

אימון גופני מותאם כמרכיב בהתמודדות עם מחלות ניוון

שרירים דושן ובקר

איתי גולדפרב¹⁻³

¹המכללה האקדמית לחינוך ע"ש קיי
²המרכז האקדמי לוינסקי-וינגייט, נתניה
³רשת בתי הספר דרכא

תקציר

מחלות דושן ובקר מאופיינות בניוון שרירים פרוגרסיבי, בתהליכים דלקתיים מתמשכים ובהצטברות שומן ופיברוזיס הפוגעים בשרירי השלד, בלב ובריאות. תהליכים אלו מובילים לירידה הדרגתית בתפקוד, להגברת התלות באמצעי עזר ולתמותה בשלב מוקדם בחיים. חשש מהחמרת המחלה ומהפגיעה בתפקוד השריר הוביל ילדים רבים עם מחלות דושן ובקר להימנעות מפעילות גופנית וליושבנות יתר, הקשורות במידה רבה לסיכון מוגבר לירידה בכוח השריר, בתפקוד הגופני, בבריאות המטבולית ובאיכות החיים. בעשורים האחרונים חלה התקדמות משמעותית בהבנת תפקידה של פעילות גופנית מותאמת בניהול המחלה. עדויות מצטברות מצביעות על כך שאימון גופני מבוקר הכולל פעילות אירובית מתונה, אימוני כוח תת-מריביים ומתיחות סדירות עשוי לשמר יכולת הליכה, לשפר כוח שריר, לווסת תהליכי דלקת והתחדשות רקמת השריר, ובכך לעכב את קצב הירידה בתפקוד הגופני היום-יומי. יתר על כן, לאימון יש פוטנציאל להפחית סיבוכים נלווים כגון השמנה בשילוב מסת שריר נמוכה (השמנה סרקופנית), ירידה בצפיפות העצם ופגיעה במערכות לב-ריאות, וכן לתרום להיבטים פסיכו-חברתיים כגון השתתפות חברתית ותחושת מסוגלות. מורים לחינוך גופני, פיזיותרפיסטים, רופאי ספורט ומאמנים ממלאים תפקיד מרכזי ביישום הידע המדעי בשטח. מומלץ כי אנשי המקצוע יכירו באמצעים לקביעת תוכניות אימון מותאמות המבוססות על תדירות, עצימות, משך וסוג האימון תוך תשומת לב לחומרת המחלה וליכולת הניידות (נייד או לא נייד), למדדי התפקוד הגופניים ולצורך בשילוב אמצעי ניהול עומסים ותהליכי משוב ובקרה לאורך זמן. עוד נמצא כי שיתוף פעולה עם המשפחה, עם החברים ועם הצוות הרפואי תורם משמעותית ליכולת ההתמדה ולהסתגלות לאימונים. מאמר זה מציג גישה המשלבת ידע גנטי, קליני ותפקודי עם הנחיות מעשיות לאימון גופני מותאם עבור ילדים, מתבגרים ומבוגרים צעירים כחלק ממערך הטיפול בניוון שרירים במטרה לשמר ולשפר את תפקודם, את בריאותם ואת איכות חייהם.

תאריכים: ניוון שרירים, פעילות גופנית, אימון גופני מותאם, שיקום נוירומוסקולרי, איכות חיים

פתופיזיולוגיה של דיסטרופינופתיות: תפקיד הדיסטרופין והשלכותיו הקליניות
מחלות ניוון שרירים הן קבוצה הטרוגנית של מחלות גנטיות המאופיינות בפגיעה פרוגרסיבית במבנה ובתפקוד של שרירי השלד. הן מדגמות באופן מובהק כיצד שיבוש מולקולרי מתורגם להשלכות קליניות ותפקודיות רחבות (עמותת צעדים קטנים, 2018). בתוך קבוצה זו, הדיסטרופינופתיות מייצגות תת-קבוצה ייחודית של מחלות שבהן הפגיעה היא ראשונית ומבנית ונובעת מכשל באחד מהחלבונים החיוניים ליציבות סיב השריר (דיסטרופין), בשונה ממצבי ניוון שרירים משניים הנגרמים מפגיעה עצבית, דלקתית או מטבולית.

מחלת הדושן (Duchenne Muscular Dystrophy – DMD) תוארה לראשונה במאה ה-19 על ידי גווילום דושן (Guillaume Duchenne), ומאז הפכה למודל מרכזי להבנת הקשר בין מוטציה גנטית, חסר בחלבון ותסמינים קליניים ותפקודיים בילדים בנים. מחלת בקר (Becker Muscular Dystrophy – BMD) היא צורה מתונה ואיטית יותר של דיסטרופינופתיה, הנגרמת ממוטציות בגן לדיסטרופין שמאפשרות ביטוי חלקי של החלבון, ומתאפיינת בהופעה מאוחרת יותר ובמהלך קליני הטרוגני בהשוואה למאובחנים עם דושן (Darras et al., 2022). מחלות ניוון שרירים ע"ש דושן ובקר נגרמות ממוטציה בגן הממוקם על כרומוזום X. לכן בנות עם שני כרומוזומי X בדרך כלל מפצות על הגן הפגום, בעוד בנים עם כרומוזום X בודד מפתחים את המחלה (קרג'י, 2022).

דיסטרופין הוא חלבון שלד תאי גדול המחבר את הציטוסקלטון (חלבון אקטין) לקומפלקס החלבונים בסרקולמה (Dystrophin Glycoprotein Complex – DGC) ובכך מפחית את המתח (הלחץ) המכני על סיב השריר בעת כיווץ והרפיה (Petrof et al., 1993). ב-DMD לרוב מצויות מוטציות nonsense או Frame-Shift, היוצאות ממסגרת הקריאה (Out-of-Frame), ומובילות לחסר כמעט מוחלט של חלבון הדיסטרופין. ב-BMD השכיחות הגבוהה יותר היא של מוטציות מסוג In-Frame, המאפשרות ייצור איזופורמים מקוצרים אך פעילים חלקית. קרי, החלבון קיים אך תפקודו ירוד וביטוי המחלה (הפנוטיפ) מתון יותר (Tkatchenko et al., 2001; Aartsma-Rus et al., 2006).

תהליך זה של "מסגרת הקריאה" מסביר היטב את המגמות, אך הוא אינו מוחלט. נמצא כי ישנם מצבים אשר אינם תואמים את החלוקה הגנטית של המחלה וחומרתה ופער זה מוסבר במקרים רבים באמצעות יצירת איזופורמים שונים של החלבון (וריאציות מבניות הנוצרות מאותו גן), מנגנוני רגולציה תרגומית ואפיגנטית (ויסות ביטוי החלבון ברמת ה-mRNA והכרומטין ללא שינוי ברצף הגנטי), ושוונות בכמות החלבון המתבטאת ברמות ביטוי שונות בין תאים ורקמות (Darras et al., 2022).

חסר בחלבון הדיסטרופין גורם לחוסר יציבות ממברנת סיב השריר, לחדירה עודפת של סידן (Ca^{2+}) ולהפעלת פרוטאזות (כגון קלפאין) המגבירות נזק מבני ומטוכונדראלי. הפגיעה המצטברת מובילה לנמק סיבי שריר (necrosis) ולניסיונות תיקון כושלים בשל אובדן הדרגתי של יכולת רגנרציה (התחדשות סיבי השריר), לדלול תאי לוויין (satellite cells) ודיסרגולציה של הנישה השרירית (Dumont et al., 2015). במקביל מתפתחים תהליכי דלקת כרונית מתווכי ציטוקינים ($TNF-\alpha$), שמקדמים פיברוזיס והחלפת רקמת שריר ברקמת שומן וחיבור צלקתית (TGF- β), השילוב בין נזק מכני ומבני, גורמי דלקת, (Serrano et al., 2010; Tidball, 2017).

פיברוזיס, חדירת שומן וכשל רגנרטיבי מכתוב ירידה מתקדמת במסה ובכוח השריר ובהמשך מביא לפגיעה לבבית וריאתית (Birnkran et al., 2018, part 1-2). בהתאם להנחות היסוד המקובלות בתחום, בשלבים המוקדמים של המחלה ניכרת יכולת פיצוי חלקית המתבטאת בעיקר בגיוס יחידות מוטוריות חלופיות ובשימוש בשרירים מסייעים. עם התקדמות המחלה, אובדן תאי לווין והצטברות פיברוזיס ברקמת השריר מצמצמים בהדרגה את יכולות התיקון וההסתגלות הללו. בהיעדר טיפול תומך הולם, ובעיקר בקרב חולי ניוון שרירים מסוג דושן, מתרחשת פגיעה מתקדמת במערכות חיוניות.

במערכת הנשימה נצפית ירידה בנפחי ריאה חיוניים ותפקודיים ובהם קיבולת ריאות כוללת (Total Lung Capacity – TLC) וקיבולת חיונית מאולצת (Forced Vital Capacity – FVC). במקביל, המהלך המתקדם של הדיסטרופיות מלווה בסיבוכים לבביים משמעותיים, המשקפים את ההשפעה המערכתית של חסר בדיסטרופין. סיבוכים אלו כוללים קרדיומיופתיה מורחבת, ירידה הדרגתית בתפקוד הסיסטולי של חדר שמאל, הפרעות קצב חדריות ועלייה בסיכון לאי-ספיקת לב (Birnkran et al., 2018, part 2; Diesing et al., 2025).

חולשת שרירי הנשימה, ובפרט הסרעפת והשרירים הבין-צלעיים, מובילה להתפתחות דיכוי נשימתי לילי, לירידה ב-FVC ולפגיעה בכוח השיעול (Levine et al., 2023; Birnkran et al., 2018, part 2).

פגיעות משמעותיות ניכרות גם במערכת השלד-שריר ומתבטאות בחולשת שרירים פרוגרסיבית, באובדן ניידות ובהגברת התלות בעזרי הליכה כגון קביים והליכונים ובהמשך כיסא גלגלים. נוסף על כך מתפתחות קונטרקטורות מפרקיות, עקמת משמעותית, אוסטאופורוזיס ושברים פתולוגיים, בעיקר על רקע טיפול ממושך בסטרואידים. תהליכים אלה מלווים לעיתים קרובות בירידה בפעילות הגופנית, בפגיעה בתפקוד היום-יומי ובעלייה בתלות המשפחתית והחברתית, ולעיתים גם בהשמנה ובעמידות לאינסולין (Ricci et al., 2022; Birnkran et al., 2018, part 3).

השילוב בין סיבוכים אלו מוביל בהדרגה באיכות החיים, לתלות גוברת באמצעי סיוע (כגון כיסאות גלגלים ומכשירי נשימה) ולתמותה מוקדמת יחסית – לרוב בעשור השני או השלישי לחיים במאובחנים עם דושן, כאשר בקרב מאובחנים עם מחלת בקר התמותה מאוחרת יותר, אך עדיין גבוהה יחסית לאוכלוסייה הכללית (Diesing et al., 2025).

הרכב גוף – השמנה, תפקוד ובריאות

בנים עם מחלת ניוון שרירים מסוג דושן ובקר מתמודדים עם שילוב של פגיעה שרירית מתקדמת, טיפול מתמשך בגלוקוקורטיקואידים ואורח חיים יושבני. שילוב זה מוביל לירידה מתמשכת במסת השריר ולעלייה יחסית במסת השומן, גם כאשר משקל הגוף הכולל אינו גבוה באופן קיצוני. תבנית זו, המוגדרת כהשמנה סרקופנית (sarcopenic obesity), מאפיינת את המחלה ונקשרת לתחלואה לבבית-נשימתית מוגברת, לסיכון מטבולי (כולל תנגודת לאינסולין) ולהאצה באובדן התפקוד המוטורי (Cappellari et al., 2024; Gross et al., 2023). לפיכך ניטור הרכב הגוף מומלץ כחלק בלתי נפרד מהמעקב הקליני. מעבר למדידות גובה, משקל ואחוזון BMI (Body Mass Index), יש לשלב שיטות ישירות להערכת הרכב הגוף, כגון DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) או BIA (Bioelectrical Impedance Analysis).

(Birnkran et al., 2018, part 1), המאפשרות זיהוי מוקדם של ירידה במסת השריר ועלייה במסת השומן (Mok et al., 2010).

הדרכה תזונתית מגיל צעיר היא נדבך מרכזי בניהול הרכב הגוף. מאחר שהצריכה האנרגטית של ילדים עם מחלות דוּשן ובקר נמוכה יחסית, נדרש ניהול מוקדם של הרגלי האכילה עם דגש על מקורות חלבון איכותיים התומכים בשימור מסת השריר ובהתייחסות להשפעת הטיפול בסטרואידים על חילוף החומרים, על צפיפות העצם ועל הנטייה לעלייה במסת השומן. אף שגישות תזונתיות שונות, ובהן דיאטות עתירות חלבון או דלות פחמימות, נבחנות בשנים האחרונות, היעילות והבטיחות של תזונה קטוגנית באוכלוסיית ילדים עם מחלת דוּשן טרם הוכחו במידה מספקת (Fausto et al., 2024).

פעילות גופנית מותאמת היא רכיב מרכזי נוסף בניהול הרכב הגוף. פעילות אירובית, אימוני כוח תת-מרביים ותרגילי גמישות מסייעים בשימור מסת השריר, בהפחתת אחוזי השומן ובשיפור הכושר הקרדיו-נשימתי. תוכניות פעילות קבועות נקשרו לשיפור בתפקוד היום-יומי, להפחתת מדדי דלקת סיסטמית ולהאטת הירידה במבחן ההליכה של שש דקות (Voet et al., Cup et al., 2024; Gianola et al., 2020). שילוב בין תזונה מותאמת לבין אימון גופני מבוקר מייצר השפעה סינרגטית על התפקוד הפיזי ועל הבריאות הכללית.

במקרים של עלייה ניכרת במשקל או חשש להשפעות מטבוליות, תרופות כגון Deflazacort ו-Vamorolone עשויות להוות חלופה מועדפת ל-Prednisone בשל פרופיל תופעות לוואי מתון יותר. הפחתה זו בתופעות הלוואי עשויה לתרום לשמירה על מאזן האנרגיה, משקל הגוף, מטבוליזם הגלוקוז, צפיפות העצם והאטת התקדמות המחלה (Markati et al., 2022). עם זאת, בחירה טיפולית זו מחייבת שיקול דעת קליני פרטני.

יישום גישה רב-תחומית המשלבת רופאים, פיזיולוגים של המאמץ, פיזיותרפיסטים, תזונאים ומורים לחינוך גופני בתכנון תוכנית טיפול מותאמת אישית, הוא תנאי מרכזי להתמודדות מיטבית עם השינויים בהרכב הגוף ועם השלכותיהם התפקודיות והבריאותיות לאורך זמן (Birnkran et al., 2018, part 1).

פעילות גופנית ותהליכי דלקת

פעילות גופנית מבוקרת נקשרת להפעלה של מנגנונים אנטי-דלקתיים סיסטמיים, המתבטאים בהפחתת סממני דלקת ובהגברת מתווכים חיסוניים (אימונו-מודולטוריים) באופן התלוי בעצימות, במשך ובמאפייני האימון.

חסר בדיסטרופין פוגע ביציבות סיבי השריר ומוביל לעלייה בחדירות הממברנה. כתוצאה מכך חודרים יוני סידן באופן בלתי מבוקר אל תוך התא, ותהליך זה מפעיל מנגנוני פירוק תאיים ומוביל למוות של תאי השריר. פגיעה זו מלווה בהפרשה מתמשכת של מתווכים דלקתיים ובהפעלת מערכת החיסון, כך שתאי דלקת כגון נייטרופילים, מקרופאגים ותאי T חודרים לרקמה ומשחררים ציטוקינים שתפקידם לתמוך בתהליכי תיקון. עם זאת, כאשר תהליך זה הופך לכרוני, הדלקת אינה עוד תגובה מגוננת אלא מנגנון המחזק את מעגל ההרס תוך הגברת הנמק ופגיעה מצטברת. לאורך זמן מוחלפים סיבי השריר ברקמת חיבור ושומן, מתפתח פיברוזיס בלתי הפיך ונגרמת ירידה מתמשכת בכוח השריר ובתפקוד (Cruz-Guzmán et al., 2015; Tidball et al., 2017).

לצד אופייה המחמיר של הדלקת הכרונית במחלות דוּשן ובקר, עדויות נרחבות מצביעות על כך שפעילות גופנית מותאמת – ובפרט אימון אירובי מתון ואימון כוח

תת-מרבית – עשויה לשמש גורם מווסת דלקת. במהלך פעילות אירובית מתונה מופרשים מיוקינים אנטי-דלקתיים כגון IL-10 (Interleukin-10) ו-IL-1ra (Interleukin-1 Receptor Antagonist), לצד ירידה בסממני דלקת סיסטמיים, לרבות CRP (C-Reactive Protein), ובציטוקינים פרו-דלקתיים מרכזיים כגון TNF- α ו-IL-6, כאשר האימון מבוצע בעצימות מתונה ומבוקרת ולא בעומסים גבוהים או מתפרצים (Gleeson et al., 2011; Petersen & Pedersen, 2005).

בהתאם לכך, מחקרים באוכלוסיות עם מחלות כרוניות שונות ובהן סוכרת מסוג 2, מחלת לב כלילית ודלקת מפרקים - הראו כי תוכניות אימון גופני מותאם משפרות את פרופיל הדלקת הסיסטמית, מפחיתות מדדים המטו-אימונולוגיים כגון יחס נייטרופילים ללימפוציטים (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio - NLR) ויחס טסיות ללימפוציטים (Platelet-to-Lymphocyte Ratio - PLR), ומלוות בשיפור בתפקוד מערכת החיסון המולדת והנרכשת (Gleeson et al., 2011). בהקשר של מחלות נירון-מוסקולריות, ובכללן דיסטרופיות, נודעת חשיבות מיוחדת לאיזון עדין בין עומס האימון להסתגלות: אימון מבוקר עשוי להפחית עקה חמצונית, לשפר את סבילות המאמץ ולצמצם עוררות יתר של מערכת החיסון תוך שמירה על סיבי השריר מפני נזק נוסף. לפיכך, אימון אירובי מתון ואימון כוח מבוקר אינם רק מרכיב בשימור התפקוד המוטורי, אלא גם אסטרטגיה מבוססת ראיות לצמצום ההשלכות הרב-מערכתיות של דלקת כרונית בטווח הקצר והארוך (Su et al., 2022; Sveen et al., 2008).

עקרונות בתכנון אימון גופני במחלות שרירים מסוג דושן ובקר

ניהול מחלות דושן ובקר מחייב גישה רב-תחומית המשלבת פעילות גופנית, פיזיותרפיה, ריפוי בעיסוק, טיפול בבעלי חיים ואימון גופני מותאם. לצד זאת דרוש ניהול היבטים רגשיים, חברתיים, זמן צפייה ומשחק במסכים, תזונה ושינה. האימון הגופני הוא נדבך חדש ומשמעותי בניהול מחלות ניוון השרירים מסוג דושן ובקר. מאחר שרקמת השריר בחולים אלו רגישה לעומסים מכניים בלתי צפויים או עצימים, נדרש תכנון זהיר של התערבות מבוקרת המבוססת על שלושה עקרונות אימון מרכזיים: הדרגתיות, ייחודיות ופרטנות.

(1) הדרגתיות (progression) נועדה למנוע נזק אקוטי לסיבי השריר באמצעות העלאה מדורגת של תדירות, עצימות ונפח האימון תוך ניטור שיטתי של מדדים תפקודיים וביולוגיים.

(2) ייחודיות (specificity) מחייבת התאמת סוג האימון לאופי הפגיעה השרירית ולמטרות השיקום – לדוגמה, חיזוק תת-מרבית של קבוצות שרירים קריטי ליכולת הליכה, לאימון אירובי מתון ולשימור כושר אירובי.

(3) פרטנות (individualization) מבטיחה כי תוכנית האימון תיבנה בהתאם לגיל, לשלב המחלה, למצב האמבולטורי, לתופעות לוואי של הטיפול התרופתי ולרקע הרפואי הנלווה.

יישום עקבי של עקרונות אלה נמצא כבסיס לתוכניות אימון בטוחות ומבוססות ראיות, אשר אינן רק מונעות התדרדרות תפקודית, אלא אף תורמות לשימור עצמאות, לשיפור איכות החיים ולתמיכה במערכות קרדיו-פולמונריות ומטבוליות (Aune et al., 2024; Su et al., 2022).

ההמלצה היא להתמקד בפעילות אירובית מתונה ובעבודת כוח תת-מרבית (קלה עד בינונית, ללא עייפות, כאב או כשל שריר), תוך מעקב הכולל ניטור דופק,

רוויית חמצן בדם, עומס נשימתי, מדדי נזק שריר (מעקב אחר ריכוז האנזים CPK בדם) ותפקוד. באופן זה ניתן לנהל את העומסים ולהוביל תהליכים מיטביים ובריאותיים ולהפחית את הסיכון להחמרת המחלה והשלכותיה הכרוניות (Birnkran et al., 2018; Goldfarb & Nevo, 2023; Jansen et al., 2013; Sveen et al., 2008).

הנחיות לאימון גופני מותאם במאובחנים עם מחלות דושן

ובקר: עדויות ויישומים

בשנות השישים תוארה השפעתה של פעילות גופנית על תפקוד שרירי במאובחנים עם מחלת דושן, וכן החשיבות בהתאמה של סוג האימון עצימותו כדי להימנע מהחמרת הנזק לשריר (Vignos & Watkins, 1966). בהמשך סיכם מאמר סקירה מרכזי את הידע הקיים עד תחילת שנות ה-2000, תוך הדגשה שהנחיות ברורות לאימון גופני עדיין אינן קיימות, ושהבנה מדויקת של רמות עומס בטוחות דורשת מחקר מתוכנן ושיטתי יותר (Markert et al., 2012).

בתחום האימון הגופני קיימים פערים שאינם מאפשרים מתן מענה מלא לכלל החולים. בהקשר זה ההבנה מתחדדת כי יש להתמודד גם עם האתגר הייחודי של פעילות גופנית במחלות דושן ובקר: מחד גיסא, חוסר תנועה ופעילות המוביל להחמרת חולשת השרירים, לפגיעה בתפקוד מערכות לב-ריאה ולהחמרת הסיבוכים המטבוליים; מאידך גיסא, פעילות גופנית עצימה ולא מבוקרת עלולה להאיץ פירוק שריר ולהחמיר דלקת ותהליכי פיברוזיס. בין שני הקצוות הללו מצוי תחום השיקום והאימון המותאם, המהווה נדבך חיוני במערך הטיפול וההתמודדות עם המחלה. העקרונות המרכזיים של האימון הגופני במחלות דושן-בקר כוללים בניית פרוטוקולים מותאמים אישית, ניטור עומסים ובקרה רציפה, הימנעות ממאמץ אקסצנטרי עצים ושילוב תמיכה רגשית וחברתית כחלק בלתי נפרד מתוכנית האימון (Sveen et al., 2008).

אחד המחקרים הראשונים בתחום, מחקר ה-"No Use is Disuse", שכלל תוכנית של רכיבה על אופניים ניחים באמצעות הזרועות או הרגליים (15 דקות, בין 5-2 פעמים בשבוע, למשך 24 שבועות), הדגים יציבות במדדי התפקוד המוטורי לעומת ירידה מובהקת בקבוצת הביקורת (Jansen et al., 2013). ההיענות לאימונים הייתה גבוהה, לא דווחו תופעות לוואי חמורות, והודגם שימור של יכולות ניידות ומיומנויות מוטוריות. ממצא זה מחזק את ההבנה כי אימון רכיבת אופניים מותאם הוא בטוח ויעיל בעיכוב תסמיני המחלה ובהפחתת השפעת היושבנות, וכי הוא עשוי לתרום להאטת אובדן התפקוד הגופני בקרב חולים אלה.

במחקר שהתבצע בישראל במרכז הרפואי שניידר בוצע מעקב אחר עשרה ילדים עם מחלת דושן (גיל ממוצע 10.7, ס"ת=2.3 שנים) ועוד עשרה ילדים עם מחלת בקר (גיל ממוצע 12.9, ס"ת=2.2 שנים) במסגרת תוכנית אימון אירובי מתון במשך 12 שבועות (Goldfarb & Nevo, 2023). פרוטוקול האימון כלל הליכה מתונה באופן יזום ועצמאי בשטח, בליווי בני משפחה או חברים, תוך ניטור מרחוק באמצעות שעון פעילות (Polar m430). עצימות המאמץ נקבעה עד 70% מהדופק המרבי החזוי לגיל ותחושת מאמץ סובייקטיבית (RPE) של 5-7 (תחושת מאמץ קלה עד בינונית), בהתאם ליכולתו של הילד, ללא הופעת תשישות או כאב. במהלך המחקר נעשה

שימוש במדדי מיקרו-רנ"א (miRNAs)¹ בפלסמה, אשר מאפשרים לזהות תהליכים ביולוגיים ברקמות, ובפרט בשריר, כגון נזק, דלקת והתחדשות. בהתאם לכך, הם מהווים סמן עקיף לעומס פיזיולוגי ולבחינת הבטיחות והיעילות של תוכנית האימון. הממצאים הצביעו על כך שלא חל שינוי לרעה במדדי נזק שריר, וכי תוכנית האימון בטוחה מבחינת הפתופיזיולוגיה של המחלה. בילדים עם מחלת בקר נמצאה עלייה משמעותית במולקולות הקשורות לבניית שריר (myogenesis), לייצור מיטוכונדריות (המשפיעות על אספקת האנרגיה בתא - mitochondrial biogenesis) ולתגובות אנטי-דלקתיות (anti-inflammatory response). השפעה זו נצפתה גם בילדים עם מחלת דושן, אם כי ללא מובהקות סטטיסטית.

מתוך מחקרים שנערכו על פעילות גופנית בילדים עם דיסטרפינופיות ומהניסיון הקליני בנושא עולה כי התמדה באימון גופני מתון, מדורג ומותאם אישית, תוך יישום עקרונות האימון שתוארו קודם לכן, מאפשר לא רק שימור תפקוד גופני, אלא גם שיפור באיכות החיים ובהשתלבות החברתית של ילדים ובני נוער עם מחלות דושן ובקר (לוח 1).

לוח 1.

מרשם לאימון גופני למאובחנים עם מחלות דושן ובקר (ניידים ולא ניידים בהליכה)

סוג אימון	מרשם	דושן ניידים בהליכה (אמבולטוריים)	דושן לא ניידים בהליכה (לא אמבולטוריים)	בקר ניידים בהליכה (אמבולטוריים)
אירובי	תדירות	5-3 בשבוע	5-3 בשבוע	5-3 בשבוע
	עצימות	50-65% VO ₂ max 60-70% HRmax REP 4-6	50-65% VO ₂ max 55-70% HRmax RPE 2-5	50-65% VO ₂ max 60-70% HRmax RPE 6-7
	משך	30-4 דקות	20-4 דקות	45-10 דקות
כוח	תדירות	2-1 בשבוע	2-1 בשבוע	2-1 בשבוע
	עצימות	15-5 חזרות (RPE 4-) ניתן לשלב כיווץ איזומטרי 8-5 שני 2 דק' התאוששות בין הסטים	10-5 חזרות (RPE 4-) ניתן לשלב כיווץ איזומטרי 2-5 שני 2 דק' התאוששות בין הסטים	15-8 חזרות (RPE 5-) ניתן לשלב כיווץ איזומטרי 10-5 שני 2 דק' התאוששות בין הסטים
	נפח	4-1 סטים	4-1 סטים	4-1 סטים

¹ מולקולות קצרות (כ־20–30 נוקלאוטידים), הממלאות תפקיד מרכזי בוויסות ביטוי חלבונים דרך איכוון תרגום או הגברת פעילות של mRNA בתאי מטרה שונים.

סוג אימון	מרשם	דושן ניידים בהליכה (אמבולטוריים)	דושן לא ניידים בהליכה (לא אמבולטוריים)	בקר ניידים בהליכה (אמבולטוריים)
גמישות	תדירות עצמיות	3-1 בשבוע עד אי-נוחות קלה	3-1 בשבוע עד אי-נוחות קלה	3-1 בשבוע עד אי-נוחות קלה
משך	30-10 שני	30-10 שני	90-30 שני	
דגשים	ללא כאב או תשישות, ללא מאמץ אקסצנטרי כבד, הימנעות ממאמץ יתר או חד-פעמי התקדמות הדרגתית במשך זמן האימון או בנפח במרווחים דו-שבועיים			

ניהול העומסים ובקרת העצימות באימון גופני

ביצוע תוכנית אימון מותאמת לילדים ולבני נוער עם מחלות דושן ובקר מחייב ניטור קפדני של עומס האימון כדי לאזן בין שמירה על תפקוד מיטבי לבין מניעת נזק שרירי או עומס יתר. שלושה מנגנונים מרכזיים מאפשרים בקרה יעילה:

(1) מדדי מאמץ סובייקטיביים (תחושת מאמץ ועייפות) מדדי מאמץ סובייקטיביים (תחושת מאמץ ועייפות), כגון דירוג תפיסת המאמץ (Rating of Perceived Exertion - RPE) או סולם OMNI להערכת תפיסת המאמץ, מאפשרים להעריך את תחושת המאמץ האישית במהלך פעילות גופנית. על פי סולם בורג (0–10), עצימות מאמץ מתונה מוגדרת בטווח של 4–6 (תחושת מאמץ נוחה עד מתונה), בעוד שעצימות בינונית-גבוהה נעה בטווח של 7–8 (תחושת מאמץ בינונית עד קשה, המתאימה למאמץ סביב הסף האנאירובי). נוסף על כך, ניתן להיעזר במבחן הדיבור ככלי קליני פשוט להערכת עצימות המאמץ: כאשר ניתן לנהל שיחה רציפה מדובר בעצימות מתונה, ואילו קושי בדיבור מלא מצביע על עצימות גבוהה יותר.

(2) ניטור אובייקטיבי של עצימות המאמץ היחסית - מדידת דופק, סטורציה (רוויית החמצן בדם) ולעיתים ניטור רציף באמצעות שעונים חכמים או ציוד רפואי. חישוב דופק המטרה מבוסס על דופק מרבי 200 דקה/פע', ולפי נוסחת חיזוי $HR_{max} = 208 - (0.7 \times \text{age})$ (Tanaka et al., 2001).

(3) קריטריונים לתפקוד ובטיחות קליניים - מבחן הדיבור כמדד לפעילות אירובית מתונה, מעקב אחר היעדר כאב חריג או תשישות ושמירה על יציבות במדדים ביולוגיים הקשורים לנזק שריר מוגבר כגון CPK (ריכוז CPK בדם). שילוב בין שלושת המנגנונים מספק תמונה מלאה ואמינה של תגובת הגוף לאימון ומאפשר התאמה דינמית של התוכנית לצרכים האישיים של כל ילד ומתבגר לאורך זמן (Aune et al., 2024; Birnkrant et al., 2018, part 1; Goldfarb & Nevo, 2023; Hammer et al., 2021; Jansen et al., 2013; Persinger et al., 2004; Sveen et al., 2008; Warneke et al., 2025).

פעילות גופנית והיבטים רגשיים וחברתיים

מעבר להיבטים הפיזיולוגיים, להתמדה באימון בקרב ילדים ובני נוער עם מחלות דושן-בקר יש חשיבות גם בהיבטים רגשיים וחברתיים. מחקר איכותני מצביע על כך שהנאה מהפעילות, גיוון בתכנים ושילוב של תמיכה משפחתית וחברתית

תורמים משמעותית להתמדה לאורך זמן (Aune et al., 2024). החוקרים מצאו כי הצלחת ההתערבות תלויה בשילוב בין מטרות רפואיות (כגון שימור תפקוד מוטורי ויכולות גופניות), צרכים אישיים (כגון חוויית הצלחה) ומרכיבים פסיכוסוציאליים (כגון תמיכה ואינטראקציה חברתית).

שילוב רכיבים משחקיים וחווייתיים, כגון מציאות מדומה, משחקי מים או אימון קבוצתי מלווה במוזיקה עשוי להגביר את תחושת ההצלחה האישית ולהפחית את תחושת ה"עבודה הקשה". יצירת מסגרות אימון שיתופיות עם בני משפחה או עם קבוצות ילדים עם אתגרים דומים תורמת לחוויה חיובית, מחזקת את תחושת השייכות ומשפרת את ההיבטים הפסיכו-חברתיים של הטיפול ואת ההתמודדות עם המחלה.

ממצאים דומים הודגמו גם באוכלוסיות אחרות של ילדים עם מחלות כרוניות. תוכניות פעילות משולבת-משחק נמצאו יעילות בשיפור תפקוד מוטורי ומוטיבציה בקרב ילדים עם שיתוק מוחי (Vezér et al., 2024), בעוד שבילדים עם סיסטיק פיברוזיס השתתפות באימוני קבוצה תרמה להגברת תחושת המסוגלות העצמית ולשיפור איכות החיים (Rovedder et al., 2014). בקרב בני נוער עם סוכרת סוג 1 נמצאו התמיכה המשפחתית והתמיכה החברתית כגורמים מכריעים להתמדה בפעילות הגופנית לאורך זמן (Quirk et al., 2014). גם בישראל נמצא כי גורמים סביבתיים, משפחתיים וחברתיים משפיעים באופן מובהק על רמת המעורבות של ילדים עם נכויות פיזיות, ומדגישים את הצורך במסגרות מותאמות ותמיכה רציפה (ברק ואח', 2017).

מחקרים עדכניים מחזקים מגמה זו: סקירה שיטתית מקיפה מצאה כי השתתפות בפעילות גופנית בקרב ילדים עם מוגבלויות ועם מחלות כרוניות תורמת לא רק לשיפור הבריאות הפיזית, אלא גם לחיזוק תחושת השייכות, שיפור מיומנויות חברתיות והפחתת תחושת בדידות (Shields et al., 2012). גורמי תמיכה משפחתיים וחברתיים מהווים מניעים מרכזיים להשתתפות, בעוד שחסמים כגון חוסר ביטחון, היעדר נגישות וסטיגמה חברתית (shaming) מגבילים את המעורבות של ילדים וצעירים בפעילות (ברק ואח', 2017; Shields et al., 2012). כמו כן נמצא כי חוסן משפחתי ותפקוד משפחתי תקין הם גורמי הגנה חשובים התורמים לרווחה הנפשית, להסתגלות למחלה ולחיזוק החוסן הפסיכולוגי בקרב ילדים ובני נוער עם מצבים כרוניים (Shen et al., 2025), וכי תוכניות הוליסטיות כמו – KidsTUMove – משלבות באופן פעיל רכיבים משפחתיים, חברתיים וקהילתיים כדי לחזק מוטיבציה והתמדה (Stöcker et al., 2024).

ההיבטים הרגשיים והחברתיים אינם אפוא "תוספת" לאימון, אלא נדבך טיפולי מהותי המעצים את היעילות הפיזיולוגית והקלינית. שילוב תמיכה משפחתית וחברתית עם תוכניות אימון מותאמות אישית עשוי להפוך את הפעילות הגופנית לחלק טבעי ומשמעותי בחיי הילדים והמשפחות ולתרום לשיפור יציב ומתמשך בתפקוד ובאיכות החיים.

מבחני יכולת גופניות והערכה תפקודית-פונקציונלית

תכנון נכון של תוכנית האימון בילדים ובמתבגרים עם מחלות דושן ובקר מחייב הערכה רב-מערכתית ובקרה מתמשכת על עומסי האימונים. כמו כן, מומלץ לבצע הערכת יכולת גופנית כקו בסיס בכל תחילת תוכנית אימון או תוכניות התערבות במערך מחקר-קליני.

- (1) מרכיב אירובי וסיבולת שריר :
 - א. מבחן 6 דקות הליכה (6MWT) - מרחק כולל במטרים (McDonald et al., 2010).
 - ב. מבחן 2 דקות הליכה (2MWT) – מרחק כולל במטרים (Vill et al., 2015).
- (2) בדיקת מאמץ קרדיו-פולמונרית מורחבת (Cardiopulmonary Exercise Testing - CPET) - בדיקה מתקדמת להערכת כושר גופני ומגבלות פיזיולוגיות, המשלבת ניטור סימולטני של מערכת הלב, הריאות והשרירים במהלך מאמץ מדורג עד מרבי (ברכיבה או בהליכה). המדד המרכזי הוא צריכת חמצן מרבית (צח"מ - $VO_2\text{peak}$) המהווה מדד מרכזי לכושר אירובי מרבי, בריאות ותוחלת חיים (Goldfarb et al., 2025). במהלך הבדיקה נמדדים גם מדדים קרדיו-נשימתיים נוספים, כגון סף אנאירובי (VT), יעילות הנשימה (VE/VO_2) ותגובות קרדיאליות למאמץ (Bomma et al., 2025). בדומה לבדיקות תפקודי ריאה, גם בדיקות מאמץ קרדיו-פולמונרית מורחבת מתבצעות במעבדות ייעודיות ובמרפאות רב-תחומיות בבתי חולים או במכונים לרפואת ספורט ולפיזיולוגיה של המאמץ, תחת פיקוח רפואי מלא הכולל ניטור קצב הלב, ריווי החמצן בדם ולחץ הדם.
- (3) מרכיבים אנאירוביים פונקציונליים – כוח השריר ושינוי משקל :
 - א. North Star Ambulatory Assessment - NSAA - הערכת יכולות מוטוריות במאובחנים אמבולטוריים – ניקוד יחסי מצטבר (Mayhew et al., 2013).
 - ב. Time Up and Go (TUG) - הערכת ניידות ותפקוד מוטורי יום-יומי. מדידת זמן כולל לביצוע משימה : קימה מכיסא, הליכה מהירה למרחק של 3 מטרים, סיבוב וחזרה לישיבה (Aras et al., 2011).
 - א. כוח אחיזה (handgrip strength) - הוא אחד המדדים הפשוטים, האובייקטיביים והרגישים להערכת תפקוד שרירי הגפיים העליונים בילדים ומתבגרים עם DMD. המדידה מתבצעת באמצעות דינמומטר למדידת כוח ידיים (בק"ג או ניוטון), כאשר הנבדק מתבקש ללחוץ בחוזקה ביד הדומיננטית או בשתי הידיים. מחקרים הראו כי כוח אחיזה מנורמל למשקל גוף (normalized grip strength) מהווה מדד רגיש במיוחד לשינויים תפקודיים לכל אורך שלבי המחלה, החל מהשלבים האמבולטוריים ועד לשלבים מתקדמים ומשמש מדד חשוב בניסויים קליניים ובהערכה שוטפת (Hogrel et al., 2020).
 - ב. כוח איזומטרי מרבי - Hand-Held Dynamometer (HHD) - דינמומטר יד הוא כלי מדידה אמין ומדויק להערכת כוח איזומטרי של שריר או של קבוצות שרירים נבחרות. הבדיקה מבוצעת במנח סטטי, כאשר הנבדק מפעיל כוח מרבי כנגד התנגדות חיצונית והמדידה נרשמת ביחידות ניוטון (N) או ק"ג-כוח (kg-f). קיימות שתי שיטות עיקריות למדידת כוח באמצעות דינמומטר יד. בשיטת "הפעלת כוח" (make test) הנבדק מפעיל כוח מרבי כנגד הדינמומטר אשר מוחזק יציב על ידי הבודק או באמצעות התקן קיבוע. לעומת זאת, בשיטת "שבירה" (break test) הבודק מפעיל כוח חיצוני הולך וגובר על הגף של הנבדק עד

שהנבדק אינו מצליח עוד להתנגד והתנוחה "נשברת". בקרב חולי דושן-בקר מומלצת שיטת "הפעלת כוח" בשל רמת בטיחות גבוהה יותר ושליטה טובה בעומס, שכן היא מתמקדת בכוח הרצוני של הנבדק ומתאימה למעקב רגיש אחר שינויים בכוח לאורך זמן (Aerts et al., 2025; Escobar et al., 2001; Stuber & Metcalf, 1988).

א. שיווי משקל בעמידה על רגל אחת - Single Leg Stance Test (OLS) - עם או ללא עזרים. הנבדק מתבקש לעמוד על רגל אחת בעיניים פקוחות למשך זמן מרבי עד לאובדן שיווי משקל או עד מגע של הרגל המורמת בקרקע (Mazzone et al., 2011).

ב. מבחן PUL (Performance of Upper Limb) הוא כלי הערכה ייעודי שפותח במיוחד עבור ילדים ומתבגרים עם DMD, בעיקר בשלבים הלא-אמבולטוריים, ובמידה פחותה גם למחלת בקר. הכלי מעריך תפקוד בגן עליון בשלושה אזורים עיקריים: אזור פרוקסימלי (כתפיים) – טווח תנועה והרמת ידיים; אזור ביניים (מרפקים) – כיפוף, יישור; ואזור דיסטלי (כפות ידיים ואצבעות) – אחיזה, תנועות עדינות וכוח. הכלי פותח והורחב לגרסאות מתקדמות (PUL 1.2 ו-PUL 2.0) ונמצא רגיש לשינויים לאורך זמן, ולכן משמש כמדד תוצאה מרכזי במחקרי מעקב והתערבות (Mazzone et al., 2012; Pane et al., 2018; Pane et al., 2014). מדד תוצאה מתייחס לערך הנמדד בפועל באמצעות כלי ההערכה ומשקף את השינוי בתפקוד או במצב הקליני לאורך זמן.

א. תפקודי ריאות במנוחה (PFTs – Pulmonary Function Tests) – בדיקות תפקודי ריאה במנוחה הן כלי מרכזי להערכת המצב הנשימתי בחולי דושן ובקר. בדיקות אלו כוללות מדידת נפחי ריאה כגון קיבולת חיונית מאומצת (FVC), נפח נשיפה מאומץ בשנייה הראשונה (FEV_1) וקיבולת ריאה כוללת (TLC) וכן הערכת לחצי נשימה מרביים - לחץ שאיפה מרבי (MEP – maximal expiratory pressure) ולחץ נשיפה מרבי (MIP – Maximal Inspiratory Pressure), ולעיתים גם מדדי יעילות שיעול כגון זרימת שיעול שיאית (PCF – Peak Cough Flow) (Levine et al., 2023).

סיכום

הצטברות הראיות המדעיות בשנים האחרונות מציינת תמונה ברורה: אימון גופני מותאם, מתון ובטוח מהווה נדבך טיפולי חשוב במחלות ניוון שרירים דושן ובקר. פעילות גופנית מבוקרת אינה מסוכנת לחולים אלה, אלא להפך - היא מאפשרת האטה בקצב ההידרדרות בתפקוד הגופני, שימור כוח השריר ויכולת הניידות. אימון גופני גם מפחית סיבוכים משניים של אורח חיים יושבני (כמו השמנה, ירידה בצפיפות עצם, סיכון להתפתחות מחלות לב וריאות ושיפור איכות החיים הפסיכו-חברתית של ילדים, מתבגרים ובני משפחותיהם).

החשש מפעילות גופנית אינו מוצדק כאשר היא מתבצעת במסגרת מקצועית ומותאמת לצורכי הילדים. יש לאמץ גישה יוזמת, לשלב אימון גופני כחלק בלתי נפרד ממערך הטיפול וההתמודדות עם המחלה לצד תרופות, פיזיותרפיה ותמיכה רב-

תחומית. תוכניות פעילות גופנית אינן בחזקת "תוספת", אלא מרכיב חיוני מוכח ומבוסס ראיות.

הדלקת הכרונית במחלות ניוון שרירים אינה רק תגובה לפגיעה מכנית, אלא מנגנון מחמיר עצמאי המוביל לפיברוזיס, להצטברות שומן ולמעורבות מערכות הלב והריאות. פעילות גופנית מותאמת הוכחה כבעלת השפעות אנטי-דלקתיות, עם ירידה במדדי CRP, TNF- α ו-IL-6 ושיפור בתפקוד המערכת החיסונית. שילוב זה מחזק את התפיסה כי אימון גופני פועל מעבר לשימור כוח ומשמש גם גורם מווסת בתהליכים ביולוגיים ודלקתיים מרכזיים. העקרונות הבאים חשובים ליישום בתהליך ההתמודדות עם מחלות ניוון השרירים דוּשן ובקר:

1. פעילות גופנית מתונה מונעת ניוון משני עקב חוסר שימוש – "Use it, don't lose it"
2. מודולריות ופרטנות - התאמת סוג הפעילות (אירובית, התנגדות, גמישות ומשחק) לגיל ולשלב המחלה – המטופל נייד או לא נייד – ולצרכים האישיים.
3. ניטור עומס ובטיחות - שימוש במדדי דופק, תחושת מאמץ סובייקטיבית (RPE/OMNI) או מבחן הדיבור וביצוע בדיקות תפקוד גופני (6MWT, NSAA, Handgrip, PFTs, CPET) למעקב רציף.
4. שילוב משפחתי-חברתי - השתתפות פעילה ותמיכה של הורים, אחים וחברים בפעילות הגופנית הן תנאי הכרחי וחשוב להתמדה ולהנאה בטווח הקצר והארוך.
5. היבטים תזונתיים ותרופתיים - פיתוח הרגלי אכילה, ניהול מזון והרכב מזון לצד ביצוע התאמות בטיפול התרופתי בשל השלכותיו על הרכב הגוף, ההשמנה והבריאות (כולל סטרואידים וטיפולים גנטיים או ביולוגיים שונים).

מקורות

ברק, ש', לוי, ד', קרסובסקי, ט', זילברג, ת', דינה, א', הוצלר, י' וגוטמן, ד' (2017).
גורמים סביבתיים, משפחתיים וחברתיים בהשתתפות ילדים עם נכויות
פיזיות. כתב עת לחינוך מיוחד ולשיקום, 34(2), 45–62.

עמותת צעדים קטנים. (2018). מדריך למשפחות – אבחון דושן והטיפול בו (תרגום לעברית של Treat-NMD Family Guide). <https://www.treat-nmd.org/wp-content/uploads/2023/01/Hebrew-DMD-Family-Guide-2018.pdf>

קרגץ', ש' (2022). מחלת ניוון שרירים ע"ש דושן. מכון דוידסון.
<https://davidson.org.il/read-experience/sciencepanorama/%D7%A0%D7%99%>

Aartsma-Rus, A., van Deutekom, J. C., Fokkema, I. F., Van Ommen, G. J. B., & Den Dunnen, J. T. (2006). 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: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 34(2), 135-144.

Aerts, F., De Bruyne, P., Goemans, N., & van den Hauwe, M. (2025). Reliability of handheld dynamometry in boys with Duchenne muscular dystrophy: A multicenter evaluation. *Neuromuscular Disorders*, 35(2), 123–132.

Aras, B., Aras, O., & Karaduman, A. (2011). Reliability of balance tests in children with Duchenne muscular dystrophy. *Scientific Research and Essays*, 4(20), 4428-4431.

Aune, A. K., Giske, L., Johansen, M. K., & Jørgensen, L. (2024). Experiences of individually tailored physical exercise in boys with Duchenne muscular dystrophy: A qualitative study. *Disability and Rehabilitation*, 46(7), 1254–1264.

Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Alman, B. A., Apkon, S. D., Blackwell, A., ... & Ward, L. M. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *The Lancet Neurology*, 17(4), 347–361.

- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., ... Ward, L. M. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, 17(3), 251–267.
- Birnkrant, D. J., Bushby, K., Bann, C. M., Apkon, S. D., Blackwell, A., Brumbaugh, D., ... Ward, L. M. (2018). Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: Primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *The Lancet Neurology*, 17(5), 445–455.
- Bomma, M., Lott, D., Forbes, S., Shih, R., Coppola, J. A., Christle, J. W., ... & Taivassalo, T. (2025). Cardiopulmonary exercise testing as an integrative approach to explore physiological limitations in Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 12(3), 408–423.
- Cappellari, G. G., Zanetti, M., Donini, L. M., & Barazzoni, R. (2024). Detecting sarcopenia in obesity: Emerging new approaches. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 27(5), 402–409.
- Cruz-Guzmán, O. R., Rodríguez-Cruz, M., & Escobar Cedillo, R. E. (2015). Systemic inflammation in Duchenne muscular dystrophy: Association with muscle function and nutritional status. *Endocrine*, 48(2), 557–563.
- Cup, E. H., de Groot, I. J., Hendriks, H. T., & Oostendorp, R. A. (2024). Effectiveness of conservative non-pharmacological interventions in people with muscular dystrophies: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 95(5), 442–451.
- Diesing, J., Kirschner, J., Pechmann, A., König, J., Kunk, L., Garcia, T. B., ... & Kisser, A. (2025). Epidemiology, disease burden and costs of Duchenne muscular dystrophy in Germany: An observational, retrospective health claims data analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 20(1), 429.
- Darras, B. T., Urion, D. K., & Ghosh, P. S. (2022). Dystrophinopathies. In M. P. Adam, S. Bick, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. W. Gripp, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle.

- Dumont, N. A., Wang, Y. X., & Rudnicki, M. A. (2015). Intrinsic and extrinsic mechanisms regulating satellite cell function. *Development*, *142*(9), 1572-1581.
- Escolar, D. M., Henricson, E. K., Mayhew, J., Florence, J., Leshner, R., Patel, K. M., ... & Pestronk, A. (2001). Clinical evaluator reliability for quantitative and manual muscle testing measures of strength in children. *Muscle & Nerve*, *24*(6), 787-793.
- Fausto, L. L., Alberti, A., Kades, G., de Carvalho, R. P. D., Freiburger, V., Ventura, L., & Comim, C. M. (2024). Effects of a ketogenic diet on the assessment of biochemical and clinical parameters in Duchenne muscular dystrophy: A preclinical investigation. *Molecular Neurobiology*, *61*(12), 10992-11011.
- Gianola, S., Pecoraro, V., Lambiase, A., Gatti, R., Banfi, G., Moja, L., & Castellini, G. (2020). Exercise training in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, *11*, 958.
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(9), 607-615.
- Goldfarb, I., Aharoni, Y. N., Levine, S., Rabie, H., Orenstein, M., Shochat, N., ... & Nevo, N. (2023). The genetic, functional, and clinical characteristics of Dystrophinopathy in a single Tertiary Pediatric Center in Israel. *Ann Pediatr*, *4*(1), 1112.
- Goldfarb, I., & Nevo, Y. (2023). *The safety and efficacy of light aerobic training in children with Duchenne and Becker muscle dystrophy* [Doctoral dissertation, Tel Aviv University, Israel].
- Goldfarb, I., Zelevsky, D., Yosef, E., Beiser, S. K., & Milman, A. (2025). The importance of cardio-metabolic fitness and the role of exercise physiologist in public health. Letter to the Editor. *Harefuah*, *164*(5), 331-332.
- Gross, D. C., Cheever, C. R., & Batsis, J. A. (2023). Understanding the development of sarcopenic obesity. Expert review of endocrinology & metabolism, *18*(6), 469-488.

- Hammer, S., Ørngreen, M. C., & Vissing, J. (2021). Exercise training in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 54, 985.
- Hogrel, J. Y., Decostre, V., Ledoux, I., de Antonio, M., Niks, E. H., de Groot, I., ... & Servais, L. (2020). Normalized grip strength is a sensitive outcome measure through all stages of Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Neurology*, 267(7), 2022-2028.
- Jansen, M., van Alfen, N., Geurts, A. C., & de Groot, I. J. (2013). Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: The randomized controlled “No Use Is Disuse” study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 92(12), 1057–1066.
- Levine, H., Goldfarb, I., Katz, J., Carmeli, M., Shochat, T., Mussaffi, H., ... & Nevo, Y. (2023). Pulmonary function tests for evaluating the severity of Duchenne muscular dystrophy disease. *Acta Paediatrica*, 112(4), 854-860.
- Lim, K. R. Q., Nguyen, Q., & Yokota, T. (2020). Genotype–phenotype correlations in Duchenne and Becker muscular dystrophy patients from the Canadian neuromuscular disease registry. *Journal of Personalized Medicine*, 10(4), 241.
- Markati, T., Oskoui, M., Farrar, M. A., Duong, T., Goemans, N., & Servais, L. (2022). Emerging therapies for Duchenne muscular dystrophy. *The Lancet Neurology*, 21(9), 814-829.
- Markert, C. D., Case, L. E., Carter, G. T., Furlong, P. A., & Grange, R. W. (2012). Exercise and Duchenne muscular dystrophy: where we have been and where we need to go. *Muscle & Nerve*, 45(5), 746-751.
- Mayhew, A., Cano, S., Scott, E., Eagle, M., Bushby, K., & Muntoni, F. (2013). Moving towards meaningful measurement: Rasch analysis of the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 55(11), 1043–1049.
- Mazzone, E. S., Vasco, G., Palermo, C., Bianco, F., Galluccio, C., Ricotti, V., ... & Mercuri, E. (2012). A critical review of functional assessment tools for upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(10), 879–885.

- Mazzone, E. S., Vasco, G., Sormani, M. P., Torrente, Y., Berardinelli, A., Messina, S., ... & Mercuri, E. (2011). Functional changes in Duchenne muscular dystrophy: A 12-month longitudinal cohort study. *Neurology*, 77(3), 250–256.
- McDonald, C. M., Campbell, C., Torricelli, R. E., Finkel, R. S., Flanigan, K. M., Goemans, N., ... Mercuri, E. (2018). Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, 390(10112), 1489–1498.
- McDonald, C. M., Henricson, E. K., Abresch, R. T., Duong, T., Joyce, N. C., Hu, F., ... Cnaan, A. (2010). The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle & Nerve*, 42(6), 966–974.
- Mok, E., Letellier, G., Cuisset, J. M., Denjean, A., Gottrand, F., & Hankard, R. (2010). Assessing change in body composition in children with Duchenne muscular dystrophy: Anthropometry and bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry. *Clinical Nutrition*, 29(5), 633–638.
- Pane, M., Coratti, G., Brogna, C., Mazzone, E. S., Mayhew, A., Fanelli, L., ... & Mercuri, E. (2018). Upper limb function in Duchenne muscular dystrophy: 24-month longitudinal data. *PLoS One*, 13(6), e0199223.
- Pane, M., Mazzone, E. S., Sivo, S., Sormani, M. P., Messina, S., D'Amico, A., ... & Mercuri, E. (2014). Long term natural history data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy: 36-month changes. *PLoS One*, 9(10), e108205.
- Petersen, A. M. W., & Pedersen, B. K. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*, 98(4), 1154–1162.
- Petrof, B. J., Shrager, J. B., Stedman, H. H., Kelly, A. M., & Sweeney, H. L. (1993). Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(8), 3710–3714.
- Quirk, H., Blake, H., Tennyson, R., Randell, T. L., & Glazebrook, C. (2014). Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis. *Diabetic Medicine*, 31(10), 1163–1173.

- Ricci, G., Bello, L., Torri, F., Schirinzi, E., Pegoraro, E., & Siciliano, G. (2022). Therapeutic opportunities and clinical outcome measures in Duchenne muscular dystrophy. *Neurological Sciences*, 43(Suppl 2), 625-633.
- Rovedder, P. M. E., Flores, J., Ziegler, B., Casarotto, F., Jaques, P., Barreto, S. S. M., & Dalcin, P. D. T. R. (2014). Exercise programme in patients with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *Respiratory Medicine*, 108(8), 1134-1140.
- Schneider, A. F. E., & Aartsma-Rus, A. (2021). Developments in reading frame restoring therapy approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 21(3), 343-359.
- Serrano, A. L., & Muñoz-Cánoves, P. (2010). Regulation and dysregulation of fibrosis in skeletal muscle. *Experimental Cell Research*, 314(18), 3050-3058.
- Shen, J., Zhou, S., Du, M., Xia, B., & Jiang, Y. (2025). Cluster analysis of family resilience in adolescents with emotional disorders: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 25, 804.
- Shields, N., Synnot, A., & Barr, M. (2012). Perceived barriers and facilitators to physical activity for children with disability: A systematic review. *British Journal of Sports Medicine*, 46(14), 989-997.
- Stöcker, N., Gaser, D., Oberhoffer-Fritz, R., & Sitzberger, C. (2024). KidsTUMove - A holistic program for children with chronic diseases, increasing physical activity and mental health. *Journal of Clinical Medicine*, 13(13), 3791.
- Stuberg, W. A., & Metcalf, W. K. (1988). Reliability of quantitative muscle testing in healthy children and in children with Duchenne muscular dystrophy using a hand-held dynamometer. *Physical Therapy*, 68(6), 977-982.
- Su, Y., Chen, J., & Wang, L. (2022). Exercise therapy in muscular dystrophies: Evidence and clinical recommendations. *Frontiers in Neurology*, 13, 835472.
- Sveen, M. L., Jeppesen, T. D., Hauerslev, S., Køber, L., Vissing, C. R., & Vissing, J. (2008). Endurance training improves fitness and strength in patients with Becker muscular dystrophy. *Brain*, 131(11), 2829-2838.

- Tanaka, H., Monahan, K. D., & Seals, D. R. (2001). Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology*, 37(1), 153–156.
- Tidball, J. G. (2017). Regulation of muscle growth and regeneration by the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 17(3), 165-178.
- Tkatchenko, A. V., Piétu, G., Cros, N., Gannoun-Zaki, L., Auffray, C., Léger, J. J., & Dechesne, C. A. (2001). Identification of altered gene expression in skeletal muscles from Duchenne muscular dystrophy patients. *Neuromuscular Disorders*, 11(3), 269-277.
- Vezér, M., Gresits, O., Engh, M. A., Szabó, B., Molnár, Z., Hegyi, P., & Terebessy, T. (2024). Effectiveness of video-game-based therapy to improve hand function in children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 13(24), 7524.
- Vignos, P. J., & Watkins, M. P. (1966). The effect of exercise in muscular dystrophy. *Jama*, 197(11), 843-848.
- Vill, K., Ille, L., Schroeder, S. A., Blaschek, A., & Müller-Felber, W. (2015). Six-minute walk test versus two-minute walk test in children with Duchenne muscular dystrophy: Is more time more information? *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(6), 640-646.
- Voet, N. B., van der Kooi, E. L., Riphagen, I. I., Lindeman, E., van Engelen, B. G., & Geurts, A. C. (2019). Effect of muscular exercise on patients with muscular dystrophy: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 90(2), 129–137.
- Warneke, K., Thomas, E., Blazeovich, A. J., Afonso, J., Behm, D. G., Marchetti, P. H., ... & Wilke, J. (2025). Practical recommendations on stretching exercise: A Delphi consensus statement of international research experts. *Journal of Sport and Health Science*, 14, Article 101067.