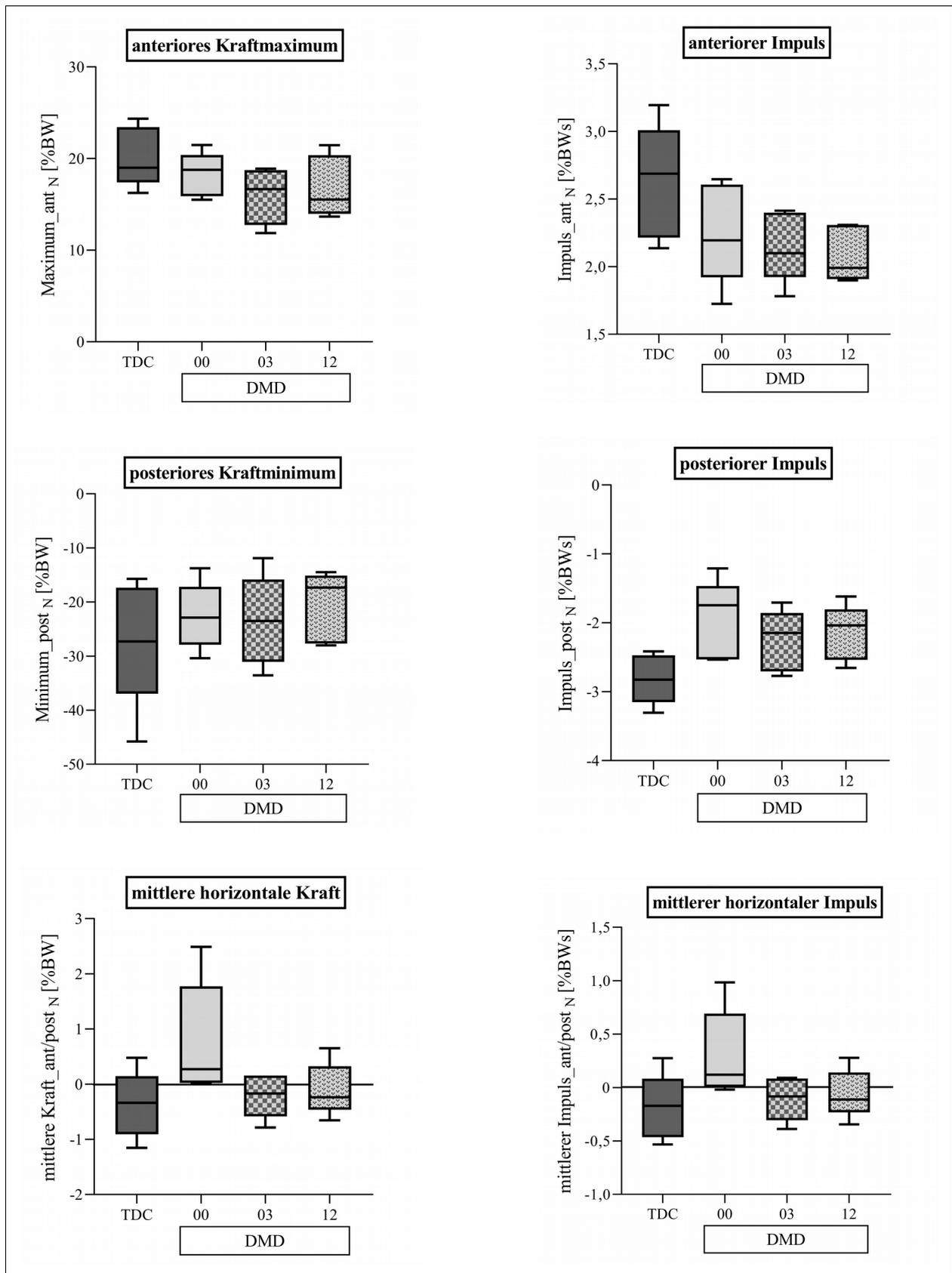


Abbildung 6: Normalisierte Parameter der horizontalen Bodenreaktionskraft der TDC-Gruppe und der DMD-Gruppe prä-, 03 Monate und 12 Monate postoperativ.

5. Diskussion

Die biomechanischen Effekte des 4-Etagen-Release nach Rideau wurden bisher nicht mittels 3-dimensionaler Ganganalyse untersucht, sodass die operationsbedingten Änderungen im Gangbild bis heute unbekannt sind. Beim Vergleich unserer Ergebnisse der präoperativen DMD-Gruppe und der TDC-Gruppe mit den in der Literatur publizierten Daten zeigte sich, dass unsere Ergebnisse im Einklang mit der bestehenden Literatur sind. Insgesamt wurden bisher nur wenige Studien veröffentlicht, in denen das Gangbild von DMD-Jungen mittels 3-dimensionaler Ganganalyse untersucht wurde, sodass für einige Gangparameter der DMD-Jungen keine Referenzwerte in der Literatur verfügbar waren. Da es sich bei der Duchenne Muskeldystrophie um eine selten Erkrankung handelt, fiel die Größe unserer DMD-Gruppe klein aus. Dennoch konnten einige signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden.

5.1 Timed motor function Tests

Die timed motor function Tests haben eine hohe Validität und Reliabilität, sowie einen hohen prädiktiven Wert bezüglich Änderungen der motorischen Funktion (Birnkranz et al. 2018a). Wie Rideau et al. (1981) verzeichneten auch wir eine leichte Verbesserung der postoperativen Gower's-Zeit. Während Rideau et al. (1981) eine signifikant kürzere Gower's-Zeit nach Operation dokumentierten, erreichte die Reduktion der Gower's-Zeit in unserer postoperativen Gruppe nicht das Signifikanzniveau. Dennoch könnte dieses Ergebnis für eine leichte Verbesserung der motorischen Funktion sprechen. Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Manzur et al. (1992) die ein Jahr postoperativ eine nicht-signifikante Verschlechterung der Gower's-Zeit feststellten. Wie bereits oben erwähnt, folgten Manzur et al. (1992) in ihrer Studie jedoch nicht exakt dem Operationsprotokoll von Rideau et al. (1995). Unsere Ergebnisse der timed motor function Test belegen, dass es postoperativ zu keiner Einschränkung der motorischen Fähigkeiten in diesen Bereichen gekommen ist und somit ein stabiles Niveau der motorischen Funktion bis 12 Monate nach Operation gehalten wird.

5.2 Zeit-Distanz-Parameter

Ganggeschwindigkeit

Die normalisierte Ganggeschwindigkeit der DMD-Jungen entsprach der Ganggeschwindigkeit unserer gesunden Kontrollgruppe. D'Angelo et al. (2009), Doglio et al. (2011) und Goudriaan et al. (2018b) stellten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Ganggeschwindigkeit zwischen DMD-Jungen und gesunden Probanden fest. Bei anderen Autoren zeigte sich hingegen eine signifikant reduzierte Ganggeschwindigkeit in der DMD-Gruppe (Sutherland et al. 1981; Khodadadeh et al. 1990; Gaudreault et al. 2010; Ganea et al. 2012; Ropars et al. 2016; Romano et al. 2019). Im Gegensatz zu unserer Untersuchung wurde die Ganggeschwindigkeit in den meisten dieser Studien jedoch nicht auf die Körper- oder Beinlänge der Probanden normalisiert (Goudriaan et al. 2018a, 2018b). Die Ursache für die Diskrepanz zwischen unseren Ergebnissen und denen der Literatur könnte somit in möglichen anthropometrischen Unterschieden der jeweiligen Kohorten liegen. Normalisierte Ganggeschwindigkeiten wurden von D'Angelo et al. (2009), Ganea et al. (2012), Goudriaan et al. (2018b) und Romano et al. (2019) publiziert. Während die Ergebnisse von D'Angelo et al. (2009) und Goudriaan et al. (2018b) mit unseren korrespondieren, ermittelten Ganea et al. (2012) und Romano et al. (2019) eine signifikant niedrigere Ganggeschwindigkeit. Hierbei ist zu beachten, dass die Altersspanne der DMD-Jungen zum Zeitpunkt der Untersuchung in den Studien von Ganea et al. (2012) und Romano et al. (2019) recht heterogen war und im Mittel bei 8,04 und 10,2 Jahren lag (Ganea et al. 2012; Romano et al. 2019). Im Vergleich waren die DMD-Jungen in unserer Studie zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung im Mittel lediglich 5,29 Jahre alt. Es ist anzunehmen, dass die Jungen aus den Studien von Ganea et al. (2012) und Romano et al. (2019) aufgrund der progredienten Erkrankung bereits schwerwiegender beeinträchtigt waren, was eine mögliche Erklärung für die divergierenden Resultate ist.

Bei Betrachtung der prä- und postoperativen Ganggeschwindigkeiten konnte kein Unterschied festgestellt werden. Romano et al. (2019) stellten eine positive Korrelation zwischen der normalisierten Ganggeschwindigkeit und den NSAA-Ergebnissen von DMD-Jungen fest. Somit ist die normalisierte Ganggeschwindigkeit ein Indikator für das Niveau der Gehfähigkeit (Romano et al. 2019). Unsere Ergebnisse der postoperativen normalisierten Ganggeschwindigkeit deuten also daraufhin, dass es durch die Operation zu keiner Verschlechterung der Gehfähigkeit gekommen ist.

Kadenz

Die normalisierte Kadenz zeigte sich in der DMD-Gruppe präoperativ etwas höher als in der TDC-Gruppe, jedoch war der Unterschied statistisch nicht signifikant. Doglio et al. (2011) beschrieben für ihre DMD-Gruppe eine signifikant höhere Kadenz als für die Kontrollgruppe, bei gleicher frei-gewählter Ganggeschwindigkeit. Gaudreault et al. (2010) verglichen in ihrer Studie eine DMD-Gruppe mit einer gesunden Kohorte, welche sowohl bei frei gewählter Ganggeschwindigkeit untersucht wurde, als auch bei einer vorgegeben, an die DMD-Jungen angeglichenen, langsameren Ganggeschwindigkeit. Liefen die Kinder der Kontrollgruppe mit gleicher Geschwindigkeit wie die DMD-Kinder, so wurde in der DMD-Gruppe eine signifikant höhere Kadenz gemessen (Gaudreault et al. 2010). Auch wenn der Unterschied in unserer Studie nicht signifikant war, korrespondieren die Ergebnisse mit den hier erwähnten Studien. Im Gegensatz hierzu beschrieben Ropars et al. (2016) eine signifikant niedrigere Kadenz in ihrer Studie. Die DMD-Jungen in der Studie von Ropars et al. (2016) waren zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits deutlich älter als unsere (8,67 Jahre vs. 5,29 Jahre), was die abweichenden Ergebnisse erklären könnte. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse von Sutherland et al. (1981) unterstützt. Sie untersuchten das Gangbild einer DMD-Gruppe im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe und beschrieben zudem die Progredienz der Veränderungen im Gangbild mit zunehmendem Alter der DMD-Jungen (Sutherland et al. 1981). Hierbei zeigte sich mit zunehmender Schwere der Erkrankung eine stetige Abnahme der Kadenz (Sutherland et al. 1981). Von einigen Autoren wurden keine signifikanten Unterschiede in der Kadenz von DMD-Gruppe und Kontrollgruppe beschrieben (Khodadadeh et al. 1990, D'Angelo et al. 2009, Ganea et al. 2014, Romano et al. 2019). Es muss darauf hingewiesen werden, dass bei allen uns bekannten Studien, die die Kadenz zwischen einer DMD-Gruppe und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen, keine Normalisierung der Werte erfolgte (Sutherland et al. 1981, Khodadadeh et al. 1990, D'Angelo et al. 2009, Gaudreault et al. 2010, Doglio et al. 2011, Ganea et al. 2014, Ropars et al. 2016, Goudriaan et al. 2018a, Romano et al. 2019). Dies erschwert einen Vergleich unserer Ergebnisse mit der Literatur.

Postoperativ zeigte sich eine abnehmende Kadenz. Zwar wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht, es zeichnete sich jedoch eine Tendenz ab. Die Abnahme konnte bereits 3 Monate nach OP festgestellt werden und setzte sich bis zur 12-Monatsmessung fort. Als Erklärung für den postoperativen Unterschied müssen 3 Ansätze in Betracht gezogen werden. Zum einen könnte es sich um die von Sutherland et al. (1981) beschriebene natürliche Progredienz der Erkrankung handeln. Zwar zeigte sich im Krankheitsverlauf auch anfänglich eine leichte stetige Regression der

Kadenz, jedoch wurde eine deutliche Abnahme erst in der Übergangsguppe verzeichnet (Sutherland et al. 1981). Diese Gruppe war im Mittel 8 Jahre und 3 Monate alt und zeigte bereits schwerwiegende Veränderungen im Gangbild (Sutherland et al. 1981). In unserer Studie hingegen, ließ sich der Unterschied bereits 3 Monate nach erfolgter Operation feststellen. Die Ergebnisse der timed motor function Tests und der weiteren Gangparameter zu diesem Zeitpunkt lassen keine plötzliche Verschlechterung der motorischen Fähigkeiten vermuten, sodass uns dieser Ansatz unwahrscheinlich erscheint. Die abnehmende Kadenz könnte außerdem das natürliche Wachstum der Kinder widerspiegeln. Sutherland et al. (1980) untersuchten die natürliche Reifung des Gangbildes gesunder Kinder im Alter von 1 bis 7 Jahren und stellten in diesem Zeitraum eine kontinuierliche Abnahme der Kadenz (nicht normalisiert) fest, wobei ab einem Alter von 4 Jahren nur noch eine sehr geringe Regression verzeichnet wurde. Takegami (1992) beschrieb ebenfalls eine signifikante Reduktion der Kadenz (nicht normalisiert) im frühen Kindesalter, konnte ab einem Alter von 5 Jahren aber keine größeren Unterschiede in der Kadenz feststellen (Takegami 1992). Im Einklang mit diesen beiden Studien stellten auch Stansfield et al. (2001) eine stetige Abnahme der nicht-normalisierten Kadenz bis zu einem Alter von 12 Jahren fest. Allerdings zeigte sich nach Normalisierung der Werte, entsprechend der Methode von Hof (1996), keine kontinuierliche Abnahme mit zunehmendem Alter mehr (Stansfield et al. 2001). In Anbetracht dieser Ergebnisse und der kurzen Zeitspanne, in der die postoperative Reduktion der Kadenz auftrat, erscheint uns auch dieser Ansatz als alleinige Erklärung unzureichend. Wir sehen die Abnahme der Kadenz am wahrscheinlichsten in der postoperativen Zunahme der Gangzyklusdauer begründet. Da die Kadenz die Anzahl von Schritten in einer bestimmten Zeit (z. B. Minuten) darstellt, können bei einer Verlängerung der Dauer eines Gangzyklus weniger Schritte in diesem bestimmten Zeitintervall absolviert werden.

Doppelschrittlänge/Schrittlänge

Die normalisierte Doppelschrittlänge war in der DMD-Gruppe präoperativ kürzer als in der TDC-Gruppe, jedoch war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Dennoch korrespondiert diese Beobachtung mit den Ergebnissen in der Literatur. Alle Autoren, die die Doppelschritt- bzw. Schrittlänge von DMD-Jungen mit gesunden Kindern verglichen, berichten von einer reduzierten, zumeist auch signifikant niedrigeren Doppelschritt-/Schrittlänge (Khodadadeh et al. 1990, D'Angelo et al. 2009, Gaudreault et al. 2010, Doglio et al. 2011, Ganea et al. 2014, Ropars et al. 2016, Romano et al. 2019). Ob eine Normalisierung der Daten erfolgte oder nicht, war hierbei unerheblich.

Postoperativ beobachteten wir eine leichte, nicht signifikante, Zunahme der normalisierten Doppelschrittlänge in unserer DMD-Gruppe (Siehe Abb.3). Takegami (1992) verzeichnete einen signifikanten Anstieg der normalisierten Schrittlänge gesunder Kinder im Alter von 4 bis 6 Jahren, hiernach nur einen leichten, nicht signifikanten Anstieg. Auch Stansfield et al. (2001) wiesen eine kontinuierlich ansteigende normalisierte Schrittlänge bei gesunden Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren nach. Dementsprechend könnte die Ursache der postoperativen Änderung im natürlichen Wachstum der Kinder liegen. Die Betrachtung der zunehmenden Doppelschrittlänge im Zusammenhang mit dem oben beschriebenen Unterschied der Kadenz, macht jedoch auch einen weiteren Erklärungsansatz wahrscheinlich. Laut Kirtley et al. (1985) ist die Ganggeschwindigkeit das Produkt aus Kadenz und Doppelschrittlänge. Alle drei Parameter stehen somit im direkten Zusammenhang (Kirtley et al. 1985). Da die Kadenz postoperativ eine Tendenz zur Abnahme zeigte, könnten die DMD-Jungen eine größere Doppelschrittlänge nutzen, um die Ganggeschwindigkeit aufrecht zu erhalten. Die größere Doppelschrittlänge könnte aber auch eine direkte Folge der Muskeldissektion widerspiegeln. Gaudreault et al. (2010) sahen den Grund für die eingeschränkte Schrittlänge der DMD-Kinder in der ebenfalls geringeren Hüftextension während der Standphase. Eine signifikant zunehmende Einschränkung der Hüftextension des Standbeines wurde ebenfalls von Sutherland et al. (1981) dokumentiert. Sie ist Ausdruck der progredienten Muskelschwäche, die bei DMD-Jungen klassischerweise zunächst in der proximalen Muskulatur evident ist (Siegel 1980, D'Angelo et al. 2009, Ropars et al. 2016). Die Schwäche ist zudem in der Extensorenmuskulatur stärker ausgeprägt als in der Flexorenmuskulatur, weshalb ein Ungleichgewicht zwischen Agonisten und Antagonisten entsteht (Siegel 1980, Armand et al. 2005). Ropars et al. (2016) zeigten in ihrer Studie, dass Alterationen der Aktivität des M. quadriceps bei Kindern mit DMD vornehmlich mit dem M. rectus femoris assoziiert sind, der eine signifikant höhere Aktivität im Vergleich zu gesunden Kindern aufweist. Die Dissektion der Ansatzsehne des M. rectus femoris könnte dazu führen, dass die Extensorenmuskulatur die übrigen Hüftflexoren besser antagonisieren kann, was die Hüftextension verbessern könnte. In diesem Fall wäre die Restriktion der Doppelschrittlänge durch die eingeschränkte Hüftextension aufgehoben bzw. abgeschwächt. Um diese Hypothese zu belegen, wären jedoch kinematische und kinetische Daten des Hüftgelenks, sowie die Ableitung von EMG-Daten der Hüftflexoren und -extensoren notwendig, die nicht Gegenstand dieser Studie waren.

Schrittweite

Die normalisierte Schrittweite war in der DMD-Gruppe präoperativ signifikant größer als in der gesunden Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis korrespondiert mit D'Angelo et al. (2009) und Romano et al. (2019).

Postoperativ zeigte sich eine deutliche Reduktion der Schrittweite, die zur 12-Monatsmessung nahezu die Werte gesunder Kinder erreichte. Daher halten wir den Unterschied für relevant, auch wenn das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Soweit uns bekannt, wurde über den Krankheitsverlauf bisher noch nie eine Abnahme der Schrittweite festgestellt. Im Gegenteil wurde eine zunehmende Schrittweite als posturale Anpassung zur Steigerung der Stabilität bei zunehmenden Equinus und bei zunehmender Abduktionskontraktur beobachtet und interpretiert (Siegel 1980, Sutherland et al. 1981, D'Angelo et al. 2009, Romano et al. 2019). Takegami (1992) wies in seiner Studie eine signifikante Abnahme der normalisierten Schrittweite mit zunehmendem Alter nach. Dabei war die Reduktion der Schrittweite im Alter von 4 bis 7 Jahren am größten und die niedrigsten Werte wurden im Alter von 10 Jahren gemessen (Takegami 1992). Die postoperativen Unterschiede könnten somit durch den natürlichen Wachstumsprozess erklärt werden. In wie weit die Muskeldissektion zur Minderung der Schrittweite beigetragen hat, kann in dieser Studie nicht geklärt werden, da keine kinematischen Daten der unteren Extremität erhoben wurden.

Romano et al. (2019) stellten eine starke negative Korrelation zwischen der normalisierten Schrittweite und den NSAA-Ergebnissen von DMD-Jungen fest. Eine geringere Schrittweite reflektiert also einen besseren funktionellen Status (Romano et al. 2019). Laut Romano et al. (2019) stellen die normalisierte Schrittweite und die Kinematik des OSG die Hauptrepräsentanten der Gehfähigkeit dar. Ob durch den natürlichen Wachstumsprozess oder durch die Muskeldissektion hervorgerufen, in jedem Fall spricht die postoperative Reduktion der Schrittweite für eine Verbesserung der motorischen Funktion.

Dauer des Gangzyklus und der Gangphasen

Im Vergleich zu gesunden Kindern zeigten unsere DMD-Jungen präoperativ eine kürzere normalisierte Gangzyklusdauer mit entsprechend kürzeren normalisierten Zeiten für Stand- und Schwungphase, sowie einen reduzierten DLS. Die Unterschiede zwischen DMD-Gruppe und TDC-Gruppe waren für all diese Parameter jedoch statistisch nicht signifikant. Die in der Literatur dokumentierten Ergebnisse dieser Gangparameter für DMD-Jungen sind spärlich und widersprüchlich (Goudriaan et al. 2018a), was einen Vergleich schwierig macht. In der Studie von Doglio et al. (2011) war die Gangzyklusdauer (nicht normalisiert) der DMD-Kinder signifikant kür-

zer als die der Kontrollgruppe. Der prozentuale Anteil des DLS am Gangzyklus unterschied sich jedoch nicht (Doglio et al. 2011). Im Gegensatz hierzu, stellten Ganea et al. (2012) einen signifikant höheren prozentualen Anteil des DLS am Gangzyklus der DMD-Gruppe fest. D'Angelo et al. (2009) konnten weder einen signifikanten Unterschied der Gangzyklusdauer (nicht normalisiert) noch einen Unterschied des prozentualen Anteils der Standzeit am Gangzyklus feststellen.

Postoperativ stieg die normalisierte Gangzyklusdauer an, wobei das statistische Signifikanzniveau nicht erreicht wurde, sich jedoch eine Tendenz abzeichnete. Im Detail zeigten sich eine signifikante Verlängerung der normalisierten Dauer der Standphase und des DLS, sowohl 3 Monate, als auch 12 Monate nach Operation. Die Zeiten von Gangzyklus, Standphase und DLS sind abhängig von der Ganggeschwindigkeit und nehmen jeweils mit zunehmender Ganggeschwindigkeit ab (Stansfield et al. 2001, Diop et al. 2005). Da die postoperative normalisierte Ganggeschwindigkeit nahezu unverändert war, können die Unterschiede in der Dauer von Gangzyklus, Standphase und DLS hierdurch also nicht erklärt werden. Auch auf die Dauer von Gangzyklus und -phasen gibt es altersspezifische Einflüsse. Diop et al. (2005) stellten eine signifikante Zunahme der normalisierten Gangzyklusdauer und Standphase von gesunden Kinder mit zunehmendem Alter fest, wobei die Zunahme nur bis zum 6. Lebensjahr signifikant war. Hiernach zeigte sich sowohl für die Gangzyklusdauer als auch für die Dauer der Standphase zwar ein weiterer Anstieg, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant (Diop et al. 2005). Die Gründe für unsere postoperativen Unterschiede der Gangzyklusdauer und der Standphasenzeit könnten also altersbedingt sein. Anders sieht dies für die signifikante Verlängerung des normalisierten DLS nach Operation aus. Für die Dauer des DLS konnten von anderen Autoren keine altersabhängigen Änderungen nachgewiesen werden (Stansfield et al. 2001, Diop et al. 2005). Eine mögliche Erklärung, warum die DMD-Jungen postoperativ einen längeren DLS zeigten, könnte die oben beschriebene Reduktion der Schrittweite sein. Da durch die geringere Schrittweite auch die balancestabilisierende Wirkung abnimmt, könnten die DMD-Kinder einen längeren DLS nutzen, um mehr Stabilität zu erhalten.

5.3 Bodenreaktionskräfte

5.3.1 Vertikale Ebene

Fz1 (= erstes Kraftmaximum der vertikalen Bodenreaktionskraft)

Die Werte für das erste normalisierte Kraftmaximum in der vertikalen Ebene (Fz1) waren nahezu identisch zwischen den präoperativen DMD-Kindern und der Kontrollgruppe unserer Studie. Im Gegensatz hierzu, zeigten die DMD-Jungen in der Studie von Gaudreault et al. (2010) ein signifikant niedrigeres Fz1 als gesunde Kinder, die mit einer frei gewählten Ganggeschwindigkeit liefen. Es besteht eine Abhängigkeit von Fz1 und der Ganggeschwindigkeit, so nimmt Fz1 mit zunehmender Geschwindigkeit zu (Stansfield et al. 2001, Diop et al. 2005). Da die gesunden Kinder in der Studie von Gaudreault et al. (2010) signifikant schneller liefen als die DMD-Kinder, wurden bei ihnen entsprechend höhere Werte für Fz1 gemessen. Nach Anpassung der Ganggeschwindigkeit der gesunden Kinder an die DMD-Kinder, war kein signifikanter Unterschied in Fz1 mehr nachweisbar (Gaudreault et al. 2010). Dies steht im Einklang mit unseren Ergebnissen. Uns ist keine weitere Studie bekannt, in der die Bodenreaktionskräfte von DMD-Kindern beschrieben oder mit denen von gesunden Kinder verglichen wurden.

Postoperativ zeigte sich zur 3-Monatsmessung eine signifikante Reduktion von Fz1. Zwischen der 3-Monatsmessung und der 12-Monatsmessung nahm Fz1 weiter ab, dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Obwohl das Signifikanzniveau im Zeitraum von 3 bis 12 Monaten nach OP nicht erreicht wurde, vermuten wir, dass der Unterschied nicht zufällig ist. Fz1 weist bereits bei Kindern eine hohe Reliabilität und eine niedrige intrasubjektive Variabilität auf (Kirkpatrick et al. 1994, White R. et al. 1999). Wir ziehen mehrere Erklärungsansätze für die postoperative Abnahme in Betracht. Zum einen könnte es sich auch hierbei um die Folge des natürlichen Wachstumsprozesses handeln. Die Ergebnisse in der Literatur bezüglich der altersspezifischen Änderungen des Fz1 sind jedoch inkonsistent. Diop et al. (2005) stellten eine signifikante Reduktion des normalisierten Fz1 bis zu einem Alter von ca. 6 Jahren fest und auch Greer et al. (1989) publizierten höhere Werte des Fz1 für Kinder als für Erwachsene. Im Gegensatz hierzu konnten andere Autoren keinen signifikanten Unterschied des normalisierten Fz1 mit zunehmendem Alter feststellen (Takegami 1992, Stansfield et al. 2001). Hierbei ist zu beachten, dass die Kinder in der Studie von Diop et al. (2005) auf einem Laufband mit vorgegebenen Ganggeschwindigkeiten liefen, was zu dem abweichenden Ergebnis geführt haben könnte. Der postope-

rative Unterschied könnte aber auch direkt im Zusammenhang mit der Dissektion der medialen Hamstrings stehen. Anderson und Pandy (2003) ermittelten anhand eines Computermodells, dass die Hamstrings zwar nur wenig zur vertikalen Unterstützung des COM beitragen, jedoch ein hohes Potential ausweisen, in der frühen Standphase vertikale Unterstützung des COM zu leisten. Sie stellten die These auf, dass die Hamstrings mit diesem Potential in der frühen Standphase eine mögliche Schwäche der Dorsalextensoren des Fußes ausgleichen könnten, die in dieser Phase normalerweise den Großteil der vertikalen Unterstützung des COM leisten (Anderson und Pandy 2003). Ropars et al. (2016) wiesen eine signifikant geringere Aktivität des M. tibialis anterior in der frühen Standphase (0-10%) der DMD-Jungen nach, obwohl gleichzeitig nur eine leichte Schwäche des M. tibialis anterior bei diesen Jungen festgestellt wurde. Die Aktivität der Hamstrings war hingegen während der frühen Standphase bei den DMD-Kindern signifikant höher als bei den gesunden Kindern (Ropars et al. 2016). Eine Abnahme des Fz1 könnte also die Folge der Dissektion der medialen Hamstrings sein. In diesem Fall käme es durch die Operation also wahrscheinlich zu einer Einschränkung der Kompensationsmechanismen. Ein weiterer Erklärungsansatz ist, dass die Abnahme von Fz1 durch die signifikante Steigerung des Fz2 bedingt sein könnte. Williams et al. (2011) attribuierten eine eingeschränkte Dezelerationsfähigkeit des COM in der vertikalen Ebene am Ende der Standphase - eine geringere vertikale Bodenreaktionskraft in der späten Standphase ist Ausdruck hierfür - mit einer kompensatorischen Erhöhung des Fz1 des kontralateralen Beines. Zudem assoziierten Fabry et al. (1999) eine niedrigere Kraftentwicklung in der zweiten Phase der vertikalen Bodenreaktionskraft (Fz2) mit einem eingeschränkten Gewichtstransfer vom Standbein auf das dann führende Schwungbein. Die postoperative Reduktion des Fz1 könnte somit einen verbesserten Gewichtstransfer widerspiegeln, der postoperativ durch eine bessere vertikale Unterstützung des COM in der späten Standphase ermöglicht wird. Die oben beschriebene postoperative Verlängerung des DLS könnte synergistisch zu einem verbesserten Gewichtstransfer beitragen, da hierdurch mehr Zeit für einen kontrollierten und "weicheren" Gewichtstransfer zur Verfügung steht. Im Einklang mit dieser Hypothese stehen auch die oben beschriebenen Ergebnisse von Greer et al. (1989), die die höheren Werte des Fz1 bei Kindern als Zeichen eines schnelleren und kraftvolleren Aufpralls interpretierten.

Fz2 (= zweites Kraftmaximum der vertikalen Bodenreaktionskraft)

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für Fz2 zwischen der präoperativen DMD-Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Werte für Fz2 lagen in der DMD-Gruppe präoperativ jedoch etwas unter denen der Kontrollgruppe. Die DMD-Jungen in der Studie von Gaudreault et al. (2010) zeigten hingegen ein signifikant niedrigeres Fz2 als gesunde Kinder. Insgesamt liegen

unsere gemessenen Werte für Fz2 der Kontrollgruppe und der DMD-Gruppe im Rahmen der in der Literatur publizierten Norm (Takegami 1992, Fabry et al. 1999, Stansfield et al. 2001, Diop et al. 2005).

Fz2 ist der Parameter der Bodenreaktionskräfte mit der höchsten Reliabilität (White R. et al. 1999). Im Zeitraum von 3 bis 12 Monaten nach Operation zeigte sich ein signifikanter Anstieg von Fz2. Für Fz2 konnten die meisten Autoren eine Altersabhängigkeit feststellen. So zeigen jüngere Kinder signifikant niedrigere Werte für Fz2 (Greer et al. 1989, Takegami 1992, Diop et al. 2005). Takegami (1992) konnte einen signifikanten Anstieg von Fz2 bis zu einem Alter von etwa 8 Jahren feststellen. Somit könnte der postoperative Unterschied durch die fortschreitende Entwicklung der Kinder bedingt sein. Kraftwerte für Fz2 die unterhalb des eigenen Körpergewichts liegen oder dieses eben gerade erreichen, weisen auf eine inadäquate Dezeleration des sich abwärts bewegenden COM hin (Williams et al. 2011). Williams et al. (2011) interpretierten eine reduzierte Kraftentwicklung in der späten Standphase als von der Norm abweichende Einschränkung. Hingegen konnten Stansfield et al. (2001) auch bei gesunden Kindern in den Altersgruppen von 5 bis 12 Jahren jeweils Fz2-Werte feststellen, die unterhalb des eigenen Körpergewichts lagen. Sie kamen zu dem Schluss, dass eine geringere Kraftausübung nicht zwangsläufig eine Pathologie darstellt (Stansfield et al. 2001). Während die Fz2-Werte unserer DMD-Kinder präoperativ im Mittel etwas unterhalb des eigenen Körpergewichts lagen, stiegen diese nach Operation über das eigene Körpergewicht an. Insgesamt spricht dieses Ergebnis für eine verbesserte Fähigkeit, das eigene Körpergewicht in der späten Standphase gegen die Schwerkraft zu stabilisieren. Da hauptsächlich die Plantarflexoren (*M. gastrocnemius* und *M. soleus*) für die vertikale Unterstützung des COM in dieser Phase verantwortlich sind (Anderson und Pandy 2003), ist davon auszugehen, dass den DMD-Patienten durch die z-förmige Verlängerung der Achillessehne keine wesentlichen Nachteile entstehen.

Fz3 (= Kraftminimum zwischen den beiden Kraftmaxima der vertikalen Bodenreaktionskraft)

Fz3 war in der präoperativen DMD-Gruppe größer als in der TDC-Gruppe, jedoch war auch hier der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. In der Studie von Gaudreault et al. (2010) lag die Bodenreaktionskraft der DMD-Kinder während des Mid-stance ebenfalls oberhalb der Kontrollgruppe. Jedoch glichen sich die Kraftkurven von DMD-Jungen und gesunden Kindern an, wenn letztere mit vorgegeben langsamerer Ganggeschwindigkeit liefen (Gaudreault et al. 2010). Fz3 ist Abhängig von der Ganggeschwindigkeit und verhält sich reziprok zu dieser (Stansfield et al. 2001, Diop et al. 2004). Da sich die Ganggeschwindigkeiten unserer Kohorten

jedoch nicht unterschieden, kann das höhere Kraftminimum der DMD-Kinder damit nicht erklärt werden. Laut White S.C. et al. (1996) führt eine höhere Ganggeschwindigkeit zu einer stärkeren Dezeleration des sich anhebenden COM, was sich in einer Abnahme von Fz3 widerspiegelt und Ausdruck einer stärkeren Oszillation des COM ist (White S.C. et al. 1996; Diop et al. 2005). Es ist denkbar, dass DMD-Jungen die vertikale Verlagerung des COM zugunsten von Stabilität und Energieaufwand reduzieren und sich dies in einem höheren Fz3 widerspiegelt.

Postoperativ zeigte sich bis 12 Monate nach Operation ein kontinuierlicher Anstieg von Fz3, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Bezüglich altersspezifischer Effekte auf Fz3 sind die Ergebnisse in der Literatur heterogen. Takegami (1992) und Stansfield et al. (2001) konnten keine altersabhängigen Unterschiede für Fz3 feststellen. Im Gegensatz hierzu stehen die Ergebnisse von Diop et al. (2005), die eine signifikante Zunahme von Fz3 mit zunehmendem Alter feststellten. Auch Greer et al. (1989) dokumentierten deutlich niedrigere Werte für Kinder im Vergleich zu Referenzwerten von Erwachsenen. Es ist also möglich, dass die postoperativen Änderungen von Fz3 durch das Wachstum der Kinder bedingt sind.

vertikaler Impuls (= Integral über die vertikale Kraftkurve)

Im Vergleich des vertikalen Impulses zwischen DMD-Gruppe und TDC-Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die Werte der DMD-Kinder lagen jedoch etwas unterhalb der gesunden Kontrollgruppe. Soweit uns bekannt, sind in der Literatur keine Studien präsentiert, die den vertikalen Impuls von DMD-Jungen untersuchten oder diesen Parameter mit gesunden Kindern verglichen. Insgesamt liegen unsere Ergebnisse im Rahmen der von Diop et al. (2005) publizierten Werte für den vertikalen Impuls einer Kohorte von gesunden Kindern.

Postoperativ zeigte sich in der 3 Monatsmessung ein signifikanter Anstieg des vertikalen Impulses, der sich bis 12 Monate nach Operation fortsetzte, dann jedoch nicht mehr signifikant war. Auch hierbei könnte das Wachstum der Kinder ursächlich sein, da mit zunehmendem Alter der vertikale Impuls steigt (Diop et al. 2005). Wir assoziieren den postoperativen Anstieg des vertikalen Impulses mit der Erhöhung von Fz2 und Fz3, sowie mit der signifikant höheren Standphasenzeit.

5.3.2 Horizontale Ebene

anteriores Kraftmaximum (= Propulsionskraft)

Das anteriore Kraftmaximum war in unserer DMD-Gruppe präoperativ nahezu identisch mit dem der TDC-Gruppe. Im Gegensatz hierzu war die anteriore Maximalkraft der DMD-Jungen in der Studie von Gaudreault et al. (2010) signifikant kleiner als die gesunder Kinder. In dieser Studie waren die DMD-Kinder jedoch erheblich älter als in unserer (9,3 Jahre vs. 5,92 Jahre), was wir als ursächlich für die divergierenden Ergebnisse halten (Gaudreault et al. 2010). Da das anteriore Kraftmaximum mit zunehmender Ganggeschwindigkeit steigt (Stansfield et al. 2001, Diop et al. 2005), könnte auch dieser Effekt zu dem abweichenden Ergebnis beitragen, da die DMD-Gruppe von Gaudreault et al. (2010) signifikant langsamer lief als die gesunde Kohorte. Unsere Werte für das anteriore Kraftmaximum korrelieren mit den in der Literatur publizierten Ergebnissen für gesunde Kinder (Diop et al. 2005).

Postoperativ zeigte sich nach 3 Monaten eine Reduktion des anterioren Kraftmaximums. Hierbei wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht, jedoch zeichnete sich eine Tendenz ab. Die postoperative Abnahme setzte sich bis zur 12 Monatsmessung fort, war in diesem Zeitraum jedoch weniger ausgeprägt. Auch diese Entwicklung könnte wachstumsbedingt sein. Allerdings ist die Studienlage zu altersspezifischen Änderungen des anterioren Kraftmaximums heterogen. Diop et al. (2005) wiesen bei Kindern unter 6 Jahren ein signifikant höheres anteriores Kraftmaximum im Vergleich zu Kindern zwischen 6 und 10 Jahren nach. Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei Takegami (1992) eine signifikante Zunahme des anterioren Kraftmaximums bis zu einem Alter von ca. 7 Jahren, ohne anschließende Abnahme bis zu einem Alter von 10 Jahren. Laut Stansfield et al. (2001) tendiert das anteriore Kraftmaximum zu einer leichten Zunahme bis zu einem Alter von 10 Jahren. Entsprechend der Überlegung von Diop et al. (2005), könnten die DMD-Jungen mit einem stärkeren anterioren Kraftmaximum eine geringere vertikale Unterstützung des COM in der späten Standphase ausgeglichen haben. Da Fz2 postoperativ signifikant anstieg, was auf eine bessere vertikale Unterstützung des COM hinweist, könnte die postoperative Abnahme des anterioren Kraftmaximums hierdurch bedingt sein, da entsprechend weniger Kompensation in der horizontalen Ebene geleistet werden muss. Auch die verlängerte Standphase und DLS könnten zur Abnahme des anterioren Kraftmaximums beitragen. Hierdurch steht mehr Zeit für die Propulsion zur Verfügung, weshalb die Kinder evtl. eine geringere Maximalkraft aufbringen müssen, um eine adäquate Vorwärtsbewegung des COM zu erreichen. Die horizontale Bodenreaktionskraft in der zweiten Hälfte der Standphase wird, wie in der vertikalen Ebene, überwie-

gend durch die Plantarflexoren vermittelt (Liu et al. 2006). Ein weiterer Erklärungsansatz für die postoperative Änderung wäre also eine Schwächung der Plantarflexoren durch das Operationsverfahren. Der postoperative Anstieg von Fz2 spricht jedoch gegen diesen Ansatz, da auch Fz2 fast ausschließlich durch die Plantarflexoren generiert wird (Anderson und Pandy 2003, Liu et al. 2006).

anterioren Impuls (= positive Kraftkurve)

Die präoperative DMD-Gruppe zeigte im Vergleich zur TDC-Gruppe einen etwas geringeren anterioren Impuls, aber auch hier lagen die Werte der DMD-Jungen nicht signifikant unterhalb der Kontrollgruppe. Alle gemessenen Werte für den anterioren Impuls korrespondieren mit den Normwerten in der Literatur (Diop et al. 2005).

Postoperativ zeigte sich eine leichte aber stetige Reduktion des anterioren Impulses, die insgesamt nicht signifikant war. Diop et al. (2005) konnten für den anterioren Impuls keine Altersabhängigkeit feststellen, sodass die postoperative Entwicklung dieses Parameters nicht hierdurch erklärt werden kann. Wir begründen die leichte Reduktion des Impulses mit der Abnahme des anterioren Kraftmaximums. Die im Vergleich zum anterioren Kraftmaximum weniger ausgeprägte Reduktion des anterioren Impulses sehen wir in der verlängerten Standphase begründet.

posteriore Kraftminimum (= Dezelerationskraft)

Das Ausmaß des posterioren Kraftminimums lag in der präoperativen DMD-Gruppe unterhalb der TDC-Gruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. In der Studie von Gaudreault et al. (2010) zeigten die DMD-Kinder ein signifikant geringeres Ausmaß des posterioren Kraftminimums im Vergleich zu gesunden Kindern. Die Geschwindigkeitsabhängigkeit des posterioren Kraftminimums, welches mit zunehmender Ganggeschwindigkeit zunimmt (Stansfield et al. 2001, Diop et al. 2005), könnte den Unterschied in der Studie von Gaudreault et al. (2010) erklären, da die DMD-Kinder hier signifikant langsamer liefen als die Kontrollgruppe. Da sich die Ganggeschwindigkeit unserer Gruppen nicht wesentlich unterschied, kann das geringere posteriore Kraftminimum unserer DMD-Kinder hierdurch nicht erklärt werden. Laut Liu et al. (2006) wird die Dezelerationskraft überwiegend von M. gluteus maximus, Mm. vastus lateralis, intermedius und medialis, M. tibialis anterior sowie M. soleus geleistet. Da DMD-Jungen eine geringere Aktivität des M. vastus lateralis und M. tibialis anterior in der frühen Standphase aufweisen (Ropars et al. 2016), könnte das geringere Ausmaß des posterioren Kraftminimums hierdurch begründet sein. Insgesamt stehen unsere Ergebnisse für das posteriore Kraftminimum im Einklang mit den Normwerten in der Literatur (Diop et al. 2005).

Postoperativ konnte keine homogene Entwicklung nach oben oder unten beobachtet werden, was dafür spricht, dass die maximale Dezelerationskraft in der horizontalen Ebene nicht wesentlich durch das Operationsverfahren beeinflusst wurde.

posteriorer Impuls (= negative Kraftkurve)

Auch der posteriore Impuls war in der präoperativen DMD-Gruppe geringer als in der TDC-Gruppe, ohne dass das statistische Signifikanzniveau erreicht wurde. Ebenfalls korrespondierten alle gemessenen Werte mit denen von Diop et al. (2005).

3 Monate postoperativ zeigte sich eine Tendenz zur Zunahme, die am ehesten durch die Verlängerung von Standphase und DLS bedingt ist

mittlere horizontale Kraft und mittlerer horizontaler Impuls

Die mittlere horizontale Kraft und der mittlere horizontale Impuls lagen in der präoperativen DMD-Gruppe im positiven Bereich, während beide Werte in der TDC-Gruppe im negativen Bereich lagen. Dies zeigt, dass die DMD-Jungen präoperativ im Verhältnis eine größere horizontale Propulsionskraft als Dezelerationskraft ausübten. Bei den TDC-Kinder war dieses Verhältnis umgekehrt.

Postoperativ zeigte sich sowohl für die mittlere horizontale Kraft als auch für den mittleren horizontalen Impuls eine Umkehrung des Vorzeichens und eine Tendenz zur Abnahme. Das Verhältnis von Propulsionskraft und Dezelerationskraft kehrte sich postoperativ also um und näherte sich bis 12 Monate nach Operation kontinuierlich dem Verhältnis von gesunden Kindern an.

5.4 Limitationen der Arbeit

Eine der Hauptlimitationen dieser Studie ist die kleine Studiengruppe von nur 5 Jungen in der DMD-Gruppe und die an diese angepasste Kontrollgruppe mit 5 Kindern. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der geringen Stichprobengröße die statistische Power gering ist und somit Typ-II-Fehler bei der Hypothesentestung begünstigt werden. Da es sich bei der Duchenne Muskeldystrophie allerdings um eine seltene Erkrankung handelt, ist die Rekrutierung von Patienten deutlich eingeschränkt, weshalb die Studiengröße so gering ausfiel.

Alle DMD-Jungen erhielten neben dem 4-Etagen-Release auch eine Glukokortikoidtherapie. Es konnte daher nicht zwischen Kindern mit Kortisontherapie und Kortison-naiven Kindern differenziert werden. Somit könnten Gangbildveränderungen als Folge der Operation gewertet werden, die eigentlich durch die Kortisontherapie hervorgerufen wurden. D'Angelo et al. (2009)

konnten jedoch lediglich eine signifikant höhere maximale Sprunggelenkkraft in der DMD-Gruppe mit Kortisontherapie im Vergleich zu Kortison-naiven Jungen feststellen. Alle anderen Zeit-Distanz-, kinematischen und kinetischen Gangparameter zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen (D'Angelo et al. 2009). Es ist darauf hinzuweisen, dass D'Angelo et al. (2009) keine Bodenreaktionskräfte untersuchten.

Da keine kinematischen und kinetischen Daten der einzelnen Gelenke, sowie EMG-Daten der Muskulatur der unteren Extremität ermittelt wurden, ist die Interpretation von Änderungen einzelner Gangparameter erschwert.

Weiterhin ist die Ableitung direkter kausaler Zusammenhänge zwischen Operationsverfahren und Gangbildveränderungen nicht möglich, da keine DMD-Kontrollgruppe zum direkten Vergleich untersucht wurde. Um eine Änderung im Gangbild mit der Operation attribuieren zu können, sind Daten von DMD-Jungen nötig, die folgende Punkte erfüllen: 1) Indikation für eine frühe kontrakturlösende Operation nach Rideau; 2) Verwehrung bzw. Ablehnung der Operation; 3) longitudinales Follow-up nicht-operierter und operierter DMD-Kinder in gleichen Intervallen. Da wir von dem Benefit der Operation überzeugt sind, haben wir uns aus ethischen Gründen entschieden, keinem DMD-Kind die Operation zu Studienzwecken vorzuenthalten.

5.5 Schlussfolgerung

Signifikante Änderungen der Gangparameter zeigten sich postoperativ vor allem in den Bodenreaktionskräften der vertikalen Ebene. Die postoperativen Unterschiede der vertikalen Bodenreaktionskräften sprechen für eine bessere vertikale Unterstützung des COM in der späten Standphase und einen verbesserten Gewichtstransfer vom Standbein auf das führende Schwungbein.

Insgesamt zeigt sich bis 12 Monate nach Operation ein stabiles Niveau der motorischen Fähigkeit. Dies spiegelt sich vor allem in der postoperativen Entwicklung der timed motor function Tests, der Ganggeschwindigkeit und der Schrittweite wider. Zusammen mit den postoperativen Änderungen der Bodenreaktionskräfte sprechen die Ergebnisse für ein effizientes Gangbild bis 12 Monate nach 4-Etagen-Release.

Unsere Ergebnisse belegen, dass die Zeit-Distanz-Parameter und die Bodenreaktionskräfte der DMD-Jungen zum Zeitpunkt der Operation im wesentlichen denen gesunder Kinder entsprechen. Alle postoperativ gemessenen Zeit-Distanz-Parameter der DMD-Gruppe näherten sich dem Niveau der TDC-Gruppe an. Die postoperative Entwicklung der Bodenreaktionskräfte zeigte im Vergleich zum Niveau der TDC-Gruppe eine teils gegenläufige Entwicklung.

Obwohl eine Stabilisierung des Gangbildes bis ein Jahr nach Operation belegt werden konnte, sind weitere Untersuchungen nötig, um die biomechanischen Effekte auf das Gangbild besser interpretieren zu können. Hierbei sind insbesondere größere Studiengruppen sowie eine DMD-Kontrollgruppe notwendig, um kausale Zusammenhänge zwischen Therapie und postoperativen Veränderungen herstellen zu können. Weiterhin sollte für eine bessere Interpretation der Veränderungen die Erhebung kinematischer und kinetischer Gangparameter erfolgen. Um durch das Operationsverfahren bedingte Effekte auch in der späten Phase der Gehfähigkeit eruieren zu können, ist ein längeres Follow-up notwendig.

6. Literaturverzeichnis

- Aartsma-Rus A., I.B. Ginjaar, K. Bushby (2016): The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy, in: *Journal of Medical Genetics* 53(3), S. 145-151.
- Anderson F.C. und M.G. Pandy (2003): Individual muscle contributions to support in normal walking, in: *Gait & Posture* 17, S. 159-169.
- Armand S., M. Mercier, E. Watelain, K. Patte, J. Pelissier, F. Rivier (2005): A comparison of gait in spinal muscular atrophy, type II and Duchenne muscular dystrophy, in: *Gait & Posture* 21, S. 369-378.
- Bello L., L.P. Morgenroth, H. Gordish-Dressman, E.P. Hoffman, C.M. McDonald, S. Cirak, CINRG investigators (2016): DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study, in: *Neurology* 87(4), S. 401-409.
- Birnkrant D.J., K. Bushby, C.M. Bann, S.D. Apkon, A. Blackwell, D. Brumbaugh, L.E. Case, P.R. Clemens, S. Hadjiyannakis, S. Pandya, N. Street, J. Tomezsko, K.R. Wagner, L.M.Ward, D.R. Weber, DMD Care Considerations Working Group (2018a): Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 1: Diagnosis, and Neuromuscular, Rehabilitation, Endocrine, and Gastrointestinal and Nutritional Management, in: *Lancet Neurology* 17(3), S. 251-267.
- Birnkrant D.J., K. Bushby, C.M. Bann, B.A. Alman, S.D. Apkon, A. Blackwell, L.E. Case, L. Cripe, S. Hadjiyannakis, A.K.Olson, D.W. Sheehan, J. Bolen, D.R. Weber, L.M.Ward, DMD Care Considerations Working Group (2018b): Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 2: Respiratory, Cardiac, Bone Health, and Orthopaedic Management, in: *Lancet Neurology* 17(4), S. 347-361.
- Bushby K., R. Finkel, D.J. Birnkrant, L.E. Case, P.R. Clemens, L. Cripe, A. Kaul, K. Kinnett, C. McDonald, S. Pandya, J. Poysky, F. Shapiro, J. Tomezsko, C. Constantin, DMD Care Considerations Working Group (2010): Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care, in: *Lancet Neurology* 9(2), S. 177-189.
- D'Angelo M.G., M. Berti, L. Piccinini, M. Romei, M. Guglieri, S. Bonato, A. Degrate, A.C. Turconi, N. Bresolin (2009): Gait pattern in Duchenne muscular dystrophy, in: *Gait & Posture* 29, S. 36-41.

- Diop M., A. Rahmani, A. Belli, V. Gautheron, A. Geysant, J. Cottalorda (2005): Influence of Speed Variation and Age on Ground Reaction Forces and Stride Parametres of Children's Normal Gait, in: *International Journal of Sports Medicine* 26, S. 682-687.
- Doglio L., E. Pavan, I. Pernigotti, P. Petralia, C. Frigo, C. Minetti (2011): Early sign of gait deviation in Duchenne muscular dystrophy, in: *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 47(4), S. 587-594.
- Fabry G., X.-C. Liu, G. Molenaers (1999): Gait Pattern in Patients With Spastic Diplegic Cerebral Palsy Who Underwent Staged Operations, in: *Journal of Pediatric Orthopaedics Part B* 8, S. 33-38.
- Falzarano M.S., C. Scotton, C. Passarelli, A. Ferlini (2015): Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy, in: *Molecules* 20(10), S. 18168-18184.
- Forst J. und R. Forst (1999): Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy, in: *Neuro muscular Disorders* 9, S. 176-181.
- Forst J. und R. Forst (2012): Surgical treatment of Duchenne muscular dystrophy patients in Germany: the present situation, in: *Acta Myologica* XXXI, S. 21-23.
- Forst R. und J. Forst (1995): Importance of lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy, in: *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 114, S. 106-111.
- Fujak A., G. Haaker, J. Funk (2014): Aktuelle Betreuungsstrategien bei Duchenne-Muskeldystrophie, in: *Der Orthopäde* 7, S. 636-642.
- Ganea R., J. Pierre-Yves, A. Paraschiv-Ionescu, N.M. Goemans, C. Piot, M. Van den Hauwe, K. Aminian (2012): Gait Assessment in Children With Duchenne Muscular Dystrophy During Long-Distance Walking, in: *Journal of Child Neurology* 27, S. 30-38.
- Gaudreault N., D. Gravel, S. Nadeau, S. Houde, D. Gagnon (2010): Gait patterns comparison of children with Duchenne muscular dystrophy to those of control subjects considering the effect of gait velocity, in: *Gait & Posture* 32, S. 342-347.
- Goudriaan M., M. Van den Hauwe, J. Dekeerle, L. Verhelst, G. Molenaers, N. Goemans, K. Desloovere (2018a): Gait deviations in Duchenne muscular dystrophy-Part 1. A systemic review, in: *Gait & Posture* 62, S. 247-261.

- Goudriaan M., M. Van den Hauwe, C. Simon-Martinez, C. Huenaerts, G. Molenaers, N. Goemans, K. Desloovere (2018b): Gait deviations in Duchenne muscular dystrophy-Part 2. Statistical non-parametric mapping to analyze gait deviations in children with Duchenne muscular dystrophy, in: *Gait & Posture* 63, S.159-164.
- Granata C., S. Giannini, A. Ballestrazzi, L. Merlini (1994): Early surgery in Duchenne muscular dystrophy. Experience at Istituto Ortopedica Rizzoli, Bologna, Italy, in: *Neuromuscular Disorders* 4(1), S. 87-88.
- Greer N.L., J. Hamill, K.R. Campbell (1989): Ground Reaction Forces in Children's Gait, in: *Pediatric Exercise Science* 1, S. 45-53.
- Hof A.L. (1996): Scaling gait data to body size, in: *Gait & Posture* 4, S. 222-223.
- Khodadadeh S., M.R. McClelland, J.H. Patrick (1990): Variations of Gait Parameters in Duchenne Muscular Dystrophy, in: *Journal of Engineering in Medicine* 204, S. 241-243.
- Kirkpatrick M., R. Wytch, G. Cole, P. Helms (1994): Is the Objective Assessment of Cerebral Palsy Gait Reproducible?, in: *Journal of Pediatric Orthopaedics* 14, S. 705-708.
- Kirtley C., M.W. Whittle, R.J. Jefferson (1985): Influence of walking speed on gait parameters, in: *Journal of Biomedical Engineering* 7, S. 282-288.
- Liu M.Q., F.C. Anderson, M.G. Pandy, S.L. Delp (2006): Muscles that support the body also modulate forward progression during walking, in: *Journal of Biomechanics* 39, S. 2623-2630.
- Mah J.K. (2018): An Overview of Recent Therapeutics Advances for Duchenne Muscular Dystrophy, in: *Methods in Molecular Biology* 1687, S. 3-17.
- Manzur A.Y., S.A. Hyde, E. Rodillo, J.Z. Heckmatt, G. Bentley, V. Dubowitz (1992): A randomized controlled trial of early surgery in Duchenne muscular dystrophy, in: *Neuromuscular Disorders* 2(5-6), S. 379-387.
- Rideau Y., G. Duport, A. Delaubier, C. Guillou, A. Renardel-Irani, J.R. Bach (1995): Early Treatment to Preserve Quality of Locomotion for Children with Duchenne Muscular Dystrophy, in: *Seminars in Neurology* 15(1), S. 9-17.

- Romano A., M. Favetta, T. Schirinzi, S. Summa, S. Minosse, A. D'Amico, M. Catteruccia, M. Petrarca, E. Castelli, Enrico Bertini, G. Vasco (2019): Evaluation of gait in Duchenne Muscular Dystrophy: Relation of 3D gait analysis to clinical assessment, in: *Neuromuscular Disorders* 29(12), S. 920-929.
- Ropars J., M. Lempereur, C. Vuillerot, V. Tiffreau, S. Peudenier, J.-M. Cuisset, Y. Pereon, F. Leboeuf, L. Delporte, Y. Delpierre, R. Gross, S. Brochard (2016): Muscle Activation during Gait in Children with Duchenne Muscular Dystrophy, in: *PLoS ONE* 11(9): e0161938.doi:10.1371/journal.pone.0161938.
- Ryder S., R.M. Leadley, N. Armstrong, M. Westwood, S. de Kock, T. Butt, M. Jain, J. Kleijnen (2017): The Burden, Epidemiology, Cost and Treatment for Duchenne Muscular Dystrophy: An Evidence Review, in: *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12(1):79.doi:10.1186/s13023-017-0631-3.
- Siegel I.M. (1980): Maintenance of Ambulation in Duchenne Muscular Dystrophy, in: *Clinical Pediatrics* 19(6), S. 383-388.
- Stansfield B.W., S.J. Hillman, M.E. Hazlewood, A.A. Lawson, A.M. Mann, I.R. Loudon, J.E. Robb (2001): Normalized Speed, Not Age, Characterizes Ground Reaction Force Patterns in 5- to 12-Year-Old Children Walking at Self-Selected Speeds, in: *Journal of Pediatric Orthopaedics* 21, S. 395-402.
- Sutherland D.H., R. Olshen, L. Cooper, S. L.-Y. Woo (1980): The Development of Mature Gait, in: *The Journal of Bone and Joint Surgery* 62-A(3), S. 336-353.
- Sutherland D.H., R. Olshen, L. Cooper, M. Wyatt, J. Leach, S. Mubarak, P. Schulz (1981): The Pathomechanics of Gait in Duchenne Muscular Dystrophy, in: *Developmental Medicine & Child Neurology* 23, S. 3-22.
- Takegami Y. (1992): Wave Pattern of Ground Reaction Force of Growing Children, in: *Journal of Pediatric Orthopaedics* 12, S. 522-526.
- Taylor W.R., E.I. Kornaropoulos, G.N. Duda, S. Krutzenstein, R.M. Ehrig, A. Arampatzis, M.O. Heller (2010): Repeatability and reproducibility of OSSCA, a functional approach for assessing the kinematics of the lower limb, in: *Gait & Posture* 32, S. 231-236.
- Verhaart I.E.C. und A. Aartsma-Rus (2019): Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy, in: *Nature Reviews Neurology* 15(7), S. 373-386.

- Weiß C., C. Stoltenburg, D. Bayram, J. Funk, S. Lebek (2020): Positive effect of the combination of multilevel contracture release and glucocorticoid treatment in Duchenne muscular dystrophy, in: *Journal of Children's Orthopaedics* 14(4), S. 349-352. DOI:10.1302/1863-2548.14.200033.
- White R., I. Agouris, R.D. Selbie, M. Kirkpatrick (1999): The variability of force platform data in normal and cerebral palsy gait, in: *Clinical Biomechanics* 14, S. 185-192.
- White S.C., C.A. Tucker, J.A. Brangaccio, H.Y. Lin (1996): Relation of Vertical Ground Reaction Forces to Walking Speed, in: *Gait & Posture* 4, S. 206.
- Williams S.E., S. Gibbs, C.B. Meadows, R.J. Abboud (2011): Classification of the reduced vertical component of the ground reaction force in late stance in cerebral palsy gait, in: *Gait & Posture* 34, S. 370-373.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Carina Neubert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Quantifizierung der Gangbildveränderungen durch das 4-Etagen-Release nach Rideau bei Jungen mit Duchenne Muskeldystrophie (Quantification of gait deviations after multilevel soft tissue release according to Rideau in boys with Duchenne muscular dystrophy) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 17.09.2021

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich mich bei PD Dr. med. Julia Funk für die Überlassung des Themas, die engagierte Betreuung und die zahlreichen Anregungen bei der Umsetzung der Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt auch Dr.-Ing. Heide Boeth und Dr.-Ing. Alison Agres für die Unterstützung bei der Auswertung der Ganglabordaten.

Ich danke Dr. med. Sinan Bakir, Kim Zeiner, Patrick Kühn und Ole Höpfner für die freundschaftliche Zusammenarbeit im Ganglabor.

Ferne möchte ich allen Jungen und ihren Eltern danken, für ihre Mühe und Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die immer währende Unterstützung, den Zuspruch und die ihnen abverlangte Rücksicht.