

Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie - Centrum für  
Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC), Kinder- und Neuroorthopädie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## Dissertation

Postoperative Funktionsveränderungen des Ganges von Jungen mit  
Muskeldystrophie Duchenne durch „Multilevel Contracture Release“  
nach Rideau

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Michael Schäfer

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.03.2022

# Inhalt

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhalt</b>	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>5</b>
<b>Kurzzusammenfassung</b>	<b>6</b>
<b>Abstract</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>10</b>
1.1 Therapie der Muskeldystrophie Duchenne	11
1.2 Operative Therapie der Muskeldystrophie Duchenne	11
1.3 Funktionelle und posturale Veränderungen bei Muskeldystrophie Duchenne	12
1.4 Der Gangzyklus	12
1.4.1 Gliederung des Gangzyklus	12
1.4.2 Verwendete Definition des Gangzyklus	13
1.5 Dreidimensionale Ganganalyse bei Muskeldystrophie Duchenne	15
1.6 Die Theorie des „Multilevel Contracture Releases“ und mögliche Effekte auf den Gang	16
1.7 Studienziel	18
1.8 Hypothese	18
<b>2 Material und Methodik</b>	<b>19</b>
2.1 Patientengruppe und Kontrollgruppe	19
2.2 Einschlusskriterien für das „Multilevel Contracture Release“	19
2.3 Behandlung und Rehabilitation	20
2.4 Ganganalyse und Erhebung von anthropometrischen Daten	20
2.5 Datenverarbeitung	25
2.6 Datenanalyse	26
2.7 Gangkurven und räumlich-zeitliche Parameter (TSP) im Gangreport	28
2.8 Auswertung der Gangkurven	28
2.9 Identifikation von Peakwerten	30
2.10 Nachberechnungen zu den räumlich-zeitlichen Parametern (TSP)	30
2.11 Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI)	32
2.11.1 Kurvenanalyse und Erstellung von Asymmetrie-Deviation-Plots auf Basis des GGAI und GGDI	32
2.11.2 Berechnung des GGAI und GGDI	32

2.12	Statistik	34
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>35</b>
3.1	Patienten- und Vergleichsgruppe	35
3.2	Räumlich-zeitliche Parameter (TSP)	35
3.3	Sagittale kinematische und kinetische Gangparameter	37
3.3.1	Hüftgelenkkinematik	37
3.3.2	Hüftgelenkkinetik	38
3.3.3	Kniegelenkkinematik	39
3.3.4	Kniegelenkkinetik	39
3.3.5	Sprunggelenkkinematik	41
3.3.6	Sprunggelenkkinetik	41
3.3.7	Zusammenfassung Kinematik und Kinetik	43
3.4	Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI)	47
3.4.1	Ergebnisdarstellung im Asymmetrie-Deviation-Plot	47
3.4.2	GGAI und GGDI des Hüftgelenkes	47
3.4.3	GGAI und GGDI des Kniegelenkes	49
3.4.4	GGAI und GGDI des Sprunggelenkes	51
3.4.5	Zusammenfassung GGA I und GGDI bei Muskeldystrophie Duchenne	53
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>56</b>
4.1	Räumlich-zeitliche Parameter (TSP)	56
4.2	Kinematik und Kinetik	57
4.3	Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI)	61
4.4	Limitationen und Stärken	62
4.5	Wissenschaftlich Erkenntnisse	65
<b>5</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>66</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>67</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>71</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>72</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>74</b>

## Abkürzungsverzeichnis

3GDA	<i>Dreidimensionale Ganganalyse</i>
Abb	<i>Abbildung</i>
AD	<i>Asymmetrie-Deviation</i>
AVV	<i>adeno-associated viral (= adenovirusvektor assoziierter Transport)</i>
Ex	<i>Extension</i>
Cam	<i>Kamera</i>
COG	<i>Center of Gravity (Körperschwerpunkt)</i>
DLST	<i>Double Limb Support Time (Zeit des beidfüßigen Bodenkontaktes)</i>
DMD	<i>Dystrophie Morbus Duchenne</i>
FP	<i>Force Plate (= Kraftmessplatte)</i>
GRF	<i>Ground Reaction Force (= Bodenreaktionskraft)</i>
GGAI	<i>Gait Graph Asymmetry Index</i>
GGDI	<i>Gait Graph Deviation Index</i>
HS	<i>Hamstrings</i>
IC	<i>Initialer Bodenkontakt</i>
ISW	<i>Initiale Schwungbeinphase</i>
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
LR	<i>Loading Response (= Stoßdämpfungsphase)</i>
MLCR	<i>Multilevel Contracture Release</i>
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MST	<i>Mittlere Standphase</i>
MSW	<i>Mittlere Schwungphase</i>
MLPA	<i>Multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation</i>
MW	<i>Mittelwert</i>
op	<i>operativ</i>
OSG	<i>Oberes Sprunggelenk</i>
OSSCA	<i>OCST (Optimal Common Shape Technique), SARA (Symmetrical Axis of Rotation Approach) and SCoRE (Symmetrical Centre of Rotation Estimation) Combined Approach</i>
pTT	<i>gepaarter T-Test</i>
PSW	<i>Pre Swing (= Vorschwungsphase)</i>
RF	<i>M. rectus femoris</i>
SD	<i>Standardabweichung</i>
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TDC	<i>Typical Developing Children (= typisch entwickelte Kinder)</i>
TFL	<i>M. tensor fasciae latae</i>
TO	<i>Toe Off</i>
TST	<i>Terminale Standphase</i>
TSW	<i>Terminale Schwungphase</i>
TV	<i>Tibia Vertikal</i>
V3D	<i>Visual 3D</i>
VN	<i>Vicon Nexus</i>
vs	<i>versus</i>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Einleitung - Der Gangzyklus _____	14
Abb. 2. Methodik - Markersets _____	21
Abb. 3. Methodik - Ganglaborsetting _____	22
Abb. 4. Methodik - „Static Trials“ _____	24
Abb. 5. Methodik - Nachbearbeitung der Gangaufzeichnungen „Labeln“ _____	25
Abb. 6. Methodik - Visualisierung und Datenauswertung _____	26
Abb. 7. Methodik - Kinetische Ganguntersuchung _____	27
Abb. 8. Methodik - Kurvenauswertung in den Gangreporten _____	29
Abb. 9. Methodik - Arbeitsprozess _____	31
Abb. 10. Methodik - Ermittlung der Gang Graphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI) _____	33
Abb. 11. Ergebnisse - Räumlich-zeitliche Parameter (TSP) _____	36
Abb. 12. Ergebnisse - Postoperative Veränderungen der Hüftleistungsgeneration _____	38
Abb. 13. Ergebnisse - Postoperative Veränderungen der Kniegelenkkinetik _____	40
Abb. 14. Ergebnisse - Postoperative Rückkehr des Fersenrockers _____	42
Abb. 15. Ergebnisse - Initialer Bodenkontakt _____	43
Abb. 16. Ergebnisse - Sagittale kinematische und kinetische Gangkurven (Mittelwerte) _____	44
Abb. 17. Asymmetrie-Deviation-Plots - Einzelwerte Hüftgelenk (sagittal) _____	48
Abb. 18. Asymmetrie-Deviation-Plots - Einzelwerte Kniegelenk (sagittal) _____	50
Abb. 19. Asymmetrie-Deviation-Plots - Einzelwerte Sprunggelenk (sagittal) _____	52
Abb. 20. Asymmetrie-Deviation-Plots - Mittelwerte (sagittal) _____	54

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Ergebnisse - Charakteristika der typisch entwickelten Kinder (TDC) und Jungen mit DMD _____	37
Tabelle 2. Ergebnisse – Sagittale Gangparameter der typisch entwickelten Kinder (TDC) und Jungen mit DMD _____	45
Tabelle 3. Ergebnisse - Sagittale Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI) der typisch entwickelten Kinder (TDC) und Jungen mit DMD _____	55

# Kurzzusammenfassung

## Hintergrund

Das „Multilevel Contracture Release“ (MLCR) nach Rideau, bei dem gezielt beginnende Kontrakturen an der unteren Extremität chirurgisch gelöst werden, findet seit über 30 Jahren Anwendung in der Behandlung von Jungen mit Muskeldystrophie Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)). Obwohl bereits bekannt ist, dass die Gehfähigkeit von Jungen mit DMD durch das MLCR verlängert wird, existieren bisher keine Untersuchungen mittels instrumenteller dreidimensionaler Ganganalyse (3GDA) über die biomechanischen Effekte auf die Gangfunktion.

Das Ziel dieser Studie war es daher herauszufinden, welche Veränderungen der Gangfunktion nach MLCR auftreten.

## Methoden

Es wurden Gangdaten von 11 Jungen mit DMD, die sich in einer funktionell frühen Phase der Erkrankungen befanden vor und drei Monate nach MLCR mittels 3GDA erhoben und analysiert. Zur Orientierung wurden die Daten mit denen von 10 typisch entwickelten Kindern (TDC) verglichen.

Nebst der Bestimmung der konventionellen räumlich-zeitlichen (TSP), kinematischen und kinetischen Gangparameter, wurde auch ein Datenreduktionsverfahren zur Errechnung von Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGDI, GGAI) angewandt.

## Ergebnisse

Postoperativ kam es zu einer signifikanten Zunahme der größennormalisierten Schrittlänge ( $p = 0,003$ ) und Gehgeschwindigkeit ( $p = 0,01$ ).

Obwohl es postoperativ zu keiner Veränderung der Hüft- und Kniegelenkinematik kam, stiegen das Hüftextensionsmoment ( $p = 0,05$ ) und die Leistungsgeneration im Kniegelenk ( $p = 0,02$ ) während der Standphase signifikant an. In der frühen Standphase ( $p = 0,1$ ) und in der terminalen Schwungphase ( $p = 0,01$ ) nahmen eine erhöhte Leistungsgeneration im Hüftgelenk postoperativ ab. Ein pathologischer initialer Vorfußkontakt kehrte sich postoperativ zu einem typischen Fersenrocker um. Über den gesamten Gangzyklus wurde außerdem eine Zunahme der Dorsalextension beobachtet.

Während sich die maximale Dorsalextension in der Standphase ( $p = 0,08$ ) nicht signifikant veränderte, nahm die maximale Plantarflexion ( $p = 0,01$ ) in der Schwungphase signifikant ab.

Anhand des Datenreduktionsverfahrens ließen sich keine relevanten Veränderungen der Gangfunktion nachweisen. Die Jungen mit DMD zeigten vor allem im Sprunggelenk erhöhte Deviationswerte (GGDI) gegenüber den TDC. Die Asymmetrie zwischen linker und rechter Seite (GGAI) lag prä- und postoperativ in einem normalen Bereich.

## Schlussfolgerung

Drei Monate nach MLCR ergaben sich mittels 3GDA keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Gangfunktion. Ganz im Gegenteil zeigten sich sogar tendenzielle Verbesserungen im Bereich der proximalen Kinetik sowie eine Verbesserung der Sprunggelenkkinematik. Die biomechanischen Ergebnisse dieser Studie und die bereits nachgewiesene Verlängerungen der Gehfähigkeit bei gleichzeitig niedriger Komplikationsrate des Eingriffes, deuten auf eine empfehlenswerte Behandlung der DMD durch MLCR hin.

Es sollten zukünftig weitere Studie mit einer größeren Patientenzahl zur Verifizierung der Ergebnisse dieser explorativen Studie durchgeführt werden.

# Abstract

## Background

Since over 30 years multilevel contracture release (MLCR) according to Rideau is a surgical treatment option in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). It is performed by severing or lengthening fasciae and tendons of defined lower limb muscles. Although it is well known that MLCR leads to prolongation of ambulation, little is known about its biomechanical effects on gait function. Up to now, no study was carried out using instrumented three-dimensional gait analysis (3DGA) to investigate the changes in gait of boys with DMD.

The aim of the study was to explore the biomechanical changes in gait in boys with DMD after MLCR.

## Methods

In a prospective study using 3DGA the changes in gait of boys with DMD three months after MLCR were investigated. The preoperative and postoperative gait data of 11 boys with DMD were analyzed and related to those of 10 typically developing children (TDC). In addition to the conventionally used spatiotemporal, kinematic and kinetic parameters, gait graph asymmetry and deviation indices (GGAI, GGDI) were generated.

## Results

The temporal spatial parameters (TSP) normalized stride length ( $p = 0.003$ ) and normalized speed ( $p = 0.01$ ) increased significantly.

Although hip and knee kinematics did not change, hip extension moment ( $p = 0.05$ ) and knee power generation ( $p = 0.02$ ) in stance increased significantly. Dorsiflexion increased slightly over the entire gait cycle while maximum plantar flexion during swing decreased significantly ( $p = 0.01$ ). A dynamic pes equinus which was observed at initial contact was replaced by a typical first rocker.

Using GGDI and GGDI no deteriorations of gait after MLCR was found. The deviation (GGDI) of the sagittal ankle kinematic was increased before and after MLCR. Except of this all other GGDI and GGAI values ranged within the normal area.

## Conclusion

Overall, no considerable worsening of gait function was found three months after MLCR. Quite the contrary, a tendency toward improved hip muscle function and ankle kinematic were found. Taking together the biomechanical results of this study with the previously reported prolongation of walking and the low complication rate of the procedure, MLCR seems to be a safe and advisable treatment option at the early stage of DMD.

Further studies with higher participants numbers should be performed to verify the findings of this explorative study.

# 1 Einleitung

Die Muskeldystrophie Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)) tritt verursacht durch einen Defekt im Dystrophin-Gen, der überwiegend einem x-chromosomal rezessivem Vererbungsgang folgt, mit einer Inzidenz von zirka 1:3500 bis 1:5000 bei männlichen Neugeborenen auf (1).

Durch den Defekt im Dystrophin-Gen entsteht eine fehlerhafte Synthese des Strukturproteins Dystrophin, das physiologisch ein fest mechanisch haftendes und kommunizierendes Bindeglied zwischen den Myofibrillen und dem umgebenden Bindegewebe herstellt. Aufgrund des Proteindexiktes kommt es nicht nur zu einer zelltodbedingten Reduktion von Myozyten, sondern auch zu einer ausgeprägten fortschreitenden Kollagenbildung, die zu einer Myofibrose von Herzmuskel und der Skelettmuskulatur führt (2).

Klinisch ist DMD charakterisiert durch eine symmetrische, proximal beginnende Muskelschwäche, die sich vom Becken- und Schultergürtel aus nach distal fortsetzt (3,4). Histopathologisch lässt sich in diesem Zusammenhang eine früh einsetzen Muskelfaserhypertrophie des M. quadriceps femoris (Pseudohypertrophie) durch bindegewebigen Umbau nachweisen, die sich im Verlauf zu einer Atrophie umkehrt (5). Ein typisches, sichtbares Krankheitszeichen ist die Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur. Während sich die klinische Symptomatik erst im Verlauf entwickelt, kann eine erhöhte Kreatinkinaseaktivität bereits im Neugeborenenalter hinweisend auf eine möglicherweise vorliegende Muskeldystrophie sein (6).

Die endgültige Diagnostik der DMD kann in den meisten Fällen über einen Deletionsnachweis, der in etwa zwei Drittel der Fälle ursächlich ist oder über einen Duplikationsnachweis mittels multiplexer ligationsabhängiger Sondenamplifikation (MLPA) erfolgen (7). Sollte auf diese Weise kein Nachweis gelingen, sind weitere spezifische DNA-Sequenzierungen zur Detektion anderweitiger Mutationen bis hin zu Muskelbiopsien notwendig.

DMD gilt zum jetzigen Zeitpunkt nicht als heilbar. Die Lebenserwartung von Patienten mit DMD ist insbesondere aufgrund von progredienter respiratorischer Insuffizienz bei Beteiligung der Atemmuskulatur und Kardiomyopathie verkürzt. Das mediane Überleben von Jungen mit DMD beträgt aktuell etwa 24 bis 26 Jahre (8).

Bezüglich der Mobilität der Kinder mit DMD lässt sich der Krankheitsverlauf in zwei Phasen gliedern. In der ersten Phase besitzen die betroffenen Kinder noch ihre

Gehfähigkeit, die im Alter von ungefähr 9 Jahren aufgrund des progredienten Muskelkraftverlustes verloren geht (9,10). Anschließend beginnt die zweite Phase, in der die betroffenen Patienten auf einen Rollstuhl als Hilfsmittel angewiesen sind.

## **1.1 Therapie der Muskeldystrophie Duchenne**

Es existieren neue, vielversprechende experimentelle Therapieansätze der DMD in Form von Gen- und Zelltherapie (11), inklusive innovativer Methoden wie dem Austausch von defekten Gensequenzen durch Virusvektortransport (AVV = adeno-associated viral) (12), die möglicherweise in der Zukunft sogar eine genotypabhängige gezielte Therapie (13) zulassen. Eine etablierte kausale Therapie besteht aktuell jedoch noch nicht.

Antifibrotisch wirksame, die Kollagensynthese hemmende Corticosteroide, welche aktuell den Therapiestandard der DMD darstellen (11) sowie eine operative Herangehensweise (14,15) sind einzigen Behandlungsoptionen für die eine Wirksamkeit auf die Gehfähigkeit von Jungen mit DMD erwiesen ist. Der Verlust der Gehfähigkeit lässt sich durch Monotherapie mit Corticosteroiden um ungefähr ein Jahr hinauszögern (16). Im Hinblick auf die Gangfunktion von Jungen mit DMD konnte eine Zunahme des Extensorenmomentes und der maximalen Leistungsgeneration im Hüftgelenk durch Corticosteroidtherapie gezeigt werden (17).

## **1.2 Operative Therapie der Muskeldystrophie Duchenne**

In der ersten Erkrankungsphase liegt der Fokus auf kontrakturprophylaktischen Weichteileingriffen im Bereich der unteren Extremität um Einfluss auf den Erhalt und die Qualität der Gehfähigkeit zu nehmen (18). Zu diesen Weichteileingriffen zählt auch das MLCR nach Rideau, das seit über 30 Jahren erfolgreich angewandt wird (19).

Das MLCR in alleiniger Anwendung führt zu einer Verlängerung der Gehfähigkeit um bis zwei Jahre (18,20,21).

In einer im Jahr 2020 veröffentlichten Studie konnten additive Effekte auf die Verlängerung der Gehfähigkeit zwischen der Corticosteroidtherapie und dem operativen MLCR nachgewiesen werden (22).

Nach Verlust der Gehfähigkeit entwickeln sich bei Jungen mit DMD aufgrund progressiver Muskelschwäche sekundäre Wirbelsäulenskoliosen, die operativ aufgerichtet und stabilisiert werden, um das Sitzen weiterhin zu ermöglichen und einer respiratorischen Insuffizienz entgegen zu wirken (14,15,23).

## **1.3 Funktionelle und posturale Veränderungen bei Muskeldystrophie Duchenne**

Jungen mit DMD zeigen bedingt durch eine proximale Muskelschwäche, insbesondere der Glutealmuskulatur, typische posturale Veränderungen in Form einer vermehrten anterioren Beckenkipfung sowie einem breiteren Stand und Gang (24,25). Kompensatorisch stellt sich eine lumbale Hyperlordose ein, die gemeinsam mit einem Pes equinus dazu dient, den Stand aufrecht zu erhalten (25). Die Dorsalverlagerung des Oberkörpers durch die Hyperlordose der LWS, dient dazu den Körperschwerpunkt (Center of Gravity (COG)) hinter die Hüfte zu bringen und das nach vorne Überfallen zu verhindern (24,26). Klinisch lässt sich häufig ein Watschelgang (positives Trendelenburg-Zeichen) beobachten, der durch eine Schwäche der Hüftabduktoren verursacht wird.

Bei den meisten Kindern mit DMD kommt es bereits ab einem Alter von 4-6 Jahren zu funktionellen Bewegungseinschränkungen, wobei die Kinder zunächst die in diesem Alter normale Fähigkeit zur Hyperextension der Hüft-, Knie- und Sprunggelenke verlieren (27). Im späteren Verlauf zeigen sich dann zunehmend auch strukturelle Veränderungen in Form von Kontrakturen durch progressive Myofibrosierung, die das normale Bewegungsausmaß in den entsprechenden Gelenken deutlich einschränken.

In einer Studie konnten bei zehnjährigen Jungen mit DMD ein signifikanter Verlust des Bewegungsausmaßes im oberen Sprunggelenk und erhöhte kontrakturbedingte passive Widerstände in Richtung der Dorsalextension gemessen werden (28).

## **1.4 Der Gangzyklus**

### **1.4.1 Gliederung des Gangzyklus**

Der vollständige Gangzyklus (Stride) wird untergliedert in die Standphase (ca. 60 % Anteil) und in die Schwungphase (ca. 40% Anteil) eines Beines. Ein Gangzyklus entspricht also zwei Schritten (Steps). Die Standphase wird untergliedert in eine Stoßdämpfungsphase (Loading Response), die mittlere Standphase (MST), die terminale Standphase (TST) und eine Vorschwungphase (Pre Swing). Die Schwungphase wird in eine initiale (ISW), eine mittlere (MSW) und eine terminale Schwungphase (TSW) unterteilt.

Während die Zweigliedrigkeit des Gangzyklus und die Terminologie der einzelnen Abschnitte feststeht, werden die Übergänge der einzelnen Abschnitte anhand

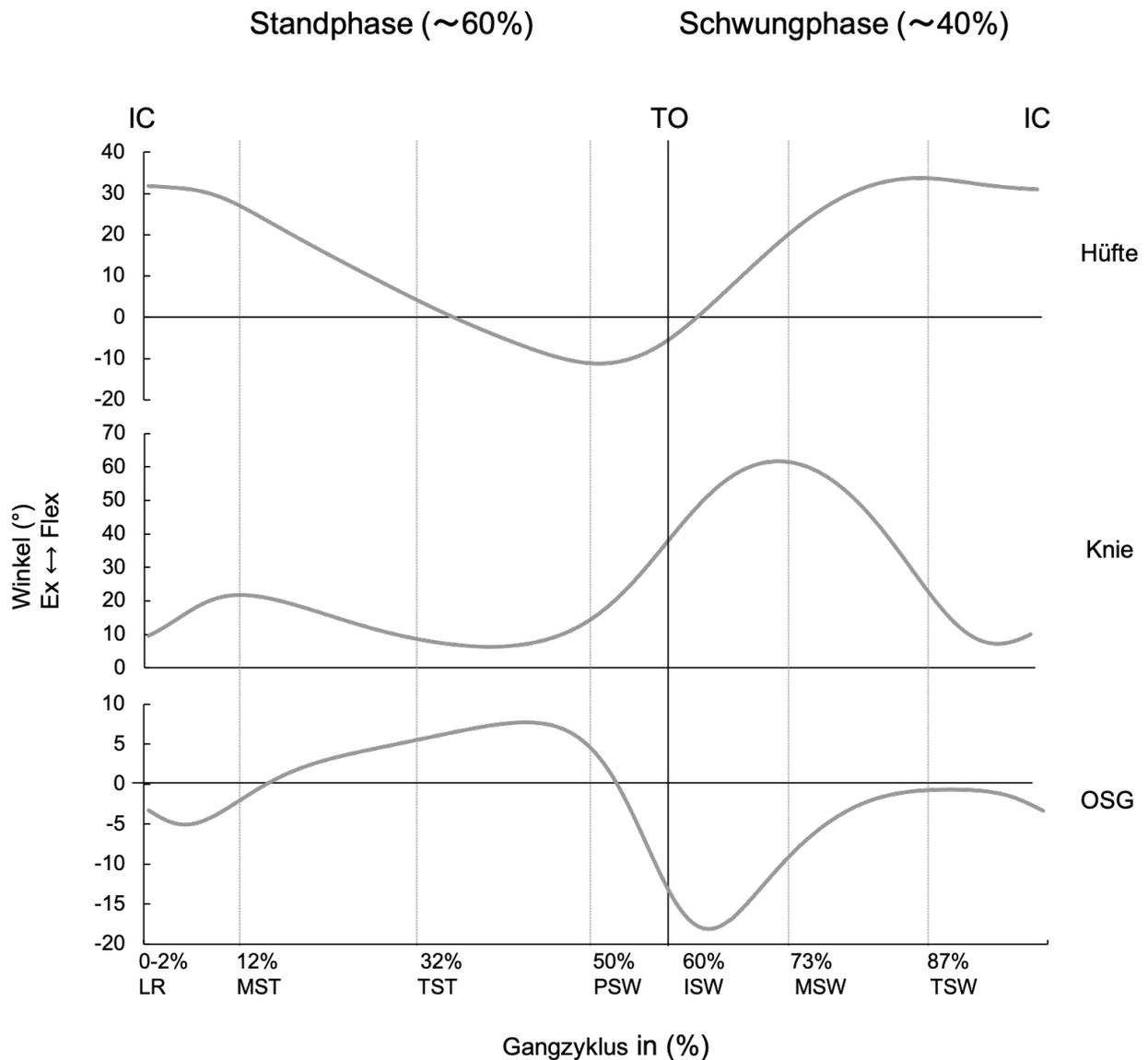
uneinheitlicher Definitionen der MST und MSW aufgeteilt. MST und MSW können unter anderem auf Basis kinetischer Ereignisse oder als der exakte zeitliche Mittelpunkt der Standphase (MST bei ca. 30%) beziehungsweise Schwungphase (MSW bei ca. 80%) definiert werden (29). Die innerhalb dieser Studie gebrauchten Bezeichnungen der Gangphasenabschnitte sind an die kinematisch basierte Definition von Perry angelehnt (30).

#### **1.4.2 Verwendete Definition des Gangzyklus**

Als Gangzyklus wird das Intervall, das zwischen zwei aufeinander folgenden Fersenkontakten (Heel Strike (HS)) desselben Fußes liegt bezeichnet. Das Gangereignis (Event) HS markiert den initialen Bodenkontakt (IC) und entspricht im physiologischen Gang dem Aussetzen der Ferse des Standbeines. Da der Gang der Jungen mit DMD pathologische Auffälligkeiten in diesem Bereich aufweisen kann (31), wird im Folgendem der häufig synonym verwendete Begriff „IC“ verwendet.

In Abb. 1 werden die einzelnen Abschnitte der Gangphasen an sagittalen kinematischen Gangkurven (Extension und Flexion) dargestellt. Die Standphase beginnt mit dem IC. Diesem schließt sich die Stoßdämpfungsphase (Loading Response) an, in der die Übernahme des Körpergewichtes auf das Standbein erfolgt. Gemäß der verwendeten Definition beginnt die darauffolgende MST mit dem Abheben des kontralateralen Fußes vom Boden (Opposite Toe Off). Das Abheben der ipsilateralen Ferse (Heel Off) kennzeichnet ihr Ende. Die sich anschließende TST endet mit dem kontralateralen initialen Bodenkontakt (Opposite Initial Contact). In der MST und TST wird nach dieser Definition das vollständige Körpergewicht einbeinig getragen. Der letzte Abschnitt der Standphase vor dem Abheben des Fußes (Toe Off) wird als Vorschwungphase bezeichnet.

Die initiale Schwungphase wird durch das Event Toe Off eingeleitet. Das Event „Feet Adjacent“, an dem sich beide Füße nebeneinander befinden, stellt den Beginn der MSW und die Vertikalstellung der Tibia (TV) das Ende der MSW dar. Der letzte Abschnitt zwischen TV und erneutem IC des gleichen Beines wird als TSW bezeichnet.



**Abb. 1. Einleitung - Der Gangzyklus**

Die Abbildung zeigt die einzelnen Abschnitte der Gangphasen. Die Standphase reicht vom IC bis zum TO (60 %). Zwischen TO und erneutem IC liegt die Schwungphase (40%). Auf der X-Achse ist der Beginn der einzelnen Gangphasenabschnitte beschriftet, die durch die grauen vertikalen Linien begrenzt werden.

Abkürzungen: Ex = Extension, Flex = Flexion, IC = Initialer Kontakt (= Heel Strike), ISW = Initiale Schwungphase, LR = Loading Response (Stoßdämpfungsphase), MST = Mittlere Standphase, MSW = Mittlere Schwungphase, OSG = oberes Sprunggelenk, PSW = Pre Swing (Vorschwungphase), TO = Toe Off, TST = Terminale Standphase, TSW = Terminale Schwungphase

## 1.5 Dreidimensionale Ganganalyse bei Muskeldystrophie Duchenne

Die in voran gegangenen Studien berichteten Abweichungen des Ganges von Jungen mit DMD gegenüber typisch entwickelten Kindern (TDC) sind zum Teil inkonsistent.

Dennoch ergaben biomechanische Ganganalysen von Jungen mit DMD einige Übereinstimmungen bezüglich der räumlich-zeitlichen Parameter (TSP).

Zu diesen zählen eine kürzere Schrittlänge (Step Length) beziehungsweise Gangzykluslänge (Stride Length) (32–36) sowie eine erniedrigte absolute Gehgeschwindigkeit (Velocity/Speed) im Vergleich zu gleichaltrigen TDC in Ganglaboruntersuchungen (32,34,35). Auch auf einer längeren Gehstrecke von 200 Metern wurde bei Jungen mit DMD eine niedrigere absolute Gehgeschwindigkeit und Schrittlänge gemessen (33). In einer weiteren Studie wurde ebenfalls eine signifikant niedrige absolute Gehgeschwindigkeit der Kinder mit DMD gegenüber den TDC ermittelt, jedoch konnten nach einer Körpergrößennormalisierung keine statistischen Unterschiede mehr festgestellt werden (31).

Eine weitaus größere Inkongruenz der Ergebnisse bisheriger Studien besteht für die kinematischen und kinetischen Parameter des Ganges (37). Beispielsweise zeigten sich in einer Studie bei im Durchschnitt neunjährigen Jungen mit DMD verminderte Hüftextensionswinkel in der Standbeinphase unabhängig von der Ganggeschwindigkeit (34), während sich in anderen Gangstudien keine signifikanten Unterschiede zu den TDC feststellen ließen (25,31).

Trotzdem ergaben sich in vorangegangenen Ganganalysen auch einige übereinstimmende Ergebnisse wie eine verminderte Leistungsgeneration der Hüftextension in der Standphase sowie zu Beginn der Hüftflexion der Schwungphase (31,34). Zusätzlich wurde in mehreren unabhängigen Ganganalysen eine erhöhte Knieextension bis hin zu einer Tendenz zu einem Genu recurvatum in der Standphase gezeigt (31,34,36,38). Entgegen eines physiologischen Flexionsmomentes, hervorgerufen durch exzentrische Aktivität des M. quadriceps femoris während der Knieflexion, zeigten Jungen mit DMD in einem durchschnittlichen Alter von neun Jahren in einer kinetischen Gangstudie ein Knieextensionsmoment in der ersten Hälfte der Standphase (38).

Mehrere Studien berichten einheitlich über eine verminderte Dorsalextension bis hin zur Plantarflexion in der Schwungphase bei Jungen mit DMD (31,34,36). Innerhalb einer der Studien wurde, bei im Durchschnitt sieben Jahre alten Jungen mit DMD im Bereich des initialen Bodenkontaktes ein Pes equinus observiert (31).

In einem systematischen Review von 2018 fanden Goudriaan et al. nur wenige Übereinstimmungen bezüglich der kinematischen und kinetischen Gangparameter, darunter eine Verminderung des Dorsalextensionswinkels in der Schwungphase, der maximalen Hüftleistungsgeneration sowie erhöhte Knieflexionswinkel in der Schwungphase (37). In einer zweiten Studie von Goudriaan et al., die ebenfalls im Jahr 2018 (39) an einer eigenen Gruppe von Jungen mit DMD durchgeführt wurde und die der Überprüfung der Ergebnisse ihrer ersten Studie (37) dienen sollte, ließen sich lediglich die erhöhten Knieflexionswinkel mit statistischer Signifikanz reproduzieren.

Insgesamt sind die Ergebnisse aus den vorangegangenen zitierten Studien nur eingeschränkt miteinander vergleichbar, da das Patientengut im Hinblick auf das Alter und den funktionellen Status, beziehungsweise auf die Progredienz der Erkrankung heterogen war.

## **1.6 Die Theorie des „Multilevel Contracture Releases“ und mögliche Effekte auf den Gang**

Das MLCR basiert auf einem anatomischen Prinzip, nach dem gezielt die Weichteilstrukturen adressiert werden, an denen sich bei Jungen mit DMD im Krankheitsverlauf Kontrakturen ausbilden (20).

Ziel des frühen MLCRs ist die Verlängerung der Gehfähigkeit und darüber hinaus eine längere Teilhabe an einem normalen sozialen Leben (20,27). Das MLCR soll außerdem zum Erhalt der Stehfähigkeit beitragen (20), die bei Rollstuhlabhängigkeit beispielsweise die Lagerung und Pflege vereinfacht.

Bei einem MLCR werden Tenotomien an den spinalen Hüftflexoren (M. rectus femoris (RF), M. tensor fasciae latae (TFL), M. Sartorius) und an der ischiocruralen Gruppe vorgenommen (= Hamstrings (HS)) (18,20). Außerdem beinhaltet das MLCR eine Exzision des Tractus iliotibialis, eine Resektion der Glutealaponeurose sowie eine offene z-förmige Verlängerung der Achillessehne (18,20).

Durch das MLCR soll das weitere Fortschreiten beginnender zunächst klinisch inapparenter Kontrakturen verlangsamt und somit einem progressiven Ungleichgewicht der Beinmuskulatur entgegengewirkt werden (20), wodurch theoretisch eine verbesserte Funktion der proximalen Antigravitationsmuskulatur und der Harmonie des Zusammenspiels der genannten Muskeln während des Ganges erreicht werden kann. Die operativ adressierten Muskeln und Strukturen spielen nicht nur eine wichtige Rolle in

der für die Haltung und der Aufrechterhaltung des Standes bei DMD, sondern sind darüber hinaus die Hauptakteure des physiologischen Ganges.

Obwohl bereits hinlänglich bekannt ist, dass sich die Gehfähigkeit von Jungen mit DMD nach MLCR um bis zu zwei Jahre (18,20,21) verlängert, existieren zur Zeit keine Studien, anhand derer die biomechanischen Effekte auf den Gang mittels dreidimensionaler Ganganalyse (3GDA) untersucht wurden.

Von den Hüftflexoren, die an der Spina iliaca anterior superior entspringen haben insbesondere der RF und der TFL wesentliche Funktionen im Gang. Der RF zeigt als Hüftflexor seine höchste Aktivität im Gangzyklus in der Vorschwungphase und in der initialen Schwungphase (40). Der TFL ist nicht nur ein Hüftflexor, sondern unterstützt über den Tractus iliotibialis, der sich als laterale Zuggurtung über den lateralen Oberschenkel spannt, die Beckenstabilität in der frontalen Ebene. Ab der mittleren Standphase übernimmt der TFL die initiale Abduktionsfunktion des Gluteus medius, der in dieser Gangphase die Beckenrotation über das Standbein bewirkt (41). Kontrakturen der spinalen Hüftflexoren führen zu einer verminderten Hüftextension. Die Hüftextensionsfähigkeit ist im physiologischen Gang jedoch sowohl für die Generierung der Schrittweite in der Standphase als auch für die Funktion der Hüftflexoren (Vordehnung) in der Schwungphase essentiell.

Die Hüftextensoren (M. gluteus maximus, HS) sind im normalen Gangzyklus vorwiegend im Bereich der Gewichtsübernahme und in der ersten Hälfte der Standphase hüftstreckend aktiv (40). Die HS bremsen außerdem den vorwärts schwingenden Unterschenkel während der terminalen Schwungphase, um eine Überstreckung im Kniegelenk zu verhindern. Eine kontrakturbedingte Einschränkung der Kniestreckung bei gleichzeitiger Schwäche des Kniestreckers (M. quadriceps femoris), wie für Jungen mit DMD typisch (24), resultiert in einem Kollabieren des Standbeines. Dieser Vorgang kann durch eine Tenotomie der HS und einem dementsprechenden Erhalt der Extensionsfähigkeit im Knie möglicherweise hinausgezögert werden.

Während des physiologischen Gangzyklus zeigt sich ein funktionelles Zusammenspiel (Plantarflexoren-Kniextensoren-Couple) der Vasti des M. quadriceps femoris, die in der mittleren Standbeinphase beginnen, das Knie zu strecken und den Plantarflexoren (M. gastrocnemius), die während sich das COG vor das Knie begibt die Kniestreckung aufrecht erhalten (externes Extensionsmoment) (40,42). Für diesen komplexen Bewegungsablauf ist nicht nur ein annähernd freies Bewegungsausmaß im oberen

Sprunggelenk sowie im Kniegelenk Voraussetzung, sondern auch eine Hüftextensionsfähigkeit, die das Wandern des COGs vor das Knie ermöglicht.

Durch das Lösen von Kontrakturen der spinalen Hüftflexoren, der HS und der Achillessehne via MLCR könnte daher eine Verbesserung des Ablaufes beziehungsweise eine die Verhinderung einer frühzeitigen Dekompensation der Gangfunktion innerhalb der Standphase bewirkt werden.

## **1.7 Studienziel**

Ziel dieser explorativen, prospektiven Studie ist es mit Hilfe von 3GDA herauszufinden, welche biomechanischen Veränderungen der Gangfunktion bei Jungen mit DMD drei Monate nach einem MLCR auftreten.

Dazu wurden prä- und postoperativ räumlich-zeitliche Parameter und kinematische sowie kinetische Parameter in der sagittalen Ebene gemessen. Ergänzend wurden in einem Datenreduktionsverfahren die von Darras et al. entwickelten „Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes“ (GGDI, GGAI) berechnet (43,44).

Eine Gruppe von TDC wurde zum Vergleich der Werte untersucht.

## **1.8 Hypothese**

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein MLCR in der frühen Erkrankungsphase von Kindern mit DMD trotz seiner invasiven Herangehensweise unter Einbeziehung der wichtigsten Antigravitationsmuskeln nicht zu einer Dekompensation des Gangbildes führt.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Patientengruppe und Kontrollgruppe**

Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (EA2/105/14).

In den Jahren 2014 bis 2018 wurden 13 Jungen mit DMD über die interdisziplinäre Sprechstunde des sozialpädiatrischen Zentrums der Charité Universitätsmedizin Berlin rekrutiert.

Die Eltern der Kinder oder die gesetzlichen Vormunde willigten schriftlich in die Teilnahme an der Gangstudie ein. Auch die Kinder selbst stimmten, sofern es ihnen aufgrund ihres kognitiven Entwicklungsstandes möglich war einer altersgerechten Erklärung der Ganganalyse zu folgen, der Untersuchung zu. Das MLCR an sich war nicht Teil der Studie. Sofern die Eignung für ein MLCR entsprechend der unten genannten Einschlusskriterien erfüllt war, wurde die Operation unter Abwägung der Risiken und des möglichen Nutzens als eine Therapieoption angeboten.

Die Untersuchungen der Jungen mit DMD im Ganglabor wurden präoperativ, nach drei Monaten postoperativ sowie jeweils jährlich nach MLCR bis zum Verlust der Gehfähigkeit durchgeführt. Gegenstand dieser Studie sind die Gangdaten der Dreimonatsuntersuchungen. Die ermittelten Gangdaten der Jungen mit DMD wurden mit denen einer Gruppe von 10 typisch entwickelten Kindern (TDC) verglichen, die im selben Ganglabor mittels 3GDA untersucht wurden.

### **2.2 Einschlusskriterien für das „Multilevel Contracture Release“**

Als Einschlusskriterien für ein MLCR galten nach Rideau (20) und angepasst durch Forst und Forst (15,18,45) beginnende milde, beziehungsweise inapparente Kontrakturen. Darunter zu verstehen ist der Verlust der physiologischen Hypermobilität, die für Kinder dieses Alters typisch ist. Zur Beurteilung der Gelenkmobilität wurde die Extensionsfähigkeit der Hüfte, des Knies und des oberen Sprunggelenkes (Dorsalextension) klinisch getestet. Zusätzlich war eine beginnende Retraktion des Tractus iliotibialis, die im „Dangling Leg Test“ überprüft wurde Einschlusskriterium (18). Auf Funktionsebene wurde darüber hinaus eine erhaltene Muskelkraft des M. quadriceps femoris von mindestens 3/5 (70%) auf der Skala des Medical Research Council (MRC) als ein wichtiges Einschlusskriterium vorausgesetzt.

Weiterhin waren die erhaltene Fähigkeit sich innerhalb von 5 Sekunden von der Rückenlage in den aufrechten Stand begeben zu können (Gower's Time) (15,45) und den aufrechten Stand ohne Falltendenz mit geschlossenen Füßen halten zu können (20) Einschlusskriterien für die Operation

## **2.3 Behandlung und Rehabilitation**

Es wurde ein durch Rideau entwickeltes (20), nach Forst und Forst (15,45) modifiziertes MLCR durchgeführt.

Der Eingriff umfasste eine Tenotomie der spinalen Hüftflexoren (M. sartorius, M. rectus femoris, M. tensor faciae latae). Darüber hinaus wurde eine Resektion der Glutealaponeurose, eine Aponeurektomie des Tractus iliotibialis und eine Resektion des lateralen intermuskulären Septums des Oberschenkels vorgenommen. Zudem beinhaltete der Eingriff eine subkutane Durchtrennung der medialen Kniegelenkflexoren (M. semitendinosus, M. semimembranosus) und eine Fasciotomie nach Chevron des M. biceps femoris (einfache oder doppelte Inzision). Es wurde außerdem eine offene z-förmige Verlängerung der Achillessehne in der Frontalebene durchgeführt.

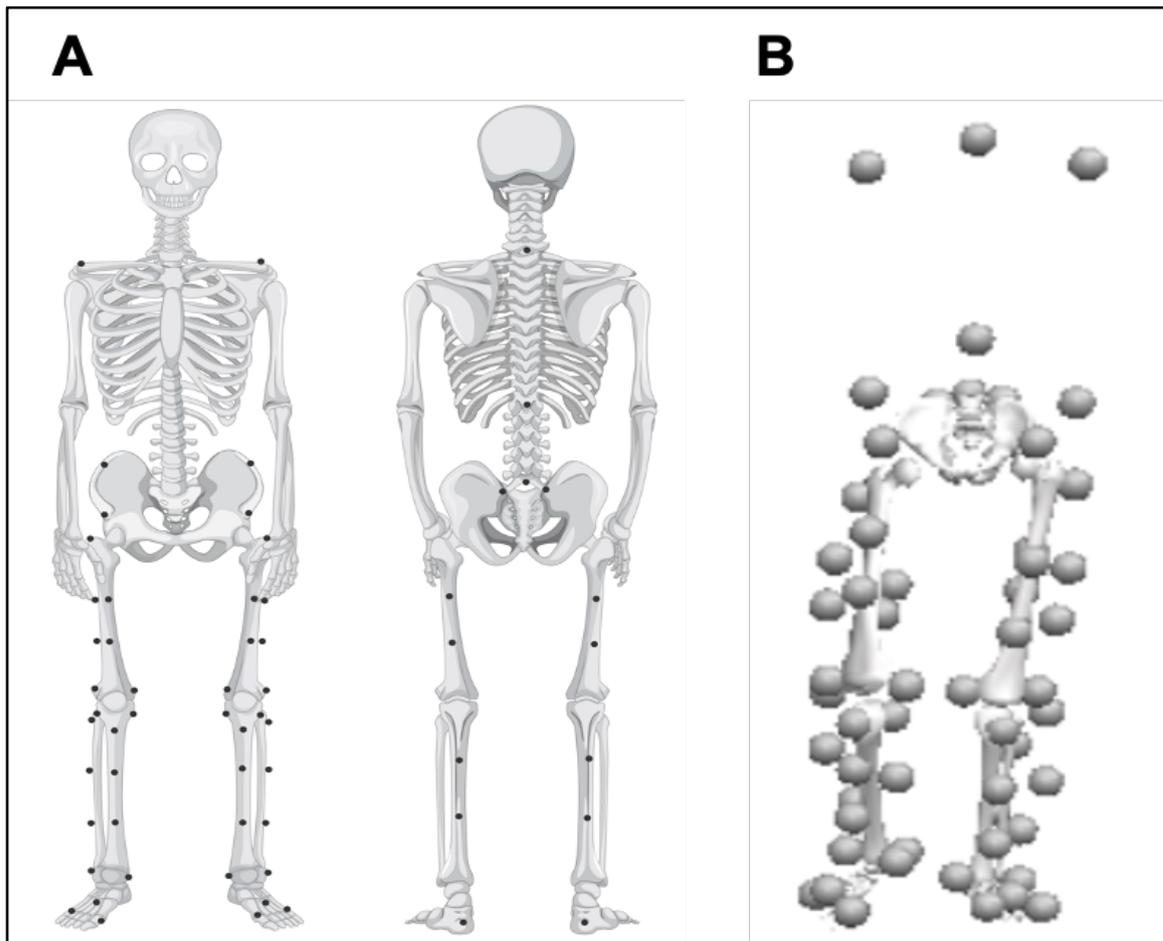
Postoperativ erfolgte eine Nachbehandlung über 14 Tage im Unterschenkel-Softcast. Ab dem ersten postoperativen Tag wurde unter physiotherapeutischer Anleitung eine Mobilisation mit schmerzadaptierter Vollbelastung durchgeführt.

Eine intensive, bevorzugt stationäre physiotherapeutische Behandlung nach Gipsabnahme wurde über die Dauer von drei Wochen empfohlen.

## **2.4 Ganganalyse und Erhebung von anthropometrischen Daten**

Anhand eines Flowcharts wird in Abb. 9 der Arbeitsprozess von der Ganganalyse bis zum Ergebnis veranschaulicht. Alle Untersuchungen wurden standardisiert via 3GDA präoperativ und postoperativ im Ganglabor des Julius Wolff Instituts für Biomechanik und Muskuloskeletale Regeneration in Berlin von mindestens zwei Untersuchern durchgeführt.

Vor den ganganalytischen Untersuchungen wurden den Kinder (TDC und Jungen mit DMD) von den Untersuchern reflektierende Marker an fest definierten anatomischen Punkten und im Bereich der Bewegungssegmente der unteren Extremität, des Beckens, der Wirbelsäule und des Schultergürtels entsprechend eines von Taylor et al. (46) vorgeschriebenen Modells (OSSCA) direkt auf der Haut aufgeklebt (Abb. 2).

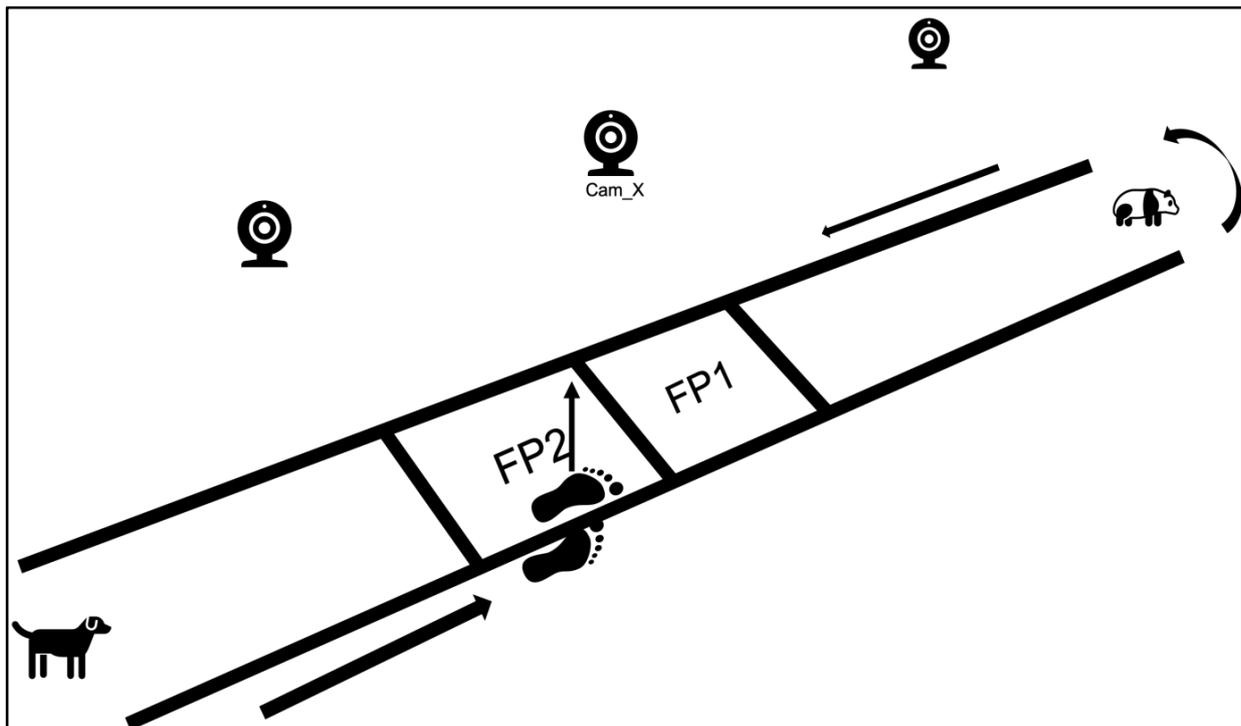


**Abb. 2. Methodik - Markersets**

Die Abbildung zeigt die Platzierung der reflektierenden Marker anhand eines verwendeten Markersets „OSSCA-B“ (A) und eine Markerdarstellung zu dem Modell in Visual 3D (B).

Quelle: A) Vorlage „Skelettgraphik“: <https://www.freepik.com/vectors/people> People vector created by brgfx, modifiziert durch Michael Schäfer; B) Markerdarstellung in Visual 3D

Die reflektierenden Marker dienen der Bewegungserkennung durch 10 Infrarotkameras (10-Camera Motion Capture System VICON MX-T20, Vicon, Oxford, UK), mittels derer die Gehversuche aufgezeichnet wurden (mit einer Bildwiederholungsfrequenz von 120 Hz). Die Infrarotkameras waren dazu an Gestellen um die Gehstrecke herum befestigt (Abb. 3). Zur Durchführung kinetischer Ganguntersuchungen, befanden sich zwei Kraftmessplatten (AMTI OR6-7-1000, Watertown, Massachusetts, USA, Datenerfassungsrate 960 Hz) im mittleren Bereich der Gehstrecke (Abb. 3).



**Abb. 3. Methodik - Ganglaborsetting**

Eine mit Linien markierte Strecke wird nacheinander mehrfach in beide Richtungen abgegangen. Stofftiere (hier Hund und Pandabär) markieren den Kindern die Wendepunkte. Im mittleren Bereich zeichnet die Kraftmessplatte (FP2) beispielhaft die Bodenreaktionskraft (Pfeil) auf. Zehn Kameras, die um die Gehstrecke herum platziert sind (exemplarisch Cam\_x) erfassen die Bewegung von reflektierenden Markern, die auf der Haut des Kindes befestigt sind.

Vorbereitend auf die Gangaufzeichnungen, erfolgte eine Kalibrierung und manuelle Einstellung der Kameras sowie Einstellungen am PC (unter anderem ein Graustufenabgleich, das Maskieren von reflektierenden Elementen ungleich der Marker und das Ausblenden von Artefakten), sodass sichergestellt werden konnte, dass alle Marker im Bereich der Gehstrecke richtig erkannt wurden.

Vor Beginn der eigentlichen Ganguntersuchung wurden drei statische Stehversuche (Static Trials) von jedem einzelnen Kind aufgezeichnet, bei denen die Position der reflektierenden Marker in der frontalen und sagittalen Ebenen und die vertikale statische Krafteinwirkung für die späteren Berechnungen erfasst wurden (Abb. 4A). Für die Aufzeichnung der Static Trials stellten sich die Kinder ca. 10 Sekunden möglichst bewegungslos auf die Kraftmessplatten, während sie ihre Arme in 90° Abduktion abgespreizt hielten. In Abb. 4A/B werden Messerergebnisse dieser Untersuchung exemplarisch in Kurvenform dargestellt.

Anschließend wurden die Jungen dazu angeleitet, barfuß auf einer mit Hilfe von zwei Hilfslinien markierten Gehstrecke von circa 10 Metern Länge in ihrem selbstgewählten

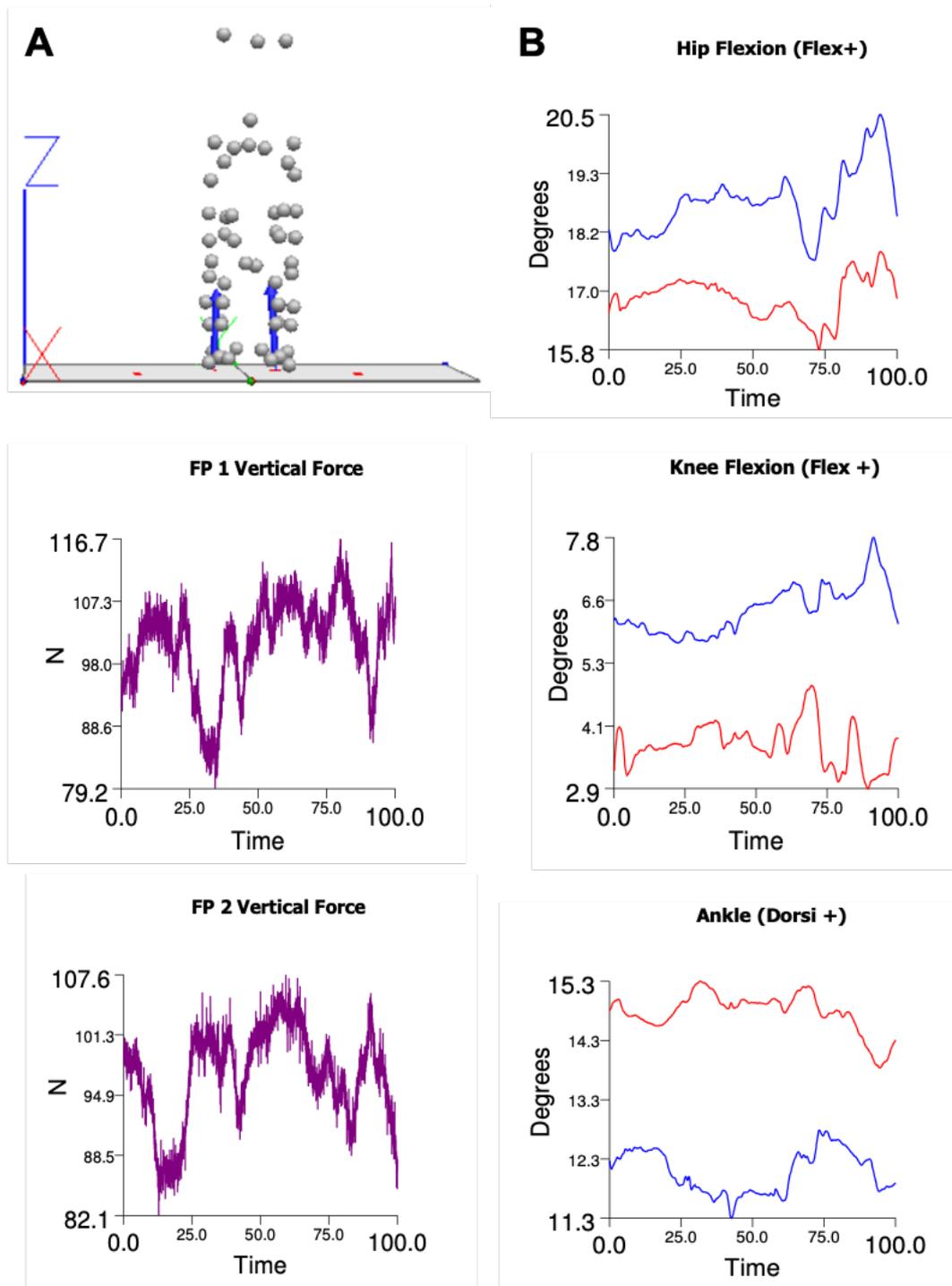
(natürlichen) Tempo zu gehen (Abb. 3). An den Enden der Strecke befanden sich als Wendepunkte aufgestellte Kuscheltiere (Abb. 3). Die einfache Wegstrecke, also das Gehen von einem Wendepunkt bis zum anderen Wendepunkt wurde als ein „Walk“ definiert. Die Strecke wurde zunächst mehrfach hintereinander im Uhrzeigersinn und anschließend gegen den Uhrzeigersinn von den Kindern abgelaufen, sodass es zwischen den einzelnen Walks nicht zu einer Unterbrechung des Gangflusses kam. Über die Kraftmessplatten wurde die Bodenreaktionskraft (GRF) beim Auftreten des Fußes gemessen (Abb. 5 und Abb. 7). Die Strecke wurde von den Kindern so oft abgegangen, bis für jeden Fuß mindestens fünf vollständige Kraftmessplattentreffer aufgezeichnet werden konnten. Um das Gangmuster (beispielsweise durch willkürliche Veränderung der Schrittlänge) unbeeinflusst messen zu können, wurden die Kinder nicht angewiesen auf die Kraftmessplatten zu treten – die Treffer erfolgten daher zufällig. Der eindeutige Treffer eines einzelnen Fußes auf einer der Kraftmessplatten wurde als „valid“ verzeichnet. Unvollständige Treffer oder gleichzeitige Treffer beider Messplatten wurden hingegen als „invalid“ vermerkt und konnten für die weitere kinetische Auswertung nicht genutzt werden.

Zusätzlich zu der Bewegungserfassung wurden von der Seite der Gehstrecke mit einer digitalen Kamera Videos der einzelnen Walks zur Überprüfung der Messdaten und klinisch observierenden Beurteilung des Ganges aufgenommen.

Um die kurzfristigen Effekte des MLCR möglichst ohne relevante Beeinflussung der natürlichen Progredienz der Erkrankung untersuchen zu können, fanden die Nachuntersuchungen zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach abgeschlossener Wundheilung und Rehabilitation drei Monate postoperativ statt.

Gemessen wurden kinematische und kinetische Parameter in der sagittalen, frontalen und horizontalen Ebene sowie die räumlich-zeitlichen Parameter (TSP) des Ganges. In dieser Studie wurden die Gangparameter der sagittalen Ebene deskriptiv und statistisch ausgewertet.

Anthropometrische Daten, das heißt Körpergewicht und Körpergröße sowie Abmessungen von spezifischen Teilkörpermaßen wie der anatomischen Beinlänge, Oberschenkellänge, Unterschenkellänge, Beckenbreite, Kniebreite, Fußbreite oder Fußlänge, die für die biomechanischen Berechnungen benötigt werden, wurden von den Untersuchern im Ganglabor erhoben.



**Abb. 4. Methodik - „Static Trials“**

Die Abbildung zeigt links oben den „Static Trial“ eines Jungen mit DMD in einem Koordinatensystem mit drei Ebenen (X, Y, Z) (A). In den Diagrammen darunter wird die gemessene Bodenreaktionskraft der Kraftmessplatten (FP 1,2) dargestellt (A). Rechtsseitig sind die kinematischen Kurvenausschläge (rot = links, blau = rechts) über der Zeitachse gezeigt, die durch kleine ausgleichende Bewegungen des untersuchten Jungen entstehen (B). Die Daten wurden in Visual 3D als Grundlage für die weiteren Berechnungen der kinematischen und kinetischen Gangparameter verwendet.

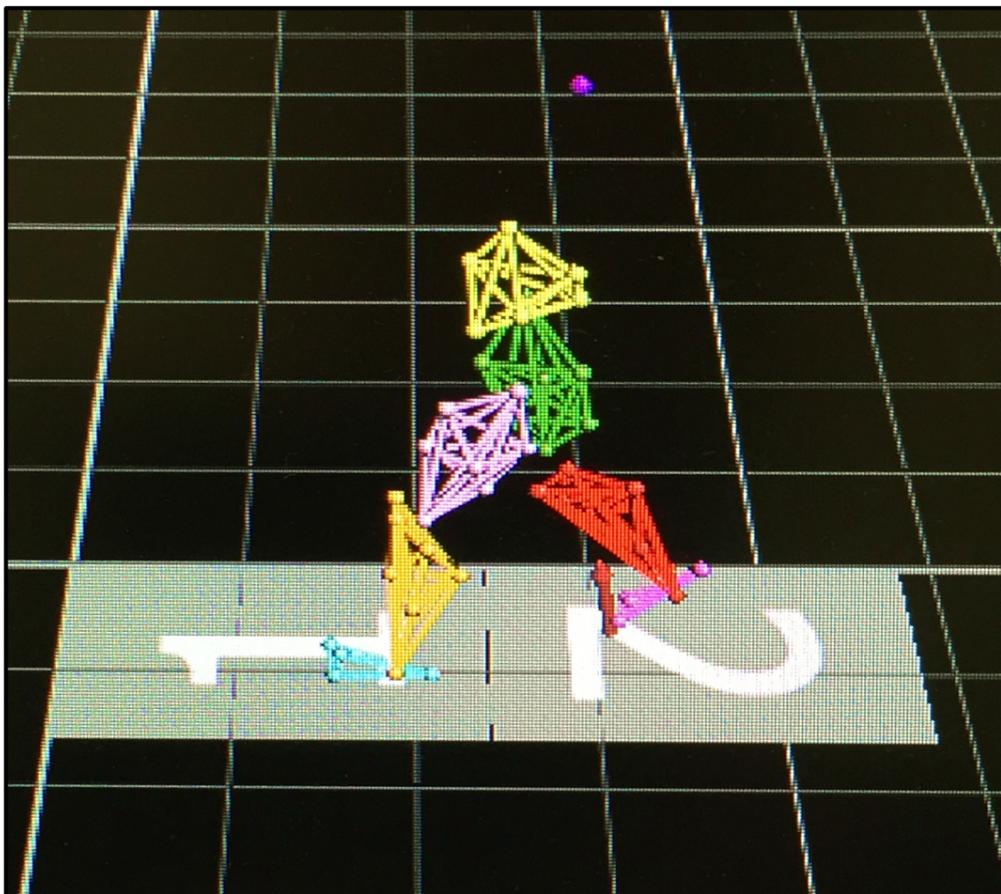
Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, Dorsi = Dorsalextension, Flex = Flexion; FP = Force Plate

Quelle: „Static Trial“ und Gangreport (Auszug) aus dem Programm Visual 3D

## 2.5 Datenverarbeitung

Die Datenverarbeitung erfolgte ebenfalls unter Verwendung der Software Vicon Nexus (Vicon Motion Systems Ltd UK, v1.8.5).

Einen wesentlichen Arbeitsschritt stellte die Nachbearbeitung der Static Trials und Walks durch das „Labeln“ dar (Abb. 5): Mit Hilfe der Software wurden die mit dem Kamerasystem aufgenommenen Markerpositionen im Raum, die bis dahin nicht definiert waren, manuell anatomischen Punkten (z.B. Spina iliaca anterior et posterior, Trochanter major, Tuberositas tibia), beziehungsweise Bewegungssegmenten (zum Beispiel dem Oberschenkel) zugeordnet.



**Abb. 5. Methodik - Nachbearbeitung der Gangaufzeichnungen „Labeln“**

Die Abbildung zeigt einen fertig nachbearbeiteten „Walk“. Der rote Pfeil stellt den Kraftvektor der Bodenreaktionskraft des rechten Fußes dar, der von der Kraftmessplatte 2 erfasst wurde.

Bildquelle: „Walk“ aus dem Programm Vicon Nexus

Zuletzt wurden in Vicon Nexus die Begrenzungen eines Gangzyklus über die Events IC (HS) und TO markiert. Über das Setzen von „General Events“ wurden technisch fehlerfreie Gangzyklen ausgewählt, die dann der Datenanalyse zugeführt wurden. Um die Berechnung kinetischer Gangparameter zu ermöglichen, wurden die Gangzyklen innerhalb der einzelnen Walks markiert, in denen valide Kraftmessplattentreffer zu verzeichnen waren.

## 2.6 Datenanalyse

Mit Hilfe der Software Visual 3D (C-Motion Inc., Germantown, Maryland, USA, v6 Professional) wurden die biomechanische Berechnung der Gangparameter durchgeführt. Von jedem Kind wurden die in Vicon Nexus „gelabelten“ Walks und zusätzlich mindestens ein vollständig nachbearbeiteter Static Trial ausgewertet (Abb. 9).

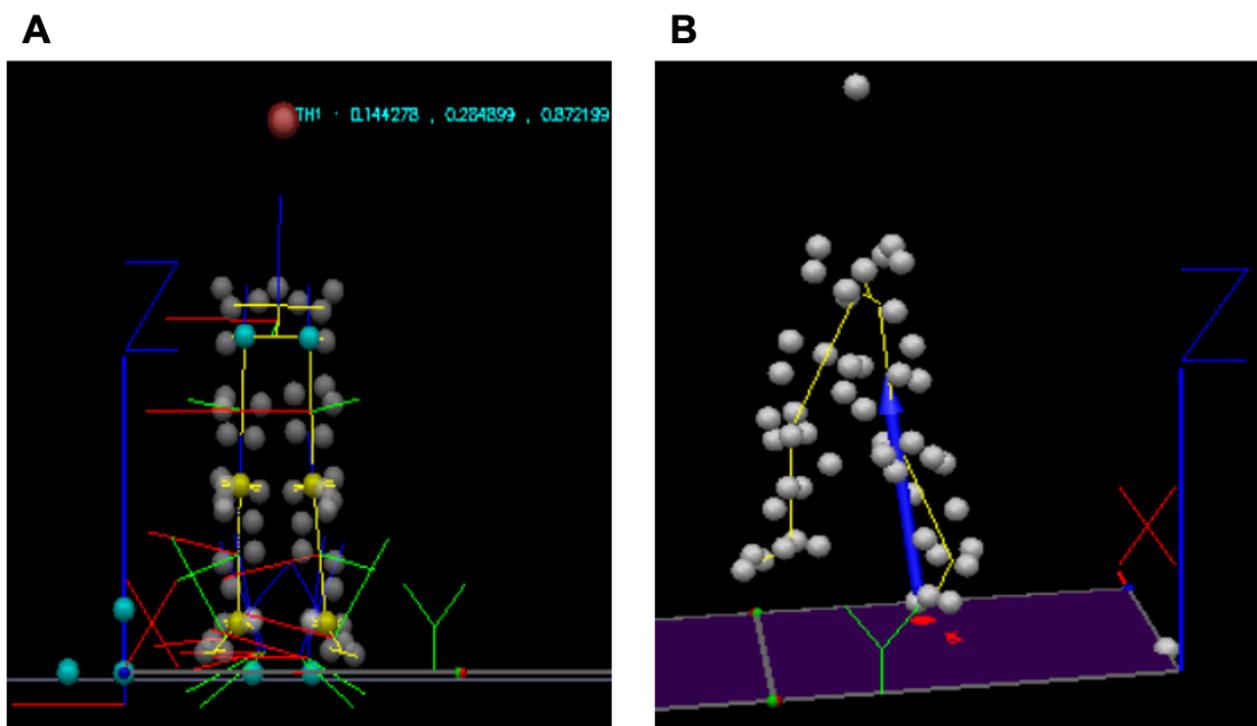


Abb. 6. Methodik - Visualisierung und Datenauswertung

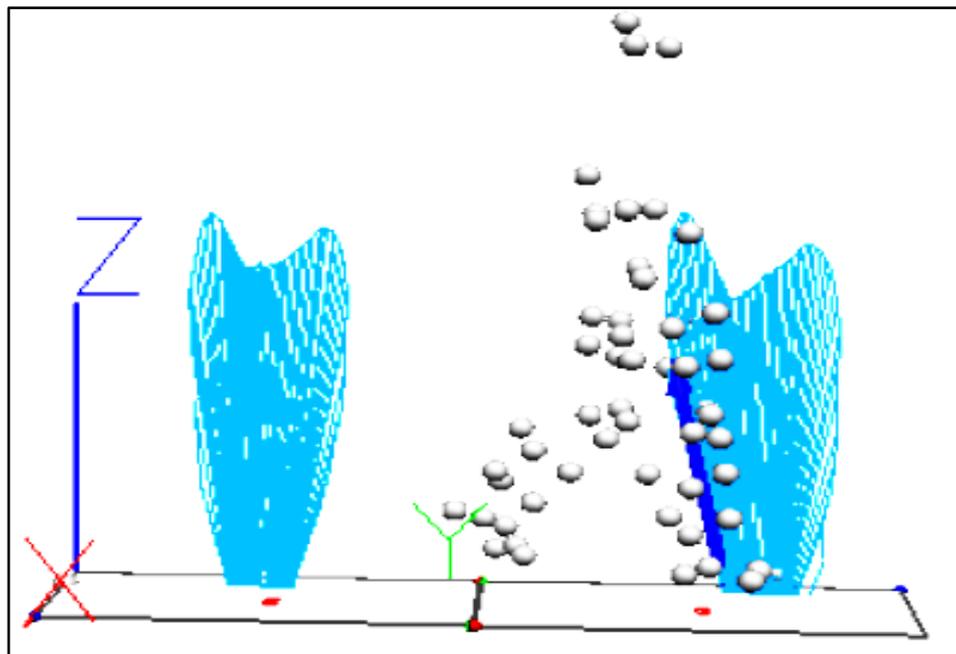
Die Abbildung zeigt wie die Daten in einem Koordinatensystem mit drei Ebenen (X, Y, Z) visualisiert wurden. Links wird anhand eines Modelles („OSSCA-A“) die Definition der Ebenen, beziehungsweise Rotationsachsen verdeutlicht (neben dem rot markierten Marker, der über dem Proc. spinosus des ersten Brustwirbels geklebt ist, werden die Positionsangaben im Koordinatensystem angezeigt) (A). Rechtsseitig ist die Auswertung eines Walks demonstriert (der blaue Pfeil stellt den Kraftvektor der Bodenreaktionskraft dar) (B).

Bildquelle: „Static Trial“ und „Walk“ eines Jungen mit Muskeldystrophie Duchenne aus dem Programm Visual 3D

Für die Berechnungen wurden außerdem die ermittelten anthropometrischen Daten mit einer zuvor erstellten Informationsdatei, die zusätzlich unter anderem Informationen über den Untersuchungszeitpunkt sowie persönliche Patientendaten enthielt in Visual 3D eingespeist (Abb. 9). Auf Basis des verwendeten Markersets wurden Bewegungssegmente und Bewegungsebenen definiert, die in einem dreidimensionalen Koordinatensystem visualisiert wurden (Abb. 6).

Die Winkel (Kinematik) zwischen den Bewegungssegmenten wurden gemessen, beziehungsweise berechnet. Die Ermittlung der kinetischen Kenngrößen (Moment und Leistung (Power)) erfolgte unter Miteinbeziehung der durch die Kraftmessplatten aufgezeichneten GRF im Gangzyklus (Abb. 7).

Die errechneten Gangparameter dienten der Erstellung von Gangreporten, welche die TSP, kinematische und kinetische Gangkurven sowie die unten beschriebenen Reduktionsindizes GGAI und GGDl und die dazugehörigen Asymmetrie-Deviations-Graphen enthielten (Auszüge von Gangreporten in Abb. 4 und Abb. 8).



**Abb. 7. Methodik - Kinetische Ganguntersuchung**

In der Abbildung wird die durch zwei Kraftmessplatten über den gesamten Verlauf des „Walks“ erfasste Bodenreaktionskraft (GRF) anhand von „Butterfly-Diagrammen“ in einem Koordinatensystem mit drei Ebenen (X, Y, Z) visualisiert. Der blaue Pfeil stellt den Kraftvektor (GRF) des aufsetzenden rechten Fußes auf einer Kraftmessplatte dar.

Abkürzungen: GRF = Ground Reaction Force

Bildquelle: „Walk“ eines Jungen mit Muskeldystrophie Duchenne aus dem Programm Visual 3D

## **2.7 Gangkurven und räumlich-zeitliche Parameter (TSP) im Gangreport**

Für jedes Kind wurde ein separater präoperativer und postoperativer Gangreport berechnet, in dem die einzelnen Walks in Diagrammen dargestellt wurden (auszugsweise in Abb. 8). Winkelwerte in Grad ( $^{\circ}$ ), Moment in Newtonmeter (Nm) sowie Leistung in Watt (W) wurden an 101 Punkten über einer zeitlich normierten X-Achse (0-100% des Gangzyklus) aufgetragen (Abb. 8).

Die kinetischen Werte wurden in Visual 3D in Bezug auf das Körpergewicht (in kg) normalisiert, um eine Vergleichbarkeit bei Gewichtsunterschieden zwischen den Kindern und bei Gewichtsveränderungen der Kinder im Verlauf, beziehungsweise einen Vergleich zu anderen Studien zu ermöglichen.

Die TSP wurden in den Gangreports als absolute (gemessene Werte) präsentiert (Schrittlänge (m), Gehgeschwindigkeit (m/s), Dauer der Stand- und Schwungphase (s), Zeit des beidfüßigen Bodenkontaktes (Double Limb Support Time) (s)).

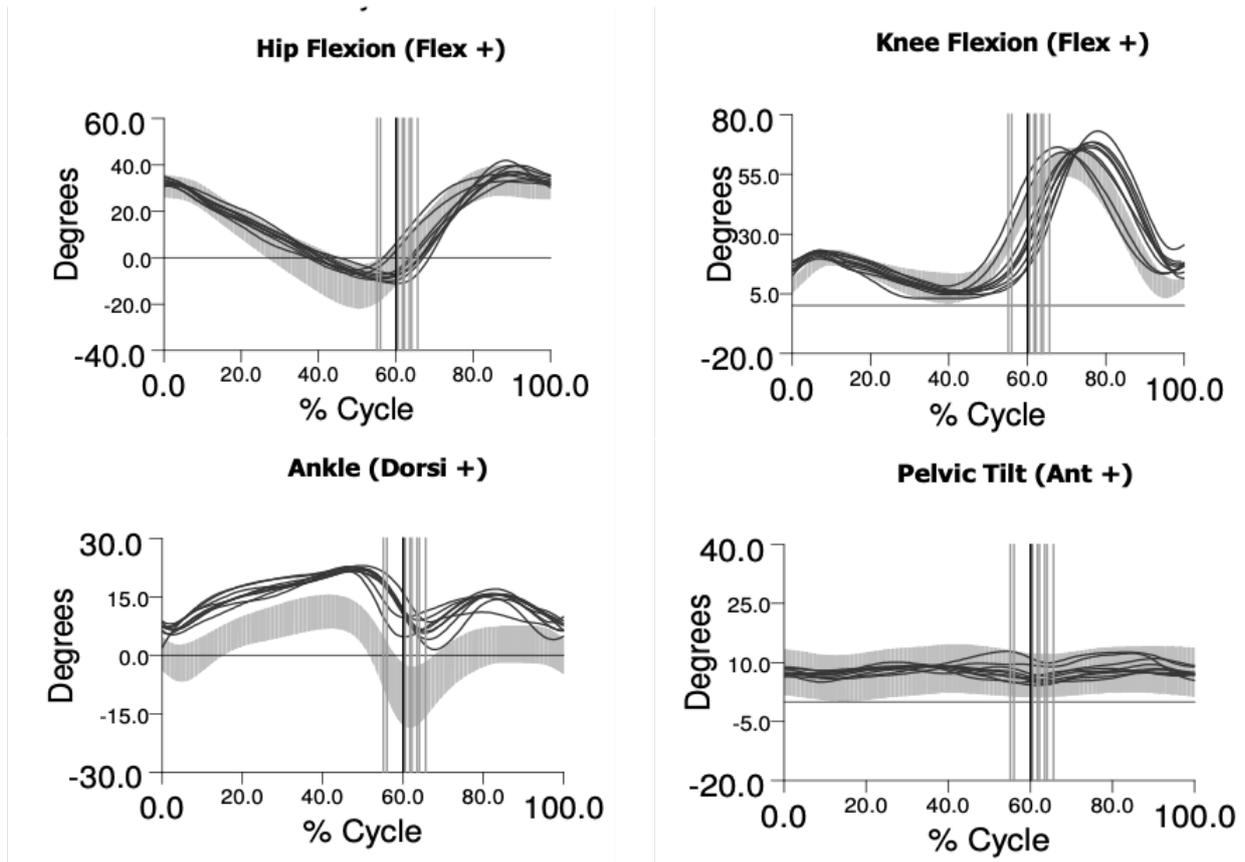
## **2.8 Auswertung der Gangkurven**

Mit Hilfe der in den Gangreports dargestellten Kurvendiagrammen, konnten die Walks der einzelnen Kinder analysiert werden. Wie in Abb. 8 anhand der Gangkurven eines Jungen mit DMD exemplarisch zu sehen ist, besteht eine natürliche, individuelle Varianz zwischen den Gangkurven der einzelnen Walks. Lediglich aufgrund von messtechnischen Fehlern auffällige Gangkurven wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Für die weiterführende Auswertung außerhalb Visual 3Ds wurden die ermittelten kinematischen und kinetischen Ergebniswerte über die gesamten 101 Datenpunkten des Gangzyklus weiterverwendet. Die zeitliche Normalisierung der Datenwerte auf 100% des Gangzyklus wurde beibehalten, um einen direkten Vergleich von Gangkurven ungleicher absoluter Gangzykluslänge zwischen den Kindern zu ermöglichen. Darüber hinaus erlaubt die Normalisierung eine Mittelung von Gangkurven zum deskriptiven Gruppenvergleich.

Die Einzelwerte wurden aus Visual 3D exportiert und im Anschluss in Microsoft Excel (v16.18) in Tabellenform zusammengeführt und weiter analysiert sowie in Microsoft Excel (v16.18-47) und Microsoft Power Point (v16.18-33) graphisch aufbereitet. Innerhalb dieser Studie erfolgte eine Ergebnisauswertung der sagittalen Gangkurven mit den

Bewegungsrichtungen: Flexion und Extension (Hüft- und Kniegelenk), beziehungsweise Plantarflexion und Dorsalextension (oberes Sprunggelenk).



**Abb. 8. Methodik - Kurvenauswertung in den Gangreporten**

Die Abbildung zeigt die kinematischen Gangkurven einzelner postoperativer Walks eines Jungen mit DMD, dessen Werte für die Mittelwertberechnungen und die statistische Auswertung verwendet wurden. Der hellgraue breitere Kurvenverlauf stellt die Standardabweichung um die Mittelwertkurve der TDC da.

Abkürzungen: Ant = anterior, Dorsi = Dorsalextension, Flex = Flexion

Bildquelle: Originaler Gangreportauszug eines Jungen mit Muskeldystrophie Duchenne aus dem Programm Visual 3D

## 2.9 Identifikation von Peakwerten

Zur Beurteilung postoperativer Veränderungen wurden kinematische und kinetische Extremwerte, das heißt Minima und Maxima statistisch verglichen.

Anhand der kinematischen und kinetischen Gangkurven und den, tabellarisch vorliegenden Daten wurden die folgenden Minima und Maxima (Peakwerte) angelehnt an Winter (47) identifiziert:

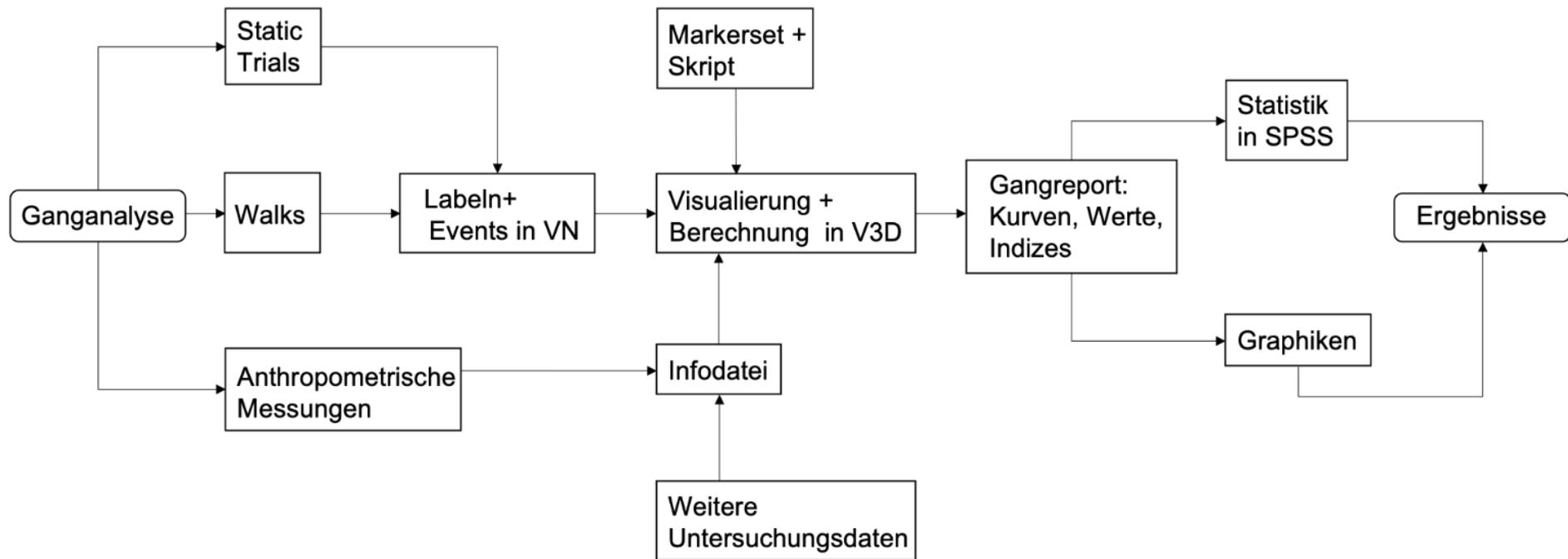
- Kinematik (Extension- und Flexionswinkel) des Hüftgelenkes (H(1-3)), des Knies (K(1-3)), und des oberen Sprunggelenkes (A(1-4));
- Kinetik - Moment (Extension und Flexion): Hüftmoment (H(1-3)M), Kniemoment (K(1-4)M), Sprunggelenksmoment (A(1-2)M);
- Kinetik - Power (Generation und Absorption): Hüftpower (H(1-3)P), Kniepower (K(1-4)P), Sprunggelenkspower (A(1-2)P);

Die Peakwerte wurden für jeden der Jungen mit DMD separat und unabhängig von ihrem zeitlichen Auftreten im Gangzyklus identifiziert. Die Datenaufzeichnung und Analyse der Vergleichsgruppe erfolgten mit der gleichen Methode.

## 2.10 Nachberechnungen zu den räumlich-zeitlichen Parametern (TSP)

Die absolute Gehgeschwindigkeit und absolute Schrittlänge wurden in Bezug auf die Körpergröße normalisiert (48,49) um Größenunterschiede der Kinder und das Längenwachstum während der durchgeführten Studie zu berücksichtigen.

Die absolute Dauer der Stand- und Schwungphase wurde für den klinischen Vergleich in ihre prozentualen Anteile am Gangzyklus umgerechnet.



**Abb. 9. Methodik - Arbeitsprozess**

**Abkürzungen: SPSS = Statistical Package for the Social Sciences, V3D = Visual 3D, VN = Vicon Nexus**

## **2.11 Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI)**

### ***2.11.1 Kurvenanalyse und Erstellung von Asymmetrie-Deviation-Plots auf Basis des GGAI und GGDI***

Zur klinischen Beurteilung der postoperativen Veränderungen über den gesamten Gangzyklus wurden durch ein Datenreduktionsverfahren ein Deviationsindex (GGDI) und ein Asymmetrieindex (GGAI) nach Darras et al. (43,44) in Visual 3D berechnet.

Der Kalkulationsprozess und die Darstellung von GGAI und GGDI wird in Abb. 10 verdeutlicht. Für jeden Patienten wurde zunächst eine konventionelle Gangkurve erstellt (Abb. 10A). Anhand von Asymmetrie-Deviation-Graphen wurde im Anschluss ebenfalls für jeden Patienten separat die Deviation zu den Daten der TDC sowie die Asymmetrie zwischen linker und rechter Seite zunächst rein graphisch dargestellt (AD-Ganggraphen, Abb. 10B) (43,44).

Die Deviation und Asymmetrie über den gesamten Gangzyklus wurden auf je einen einzelnen Index (GGDI und GGAI) reduziert (Abb. 10C) (50,51). Postoperative Veränderungen der GGDI- und GGAI-Werte wurden in Form von AD-Plots visualisiert, wie in Abb. 10D exemplarisch dargestellt (52).

### ***2.11.2 Berechnung des GGAI und GGDI***

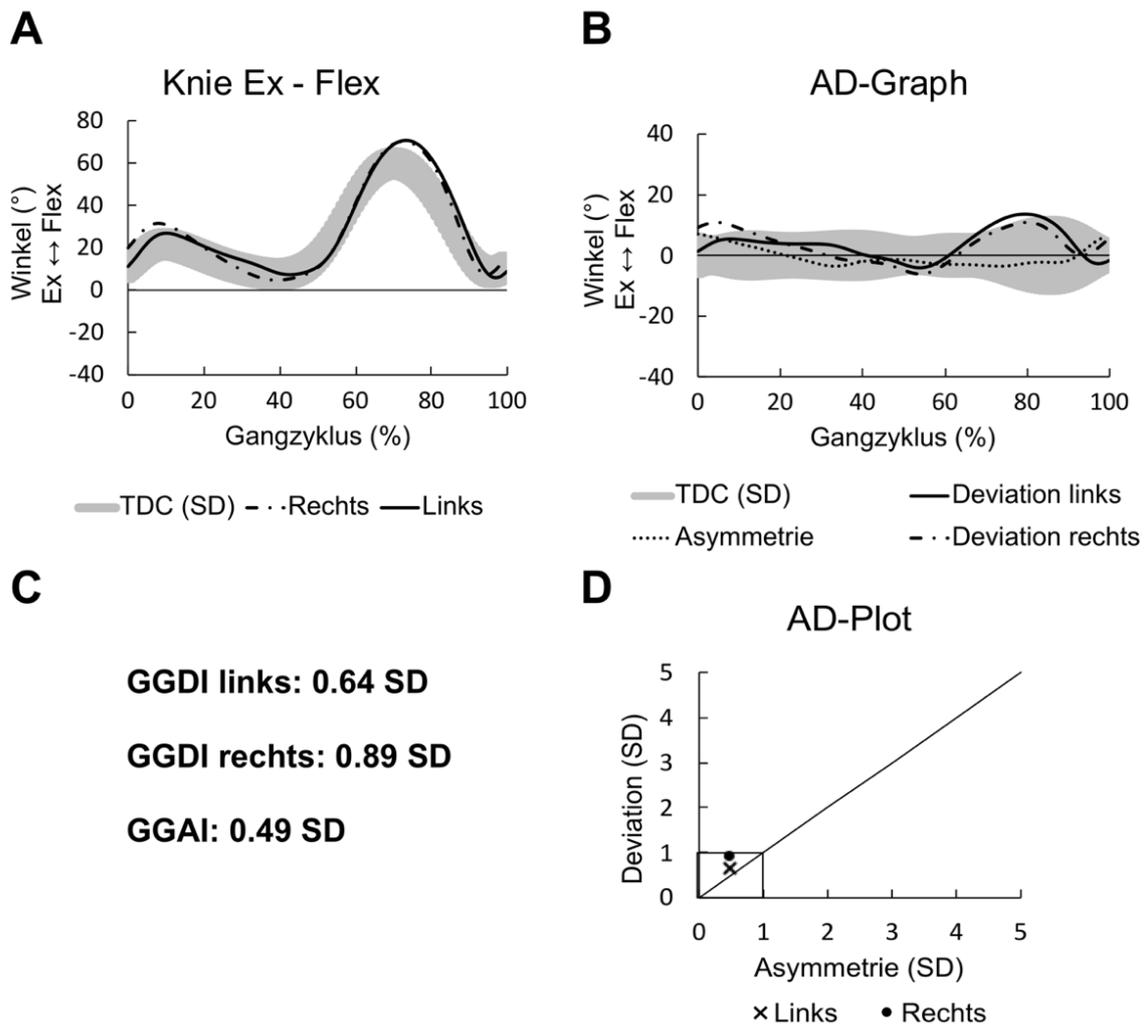
Die Berechnung des GGDI (50) erfolgte für jeden einzelnen Jungen mit DMD durch die Ermittlung der Differenz der Gangkurve zur TDC-Gangkurve an je 101 Datenpunkten (= verwendete Anzahl, abweichende Anzahl von Datenpunkten möglich, Abb. 10B) des Gangzyklus. Die Differenzen wurden anschließend durch die Standardabweichung der TDC des jeweiligen Datenpunktes dividiert.

Die Anzahl der analysierten 101 Datenpunkte wurde durch die Multiplikation aller kalkulierten Einzelwerte mit einem Faktor („Weightfactor“ =  $1/\text{Anzahl der verwendeten Datenpunkte}$ ) berücksichtigt. Im nächsten Schritt wurden je alle positiven und je alle negativen der 101 Deviationswerte zu zwei Subindizes (GGDI- und +) zusammengerechnet. Zuletzt wurden beide Subindizes durch Addition zu einem GGDI-Wert reduziert, der für die statistische Auswertung in dieser Studie verwendet wurde.

Zur Berechnung der Asymmetrie zwischen linker und rechter Seite (GGAI) wird per Definition an jedem der Datenpunkte der Linkswert vom Rechtswert subtrahiert (51).

Die Asymmetrie wurde ebenfalls an 101 Datenpunkten bestimmt (Abb. 10B) und darauffolgend durch die Standardabweichung der TDC am jeweiligen Datenpunkt dividiert. Die weitere Berechnung eines je negativen und positiven Subindex (GGAI-/+) und des Endwertes (GGAI) erfolgte analog zu der des GGDI.

Die Indizes werden in der Einheit „Standardabweichung“ angegeben.



**Abb. 10. Methodik - Ermittlung der Gang Graphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI)**

Die Abbildung zeigt schrittweise die Darstellung und Berechnung der „Gang Graphen Asymmetrie- und Deviation Indizes“ (GGAI, GGDI). Aus klassischen Ganggraphen (A) wurden AD-Ganggraphen (B) abgeleitet. Dazu wurden die Werte der TDC als Nulllinie aufgetragen (B) und ihre Standarddeviation (SD) dargestellt (graue Fläche, B). Die Deviation des untersuchten Jungen mit DMD zu den TDC-Werten und ihre Links-Rechts-Asymmetrie wurden eingezeichnet (B). Die berechneten Indizes (GGAI, GGDI) (C) wurden zur klinischen Veranschaulichung in AD-Plots demonstriert (D).

**Abkürzungen:** AD = Asymmetrie-Deviation, DMD = Muskeldystrophie Duchenne, Ex = Extension, Flex = Flexion, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder

## 2.12 Statistik

Es wurde eine Beratung am Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin wahrgenommen.

Die deskriptive statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS (v25, IBM, Champaign, IL).

Die statistischen Berechnungen wurden für die rechte Seite durchgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen linker und rechter Seite wurden zuvor ausgeschlossen.

Die postoperativen Veränderungen der kinematischen und kinetischen Peakwerte sowie postoperative Veränderungen von GGDI und GGAI innerhalb der DMD-Gruppe wurden anhand eines Mittelwertvergleiches mit Hilfe des gepaarten T-Tests untersucht. Zur statistischen Untersuchung des GGDI und GGAI dürfen laut Darras et al. parametrische Testverfahren eingesetzt werden (52).

Vor der Anwendung der parametrischen Testungen wurde die Normalverteilung für alle Gangparameter sowie für GGAI und GGDI anhand von Exzess (Kurtosis) und Schiefe (Skewness) überprüft (53). Zusätzlich wurde der Shapiro-Wilk-Test (53,54) angewandt, durch den sich die Normalverteilung bestätigte.

Da die erhobenen Werte der TDC-Gruppe lediglich einer klinischen Orientierung dienen sollen und keine Ziel- oder Referenzwerte darstellen, wurden keine statistischen Vergleiche mit der DMD-Gruppe vorgenommen.

Aufgrund des explorativen Studiendesigns erfolgte keine Korrektur des Alpha-Fehlers. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  festgelegt.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patienten- und Vergleichsgruppe**

Von den 13 Jungen mit DMD, die sich einem MLCR unterzogen, konnten von 11 Jungen prä- und postoperativ vollständige Gangdaten gewonnen und analysiert werden.

Bei fehlender Kooperation und Umsetzungsschwierigkeiten von Anweisungen aufgrund eines kognitiven Defizites, konnten die Daten eines Jungen mit DMD nicht für die Ganganalyse verwendet werden. Ein zweiter Junge mit DMD zog an einen uns unbekanntem Wohnort und die Familie des Jungen war telefonisch nicht mehr erreichbar, sodass keine postoperativen Untersuchungen durchgeführt werden konnten.

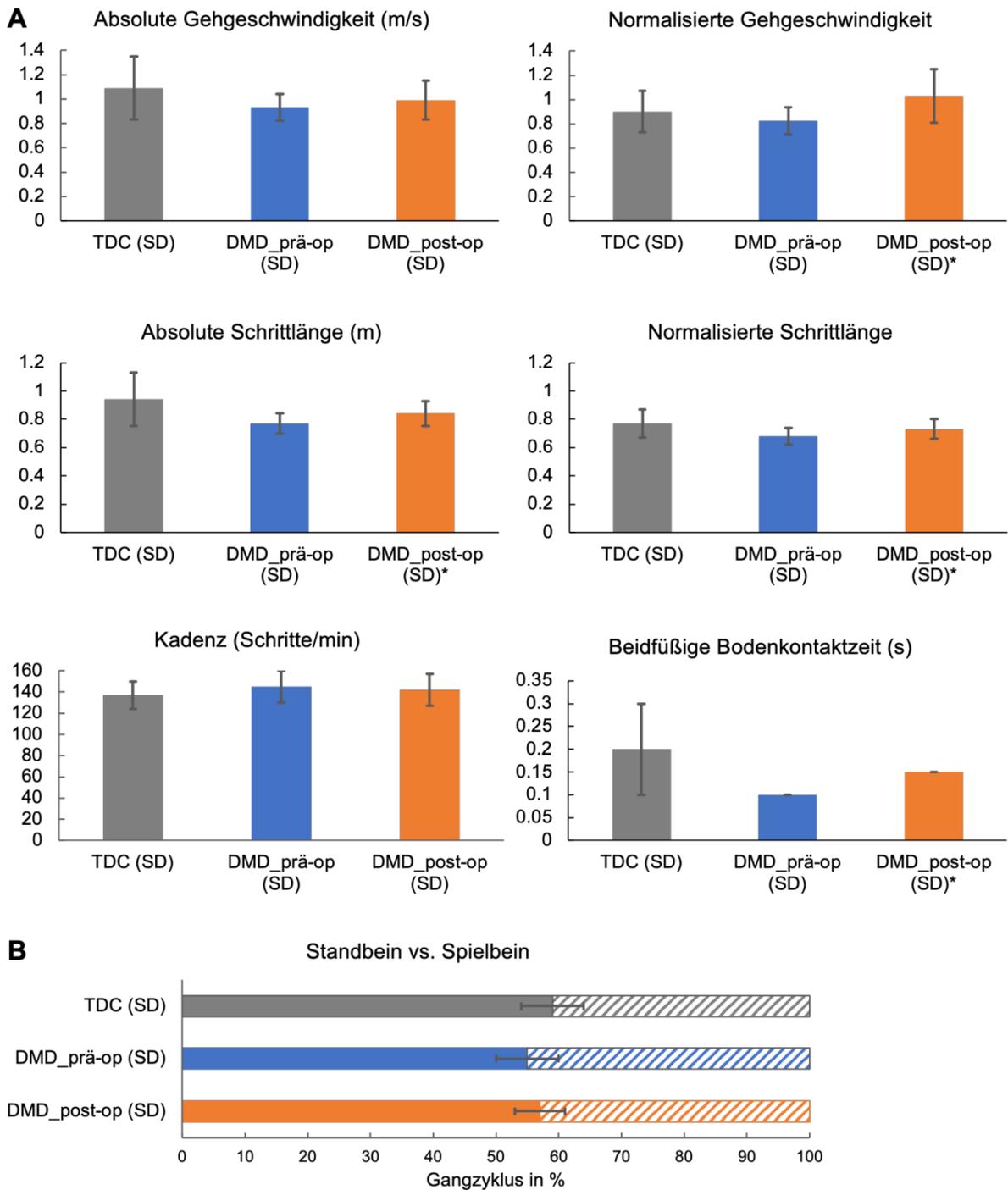
Das Alter der Jungen mit DMD zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung betrug im Durchschnitt 6,6 Jahre (5-9 Jahre, SD 1,6) (Tabelle 1). Die TDC waren zum Zeitpunkt ihrer Untersuchung im Durchschnitt 5,8 Jahre (4-9 J, SD 1,7) alt (Tab 1). Mit einer Körpergröße von 113 cm (SD 7) waren die DMD deutlich kleiner als die TDC mit 121 cm (SD 13).

Bei keinem der Jungen mit DMD traten postoperative Komplikation auf.

### **3.2 Räumlich-zeitliche Parameter (TSP)**

Postoperativ kam es zu einem nichtsignifikanten Anstieg der absoluten Gehgeschwindigkeit von 0,93 m/s (SD 0,1) auf 0,99 m/s (SD 0,2) und einer signifikanten Zunahme der absoluten Schrittlänge von 0,77 m (SD 0,1) auf 0,84 m (SD 0,1) ( $p = 0,07$ ,  $p = 0,001$ ) (Abb. 11A, Tabelle 2). Die TDC gingen zum Vergleich mit einer etwas höheren absoluten Gehgeschwindigkeit von 1,1 m/s (SD 0,3) bei einer absoluten Schrittlänge von 0,94 m/s (SD 0,2) (Abb. 11A, Tabelle 2). Die normalisierte Gehgeschwindigkeit und Schrittlänge nahmen postoperativ jeweils signifikant zu ( $p = 0,01$ ,  $p = 0,003$ ) und näherten sich denen der TDC an (Abb. 11, Tabelle 2).

Die Kadenz (Schritte/Minute), die sowohl präoperativ mit 145 (SD 5) und postoperativ mit 142 (SD 5) etwas über derer der TDC mit 137 (SD 13) lag, nahm nach MLCR nichtsignifikant ab ( $p = 0,48$ ) (Abb. 11A, Tabelle 2).



**Abb. 11. Ergebnisse - Räumlich-zeitliche Parameter (TSP)**

In den oberen Diagrammen werden die Mittelwerte (SD) der räumlich-zeitlichen Parameter (TSP) gezeigt (A). Im unteren Diagramm sind die Anteile des Standbeines (SD) und Schwungbeines (= Spielbein) am gesamten Gangzyklus in Prozent gezeigt (B).

Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, op = operativ, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder

\*statistisch signifikante Veränderung ( $p \leq 0,05$ )

Innerhalb der DMD-Gruppe stieg außerdem die Zeit des beidfüßigen Bodenkontaktes (Time of Double Limb Support), die vor MLCR im Vergleich zu den TDC verkürzt war, von 0,1 s (SD 0) auf 0,15 s (SD 0) signifikant an ( $p = 0,005$ ) (Abb. 11A, Tabelle 2). Postoperativ zeigte sich keine signifikante Veränderung des Verhältnisses zwischen Standphase und Schwungphase im Gangzyklus, das sich zugunsten der Standphase von 55% (SD 5) auf 57% (SD 4) in Richtung eines normalen Verhältnisses veränderte ( $p = 0,48$ ) (Abb. 11B, Tabelle 2).

**Tabelle 1. Ergebnisse - Charakteristika der typisch entwickelten Kinder (TDC) und Jungen mit DMD**

Größen (Einheit)	TDC		DMD prä-op		DMD post-op	
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)
Anzahl	10		11		11	
Alter (Jahre)	5,8	(1,7)	6,5	(1,6)	6,7	(1,8)
Altersspanne (Jahre)	4-9		5-9		5-10	
Geschlecht: m/w	5/5		11/0		11/0	
Körpergröße (cm)	121	(13)	113	(7)	114	(7)
Gewicht (kg)	22,0	(5,7)	20,7	(5,0)	21,6	(5,9)

Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, m = männlich, MW = Mittelwert, op = operativ, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder, w = weiblich

### 3.3 Sagittale kinematische und kinetische Gangparameter

#### 3.3.1 Hüftgelenkkinematik

Hinsichtlich der Kinematik des Hüftgelenkes wurden postoperativ keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen (Tabelle 2). Vor und nach MLCR wiesen die Jungen mit DMD leicht erhöhte Hüftflexionswinkel ab der mittleren Standphase auf (Abb. 16). Die maximale Hüftextension (H2) in der terminalen Standphase war im Vergleich zu den TDC gering verkürzt (Abb. 16).

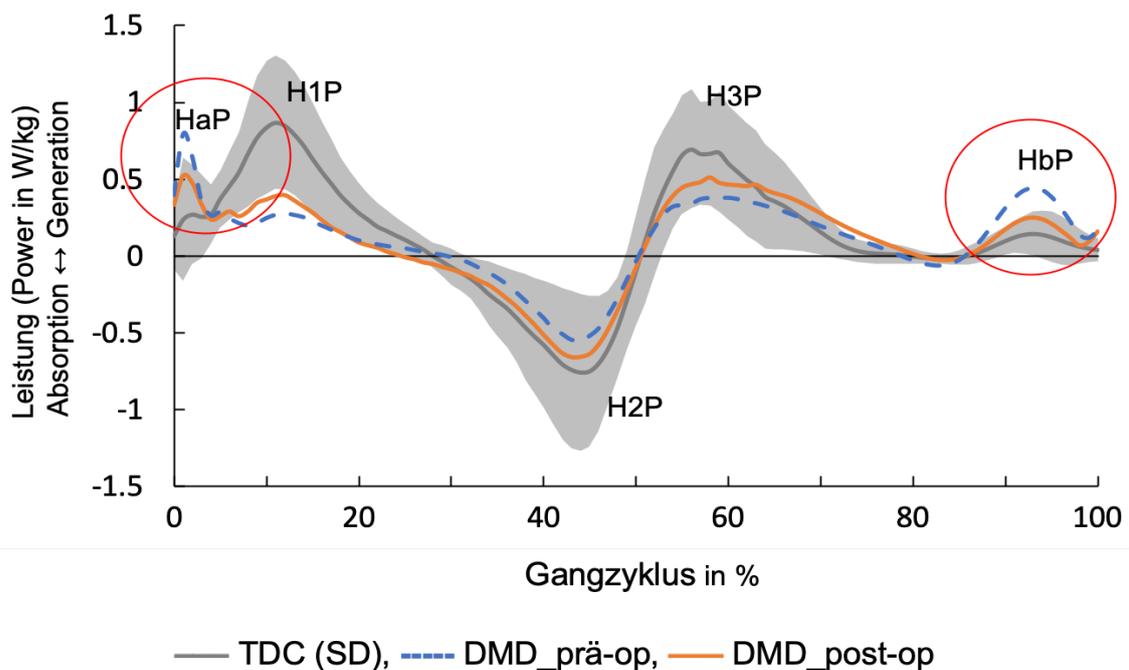
Im Bereich der maximalen Hüftbeugung (H3) am Übergang zwischen mittlerer und terminaler Schwungbeinphase waren die Mittelwerte der Jungen mit DMD zwar zu beiden Messzeitpunkten höher als der Mittelwert der TDC, bewegten sich mit  $44^\circ$  (SD 7)

präoperativ und  $42^\circ$  (SD 8) postoperativ aber noch nicht in einem pathologischen Bereich ( $p = 0,43$ ) (Abb. 16, Tabelle 2).

### 3.3.2 Hüftgelenkkinetik

Das Hüftextensionsmoment im Bereich der Stoßdämpfungsphase (H1M) nahm postoperativ gering, jedoch statistisch signifikant zu ( $p = 0,05$ ) (Tabelle 2, Abb. 16).

Ebenfalls im Bereich der Stoßdämpfungsphase zeigte sich präoperativ ein nicht typischer Peakwert der Hüftleistungsgeneration, der mit „HaP“ benannt wurde. Dieser in der Kurve der TDC nicht eindeutig zu identifizierende Peakwert nahm postoperativ nichtsignifikant ab ( $p = 0,1$ ) (Abb. 12 und Abb. 16, Tabelle 2).



**Abb. 12. Ergebnisse - Postoperative Veränderungen der Hüftleistungsgeneration**

In den Bereichen der Maxima HaP und, HbP (rot umkreist) kam es postoperativ zu einer deutlichen Abnahme der präoperativ erhöhten Hüftleistungsgeneration.

Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, op = operativ, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder

\*statistisch signifikante Veränderung ( $p \leq 0,05$ )

Zusätzlich verringerte sich eine vor MLCR erhöhte Hüftleistungsgeneration, benannt „HbP“ in der terminalen Standphase postoperativ signifikant ( $p = 0,01$ ) (Abb. 12 und Abb. 16, Tabelle 2). Es konnten in diesem Zusammenhang keine postoperativen signifikanten Veränderungen des zeitlich korrespondierenden Hüftmomentes (H3M) festgestellt werden (Abb. 16, Tabelle 2).

Präoperativ erniedrigte Hüftleistungsgenerationen im Bereich der Maxima der initialen Standphase (H1P) und der Vorschwungphase (H3P) stiegen postoperativ nichtsignifikant an ( $p = 0,07$ ,  $p = 0,06$ ) (Abb. 12 und Abb. 16, Tabelle 2).

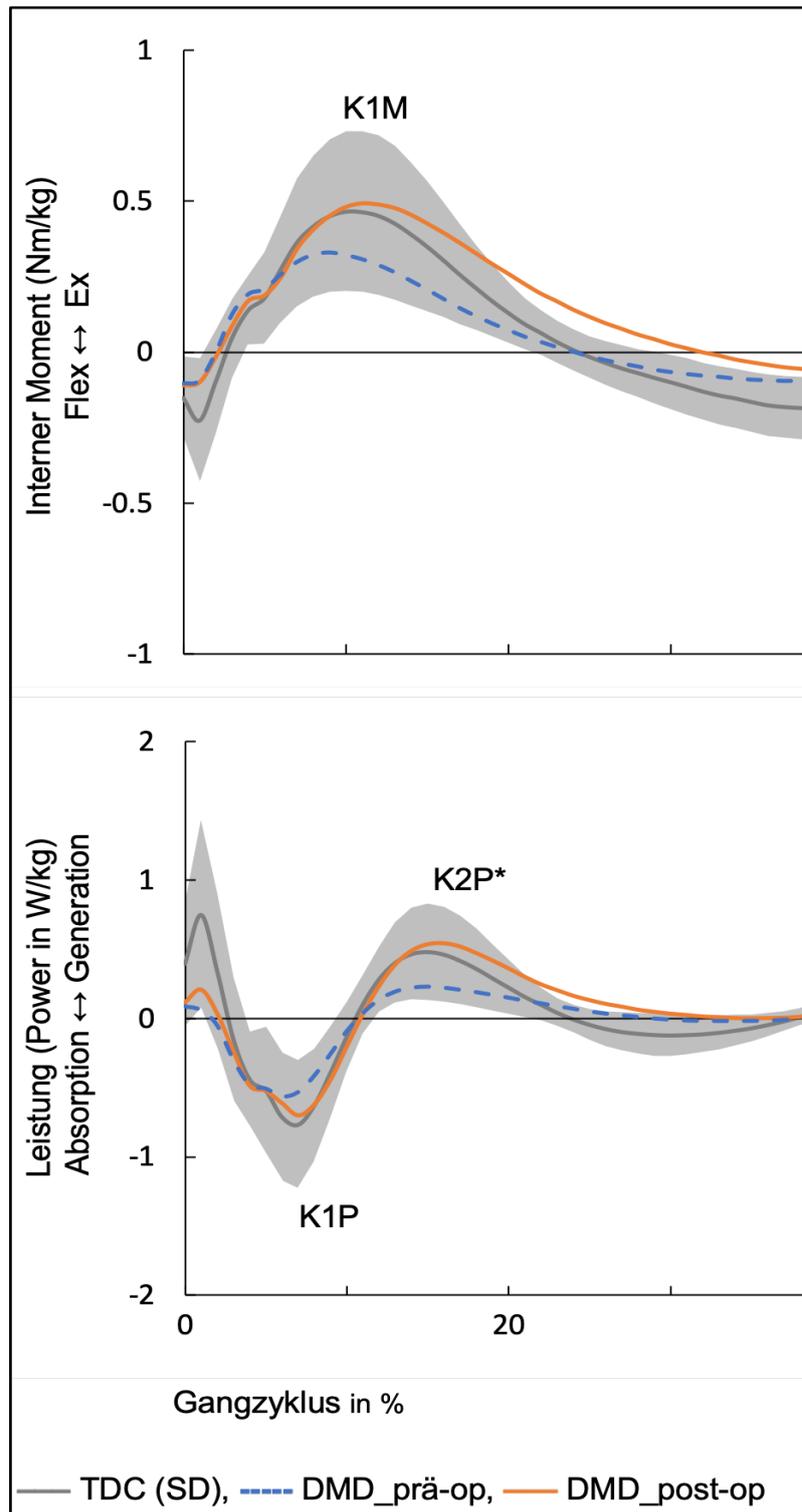
Über den gesamten Gangzyklus glich sich die Hüftleistung postoperativ deutlich dem Kurvenverlauf der TDC an (Abb. 12 und Abb. 16).

### **3.3.3 Kniegelenkinematik**

Wie auch im Hüftgelenk, ließen sich für das Kniegelenk postoperativ keine statistischen Veränderungen der sagittalen Kniegelenkwinkel nachweisen (Tabelle 2). Während der kompletten Schwungphase war prä- und postoperativ im Kurvenverlauf eine vermehrte Knieflexion observierbar (Abb. 16). Der maximale Flexionswert (K3) lag präoperativ bei  $71^\circ$  (SD 8) und postoperativ bei  $73^\circ$  (SD 10) ( $p = 0,48$ ) (Tabelle 2). Zum Vergleich betrug der maximale Flexionswert (K3) der TDC  $63^\circ$  (SD 7) (Tabelle 2).

### **3.3.4 Kniegelenkkinetik**

Das Knieextensionsmoment (K1M) und die korrespondierende Leistungsgeneration im Knie (K2P) in der Standphase im Bereich des Überganges von exzentrischer Knieflexion zu konzentrischer Knieextension bewirkt durch die Vasti des M. quadriceps femoris nahmen postoperativ zu ( $p = 0,1$ ,  $p = 0,02$ ) (Abb. 16, Tabelle 2). Diese relevante postoperative Veränderung wird detailliert in einem Gangkurvenausschnitt dargestellt (Abb. 13). Beide kinetischen Gangkurven des Kniegelenkes näherten sich den TDC-Mittelwertkurven an (Abb. 16). Darüber hinaus kam es zu keinen signifikanten postoperativen Veränderungen der Kniegelenkkinetik (Tabelle 2).



**Abb. 13. Ergebnisse - Postoperative Veränderungen der Kniegelenkkinetik**

Im oberen Ganggraphenausschnitt zeigt sich ein deutlich angestiegenes Knieextensionsmoment (K1M) mit signifikant höherer Leistungsgeneration (K2P) nach MLCR.

Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, op = operativ, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder

\*statistisch signifikante Veränderung ( $p \leq 0,05$ )

### **3.3.5 Sprunggelenkkinematik**

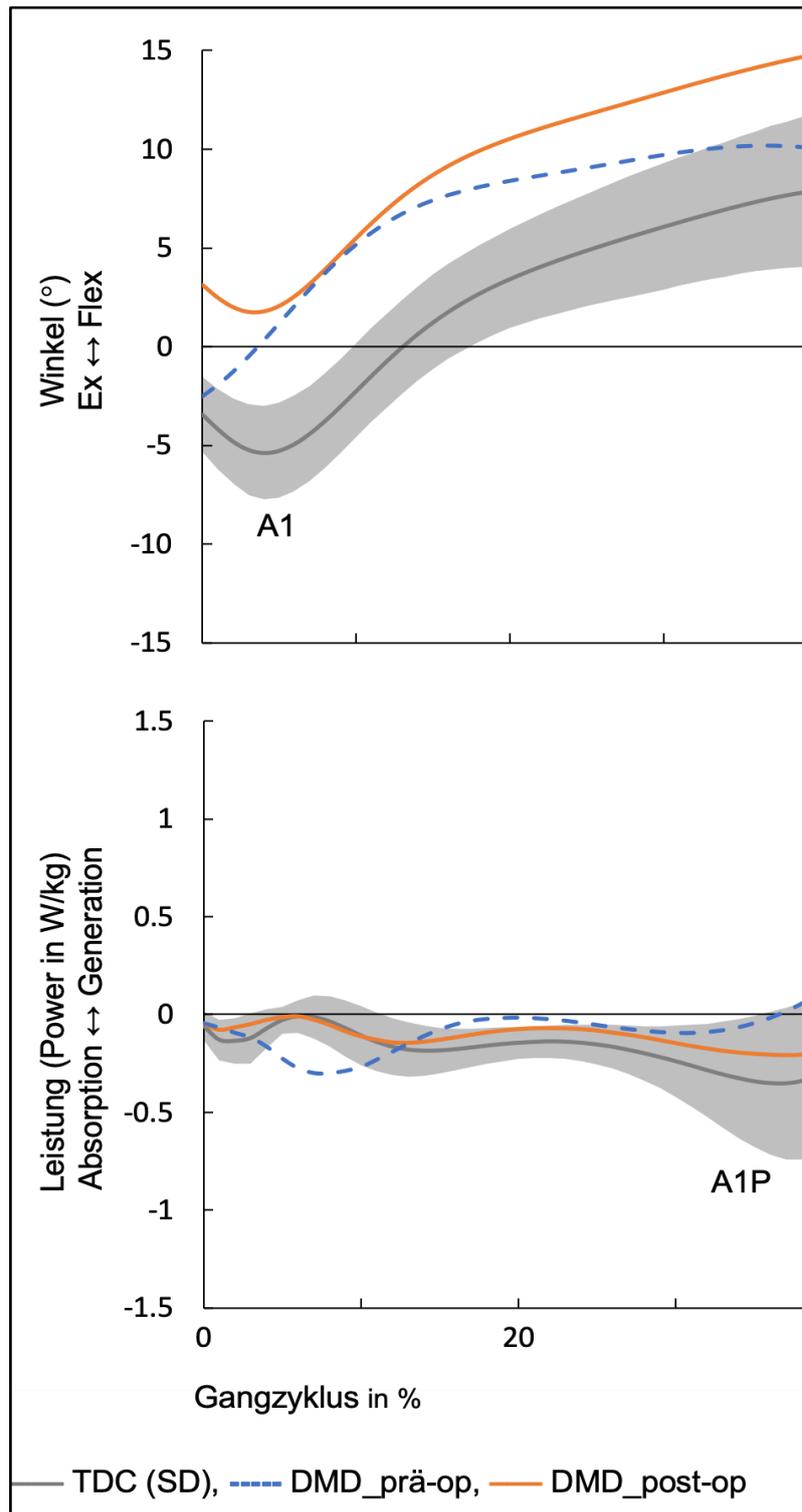
Im oberen Sprunggelenk zeigte sich postoperativ in der kinematischen Gangkurve über den gesamten Gangzyklus eine Tendenz zu einer vermehrten Dorsalextension (Abb. 16). Diese bestätigte sich auch bei Sichtung der Videoaufnahmen der einzelnen Jungen mit DMD aus dem Ganglabor. Die Form des gesamten Kurvenverlaufes der sagittalen Sprunggelenkkinematik glich sich insgesamt deutlich der Normalkurve (TDC) an. (Abb. 16). Die maximale Dorsalextension (A2) in der Standphase veränderte sich dabei nicht signifikant, wohingegen die zuvor erhöhte maximale Plantarflexion (A3) in der Schwungphase signifikant abnahm ( $p = 0,08$ ,  $p = 0,01$ ) (Abb. 16, Tabelle 2). Im Bereich zwischen dem initialen Bodenkontakt und der Stoßdämpfungsphase wurde präoperativ ein initialer Vorfußkontakt und eine sich anschließende Absenkung der Ferse (dynamischer Pes equinus) observiert (Abb. 14 und Abb. 16). Nach MLCR kam es zu einer Wiederkehr des physiologischen initialen Fersenkontaktes (Fersenrocker) gefolgt von einer Abrollbewegung des Fußes, der in Abb. 14 detailliert in einem Gangkurvenausschnittes dargestellt wird. Mittels Markerdarstellung wird in Abb. 15 die Veränderung zwischen dem präoperativen gegenüber dem postoperativen initialen Bodenkontakt exemplarisch an Walks eines Jungen mit DMD (DMD\_P001) visualisiert.

### **3.3.6 Sprunggelenkkinetik**

Im Bereich der Stoßdämpfungsphase, in der auch der wiederkehrende Fersenrocker auftrat, zeigte sich nach MLCR eine Umkehr der präoperativ vorliegenden Leistungsabsorption hin zu einer physiologischen Leistungsgeneration (Abb. 14).

Für die kinetischen Peakwerte des Plantarflexionsmomentes (A2M) und der Leistungsgeneration (A2P) in der Standphase konnten in diesem Zusammenhang allerdings keine statistisch signifikanten Veränderung nach MLCR festgestellt werden ( $p = 0,24$ ,  $p = 0,63$ ) (Tabelle 2).

Mehrere sagittale kinematische und kinetische Peakwerte (A1, A4, A1M/P) konnten aufgrund des präoperativ überwiegend nichtexistierenden Fersenkontaktes für die meisten Jungen mit DMD nicht identifiziert und dementsprechend auch nicht statistisch analysiert werden.

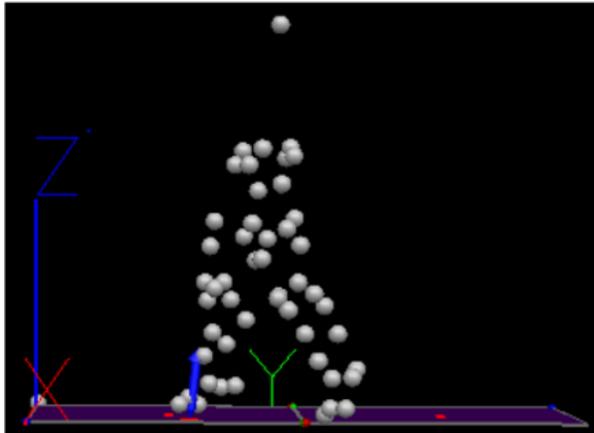


**Abb. 14. Ergebnisse - Postoperative Rückkehr des Fersenrockers**

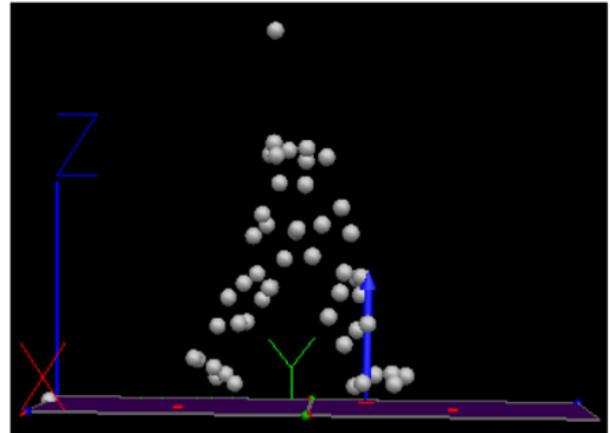
Im oberen Ganggraphenausschnitt zeigt sich der wiedergekehrte Fersenrocker um den Peak A1. Im unteren Ganggraphenausschnitt wird die Umkehr hin zu einer physiologischen Leistungsgeneration im Bereich korrespondierenden Bereich (LR) nach MLCR dargestellt.

Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, Ex = Extension, Flex = Flexion, LR = Stoßdämpfungsphase (Loading Response), op = operativ, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder

Präoperativ



Postoperativ



**Abb. 15. Ergebnisse - Initialer Bodenkontakt**

Die Abbildung zeigt linksseitig den präoperativen Spitzfußkontakt (IC) und rechtsseitig den postoperativen Fersenkontakt (IC) des rechten Fußes eines Jungen mit DMD (DMD\_P001).

Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, IC = Initialer Bodenkontakt

Bildquelle: „Walks“ aus dem Programm Visual 3D

### **3.3.7 Zusammenfassung Kinematik und Kinetik**

Zusammenfassend traten die wesentlichen und klinisch bedeutsamen kinematischen Veränderungen des oberen Sprunggelenkes (Wiederkehr des Fersenrockers) als auch die kinetischen Veränderungen in den drei untersuchten Gelenken im Bereich zwischen dem initialen Bodenkontakt und der mittleren Standphase auf.

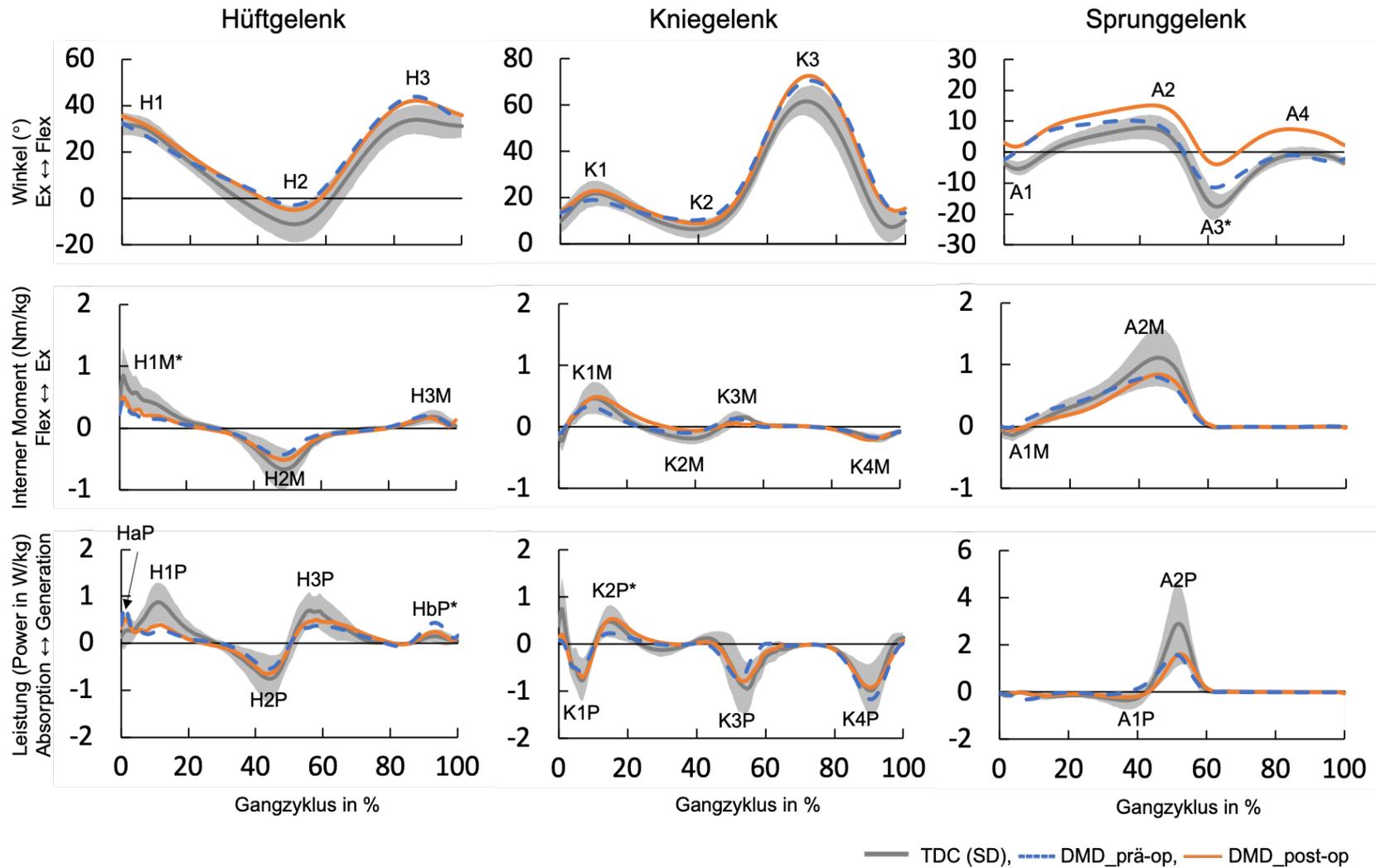


Abb. 16. Ergebnisse - Sagittale kinematische und kinetische Gangkurven (Mittelwerte)

Die zur Berechnung statistischer Differenzen herangezogenen Peakwerte sind mit Buchstaben und Ziffern gekennzeichnet.

Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, Ex = Extension, Flex = Flexion, op = operativ, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder

\*statistisch signifikante Veränderung ( $p \leq 0,05$ )

**Tabelle 2. Ergebnisse – Sagittale Gangparameter der typisch entwickelten Kinder (TDC) und Jungen mit DMD**

Gangparameter	TDC		DMD prä-op		DMD post-op		DMD prä- vs. post-op P-Wert (pTT)	KI (95%)	
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)			
<b>TSP (Einheit):</b>									
Gehgeschwindigkeit normalisiert	0,9	(0,17)	0,83	(0,11)	1,03	(0,22)	<b>0,010</b>	0,06	0,35
Gehgeschwindigkeit absolut (m/s)	1,09	(0,26)	0,93	(0,11)	0,99	(0,16)	0,073	-0,01	0,13
Schrittlänge normalisiert	0,77	(0,10)	0,68	(0,06)	0,73	(0,07)	<b>0,003</b>	0,02	0,08
Schrittlänge absolut (m)	0,94	(0,19)	0,77	(0,07)	0,84	(0,09)	<b>0,001</b>	0,04	0,11
Kadenz (Schritte/min)	137	(13)	145	(15)	142	(15)	0,424	-8	4
Standbeinphase in %	59	(5)	55	(5)	57	(4)	0,484	-3	7
“Beidfüßige Bodenkontaktzeit” (DLST) (s)	0,2	(0,1)	0,1	(0,0)	0,15	(0,0)	<b>0,005</b>	0,0	0,1
<b>Kinematik und Kinetik (Einheit):</b>									
<b>Hüftgelenk</b>									
Hüftflexion_H1 (°)	33	(6)	33	(4)	36	(6)	0,19	-2	7
Hüftextension_H2 (°)	-11	(8)	-3	(5)	-5	(4)	0,29	-6	2
Hüftflexion_H3 (°)	35	(7)	44	(7)	42	(8)	0,43	-6	3
Hüfttextensionsmoment_H1M (Nm/kg)	0,87	(0,35)	0,47	(0,16)	0,59	(0,17)	<b>0,05</b>	0,00	0,23
Hüftflexionsmoment_H2M (Nm/kg)	-0,66	(0,25)	-0,47	(0,13)	-0,54	(0,14)	0,08	-0,15	0,01
Hüfttextensionsmoment_H3M (Nm/kg)	0,18	(0,10)	0,21	(0,07)	0,21	(0,13)	0,89	-0,09	0,08
Hüftleistungsgeneration_HaP (W/kg)			0,85	(0,55)	0,59	(0,40)	0,10	-0,56	0,06
Hüftleistungsgeneration_H1P (W/kg)	0,99	(0,42)	0,30	(0,22)	0,44	(0,16)	0,07	-0,02	0,31
Hüftleistungsabsorption_H2P (W/kg)	-0,83	(0,41)	-0,59	(0,24)	-0,70	(0,30)	0,10	-0,24	0,02
Hüftleistungsgeneration_H3P (W/kg)	0,80	(0,37)	0,44	(0,18)	0,58	(0,29)	0,06	-0,01	0,29
Hüftleistungsgeneration_HbP (W/kg)			0,45	(0,28)	0,28	(0,23)	<b>0,01</b>	-0,29	-0,06

Abkürzungen: DLST = Double Limb Support Time, DMD = Muskeldystrophie Duchenne, KI: Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, op = operativ, pTT = gepaarter T-Test, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder, TSP = räumlich-zeitliche Parameter, vs = versus  
Signifikanzniveau:  $p \leq 0,05$

**Tabelle 2 (fortgesetzt). Ergebnisse – Sagittale Gangparameter der typisch entwickelten Kinder (TDC) und Jungen mit DMD**

Gangparameter	TDC		DMD prä-op		DMD post-op		DMD prä- vs. post-op P-Wert (pTT)	KI (95%)	
	MW	(SD)	MW	(SD)	MW	(SD)			
<b>Kniegelenk</b>									
Knieflexion_K1 (°)	21	(5)	19	(9)	23	(5)	0,20	-3	11
Knieextension_K2 (°)	6	(4)	10	(8)	8	(6)	0,44	-7	3
Knieflexion_K3 (°)	63	(7)	71	(8)	73	(10)	0,48	-4	8
Knieextension_K1M (Nm/kg)	0,41	(0,21)	0,34	(0,25)	0,49	(0,17)	0,10	-0,04	0,33
Knieflexion_K2M (Nm/kg)	-0,19	(0,06)	-0,12	(0,15)	-0,17	(0,26)	0,60	-0,24	0,14
Knieextension_K3M (Nm/kg)	0,18	(0,08)	0,16	(0,09)	0,16	(0,07)	0,86	-0,06	0,07
Knieflexion_K4M (Nm/kg)	-0,19	(0,07)	-0,17	(0,04)	-0,22	(0,19)	0,45	-0,18	0,09
Knieleistungsabsorption_K1P (W/kg)	-0,77	(0,32)	-0,65	(0,62)	-0,85	(0,57)	0,23	-0,54	0,15
Knieleistungsgeneration_K2P (W/kg)	0,48	(0,30)	0,32	(0,33)	0,60	(0,37)	<b>0,02</b>	0,06	0,49
Knieleistungsabsorption_K3P (W/kg)	-1,06	(0,55)	-0,85	(0,49)	-0,97	(0,68)	0,56	-0,57	0,33
Knieleistungsabsorption_K4P (W/kg)	-1,05	(0,53)	-1,19	(0,43)	-1,01	(0,52)	0,17	-0,09	0,44
<b>Sprunggelenk</b>									
Dorsalextension_A2 (°)	1	(1)	11	(10)	16	(5)	0,08	-1	11
Plantarflexion_A3 (°)	-18	(4)	-12	(10)	-4	(8)	<b>0,01</b>	2	13
Plantarflexionsmoment_A2M (Nm/kg)	1,08	(0,22)	0,80	(0,09)	0,86	(0,16)	0,24	-0,04	0,16
OSG-Leistungsgeneration_A2P (W/kg)	2,72	(1,14)	1,72	(0,44)	1,80	(0,59)	0,63	-0,27	0,42

Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, KI: Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, op = operativ, OSG = oberes Sprunggelenk, pTT = gepaarter T-Test, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder, TSP = räumlich-zeitliche Parameter, vs = versus  
Signifikanzniveau:  $p \leq 0,05$

## **3.4 Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI)**

### **3.4.1 Ergebnisdarstellung im Asymmetrie-Deviation-Plot**

Die gemittelten prä- und postoperativen GGDI- und GGAJ-Werte für Hüft-, Knie- und Sprunggelenk sind in einer Gruppenansicht in Mittelwerten mit Standardabweichung in Form von AD-Plots dargestellt (Abb. 20).

Links oberhalb der diagonalen Linie sind die vorwiegend abweichenden Werte (Deviation) zu den Normalwerten der TDC eingezeichnet. Rechts unterhalb der diagonalen Linie befinden sich die Werte mit überwiegender Asymmetrie zwischen dem linken und dem rechten Bein. Das schwarze Rechteck (ultimativer Normalbereich) kennzeichnet den Bereich von einer Standardabweichung, in dem sich optimale Werte befinden. Werte innerhalb von 1,5 SD gelten als normal (52).

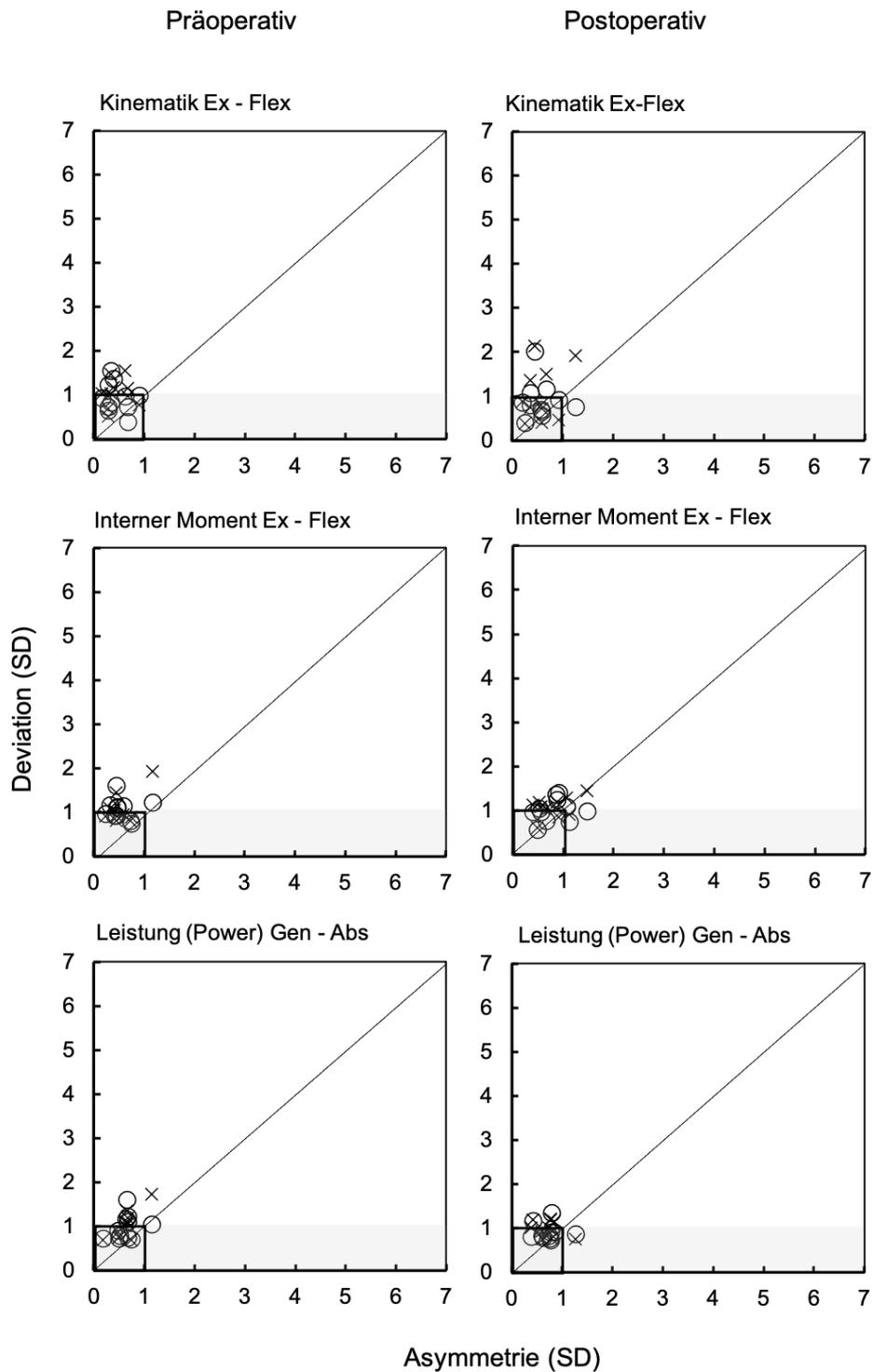
Die Einzelwertverteilung aller Jungen mit DMD werden für die Hüfte in Abb. 17, für das Knie in Abb. 18 sowie das Sprunggelenk in Abb. 19 ebenfalls in AD-Plots präsentiert.

### **3.4.2 GGAJ und GGDI des Hüftgelenkes**

#### *3.4.2.1 GGAJ und GGDI der Hüftgelenkkinematik*

Bei Betrachtung der Einzelwertverteilung der Hüftgelenkkinematik fällt auf, dass sich postoperativ einzelne Werte aus einer präoperativ sehr engen Wolke in einen Bereich um bis zu zwei Standardabweichungen in Richtung Asymmetrie und Deviation entfernten (Abb. 17).

Die gemittelten GGAJ- und GGDI-Werte lagen jedoch zu beiden Messzeitpunkten in einem als normal geltenden Bereich und der durchschnittliche GGDI (SD) nahm von 0,95 (SD 0,33) auf 0,9 (SD 0,43) sogar nicht signifikant ab ( $p = 0,8$ ) (Abb. 20, Tabelle 3).



○ = Rechtsseitige Indizes, × = Linksseitige Indizes

**Abb. 17. Asymmetrie-Deviation-Plots - Einzelwerte Hüftgelenk (sagittal)**

**Abkürzungen: Abs = Absorption, AD = Asymmetrie-Deviation, Ex = Extension, Flex = Flexion, Gen = Generation, SD = Standardabweichung**

#### *3.4.2.2 GGAI und GGDI der Hüftgelenkkinetik*

Die einzelnen kinetischen GGAI- und GGDI-Werte des Hüftmomentes und der Hüftleistung befanden sich prä- und postoperativ eng beieinander liegend in einem Bereich um eine Standardabweichung mit einer maximalen Distribution von weniger als zwei Standardabweichungen sowohl in Richtung der Asymmetrie als auch in Richtung der Deviation (Abb. 17).

Die gemittelten kinetischen GGAI- und GGDI-Werte des Hüftgelenkes befanden zu beiden Messzeitpunkten in einem optimalen Bereich (Abb. 20, Tabelle 3).

### **3.4.3 GGAI und GGDI des Kniegelenkes**

#### *3.4.3.1 GGAI und GGDI der Kniegelenkkinematik*

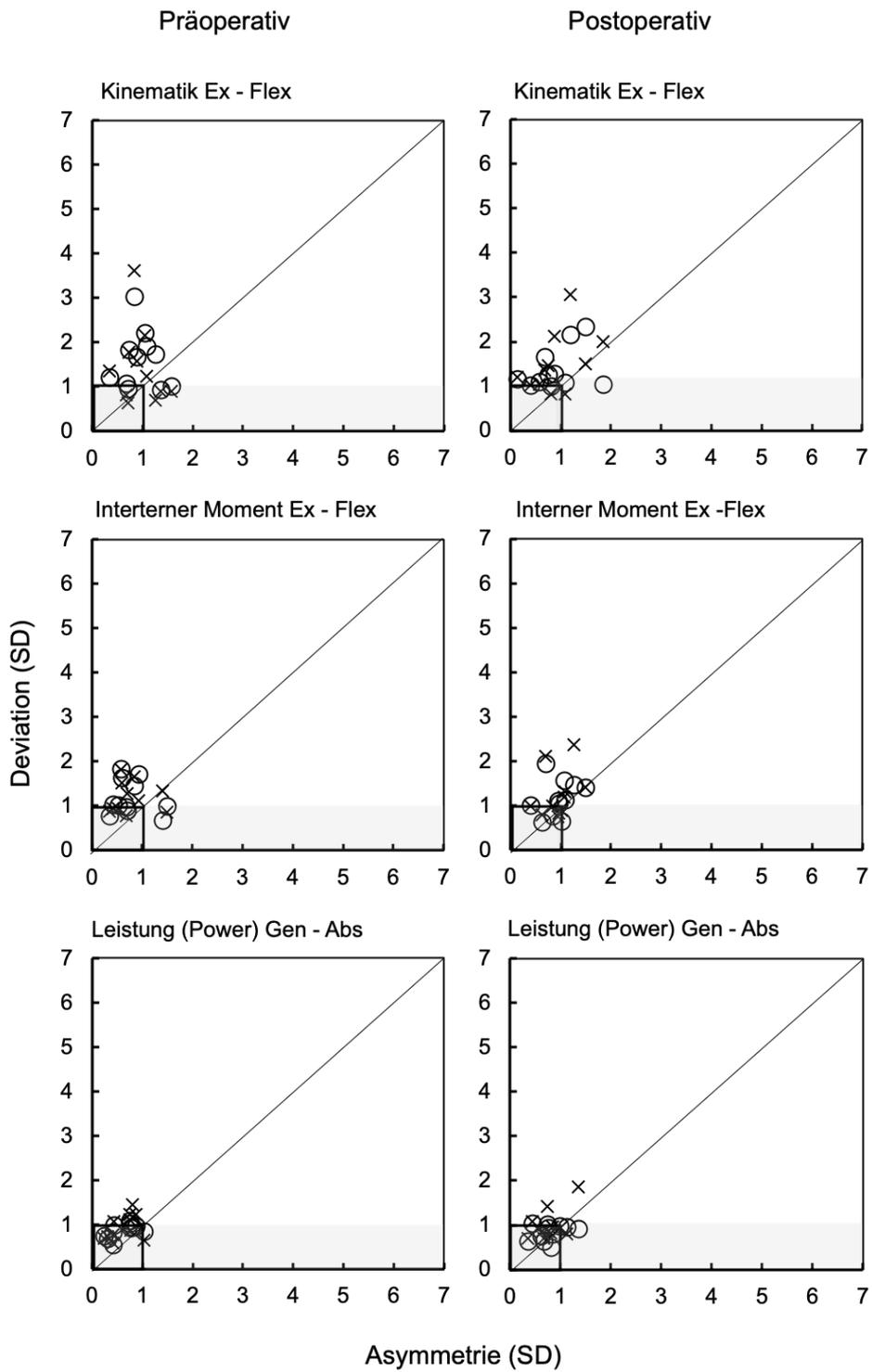
Die GGAI- und GGDI-Einzelwerte der Kniegelenkkinematik waren vor und nach MLCR in Richtung der Asymmetrie und in Richtung der Deviation weiter verteilt als die Kinetikwerte des Kniegelenkes (Abb. 18). Postoperativ konvergierten einzelne kinematische Werte in Richtung des optimalen Bereichs (Abb. 18).

In der graphischen Betrachtung der gemittelten Werte zeigte sich demgegenüber keine bedeutsame Veränderung und auch statistisch kam es zu keiner signifikanten Veränderung des kinematischen GGAI und GGDI ( $p = 0,7$ ,  $p = 0,3$ ) (Abb. 20, Tabelle 3).

#### *3.4.3.2 GGAI und GGDI der Kniegelenkkinetik*

Die Einzelwerte des Kniemomentes und auch die der Knieleistung divergierten postoperativ leicht (Abb. 18).

Nichtsdestotrotz befanden sich die gemittelten GGAI- und GGDI-Werte des Kniemomentes und der Knieleistung prä- und postoperativ im normalen Bereich und veränderten sich nicht signifikant (Abb. 20, Tab. 3).



○ = Rechtsseitige Indizes, × = Linksseitige Indizes

**Abb. 18. Asymmetrie-Deviation-Plots - Einzelwerte Kniegelenk (sagittal)**

**Abkürzungen:** Abs = Absorption, AD = Asymmetrie-Deviation, Ex = Extension, Flex = Flexion, Gen = Generation, SD = Standardabweichung

### **3.4.4 GGAI und GGDI des Sprunggelenkes**

#### *3.4.4.1 GGAI und GGDI der Sprunggelenkkinematik*

Die bereits anhand der klassischen Gangkurven observierten Abweichungen der Sprunggelenkkinematik zum normalen Gang, spiegelten sich auch in GGDI-Werten wider. Die einzelnen kinematischen GGDI-Werte befanden sich prä- und postoperativ mit einer Verteilung um bis zu sechs Standardabweichungen weit außerhalb des Normalbereiches (Abb. 19). Die korrespondierenden durchschnittlichen Indexwerte waren mit einem GGDI (SD) von 2,74 (SD 1,75) präoperativ und einem GGDI von 3,08 (SD 1,54) postoperativ deutlich erhöht ( $p = 0,6$ ) (Abb. 20, Tabelle 3).

In Richtung der Asymmetrie lagen Einzelwerte der Sprunggelenkkinematik präoperativ um bis zu drei Standardabweichungen verteilt (Abb. 19). Gemittelt ergaben sich mit einem präoperativem GGAI (SD) von 1,23 (SD 0,63) und einem postoperativem GGAI (SD) von 1,26 (SD 0,56) normale Indexwerte ( $p = 0,9$ ) (Tabelle 3).

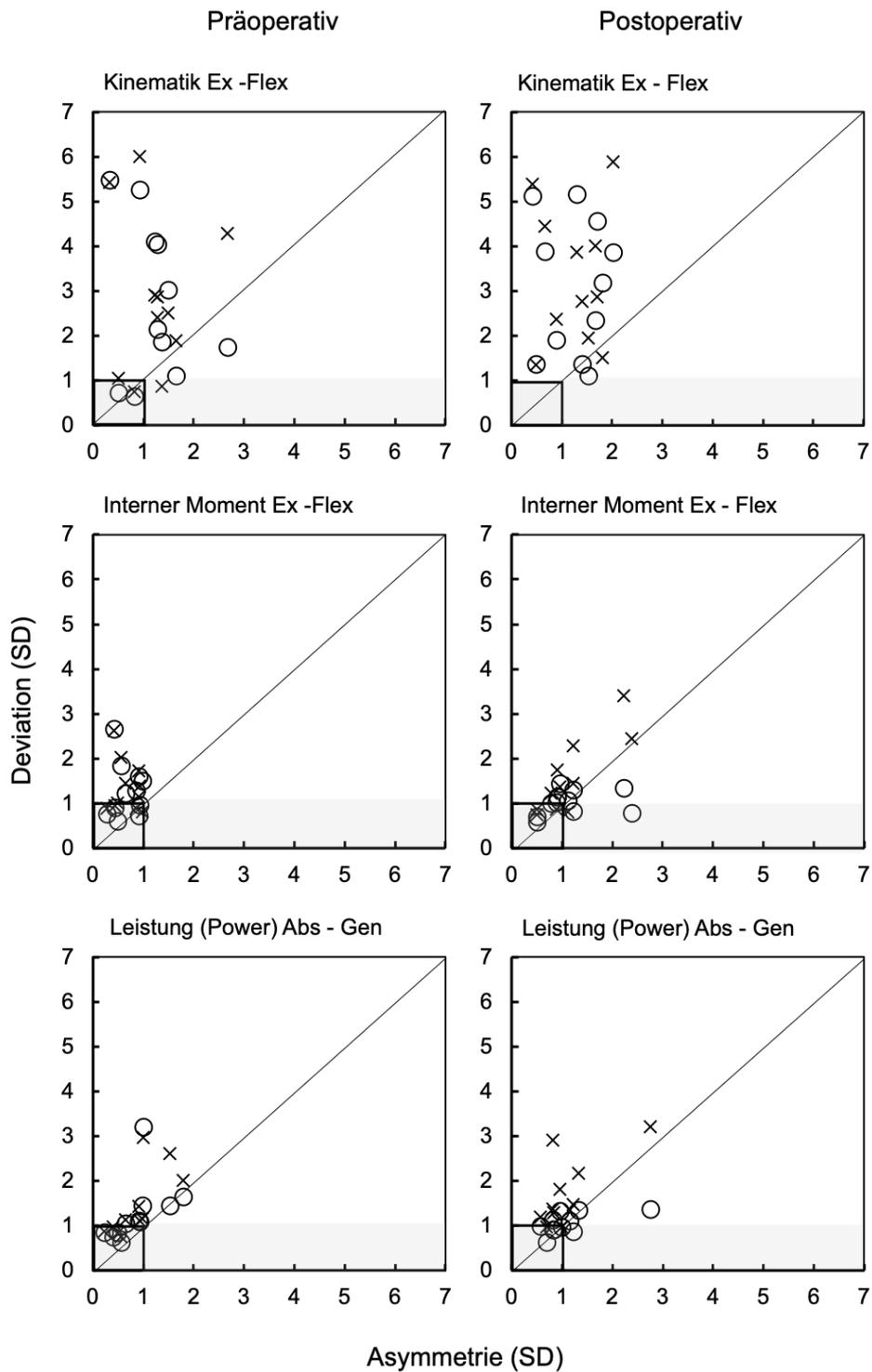
#### *3.4.4.2 GGAI und GGDI der Sprunggelenkkinetik*

In der Einzelwertbetrachtung des Sprunggelenkmomentes zeigte sich postoperativ ein Ausreißer mit einem Indexwert von über drei Standardabweichungen (Abb. 19). Der gemittelte GGDI (SD) des Sprunggelenkmomentes nahm von 1,28 (0,61) auf 1,02 (0,28) nicht signifikant ab ( $p = 0,25$ ) (Abb. 20, Tabelle 3).

Als einziger Reduktionwert innerhalb dieser Studie stieg der gemittelte GGAI-Wert des Sprunggelenkmomentes nach MLCR signifikant an ( $p = 0,03$ ) (Abb. 20, Tabelle 3).

Mit einer Zunahme des gemittelten GGAI (SD) von 0,67 (SD 0,25) auf 1,15 (SD 0,62) lagen die Werte allerdings vor und nach MLCR im normalen Bereich (Tabelle 3).

Die Einzelwerte des GGDI und GGAI der Sprunggelenkleistung befanden sich prä- und postoperativ in einem Bereich um eine Standardabweichung mit einzelnen Ausreißern, die sich in Richtung Asymmetrie und Deviation bis in einen Bereich von etwa drei Standardabweichungen entfernten (Abb. 19).



○ = Rechtsseitige Indizes, × = Linksseitige Indizes

**Abb. 19. Asymmetrie-Deviation-Plots - Einzelwerte Sprunggelenk (sagittal)**

**Abs = Absorption, AD = Asymmetrie-Deviation, Ex = Extension, Flex = Flexion, Gen = Generation, SD = Standardabweichung**

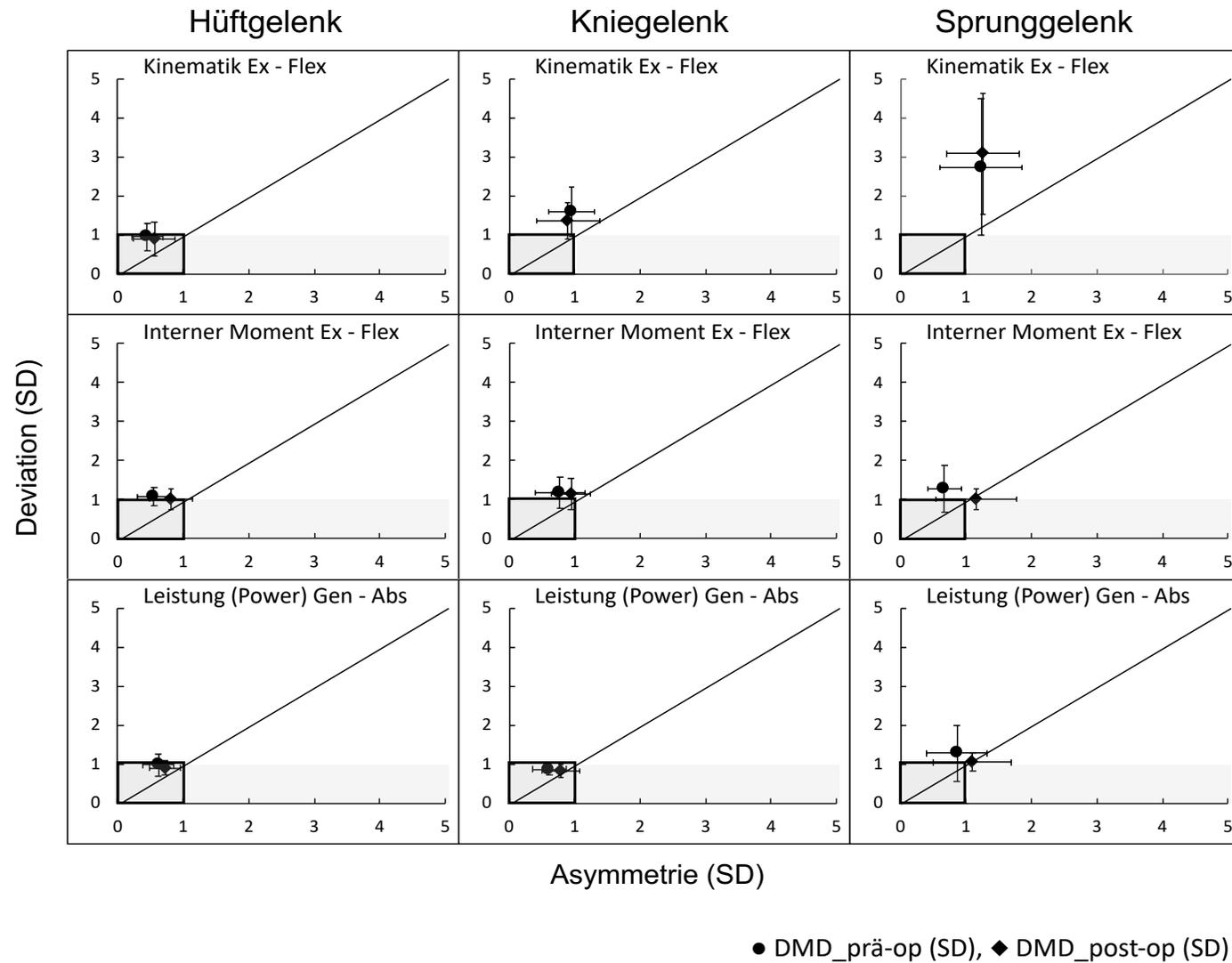
Der gemittelte GGDI-Wert der Sprunggelenkleistung nahm postoperativ ab, während sich der gemittelte GGAI-Wert erhöhte - beide Veränderungen allerdings ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz und innerhalb des Normalbereiches liegend ( $p = 0,3$ ,  $p = 0,3$ ) (Abb. 20, Tabelle 3).

#### **3.4.5 Zusammenfassung GGAI und GGDI bei Muskeldystrophie Duchenne**

Das Datenreduktionsverfahren wurde in dieser Studie für die Ganguntersuchung von Jungen mit DMD etabliert.

Als wesentlich Gangpathologie konnte bei den Jungen mit DMD vor allem eine erhöhte Deviation (GGDI) zum physiologischen Gang gleichaltriger Kinder (TDC) nachgewiesen werden. Die Asymmetrie (GGAI) zwischen linkem und rechtem Bein war hingegen vergleichsweise gering und funktionell nicht relevant.

Das Sprunggelenk wies die höchsten Deviationswerte auf, gefolgt von geringeren Deviationswerten des Kniegelenkes. Für das Hüftgelenk waren nur klinisch unbedeutende Abweichungen zu den TDC feststellbar. Die erhöhten Deviationswerte ergaben sich vorwiegend für die Gelenkinematik. Die Gelenkkinetik betrachtend, überwogen die Deviationen des Momentes tendenziell gegenüber denen der Leistung. Insgesamt konnten allein anhand von GGAI- und GGDI-Werten keine klinisch relevanten Effekte des MLCRs auf die Gangfunktion nachgewiesen werden.



**Abb. 20. Asymmetrie-Deviation-Plots - Mittelwerte (sagittal)**

**Abkürzungen: Abs = Absorption, AD = Asymmetrie-Deviation, Ex = Extension, Flex = Flexion, Gen = Generation, SD = Standardabweichung**

**Tabelle 3. Ergebnisse - Sagittale Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI) der typisch entwickelten Kinder (TDC) und Jungen mit DMD**

Parameter	DMD_prä-op		DMD_post-op		DMD_pre- vs. post-op P-Wert (pTT)	KI (95%)	
	MW	(SD)	MW	(SD)			
<b>Hüftgelenk</b>							
GGAI_Hüftkinematik	0,45	(0,23)	0,56	(0,31)	0,282	-0,10	0,31
GGDI_Hüftkinematik	0,95	(0,33)	0,90	(0,43)	0,758	-0,38	0,29
GGAI_Hüftmoment	0,55	(0,26)	0,81	(0,32)	0,056	-0,01	0,53
GGDI_Hüftmoment	1,07	(0,24)	1,01	(0,26)	0,551	-0,27	0,15
GGAI_Hüftleistung	0,62	(0,24)	0,72	(0,23)	0,267	-0,09	0,29
GGDI_Hüftleistung	0,98	(0,28)	0,91	(0,19)	0,233	-0,20	0,05
<b>Kniegelenk</b>							
GGAI_Kniekinematik	0,95	(0,35)	0,90	(0,48)	0,743	-0,44	0,33
GGDI_Kniekinematik	1,60	(0,65)	1,37	(0,47)	0,325	-0,71	0,26
GGAI_Kniemoment	0,77	(0,38)	0,95	(0,30)	0,255	-0,15	0,49
GGDI_Kniemoment	1,19	(0,40)	1,16	(0,41)	0,872	-0,43	0,37
GGAI_Knieleistung	0,61	(0,26)	0,79	(0,29)	0,185	-0,10	0,46
GGDI_Knieleistung	0,88	(0,16)	0,84	(0,18)	0,509	-0,18	0,10
<b>Sprunggelenk (SG)</b>							
GGAI_OSG-Kinematik	1,23	(0,63)	1,26	(0,56)	0,889	-0,48	0,55
GGDI_OSG-Kinematik	2,74	(1,75)	3,08	(1,54)	0,583	-1,00	1,68
GGAI_OSG-Moment	0,67	(0,25)	1,15	(0,62)	<b>0,032</b>	0,05	0,91
GGDI_OSG-Moment	1,28	(0,61)	1,02	(0,28)	0,247	-0,73	0,21
GGAI_OSG-Leistung	0,86	(0,47)	1,10	(0,59)	0,337	-0,29	0,78
GGDI_OSG-Leistung	1,28	(0,71)	1,05	(0,23)	0,338	-0,74	0,28

Abkürzungen: DMD = Muskeldystrophie Duchenne, KI: Konfidenzintervall, MW = Mittelwert, op = operativ, OSG = oberes Sprunggelenk, pTT = gepaarter T-Test, SD = Standardabweichung, TDC = typisch entwickelte Kinder, vs = versus

Signifikanzniveau:  $p \leq 0,05$

## 4 Diskussion

Zur Untersuchung der biomechanischen Veränderungen des Ganges durch ein modifiziertes MLCR nach Rideau bei Kindern mit DMD, wurde erstmals eine dreidimensionale Ganganalyse (3GDA) durchgeführt.

Es konnten vollständige Daten von 11 Jungen mit DMD präoperativ sowie drei Monate postoperativ bei abgeschlossener Wundheilung und nach beendeten rehabilitativen Maßnahmen analysiert werden. Trotz der Extensivität des MLCRs traten bei keinem der Jungen mit DMD postoperative Komplikationen auf. Als Haupteffekt des MLCRs zeigte sich ein wiederkehrender typischer Fersenrocker zu Beginn der Standphase entgegen eines zuvor bestehenden pathologischen initialen Vorfußkontaktes. Auch im Bereich des weiteren Gangzyklus nahm die Spitzfußhaltung im Sprunggelenk zugunsten einer vermehrten Dorsalextension ab.

Obwohl Kontrakturen der Achillessehne nach bisherigem Verständnis einen Kompensationsmechanismus zum Erhalt des Standes und Ganges bei Jungen mit DMD darstellen (23,25,35,36), kam es nach MLCR zu keiner Verschlechterung der Gangfunktion. Ganz im Gegenteil zeigten sich tendenziell sogar Verbesserungen der TSP und der proximalen kinetischen Gangfunktion.

### 4.1 Räumlich-zeitliche Parameter (TSP)

Die absolute und die normalisierte Schrittlänge nahmen nach MLCR signifikant zu. Da die Kadenz postoperativ unverändert blieb, erhöhte sich mit der Schrittlänge auch die normalisierte Gehgeschwindigkeit signifikant. Mehrere vorangegangene Studien berichteten einheitlich über eine verkürzte absolute Schrittlänge von Jungen mit DMD gegenüber normal entwickelten Kindern (31,32,36). Im Umkehrschluss könnte der Rückgewinn an Schrittlänge nach MLCR ein Zeichen für eine verbesserte Gangfunktion sein.

In Kongruenz mit einer Studie von D'Angelo et al. konnte auch in der vorliegenden Studie kein Unterschied der größennormalisierten Geschwindigkeit zwischen den Jungen mit DMD vor MLCR und den normalentwickelten Kinder (TDC) festgestellt werden (31).

## 4.2 Kinematik und Kinetik

Obwohl signifikante Veränderungen der Hüftgelenkinematik nach MLCR ausblieben, wurden wesentliche Veränderungen der Hüftgelenkkinetik in Form einer signifikanten Zunahme des Hüftextensorenmomentes (H1M) sowie einer Abnahme der erhöhten Hüftleistungsgeneration (HaP) im Bereich der Stoßdämpfungsphase observiert. Darüber hinaus nahm ein präoperativ erhöhter Leistungspeak (HbP) in der terminalen Standphase signifikant ab. Insgesamt näherte sich die Hüftleistungsgenerationskurve deutlich dem Kurvenverlauf der TDC-Gruppe an.

Eine mögliche Erklärung der kinetischen Veränderungen im Hüftgelenk ist die Abnahme von Kontrakturen nach MLCR und der somit resultierenden Reduktion passiver (bremsender) Widerstände während der Vorwärtsbewegung. Aus dieser These allein würden sich jedoch nicht die ausbleibenden postoperativen Veränderungen der maximalen Gelenkwinkel (Kinematik) im Hüft- und Kniegelenk in den korrespondierenden Gangphasen erklären lassen. Daher erscheint es viel eher wahrscheinlich, dass in der frühen Standphase aufgrund der wiederhergestellten physiologischen Sprunggelenkskinematik (Abrollbewegung) der Bodenkontakt mit mehr Sicherheit hergestellt werden konnte und die gleichzeitige Abnahme des Rotationswiderstandes im oberen Sprunggelenk dazu führte, dass in den proximal gelegenen Gelenken weniger Leistung generiert werden musste, um das COG über das Sprunggelenk vorwärts zu bewegen.

Durch die Therapie mit Corticosteroiden kam es in einer Studie zu einer wesentlichen Verbesserung der Hüftgelenkkinetik, insbesondere der Hüftleistungsgeneration bei Jungen mit DMD (17). Umso bemerkenswerter ist es, dass sich drei Monate nach MLCR trotz bereits vor der Operation erfolgter Corticosteroidtherapie eine offenbar davon unabhängige tendenzielle Verbesserung der Hüftgelenkkinetik zeigte.

Im Kniegelenk konnten nach MLCR ebenfalls keine signifikanten Veränderungen der Kinematik festgestellt werden. Kinetisch zeigten sich allerdings auch in diesem Gelenk relevante Veränderungen im Sinne einer Zunahme des Knieextensionsmomentes und einem signifikanten Anstieg der Leistungsgeneration am Übergang von exzentrischer Knieflexion zu konzentrischer Kniestreckung durch den M. quadriceps femoris in der Standphase. Die Gangkurve glich sich in diesem Abschnitt deutlich dem physiologischen Verlauf der TDC-Gruppe an.

Die Veränderungen der Kniegelenkkinetik könnten auf einer Verbesserung des Zusammenspiels (Coupling) von Kniextensoren und Plantarflexoren nach MLCR,

ermöglicht durch die Abnahme des Pes equinus und einer somit freieren Rotationsfunktion um die transversale Achse des oberen Sprunggelenkes sowie einer Abnahme von passiven Widerständen nach Release der HS basieren. Anhand elektromyographischer Untersuchung an Jungen mit DMD wurde festgestellt, dass das antagonistische Zusammenspiel im Sinne einer erhöhten gleichzeitigen Aktivierung der HS und des RF im Vergleich zu normal entwickelten Kindern gestört ist (32). Dieses mitberücksichtigend ist anzunehmen, dass sich nebst der Effektivität der synergistischen Funktion zwischen der kniestreckenden Muskulatur und der Abstoßfunktion der Wadenstrecker auch die Abstimmung der antagonistisch wirksamen Muskeln des Ober- und Unterschenkels durch das erfolgte Muskelsehnenrelease verbesserten. Dieses ist insbesondere deshalb wahrscheinlich, weil die sagittalen Gelenkwinkel im Hüftgelenk und Kniegelenk in allen Phasen des Ganges im Wesentlichen gleichblieben und somit die positiven Effekte auf die Kinetik aufgrund von veränderten postoperativen Hebelverhältnissen in diesen Gelenken ausgeschlossen werden können.

Im Gegensatz zu vorherigen Studien (25,31,38) zeigte sich innerhalb dieser Studie vor und nach MLCR keine vermehrte Extension im Kniegelenk oder gar ein Genu recurvatum in der Standphase, das der Kompensation einer Schwäche des M. quadriceps femoris dient, um das Zusammensacken im Kniegelenk bei Lastübernahme zu verhindern. Dieser Fakt ist höchstwahrscheinlich damit zu begründen, dass sich die Jungen mit DMD in einer funktionell frühen Erkrankungsphase befanden und als striktes Einschlusskriterium die erhaltene Kraft des M. quadrizeps femoris von  $\geq 3/5$  MRC beachtet wurde.

Im Sprunggelenk wurde nach Achillessehnenverlängerung die als wesentliches Resultat des MLCRs bereits beschriebene milde Zunahme der Dorsalextension über den gesamten Gangzyklus observiert. Entgegen des präoperativ bestehenden initialen Vorfußkontaktes in Form eines dynamischen Spitzfußes mit nachfolgender Absenkung der Ferse, zeigte sich nach MLCR ein typischer Fersenrocker mit einem initialem Fersenkontakt und einer darauffolgenden physiologischen Abrollbewegung über den Mittel- und Vorfuß (Kipphebelwirkung). Kinetisch kam es in diesem Zusammenhang zu einer Umkehr von einer Powerabsorption zu einer physiologischen Powergeneration der Plantarflexoren, in der Stoßdämpfungsphase entsprechend einer natürlichen Energieaufnahme zur weiteren Vorwärtsbewegung während der darauffolgenden Abstoßphase.

Entgegen einer vorangehenden ganganalytischen Studie an Jungen mit DMD (34), zeigte sich bei den Jungen in dieser Studie kein Plantarflexionsmoment, sondern vor und nach MLCR ein physiologisches Dorsalextensionsmoment während der Stoßdämpfungsphase. Die Wiederherstellung des annähernd physiologischen und vollständigen Fußsohlenkontaktes nach MLCR liefert eine Erklärung für die postoperativ signifikante Verlängerung des zuvor verkürzten zeitgleichen Bodenkontaktes beider Füße (Double Limb Support Time) und die Verlängerung der Standphase in Richtung normaler Werte.

In mehreren Studien wurden erhöhte Hüft- und Knieflexionswerte bei DMD in der Schwungphase als eine Kompensation von Plantarflexionskontrakturen interpretiert (31,35,36). Auch die Jungen mit DMD in dieser Studie wiesen vor MLCR erhöhte maximale Hüft- und Knieflexionswerte auf. Die Reduktion des funktionellen Pes equinus nach MLCR in der Schwungphase führte allerdings nicht zu einer signifikanten Abnahme der Hüft- und Knieflexionswinkel. Somit bleibt für die Zukunft zu prüfen, ob die zum Normalen abweichenden Flexionswinkel bei Jungen mit DMD tatsächlich Kompensationsmechanismus des Spitzfußes sind.

Die Plantarflexionskontrakturen bei Jungen mit DMD wurden mehrfach als biomechanische Kompensation der schwachen Gesäß- und Hüftmuskulatur im Zusammenhang mit einer Körperschwerpunktverschiebung nach dorsal beschrieben (23,25,34,35,38). Demnach dienen die Plantarflexionskontrakturen der Aufrechterhaltung von Stand und Gang. Es wurde außerdem darauf hingewiesen, dass Achillessehneingriffe mit Vorsicht durchzuführen seien und eine vorherige Ganganalyse vorgeschlagen (23). In dieser Studie kam es nach einer Verlängerung der Achillessehne als Teil des MLCRs nicht zu einer Verschlechterung der Gangfunktion, sondern sogar zu einer Verbesserung der proximalen Kinetik. Daraus ergibt sich nicht zwangsläufig, dass das bisherige Verständnis falsch ist. Es wurde offenbar durch die komplexe Herangehensweise des MLCRs in einer Weise Einfluss auf die Kinetik des Ganges genommen, dass die Kompensation durch eine Spitzfußstellung nach MLCR nicht mehr benötigt wurde. Die Indikation für eine alleinige Achillessehnenverlängerung in diesem Patientenkollektiv sollte daher nach wie vor nicht leichtfertig gestellt werden.

Insgesamt weisen die Ergebnisse der Gangkurvenanalyse in dieser Studie darauf hin, dass das MLCR entsprechend seinen anatomischen Prinzipien (19,20,45) bei den untersuchten Jungen mit DMD zu einer gesteigerten Effektivität der proximalen

Fortbewegungsmuskulatur geführt hat. In einer statistischen Korrelationsanalyse konnte bei Jungen mit DMD kein Zusammenhang zwischen Muskelschwäche und eingeschränkter Gangfunktion ermittelt werden (39). Insofern sind positive Effekte auf die Gangfunktion auch ohne eine direkte Steigerung der Muskelkraft, das heißt durch einen kontrakturreduzierenden Eingriff wie das MLCR vorstellbar.

In der einzigen bekannten randomisierten kontrollierten Studie von Manzur et al. über eine Gruppe von insgesamt 20 Jungen mit DMD, die eine modifizierte Operation nach Rideau erhielten, kam es bei mehreren Jungen zu einer Verbesserung der Gangfunktion nach einem Jahr (55). In der Zweijahresuntersuchung wurden aber eine Verschlechterung der Gangfunktion und wiederkehrende einseitige Achillessehnenkontrakturen bei fünf von sechs teilnehmenden Jungen festgestellt (55). Manzur et al. sprachen sich daher gegen die Empfehlung einer frühen ausgedehnten Operation bei DMD aus (55). Bei der Interpretation der Studie sollte jedoch zum einen kritisch die natürliche Progredienz der Erkrankung berücksichtigt werden und zum anderen, dass die Achillessehnenkontrakturen in der Operationsgruppe vor dem Eingriff bereits ausgeprägter waren und dementsprechend die Fibrosierung bei diesen Jungen möglicherweise schneller voranschritt. Der Eingriff an sich unterschied sich gegenüber dem in dieser Studie wesentlich, da lediglich eine perkutane und keine offene Achillessehnenkorrektur vorgenommen wurde und auch die HS nicht operativ adressiert wurden (55).

Entgegen der Studie von Manzur et. al (55) konnten in einer retrospektiven Auswertung über 144 Jungen mit DMD in zwei Gruppen, die eine perkutane Achillotomie und eine distale Fasciotomie des Tractus iliotibialis (entweder mit oder ohne Tibialis posterior Transfer) erhielten auch nach über 5 Jahren in der klinischen Untersuchung signifikant geringere Kontrakturen der Plantar- und Knieflexoren als in einer weiteren Gruppe, die lediglich eine Orthesenversorgung erhielt festgestellt werden (56).

Physiotherapeutische Übungen spielen in der Therapie von Jungen mit DMD eine wichtige Rolle für den Erhalt der Muskelkraft. Im Hinblick auf die Reduktion von Kontrakturen konnten jedoch sowohl in der Phase mit erhaltener Gehfähigkeit als auch bei Rollstuhlabhängigkeit keine Effekte durch Dehnungsanwendung gezeigt werden (57). Das MLCR und die etablierte Corticosteroidtherapie sind aktuell die einzigen Behandlungsformen, die nachweislich zu einer Reduktion von Kontrakturen und zu einer Verlängerung der Gehfähigkeit führen (16,18,20,22).

Ziel dieser Studie war die Exploration von kurzfristigen Effekten des MLCRs. Langzeitstudien werden zeigen, ob die positiven Effekte des MLCRs auf die Gangfunktion und die Reduktion von Kontrakturen der in dieser Studie untersuchten Jungen mit DMD anhaltend sind.

Da es mittlerweile wissenschaftliche Hinweise darauf gibt, dass das Alter des Verlustes der Gehfähigkeit bei DMD in Abhängigkeit von spezifischen Dystrophin-Gendefekten differiert (58), sollte bei neu angelegten größeren klinischen Studien unabhängig von der Interventionsart eine Gruppenstratifizierung in Erwägung gezogen werden. Bei der Interpretation älterer, insbesondere kleinerer Studien sollte diese bisher nicht diskutierte Variable zusätzlich mitberücksichtigt werden. Eine Verzerrung der Ergebnisse dieser Studie aufgrund variabler Verläufe ist nicht anzunehmen, weil nur kurzfristige Effekte untersucht wurden.

### **4.3 Ganggraphen Asymmetrie- und Deviation Indizes (GGAI und GGDI)**

Zusätzlich zur klassischen Ganganalyse wurden mittels eines Datenreduktionsverfahren der GGDI und der GGAI bestimmt, die gegenüber anderen alternativen Methoden wie dem häufiger angewandten Gait Deviation Index (GDI) nach Schwartz et al. (59) den Vorteil bieten, dass auch kinetische Parameter berücksichtigt werden können.

Während der Nutzen und die Anwendung des GDI und eines weiteren kinematischen Index dem Gait Profile Score (GPS), beziehungsweise den Gait Variable Scores bei DMD durch Souza et al. im Jahr 2020 bereits untersucht wurden (60), ist dies die erste Studie, in der die Gangfunktion bei Kindern mit DMD anhand des GGAI und GGDI beurteilt wurde.

Obwohl die konventionelle Ganganalyse eine Verbesserung der Sprunggelenkskinematik in der Standphase nach MLCR zeigte, wurden nicht nur präoperativ (GGDI 2,74 (SD 1,75), sondern auch postoperativ (GGDI 3,18 (SD 1,54)) vergleichsweise hohe GGDI-Werte kalkuliert. Eine logische Erklärung dafür liefert die Tatsache, dass es zwar zu einer Wiederkehr des Fersenrockers nach MLCR kam, die Dorsalextension jedoch über den gesamten Gangzyklus leicht zunahm und sich daher in Summe über den gesamten Gangzyklus eine erhöhte Deviation ergab.

Die Asymmetrie (GGAI) des Sprunggelenkmomentes erhöhte sich nach MLCR als einziger Reduktionswert signifikant, lag allerdings auch postoperativ im Normalbereich

um eine Standardabweichung, sodass diese Veränderung klinisch als nicht relevant einzustufen ist. Alle weiteren gemittelten GGDI- und GGAI-Werte befanden sich vor und nach MLCR im Bereich einer Standardabweichung (+0,5), die von Darras et al. auch für gesunde Probanden beschrieben wird (52). Während bei den Jungen mit DMD Deviationen zu den TDC festgestellt wurden, zeigte sich keine Erhöhung der Asymmetrie, was in Anbetracht der symmetrisch verlaufenden Erkrankung nicht verwunderlich erscheint. Auch nach dem bilateralem MLCR, das parallel durch zwei Chirurgen erfolgte, kam es zu keiner relevanten Zunahme der Asymmetrie.

In einer Studie konnte eine Korrelation zwischen einer milden Abweichung des GDI nach Schwartz et al. (59) vom Normalen und einem höheren funktionellen Level sowie einer höheren Gehgeschwindigkeit bei Jungen mit DMD aufgezeigt werden (61). Ein Hinweis auf eine ähnliche Korrelation zwischen den kinematischen GGDI-Reduktionswerten und der Gehgeschwindigkeit, die nach MLCR zunahm ergab sich bei statistisch unveränderten GGDI-Werten innerhalb dieser Studie nicht.

Obwohl sich GGAI und GGDI nach MLCR in der statistischen Gruppenanalyse nicht wesentlich veränderten, bestätigen die individuellen AD-Graphen in den Gangreports der Kinder mit DMD die bereits diskutierten kinetischen Veränderungen.

Bezüglich der allgemeinen weiteren Verwendung des GGAI- und GGDI-Datenreduktionsverfahren zur Beurteilung des Ganges in DMD-Gruppen ist festzustellen, dass partielle, deutliche Veränderungen im Gangzyklus von den Indizes nicht ausreichend wiedergespiegelt werden konnten. Zur schnellen Auffindung größerer Deviationen und zur Verlaufsbeurteilung erscheint der GGDI bei Jungen mit DMD gut geeignet.

#### **4.4 Limitationen und Stärken**

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dem geringen Vorhandensein von Ganglaboren zur Durchführung einer vollständigen 3GDA, wurde die Studie unizentrisch mit einer relativ kleinen Anzahl an erkrankten Jungen mit DMD durchgeführt. Die Untersuchungsgruppe war jedoch basierend auf den strengen Einschlusskriterien in Bezug auf Alter, anthropometrische Daten sowie einem frühen funktionellen Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Operation homogen.

Die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie inklusive einer Kontrollgruppe bestehend aus Jungen mit DMD war zum einen auf Grund der kleinen Teilnehmerzahl nicht möglich und zum anderen, weil sich die Familien aller Jungen

mit DMD, die die Einschlusskriterien des MLCRs erfüllten, für die Operation entschieden. Da bisherige Studien zwar keine Verbesserung der Gangfunktion beweisen konnten, es aber hinreichend gezeigt wurde, dass das MLCR zu einer Verlängerung der Gehfähigkeit führt (20,45), wurde die Therapie aus ethischen Gründen allen Familien angeboten. Der Einschluss in die ganganalytische Studie erfolgte unabhängig und erst nachdem die Sorgeberechtigten nach umfassender Aufklärung und unter Abwägung des Risikos und individuellen Nutzens einem MLCR zugestimmt hatten.

Den Familien aller Jungen wurde eine intensive ambulante physiotherapeutische Nachbehandlung empfohlen (sofern möglich in Form eines stationären Aufenthaltes), deren möglicherweise relevanten klinischen Effekte auf die Operationsergebnisse in dieser Studie leider nicht miterfasst werden konnten. Demgegenüber war es leider auch nicht überprüfbar, ob alle Jungen eine Physiotherapie ausreichender Qualität erhielten und von der Empfehlung profitierten. Zum sicheren Ausschluss einer diesbezüglichen Verzerrung der Operationsergebnisse, müsste eine standardisierte, kontrollierte Physiotherapie erfolgen. Diese wäre jedoch aufgrund der großen Distanzen der Wohnorte der Kinder im Rahmen in dieser Studie nicht durchführbar gewesen.

Alle Jungen mit DMD in dieser Studie erhielten zum Zeitpunkt des MLCRs, den aktuellen Therapiestandards (11) entsprechend eine Therapie mit Corticosteroiden. Da diese Bedingung für alle Jungen gleich war und additive Effekte zum MLCR im Hinblick auf die Verlängerung der Gehfähigkeit in einer jüngeren Studie bereits belegt wurden (22), ist nicht von einer Gefahr der Verzerrung der Ergebnisse dieser Studie auszugehen. Außerdem wurde die Corticosteroidtherapie bereits ausreichend lange vor dem MLCR begonnen, sodass durch die Einnahme keine kurzfristigen Effekte mehr zu erwarten waren.

Wie bereits bekannt (37,39) sowie durch die Ergebnisse dieser Studie bestätigt, sind zur Zeit die Gangmuster und die biomechanischen Kompensationsmechanismen von Jungen mit DMD noch nicht vollständig verstanden. Es ist daher fraglich, ob sich der direkte Vergleich mit einer TDC-Gruppe zur Beurteilung der Gangfunktion eignet. Die Gangdaten der TDC-Gruppe sollten aus diesem Grund lediglich als eine Orientierungshilfe dienen und nicht als Zielwerte missverstanden werden. Dieses muss auch bei der Interpretation des GGDI und GGAI berücksichtigt werden, die mangels alternativer Normalwerte auf den Gangdaten von gesunden Probanden

basieren und die innerhalb dieser Studie anhand der vorliegenden Gangdaten der TDC-Gruppe berechnet wurden.

Für die Interpretation der statistischen Ergebnisse ist zu betonen, dass die Studie in einer explorativen Herangehensweise durchgeführt wurde und deshalb zum Auffinden von Veränderungen auf eine Korrektur des Alphafehlers verzichtet wurde. Bei dem gewählten Signifikanzniveau von  $\text{Alpha} \leq 5\%$ , ist anzunehmen, dass aufgrund der gegebenen Anzahl an aufeinander folgenden Testungen in mehreren Fällen falsch positive Ergebnisse errechnet wurden.

Eine fehlende Alphakorrektur ist höchstwahrscheinlich, nebst Unterschieden im Alter und dem Progress der Erkrankung ein weiterer Grund, weshalb einzelne Gangstudien zu DMD inkongruente signifikante Abweichungen zum normalen Gangbild ergaben (25,31,34,36) und sich in der einleitend zitierten Studie von Goudriaan et al. unter einer Korrektur des P-Wertes nur sehr wenige Gangabweichungen reproduzieren ließen (37).

Griffet et al. postulierten, dass die Zeitspanne, in der bei Jungen mit DMD die Gehfähigkeit verloren geht am besten für eine Operation geeignet sei. Bei Durchführung dieser Studie wurde demgegenüber der mehrheitlichen Empfehlung zu einer frühzeitigen Operation, die auch von Forst und Forst geteilt wird, gefolgt (18,45,62). Die für den Behandler und die Beratung der Familien erkrankter Kinder sehr wichtige Frage, in welcher Phase der Erkrankung operiert werden sollte, um die postoperative Gangfunktion optimal beeinflussen zu können, war nicht Gegenstand dieser Studie. Die ersten biomechanischen Ergebnisse nach MLCR sprechen dennoch für die Empfehlung einer frühzeitigen Intervention.

Es wurde die Gangfunktion in der sagittalen Ebene untersucht, da die durch das MLCR adressierten Muskeln ihre Extension- und Flexionsfunktion vorwiegend in dieser ausüben. Die Gangkurven und Veränderungen in der frontalen und horizontalen Ebene wurden dennoch genau überprüft, um mögliche alternative Erklärungen der Studienergebnisse in den Gangreporten aufzufinden. Dabei ergaben sich keine weiterführenden Hinweise auf relevante Veränderungen, sodass auf eine statistische Analyse verzichtet wurde.

Die Interpretation der Ergebnisse dieser explorativen Studie bezieht sich ausschließlich auf die untersuchte Patientengruppe. Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse sollte aus diesem Grund in Studien, die einem konfirmatorischen Design folgen geprüft werden. So könnten zum Beispiel in multizentrischer Zusammenarbeit

gezielt einzelne in dieser Studie festgestellte Gangparameterveränderungen untersucht und gegebenenfalls verifiziert werden.

#### **4.5 Wissenschaftlich Erkenntnisse**

Zusammenfassend ergab sich in der Untersuchungsgruppe als wesentlicher Operationseffekt des MLCRs eine Verbesserung der sagittalen Kinetik im Hüft- und Kniegelenk. Außerdem verbesserte sich der Bewegungsablauf im oberen Sprunggelenk in der frühen Standphase. Ganggeschwindigkeit und Schrittlänge nahmen signifikant zu - Parameter die laut der Untersuchungen von Romano et al. an etwas älteren Jungen mit DMD positiv mit der motorischen Funktion korrelieren (63). Somit bestätigt sich in der vorliegenden Studie das anatomisch basierte Prinzip des MLCRs, dessen Ziel es ist insbesondere die Funktion der proximalen Muskulatur der unteren Extremität durch Release der Antagonisten zu verbessern.

## **5 Schlussfolgerung**

Die anhand von 3GDA detektierten Verbesserungen der Gangfunktionen drei Monate nach einem vollständigen MLCR hatten keinen negativen Effekt auf andere Gangfunktionen oder die Gehfähigkeit in der untersuchten DMD-Gruppe.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie und der bereits aus früheren Studien bekannten Verlängerung der Gehfähigkeit, erscheint das MLCR nach Rideau eine sichere und empfehlenswerte Therapieoption bei Jungen mit DMD zu sein.

Zur Verifizierung der Ergebnisse dieser explorativen Studien werden größere Studien benötigt. Die Langzeiteffekte des MLCRs auf die Gangfunktion der Jungen in dieser Studie werden gegenwärtig untersucht.

## Literaturverzeichnis

1. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* Juni 2014;24(6):482–91.
2. Ohlendieck K, Swandulla D. Molekulare Pathogenese der Fibrose bei Muskeldystrophie vom Typ Duchenne. *Pathol.* Februar 2017;38(1):21–9.
3. Diseases - DMD - Top Level [Internet]. Muscular Dystrophy Association. 2017 [zitiert 13. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://www.mda.org/disease/duchenne-muscular-dystrophy>
4. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. [zitiert 13. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinical-features-and-diagnosis>
5. Cros D, Harnden P, Pellissier JF, Serratrice G. Muscle hypertrophy in Duchenne muscular dystrophy: A pathological and morphometric study. *J Neurol.* Januar 1989;236(1):43–7.
6. Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, Flanigan KM, al-Dahhak R, Gastier-Foster J, Kneile K, Dunn DM, Duval B, Aoyagi A, Hamil C, Mahmoud M, Roush K, Bird L, u. a. Evidence-based path to newborn screening for duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol.* März 2012;71(3):304–13.
7. Aartsma-Rus A, Ginjaar IB, Bushby K. The importance of genetic diagnosis for Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet.* März 2016;53(3):145–51.
8. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, Jain M, Kleijnen J. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. Dezember 2017 [zitiert 5. Oktober 2017];12(1). Verfügbar unter: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0631-3>
9. Kohler M, Clarenbach CF, Bahler C, Brack T, Russi EW, Bloch KE. Disability and survival in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1. März 2009;80(3):320–5.
10. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(10):926–9.
11. Mah J. Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* Juli 2016;Volume 12:1795–807.
12. Bengtsson NE, Hall JK, Odom GL, Phelps MP, Andrus CR, Hawkins RD, Hauschka SD, Chamberlain JR, Chamberlain JS. Muscle-specific CRISPR/Cas9 dystrophin gene editing ameliorates pathophysiology in a mouse model for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Commun.* 28. April 2017;8(1):14454.
13. Bello L, Pegoraro E. Genetic diagnosis as a tool for personalized treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* Dezember 2016;35(3):122–7.
14. Fujak A, Haaker G, Funk J. Aktuelle Betreuungsstrategien bei Duchenne-Muskeldystrophie. *Orthop.* Juli 2014;43(7):636–42.
15. Forst J, Forst R. Surgical treatment of Duchenne muscular dystrophy patients in Germany: the present situation. *Acta Myol.* 2012;31(1):21–3.
16. Takeuchi F, Yonemoto N, Nakamura H, Shimizu R, Komaki H, Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Nishino I, Kawai M, Kimura E, Takeda S. Prednisolone improves walking in Japanese Duchenne muscular dystrophy patients. *J Neurol.*

Dezember 2013;260(12):3023–9.

17. Heberer K, Fowler E, Staudt L, Sienko S, Buckon CE, Bagley A, Sison-Williamson M, McDonald CM, Sussman MD. Hip kinetics during gait are clinically meaningful outcomes in young boys with Duchenne muscular dystrophy. *Gait Posture*. Juli 2016;48:159–64.
18. Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 1999;9(3):176–81.
19. Rideau Y, Duport G, Delaubier A. Premières rémissions reproductibles dans l'évolution de la dystrophie musculaire de Duchenne. *Bull Acad Natl Med*. 1986;5:605–10.
20. Rideau Y, Duport G, Delaubier A, Guillou C, Renardel-Irani A, Bach JR. Early treatment to preserve quality of locomotion for children with Duchenne muscular dystrophy. In: *Seminars in neurology* [Internet]. \copyright 1995 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 1995 [zitiert 22. August 2017]. S. 9–17. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2008-1041001.pdf>
21. Smith SE, Green NE, Cole RJ, Robison JD, Fenichel GM, Fenichel BS. Prolongation of Ambulation in Children with Duchenne Muscular Dystrophy by Subcutaneous Lower Limb Tenotomy. *J Pediatr Orthop*. 1993;13(3):336–40.
22. Weiß C, Stoltenburg C, Bayram D, Funk J, Lebek S. Positive effect of the combination of multilevel contracture release and glucocorticoid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *J Child Orthop*. 14. Juli 2020;1–4.
23. Do T. Orthopedic management of the muscular dystrophies. *Curr Opin Pediatr*. 2002;14(1):50–3.
24. Sutherland DH, Olshen R, Cooper L, Wyatt M, Leach J, Mubarak S, Schultz P. The Pathomechanics of Gait in Duchenne Muscular Dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 12. November 2008;23(1):3–22.
25. Armand S, Mercier M, Watelain E, Patte K, Pelissier J, Rivier F. A comparison of gait in spinal muscular atrophy, type II and Duchenne muscular dystrophy. *Gait Posture*. Juni 2005;21(4):369–78.
26. John D. Hsu, Furumasu J. Gait and Posture in the Duchenne Muscular Dystrophy Child. *Clin Orthop*. März 1993;288:122–5.
27. Forst R, Krönchen-Kaufmann A, Forst J. Duchenne-Muskeldystrophie-kontraktur-prophylaktische Operationen der unteren Extremitäten unter besonderer Berücksichtigung anästhesiologischer Aspekte. *Klin Pädiatr*. 1991;203(01):24–7.
28. Gaudreault N, Gravel D, Nadeau S, Desjardins P, Bri??re A. A Method to Evaluate Contractures Effects during the Gait of Children with Duchenne Dystrophy: *Clin Orthop*. März 2007;456:51–7.
29. Gibson T, Jeffery RS, Bakheit AMO. Comparison of three definitions of the mid-stance and mid-swing events of the gait cycle in children. *Disabil Rehabil*. Januar 2006;28(10):625–8.
30. Perry J. *Gait Analysis: Normal and Pathological Function*. Thorofare, New Jersey: Slack Incorporated; 1992. 556 S.
31. D'Angelo MG, Berti M, Piccinini L, Romei M, Guglieri M, Bonato S, Degrate A, Turconi AC, Bresolin N. Gait pattern in Duchenne muscular dystrophy. *Gait Posture*. Januar 2009;29(1):36–41.
32. Ropars J, Lempereur M, Vuillerot C, Tiffreau V, Peudener S, Cuisset J-M, Pereon Y, Leboeuf F, Delporte L, Delpierre Y, Gross R, Brochard S. Muscle Activation during Gait in Children with Duchenne Muscular Dystrophy. *Fraidenraich D, Herausgeber. PLOS ONE*. 13. September 2016;11(9):e0161938.
33. Ganea R, Jeannet P-Y, Paraschiv-Ionescu A, Goemans NM, Piot C, Van den Hauwe M, Aminian K. Gait Assessment in Children With Duchenne Muscular

- Dystrophy During Long-Distance Walking. *J Child Neurol*. 1. Januar 2012;27(1):30–8.
34. Gaudreault N, Gravel D, Nadeau S, Houde S, Gagnon D. Gait patterns comparison of children with Duchenne muscular dystrophy to those of control subjects considering the effect of gait velocity. *Gait Posture*. Juli 2010;32(3):342–7.
  35. Gaudreault N, Gravel D, Nadeau S. Evaluation of plantar flexion contracture contribution during the gait of children with Duchenne muscular dystrophy. *J Electromyogr Kinesiol*. Juni 2009;19(3):e180–6.
  36. Doglio L, Pavan E, Pernigotti I, Petralia P, Frigo C, Minetti C. Early signs of gait deviation in Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Phys Rehabil Med*. Dezember 2011;47(4):587–94.
  37. Goudriaan M, Van den Hauwe M, Dekeerle J, Verhelst L, Molenaers G, Goemans N, Desloovere K. Gait deviations in Duchenne muscular dystrophy—Part 1. A systematic review. *Gait Posture*. Mai 2018;62:247–61.
  38. Khodadadeh S, McClelland MR, Patrick JH, Edwards RHT, Evans GA. Knee moments in Duchenne muscular dystrophie. *The Lancet*. September 1986;2:544–5.
  39. Goudriaan M, Van den Hauwe M, Simon-Martinez C, Huenaerts C, Molenaers G, Goemans N, Desloovere K. Gait deviations in Duchenne muscular dystrophy—Part 2. Statistical non-parametric mapping to analyze gait deviations in children with Duchenne muscular dystrophy. *Gait Posture*. Juni 2018;63:159–64.
  40. Trinler U, Hollands K, Jones R, Baker R. A systematic review of approaches to modelling lower limb muscle forces during gait: Applicability to clinical gait analyses. *Gait Posture*. März 2018;61:353–61.
  41. Gottschalk F, Kourosh S, Leveau B. The functional anatomy of tensor fasciae latae and gluteus medius and minimus. *J Anat*. 1989;179–89.
  42. Brunner R, Rutz E. Biomechanics and muscle function during gait. *J Child Orthop*. 2013;7(5):367–71.
  43. Darras N, Tziomaki M, Papavasiliou A, Dimitriadis D, Nestoridis C, Pentarakis M. Deviation graphs and deviation indexes for clinical gait evaluation. *Gait Posture*. 2007;26 Supl 1:26.
  44. Darras N, Pasparakis D, Tziomaki M, Papavasiliou A, Dimitriadis D, Pentarakis M, Nestoridis C. Gait asymmetry graphs and indexes. *Gait Posture*. November 2009;30:S131.
  45. Forst R, Forst J. Importance of lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1995;114(2):106–11.
  46. Taylor WR, Kornaropoulos EI, Duda GN, Kratzenstein S, Ehrig RM, Arampatzis A, Heller MO. Repeatability and reproducibility of OSSCA, a functional approach for assessing the kinematics of the lower limb. *Gait Posture*. Juni 2010;32(2):231–6.
  47. Winter DA. *Biomechanics and Motor Control of Human Movement*. 4. Aufl. John Wiley & Sons, Inc.; 2009.
  48. V.Macellari, C. Giacomozzi. Spatial-temporal parameters of gait: reference data and a statistical method for normality assessment. *Gait Posture*. Oktober 1999;10(2):171–81.
  49. O'Malley MJ. Normalization of temporal-distance parameters of pediatric gait. *J Biomech*. 1996;29(5):619–25.
  50. Gait Analysis ADplot - GGDI Calculation [Internet]. [zitiert 11. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://sites.google.com/site/gaitanalysisadplot/basic-elements/ggdi-calculation>
  51. Gait Analysis ADplot - GGAI Calculation [Internet]. [zitiert 11. Juni 2020]. Verfügbar unter: <https://sites.google.com/site/gaitanalysisadplot/basic-elements/ggai-calculation>

52. Darras N, Pasparakis D, Tziomaki M, Nestoridis C, Pentarakis M. Asymmetry vs. deviation plot: A new gait analysis reduction tool. *Gait Posture*. Juni 2012;36:S45–6.
53. Ghasemi A, Zahediasl S. Normality Tests for Statistical Analysis: A Guide for Non-Statisticians. *Int J Endocrinol Metab*. 1. Dezember 2012;10(2):486–9.
54. Ahad NA, Yin TS, Othman AR, Yaacob CR. Sensitivity of normality tests to non-normal data. *Sains Malays*. 2011;40(6):637–41.
55. Manzur AY. A randomized controlled trial of early surgery in Duchenne muscular dystrophy.pdf. *Neuromuscul Disord*. 1992;2(5/6):379–87.
56. Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a Program for Long-Term Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland\*: *J Bone Jt Surg*. Dezember 1996;78(12):1844–52.
57. Choi Y-A, Chun S-M, Kim Y, Shin H-I. Lower extremity joint contracture according to ambulatory status in children with Duchenne muscular dystrophy. *BMC Musculoskelet Disord*. Dezember 2018;19(1):287.
58. Bello L, Morgenroth LP. DMD genotypes and loss of ambulation in the CINRG Duchenne Natural History Study. *Neurology*. Juli 2016;87(4):401–9.
59. Schwartz MH, Rozumalski A. The gait deviation index: A new comprehensive index of gait pathology. *Gait Posture*. Oktober 2008;28(3):351–7.
60. Souza MA de, Cezarani A, Lizzi EA da S, Davoli GB de Q, Mattiello SM, Jones R, Mattiello-Sverzut AC. The use of the gait profile score and gait variable score in individuals with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Biomech*. Januar 2020;98:109485.
61. Sienko Thomas S, Buckon CE, Nicorici A, Bagley A, McDonald CM, Sussman MD. Classification of the Gait Patterns of Boys With Duchenne Muscular Dystrophy and Their Relationship to Function. *J Child Neurol*. September 2010;25(9):1103–9.
62. Goertzen M, Baltzer A, Voit T. Clinical results of early orthopaedic management in Duchenne muscular dystrophy. *Neuropediatrics*. 1995;26(05):257–9.
63. Romano A, Favetta M, Schirinzi T, Summa S, Minosse S, D'Amico A, Catteruccia M, Petrarca M, Castelli E, Bertini E, Vasco G. Evaluation of gait in Duchenne Muscular Dystrophy: Relation of 3D gait analysis to clinical assessment. *Neuromuscul Disord*. Dezember 2019;29(12):920–9.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Michael Schäfer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Postoperative Funktionsveränderungen des Ganges von Jungen mit Muskeldystrophie Duchenne durch „Multilevel Contracture Release“ nach Rideau*

*Functional changes of gait after multilevel contracture 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 versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. 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

Unterschrift

Michael Schäfer

## **Danksagung**

Ich bedanke mich bei meiner Betreuerin PD Dr. med Julia Funk, die mir mit ihrer Erfahrung und wissenschaftlichen Expertise zur Seite stand und mir die Möglichkeit der Durchführung dieser interessanten Studie gab.

Darüber hinaus geht mein Dank an Prof. Dr. Bertram Müller, der mir zur Beantwortung meiner technischen und biomechanischen Fragen jederzeit mit gutem Rat aushalf.

Außerdem möchte ich bei meinen Kommilitonen Ole Höpfner und Marek Schudoma für die freundschaftliche und produktive Zusammenarbeit in unserer Arbeitsgruppe danken.

Mein Dank gilt außerdem meiner Familie, vor allem meiner Ehefrau Sandra Schäfer, meinen Eltern und meinen Schwiegereltern, die mich auf meinem Weg durch das Studium und die Promotion begleitet haben und mich im Alltag sowie im Berufsleben unterstützen.