

Duchennes muskeldystrofi

BAKGRUNN Duchennes muskeldystrofi er en av de mest alvorlige muskelsykdommene i barnealder. De siste 20 år er det etablert behandlingstilbud som har bedret pasientenes livskvalitet og levetidsutsikter betydelig. Vi presenterer hovedtrekkene ved sykdommen og behandlingen og gjennomgår mulige fremtidige behandlingsalternativer.

KUNNSKAPSRUNNLAG Artikkelen er basert på litteratursøk i PubMed, gjeldende internasjonale retningslinjer og egne kliniske erfaringer.

RESULTATER Tett oppfølging ved tverrfaglig habiliteringsteam utgjør basis i behandlingen. Behandling med glukokortikoider kan bremse sykdomsutviklingen og gi bedre motorisk funksjon på kort sikt. Behandlingen kan medføre bivirkninger, som må overvåkes og som kan kreve intervensjon. En ikke ubetydelig andel av pasientene har kognitive og nevropsykiatriske vansker som krever tiltak. Aktiv intervensjon ved tegn til respirasjons- eller hjertesvikt er viktig. Mer kausal behandling ved Duchennes muskeldystrofi er under utprøving og gir forsiktig håp for fremtidens pasienter.

FORTOLKNING Med bedret behandlingstilbud og økte levetidsutsikter følger nye problemstillinger for pasienter med Duchennes muskeldystrofi og deres familier. Dette vil stille nye krav til hjelpeapparatet. Pasientene har behov for tett og omfattende oppfølging også i overgangen fra barn til voksen.

Duchennes muskeldystrofi er den vanligste formen for muskelsykdom i barnealder, og en av de mest alvorlige. Sykdommen er progredierende, arvelig og rammer nesten utelukkende gutter (1). Ved inngangen til 1990-årene var gjennomsnittlig levealder for pasientgruppen knapt 20 år (1, 2). De siste 20 år har imidlertid behandlingen og oppfølgingen endret seg mye, slik at barn som får diagnosen i dag kan ha håp om å overleve og ha etter forholdene god livskvalitet inn i 30–40 års alderen (1, 3).

I denne artikkelen gir vi en oversikt over sykdommen, med vekt på nyere kunnskap om behandling samt problemstillinger som oppstår med økende levetidsutsikter.

Kunnskapsgrunnlag

Artikkelen er basert på et litteratursøk i PubMed. Vi benyttet søkeordene «Duchenne» og «muscular dystrophy» i en lang rekke kombinasjoner med relevante søkeord for det enkelte tema i hvert avsnitt. I tillegg har vi gått gjennom konsensusdokumenter (1, 4–9) og relevante deler av det tilhørende kildematerialet. Søk ble avsluttet 18.6. 2013.

Etter en skjønsmessig vurdering av innhold og relevans er totalt 71 artikler gjennomgått, og 31 av disse plukket ut som kunnskapsgrunnlag for denne artikkelen. Litteraturen er supplert av egne kliniske erfaringer med barn og unge med Duchennes muskeldystrofi i Norge.

Genetisk grunnlag og diagnostikk

Duchennes muskeldystrofi arves X-bundet recessivt og skyldes en mutasjon i *DMD*-genet, lokalisert til kromosom Xp21 (10). Så

langt er mer enn 4 700 ulike mutasjoner identifisert i dette meget store genet. Hos omtrent en tredel av pasientene gjenfinnes mutasjonen ikke hos mor (11).

Mutasjonene fører til manglende produksjon av dystrofin (12), som er et strukturelt protein i muskelcellene. I hovedsak ser det ut til at en mutasjon som forstyrrer leserammen ved translasjon av mRNA til protein, gir stor eller total mangel på funksjonelt dystrofin og den alvorlige fenotypen Duchennes muskeldystrofi, mens man ved en mutasjon som ikke påvirker leserammen, får et delvis fungerende genprodukt og en mildere fenotype (Beckers muskeldystrofi) (11). Begrepet «dystrofinopati» omfatter begge fenotyper, og det er en glidende overgang mellom dem.

Forekomsten av Duchennes muskeldystrofi er anslått til 1 per 3 500–6 000 nyfødte gutter. Kvinnelige bærere er vanligvis asymptomatiske, men noen fremviser lette symptomer på muskelsykdom, og om lag 10 % kan utvikle isolert kardiomyopati (13). Mødre til gutter med Duchennes muskeldystrofi og deres kvinnelige førstegrads-slektninger bør alltid tilbys genetisk veiledning. Fostervannsdagnostikk er tilgjengelig for gravide kvinnelige bærere.

I de fleste tilfeller lar diagnosen seg stille gjennom en kombinasjon av typisk klinisk uttrykk, femsifret kreatinkinase og genanalyse. Det kliniske forløpet ved Duchennes muskeldystrofi er skissert i tabell 1. Det er viktig å presisere at det er store individuelle forskjeller i hvor raskt sykdomsutviklingen skjer. Muskelbiopsi kan i tvilstilfeller fortsatt gi viktig tilleggsinformasjon om graden

Ellen J. Annexstad


ellann@ous-hf.no
Kompetansesenter for medfødte muskelsykdommer
Oslo universitetssykehus
og
Barneavdelingen
Sykehuset Østfold Fredrikstad

Inger Lund-Petersen

Kompetansesenter for medfødte muskelsykdommer
Oslo universitetssykehus

Magnhild Rasmussen

Barneavdeling for nevrofag
og
Kompetansesenter for medfødte muskelsykdommer
Oslo universitetssykehus

 Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no

 *Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no*

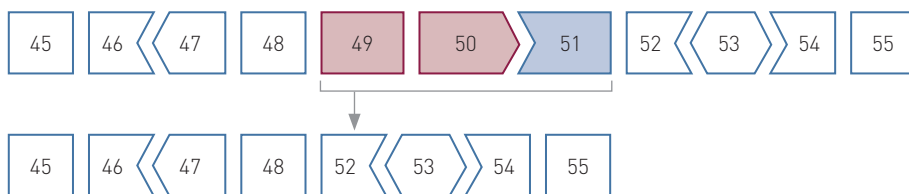
e-tab 2 finnes i Tidsskriftets elektroniske utgaver

HOVEDBUDSKAP

For pasienter med Duchennes muskeldystrofi er det de siste 20 år blitt betydelig bedring i livskvalitet og levetidsutsikter

Ny forskning gir forsiktig håp om årsaksrettet behandling i fremtiden

Forlenget overlevelse skaper nye behov og problemstillinger for pasientene, pårørende og hjelpeapparatet



Figur 1 Skjematisk fremstilling av prinsippet for eksonoverhopping (exon skipping). Pasienten har en deleksjon av ekson 49–50. Ved å blokkere ekson 51 spleises mRNA fra ekson 48 til ekson 52 slik at leserammen gjenopprettes og et delvis fungerende genprodukt (dystrofin) kan produseres

av dystrofinmangel, men er ikke lenger en obligatorisk del av diagnoseprosessen (1).

Medikamentell behandling

Det finnes ingen kurativ behandling for Duchennes muskeldystrofi. Imidlertid er det nå godt dokumentert at behandling med glukokortikoider gir bedre muskelstyrke og motorisk funksjon på kort sikt (14). Det ser også ut til at glukokortikoider reduserer risikoen for utvikling av behandlingskrevende skoliose (15) og utsetter utviklingen av respiratorisk og eventuelt av kardial affeksjon (1, 15, 16). Behandling med prednisolon eller deflazacort anbefales nå senest fra det tidspunkt da pasientens motoriske utvikling stopper opp og før han begynner å miste ferdygtheter (1). Dagens retningslinjer springer til dels ut fra empirisk basert konsensus, og det er fortsatt mye som er uavklart med hensyn til optimal dosering og effekter av glukokortikoidbehandling på lang sikt (1, 14).

Langtids glukokortikoidbehandling er beheftet med bivirkninger, inkludert vektøkning, hormonelle forstyrrelser, osteoporose og atferdsvansker (14, 17). Noen av disse, slik som vektproblemer og redusert beintetthet, er imidlertid kjente problemstillinger også hos gutter med Duchennes muskeldystrofi som

ikke er behandlet med steroider. Det kan derfor være utfordrende å vurdere den relative betydningen av sykdomsprogrediering, behandlingseffekt og bivirkninger i hvert enkelt tilfelle.

Det pågår intens forskning for å finne en kausal behandling ved Duchennes muskeldystrofi. Særlig to metoder er under klinisk utprøving i internasjonale multisenterstudier (18, 19): Stoffet Ataluren (PTC124) får ribosomene til å ignorere premature stoppkodoner (nonsensemutasjoner) (20) som forekommer hos 10–15% av pasientene. Dermed skal mer funksjonelt dystrofin kunne dannes.

Den andre metoden, eksonoverhopping (exon skipping), påvirker avlesningen av den genetiske koden på pre-mRNA-nivå slik at en forstyrret genetisk leseramme restitueres (fig 1). Siktemålet er at en Duchennesituasjon gjøres om til en Becker-situasjon, hvor leserammen er intakt og mer funksjonelt protein dannes (21). Ved denne metoden anvendes antisenseoligonukleotider som må «skreddersys» for de ulike mutasjonene. I noen tilfeller kan overhopping av ett ekson, som for eksempel ekson 51, restituere leserammen for flere mutasjoner (18).

Ingen av de to nevnte metodene handler

om genterapi i tradisjonell forstand, men er forsøk på å oppnå et mer funksjonelt genprodukt og dermed en mildere fenotype. Det er knyttet store forhåpninger til disse metodene, men det er ennå et stykke frem før de eventuelt blir etablerte behandlingstilbud. Det forskes også på ulike modeller for gen- og stamcelleterapi, men dette arbeidet er man kommet vesentlig kortere med (18, 22).

Øvrig behandling og oppfølging

Hovedtrekkene i anbefalt oppfølging ved Duchennes muskeldystrofi er skissert i e-tabell 2 (23, 24). I det etterfølgende utdyper vi enkelte viktige områder.

Fysisk behandling

Regelmessig fysisk behandling gjennom hele oppveksten er meget viktig. Målet er å bevare muskelstyrke og -funksjon og forebygge kontrakturer så lenge som mulig.

All immobilisering i forbindelse med kirurgi, sykdom og skade mens pasienten er gangfør bør være kortest mulig for ikke å føre til varig tap av gangfunksjon. Erfaring tilsier at å bevare gangfunksjon og senere ståfunksjon lengst mulig er med på å utsette utvikling av kontrakturer, skoliose og ventilasjonssvikt.

Respirasjon

Muskulaturen i brystvegg og buk påvirkes gradvis, særlig etter opphør av gangfunksjonen. Inaktivitet, sammensunket kroppsholdning, overvekt og skoliose bidrar ytterligere til kronisk hypoventilasjon og redusert hosteevne. Lungefunksjonsmålinger bør gjennomføres regelmessig fra diagnositidspunkt, med økt hyppighet og omfang fra sen gående fase (5, 6).

Det er vist at ventilasjonsstøtte til pasienter med Duchennes muskeldystrofi lindrer symptomer på hyperkapni, gir lengre liv og bedre livskvalitet og redusert behov for akutte sykehusinnleggelseser (2, 6, 7). Behandlingen er ikke lenger kontroversiell. Erfaringsmessig kan ikke-invasiv ventilasjonsstøtte benyttes av de fleste. Hos enkelte er det behov for trakeostomi. I god tid for behovet eventuelt melder seg bør man diskutere ventilasjonsstøtte med pasienten og familien, for å unngå akutt respirasjonssvikt og sikre medbestemmelse og pasientsamarbeid.

Hjertekomplikasjoner

De vanligste formene for hjertesykdom ved Duchennes muskeldystrofi er dilatert kardiomyopati og/eller rytmeforstyrrelser. Remodellering av hjertemuskelvev med områder preget av atrofi, hypertrofi og fibrose av myocytter er dokumentert (8). Autonom dysregulering med redusert pulsvariabilitet er beskrevet, men betydningen av dette er uavklart (8, 25). Med betydelig mer effektiv ven-

Tabell 1 Typisk naturlig forløp ved ubehandlet Duchennes muskeldystrofi. Merk at det er store individuelle forskjeller i hvor raskt utviklingen skjer

Alder	Kliniske tegn på muskelsvinn
Til 2 år	Oftest lett forsinkede motoriske milepæler, eventuelt gange nærmere to års alder
Fra 3–4 år	Vansker med å hoppe, løpe, bevege seg i ulendt terreng og gå trapper Redusert fysisk utholdenhet sammenliknet med andre barn Klatrer med armene opp langs egne bein fra liggende til stående stilling (Gowers tegn) Pseudohypertrofi av leggmuskulatur
Fra 5–8 år	Avflatende motorisk utvikling Påfallende bevegelsesmønstre: økt lumbal lordose, økt medsving av armene, bred vaggende gange, tågange
Før 13 år	Bortfall av selvstendig gangfunksjon
Etter opphør av gangfunksjon	Gradvis svekkelse av muskulatur i overkropp, armer og hender Utvikling av nevromuskulær skoliose Svekket respirasjonsmuskulatur i økende grad Utvikling av kardiomyopati og/eller hjerterytmeforstyrrelser Svekkelse av tale- og svelgefunksjon

tilasjonsstøtte tilgjengelig utgjør progredierende kardiomyopati nå en relativt sett vanlig årsak til død i denne pasientgruppen (5, 8). Det er holdepunkter for at glukokortikoidbehandling utsetter utviklingen av kardiomyopati (16), men samtidig kan behandlingen føre til overvekt og hypertensjon, noe som kan stille høyere krav til hjertets funksjon og komplisere sykdom i hjertet.

Pasientene er lite fysisk aktive og fremviser ofte ikke de vanlige tegn og symptomer på hjertesykdom. De bør derfor følges med regelmessig ekkokardiografi, EKG-undersøkelse og eventuelt Holter-registrering allerede fra diagnosetidspunktet. Det er holdepunkter for at medikamentell behandling bør vurderes ved patologiske funn ved undersøkelser, selv om pasienten ikke har symptomer (5, 8). ACE-hemmere er konsensusbasert førstevalg, eventuelt med tillegg av betablokkere og diuretika (5). Behandlingen bør styres av barnekardiolog og kombineres med optimalisering av ventilasjon, ernæring og vekt.

Kvinner med påvist bærertilstand bør følges med EKG-undersøkelse og ekkokardiografi i hvert fall hvert femte år (8).

Anestesi, kirurgi og akutt sykdom

Det skal være lav terskel for antibiotika ved luftveisinfeksjoner. Oksygenbehandling bør brukes med forsiktighet, da dette tilsynelatende kan bedre hypoksi, men maskere underliggende årsak som atelektase eller hypoventilasjon (4) og føre til redusert pustedriv og forverre hyperkapni ved kronisk hypoventilasjon (5). Ved langvarig glukokortikoidbehandling kan pasienten ha redusert stressrespons ved kirurgi eller akutt sykdom, og behov for kortison i stressdoser må vurderes.

Hjerte- og lungefunksjon bør kontrolleres og optimaliseres før elektiv kirurgi og monitoreres aktivt per- og postoperativt (4, 5). Det er risiko for anestesiindusert rabdomyolyse og hjertestans ved bruk av depolariserende muskelrelaxerende midler, som derfor er kontraindisert til disse pasientene (4). Bruk av inhalasjonsgasser er beheftet med usikkerhet rundt risiko for maligne hypertermilignende reaksjoner og er derfor ikke anbefalt (4, 5).

Beinhelse og hormonelle problemstillinger

I flere studier er det vist redusert beinmineralinnhold hos pasienter med Duchennes muskeldystrofi, vurdert ved dobbel radioabsorpsjonsmetri (dual-energy X-ray, DXA), og langvarig glukokortikoidbehandling ser ut til å forsterke denne tendensen (26, 27). Enkelte studier har vist økt risiko for osteoporotiske brudd i vertebra når pasientene behandles med glukokortikoider (26–28). Årlig monitorering av beinomsetningsvariabler, vitamin D og DXA-skann (som forutsetter kompe-

tanse til å utføre og tolke undersøkelsen for aktuell aldersgruppe), og lav terskel for røntgenundersøkelse ved blant annet ryggsmertter, er anbefalt ved Duchennes muskeldystrofi (5). Det er enkelte holdepunkter for at optimale serumnivåer av kalsium og D-vitamin kan motvirke osteoporoseutvikling (28).

Forsinket pubertet og kortvoksthet er kjente problemstillinger hos ungdom med Duchennes muskeldystrofi (17). Så langt har substitusjonsbehandling med testosteron og veksthormon vært forsøkt hos enkeltpersoner. Med økte levetidsutsikter og bedret funksjonsnivå er det behov for ytterligere forskning rundt beinhelse og hormonelle problemstillinger (17, 27).

Kognitive og nevropsykiatriske problemstillinger

Dystrofin finnes, i tillegg til i tverrstripet muskulatur, også som ulike isoformer, blant annet i sentralnervesystemet (29). Om lag en tredel av pasientene med Duchennes muskeldystrofi har kognitive vansker (30). Generelt ligger gjennomsnittlig IQ ett standardavvik lavere enn hos friske gutter (29, 30). Den kognitive svikten er ikke progredierende.

Forekomsten av AD/HD, autismespekterforstyrrelser, tvangstrekk og spesifikke språk-, lese- og lære vansker er økt (1, 31, 32). Spesialpedagog og nevropsykolog med spesiell kompetanse på tilstanden bør involveres tidlig for vurdering av barnets utfordringer samt for veiledning om behov for tiltak.

Livskvalitet

Det er rapportert at barn med Duchennes muskeldystrofi har lavere fysisk og psykososial helse relatert livskvalitet enn friske barn (33). Det ser likevel ikke ut til å være noen klar sammenheng mellom fysisk funksjon og opplevd psykososial livskvalitet (33). En studie fra Danmark tyder på at unge voksne menn med sykdommen har god livskvalitet (3).

Det er behov for mer kunnskap om sammenhengene mellom funksjonsnivå, alder, deltakelse, psykisk helse og livskvalitet ved Duchennes muskeldystrofi.

Konklusjon

Duchennes muskeldystrofi er en svært alvorlig muskelsykdom som med tiden affiserer mange organsystemer. Det er vist at omfattende og aktiv oppfølging rettet mot de funksjonsområdene som er nevnt her bedrer pasientenes livskvalitet og levetidsutsikter betydelig. Ansvar for helhetlig oppfølging er en spesialistoppgave.

Det skandinaviske konsensusprogrammet for Duchennes muskeldystrofi (9) har i flere år vært et nyttig hjelpemiddel. I 2010 ble oppdaterte internasjonale retningslinjer pub-

lisert i *Lancet Neurology* (1, 5). Pågående forskning gir håp om bedre behandlingsoptimaliteter i fremtiden. Forlenget overlevelse gir samtidig mange nye utfordringer for pasientene, familiene og hjelpeapparatet. Det er behov for mer kunnskap om problemstillinger i ungdomstid og voksen alder. Pasientgruppen illustrerer godt utfordringene for pasienter og familier som får omfattende og tett tverrfaglig oppfølging i barnealder, og som nå i økende grad blir voksne.

Ellen J. Annexstad (f. 1973)

er spesialist i barnesykdommer med spesialkompetanse i barnenevrologi og overlege. Hun er ph.d.-stipendiat ved Kompetansesenter for medfødte muskelsykdommer, der hun kartlegger norske pasienter med Duchennes muskeldystrofi som er under 18 år. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har jobbet med en studie støttet av Glaxo-Smith-Kline.

Inger Lund-Petersen (f. 1941)

er pensjonert fysioterapeut og tidligere leder og konsulent ved Kompetansesenter for medfødte muskelsykdommer. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Magnhild Rasmussen (f. 1951)

er dr.med., spesialist i barnesykdommer med spesialkompetanse i barnenevrologi og overlege. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har fått bidrag til kongressdeltakelse fra Genzyme og har jobbet med en studie støttet av Glaxo-Smith-Kline.

Litteratur

1. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77–93.
2. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C et al. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 926–9.
3. Rahbek J, Werge B, Madsen A et al. Adult life with Duchenne muscular dystrophy: observations among an emerging and unforeseen patient population. *Pediatr Rehabil* 2005; 8: 17–28.
4. Birnkrant DJ. The American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. *Pediatrics* 2009; 123 (suppl 4): S242–4.
5. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177–89.
6. Finder JD, Birnkrant D, Carl J et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 456–65.

>>>

7. Hull J, Aniapravan R, Chan E et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax* 2012; 67 (suppl 1): 1–40.
8. American Academy of Pediatrics Section on Cardiology and Cardiac Surgery. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. *Pediatrics* 2005; 116: 1569–73.
9. Skandinavisk State Of The Art (SOTA). Dokument om Duchennes muskeldystrofi, 2007. www.unn.no/getfile.php/UNN%20INTER/Enhets/NMK_web/Dokumenter/Duchenne%2C%20dansk.pdf (18.6.2013).
10. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 1987; 50: 509–17.
11. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF et al. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve* 2006; 34: 135–44.
12. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 1987; 51: 919–28.
13. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 166–72.
14. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2: CD003725.
15. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord* 2006; 16: 249–55.
16. Markham LW, Spicer RL, Khoury PR et al. Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 768–71.
17. Leung DG, Germain-Lee EL, Denger BE et al. Report on the second endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy conference December 1–2, 2010, Baltimore, Maryland, USA. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 594–601.
18. Verhaart IEC, Aartsma-Rus A. Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 588–96.
19. Hoffman EP, Bronson A, Levin AA et al. Restoring dystrophin expression in duchenne muscular dystrophy muscle progress in exon skipping and stop codon read through. *Am J Pathol* 2011; 179: 12–22.
20. Welch EM, Barton ER, Zhuo J et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature* 2007; 447: 87–91.
21. van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB et al. Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007; 357: 2677–86.
22. Meregalli M, Farini A, Belicchi M et al. Perspectives of stem cell therapy in Duchenne muscular dystrophy. *FEBS J* 2013; 280: 4251–62.
23. TREAT-NMD, Muscular Dystrophy Association, Parent Project Muscular Dystrophy, United Parent Project Muscular Dystrophy. www.treat-nmd.eu/resources/care-overview/dmd-care/family-guide/ (15.5.2014).
24. Diagnose og oppfølging ved Duchenne muskeldystrofi – en veileder for familier. Norsk oversettelse ved Ellen J. Annexstad. www.treat-nmd.eu/downloads/file/standardsofcare/dmd/norwegian/DMD_FG2010_NO.pdf (15.5.2014).
25. Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E et al. Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 947–51.
26. Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E et al. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2003; 14: 761–7.
27. Quinlivan R, Shaw N, Bushby K. 170th ENMC International Workshop: bone protection for corticosteroid treated Duchenne muscular dystrophy. 27–29 November 2009, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 761–9.
28. Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E et al. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int* 2011; 22: 529–39.
29. Muntoni F, Torelli S, Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes. *Lancet Neurol* 2003; 2: 731–40.
30. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 497–501.
31. Hendriksen JGM, Vles JSH. Neuropsychiatric disorders in males with duchenne muscular dystrophy: frequency rate of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder, and obsessive-compulsive disorder. *J Child Neurol* 2008; 23: 477–81.
32. Hendriksen JGM, Vles JSH. Are males with Duchenne muscular dystrophy at risk for reading disabilities? *Pediatr Neurol* 2006; 34: 296–300.
33. Uzark K, King E, Spincer R et al. Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2012; 130: e1559.

Mottatt 24.6. 2013, første revisjon innsendt 3.12. 2013, godkjent 15.5. 2014. Redaktører: Kristin Viste/Are Breen.