

Aus dem Friedrich-Bauer-Institut
an der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Atemmuskuläre Funktion bei Patienten mit Myotonen Dystrophien und Late-Onset-Morbus-Pompe

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Olga Fuchs, geb. Goldina
aus
St. Petersburg

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Benedikt Schoser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ingo Borggräfe

Priv. Doz. Dr. Joachim Scheßl

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Wenninger

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2022

Vortrag und Veröffentlichung:

Teile dieser Arbeit wurden im Rahmen des 23. Kongresses des wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V. (DGM) am 17. Februar 2017 in München vorgetragen:

Evaluation der Atemmuskelfunktion bei Patienten mit Myotoner Dystrophie.

O. Goldina, H. Babačić, K. Stahl, B. Schoser, S. Wenninger

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Journal of Neuromuscular Diseases, 2018; **5**(4): S. 451–59.

How to interpret abnormal findings of spirometry and manometry in myotonic dystrophies?

H. Babačić, O. Goldina, K. Stahl, F. Montagnese, V. Jurinović, B. Schoser, S. Wenninger

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	II
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	III
TABELLENVERZEICHNIS.....	III
FORMELVERZEICHNIS	III
1. EINLEITUNG.....	1
1.1 MYOTONE DYSTROPHIEN	1
1.2 MORBUS POMPE	2
1.3 ATMUNGSSYSTEM, -MUSKULATUR UND -MECHANIK	3
1.4 RESPIRATORISCHE BETEILIGUNG BEI NMD	5
1.4.1 <i>Pathophysiologie der Atmung bei NMD</i>	5
1.4.1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS).....	6
1.4.1.2 Restriktive Ventilationsstörung und alveoläre Hypoventilation	6
1.4.1.3 Husteninsuffizienz.....	8
1.4.1.4 Respiratorische Insuffizienz	8
1.4.2 <i>Stellenwert respiratorischer Probleme bei DM und LOPD</i>	9
1.4.3 <i>Diagnostik und Management respiratorischer Beteiligung</i>	10
2. ZIELSETZUNG DER DISSERTATION.....	11
3. PATIENTEN UND METHODEN	12
3.1 STUDIENDESIGN UND -KOLLEKTIV	12
3.2 DURCHFÜHRUNG DER STUDIE.....	12
3.2.1 <i>Messung der maximalen Mundverschlussdrücke</i>	13
3.2.2 <i>Spirometrie</i>	14
3.2.3 <i>Fragebogeninstrument</i>	15
3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	16
4. ERGEBNISSE.....	16
4.1 STICHPROBENBESCHREIBUNG	16
4.1.1 <i>Studienkollektiv</i>	16
4.1.2 <i>Demografische, anthropometrische und krankheitsbezogene Daten</i>	17
4.2 ANALYSE DER MUNDVERSCHLUSSDRUCKMESSUNG UND SPIROMETRIE	18
4.2.1 <i>Hinweise zur Qualität</i>	18
4.2.2 <i>Vergleich der gemessenen Parameter mit Referenzwerten</i>	19
4.2.2.1 DM1-Kollektiv	19
4.2.2.2 DM2-Kollektiv	20
4.2.2.3 GSD2-Kollektiv.....	20
4.2.3 <i>FVC-Änderung beim Lagewechsel</i>	23
4.2.4 <i>Restriktive und obstruktive Ventilationsstörung</i>	24
4.2.5 <i>Atemmuskelschwäche</i>	25
4.2.5.1 <i>Atemmuskelschwäche und FVC-Abfall bei LOPD</i>	27
4.2.5.2 <i>MEP/MIP-Quotient</i>	27
4.2.6 <i>Atemmuskulärer und ventilatorischer Status</i>	29
4.2.7 <i>Beatmungstatus und Respiration</i>	30
4.2.8 <i>MIRS und respiratorischer Status</i>	31
4.3 AUSWERTUNG DER RESPIRATORY INVOLVEMENT SYMPTOM CHECK-LIST.....	32
5. DISKUSSION.....	32
5.1 ATEM MUSKELFUNKTION UND VENTILATIONSSTÖRUNG	32
5.1.1 <i>DM1-Kollektiv</i>	32
5.1.2 <i>DM2-Kollektiv</i>	38
5.1.3 <i>LOPD-Kollektiv</i>	40
5.1.4 <i>Atemmuskulärer und ventilatorischer Status im NMD-Kollektiv</i>	44
5.2 PRÄVALENZ DER SYMPTOME IM PATIENTENKOLLEKTIV	45
5.2.1 <i>DM1-Kohorte</i>	45
5.2.2 <i>DM2-Kohorte</i>	47
5.2.3 <i>LOPD-Kohorte</i>	48
5.3 DISKUSSION DER METHODEN.....	48
5.3.1 <i>Spirometrie</i>	48
5.3.2 <i>Mundverschlussdruckmessung</i>	49
5.3.3 <i>RIS-Fragebogen und weitere Limitierungen dieser Arbeit</i>	52
6. ZUSAMMENFASSUNG	52
7. ANHANG.....	54
LITERATURVERZEICHNIS.....	70
DANKSAGUNG	76
AFFIDAVIT.....	77

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	a	Jahr
	ATS/ERS	American Thoracic Society/European Respiratory Society
B	BMI	Body-Mass-Index
C	cDM	kongenitale Myotone Dystrophie Typ 1
	cmH ₂ O	Zentimeter der Wassersäule
	CNBP	CCHC-type zinc finger, nucleic acid binding protein (oder auch ZNF9)
	COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
	CTG	Cytosin-Thymin-Guanin
	CCTG	Cytosin-Cytosin-Thymin-Guanin
D	DMPK-Gen	Dystrophia-Myotonica-Proteinkinase-Gen
	DM	Myotone Dystrophie(n)
	DM1	Myotone Dystrophie Typ 1
	DM2	Myotone Dystrophie Typ 2
E	EDS	exzessive Tagesmüdigkeit und -Somnolenz
	EET	Enzyersatztherapie
	EGKS	Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl
	ENMC	The European Neuromuscular Centre
F	FBI	Friedrich-Baur-Institut
	FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität
	FEV ₁ /FVC	Tiffeneau-Index
	FRC	funktionelle Residualkapazität
	FVC	forcierte expiratorische Vitalkapazität
G	GAA-Gen	Acid-alpha-Glucosidase-Gen
	GLI	Global Lung Initiative
	GSD2	Glykogenose Typ 2
I	IOPD	infantile-onset Pompe disease
L	l/s	Liter/Sekunde
	LLN	Lower Limit of Normal, unterer Grenzwert des Referenzbereichs
	LMU	Ludwig-Maximilians-Universität (München)
	LOPD	late-onset Pompe disease, Late-Onset-Morbus-Pompe
M	M.	Musculus
	MIRS	Muscular Impairment Rating Scale
	MEP	maximaler expiratorischer Mundverschlussdruck
	MIP	maximaler inspiratorischer Mundverschlussdruck
	MRP	maximale respiratorische Mundverschlussdrücke (MIP und MEP)
N	NIV	nichtinvasive Beatmung
	NMD	neuromuskuläre Erkrankung(en)
	Non-REM(-Schlaf)	Non-rapid-eye-movement-Schlafphasen
	n. v.	nicht vorhanden
O	OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
P	p	Signifikanzniveau
	PCF	Peak Cough Flow, maximaler Hustenstoß
	PY	Pack-Year, Packungsjahr
R	r _s	Korrelationskoeffizient nach Spearman
	REM(-Schlaf)	Rapid-eye-movement-Schlafphasen
	RIS	Respiratory involvement symptom check-list
	RMT	Respiratory Muscle Training
	RV	Residualvolumen
S	SAS	Schlafapnoe-Syndrom
	SBAS	schlafbezogene Atmungsstörungen
	SD	Standardabweichung
	Signif.	Signifikanz
T	TLC	totale Lungenkapazität
	tlw.	teilweise
U	UTR	untranslatierte Region
	u./o.	und/oder
V	VC	Vitalkapazität
Z	zit. n.	zitiert nach
	ZSAS	zentrales Schlafapnoe-Syndrom

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<i>Abb. 1: Pathophysiologische Aspekte der Respiration bei NMD, modifiziert nach [2, 44, 62, 63]</i>	5
<i>Abb. 2: Atemdruckmessgerät MicroRPM™ von CareFusion</i>	13
<i>Abb. 3: PC-basierter KoKo® PFT USB-Pneumotachograph der Firma nSpire Health, Inc.</i>	14
<i>Abb. 4: Flussdiagramm: Patientenkollektiv und Studiendesign</i>	17
<i>Abb. 5: MIP-%LLN und MIP-%Soll im Gruppenvergleich</i>	21
<i>Abb. 6: MEP-%LLN und MEP-%Soll im Gruppenvergleich</i>	21
<i>Abb. 7: FVC-%LLN und FVC-%Soll im Gruppenvergleich</i>	22
<i>Abb. 8: FEV₁-%LLN und FEV₁-%Soll im Gruppenvergleich</i>	22
<i>Abb. 9: FEV₁/FVC-%Soll im Gruppenvergleich</i>	23
<i>Abb. 10: FVC-Änderung beim Lagewechsel in drei Diagnosegruppen</i>	24
<i>Abb. 11: Vorkommen ventilatorischer Störungen im Gruppenvergleich</i>	25
<i>Abb. 12: Vorkommen und Muster der atemmuskulären Schwäche im Gruppenvergleich</i>	26
<i>Abb. 13: FVC-Änderung in Abhängigkeit vom Atemmuskelstatus im LOPD-Kollektiv</i>	27
<i>Abb. 14: MEP/MIP-%Soll-Quotient in drei Patientengruppen</i>	27
<i>Abb. 15: MEP/MIP-Quotient in Abhängigkeit vom Atemmuskelstatus: (a) DM1, (b) DM2, (c) GSD2</i>	28
<i>Abb. 16: Atemmuskulärer und ventilatorischer Status im Patientenkollektiv</i>	30
<i>Abb. 17: MIP-%LLN und -%Soll in Subgruppen Atemmuskelschwäche mit und ohne Restriktion im gesamten Patientenkollektiv</i> ..	30
<i>Abb. 18: FVC-Änderung in Abhängigkeit vom Beatmungsstatus im LOPD-Kollektiv</i>	31
<i>Abb. 19: FVC-%LLN und Restriktion in Abhängigkeit vom MIRS-Grad bei DM1</i>	31
<i>Abb. 20: Prävalenz respiratorischer Symptome im Gruppenvergleich</i>	32
<i>Abb. 21: Ethikgenehmigung</i>	55
<i>Abb. 22: Auszug aus dem Dokumentationsbogen (Anamnese)</i>	55
<i>Abb. 23: Exemplarische Screenshots der Bedienoberfläche der Rechensoftware GLL-2012 Desktop Software for Large Data Sets [245]: (a) Startbildschirm, (b) nach dem Datenimport, (c) nach der Datenkonvertierung</i>	57
<i>Abb. 24: Fragebogen zur respiratorischen Symptomatik (übersetzt nach [95])</i>	58

TABELLENVERZEICHNIS

<i>Tab. 1: MIRS-Score im DM1-Kollektiv</i>	18
<i>Tab. 2: Atemmuskulärer und ventilatorischer Status im gesamten Patientenkollektiv</i>	29
<i>Tab. 3: Atem- und Atemhilfsmuskulatur [46, 48]</i>	54
<i>Tab. 4: Pulmonale und atemmuskuläre Funktionsdiagnostik [51, 52, 123, 124, 141, 144, 222]</i>	54
<i>Tab. 5: Exemplarische Auswahl möglicher Ursachen einer Restriktion (modifiziert nach [134])</i>	54
<i>Tab. 6: MIRS: Muscular Impairment Rating Scale (übersetzt und modifiziert nach [133])</i>	56
<i>Tab. 7: Relevante technische Daten des Atemdruckmessgeräts MicroRPM™ von CareFusion [138]</i>	56
<i>Tab. 8: Relevante technische Daten des KoKo® PFT-Spirometers von nSpire Health, Inc. [146]</i>	56
<i>Tab. 9: Referenzgleichungen für maximale respiratorische Mundverschlussdrücke [139, 140]</i>	56
<i>Tab. 10: Qualitätskriterien einer repräsentativen forcierten pulmonalen Funktionsprüfung [134, 135]</i>	56
<i>Tab. 11: Qualitätskategorien der spirometrischen Messungen [146]</i>	57
<i>Tab. 12: Geltungsbereich der Referenzgleichungen der Global Lung Initiative (GLI) [134, 147]</i>	57
<i>Tab. 13: Spirometrie: Das verwendete Spirometer</i>	58
<i>Tab. 14: Qualitätsgradeinteilung in der Spirometrie beim gesamten Studienkollektiv</i>	58
<i>Tab. 15: Qualitätskriterien in der Spirometrie, eingeteilt nach Diagnosegruppen</i>	59
<i>Tab. 16: Demografische, anthropometrische und krankheitsspezifische Daten in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich</i>	59
<i>Tab. 17: Ergebnisse der Mundverschlussdruckmessung und der MRP-Quotienten in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich</i>	61
<i>Tab. 18: Ergebnisse der Spirometrie im Sitzen in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich</i>	62
<i>Tab. 19: FVC-Änderung mit der Lage in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich</i>	63
<i>Tab. 20: FVC-Änderung in Abhängigkeit vom Atemmuskelstatus im LOPD-Kollektiv</i>	64
<i>Tab. 21: Atemmuskelstatus in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich</i>	64
<i>Tab. 22: MEP/MIP-Quotient in Bezug auf die FVC-Änderung mit der Lage in Diagnosegruppen</i>	64
<i>Tab. 23: MEP/MIP-Quotient in Abhängigkeit vom Atemmuskelstatus in Diagnosegruppen</i>	65
<i>Tab. 24: Ventilatorischer Status in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich</i>	66
<i>Tab. 25: Atemmuskulärer und ventilatorischer Status, eingeteilt nach Patientengruppen</i>	66
<i>Tab. 26: Atemmuskuläre und ventilatorische Parameter in Abhängigkeit von Status im gesamten Patientenkollektiv</i>	67
<i>Tab. 27: Pulmonale und atemmuskuläre Funktion in Bezug auf BMI im gesamten Patientenkollektiv</i>	67
<i>Tab. 28: Pulmonale und atemmuskuläre Funktion in Abhängigkeit vom Beatmungsstatus</i>	68
<i>Tab. 29: Pulmonale und atemmuskuläre Funktion in Abhängigkeit vom MIRS im DM1-Kollektiv</i>	69
<i>Tab. 30: Fragebögen: vollständig ausgefüllt und postalisch verschickt</i>	69
<i>Tab. 31: Prävalenz respiratorischer Symptome in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich</i>	69

FORMELVERZEICHNIS

<i>Formel 1: Berechnung der relativen Werte für Parameter der Munddruckmessung und Spirometrie</i>	19
<i>Formel 2: Berechnung der FVC-Änderung mit der Lage</i>	24
<i>Formel 3: Berechnung des absoluten und relativen MEP/MIP-Quotienten</i>	27

„Und je freier man atmet, je mehr lebt man.“

~ Theodor Fontane ~

1. EINLEITUNG

Zwar oft unmerklich für Gesunde stellt die Atmung eine der zentralen Funktionen unseres Körpers dar. Krankheiten des respiratorischen Systems haben nicht selten erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität zur Folge und können zum vorzeitigen Tode der Betroffenen führen. So fein und komplex das Atmungssystem ist, so diffizil sind auch dessen Funktionsstörungen, die verschiedene Ebenen betreffen können: vom zentralen und peripheren Nervensystem über die Atemmuskulatur bis zum Lungenparenchym selbst [1]. Auch bei vielen neuromuskulären Erkrankungen (NMD) sind Atemfunktionsstörungen bekannt [2]. Als NMD bezeichnet man hierbei eine große, ätiologisch und klinisch heterogene Gruppe von Krankheiten, bei denen diverse Defekte in unterschiedlichen Strukturen zur muskulären Dysfunktion führen können. Je nach Erkrankung kann die zugrundeliegende Störung Motoneurone, periphere Nerven, neuromuskuläre Endplatte oder Muskelzellen betreffen [3]. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Evaluation der Atemmuskelfunktion bei Myotonen Dystrophien und der Glykogenose Typ 2, in deren Verlauf es u. a. zur respiratorischen Beteiligung infolge der Atemmuskelschwäche kommen kann [2, 4].

1.1 MYOTONE DYSTROPHIEN

Myotone Dystrophien (DM), die im Allgemeinen als seltene Krankheiten gelten, gehören zu häufigsten Myodystrophien bei Erwachsenen [5-7]. Für beide Typen der DM wird in Deutschland und Mitteleuropa die Inzidenz des Gendefekts bei der Geburt mit je ungefähr 6–13 Mutationsträgern pro 100.000 Personen angegeben. Da die Krankheitsmanifestation in diversen Altersgruppen im Laufe des Lebens erfolgen kann, wird die Prävalenz auf je 2–5 Fälle pro 100.000 Personen geschätzt [8-10]. Weltweit macht die DM2 im Gegensatz zur DM1 nur einen geringen Anteil an allen DM-Patienten aus (ca. 1–5 %) [11].

Myotone Dystrophien sind autosomal-dominante Repeat-Erkrankungen, die auf einer instabilen Längenzunahme der Tri- bzw. Tetranukleotid-Abfolge basieren [10, 12]. Die genetische Grundlage der **DM1** ist in der aberrant expandierten CTG-Trinukleotid-Repeat-Mutation determiniert, die im nicht-kodierenden 3'-UTR-Bereich des DMPK-Gens auf dem Chromosom 19q13.3 lokalisiert ist [13, 14]. Die intergenerationelle Instabilität des über die Norm elongierten DNA-Abschnitts kann dabei zu einer erheblichen Repeat-Längenzunahme in Folgegenerationen führen [15]. Da bei DM1 zudem ein Zusammenhang zwischen der CTG-Kopienzahl und dem Krankheitsverlauf existiert, können DM1-Nachkommen eine frühere Manifestation u./o. ein schwereres Krankheitsgeschehen aufweisen [8, 15]. Die **DM2** wird indessen durch die Expansion der repetitiven CCTG-Tetranukle-

otid-Sequenz im Intron 1 des CNBP-Gens hervorgerufen, das sich auf dem Chromosom 3q21 befindet [16]. Im Gegensatz zur DM1 besteht nach aktuellem Wissensstand keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Repeat-Expansion und dem Krankheitsverlauf [17]. Bei beiden DM führen abnorme Repeat-Expansions zu komplexen Dysregulationsvorgängen im RNA-Metabolismus, die in der Gesamtheit eine gestörte Expression diverser organspezifischer Gene verursachen und Funktionsstörungen in zahlreichen Geweben und Organen bedingen [18, 19]. Die Klinik der Myotonen Dystrophien zeigt eine große interindividuelle Variabilität [15, 20]. Zu den typischen muskulären Symptomen der DM zählen Myotonie, Myalgien sowie langsam progrediente Muskelschwäche und Atrophie, die bei Typ 1 und Typ 2 durch jeweils charakteristische Phänotypen gekennzeichnet sind [15, 21]. Mit der **DM1**-Progression breitet sich der initial akzentuierte Befall der distalen Extremitätenmuskeln i. d. R. allmählich auf die proximale Glieder- und Rumpfmuskulatur aus [9, 10]. Bei der **DM2** hingegen steht anfänglich die Schwäche der großen proximalen Muskelgruppen mit vorrangig beinbetonter Beeinträchtigung im Vordergrund, wobei in fortgeschrittenen Stadien eine zunehmende Beteiligung der axialen und distalen Muskulatur hinzukommt [10, 20]. Die Myotonie – eine temporäre Muskelsteifigkeit infolge verzögerter Muskelfaserrelaxation nach einer Anstrengung – betrifft v. a. Hände und Beine, kann bei DM1 jedoch auch in anderen Lokalisationen, wie Zunge, mimische und Kau-muskulatur, hervortreten [8, 15, 21]. Im variablen Ausmaß treten bei DM extramuskuläre Organmanifestationen auf, die neben der pathognomonischen myotonen Katarakt eine breite Palette an diversen, teils lebensbedrohlichen kardialen, gastrointestinalen, endokrinen, neurokognitiven, psychiatrischen und anderen Störungen umfassen [9, 20, 22-26].

1.2 MORBUS POMPE

Glykogenose Typ 2 (GSD2) ist eine seltene, genetisch bedingte metabolische Myopathie aus der Gruppe der Glykogenspeicherkrankheiten. Die Inzidenz beträgt weltweit, je nach Ethnie und Gebiet, ca. 0,2–7 Fälle pro 100.000 Personen [27-30] und wird für LOPD in Deutschland auf annähernd 0,3–1 Fälle pro 100.000 Personen beziffert [31]. Der GSD2 liegt eine autosomal-rezessiv vererbare Mutation im Bereich des GAA-Gens zugrunde, das sich auf dem Chromosom 17q25.2–q25.3 befindet und für das lysosomale Enzym α -1,4-Glucosidase kodiert [32]. In Abhängigkeit vom zugrundeliegenden Mutationstyp und deren Konstellation auf beiden Allelen kommt es zur reduzierten bis vollständig fehlenden Enzymaktivität [28, 31]. Die dadurch speziell in Lysosomen gestörte Glykogenolyse hat somit eine pathologische intra- und teils extralysosomale Glykogenakkumulation in zahlreichen Geweben zur Folge [31, 33, 34]. Von der α -Glucosidase-Restaktivität hängen dabei die GSD2-Symptomatik und der -Verlauf maßgeblich ab [35, 36]. Während die

residuale Aktivität ab ca. 50 % der Norm klinisch inapparent bleibt, manifestiert sich die beinahe komplette Glucosidase-Defizienz als schwerste GSD2-Form: IOPD [28]. Bei **Late-Onset-Pompe-Disease** (LOPD) kann die Restaktivität zwischen 2 und 40 % liegen [29]. Unter dem Begriff LOPD werden dabei die kindliche, juvenile und adulte Form der GSD2 subsumiert, die ab dem ersten Lebensjahr bis zur 7. Lebensdekade praktisch in jedem Alter in Erscheinung treten können [33]. Das muskuläre Befallsmuster der LOPD weist eine symmetrische, akzentuiert proximale und axiale Schwäche auf, die vorzugsweise die Muskulatur des Beckengürtels und unterer Extremitäten betrifft [36, 37]. Zudem können deutliche Muskelkrämpfe, Myalgien und verschiedene muskuloskelettale Veränderungen vorkommen, die primär oder als Folge der chronischen muskulären Funktionseinschränkungen entstehen [30, 31]. Eine generalisierte Glykogenanreicherung kann überdies u. a. kardiale, vaskuläre und gastrointestinale Beteiligung hervorrufen [30].

1.3 ATMUNGSSYSTEM, -MUSKULATUR UND -MECHANIK

Die Atmung ist ein komplexer Prozess, der dank fein aufeinander abgestimmter Elemente zustande kommt. Die sog. äußere Atmung soll eine suffiziente O₂-Aufnahme und CO₂-Abgabe in der Lunge gewährleisten und basiert auf zwei funktionellen Einheiten des respiratorischen Systems: der Ventilation und dem Gasaustausch [38-41]. Für eine ausreichende Lungenbelüftung ist eine funktionsfähige **Atempumpe** unerlässlich, die neben neuronalen Strukturen im Gehirn zudem Faserbahnen im Rückenmark, periphere motorische Nerven, neuromuskuläre Synapsen sowie atemmuskuläre und skelettale Elemente umfasst [39-41]. Neuronale Netzwerke, die die Atemtätigkeit und den -Antrieb unwillkürlich initiieren, steuern und modulieren, sind vorwiegend im Hirnstamm lokalisiert und werden als Atemzentrum bezeichnet. Sog. „Bötzinger-“ und „Prä-Bötzinger“-Komplexe in der Medulla oblongata fungieren dabei als eine Art „Schrittmacher“ und scheinen an der Erzeugung des Atemgrundrhythmus entscheidend beteiligt zu sein. In- und expiratorische Neuronengruppen werden hierbei abwechselnd aktiviert [42-44]. Über absteigende reticulospinale Bahnen stimulieren sie daraufhin Motoneurone im Vorderhorn des zervikalen und thorakalen Rückenmarks, deren Axone über den *N. phrenicus* und Interkostalnerven das Diaphragma und Zwischenrippenmuskulatur innervieren. So werden alternierend In- und Expirationsbewegungen im Zuge einer unwillentlichen Atemtätigkeit initiiert [42-45]. Die Kontraktion der Atemmuskulatur bewirkt daraufhin aktive thorakale Volumenänderungen. Kapilläre Adhäsionskräfte und Unterdruck in Pleurahöhlen bilden dabei die Grundlage für eine gegeneinander verschiebliche Verbindung zwischen der Thoraxwand und der Lungenoberfläche, sodass Atemexkursionen analoge Respirationsbewegungen der Lungen herbeiführen und den Luftstrom in Atemwegen erzeugen. Obere und

untere Atemwege ermöglichen die zielgerichtete Zufuhr der Atemluft zu gasaustauschenden Lungenabschnitten, in denen letztlich die Diffusion der Atemgase erfolgt [38, 46-48].

An der Atmung beteiligte Muskelgruppen können in die **Atem- und Atemhilfsmuskulatur** eingeteilt werden [46]. Das Zwerchfell und interkostale Muskeln sind bereits bei einer Ruheatmung tätig, wobei die diaphragmale Atmung anteilmäßig überwiegt [48]. Mit zunehmender Atemtiefe und -frequenz steigt die Mitwirkung der Interkostalmuskulatur, zudem kommen auch akzessorische Atemmuskeln unterstützend zum Einsatz [46, 48].

INSPIRATION UND INSPIRATORISCHE MUSKULATUR: Das Zwerchfell ist der wichtigste inspiratorische Atemmuskel und beteiligt sich schätzungsweise zu 70 % am inspiratorischen Anteil des Atemzugvolumens [44]. Diaphragmale Muskelstränge bilden eine doppelt gewölbte Muskelplatte, die an der unteren Thoraxapertur entspringt und zentralwärts in eine sehnige Platte einstrahlt [49]. Atemmechanisch bewirkt die Kontraktion diaphragmaler Muskelfasern das Tiefertreten der Zwerchfellkuppeln und führt zur thorakalen Volumenzunahme nach kaudal [48-50]. Durch den Zug kostaler Diaphragma-Anteile werden überdies sechs untere Rippenpaare angehoben und auswärts rotiert, sodass sich das thorakale Fassungsvermögen aufgrund der Muskelfaserausrichtung und Rippengeometrie auch in anderen Ebenen erweitert [50-52]. Im Zuge einer ruhigen Inspiration führt die Verkürzung der äußeren sowie parasternalen Anteile der inneren **Interkostalmuskeln** aufgrund des schrägen Rippenverlaufs zum Anheben ventraler Rippenenden. Dank der diagonal nach hinten gerichteten Drehachse kostovertebraler Gelenke kommt es zudem zur Auswärtsrotation der Rippen, was eine Vergrößerung des Brustkorbs in der sagittalen und transversalen Ebene bewirkt [46, 48, 53]. Bei tiefer und forcierter Einatmung werden inspiratorische **Atemhilfsmuskeln** rekrutiert, u. a. *M. sternocleidomastoideus* sowie große und kleine Brustmuskeln [46, 48]. Über neuromuskuläre Kopplungsmechanismen werden zudem thorakale Anteile der autochthonen Rückenmuskulatur erregt, sodass eine aktive Wirbelsäulenaufrichtung zur thorakalen Volumenzunahme beiträgt (Tab. 3, S. 54) [46].

EXPIRATION UND EXPIRATORISCHE MUSKULATUR: Bei einer ruhigen Atmung geschieht die Expiration überwiegend passiv: einerseits durch die Relaxation der inspiratorischen Muskulatur, andererseits dank der Retraktionskräfte, die sich aufgrund der elastischen Verformung der Thoraxwand und Lungen während der Einatmung ausbilden [46, 48, 53]. Eine aktive Ausatmung erfolgt durch Einsatz expiratorischer Interkostalmuskeln, die die Rippen senken (Tab. 3, S. 54). Im Rahmen einer forcierten Expiration, bspw. beim Husten, kommt es zu einer starken intrapulmonalen Druckerhöhung, die durch die Mitwirkung der Bauchmuskulatur sowie des *M. latissimus dorsi* erzeugt wird [46].

ABDOMINELLE MUSKELN fungieren im Kontext der Respiration vorrangig als expiratorische Hilfsmuskulatur [49, 50]. Deren Kontraktion bewirkt im Zuge einer forcierten Exhalation die Verschiebung des Bauchinhalts nach innen und somit eine verstärkte Krafteinwirkung auf das Zwerchfell von unten, wodurch sich das Diaphragma weiter kranialwärts in den Thorax verlagert [45, 50, 54]. Andererseits hat die Abdominalwand eine unterstützende Wirkung auch in der Initialphase der Inspiration. Dabei führt die Entspannung der Abdominalmuskulatur sowie der Einfluss der Schwerkraft im Sitzen oder Stehen zur passiven Rückverlagerung der Bauchorgane und des Zwerchfells nach kaudal [45, 54, 55]. Bei Patienten mit einer schwerwiegenden Beeinträchtigung der diaphragmalen Funktion könnte die Bauchmuskulatur daher zur Unterstützung der Inspiration beitragen [54].

ATEMMECHANIK IN RÜCKENLAGE: Bei Lageänderung aus der aufrechten zur rücklings liegenden Körperposition kommt es unter Schwerkraftwirkung zur Verlagerung des Abdominalinhalts und des Zwerchfells nach dorsokraniel [46, 56]. Dadurch wird die Wirkung des Diaphragmas an den Rippen eingeschränkt, sodass Interkostalmuskulatur vermehrt zu atemabhängigen Thoraxexkursionen beitragen muss [57]. Andererseits nimmt im Liegen jedoch das Ausmaß der Zwerchfellexkursionen, v. a. dorsal infolge einer stärkeren Dehnung entsprechender Muskelfasern, relevant zu [46, 58]. Lungenvolumina verringern sich in der Rückenlage in Relation zur senkrechten Position [59, 60]. Insgesamt ergeben sich bei Gesunden dennoch keine relevanten Konsequenzen für die Respiration [46, 61].

1.4 RESPIRATORISCHE BETEILIGUNG BEI NMD

1.4.1 PATHOPHYSIOLOGIE DER ATMUNG BEI NMD

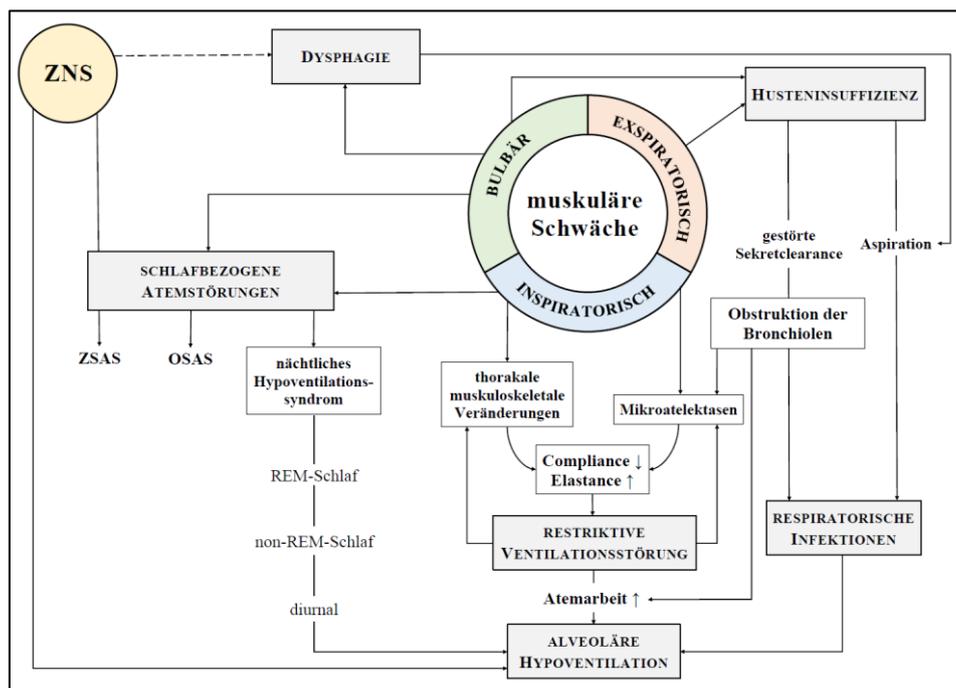


Abb. 1: Pathophysiologische Aspekte der Respiration bei NMD, modifiziert nach [2, 44, 62, 63]

Die Ätiologie der respiratorischen Beteiligung bei NMD ist sehr diffizil. Ihr zugrunde liegt eine komplexe Konstellation von funktionellen Störungen auf verschiedenen Ebenen des ventilatorischen Systems (Abb. 1, S. 5) [44, 63]. Die Lunge an sich ist bei NMD primär nicht betroffen [64]. Vorrangig ist die Atemdysfunktion bei DM und LOPD auf eine langsam-progrediente myopathische Schwäche der Atemmuskulatur zurückzuführen [63, 65]. Bei GSD2 wird jedoch auch eine neurogene Mitbeteiligung infolge pathologischer Glykogenspeicherung in Motoneuronen der Atemmuskulatur angenommen [66]. Unter der Atemmuskelschwäche versteht man dabei die Unfähigkeit der Atemmuskulatur, eine adäquate Kontraktion und somit einen ausreichenden Druck sowie Atemfluss während In- und Expiration zu erzeugen [63, 67]. Generell kann in-, expiratorische sowie bulbäre Muskulatur funktionsbeeinträchtigt sein [63]. Das Ausmaß und Muster der Atemmuskelschwäche bestimmen dabei den Schwerpunkt der respiratorischen Problematik [62, 68].

1.4.1.1 SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN (SBAS)

Im NMD-Verlauf treten die Anzeichen einer Atemdysfunktion i. d. R. zunächst im Schlaf u. a. in Form einer SBAS auf [69, 70]. Bspw. beziffert sich die Prävalenz eines Schlafapnoe-Syndroms (SAS) je nach Studie auf ca. 28–93 % bei DM1 [71-73] und 38–64 % bei DM2 [72-74]. Die prozentualen Anteile des obstruktiven (OSAS), zentralen (ZSAS) und gemischten Apnoesyndroms fallen dabei unterschiedlich aus [73-75]. Bei LOPD wurde in ca. 11–36 % der Fälle ein obstruktives Apnoesyndrom verzeichnet [76-78]. Neben allgemein anerkannten Risikofaktoren für OSAS [78] kann auch die Schwäche der bulbären Muskulatur die Vulnerabilität der oberen Atemwege für passagere Obstruktionen und für Apnoen im Schlaf erhöhen [64, 78, 79]. Für die ZSAS-Genese wird bei DM die gestörte Steuerung der Ventilation, der ZNS-Pathologien zugrunde liegen, präsumiert [72].

1.4.1.2 RESTRIKTIVE VENTILATIONSSTÖRUNG UND ALVEOLÄRE HYPOVENTILATION

Für eine suffiziente Lungenbelüftung leisten inspiratorische Muskeln schwerpunktmäßig den höchsten Beitrag [2, 65]. Die progressive Schwäche der Inspiratoren und prioritär des Diaphragmas führt daher zur Störung der Atemmechanik und folglich der Ventilation [63, 80]. Wesentliche Konsequenzen der Atemmuskelschwäche sind die Abnahme der Lungen- und Thoraxwand-Dehnbarkeit (*Compliance*) sowie die Zunahme des elastischen Widerstandes des respiratorischen Systems (*Elastance*) [65, 80]. Hierfür werden mehrere pathologische Prozesse verantwortlich gemacht. Die Atemmuskelschwäche führt zur Einschränkung der thorakalen Atemexkursionen und der vollständigen Lungenentfaltung. Dadurch werden sowohl die Mikroatektasenbildung als auch krankhafte Veränderungen des muskuloskelettalen Apparats im Thoraxbereich begünstigt, bspw. Ankylosen der

kostosternalen und thorakovertebralen Gelenke sowie Muskelkontrakturen [45, 63]. Als Konsequenz der Atemmuskelschwäche entwickelt sich eine progrediente **restriktive Ventilationsstörung** mit Reduktion der totalen Lungen- und Vitalkapazität [63, 65].

Die Atemmuskelschwäche hat demnach eine **alveoläre Hypoventilation** zur Folge, die initial bevorzugt während der Nachtruhe auftritt [80]. Prädisponierend dafür sind an sich physiologische, jedoch eher ungünstige atemmechanische Veränderungen in Rückenlage (S. 5). Bei Atemmuskelschwäche tritt deshalb im Liegen, bereits im wachen Zustand, eine relevante Reduktion der Lungenvolumina auf, die sich im Schlaf dann teils noch weiter zuspitzt [78]. Im Schlafzustand, und anfangs v. a. in REM-Phasen, wird die Hypoventilation zudem durch folgende physiologische Änderungen begünstigt: **(1)** Herabsetzung des Atemantriebs und der ventilatorischen Antwort auf Hyperkapnie und Hypoxie, **(2)** Zunahme des Atemwegswiderstands infolge reduzierter Muskelspannung der Gaumen-, Zungen- und Pharynxmuskulatur mit folglich erhöhter Wahrscheinlichkeit eines Kollapses der oberen Luftwege sowie **(3)** Verminderung des Skelettmuskeltonus [81]. Die generalisierte Muskelatonie im REM-Schlaf betrifft auch Interkostal- und Atemhilfsmuskeln [57, 78]. Bei Gesunden wird die Inspiration daher beinahe ausschließlich durch das Diaphragma realisiert [78]. Bei der atemmuskulären Störung wird jedoch dem geschwächten Zwerchfell eine übermäßige inspiratorische Last auferlegt [2, 78]. Im Verlauf kommt die nächtliche Hypoventilation mit CO₂-Retention zunehmend in non-REM-Stadien vor [62, 78]. Insgesamt wurde bei ca. 72 % der DM1- [71] und etwa 44 % der LOPD-Patienten [82] eine schlafbezogene Hypoventilation beobachtet. Mit Progression der Atemmuskelschwäche kann die Hypoventilation dann auch tagsüber auftreten [80]. Für die Entstehung der alveolären Minderbelüftung mit einer inadäquat starken Hyperkapnie, die nicht allein der Atemmuskelschwäche zugeschrieben werden kann, scheint bei DM und GSD2 zudem eine **ZNS-Dysfunktion** relevant zu sein [63, 80]. Da zentrale Pathologien nicht Gegenstand dieser Dissertation sind, sei hier auf die einschlägige Literatur verwiesen.

Frühe **Symptome** der Atemdysfunktion sind oftmals unspezifisch. Eine milde Atemmuskelschwäche kann klinisch ggf. inapparent bleiben [83]. Die nächtliche Hypoventilation äußert sich i. d. R. in Form von morgendlichen Kopfschmerzen, Müdigkeit, Aufmerksamkeit- und Konzentrationsdefiziten [2]. Mit der Progression der Atemmuskelschwäche entwickelt sich außerdem die Orthopnoe, sodass es Patienten oft vermeiden, flach rücklings zu liegen und daher mit erhöhtem Oberkörper schlafen [51, 80]. Durch die progrediente diaphragmale Schwäche kann überdies die Belastungsdyspnoe auftreten [51]. Da aber das Ausmaß und die Intensität der körperlichen Aktivität infolge der NMD i. d. R.

nachlassen, kann die Belastungsdyspnoe initial auch nur sehr diskret ausgeprägt sein [83].

1.4.1.3 HUSTENINSUFFIZIENZ

Eine suffiziente Hustenproduktion erfordert eine optimale Leistung und Koordination der in-, expiratorischen sowie laryngealen Muskeln [2]. Beim Hustenvorgang wird zuerst in der Inspirationsphase durch eine vorzugsweise vollständige Einatmung ein ausreichendes Lungenvolumen aufgebaut. Der nachfolgende Glottisschluss leitet die Kompressionsphase ein, bei der durch die isometrische Kontraktion der Exspiratoren ein hoher intrathorakaler Druck erzeugt wird. Letztlich kommt es in der Austreibungsphase zur Glottisöffnung und zu einem kurzen forcierten Luftausstrom – dem Husten [84, 85]. Eine schwerwiegende inspiratorische Schwäche kann die Einatemtiefe limitieren und dadurch die optimale Vordehnung der Exspiratoren sowie den Ausstoßdruck beschränken [84]. Auch die Schwäche der laryngealen sowie der expiratorischen Muskeln kann eine unzureichende Luftkompression und somit einen insuffizienten Hustenstoß bewirken [63]. Die Folge der Hustenineffizienz ist eine gestörte tracheobronchiale Reinigung – sog. Sekretclearance [85, 86]. Retinierte bronchiale Sekrete führen zur Obstruktion kleiner Atemwege, sodass sich deren Strömungswiderstand erhöht und der geschwächten Atemmuskulatur eine noch höhere Last auferlegt wird [41]. Überdies prädisponieren zurückgehaltene Sekrete zu Atelektasenbildung und häufigeren Infekten des Respirationstrakts [65]. In Verbindung mit der Hustenschwäche fungieren zudem Schluckstörungen als ein weiterer aggravierender Faktor, da diese aufgrund des eingeschränkten Atemwegsschutzes mit einer erhöhten Gefahr für die Aspiration und Aspirationspneumonie assoziiert sind [63, 87]. Die Gesamtheit dieser Aspekte stellt eine zusätzliche Beanspruchung des ventilatorischen Systems dar und kann somit eine akute respiratorische Dekompensation begünstigen [80].

1.4.1.4 RESPIRATORISCHE INSUFFIZIENZ

Die respiratorische Insuffizienz stellt eine gravierende Atemdysfunktion dar, wobei prinzipiell zwei Arten unterschieden werden [40]. Lungenparenchymveränderungen führen zu Störungen im Gasaustausch und können ein **pulmonales** Versagen bedingen. Dabei kommt es vorrangig zur Hypoxämie, wohingegen der CO₂-Partialdruck infolge besserer CO₂-Diffusionseigenschaften vorerst normal bleibt. Bei einer reinen Gasaustauschstörung kann somit eine O₂-Gabe indiziert sein [39, 40]. Ein Atempumpenversagen hat eine **ventilatorische** Insuffizienz zur Folge. Hierbei ist ventilationsbedingt die CO₂-Elimination ebenso wie O₂-Zufuhr eingeschränkt, sodass sich eine Hyperkapnie bei gleichzeitiger Hypoxämie entwickelt [39, 40]. Eine alleinige O₂-Therapie ist unzureichend und kann den Atemantrieb herabsetzen. Notwendigenfalls wird daher zugleich eine Beatmung zur

Sicherung der Ventilation initiiert [39, 40]. Im NMD-Verlauf kann sich eine chronische ventilatorische Insuffizienz als Konsequenz der progredienten Atemmuskelschwäche entwickeln [2, 64]. Überdies kann ein Atemversagen durch Ereignisse getriggert werden, die mit einer potentiellen Gefährdung bzw. erhöhten Beanspruchung der Atmung einhergehen. U. a. Aspiration, akute Infekte sowie Komplikationen im Rahmen von Anästhesie können so zur akuten bzw. „acute-on-chronic“ Dekompensation führen [15, 39, 41].

1.4.2 STELLENWERT RESPIRATORISCHER PROBLEME BEI DM UND LOPD

Der NMD-Fortschritt ist zumeist mit einer zunehmenden Verschlechterung der Atemfunktion sowie mit dem gehäuften Auftreten respiratorischer Folgeerkrankungen verbunden [2]. Bei **MYOTONEN DYSTROPHIEN** erfolgt der Rückgang der Lungenfunktion schleichend-progressiv, so beträgt bei DM1 der Abfall der Vitalkapazität (VC) ca. 0,72–1,8 % und der Einsekundenkapazität (FEV₁) ca. 1,07 % des Sollwerts pro Jahr [88-90]. Die jährliche Abnahme der maximalen in- und expiratorischen Drücke kann im Mittel bei 2,9 % für MIP bzw. 1,1 % für MEP liegen [90]. Mit der Progredienz der Atemdysfunktion benötigen in etwa 13–60 % der DM1- sowie ca. 6–20 % der DM2-Patienten eine NIV [75]. Atembedingte Probleme, in erster Linie respiratorische Insuffizienz sowie Pneumonien, stellen die führende Todesursache bei DM1 dar [91-93]. Die Mortalität infolge respiratorischer Komplikationen ist bei der DM1 signifikant höher als in der Normalbevölkerung und wird, je nach Manifestationsform, mit 42–76 % angegeben [92-94]. Somit ist auch die Lebenserwartung bei der adulten DM1 mit 50 bis 60 Jahren deutlich verkürzt [95].

Auch bei **LOPD** kommt es unbehandelt zur progredienten Atemfunktionsstörung. Je nach Studie beläuft sich die VC-Reduktion auf jährlich ca. 1,6–4,6 % des Sollwertes im Sitzen bzw. 1,2–5,5 % im Liegen [37, 96-98]. Für Mundverschlussdrücke wurde ein Abfall um ca. 3,2 % für MIP bzw. 3,8–7,3 % für MEP pro Jahr festgestellt [37, 97]. Dabei ist das Ausmaß der Regression interindividuell sehr variabel und kann sich von einer langsamen bis hin zu einer rapiden Funktionsverschlechterung erstrecken [96, 99]. Bei etwa einem Drittel der Betroffenen können Atemprobleme die initiale LOPD-Manifestation darstellen und somit im Gegensatz zu den meisten NMD noch vor der Schwäche der Bewegungsmuskulatur apparent werden [4]. Mit dem LOPD-Fortschritt erfordern viele Patienten eine (nicht-)invasive Beatmung, die Rate der Beatmungspflichtigen beträgt dabei beim Spontanverlauf 19-56 % [96, 100, 101]. Analog zu DM1 ist bei LOPD der natürliche Krankheitsverlauf durch eine in Bezug auf die Allgemeinbevölkerung höhere Sterberate und eine erheblich reduzierte Lebenserwartung von ca. 55 (23–77) Jahren gekennzeichnet [102]. Vorrangig gilt hier die Ateminsuffizienz als die häufigste Todesursache [103].

Die Atemdysfunktion und dadurch bedingte Komplikationen können zudem eine erhebliche Krankheitsbelastung sowie Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei LOPD- und DM-Patienten nach sich ziehen [95, 104-111]. Dabei könnten diverse Aspekte relevant sein, u. a. störende Symptome [107], rezurrenente respiratorische Infektionen [104], reduzierte Schlafqualität infolge atembedingter Schlafstörungen [95, 111-113] und Beatmungsnotwendigkeit [4, 107, 108]. Je nach Krankheitsschwere können auch die Ausführung täglicher Aktivitäten, das Sozialleben und die Arbeitsfähigkeit eingeschränkt sein. Die progrediente Behinderung ist zudem mit einem enormen finanziellen Aufwand für Patienten, deren Familien sowie für das Gesundheitssystem verbunden [87, 114-116].

1.4.3 DIAGNOSTIK UND MANAGEMENT RESPIRATORISCHER BETEILIGUNG

Während die kausale Therapie der **DM** sich bisher im fortlaufenden Entwicklungsprozess befindet [19], ist bei **GSD2** seit 2006 eine Enzyersatztherapie (EET) mit biotechnologisch hergestellter Alglucosidase-Alfa zugelassen [117]. Konträr zum Spontanverlauf mit einer progredienten Verschlechterung pulmonaler Parameter wurde bei LOPD unter EET zumindest eine temporäre Stabilisierung der Lungenfunktion bzw. ein teilweiser Rückgang der supportiven Beatmung beobachtet [118-120]. Bei ca. 30 % der Patienten bleibt der EET-Nutzen jedoch aus [66]. Eine frühe Erkennung und ein optimales Management der respiratorischen Beteiligung sind daher in der Versorgung der Patienten mit DM und GSD2 von enormer Relevanz [9, 29]. Der initialen Prüfung des Ausgangsstatus folgt das regelmäßige **MONITORING** der Atemfunktion bzw. der Progression der respiratorischen Beteiligung, u. a. zur rechtzeitigen NIV-Einleitung [66, 88, 121]. Die Evaluation umfasst die Erfassung der Symptome, die mit respiratorischen und schlafbezogenen Störungen einhergehen können, letztere können mittels validierter Fragebögen erhoben werden [66, 73, 88]. Bei der apparativen Diagnostik sollte neben der Spirometrie in sitzender und liegender Position sowie der Messung des maximalen Hustenstoßes auch die Atemmuskulaturkraft ermittelt werden [66, 121, 122]. Zur Quantifizierung der atemmuskulären Funktion existieren diverse Verfahren. Generell können diese in mitarbeiterabhängige und -unabhängige Methoden eingeteilt werden, wobei bei ersteren die Bereitwilligkeit der Patienten zur aktiven Teilnahme an der Testung eine zentrale Rolle spielt. Meist werden zunächst nichtinvasive und letztlich invasive Verfahren eingesetzt (Tab. 4, S. 54) [123]. Als nichtinvasiv und einfach bestimmbar Parameter der globalen in- bzw. expiratorischen Atemmuskulaturkraft eignen sich maximale Mundverschlussdrücke u. a. zur frühen Erkennung der atemmuskulären Störungen bei NMD [87, 124]. Schlafstudien und v. a. Polysomnographie, die als Goldstandard der SBAS-Diagnostik gilt, sind indiziert, wenn auffällige MIP- und VC-Werte vorliegen oder aufgrund klinischer Anzeichen ein Verdacht auf ein SAS

und nächtliche alveoläre Hypoventilation besteht [36, 122]. In dieser Studie eingesetzte Messverfahren werden im Kapitel 3.2 (ab S. 12) detailliert beschrieben.

Die **VERSORGUNG** beinhaltet regelmäßige prophylaktische Immunisierungen, Sekretmanagement, physiotherapeutische Atemtherapie inkl. Atemmuskeltraining, rasche Behandlung pulmonaler Infekte sowie maschinelle Beatmung [66, 121, 125]. Das Atemmuskeltraining (**RMT**) kann die Kraft und Ausdauer der Atemmuskulatur steigern und somit zur Stabilisierung der Atemfunktion bei NMD beitragen [126]. So wurden in Studien positive RMT-Effekte auf in- und teils expiratorische Muskelkraft bei DM und LOPD gezeigt [127-130]. Das **Sekretmanagement** ist bei Husteninsuffizienz, rekkurrenten Atemwegsinfekten und auffälligen PCF-Werten indiziert. Hierzu kommen schleimmobilisierende und Abhusten fordernde manuelle bzw. gerätgestützte Verfahren (bspw. Hustenassistent) zum Einsatz [66, 122]. Bei klinischen Zeichen der chronischen ventilatorischen Insuffizienz in Verbindung mit nächtlicher u./o. diurnaler Hyperkapnie bzw. Hypoxie, beim Nachweis alveolärer Hypoventilation und beim SAS ist i. d. R. zuerst eine nichtinvasive maschinelle **Beatmung** indiziert. Auch abnorme pulmonale Parameter bzw. deren rapide Reduktion können eine NIV-Einleitung rechtfertigen [66, 122]. Meist wird NIV zunächst nachts eingesetzt, kann aber auch tagsüber oder in Vollzeit angezeigt sein [121, 125, 131]. Bei Therapieversagen, NIV-Unverträglichkeit oder bei einer akuten Ateminsuffizienz kann eine invasive Beatmung erforderlich sein [66, 131].

2. ZIELSETZUNG DER DISSERTATION

Bei Patienten mit DM und GSD2 ist die respiratorische Funktion multifaktoriell beeinträchtigt. Von zentraler Relevanz ist dabei eine progrediente myopathische Schwäche der Atemmuskulatur. Mit dieser wissenschaftlichen Arbeit wurde daher das Ziel verfolgt, die atemmuskuläre Funktion bei DM1, DM2 und LOPD anhand nichtinvasiv messbarer klinischer Parameter zu evaluieren. Hierbei wurden folgende Forschungsfragen untersucht:

- Wie prävalent ist die Einschränkung der globalen und diaphragmalen Atemmuskelfunktion bei den untersuchten Patientengruppen?
- Im welchen Ausmaß ist die atemmuskuläre Funktion bei o. g. NMD betroffen?
- Weisen Ergebnisse der Funktionsuntersuchungen auf ein in-, expiratorisches oder beide Anteile der Atemmuskulatur gleichermaßen betreffendes Befallsmuster hin?
- Existieren Unterschiede in der Häufigkeit, im Ausmaß und im Befallsmuster der atemmuskulären Beteiligung zwischen DM1, DM2 und LOPD?
- Welche Symptome der Atemdysfunktion prävalieren in o. g. Patientenkohorten?

3. PATIENTEN UND METHODEN

3.1 STUDIENDESIGN UND -KOLLEKTIV

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Querschnittstudie. Die Datenerhebung erfolgte in ambulanten und stationären Einrichtungen des Friedrich-Baur-Instituts (FBI) der LMU München im Zeitraum vom September 2015 bis April 2016. Die Studie wurde von der Ethikkommission der LMU positiv bewertet (Nr. 617-15; Abb. 21, S. 55). In die Studie wurden Patienten aufgenommen, die im o. g. Zeitraum im internen Register des Friedrich-Baur-Instituts eingetragen waren und am FBI regelmäßig betreut wurden. **Eingeschlossen** wurden Patienten mit der molekulargenetisch gesicherten Myotonen Dystrophie Typ 1 bzw. Typ 2 sowie mit GSD2. Darüber hinaus wurde eine Kontrollgruppe aus freiwilligen gesunden Testpersonen ohne bekannte Lungenerkrankungen untersucht. Von der Studienteilnahme **ausgeschlossen** waren invasiv beatmete Patienten oder Personen, bei denen eine Lungenfunktionsprüfung nicht möglich war.

3.2 DURCHFÜHRUNG DER STUDIE

Im Zuge der Studie absolvierten Teilnehmer eine Untersuchungssequenz aus Anamnese, Messungen der maximalen Mundverschlussdrücke, Spirometrie sowie Befragung zur respiratorischen Symptomatik. Alle Beteiligten wurden vorab über den Inhalt und Ablauf der Untersuchungen informiert und stimmten der Studienteilnahme zu. Vor der apparativen Diagnostik erfolgte die Abfragung der patientenbezogenen Daten. Neben allgemeinen Merkmalen wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht wurden u. a. Krankheitsgeschichte, historische Untersuchungsergebnisse, Heil- und Hilfsmittelverwendung sowie Rauchverhalten, pulmonale Vorerkrankungen und NIV-Einsatz dokumentiert (Abb. 22, S. 55). Zur Quantifizierung des Tabakkonsums wurden Teilnehmer nach der Menge der täglich konsumierten Tabakwaren und nach der Anzahl der Rauchjahre befragt, sodass daraus die bisherig inhalierte Rauchmenge abgeschätzt werden konnte [132]. Bei DM1 wurde zudem die *Muscular Impairment Rating Scale* (MIRS) ausgewertet, deren Zahlenwert das Ausmaß der muskulären Beteiligung einschätzen lässt (S. 56, Tab. 6) [133].

Im Vorfeld wurde jedem Teilnehmer die regelrechte Ausführung aller Atemmanöver ausführlich erklärt und demonstriert. Bei der Testung der Atemmuskulatur und Lungenfunktion trug jeder Proband eine Nasenklemme, um den Atemfluss durch die Nase und damit den Druckverlust zu verhindern [123, 134]. Eine korrekte Manöverdurchführung und v. a. die richtige Mundstückplatzierung wurde stets überprüft, um periorale Leckagen zu verhindern [135, 136]. Da Messergebnisse mitarbeiterabhängig sind, wurde auf eine energiegeladene verbale Motivation zum Erbringen der Höchstleistung gesondert geachtet [135, 137].

3.2.1 MESSUNG DER MAXIMALEN MUNDVERSCHLUSSDRÜCKE

Zur Beurteilung der Atemmuskelfunktion wurden in dieser Dissertation maximale Mundverschlussdrücke herangezogen, die mittels eines tragbaren digitalen Handmanometers *MicroRPM™* von *CareFusion* erfasst wurden (Abb. 2, Nr. 1). Das Druckmessgerät ist mit zwei austauschbaren Ventilaufsätzen (Nr. 2) ausgestattet, die eine korrekte in- bzw. expiratorische Druckmessung ermöglichen. Jeder der beiden Druckventile verfügt über eine kleine Öffnung, die einen geringen Luftfluss im ansonsten geschlossenen Druckmesssystem erlaubt [124]. Bei der Untersuchung wurde für jeden Patienten ein Einmalbakterienfilter (Nr. 3) und ein speziell geformtes Gummimundstück mit Randleiste (Nr. 4) verwendet, das einen besseren Halt im Mund ermöglicht [136]. Technische Details von *MicroRPM™* sind in Tab. 7 (S. 56) zusammengefasst [138].



Abb. 2: Atemdruckmessgerät *MicroRPM™* von *CareFusion*

Die Munddruckmessung erfolgte im Sitzen. Die Testperson hielt das Manometer in der eigenen Hand und führte das Mundstück derart in den Mund ein, dass die Randleiste im Mundvorhof dicht an den Zähnen und Lippen anlag. Zur Registrierung der **MIP**-Werte sollten die Teilnehmer zuerst ohne Gerät so tief wie möglich durch den Mund ausatmen und anschließend, vom Residualvolumen ausgehend, eine forcierte, einige Sekunden dauernde Inspiration am Manometer ausführen. Zur **MEP**-Messung wurden Probanden zur langsamen, maximal möglichen Inspiration durch den Mund aufgefordert. Vom TLC-Niveau aus erfolgte dann eine kräftige, lange Expiration am Gerät [136, 138]. Jeder Test wurde mindestens dreimal wiederholt. Bei einer Differenz unter 20 % wurde der Bestwert der jeweiligen Untersuchungsreihe für die nachfolgende Datenanalyse verwendet [136].

In dieser Arbeit wurden **Referenz- sowie untere Grenzwerte** der maximalen respiratorischen Drücke basierend auf Gleichungen von *J. A. Evans* für Erwachsene unter 70 Jahre berechnet [139]. Für die Kalkulation der Sollwerte für Studienteilnehmer über 70 Jahre wurden Formeln nach *Enright et al.* [140] herangezogen (S. 56, Tab. 9).

Ein **MEP/MIP-Quotient** ist ein Parameter zur Evaluation des Musters der atemmuskulären Beeinträchtigung bei NMD und anderen Pathologien, die mit Beteiligung der Atemmuskulatur einhergehen können [141-143]. Laut *Fregonezi et al.* fallen maximale expiratorische Drücke bei Gesunden generell etwas höher als die inspiratorischen aus, sodass sich der relative MRP-Quotient im Schnitt knapp über Eins befindet und das mit einer geringen Streuung [141]. Signifikant höhere oder tiefere MEP/MIP-Werte können somit auf eine verhältnismäßig stärkere in- bzw. expiratorische Funktionsstörung hinweisen. Zusätzlich kann die absolute MEP/MIP-Ratio als Screening-Methode bei Verdacht auf eine isolierte Zwerchfellparalyse in Abwesenheit der NMD eingesetzt werden [144, 145].

3.2.2 SPIROMETRIE

Die Lungenfunktionsdiagnostik erfolgte mithilfe der Spirometrie. Zur Registrierung der Messwerte wurde hauptsächlich ein PC-basiertes *KoKo[®] PFT USB-Spirometer* der Firma *nSpire Health, Inc.* eingesetzt (Abb. 3), das über eine USB-Verbindung am Laptop¹ angeschlossen wurde. Das Spirometer und die firmeneigene *KoKo[®] PFT Software 2010* entsprechen den ATS/ERS-Anforderungen an Spirometer und sind demgemäß validiert [135, 146]. Das Spirometer wurde regelmäßig mit einer geeigneten 3,00l-Kalibrierungspumpe geeicht [134, 146]. Die Messgenauigkeit des Geräts liegt hierbei im Bereich von ca. $\pm 2\%$ (S. 56, Tab. 8) [146]. Bei einigen Patienten erfolgte die Spirometrie mit dem Gerät *Vitalograph[®]* mit einer ähnlichen Funktionsweise (Tab. 13, S. 58).



Abb. 3: PC-basierter *KoKo[®] PFT USB-Pneumotachograph* der Firma *nSpire Health, Inc.*

Die Messung der Lungenfunktionsparameter erfolgte in standardisierter Abfolge gemäß den publizierten Empfehlungen [134, 135] und fand zuerst im Sitzen und anschließend im Liegen statt. Entsprechend den ATS/ERS-Akzeptanz- und Reproduzierbarkeitskriterien [135] (Tab. 10, S. 56) wurden Messergebnisse von der *KoKo[®] PFT Software* automatisch in Qualitätsgrade eingeteilt (Tab. 11, S. 57) [146]. **Referenz- sowie die unteren**

¹ **Betriebssystem:** *Microsoft Windows[®] XP Professional*, Version 2002

Grenzwerte für die FVC, die FEV₁ und den Tiffeneau-Index (FEV₁/FVC) wurden gemäß den Empfehlungen unter Verwendung der Rechensoftware der *Global Lung Function Initiative* (GLI-2012) kalkuliert (Tab. 12 und Abb. 23, S. 57) [134, 147, 148].

Diaphragmale Funktionsstörung wurde in dieser Arbeit durch den FVC-Abfall beim Lagewechsel determiniert. Das Ausmaß der FVC-Änderung wird u. a. bei NMD als nicht-invasiv bestimmbarer klinischer Surrogatparameter der Zwerchfellfunktion eingesetzt [59]. Die FVC-Abnahme im Liegen beträgt bei Gesunden im Mittel ca. 10 % [60]. Die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für den FVC-Abfall wurde dabei bei einer normalen diaphragmalen Funktion mit 19 % angegeben [149]. Während ein FVC-Abfall von mehr als 20 % für eine beginnende diaphragmale Störung sprechen kann [85], ist die FVC-Reduktion von mehr als 25 % mit einer schwerwiegenden Zwerchfellschwäche relativ verlässlich vereinbar und besitzt eine durchaus gute Aussagekraft² [144, 150].

3.2.3 FRAGEBOGENINSTRUMENT

Zur Erfassung der Symptome, die mit Atemfunktionsstörungen einhergehen können, wurden Testpersonen anhand der *Respiratory involvement symptom check-list* (RIS) befragt, die zur Erkennung der respiratorischen Symptomatik speziell bei DM-Patienten im Rahmen des 207. ENMC Workshops entwickelt wurde [95]. Die RIS-Validität und -Reliabilität wurde im DM1-Kollektiv bestätigt [151, 152]. In dieser Arbeit wurde der ins Deutsche übersetzte Umfragebogen einheitlich beim gesamten Studienkollektiv eingesetzt (Abb. 24, S. 58). Der Fragebogen umfasst insgesamt 27 geschlossene Ja-/Nein-Fragen zu neun Symptomkategorien: Orthopnoe, Dyspnoe, schlechter Schlaf, morgendliche Kopfschmerzen, Apnoen, kognitive Leistungsfähigkeit, EDS, Fatigue und Atemwegsinfektionen. Die persönliche Befragung fand im Anschluss an apparative Testungen statt und wurde in verständlicher Sprache ohne medizinische Fachausdrücke gestaltet sowie ggf. mit Beispielen versehen. Tlw. wurden Fragebögen von Patienten selbstständig ausgefüllt. Einigen Teilnehmern mussten Umfragen postalisch zugesandt werden. Die Auswertung erfolgte gemäß [95] symptombezogen. Wurde mindestens eine der Antworten in einer Symptomkategorie mit „ja“ beantwortet, so ging dieses Symptom in die Bewertung ein. Im Falle fehlender Angaben innerhalb der Symptomkategorie wurde das Symptom bei einem Patienten als auffällig beurteilt, wenn mindestens eine der weiteren Antworten mit „ja“ angekreuzt war. Ansonsten wurde die Symptomkategorie bei lückenhaften Angaben als unvollständig gewertet und aus der statistischen Analyse ausgeschlossen.

² Der FVC-Abfall > 25 % bei Lageänderung hat eine **Spezifität** von 90–100 %, eine **Sensitivität** von 64–79 %, einen **positiven prädiktiven Wert** von 92–100 % und einen **negativen prädiktiven Wert** von 75–83 %.

3.3 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die erhobenen Daten wurden im Tabellenkalkulationsprogramm Excel (MS Office 2013) erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Statistik- und Analyse-Software IBM® SPSS® V24.0/V25.0. Alle Analysen wurden auf dem Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt. Die Ergebnisse im Text sind als Mittelwert und Standardabweichung in Klammern angegeben ($M \pm SD$). Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden SPSS® sowie Excel verwendet. Zur Charakterisierung der erhobenen Daten wurden Methoden der beschreibenden Statistik angewendet, wie etwa Häufigkeits- oder Kreuztabellen sowie deskriptive und explorative Analysen. Die Unterschiedsanalysen im Gruppenvergleich bzgl. Häufigkeiten erfolgten bei **kategorialen** Variablen mittels Chi-Quadrat-Tests bzw. mit dem exakten Test nach Fisher. Im Vorfeld der Analysen der **metrisch** skalierten Parameter wurde das Vorliegen einer Normalverteilung mittels Q-Q-Diagramms überprüft. Für normalverteilte Parameter erfolgte der Vergleich der Messwerte mit entsprechenden LLN- und Referenzwerten mithilfe des t-Tests für verbundene Variablen. Bei einer fehlenden Normalverteilung wurde zum gleichen Zweck der Wilcoxon-Test durchgeführt. Der Vergleich auf Gruppenunterschiede erfolgte bei normalverteilten und homogenen Daten bei zwei Gruppen mittels t-Tests für unverbundene Stichproben und bei mehr als zwei Gruppen mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse ANOVA. Die Varianzhomogenität wurde hierbei mittels Levene-Tests geprüft. Bei Verletzung der Normalverteilung u./o. der Varianzhomogenität wurde zur Testung auf Unterschiede in zwei Gruppen der Mann-Whitney-U-Test und in mehr als zwei Gruppen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Für signifikante Ergebnisse wurden Effektstärken ausgerechnet [153]. Analysen auf Zusammenhänge zwischen metrisch u./o. ordinal skalierten Variablen erfolgten mittels Rangkorrelation nach Spearman, wobei die Relevanz einer signifikanten Korrelation entsprechend der Einordnung von Cohen eingeschätzt wurde [153, 154].

4. ERGEBNISSE

4.1 STICHPROBENBESCHREIBUNG

4.1.1 STUDIENKOLLEKTIV

Von initial 114 für die Studie eingeplanten NMD-Patienten konnten schließlich die Daten von insgesamt 91 Personen in die Analyse eingeschlossen werden (Abb. 4, S. 17). Von 23 ausgeschlossenen Teilnehmern waren u. a. drei DM1-Probanden bei der Analyse unberücksichtigt, da ein Patient die entsprechenden Ausschlusskriterien aufgrund der invasiven Beatmung erfüllte und zwei übrige Patienten die Mindestanzahl der Messungen in

der Spirometrie ebenso wie MRP-Reproduzierbarkeit unter 20 % nicht erreicht haben. Das endgültige **Patientenkollektiv** setze sich letztlich aus 56 DM1- (32 männlich), 17 DM2- (3 männlich) und 18 GSD2-Probanden (7 männlich) zusammen. Bei allen Teilnehmern, bis auf zwei Personen, wurden Testungen von demselben Untersucher durchgeführt und dokumentiert. 14 Patienten wurden zweifach untersucht, wobei in die Auswertung nur die Ergebnisse der zweiten Untersuchung einfließen. Der Zeitabstand zwischen den Untersuchungen betrug im Mittel 107 (\pm 34) Tage (Min–Max: 56–183 Tage).

Die Auswertung wurde zudem bei 19 gesunden Probanden ohne Hinweise auf eine respiratorische Erkrankung ausgeführt. Deren Resultate finden sich in Tab. 16–19 (ab S. 59).

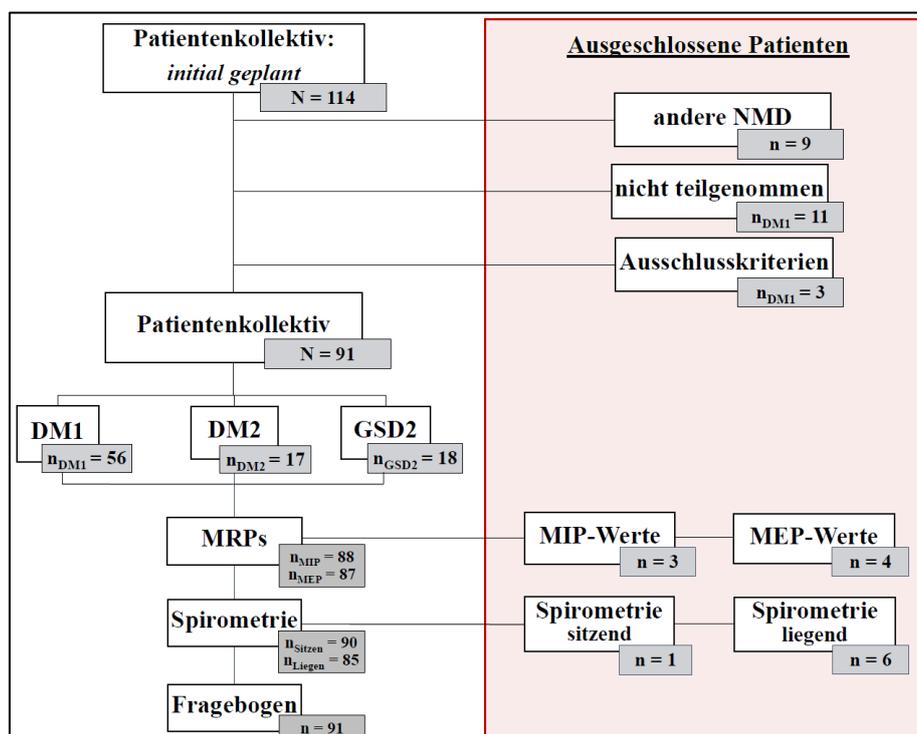


Abb. 4: Flussdiagramm: Patientenkollektiv und Studiendesign

4.1.2 DEMOGRAFISCHE, ANTHROPOMETRISCHE UND KRANKHEITSBEZOGENE DATEN

Demografische, anthropometrische und krankheitsbezogene Patientendaten sind in der Tab. 16 (ab S. 59) dargestellt. Sowohl die drei Patientengruppen (DM1, DM2, GSD2) als auch die DM1-/DM2-Kollektive unterschieden sich in der **GESCHLECHTSVERTEILUNG** sowie im **ALTER** am Untersuchungstag signifikant voneinander, glichen sich jedoch bzgl. des **BMI**. Auch bei der Einteilung in Gruppen „Normalgewicht“, „Adipositas“ und „Untergewicht“ gemäß der WHO-Klassifikation [155] zeigte sich kein Verteilungsunterschied. Beim Großteil der DM1-Patienten (76,8 %) wurden die **ERSTEN SYMPTOME** zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr und bei DM2 (41,2 %) im Alter von 40–60 Jahren apparent. GSD2 manifestierte sich vornehmlich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr (55,6 %). Bzgl. des **RAUCHVERHALTENS** unterschieden sich die drei NMD-Gruppen signi-

fikant voneinander ($p = 0,044$). Im DM-Vergleich lag dabei kein signifikanter Unterschied vor ($p = 0,056$). Zur Quantifizierung des Tabakkonsums bei aktuellen und vormaligen Rauchern wurde bisherig inhalierte Rauchmenge in Packungsjahren (PY) ausgewertet. Diesbezüglich unterschieden sich die NMD-Gruppen ebenso wie DM-Kohorten nicht voneinander. Auch bzgl. der Nikotinabstinenzdauer bei ehemaligen Rauchern glichen sich drei Gruppen ($\chi^2(2) = 0,52$; $p = 0,785$) bzw. DM-Kollektive ($U = -0,426$; $p = 0,692$).

Die **MUSKULÄRE BETEILIGUNG BEI DM1** wurde mittels der *Muscular Impairment Rating Scale* quantifiziert (Tab. 1). Die Daten zum MIRS-Wert am Untersuchungstag fehlten bei drei Patienten. Bzgl. des Alters am Untersuchungszeitpunkt ($p = 0,094$) und des Alters bei Symptombeginn ($p = 0,506$) unterschieden sich die MIRS-Gruppen nicht voneinander.

Die **DAUER DER ENZYMERSTZTHERAPIE BEI GSD2** betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Schnitt $4,1 \pm 3,23$ Jahre (Median: 3,5; IQR: 1,0–8,0; Min–Max: 0–9).

Tab. 1: MIRS-Score im DM1-Kollektiv

MIRS \ Charakteristik	1	2	3	4	5	Gesamt
Anzahl, n (%)	0 (0 %)	10 (18,9 %)	18 (34,0 %)	23 (43,4 %)	2 (3,8 %)	53 (100 %)
Geschlecht [m/w]	—	8/2	9/9	11/12	1/1	29/24
Alter [a]	—	$39,2 \pm 17,79$	$38,0 \pm 11,26$	$46,9 \pm 10,09$	$48,5 \pm 7,78$	$42,5 \pm 12,62$
Symptombeginn [a]	—	$20,1 \pm 16,12$	$22,2 \pm 11,35$	$25,1 \pm 12,63$	$25,5 \pm 12,02$	$23,2 \pm 12,70$

Mittelwert \pm SD

4.2 ANALYSE DER MUNDVERSCHLUSSDRUCKMESSUNG UND SPIROMETRIE

4.2.1 HINWEISE ZUR QUALITÄT

Die **MUNDVERSCHLUSSDRUCKMESSUNG** konnte bei insgesamt 88 bzw. 87 von 91 Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Bei der Messung waren dabei folgende Beschränkungen zu verzeichnen: Die Reproduzierbarkeit unter 20 % konnte bei drei Patienten während der MIP-Messung sowie bei vier Patienten im Zuge der MEP-Messung nicht erreicht werden. Somit wurden nur diese Messwerte von der Analyse ausgeschlossen (Abb. 4, S. 17). Im Schnitt lag die intraindividuelle Varianz zwischen dem besten und zweitbesten Wert bei $6,11 \pm 3,77$ % für MIP und bei $5,68 \pm 4,92$ % für MEP. Bei 73 Patienten (80,2 %) lag die MRP-Intertestvariabilität hierbei unter 10 %.

Von 91 erfolgten **LUNGENFUNKTIONSUNTERSUCHUNGEN** konnten die Ergebnisse im Sitzen von 90 und im Liegen von 85 Patienten für die Auswertung verwendet werden, da es bei einigen Teilnehmern die Durchführung der Spirometrie aufgrund der Schwere der Erkrankung tlw. nur eingeschränkt möglich war. So konnte die Mindestanzahl von drei Ver-

suchen bei einem DM1-Probanden im Sitzen nicht erreicht werden. Da die Beurteilung der spirometrischen Werte im Liegen in Bezug auf Werte in sitzender Position erfolgt, wurden bei diesem Patienten die Messwerte der Spirometrie sowohl im Sitzen als auch im Liegen von der Auswertung ausgeschlossen (Abb. 4, S. 17). Im Übrigen fehlten die Testungen im Liegen bei fünf weiteren Probanden, wovon bei zwei Personen die Messungen in liegender Position aufgrund der starken Belastung nicht möglich waren und bei drei DM1-Patienten die Mindestanzahl von drei Messungen nicht erreicht werden konnte. Somit wurden nur diese Ergebnisse von der Auswertung ausgeschlossen. Die im Rahmen der Spirometrie erreichte Messqualität kann Tab. 14–15 (ab S. 58) entnommen werden.

4.2.2 VERGLEICH DER GEMESSENEN PARAMETER MIT REFERENZWERTEN

Resultate der MRP-Testung und der Spirometrie inkl. Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich sind in Tab. 17–18 (ab S. 61) dargestellt. Für den Vergleich der Ergebnisse mit entsprechenden LLN- und Soll-Werten sowie für die alters- und geschlechtsunabhängige Gegenüberstellung der Gruppen wurden jeweilige Messwerte jeder Testperson in Bezug zu LLN- und Referenzwerten gesetzt (Formel 1). Die Gruppenunterschiede sind in Abbildungen 5 bis 8 (S. 21–22) sowie in Abb. 9 (S. 23) veranschaulicht.

$$\begin{aligned} \text{Parameter-\%Soll} &= \frac{\text{Parameter}_{\text{Messwert}} \times 100\%}{\text{Parameter}_{\text{Referenzwert}}}; \\ \text{Parameter-\%LLN} &= \frac{\text{Parameter}_{\text{Messwert}} \times 100\%}{\text{Parameter}_{\text{LLN}}} \end{aligned}$$

Formel 1: Berechnung der relativen Werte für Parameter der Munddruckmessung und Spirometrie

4.2.2.1 DM1-KOLLEKTIV

Im DM1-Kollektiv lagen die gemessenen **MIP**-Werte ($n = 54$) signifikant unterhalb des Sollwertes ($U = -6,21$; $p < 0,001$; $r = -0,598$) im Bereich des LLN ($U = -1,11$; $p = 0,267$) (Abb. 5, S. 21). Dabei befanden sich die Werte von 52 Patienten (96,3 %) unter dem Normwert und davon bei 25 (46,3 %) unter dem LLN. Die Messwerte derjenigen, die unter dem LLN lagen, betragen im Schnitt $66,31 \pm 21,17$ % bzgl. LLN.

Die **MEP**-Werte der Gruppe ($n = 53$) lagen sogar signifikant unter dem LLN ($U = -5,46$; $p < 0,001$; $r = -0,53$) (Abb. 6, S. 21). Insgesamt lagen die Messwerte von 52 DM1-Patienten (98,1 %) unter dem Sollwert und davon bei 48 (90,6 %) unter dem LLN. Die MEP-Werte derjenigen, die unterhalb des LLN lagen, betragen im Mittel $60,99 \pm 18,82$ %LLN. Im DM1-Kollektiv fielen MEP-%LLN-Werte insgesamt signifikant geringer als MIP-%LLN aus, und das mit einer großen Effektstärke ($U = -5,72$; $p < 0,001$; $r = -0,57$).

Die **FVC**-Messwerte im Sitzen traten bei DM1 signifikant unter dem LLN auf ($n = 55$, $t(54) = 3,73$; $p < 0,001$; $d_z = 0,51$) (Abb. 7, S. 22). Die Werte von 53 Personen (96,4 %)

lagen unter dem Sollwert und davon bei 41 Patienten (74,6 %) unter dem LLN. Die Werte derjenigen, die unter dem LLN lagen, beliefen sich im Schnitt auf $81,67 \pm 12,50$ %LLN.

Analog zur FVC waren die **FEV₁**-Werte ($n = 55$) der DM1-Gruppe signifikant häufiger unterhalb der unteren Referenzgrenze anzutreffen ($t(54) = 3,42$; $p = 0,001$; $d_z = 0,46$) (Abb. 8, S. 22). Die Werte von 53 DM1-Patienten (96,4 %) lagen unter dem Normwert und davon bei 36 (65,5 %) auch unterhalb des LLN. Die **FEV₁**-Messwerte derjenigen, die unter dem LLN lagen, betragen im Mittel $80,48 \pm 10,34$ %LLN.

Die **FEV₁/FVC**-Werte befanden sich im Normbereich ($n = 55$; $U = -1,46$; $p = 0,145$). Die Messwerte von 34 Patienten (61,8 %) lagen dabei über dem Sollwert und von 21 (38,2 %) darunter. Nur die Werte von vier Personen (7,3 %) lagen unter dem LLN (Abb. 9, S. 23).

4.2.2.2 DM2-KOLLEKTIV

Bei DM2 ($n = 17$) lagen sowohl die gemessenen **MIP**- ($U = -1,63$; $p = 0,102$) als auch die **MEP**-Werte ($U = -0,026$; $p = 0,795$) im Referenzbereich (Abb. 5 und 6, S. 21). Hierbei traten die **MIP**-Messwerte von 12 DM2-Patienten (70,6 %) unter dem Normwert und davon lediglich bei einer Person (5,9 %) unterhalb des LLN auf. Die **MEP**-Werte lagen bei neun DM2-Patienten (52,9 %) unter dem Sollwert. Bei fünf von diesen Personen (29,4 %) waren die **MEP**-Ergebnisse auch unter dem LLN anzutreffen und betragen im Mittel $88,99 \pm 3,39$ % vom LLN. Ähnlich der DM1- zeigte auch die DM2-Gruppe signifikant tiefere **MEP**-%LLN-Werte verglichen mit **MIP**-%LLN ($U = -2,44$; $p = 0,015$; $r = -0,42$).

Die **FVC**-Werte im Sitzen der DM2-Kohorte ($n = 17$) lagen im Bereich zwischen dem LLN ($U = -2,68$; $p = 0,007$; $r = -0,46$) und dem Referenzmittelwert ($U = -2,08$; $p = 0,037$; $r = -0,36$) (Abb. 7, S. 22). Die **FVC**-Werte von 12 Patienten (70,6 %) befanden sich unter dem Sollwert und davon bei fünf (29,4 %) unterhalb des LLN. Die **FVC**-Werte derjenigen, die unter dem LLN lagen, beliefen sich dabei im Mittel auf $93,79 \pm 5,74$ %LLN.

Die **FEV₁**-Ergebnisse ($U = -1,68$; $p = 0,093$) der DM2-Gruppe unterschieden sich nicht signifikant vom Referenzwert (Abb. 8, S. 22). Die **FEV₁**-Werte traten bei 11 Probanden (64,7 %) unter dem Sollwert auf und davon bei drei (17,7 %) unterhalb des LLN. Die Werte derjenigen, die unter dem LLN lagen, betragen im Mittel $89,90 \pm 5,82$ %LLN.

Ebenfalls der Tiffeneau-Index lag bei DM2 im Normbereich ($U = -0,64$; $p = 0,523$) (Abb. 9, S. 23). Die **FEV₁/FVC**-Werte lagen bei acht DM2-Probanden (47,1 %) unter dem Referenzwert, jedoch bei keinem der Patienten unter dem LLN.

4.2.2.3 GSD2-KOLLEKTIV

Bei LOPD ($n = 17$) lagen die gemessenen **MIP**- ebenso wie **MEP**-Werte signifikant unter

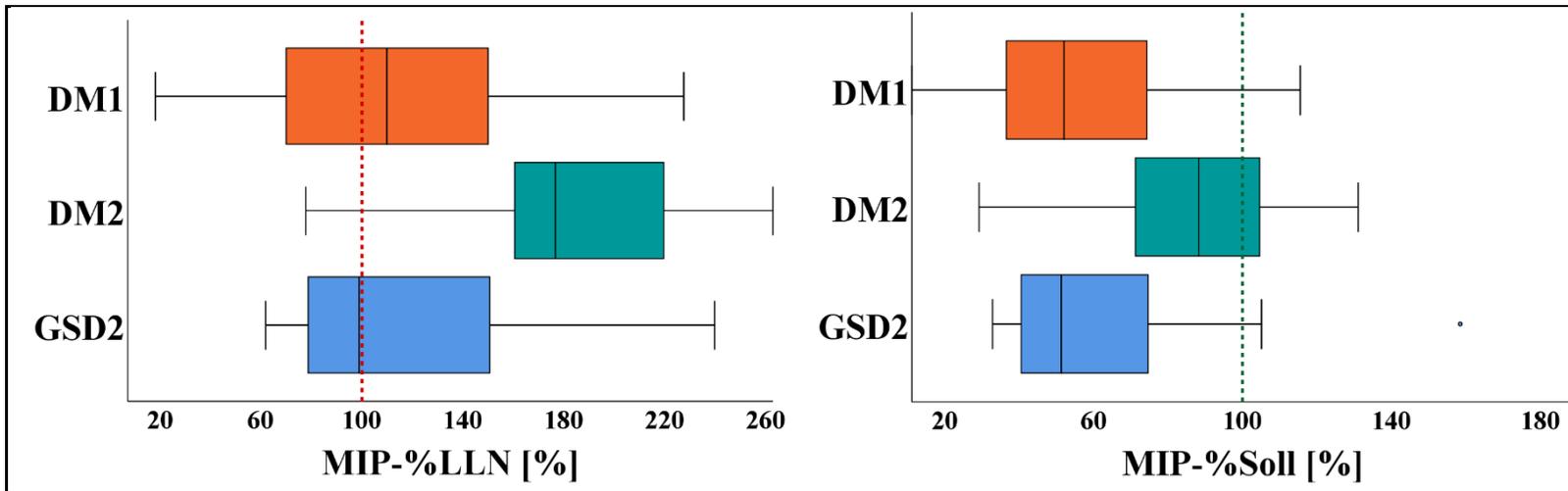


Abb. 5: MIP-%LLN und MIP-%Soll im Gruppenvergleich

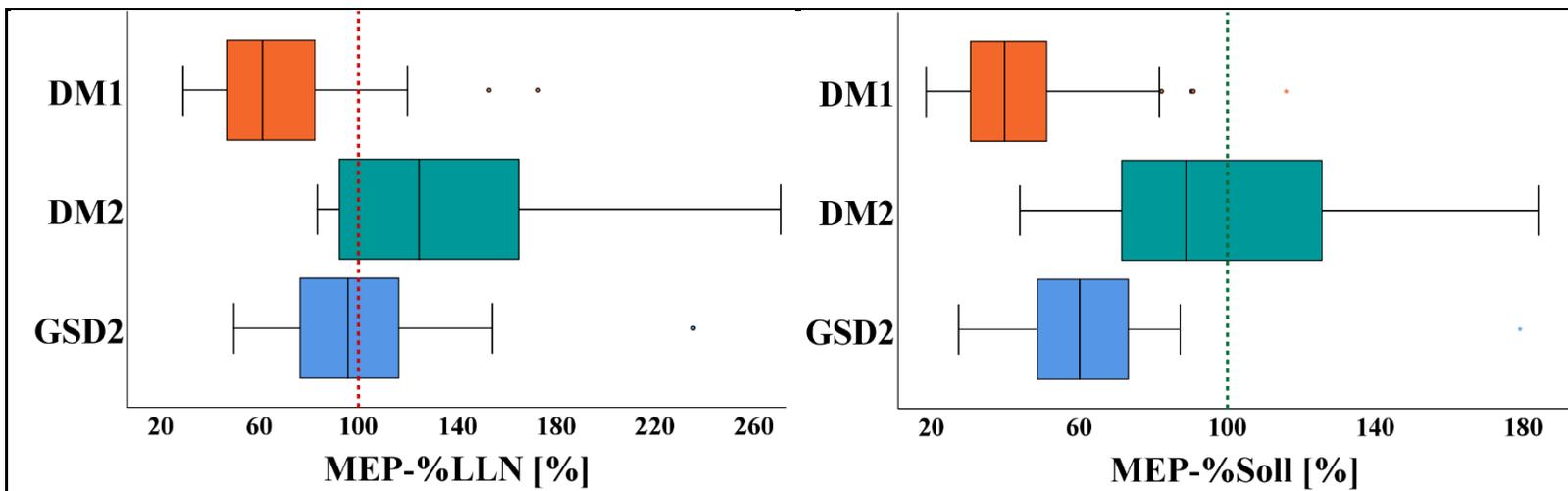


Abb. 6: MEP-%LLN und MEP-%Soll im Gruppenvergleich

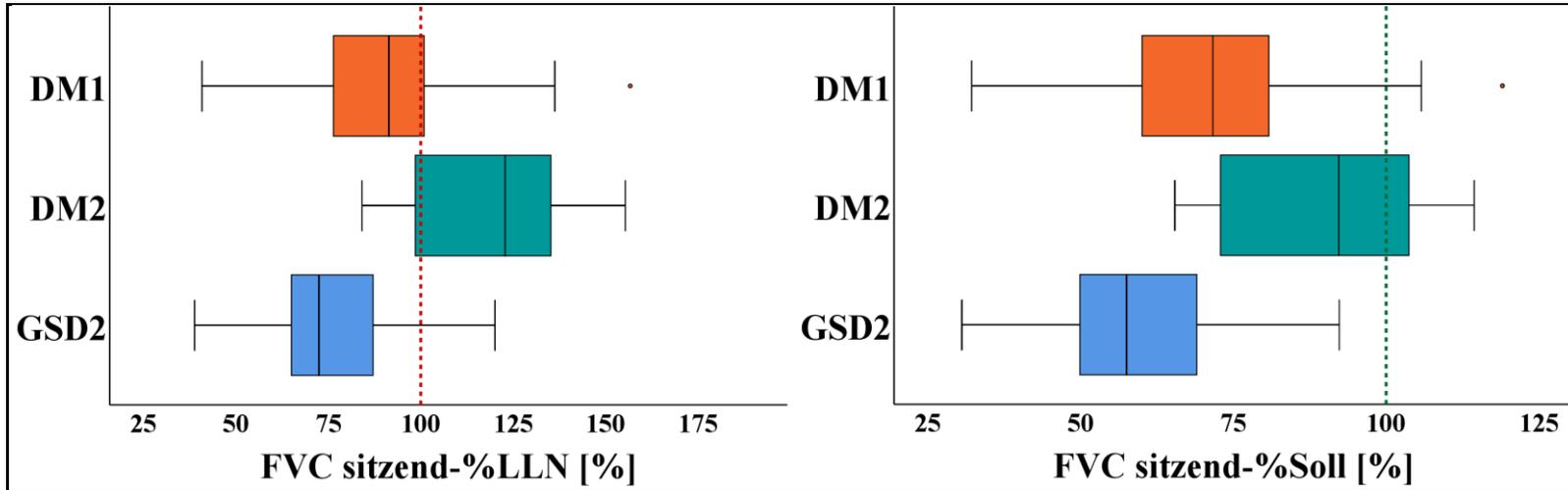
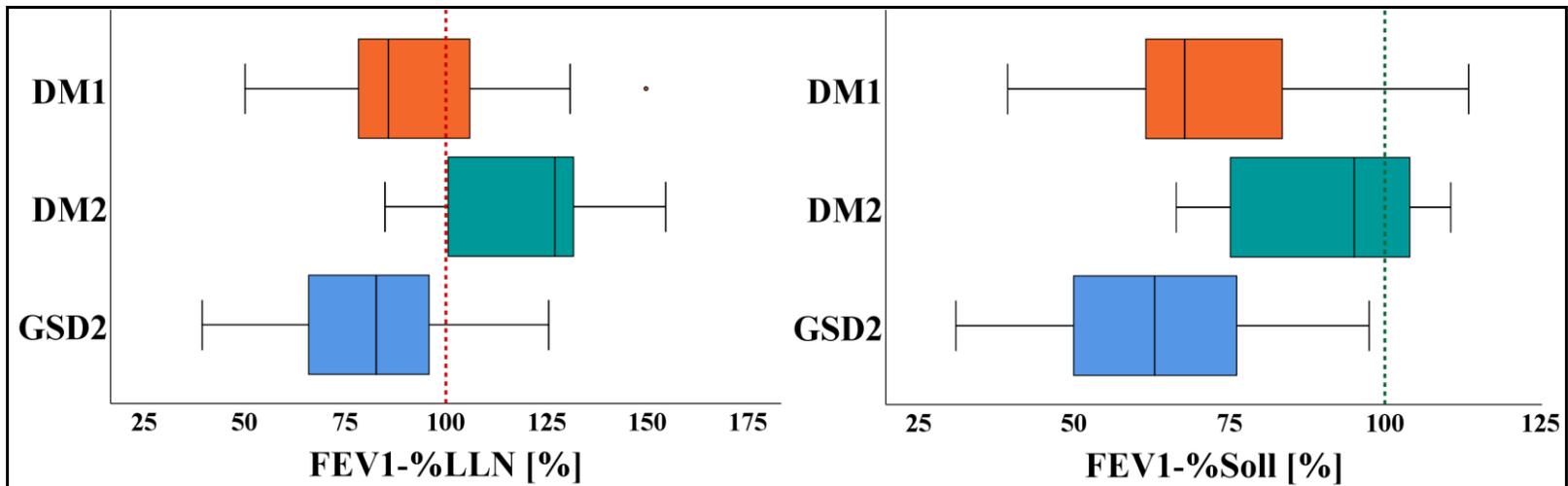


Abb. 7: FVC-%LLN und FVC-%Soll im Gruppenvergleich

Abb. 8: FEV₁-%LLN und FEV₁-%Soll im Gruppenvergleich

dem Referenzwert (MIP: $U = -3,15$; $p = 0,002$, $r = -0,54$; MEP: $U = -2,91$; $p = 0,004$; $r = -0,499$) im LLN-Bereich (Abb. 5 und 6, S. 21). Die **MIP**-Werte traten bei 15 Patienten (88,2 %) unter dem Sollwert und davon bei neun Personen (52,9 %) unter dem LLN auf. Die MIP-Ergebnisse derjenigen, die unter dem LLN lagen, beliefen sich im Schnitt auf $82,67 \pm 12,88$ %LLN. Betreffend **MEP** waren die Werte von 16 Personen (94,1 %) unter dem Normwert anzutreffen. Die MEP-Werte von zehn Patienten (58,8 %) lagen dabei unter dem LLN und betragen im Mittel $75,38 \pm 16,63$ %LLN. Die LOPD-Gruppe wies signifikant höhere MIP- als MEP-%LLN-Werte auf ($U = -1,97$; $p = 0,049$; $r = -0,35$).

Die **FVC**- ($U = -3,33$; $p = 0,001$, $r = -0,56$) ebenso wie **FEV₁**-Messwerte ($U = -2,55$; $p = 0,011$) befanden sich bei LOPD ($n = 18$) signifikant unter dem LLN (Abb. 7–8, S. 22). Dabei lagen sowohl die FVC- als auch die FEV₁-Werte aller Probanden unter dem entsprechenden Sollwert. Die **FVC**-Werte traten bei 15 Patienten (83,3 %) unterhalb des LLN auf und betragen im Mittel $69,38 \pm 14,42$ %LLN. Die **FEV₁**-Werte lagen bei 14 Personen (77,8 %) unter dem LLN und beliefen sich im Schnitt auf $72,74 \pm 18,36$ %LLN.

Der Tiffeneau-Index trat bei GSD2 ($n = 18$) signifikant häufiger oberhalb des Normwerts auf ($U = -2,199$; $p = 0,028$; $r = -0,37$) (Abb. 9, S. 23). Die **FEV₁/FVC**-Werte von 14 Patienten (77,8 %) lagen dabei über dem Referenzwert und von vier (22,2 %) darunter. Nur bei einem dieser Probanden (5,6 %) befand sich der Wert unter dem LLN.

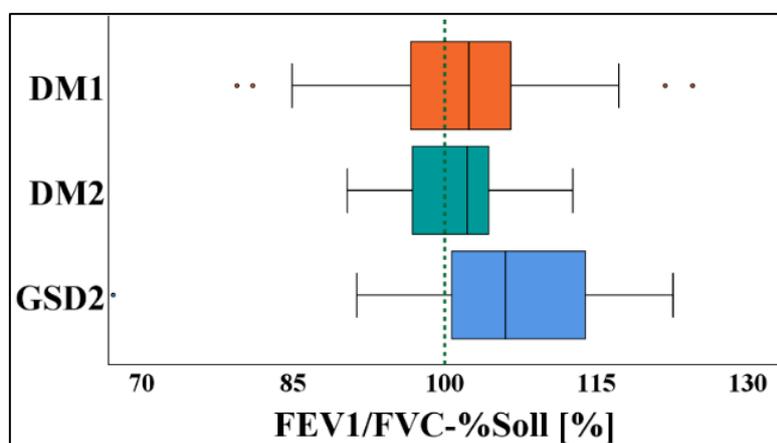


Abb. 9: FEV₁/FVC-%Soll im Gruppenvergleich

4.2.3 FVC-ÄNDERUNG BEIM LAGEWECHELSEL

Die Spirometrie-Ergebnisse im Liegen waren für 51 DM1- sowie je 17 DM2- und GSD2-Patienten verfügbar. Alle Sollwerte sind nur für im Sitzen gemessene Lungenfunktionsparameter gültig [134]. Daher erfolgte die Beurteilung der FVC-Werte im Liegen stets in Bezug auf Ergebnisse in sitzender Position als FVC-Änderung beim Lagewechsel (Formel 2, S. 24). In dieser Arbeit wurde dabei ein positiver Wert gemäß der Formel 2 als ein FVC-Abfall und ein negativer Wert als eine FVC-Zunahme beim Lagewechsel definiert.

$$\text{FVC-Änderung} = \frac{(\text{FVC}_{\text{SITZEND}} - \text{FVC}_{\text{LIEGEND}})}{\text{FVC}_{\text{SITZEND}}} \times 100 \%$$

Formel 2: Berechnung der FVC-Änderung mit der Lage

Resultate der FVC-Änderung mit der Lage sind in Abb. 10 (S. 24) und in Tab. 19 (S. 63) dargestellt. Beim Großteil der **DM1**-Probanden betrug der FVC-Abfall weniger als 20 % und im Mittel $8,32 \pm 5,04 \%$ ($\chi^2(2) = 59,77$; $p < 0,001$). Nur drei Personen überschritten die 20%-Grenze, wobei sich die FVC-Abnahme bei einem Patienten auf 33,2 % belief.

88 % der **DM2**-Probanden wiesen einen durchschnittlichen FVC-Abfall von $9,1 \pm 4,52 \%$ auf ($\chi^2(1) = 9,94$; $p = 0,002$). Bei keinem der Patienten fiel die FVC um mehr als 20 %.

Im **GSD2**-Kollektiv ergab die mittlere FVC-Differenz im Liegen $20,5 \pm 18,13 \%$. Die FVC fiel mit der Lage bei sieben Personen um weniger und bei acht Patienten um mehr als 20 % ($\chi^2(1) = 0,067$; $p = 0,796$). Dabei betrug der FVC-Abfall bei sechs von acht Probanden sogar mehr als 25 % und im Mittel ca. $39,4 \pm 10,91 \%$.

Der **DM-Gruppenvergleich** bzgl. der prozentuellen FVC-Änderung mit der Lage führte zu keinem signifikanten Ergebnis ($U = -0,18$; $p = 0,859$). Hingegen unterschied sich die GSD2-Gruppe diesbezüglich sowohl vom DM1- ($U = 3,10$; $p = 0,002$) als auch vom DM2-Kollektiv signifikant ($U = 2,53$; $p = 0,011$). Ein ähnliches Resultat ergab die Prüfung auf Unterschiede bzgl. der kategorialen Einteilung der FVC-Änderung: GSD2 wies auch hier eine signifikante Diskrepanz zu DM1- und DM2-Gruppen auf (Tab. 19, S. 63).

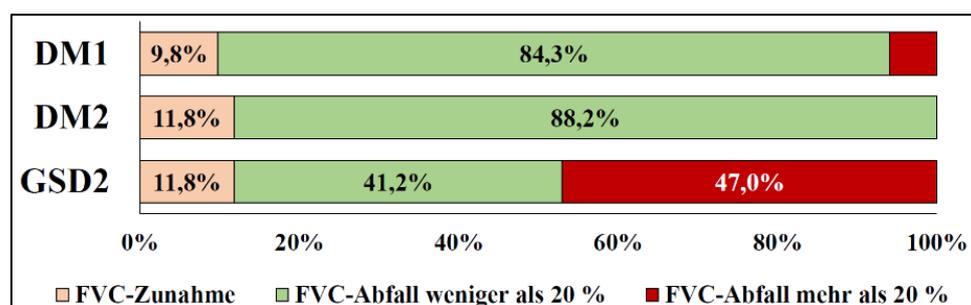


Abb. 10: FVC-Änderung beim Lagewechsel in drei Diagnosegruppen

4.2.4 RESTRIKTIVE UND OBSTRUKTIVE VENTILATIONSSTÖRUNG

Laut Eigenanamnese waren Teilnehmer – bis auf einen DM1-Patienten – keinen berufsbedingten lungenschädigenden **NOXEN** ausgesetzt. Bei 12 DM1-, zwei DM2- und sechs GSD2-Probanden lag eine **ATEMRELEVANTE VORERKRANKUNG** vor, worunter in fünf Fällen ein COPD u./o. Asthma bestand. Eine restriktive Ventilationsstörung im Rahmen der zugrundeliegenden NMD war bei drei DM1- und fünf GSD2-Patienten dokumentiert. In Bezug auf das generelle Vorliegen einer Lungenerkrankung unterschieden sich drei Patientengruppen sowie DM-Gruppen nicht voneinander (S. 60, Tab. 16).

Zur Beurteilung des VENTILATORISCHEN STATUS IM STUDIENKOLLEKTIV wurden FVC-, FEV₁- und FEV₁/FVC-Messwerte zusammenhängend analysiert. Eine restriktive Ventilationsstörung kann mittels Spirometrie nicht definitiv ermittelt werden, darf aber bei einem normalen oder erhöhten Tiffeneau-Index und einer gleichzeitig reduzierten FVC dennoch angenommen werden [134]. In dieser Arbeit wurde von einer **Restriktion** ausgegangen, wenn sich bei einem normalen oder erhöhten FEV₁/FVC die forcierte Vitalkapazität unter dem LLN (5. Perzentil) befand. Die spirometrische Schweregradeinteilung der Restriktion wurde dabei gemäß der Leitlinie zur Spirometrie [134] vorgenommen. Eine isolierte **obstruktive** Störung liegt vor, wenn der FEV₁/FVC-Quotient unterhalb des LLN und die FVC zugleich im Referenzbereich (über dem 5. Perzentil) zu finden sind [134]. Die Einordnung der Patienten anhand des ventilatorischen Status ist in Abb. 11 dargestellt. Hinsichtlich der Häufigkeit unterschiedlicher Ventilationsstörungen zeigte sich im Vergleich der drei Patientengruppen ($\chi^2(6) = 14,82$; $p = 0,007$) sowie im DM-Gruppenvergleich ($\chi^2(3) = 11,63$; $p = 0,003$) ein signifikanter statistischer Unterschied (Tab. 24, S. 66). Ebenfalls in der Verteilung der Kategorien „keine Ventilationsstörung“ vs. „Restriktion“ kristallisierte sich eine signifikante Diskrepanz zwischen drei Patientengruppen ($\chi^2(2) = 13,99$; $p = 0,001$) bzw. DM-Kohorten ($\chi^2(1) = 11,15$; $p = 0,001$) heraus.

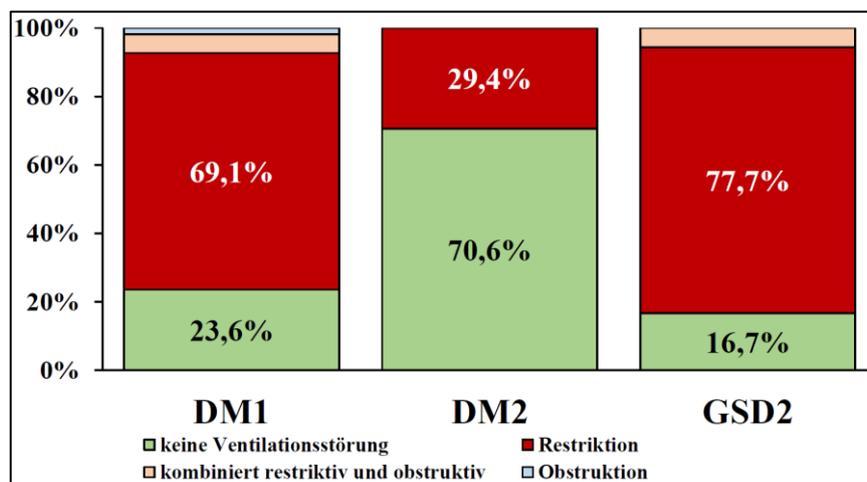


Abb. 11: Vorkommen ventilatorischer Störungen im Gruppenvergleich

4.2.5 ATEMMUSKELSCHWÄCHE

Messwerte, die unterhalb von der unteren Grenze des Referenzbereichs (LLN) festzustellen waren, wurden im Rahmen dieser Studie als pathologisch bewertet. Dabei wurde eine **Atemmuskelschwäche** wie folgt definiert: Eine isolierte respiratorische Schwäche wurde angenommen, wenn entweder nur der MIP- (**isoliert inspiratorisch**) oder nur der MEP-Wert (**isoliert expiratorisch**) unter dem LLN befindlich war. Von einer **kombinierten** in- und expiratorischen Schwäche wurde ausgegangen, wenn sowohl MIP als auch MEP unterhalb vom LLN lagen.

Das Auftreten unterschiedlicher Muster der Atemmuskelschwäche in drei NMD-Gruppen kann Abb. 12 (S. 26) entnommen werden. Bei **DM1** überwog der Anteil der Patienten mit einer respiratorischen Schwäche signifikant (90,2 %; $\chi^2(1) = 32,96$; $p < 0,001$), dabei war isoliert expiratorische (43,1 %) und kombinierte (47,1 %) Atemmuskelschwäche zu etwa gleichen Teilen vertreten. Im **DM2**-Kollektiv wies der Großteil der Probanden keine Schwäche auf (70,6 %), jedoch ohne statistische Signifikanz ($\chi^2(1) = 2,88$; $p = 0,090$). In der **GSD2**-Gruppe prävalierte hingegen der Anteil der Teilnehmer mit einer Atemmuskelschwäche (75,0 %; $\chi^2(1) = 4,00$; $p = 0,046$), wobei die Mehrheit eine kombinierte in- und expiratorische Beteiligung demonstrierte (31,2 %). Anders als bei DM trat zudem bei einem Teil der LOPD-Patienten eine isoliert inspiratorische Einschränkung auf (18,8 %).

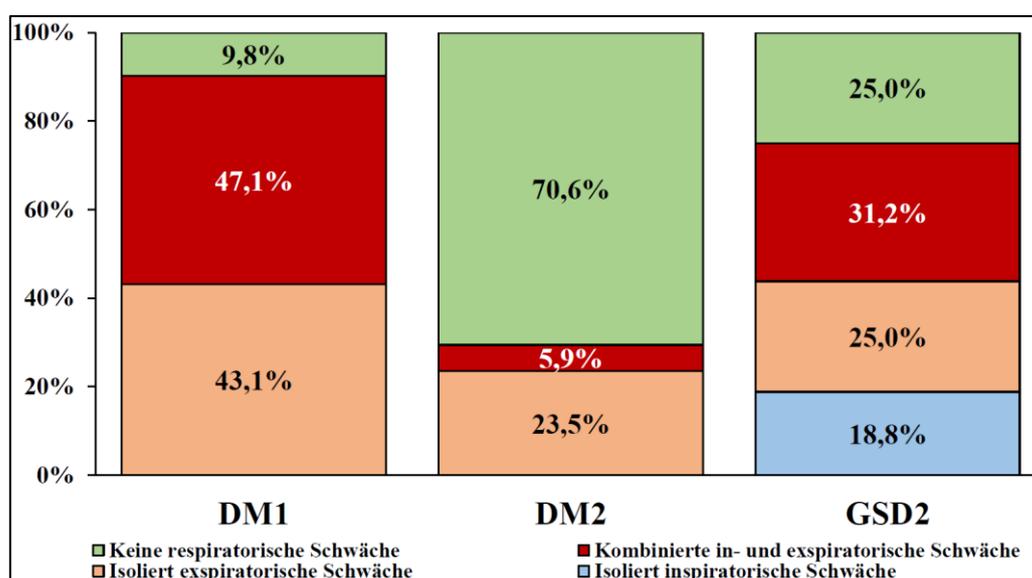


Abb. 12: Vorkommen und Muster der atemmuskulären Schwäche im Gruppenvergleich

Der **Gruppenvergleich** hinsichtlich des Musters der Atemmuskelschwäche ergab, dass sich sowohl drei Patientengruppen ($\chi^2(6) = 39,76$; $p < 0,001$) als auch DM1-/DM2-Kohorten ($\chi^2(2) = 26,01$; $p < 0,001$) signifikant voneinander unterscheiden (Tab. 21, S. 64). Ebenfalls die Untersuchung der DM1-/DM2-Kollektive bzgl. der Einteilung in die Subgruppen „respiratorische“ und „keine respiratorische Schwäche“ ergab einen signifikanten Unterschied ($\chi^2(1) = 25,12$; $p < 0,001$). Bei der DM2 war der Anteil der Patienten mit einer respiratorischen Schwäche deutlich kleiner als bei DM1 (Abb. 12).

In der **DM1**-Subgruppe mit einer kombinierten in- und expiratorischen Schwäche fielen die MEP-%LLN-Werte ($53,4 \pm 16,28$ %) signifikant geringer als die MIP-%LLN-Werte ($68,3 \pm 19,04$ %) aus ($n = 24$; $U = -2,94$; $p = 0,003$; $r = -0,42$). Somit war in dieser Subpopulation die expiratorische Funktion in höherem Maße beeinträchtigt als inspiratorische. Bei **GSD2** wurde die Analyse bei Patienten mit einer kombinierten in- und expiratorischen Schwäche aufgrund einer zu kleinen Stichprobengröße ($n = 5$) nicht durchgeführt.

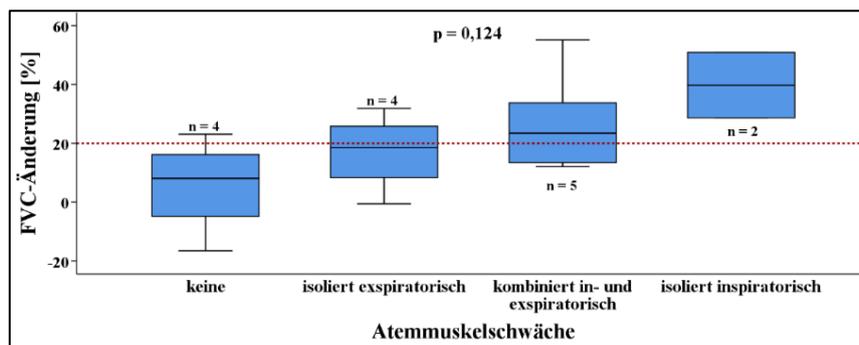


Abb. 13: FVC-Änderung in Abhängigkeit vom Atemmuskelschwäche-Status im LOPD-Kollektiv

4.2.5.1 ATEMMUSKELSCHWÄCHE UND FVC-ABFALL BEI LOPD

Im LOPD-Kollektiv wurde die FVC-Änderung in Abhängigkeit vom Atemmuskelschwäche-Status analysiert. Die Subgruppen mit dem unterschiedlichen Atemmuskelschwäche-Status entsprechend Abb. 13 (S. 27) glichen sich sowohl bzgl. des Alters am Untersuchungstag ($\chi^2(3) = 1,32$; $p = 0,723$), bei Symptombeginn ($\chi^2(3) = 5,34$; $p = 0,149$) und bei der Diagnosestellung ($\chi^2(3) = 4,62$; $p = 0,202$) als auch bzgl. der Erkrankungsdauer ($\chi^2(3) = 4,01$; $p = 0,261$).

$$\text{MEP/MIP} = \frac{\text{MEP [cmH}_2\text{O]}}{\text{MIP [cmH}_2\text{O]}}; \quad \text{MEP/MIP-\%Soll} = \frac{\text{MEP-\%Soll [\%]}}{\text{MIP-\%Soll [\%]}}$$

Formel 3: Berechnung des absoluten und relativen MEP/MIP-Quotienten

4.2.5.2 MEP/MIP-QUOTIENT

Der MEP/MIP-Quotient wurde gemäß Formel 3 aus absoluten MRP-Messwerten sowie aus relativen Werten in Bezug auf Sollmittelwert berechnet (Tab. 17, S. 61). Bei **DM1** fielen MEP-geringer als MIP-%Soll-Werte aus, der relative MEP/MIP-Quotient lag dabei mit $0,85 \pm 0,34$ signifikant unter Eins ($U = -3,43$; $p < 0,001$). Bei **DM2** belief sich der MEP/MIP-%Soll auf $1,18 \pm 0,35$, wobei die Differenz zu Eins knapp signifikant war ($U = -1,97$; $p = 0,049$). Dagegen unterschied sich der relative MEP/MIP-Quotient der **GSD2**-Gruppe nicht signifikant von Eins ($1,10 \pm 0,30$; $U = -1,31$; $p = 0,191$).

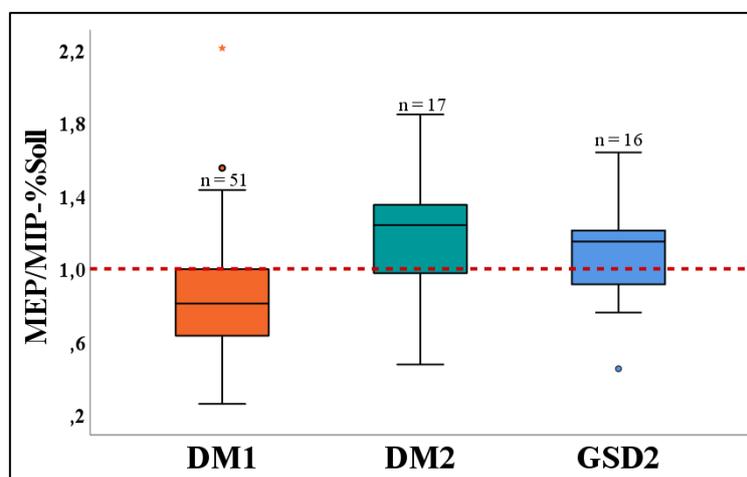


Abb. 14: MEP/MIP-%Soll-Quotient in drei Patientengruppen

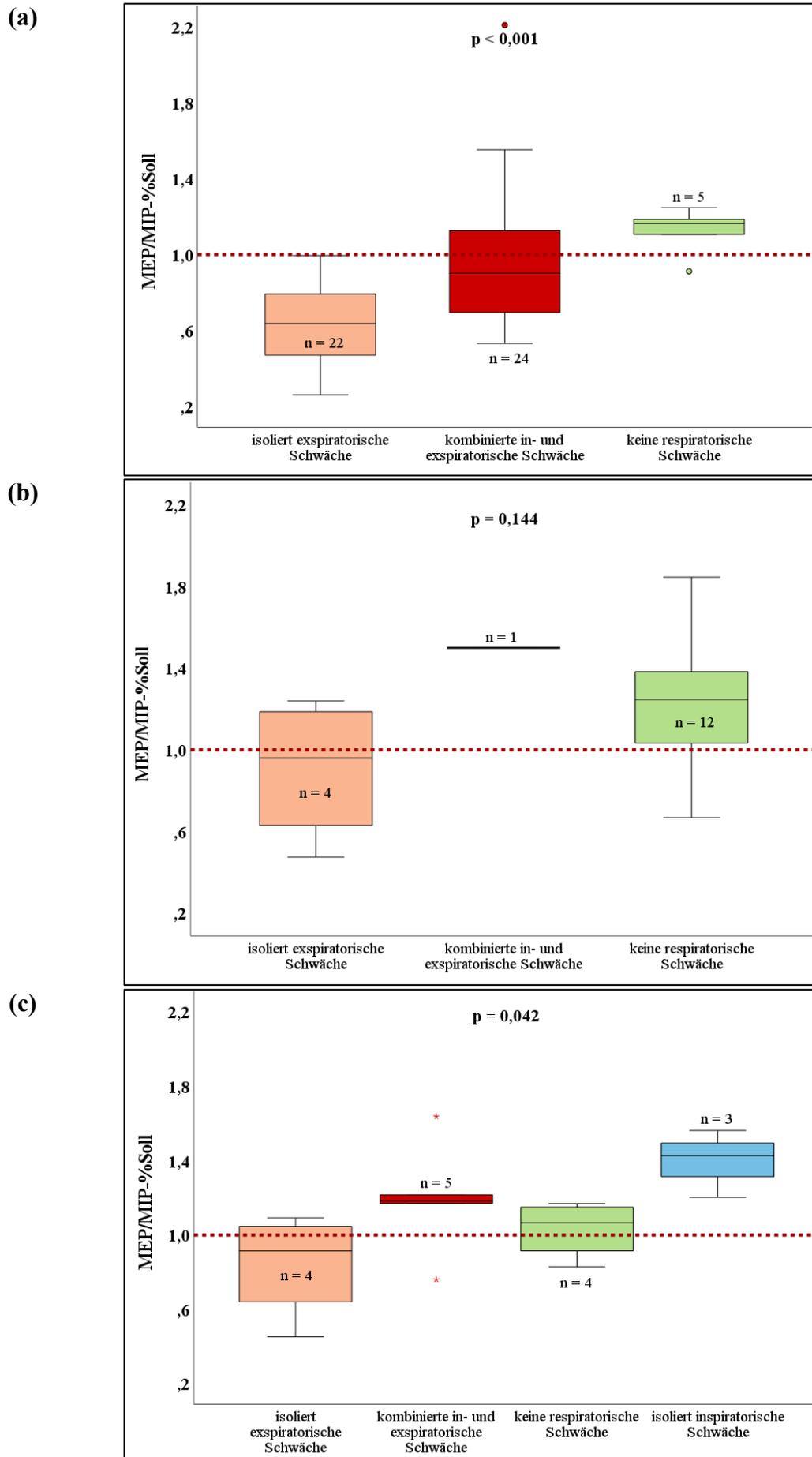


Abb. 15: MEP/MIP-Quotient in Abhängigkeit vom Atemmuskelstatus: (a) DM1, (b) DM2, (c) GSD2

Der **DM1-/DM2-** ($U = -3,36$; $p < 0,001$) sowie der **DM1-/GSD2-**Vergleich ($U = -2,99$; $p = 0,003$) ergab eine signifikante Diskrepanz in der Verteilung der MEP/MIP-%Soll-Quotienten. Konträr dazu wiesen **GSD2-** und **DM2-**Kollektive diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied auf ($U = -0,76$; $p = 0,465$) (Abb. 14, S. 27).

MEP/MIP-QUOTIENT IN BEZUG AUF DEN ATEMMUSKELSTATUS

Um die Bedeutung der MEP/MIP-Ratio im Kontext der atemmuskulären Beeinträchtigung einordnen zu können, wurden MEP/MIP-%Soll-Werte der Patienten mit einer isolierten in-, expiratorischen bzw. kombinierten Störung sowie ohne Atemmuskelschwäche separat ausgewertet (Abb. 15, S. 28 und Tab. 23, S. 65). Die zusätzliche Analyse des MEP/MIP-Quotienten bei **DM1-**Probanden mit einer kombinierten Schwäche ergab eine geringfügig stärkere Störung der expiratorischen Kraft: So lagen die Werte bei 15 dieser Patienten unterhalb und bei neun oberhalb von Eins ($n = 24$; $U = -0,91$, $p = 0,361$).

MEP/MIP-QUOTIENT IN BEZUG AUF DIE FVC-ÄNDERUNG MIT DER LAGE

Die Analyse des MEP/MIP-Quotienten erfolgte zudem bzgl. der FVC-Änderung beim Lagewechsel, um die Assoziation der beiden Verfahren bei untersuchten NMD zu bewerten. Die Auswertung der absoluten und relativen MEP/MIP-Werte ergab in allen drei Patientengruppen **keine** signifikanten Resultate bezogen auf die FVC-Änderung. Der Unterschied zwischen den Gruppen mit dem FVC-Abfall weniger bzw. mehr als 20 % erwies sich bei DM1 und GSD2 ebenfalls als nicht relevant (Tab. 22, S. 64).

Tab. 2: Atemmuskulärer und ventilatorischer Status im gesamten Patientenkollektiv

Atemmuskelstatus Ventilatorischer Status	Gesamtes Patientenkollektiv		
	91		
	Keine Atemmuskelschwäche	Atemmuskelschwäche	Gesamt
Restriktion, n (%): isoliert kombiniert mit Obstruktion	8 (9,6 %): 8 (100,0 %) 0 (0,0 %)	48 (57,8 %): 45 (93,8 %) 3 (6,2 %)	56 (67,5 %): 53 (94,6 %) 3 (5,4 %)
Obstruktion, n (%)	1 (1,2 %)	0 (0,0 %)	1 (1,2 %)
Normal, n (%)	12 (14,5 %)	14 (16,9 %)	26 (31,3 %)
Gesamt, n (%)	21 (25,3 %)	62 (74,7 %)	83 (100,0 %)

4.2.6 ATEMMUSKULÄRER UND VENTILATORISCHER STATUS

Der atemmuskuläre und ventilatorische Status wurde im Patientenkollektiv (Tab. 2) sowie in einzelnen Diagnosegruppen (Tab. 25, S. 66) zusammenhängend ausgewertet. Im gesamten Kollektiv zeigten 48 von 83 Patienten (57,8 %) eine respiratorische Schwäche in Verbindung mit einer Restriktion. 14 Personen (16,9 %) wiesen eine Atemmuskelschwäche ohne Restriktion auf, wobei zehn Patienten eine isoliert expiratorische und vier eine kombinierte in- und expiratorische Schwäche hatten. Bei acht Patienten (9,6 %)

lag eine restriktive Störung ohne begleitende Atemmuskelschwäche vor (Abb. 16).

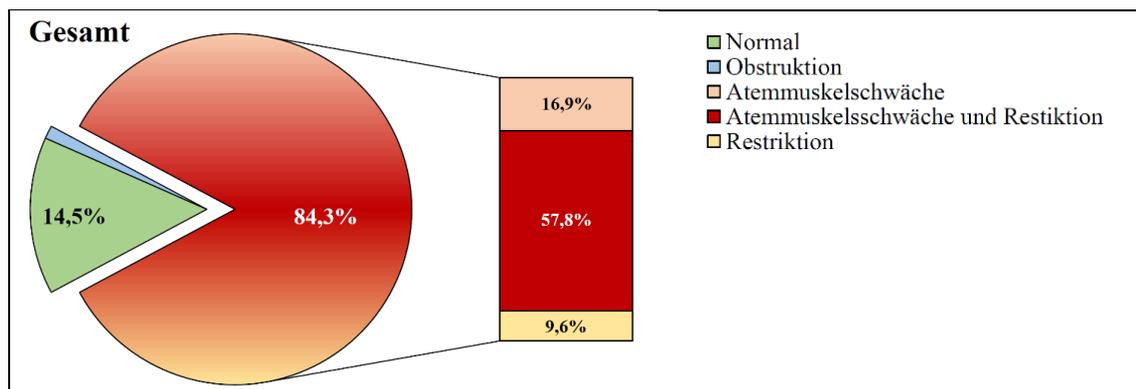


Abb. 16: Atemmuskulärer und ventilatorischer Status im Patientenkollektiv

Im gesamten Patientenkollektiv unterschieden sich die Untergruppen „Restriktion“, „Atemmuskelschwäche“, „Atemmuskelschwäche mit Restriktion“ und „Normal“ gemäß Tab. 26 (S. 67) bzgl. des BMI nicht signifikant voneinander. Die Untergruppen „Atemmuskelschwäche mit Restriktion“ und „Atemmuskelschwäche“ wiesen eine signifikante Diskrepanz bzgl. der **MIP**-%LLN- ($U = -2,69$; $p = 0,007$) und -%Soll-Werte ($U = -2,29$; $p = 0,022$) auf. Die MIP-Werte der Personen ohne Restriktion lagen zwar unter dem Sollwert ($U = -2,605$; $p = 0,009$), dennoch oberhalb des LLN ($U = -2,233$; $p = 0,026$). Hingegen befanden sich die MIP-Werte der Patienten mit Atemmuskelschwäche und Restriktion unter dem Sollwert ($U = -6,00$; $p < 0,001$) im LLN-Bereich ($U = -0,887$; $p = 0,375$) (Abb. 17). Die **MEP**-%LLN und -%Soll differierten nicht zwischen diesen Gruppen.

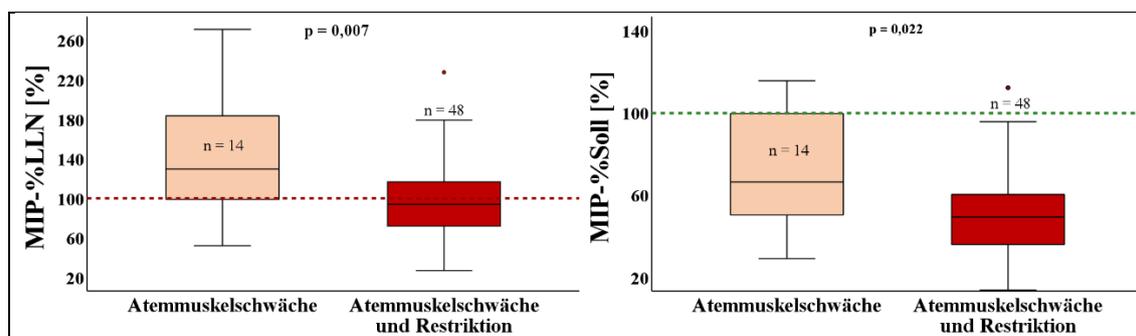


Abb. 17: MIP-%LLN und -%Soll in Subgruppen Atemmuskelschwäche mit und ohne Restriktion im gesamten Patientenkollektiv

4.2.7 BEATMUNGSSTAUS UND RESPIRATION

Der Einsatz der NICHTINVASIVEN BEATMUNG war bei 77 Patienten dokumentiert. Insgesamt benötigten sieben DM1- und vier GSD2-Patienten eine NIV (S. 60, Tab. 16). Bzgl. des NIV-Zeitpunkts lagen Daten von acht Personen vor: Hiervon benötigten vier DM1- und zwei GSD2-Patienten eine nächtliche NIV, während zwei weitere GSD2-Probanden auf die NIV tlw. auch tagsüber angewiesen waren. Die Beatmungsdauer zum Untersuchungstag betrug $3 \pm 2,61$ Jahre bei DM1 ($n = 6$) und $6 \pm 2,94$ Jahre bei GSD2 ($n = 4$).

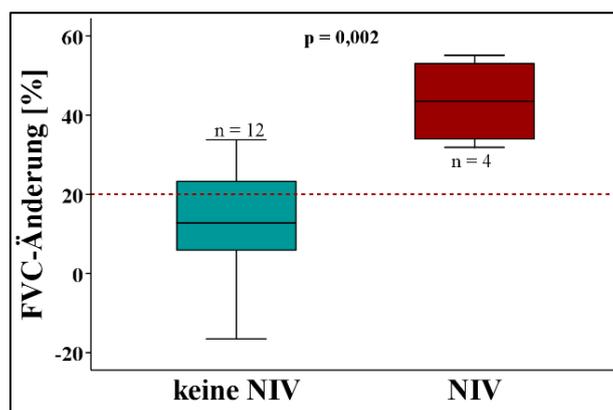


Abb. 18: FVC-Änderung in Abhängigkeit vom Beatmungsstatus im LOPD-Kollektiv

Parameter der atemmuskulären und pulmonalen Funktion wurden bei DM1 und LOPD in ABHÄNGIGKEIT VOM BEATMUNGSSTATUS analysiert. Im DM1-Kollektiv erwiesen sich die Unterschiede zwischen Subgruppen „NIV“ und „Keine NIV“ als nicht signifikant (S. 68, Tab. 28). Die MRP-, MEP/MIP- und FVC-Werte bei NIV-beatmeten LOPD-Patienten lagen im Schnitt unter den entsprechenden Werten der nicht-beatmeten Probanden, jedoch zeigte sich analog zur DM1 auch hier keine Signifikanz (Tab. 28, S. 68). Hingegen wiesen NIV-abhängige LOPD-Probanden einen signifikant größeren **FVC-Abfall** beim Lagewechsel auf, als diejenigen Patienten, die keine Beatmung erhielten (Abb. 18).

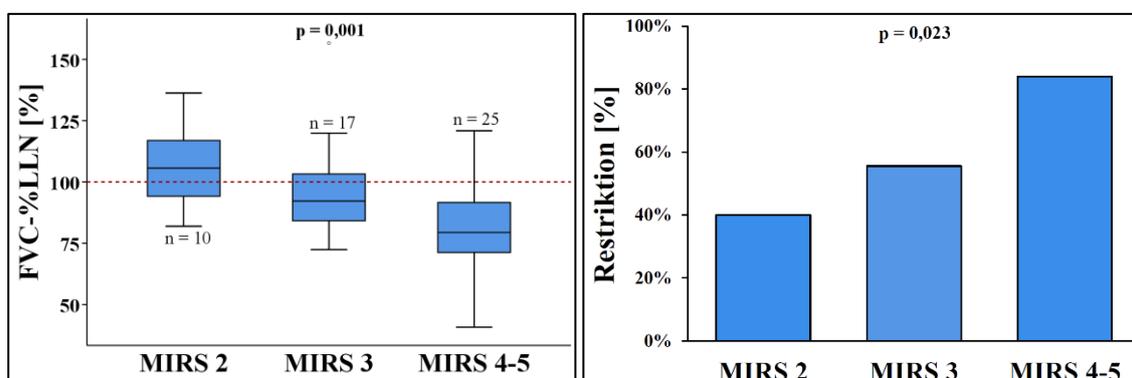


Abb. 19: FVC-%LLN und Restriktion in Abhängigkeit vom MIRS-Grad bei DM1

4.2.8 MIRS UND RESPIRATORISCHER STATUS

Aufgrund der geringen Stichprobe der MIRS 5-Gruppe ($n = 2$) wurden die Patienten mit MIRS-Scorewerten 4 und 5 zu einer gemeinsamen Kohorte „MIRS 4–5“ gruppiert (S. 69, Tab. 29). Die vordefinierten MIRS-Gruppen unterschieden sich weder im Hinblick auf das Vorkommen oder Nicht-Vorkommen einer Atemmuskelschwäche noch bzgl. der FVC-Änderung bzw. der Verteilung deren MIP-, MEP-%LLN- und der MEP/MIP-Werte. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein relevanter Unterschied bzgl. der **Restriktion** (Tab. 29, S. 69), wobei die Korrelationsanalyse einen positiv-signifikanten Zusammenhang ergab ($n = 53$; $r_s = 0,376$; $p = 0,006$). Somit stieg der Anteil der Patienten mit einer Restriktion von MIRS 2 zu MIRS 4–5 kontinuierlich an (Abb. 19). Ebenfalls die FVC-%LLN-Werte

differierten signifikant zwischen MIRS-Gruppen und korrelierten negativ-signifikant sowie mit einem starken Effekt mit MIRS ($r_s = -0,518$; $p < 0,001$; $n = 52$) (Abb. 19, S. 31).

4.3 AUSWERTUNG DER RESPIRATORY INVOLVEMENT SYMPTOM CHECK-LIST

Von 91 Umfragen, die in die statistische Analyse einbezogen wurden (Abb. 4, S. 17), waren 81 (89 %) lückenlos ausgefüllt. Die häufigsten Symptome in **DM-** und **GSD2-**Gruppen waren „Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit“, „mangelhafter Schlaf“ sowie „Müdigkeit“ (Abb. 20). Bei DM1 war überdies „Orthopnoe“ und bei GSD2 „Dyspnoe bei Alltagsaktivitäten“ mit einer Prävalenz von $\geq 50\%$ vertreten. Im **Gruppenvergleich** unterschied sich GSD2 bzgl. der Dyspnoe bei Alltagsaktivitäten von DM-Kohorten signifikant. Zudem wurde „Extreme Tagesschläfrigkeit“ nur von DM1 bejaht (Tab. 31, S. 69).

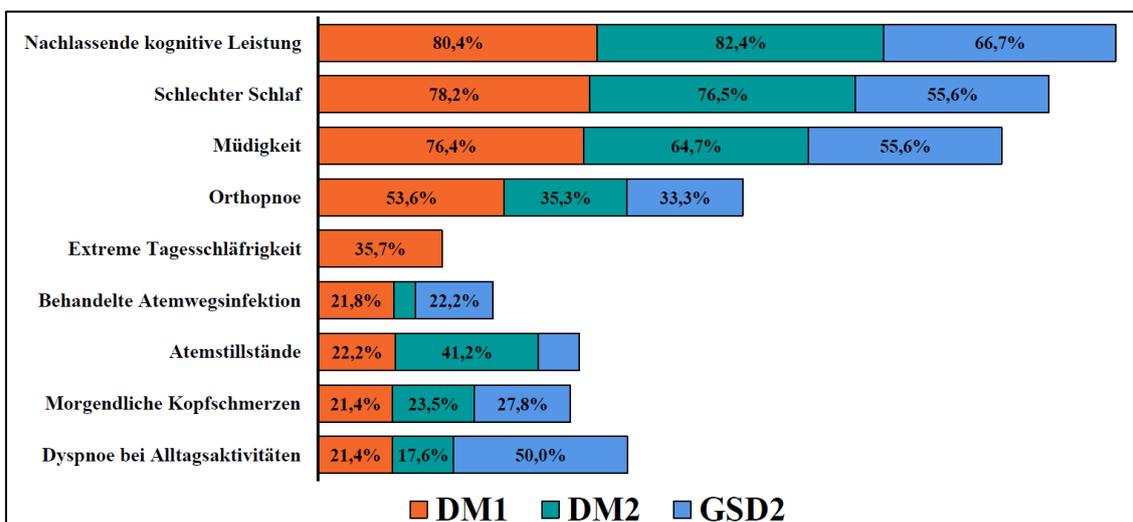


Abb. 20: Prävalenz respiratorischer Symptome im Gruppenvergleich

5. DISKUSSION

5.1 ATEMMUSKELFUNKTION UND VENTILATIONSSTÖRUNG

5.1.1 DM1-KOLLEKTIV

RESTRIKTIVE VENTILATIONSSTÖRUNG

Änderungen der Lungenfunktion i. S. einer Restriktion wurden bei DM1 in einer Vielzahl von Studien erforscht und bestätigt. Je nach Publikation liegt eine restriktive Störung in 28–71 % der Fälle vor [89, 156-160]. FVC-Werte können bei DM1 von 40 bis 78 % Soll variieren [104, 161-164]. Auch in dieser Arbeit demonstrierte die DM1-Kohorte die in ähnlicher Weise reduzierten FVC- und FEV₁-Werte bei gleichzeitig fehlender Obstruktion (Tab. 18, S. 62), die auf ein restriktives Pattern hinweisen. So hatte der Großteil der Patienten reduzierte FVC- bzw. FEV₁-%LLN-Parameter (ca. 75 % und 66 %), wogegen der Tiffeneau-Index im Schnitt im Normbereich (Tab. 18, S. 62) und bei ca. 62 % der

DM1-Probanden sogar über dem Sollmittelwert lag. Gemäß der Definition (S. 25) konnte so bei ca. 69 % der DM1-Patienten eine restriktive Störung angenommen werden (S. 25, Abb. 11). Beim Großteil der Teilnehmer konnte dabei von einer leichten bzw. moderaten Restriktion ausgegangen werden (S. 66, Tab. 24). In der Literatur variieren Angaben bzgl. des Schweregrads der Restriktion bei DM1: Eine leichte restriktive Störung wurde bei 29–58 % [79, 159, 160, 165], eine moderate bis schwere bei 9–50 % der Betroffenen beobachtet [159, 160, 165, 166]. Jedoch muss bedacht werden, dass sich die Auswahl der Cut-Off-Grenzen für abnorme FVC-Werte zwischen Studien teils erheblich unterschied.

ATEMMUSKELFUNKTION

In dieser Arbeit hatte die DM1-Kohorte eine hohe **PRÄVALENZ** der expiratorischen Beeinträchtigung mit einer erheblichen und statistisch stark-relevanten **MEP**-Herabsetzung auf Werte unterhalb vom LLN. So war bei etwa 91 % der Patienten eine mittlere MEP-Reduktion von etwa 61 %LLN zu verzeichnen. Überdies hatte fast die Hälfte der Probanden (46,3 %) deutlich reduzierte **MIP**-Werte von ca. 66 %LLN, jedoch ohne statistische Signifikanz. Bereits 1964 fiel *Gillam et al.* bei der Evaluation der Atemfunktion im DM-Kollektiv auf, dass MEP-Werte bei all seinen untersuchten Patienten im Vergleich zum Kontrollkollektiv beträchtlich reduziert waren [167]. Ähnliche Prävalenzen wie in der vorliegenden Arbeit fanden sich zudem in der Studie von *Evangelista et al.* [168]. So belief sich die Häufigkeit der MEP-Abnahme auf ca. 91 % für Männer bzw. 80 % für Frauen und die Prävalenz der MIP-Reduktion auf etwa 55 % bzw. 40 % respektive für das jeweilige Geschlecht. Die von der Gesamtgruppe erzielten relativen MEP- (40 %**Soll**) und MIP-Werte (48 %**Soll**) waren jedoch stärker reduziert als im vorliegenden Kollektiv. Einschränkung muss jedoch erwähnt werden, dass in der Studie von *M. A. Evangelista* fest definierte MRP-Cut-Off-Werte verwendet wurden. Diese waren geschlechtsspezifisch, erlaubten aber keine Anpassung bzgl. des Alters [168]. In der Arbeit von *S. Wenninger*, in der u. a. die Grenzwerte nach *Evans et al.* analysiert wurden, lagen MEP-Werte bei 26 von 29 DM1-Patienten unter dem LLN (89,7 %), was prozentuell mit den vorliegenden Resultaten übereinstimmt [169]. Analog zu dieser Dissertation waren zudem die expiratorischen Drücke stärker als die inspiratorischen reduziert. Die Prävalenz der MIP-Werte unter dem LLN war in der Studie von *Wenninger et al.* mit ca. 38 % jedoch etwas geringer als in der vorliegenden Arbeit [169]. Diskrepante Resultate lieferten *Rossi et al.*, in deren Studie MRP bei 159 DM1-Patienten evaluiert wurden. Während die MIP-Abnahme ebenda mit ca. 60 % etwas häufiger als in dieser Dissertation beobachtet wurde, lagen MEP-Werte in ca. 57 % der Fälle und somit seltener unter dem Cut-Off. Leider waren die eingesetzten Cut-Off-Werte in der Publikation nicht definiert [104]. Auch *T. L. Araújo* fand

eine geringere Prävalenz der abnormen MEP-Werte (ca. 52 %) bzgl. fester Cut-Off-Grenzen. Dennoch wurde der DM-Typ der untersuchten Kohorte nicht näher beleuchtet [106].

Neben dem prävalenten Vorkommen der expiratorischen Störung demonstrierte DM1 in dieser Dissertation ein signifikant und relevant stärkeres **AUSMAB** der expiratorischen im Vergleich zur inspiratorischen Beteiligung. Ähnliche Ergebnisse wurden in Arbeiten von *Serisier et al.* [170], *Bogaard et al.* [171], *T. L. Araújo* [106], *Ugalde et al.* [172], *Henke et al.* [164], *Johnson et al.* [165], *Finnimore et al.* [173] und *Calabrese et al.* [174] erzielt: Zwar waren sowohl MIP- als auch MEP-Werte bei DM deutlich reduziert, erwies die expiratorische Kraft verhältnismäßig stärkere Einbuße. Ebenso *G. Boussaïd*, der in einer umfangreichen prospektiven Studie Determinanten der Atemfunktion bei 283 DM1-Patienten evaluierte, verzeichnete eine stärkere Störung der expiratorischen als inspiratorischen Funktion [90]. Anders als in dieser Dissertation wurden MIP-Werte dabei vom FRC-Niveau bestimmt, sodass sie inspiratorische Drücke ohne additive Retraktionskräfte des Atemsystems repräsentierten und somit niedriger ausfielen als es bei der Erfassung vom RV-Niveau der Fall wäre (S. 51). Die MRP-%LLN-Werte (nach *Evans et al.*) fielen dabei deutlich geringer als in dieser Dissertation aus. Einerseits spielte das besagte Ausgangsvolumen bei der MIP-Messung eine Rolle. Andererseits könnte es an der Kohorte liegen, die zu 23 % aus Patienten mit einer schwerwiegenden kongenitalen Verlaufsform (cDM) bestand [90]. Da die extreme CTG-Repeat-Zunahme mit einer stärkeren Atemdysfunktion assoziiert ist [90], könnten größere Einbußen der Atemmuskulatur mit verhältnismäßig stärkeren Atemfunktionsstörungen bei cDM in Verbindung stehen.

Der **MEP/MIP-QUOTIENT** kann der Evaluation des **atemmuskulären Befallsmusters** dienen und eine relative Beteiligung der inspiratorischen im Vergleich zur expiratorischen Muskulatur bzw. vice versa aufdecken [141]. In dieser Dissertation lag das relative MEP/MIP-Verhältnis der DM1-Kohorte mit 0,85 im Mittel signifikant unter Eins (S. 27, Abb. 14). Dies deutet darauf hin, dass MEP- geringer als MIP-%Soll-Werte ausfielen und somit die expiratorische Funktion stärker als inspiratorische eingeschränkt ist. Bei der Analyse der MEP/MIP-Ratio gelangt auch *G. Fregonezi* zu dem Schluss, dass die expiratorische Kraft bei DM in Relation zur inspiratorischen im höheren Maße gestört ist. Jedoch geht aus der Publikation nicht eindeutig hervor, welcher DM-Typ untersucht wurde [141]. Im Gegensatz dazu fanden *Rossi et al.* eine in etwa vergleichbare in- und expiratorische Beteiligung bei DM1 [104]. Die Studie von *Y. Jammes* an zehn männlichen Patienten zeigte ebenso eine annähernd gleichmäßige Verteilung der in- und expiratorischen Schwäche, wobei jedoch MIP- (19 %Soll) und MEP-Werte (21 %Soll) enorm redu-

ziert waren [175]. Da in der Arbeit von *Jammes et al.* weder die Angaben zum Manifestationsalter der Teilnehmer noch zum klinischen Schweregrad der DM vorlagen, bleibt offen, ob ein derart ebenmäßiges in- und expiratorisches Befallsmuster einer weit fortgeschrittenen Atemfunktionsstörung zuzuordnen ist. So wurde bspw. in der Arbeit von *Begin et al.* an einem großen Kollektiv mit mehrheitlich adulter DM1-Form u. a. gezeigt, dass eine proportional stärkere Dezimierung expiratorischer Drücke nur solange bestehen blieb, bis die Erkrankung in ein fortgeschrittenes Stadium mit einer generalisierten Muskelschwäche überging. Ab dann erfuhr die inspiratorische Kraft einen gravierenden Rückgang, sodass die Gefahr einer hyperkapnischen Insuffizienz erheblich anstieg [176].

Gemäß der festgelegten Definition (S. 25) trat bei DM1 eine isolierte expiratorische sowie eine kombinierte **ATEMMUSKELSCHWÄCHE** in etwa gleich häufig auf (Abb. 12, S. 26). Die DM1-Probanden mit einer kombinierten Schwäche wiesen dabei – analog zum DM1-Gesamtkollektiv – eine signifikant stärkere Reduktion der MEP-Werte auf. Interessanterweise kam eine teils bestehende **inspiratorische Beteiligung** ausschließlich begleitend zur expiratorischen vor, sodass bei keinem der DM1-Patienten eine isolierte inspiratorische Störung bestand. Dabei gab es auch keine Hinweise für eine **diaphragmale Dysfunktion** (S. 15): So belief sich der FVC-Abfall im Liegen bei 84 % der DM1-Teilnehmer im Mittel auf ca. 8 %. Nur drei Probanden (ca. 6 %) wiesen eine funktionelle Zwerchfellschwäche mit einem FVC-Abfall von etwa 26 % auf (Tab. 19, S. 63). Die inspiratorische Mitbeteiligung, die in dieser Dissertation in ca. 46 % der Fälle festgestellt wurde, könnte somit weniger auf der Zwerchfellfunktionsstörung, sondern ggf. auf der Schwäche der Interkostal- bzw. der akzessorischen Atemmuskulatur basieren. In der Tat fanden sich in einigen Studien bei der histopathologischen Begutachtung des autoptischen bzw. bioptischen Materials ein variabler Schwund und Fibrosierung der Atemhilfsmuskulatur, bspw. des inspiratorisch wirksamen *M. sternocleidomastoideus* [177, 178]. Eine diaphragmale Beteiligung bei DM1 konnte in der Mehrheit der publizierten Studien nur bei einem geringen Patientenanteil nachgewiesen werden. Korrespondierend mit Resultaten dieser Dissertation stellten auch *Leonardis et al.* [179], *D. E. Serisier* [170], *Finnimore et al.* [173], *Howard et al.* [180] sowie *Boussaïd et al.* [90] nur bei ca. 3–15 % der Probanden eine abnorme FVC-Abnahme fest. Ebenfalls *J. Bogaard* [171] und *A. Pincerle* [79] fanden keine Hinweise für eine Zwerchfellschwäche bei DM. Nichtsdestotrotz zeigte eine Reihe von histologischen Untersuchungen variable atrophische Veränderungen im diaphragmalen Gewebe [177, 178]. Auch die sonographische und invasive Beurteilung der diaphragmalen Funktion lieferte Anhaltspunkte für eine Zwerchfellbeteiligung bei DM1 [164]. Ggf. werden pathologische Zwerchfellveränderungen nur bei einem

Teil der Patienten klinisch apparent. So registrierten *Poussel et al.*, konträr zu Resultaten in dieser Promotionsarbeit, bei etwa 21 % der DM1-Patienten einen abnormen FVC-Abfall [158]. Mögliche Ursache hierfür könnte ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium sein. In der Studie von *M. Poussel* demonstrierten bspw. Patienten mit einer pathologischen FVC-Abnahme signifikant höhere MIRS-Werte als die DM1-Kohorte ohne funktionelle Zwerchfellschwäche [158].

Histopathologische Veränderungen wurden auch für die **expiratorische** Muskulatur, u. a. für den *M. rectus abdominis* [177] beschrieben. Auch die invasive Diagnostik der expiratorischen Muskelfunktion – obwohl statistisch nicht signifikant – wies in der Arbeit von *Henke et al.* teils deutliche Defizite auf [164]. In der MRT-Studie von *Solbakken et al.* wurden bei DM1 die Zunahme der Fettinfiltration und die Größenreduktion der Rumpfmuskulatur festgestellt, wobei die kranialen Anteile des expiratorischen *M. rectus abdominis* davon am meisten betroffen waren. Dennoch waren auch der *M. obliquus externus abdominis* sowie der *M. erector spinae* in Mitleidenschaft gezogen [181]. Zudem fand *G. Solbakken* heraus, dass o. g. abnorme Befunde mit der FVC korrelierten, was laut Autoren die Relevanz der geraden Bauchmuskulatur an der forcierten Expiration widerspiegelt [181]. Auch in der MRT-Studie von *Kornblum et al.* wurden u. a. Abnormitäten in geraden und schrägen Bauchmuskeln bei DM1 dokumentiert [182]. In einer Arbeit von *V. Ugalde* wiederum wurde u. a. die Rekrutierung der abdominalen Muskulatur und deren Aktivität im Rahmen einer forcierten Expiration gegen Widerstand untersucht [172]. Dabei zeigten sich bei DM-Probanden abweichende Aktivierungsmuster verglichen mit gesunden Personen: Infolge der Dezimierung der globalen expiratorischen Muskelkraft fungierten v. a. der *M. transversus abdominis* sowie innere schräge Bauchmuskeln als expiratorische Hilfsmuskulatur [172]. In einer weiteren Arbeit von *Ugalde et al.* wurden bei DM ebendiese abdominalen Muskelgruppen im Rahmen der Inspiration nicht nur selektiv rekrutiert, sondern demonstrierten zudem – im Gegensatz zur Kontrolle – eine doppelt so hohe elektromyographische Aktivität, und das in Verbindung mit verminderten MEP-Werten [55]. Dies entsprach dem myopathischen Aktivierungsmuster insofern, dass die dystrophische Muskulatur zur Bewältigung gleicher Last eine höhere Anzahl motorischer Einheiten beanspruchte [55]. In der Summe der Befunde präsumierte *V. Ugalde* eine schwere Beteiligung der abdominalen Muskulatur [55].

Die Zusammenschau der publizierten und in dieser Arbeit erlangten Resultate deutet darauf hin, dass bei DM1 die in- ebenso wie expiratorische Funktion betroffen sein kann. Vornehmlich kommt es zur Schwäche der expiratorischen Muskulatur, ggf. mit einer

begleitenden inspiratorischen Störung. Eine expiratorische Beteiligung ist dabei nicht nur ausgeprägter, sondern könnte evtl. auch früher im DM1-Verlauf apparent werden. Dagegen scheint eine inspiratorische und v. a. diaphragmale Störung erst in fortgeschrittenen Stadien der DM1 hinzuzukommen. Weitere ggf. longitudinale Studien benötigt es dennoch, um diese Vermutung zu klären.

MIRS UND RESPIRATORISCHER STATUS BEI DM1

Die *Muscular Impairment Rating Scale* wurde ursprünglich zur Einschätzung der muskulären Beeinträchtigung bei DM1 entworfen, jedoch erwies sie sich auch als ein durchaus zuverlässiger Parameter, der den generellen Schweregrad und die Progression der Erkrankung repräsentiert [133]. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die pulmonalen Funktionseinschränkungen der DM1-Teilnehmer – i. S. einer Restriktion und FVC-Regression – in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere auftreten (Abb. 19, S. 31). Hingegen scheinen MRP-Ergebnisse, als Parameter der globalen Atemmuskelfraft, nicht im Zusammenhang mit dem DM1-Schweregrad zu stehen. Ähnliche Ergebnisse wurden in anderen Studien dokumentiert. In den Arbeiten von *Poussel et al.* an großen DM1-Kollektiven zeigten die FVC-Werte eine signifikante Abnahme über die MIRS-Grade hinweg [157, 158]. Auch *M. Kierkegaard* machte die Beobachtung, dass höhere MIRS-Werte mit einem signifikant stärkeren Rückgang der FVC-Werte einhergehen [160]. In einer Längsschnittstudie von *Mazzoli et al.* wurde ebenso ein Zusammenhang zwischen FVC-Werten und MIRS-Score dargelegt [183]. *Hartog et al.* fanden 2021 ebenfalls heraus, dass höhere MIRS-Grade mit tieferen FVC-%Soll-Ausgangswerten assoziieren [159]. Vergleichbar mit der vorliegenden Arbeit demonstrierten zudem auch *U. Vivekananda* und *C. Turner* eine negativ-signifikante Korrelation zwischen FVC- und MIRS-Werten [184]. Mehrere retrospektive Studien von *Kaminsky et al.* an großen DM1-Kollektiven ergaben ebenfalls eine signifikante Korrelation der Vitalkapazität mit der Krankheitsschwere [156, 185]. Analog zu dieser Dissertation zeigte sich zudem ein relevant zunehmendes Auftreten der restriktiven Ventilationsstörung in Abhängigkeit vom MIRS-Score, wobei die Restriktion anhand der VC- und der TLC-Reduktion erfasst wurde. Ebenso *S. Rossi* berichtete 2019, dass das Vorkommen einer Restriktion mit höheren MIRS-Werten signifikant assoziiert ist [104]. Die MIRS-Gradeinteilung scheint zudem als ein unabhängiger Prädiktor für die Restriktion zu fungieren, denn in der Studie von *P. Kaminsky* wiesen die Patienten mit dem $MIRS \geq 3$ ein ca. sechsmal höheres Risiko für eine restriktive Störung auf [156].

In Bezug auf Zusammenhang der MRP-Werte mit MIRS existieren momentan nur wenige Untersuchungen. In den o. g. Studien von *Poussel et al.* wurde gezeigt, dass sich die MIP-

und MEP-Werte über die MIRS-Grade 1–5 nicht signifikant voneinander unterscheiden [157, 158], was mit Ergebnissen dieser Dissertation übereinstimmt (Tab. 29, S. 69). Hingegen lieferte die Arbeit von *Araújo et al.* abweichende Resultate. Der Studie zufolge assoziierte der Schwund der expiratorischen Muskelkraft mit der zunehmenden DM1-Progression, gemessen an der MIRS-Zunahme [106]. Einschränkend muss dennoch erwähnt werden, dass trotz einer relativ großen DM1-Gesamtstichprobe ($n = 23$) die einzelnen MIRS-Subgruppen nur drei bis fünf Probanden enthielten. Somit wurden v. a. Patienten mit MIRS 2 repräsentiert [106]. In einer Beobachtungsstudie an 105 DM1-Probanden registrierten auch *Seijger et al.* bei Patienten mit einer stärkeren muskulären Beteiligung signifikant tiefere MEP-Werte. Allerdings war der prozentuelle Anteil der Teilnehmer mit MIRS 4–5 mit ca. 62 % höher als in dieser Dissertation [186]. Konträr zu Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wurde in der 2020 publizierte Studie von *Henke et al.* gezeigt, dass die in- und expiratorische Beeinträchtigung bei DM1 mit dem klinischen Schweregrad in Verbindung steht. Sowohl MIP als auch MEP wiesen demnach eine starke inverse Korrelation mit dem MIRS-Score auf [164]. Nichtsdestotrotz sind aufgrund einer spärlichen und teils kontroversen Datenlage weitere Untersuchungen an großen Populationen notwendig, um eventuelle Gesetzmäßigkeiten aufdecken zu können.

5.1.2 DM2-KOLLEKTIV

Die Literaturangaben betreffs der LUNGENFUNKTION bei DM2 sind sehr überschaubar. In der Studie von *Bozovic et al.*, in der u. a. die pulmonale Funktion einer großen DM2-Kohorte aus dem serbischen DM-Patientenregister analysiert wurde, gaben die Forscher die Prävalenz einer milden Restriktion bei DM2 mit ca. 10 % an [187]. Konträr zur geläufigen Definition wurde dennoch im Rahmen der Arbeit bereits eine Reduktion der forciereten Vitalkapazität auf Werte unter 90 % als eine restriktive Störung betrachtet. Im Mittel betrug der FVC-%Soll-Wert der Teilnehmer ca. 113 % [187]. In dieser Dissertation belief sich bei DM2 die Häufigkeit der auffälligen FVC- und FEV₁-Werte bzgl. des LLN auf ca. 29 % bzw. 18 %, wobei der Tiffeneau-Index zugleich im Normbereich lag. Somit wies die DM2-Kohorte mit ca. 29 % eine deutlich geringere Prävalenz der restriktiven Ventilationsstörung als die DM1-Gruppe auf (Abb. 11, S. 25). Auch *Leonardis et al.* betonten, obwohl keine Angaben zur Häufigkeit der Restriktion gemacht wurden, dass Lungenfunktionsparameter der DM2-Probanden zwar geringer als beim Kontrollkollektiv ausfielen, deren respiratorische Funktion jedoch signifikant besser als bei DM1 war [179].

Im Kontrast zur DM1 wies die DM2-Kohorte in dieser Dissertation eine deutlich geringere Häufigkeit der auffälligen MRP-WERTE unter dem LLN auf. So wurde nur bei fünf

DM2-Probanden (29 %) eine abnorme **MEP**-Abnahme beobachtet, die zudem mit 89 %LLN weniger stark ausgeprägt war als bei DM1. Reduzierte **MIP**-Werte unterhalb des LLN wurden nur bei einem DM2-Patienten (ca. 6 %) erfasst. Die aktuelle Datenlage bzgl. der respiratorischen Beteiligung bei DM2 liegt spärlich vor. Anhand der wenigen Informationen wird die Prävalenz der Atemdysfunktion derzeit auf 6 bis 15 % geschätzt [75, 188]. In einer Studie von *Leonardis et al.*, die die respiratorische Funktion und den Schlaf bei 16 DM2-Patienten untersuchte, wurden bei DM2 u. a. Auffälligkeiten in der inspiratorischen Funktion im Vergleich zur Kontrolle beschrieben. Dennoch war deren Ausmaß geringer als bei DM1 ausgeprägt [179]. So betragen die absoluten MIP-Werte bei DM2 im Median 58 cmH₂O in einem Korridor von 6–98 cmH₂O [179]. Diese Resultate fallen geringer aus als die absoluten MIP-Werte bei DM2 in der vorliegenden Arbeit, die im Median bei 68 cmH₂O lagen (Tab. 17, S. 61). Es ist jedoch anzumerken, dass der Vergleich der Absolutwerte ohne die Relativierung bzgl. des Alters und Geschlechts nur begrenzt möglich ist. MEP-Werte wurden in der Arbeit von *L. Leonardis* nicht erhoben.

In dieser Dissertation lag der relative **MEP/MIP-QUOTIENT** im DM2-Kollektiv im Mittel bei 1,18. Nach der Erkenntnis fand die Beurteilung der MEP/MIP-Ratio bei DM2 bislang noch nicht statt. Bei Gesunden sind MEP- i. d. R. etwas höher als MIP-Werte, sodass sich der relative MEP/MIP-Quotient auf annähernd Eins beläuft (S. 14) [141]. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Dissertation kann somit angenommen werden, dass die MEP/MIP-%Soll-Ratio der DM2-Kohorte auf eine größtenteils erhaltene in- und expiratorische Atemmuskelfunktion hinweist. Jedoch ist die Stichprobe relativ gering (n = 17).

Obwohl in dieser Studie bei DM2 kein signifikant gehäuftes Auftreten der **ATEMMUSKEL-SCHWÄCHE** gemäß der festgelegten Definition (S. 25) nachgewiesen wurde, kam diese bei einem geringen Anteil der DM2-Probanden (ca. 29 %) durchaus vor. Jedoch war sie bei weitem nicht so prävalent wie bei der DM1. Insgesamt bestand bei 23,5 % (vier Patienten) eine isolierte expiratorische sowie bei einem DM2-Probanden eine kombinierte Schwäche (Abb. 12, S. 26). Somit lag bei DM2 die inspiratorische Beteiligung, wie bei DM1, nur begleitend zur expiratorischen vor. Analog zur DM1 fanden sich in dieser Dissertation auch bei DM2 keine Anzeichen für eine diaphragmale Schwäche (Tab. 19, S. 63). Bei DM2 wurde die FVC-Änderung im Liegen kaum untersucht, sodass explizierte Angaben hierzu nur in der Studie von *L. Leonardis* vorliegen. In Übereinkunft mit den Resultaten dieser Promotionsarbeit wurde bei keinem der 16 DM2-Patienten ein abnormer FVC-Abfall registriert [179]. Interessanterweise fanden sich in der MRT-Studie von *C. Kornblum* auch bei DM2 einige Veränderungen in u. a. potentiell respiratorisch wirksamen Muskel-

gruppen, wie bspw. in der Abdominalmuskulatur [182]. Zudem war die autochthone Rückenmuskulatur, die v. a. im thorakalen Bereich als akzessorische Inspirationsmuskulatur fungieren kann (S. 4), von der fettigen Degeneration am häufigsten betroffen [182]. Die Frage, inwieweit und ob überhaupt diese Befunde mit einer atemmuskulären Beeinträchtigung bei DM2 zusammenhängen, ist momentan spekulativ. In Conclusio liefert diese Dissertation jedoch Anhaltspunkte dafür, dass die Atemmuskelschwäche bei DM2 sehr viel seltener und in geringerer Ausprägung als bei der DM1 vorkommt.

5.1.3 LOPD-KOLLEKTIV

Ein **RESTRIKTIVES PATTERN** der Lungenfunktion wurde bei LOPD in zahlreichen Arbeiten dokumentiert, wobei eine restriktive Störung bei etwa 55 bis 69 % der Patienten beschrieben wurde [37, 99, 118, 189]. Eine leichte Restriktion war unterdies in 23–36 %, moderate in ca. 14–24 % und eine schwere in 18–42 % der Fälle erkennbar [37, 97, 118, 189]. Die FVC-Werte liegen je nach Studie zwischen 54 und 88 % Soll [118, 190-193]. In dieser Arbeit befanden sich die FVC- und FEV₁-Werte bei ca. 83 % bzw. 78 % der LOPD-Patienten deutlich unter dem LLN, während der Tiffeneau-Index beim Großteil der Probanden (ca. 78 %) signifikant über dem Sollmittelwert lag. Analog zur DM1 deutet diese Parameterkonstellation auf ein restriktives Muster hin, das im vorliegenden LOPD-Kollektiv mit ca. 78 % hoch prävalent auftrat (Abb. 11, S. 25). Die meisten Patienten wiesen hierbei, ähnlich der DM1, eine leichte bis moderate Restriktion auf (Tab. 24, S. 66).

In dieser Arbeit traten die **MAXIMALEN RESPIRATORISCHEN DRÜCKE** bei LOPD deutlich unter dem **Sollmittelwert**, jedoch nicht statistisch signifikant unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereichs (**LLN**) auf (Abb. 5–6, S. 21). Nichtsdestotrotz war bei neun Teilnehmern (ca. 53 %) eine mittlere MIP-Reduktion von ca. 83 % LLN und bei zehn Patienten (ca. 59 %) eine MEP-Herabsetzung von etwa 75 % LLN zu verzeichnen. Somit könnte der fehlenden Signifikanz eine allzu geringe LOPD-Stichprobe zugrunde liegen. In vielen Studien wurden MRP-Werte bei LOPD ausschließlich als **absolute Werte** dokumentiert [194-199], sodass der Vergleich zwischen Publikationen nur bedingt möglich ist. Mehrere dieser Studien demonstrierten jedoch, dass die MRP bei LOPD-Patienten in Relation zum Kontrollkollektiv reduziert waren [194-196]. In einigen Arbeiten wurden MRP-Werte zusätzlich bzgl. des **Referenzmittelwerts** (%Soll) berichtet (s. u.) [97, 190, 191, 200]. Doch nur in der Studie von *Wenninger et al.* wurden nach der vorliegenden Kenntnis neben den Normmittelwerten ebenfalls **LLN-Werte** bei LOPD analysiert [169]. Ähnlich wie in dieser Dissertation lagen die MRP-Werte beim Großteil der LOPD-Probanden unter dem Referenzmittelwert (MEP bei ca. 63 %; MIP bei ca. 89 %). Unter dem LLN traten MEP-

Werte in der Arbeit von *S. Wenninger* jedoch nur bei sechs (ca. 32 %) und MIP-Werte nur bei zwei (ca. 11 %) LOPD-Patienten auf, wobei sich im Schnitt sowohl MEP als auch MIP signifikant oberhalb der LLN-Grenze befanden [169]. In nachfolgend aufgeführten Publikationen wurden keine LLN-Werte angegeben, sodass da nur der Vergleich der %Soll-Werte möglich ist. In der Studie von *Mogalle et al.*, deren vorrangiges Interesse der Quantifizierung der Zwerchfellfunktion mittels 3D-MRT galt, lagen die Werte von zehn LOPD-Probanden bei ca. 75 %Soll für MIP bzw. bei ca. 83 %Soll für MEP [200]. Somit zeigten diese LOPD-Patienten eine weniger stark ausgeprägte Atemmuskelstörung als in dieser Dissertation (**MRP-%Soll**: Tab. 17, S. 61). In Arbeiten von *Harlaar et al.* (MIP: 77 %Soll; MEP: 80 %Soll) [191] sowie von *Reyes-Leiva et al.* (MIP: 71 %; MEP: 73 %) [192] zeichneten sich die GSD2-Kohorten ebenfalls durch eine relativ geringe respiratorische Beeinträchtigung aus. In der Studie von *Ruggeri et al.*, die sich primär mit der Evaluation der diaphragmalen Funktion mittels Sonographie befasste, wurden bei 17 LOPD-Patienten hingegen im Mittel tiefere MIP- (52 %Soll) und MEP-%Soll-Werte (60 %Soll) als in unserer Arbeit registriert [190]. Jedoch war der Anteil der NIV-beatmeten Patienten mit ca. 47 % der Fälle auch deutlich höher als in dieser Dissertation (23,5 %), sodass eine schwerere respiratorische Beteiligung im Vergleich zur unseren LOPD-Kohorte nahegelegt ist. In der prospektiven Arbeit von *van der Beek et al.* mit einem großen LOPD-Kollektiv wurden zum Studienbeginn die abnormen inspiratorischen Drücke bei etwa 39 % der Patienten registriert, die im Mittel ca. 66 % vom Soll betragen. Der Anteil der Probanden mit reduzierten MEP-Werten fiel dabei mit 61 % deutlich höher aus, der mittlere MEP-Wert belief sich laut Autoren auf ca. 65 %Soll [97]. Insgesamt stellte *van der Beek* bei nahezu 74 % der Patienten eine respiratorische Störung im variablen Ausmaß fest [97]. Eine gleichzeitige Verminderung der MIP- sowie MEP-Werte lag hierbei bei etwa 39 % der Probanden vor, während eine isolierte in- oder expiratorische Schwäche sich bei ca. 2 % bzw. 23 % zeigte [97]. Diese Ergebnisse sind mit Befunden dieser Dissertation größtenteils vergleichbar (Tab. 21, S. 64). So fand sich bei 75 % (12) LOPD-Patienten eine ATEMMUSKELSCHWÄCHE, wovon der Großteil (31 %) eine kombinierte respiratorische Beteiligung aufwies (Abb. 12, S. 26). Überdies demonstrierten vier Probanden eine isoliert expiratorische und drei eine isoliert inspiratorische Dysfunktion. Der relative MEP/MIP-QUOTIENT lag in der gesamten LOPD-Kohorte bei ca. 1,10 und war somit mit dem Ergebnis vergleichbar, das man ebenfalls bei einer normalen Atemmuskulatur erwarten würde (S. 14) [141]. Zu beachten ist dabei, dass die MRP-%Soll-Ratio im Falle einer gleichzeitig vorkommenden, dennoch ausgeglichenen in- und expiratorischen Schwäche ebenso nahe Eins liegen würde [201]. Da bei beinahe der Hälfte

der Patienten im gesamten LOPD-Kollektiv eine Herabsetzung von MIP bzw. MEP auf Werte unter dem LLN vorlag, wurde die relative MEP/MIP-Ratio bzgl. des Atemmuskelstatus genauer analysiert (Abb. 15, S. 28). Ca. 19 bzw. 25 % der LOPD-Probanden hatten in dieser Dissertation eine isolierte Atemmuskelschwäche (Abb. 12, S. 26), wobei das relative MEP/MIP-Verhältnis bei isoliert inspiratorischer Störung 1,40 und bei isoliert expiratorischer 0,84 betrug (Tab. 23, S. 65). In der LOPD-Subgruppe mit einer kombinierten Schwäche lag der MEP/MIP-%Soll bei 1,19, somit könnte in diesem Fall ein ebenmäßiges in- und expiratorisches Befallsmuster als mögliche Erklärung vermutet werden. Jedoch ist aufgrund der allzu geringen Stichproben in einzelnen Subgruppen die Aussagekraft der Befunde erheblich eingeschränkt. Bzgl. des Musters der atemmuskulären Beteiligung bei GSD2 unter Einsatz der MEP/MIP-Ratio fanden sich Informationen nur in der Studie von *Braun et al.*, die sich mit der Evaluation der Atemmuskelfunktion bei Patienten mit chronischen, proximal betonten Myopathien befasste und u. a. eine kleine GSD2-Kohorte einschloss [202]. Die Autoren fanden heraus, dass die Atemmuskelschwäche in untersuchten NMD zwischen in- und expiratorischer Muskulatur gleichmäßig verteilt war [202]. Jedoch können diese Resultate nicht ohne weiteres auf GSD2 übertragen werden, da außer GSD2 sieben weitere Myopathien analysiert wurden. Zudem ist nicht definitiv klar, um welche GSD2-Manifestationsform es sich in der Studie handelte.

Im Kontrast zu DM wurde bei LOPD eine signifikant höhere Prävalenz der FUNKTIONELLEN ZWERCHFELLSCHWÄCHE beobachtet (Abb. 10, S. 24). So überschritt der FVC-Abfall bei acht LOPD-Patienten (47 %) die 20%-Grenze, ohne jedoch die statistische Signifikanz zu erreichen. Dabei betrug die Änderung der Vitalkapazität bei sechs dieser Probanden sogar mehr als 25 %. Je nach Studie variiert der mittlere FVC-Abfall bei LOPD zwischen 27 und 33 % [37, 190, 197, 199]. Eine ähnliche Prävalenz der FVC-Abnahme im Liegen wie in dieser Dissertation wurde in der Arbeit von *Remiche et al.* beobachtet: Bei drei von 10 LOPD-Patienten lag ein FVC-Abfall über 25 % vor [203]. *N. A. van der Beek* stellte bei 20 % der getesteten LOPD-Patienten eine pathologische FVC-Änderung fest [97]. Dabei war jedoch die Testung im Liegen bei 11 Personen aufgrund schwerwiegender Atemprobleme unmöglich, sodass der Patientenanteil mit der funktionellen Zwerchfellschwäche unter Beachtung anderer Faktoren von Studienautoren mit 38 % angegeben wurde [97]. In einer prospektiven Studie von *Wokke et al.* an 58 LOPD-Teilnehmern betrug der Anteil der Patienten mit einer Zwerchfellschwäche zum Studienbeginn dagegen 84,5 % [37]. Eine derart hohe Prävalenz kam höchstwahrscheinlich dadurch zustande, dass im Rahmen der Studie die diaphragmale Funktionsstörung – entgegen der üblichen Definition – als FVC-Abfall über mehr als 10 % festgesetzt wurde [37]. In der Arbeit von

Howard et al. wurde sogar bei allen 14 untersuchten LOPD-Probanden eine pathologische FVC-Reduktion festgestellt [180]. 13 dieser Patienten erhielten dabei eine variable Atemunterstützung, von denen fünf über ein Tracheostoma beatmet wurden [180]. So scheint diese LOPD-Kohorte eine generell erheblich stärkere respiratorische und speziell diaphragmale Beteiligung im Vergleich zum Kollektiv der Dissertation gehabt zu haben.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass an der inspiratorischen Funktionsstörung bei Late-Onset-Morbus-Pompe die **Zwerchfellschwäche** eine entscheidende Rolle spielt. So zeigte sich in dieser Arbeit ein Trend zum zunehmend größeren FVC-Abfall über die Kategorien der Atemmuskelschwäche (Abb. 13, S. 27). Der Betrag der FVC-Änderung lag bei LOPD-Probanden mit einer kombinierten Schwäche sowie mit einer isolierten inspiratorischen Störung im Mittel über der 25%-Grenze (Tab. 20, S. 64). Diese Verteilung war dennoch nicht signifikant, da die einzelnen Subgruppen mit zwei bis vier Probanden viel zu klein ausfielen. Eine Reihe von Studien zeigte ebenfalls eine prädominante diaphragmale Beteiligung als Grundlage der inspiratorischen Schwäche bei LOPD. Die Arbeit von *Smith et al.* evaluierte an sieben LOPD-Probanden u. a. dynamische Parameter der Atemmuskelfunktion [194]. Dabei wurde in der MRT-Untersuchung die Reduktion der kranio-kaudalen Zwerchfellexkursionen im Vergleich zur gesunden Kontrolle detektiert. Anknüpfend an andere Studienergebnisse präsuumierten die Autoren eine frühe diaphragmale Parese bei LOPD [194]. Eine weitere Studie von *Smith et al.* deckte auf, dass die invasiv ermittelten diaphragmalen Drücke auch bei den LOPD-Patienten reduziert waren, die klinisch wenig symptomatisch und NIV-unabhängig waren [204]. Ebenso die MRT-Studien von *K. Mogalle* [200], *Gaeta et al.* [195] und *S. C. Wens* [199] zeigten die verminderte kranio-kaudale Zwerchfellauslenkung bei LOPD als Indiz einer Zwerchfelldysfunktion. Eine andere Studie von *M. Gaeta* erbrachte zudem MRT- und CT-Nachweise für eine ausgeprägte Zwerchfellatrophie beim Großteil der untersuchten LOPD-Probanden [197]. *L. Harlaar*, der die Atemmuskelfunktion bei NMD mittels Spirometrie-basierter MRT explorierte, lieferte Hinweise für insuffiziente Zwerchfellkontraktionen [191]. In einer weiteren Studie fand *L. Harlaar* zudem heraus, dass die diaphragmale Beweglichkeit sogar bei den GSD2-Patienten reduziert ist, die spirometrisch noch keine pathologischen Befunde aufweisen [205]. In der 2021 publizierte Studie von *Reyes-Leiva et al.* stellten die Forscher mittels MRT u. a. fest, dass das Ausmaß der Fettinfiltration der Zwerchfellschenkel – als Zeichen der diaphragmalen Beeinträchtigung – bei NIV-beatmeten Probanden stärker ausgeprägt war als bei nicht-beatmeten [192]. Zudem wiesen diese Patienten einen größeren FVC-Abfall im Liegen auf. Auch in dieser Dissertation wurde bei NIV-abhängigen Teilnehmern eine signifikant stärkere FVC-Änderung beim Lagewechsel ver-

zeichnet. Konträr dazu erwies sich die **Interkostalmuskulatur** in Studien von *M. Gaeta* [195, 197] und *B. Smith* [194] funktionell sowie morphologisch weitgehend unbeeinträchtigt. Auch *L. Harlaar* stellte fest, dass bei GDS2 die Beweglichkeit des Zwerchfells im Vergleich zur Thoraxwand pathologisch ist, sodass die Autoren eine vergleichsweise stärkere diaphragmale Beteiligung bei gleichzeitig relativ erhaltener Funktion der Interkostalmuskeln annahmen [191, 205]. In der Arbeit von *Carlier et al.* waren interkostale Muskeln ebenso überwiegend ausgespart. Lediglich Patienten mit gravierenden respiratorischen Einschränkungen wiesen eine verhältnismäßig starke Dysfunktion der Interkostalmuskulatur auf [198]. Auch in autoptischen Befunden wurde neben einer diaphragmalen Beteiligung eine schwerwiegende Atrophie der Interkostalmuskeln beschrieben [33].

Einen globalen expiratorischen Kraftverlust i. S. einer MEP-%LLN-Reduktion demonstrierten in dieser Studie ca. 59 % der LOPD-Probanden. Die Störung der expiratorischen Funktion wird hierbei v. a. der **Abdominalmuskelschwäche** zugeschrieben. So wurde in Arbeit von *Gaeta et al.* bei acht der 10 LOPD-Patienten eine moderate bis komplette Atrophie der abdominellen Muskelgruppen und insbes. des *M. obliquus internus abdominis* registriert [197]. Ebenfalls wurde in der Studie von *Spiesshoefer et al.*, abgesehen von der diaphragmalen Beeinträchtigung, eine signifikante Schwäche der Abdominalmuskulatur bei LOPD festgestellt [196]. In der Arbeit von *Carlier et al.* lagen bei allen LOPD-Patienten ausgeprägte pathologische Veränderungen der Bauchmuskulatur vor [198]. Auch in der o. g. Studie von *Reyes-Leiva et al.* war die Abdominalmuskulatur bei LOPD häufiger und stärker von der fettigen Infiltration betroffen als die untersuchten thorakalen Muskeln³, die v. a. inspiratorische Atemhilfsmuskulatur umfassten [192].

Zusammenfassend liefert diese Arbeit Hinweise dafür, dass die atemmuskuläre Beteiligung bei LOPD sowohl auf der in- als auch der expiratorischen Atemmuskelschwäche beruht. Zur inspiratorischen Funktionsstörung trägt dabei v. a. eine teils ausgeprägte diaphragmale Schwäche bei. Die expiratorische Beteiligung scheint unter Beachtung der publizierten Daten hauptsächlich auf der Schwäche der Bauchmuskulatur zu basieren.

5.1.4 ATEMMUSKULÄRER UND VENTILATORISCHER STATUS IM NMD-KOLLEKTIV

Bei NMD wird die Atemmuskelschwäche, v. a. inspiratorische, als der wesentliche Faktor für die Entwicklung einer Restriktion suggeriert [2, 63]. Auch in dieser Dissertation lag bei ca. 58 % der Patienten eine restriktive Störung in Verbindung mit einer Atemmuskelschwäche vor (Abb. 16, S. 30). So könnte die Restriktion in diesem Fall ggf. durch die

³ **inspiratorisch:** Mm. serrati, Mm. pectoralis major/minor, Mm. scaleni; **expiratorisch:** M. latissimus dorsi

Schwäche der Atemmuskulatur erklärbar sein. Jedoch können kausale Beziehungen in dieser Promotionsarbeit aufgrund des Studiendesigns nicht nachgewiesen werden [154].

Bei ca. 17 % der Teilnehmer kam die **Atemmuskelschwäche ohne Restriktion** vor. Dies könnte ggf. darin begründet sein, dass die atemmuskuläre Beteiligung bei diesen Patienten noch nicht so ausgeprägt war, dass sie eine erkennbare Restriktion bewirkte. Eine Reihe von Studien stellte eine disproportionale kurvilineare Beziehung zwischen der Vitalkapazität und den respiratorischen Drücken fest [139]. So betrug MIP-Werte in der Arbeit von *Vincken et al.* bereits 60 % Soll, während die VC nur eine Dezimierung um 25 % Soll aufwies ([206], zit. n. [139]). Ebenfalls *Demedts et al.* wiesen bei NMD-Patienten eine stärkere MRP- als VC-Herabsetzung nach ([207], zit. n. [139]), sodass die Autoren eine frühere Abnahme der MRP- als VC-Werte präsumierten [139]. Auch in dieser Dissertation lagen die MIP-Werte bei Teilnehmern mit einer Atemmuskelschwäche jedoch ohne Restriktion über dem LLN und signifikant höher als bei Patienten mit der Schwäche und Restriktion (Abb. 17, S. 30 und Tab. 26, S. 67).

Etwa 10 % der Patienten (2 DM1; je 3 DM2, GSD2) wiesen in dieser Arbeit eine **Restriktion** ohne begleitende Schwäche der atemrelevanten Muskulatur auf, sodass in diesem Fall ggf. andere Faktoren zu einer restriktiven Störung geführt haben. Grundsätzlich gibt es eine Vielzahl von Erkrankungen, die eine Restriktion zur Folge haben können (Tab. 5, S. 54). So kann bspw. Adipositas eine extrapulmonale Ursache für restriktive Veränderungen darstellen [134]. Diesbezüglich kommt es mit der BMI-Zunahme u. a. zur Herabsetzung der VC- und TLC-Werte, sodass ein zunehmend restriktives Muster zustande kommt. Die Ursache hierfür liegt u. a. in der Abnahme der Thoraxwand-Compliance, im steigenden Widerstand und somit in einer erhöhten Last auf das respiratorische System infolge der Adipositas [208-212]. In dieser Studie waren ca. 19 % der Personen im gesamten Patientenkollektiv übergewichtig, der BMI-Status zeigte jedoch keine Auswirkung auf die Atemfunktion der Patienten (Tab. 27, S. 67). Allerdings können auch andere Zustände, die in dieser Arbeit nicht erfasst wurden, bspw. Skoliose oder interstitielle Lungenerkrankungen, eine restriktive Ventilationsstörung verursachen [134].

5.2 PRÄVALENZ DER SYMPTOME IM PATIENTENKOLLEKTIV

5.2.1 DM1-KOHORTE

Drei häufigste Symptome, die mit der respiratorischen Beteiligung assoziieren, waren in der untersuchten DM1-Gruppe „Abnahme der kognitiven Leistung“ (ca. 80 %), „schlechter Schlaf“ (ca. 78 %) und „Müdigkeit“ (ca. 76 %) (S. 32, Abb. 20). Auch „Orthopnoe“ war mit einer Prävalenz von ca. 54 % präsent. Obwohl die in dieser Arbeit eingesetzte

Checkliste bereits 2015 vom 207th ENMC Workshop für DM-Patienten entwickelt wurde, gibt es kaum Publikationen, in denen die Evaluation der respiratorischen Symptomatik mit dem RIS-Fragebogen durchgeführt wurde. Daher ist ein direkter Vergleich der Resultate mit anderen Studien schwierig. Aus diesem Grund wurden nach Möglichkeit die Resultate der Publikationen analysiert, die mit alternativen Methoden durchgeführt wurden. In der 2020 publizierte Studie von *De Mattia et al.* wurde die *Respiratory involvement symptom check-list* von 58 DM1-Patienten ausgefüllt [152]. Analog zu dieser Dissertation waren in der Arbeit von *E. De Mattia* „Fatigue“, „Abnahme der kognitiven Leistung“ und „schlechter Schlaf“ die am häufigsten angegebenen Symptome, allerdings unterschied sich die prozentuelle Häufigkeit dieser Symptomatik. So beklagten nur ca. 55 % der Probanden die reduzierte **kognitive Leistungsfähigkeit**. In die Studie von *De Mattia et al.* wurden dabei nur Patienten mit einer adulten DM1-Form aufgenommen, auch NIV-beatmete Personen wurden, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, ausgeschlossen. Ähnlich dazu wurden auch in der Studie von *Heatwole et al.* bei der Befragung zur klinischen Symptomatik bei ca. 55 % der DM1-Patienten Denkschwierigkeiten festgestellt [112]. Jedoch ist aus der Publikation nicht ersichtlich, um welche Art von Denkstörungen es genau ging.

In der Studie von *Boussaïd et al.* wurden Teilnehmer u. a. nach Symptomen befragt, die mit der Ateminsuffizienz einhergehen können. Der Studie zufolge beklagten ca. 56 % der DM1-Patienten eine **gestörte Schlafruhe**, sodass die Prävalenz der subjektiven Schlafstörungen geringer als in dieser Dissertation ausfiel [162]. Ebenfalls in der Arbeit von *De Mattia et al.* wurde „schlechter Schlaf“ seltener als in der vorliegenden Untersuchung angegeben (50 %) [152]. Jedoch sind die Fragen zum Schlaf im RIS-Fragebogen allgemein gehalten und dienen v. a. einer initialen, generellen Einschätzung der Schlafqualität.

In Übereinkunft mit den vorliegenden Ergebnissen stellten auch *Kalkman et al.* bei ca. 74 % der Probanden mit der adulten DM1-Form eine Fatigue⁴ fest [213]. *Tieleman et al.* deckten sogar bei ca. 86 %⁴ [214] und *Heatwole et al.* bei ca. 91 % [112] der DM1-Patienten eine Fatigue auf. Ebenfalls *E. De Mattia* registrierte eine hohe Prävalenz der **Tagesmüdigkeit** (67 %) in der DM1-Kohorte [152]. In der Studie von *Leonardis et al.* beklagten bei der Befragung etwa 55 % der DM1-Teilnehmer die Müdigkeit am Tage [179].

Nur etwa 21 % der DM1-Teilnehmer berichteten in der vorliegenden Untersuchung über eine **Belastungsdyspnoe**, was mit der Prävalenz in der Studie von *De Mattia et al.* (ca. 22 %) vergleichbar ist [152]. Im Kontrast dazu war der prozentuelle Anteil der Patienten

⁴ CIS-Fatigue score: The Checklist Individual Strength

mit der Atemnot bei Belastung in Studien von *G. Boussaïd* (66 %) [162], *L. Leonardis* (> 50 %) [179] und *S. Rossi* (48 %) [104] deutlich höher. Allerdings wurde weder in dieser Dissertation noch in o. g. Arbeiten [104, 152, 162, 179] das Symptom „Belastungsdyspnoe“ quantifiziert. Außerdem wurde in den Studien von *Boussaïd et al.* und *Leonardis et al.* das Ausmaß der Anstrengung, bei der die Dyspnoe auftritt, nicht näher definiert [162, 179], dagegen wird die Dyspnoe im RIS bei relativ einfachen Alltagstätigkeiten erfasst (Abb. 24, S. 58). In der Publikation von *Rossi et al.* hingegen wurden auch Probanden mit der kongenitalen DM1 mitbeurteilt [104]. Zudem wiesen ca. 25 % der Patienten das chronische ventilatorische Versagen mit FVC unter 50 %Soll auf, dabei lag beim Großteil der Personen in dieser Dissertation eine leichte Restriktion vor. Auch der Anteil der beatmeten Patienten war in der Studie von *S. Rossi* mit ca. 27 % deutlich höher [104].

5.2.2 DM2-KOHORTE

Analog zur DM1 waren bei der DM2 die Abnahme der kognitiven Leistung (ca. 82 %), der schlechte Schlaf (ca. 77 %) und die Müdigkeit (ca. 65 %) die prävalentesten Beschwerden (Abb. 20, S. 32). Ebenfalls in der Doktorarbeit von *M. Retzer*, der eine umfassende Online-Umfrage (u. a. mit RIS-Checkliste) bei einer großen Stichprobe aus 185 DM2-Patienten durchführte, waren „schlechter Schlaf“ (78,4 %), „nachlassende kognitive Leistung“ (77,3 %) und „Müdigkeit“ (73,0 %) die drei prävalentesten Symptome [215]. Subjektiv empfundene „**Denkschwierigkeiten**“ erreichten auch beim Interview in der Studie von *Heatwole et al.* eine hohe Prävalenz von 62 % [113]. Die Häufigkeit der verminderten **Schlafqualität**, die allerdings mittels validierter Schlaffragebögen (wie Pittsburgh Sleep Quality Index) erfasst wurde, wird bei DM2 je nach Publikation mit ca. 43–75% angegeben [72, 214, 216, 217]. In der Arbeit von *M. Retzer* betrug der prozentuelle Anteil der DM2-Patienten mit einer gestörten Schlafruhe ca. 78 % [215], was mit Ergebnissen dieser Dissertation vergleichbar ist. Dagegen haben in der Studie von *Leonardis et al.* nur ca. 15 % der Patienten eine nächtliche Schlaflosigkeit bei Nachfrage beklagt [179]. In der Arbeit von *Leonardis et al.* gaben über 50 % der Teilnehmer bei der Befragung zur respiratorischen Symptomatik an, von **Tagesmüdigkeit** betroffen zu sein, sodass diese die häufigste Beschwerde bei DM2 darstellte [179]. In der vorliegenden DM2-Kohorte war die Müdigkeit das drittplatzierte Symptom, wobei der prozentuelle Anteil der davon betroffenen Patienten mit Resultaten von *L. Leonardis* weitgehend vergleichbar war. Auch in der Studie von *M. Retzer* belief sich die Häufigkeit der Müdigkeit auf 73 % [215]. Gemäß der PRISM-2-Umfrage betrug der Anteil der DM2-Probanden mit der Fatigue sogar ca. 89 %, womit sie ebenda zu Symptomen mit der höchsten Prävalenz zählte [113].

5.2.3 LOPD-KOHORTE

Im Hinblick auf das Auftreten der respiratorisch relevanten Symptome zeigte das GSD2-Kollektiv eine ähnliche Verteilung wie DM (Abb. 20, S. 32). Auch hier war die Abnahme der kognitiven Leistung mit ca. 67 % das erstplatzierte Symptom, während sich der „schlechte Schlaf“ und die Fatigue mit jeweils ca. 56 % den zweiten Platz teilten. Eine Dyspnoe bei Alltagsaktivitäten gaben rund 50 % der GSD2-Patienten an. Zudem kreuzten ca. 33 % der Teilnehmer die Luftnot im Liegen an. In der Studie von *Howard et al.* beklagten hingegen ca. 79 % der GSD2-Patienten eine Orthopnoe bei der Vorstellung. Allerdings wiesen dabei alle untersuchten GSD2-Probanden eine FVC-Änderung im Liegen von mehr als 33 % auf [180], während in dieser Dissertation der Patientenanteil mit dem FVC-Abfall über 25 % „nur“ etwa 35 % betrug. Zudem verzeichnete *R. Howard* bei 13 von 14 GSD2-Teilnehmern eine globale Atemmuskelschwäche, sodass dessen Kohorte eine insgesamt stärkere atemmuskuläre und diaphragmale Beeinträchtigung aufwies.

Wie im Methodenteil erwähnt, wurde der RIS-Fragebogen zur gezielten Erkennung respiratorischer Symptome bei **DM** konzipiert [95]. In dieser Arbeit wurde er indes auch bei LOPD eingesetzt, da nach der vorliegenden Kenntnis keine Umfrage speziell zur Beurteilung der atembedingten Symptomatik bei GSD2 vorhanden ist [66]. Daher ist die Validierung der vorhandenen RIS-Checkliste bzw. die Entwicklung einer spezifischen Umfrage zur respiratorischen Symptomatik bei GSD2 in zukünftigen Studien erstrebenswert.

5.3 DISKUSSION DER METHODEN

5.3.1 SPIROMETRIE

Die Spirometrie ist eine bewährte Methode zur Erfassung der Atemströme und -volumina [218]. Für valide Befunde ist die Beachtung der **Akzeptabilitäts- und Reproduzierbarkeitskriterien** enorm wichtig. Diese können aber nur dann erfüllt werden, wenn die Person auch imstande ist, eine suffiziente Leistung zu vollbringen [219]. So konnten in dieser Arbeit ca. 23 % der Probanden trotz Anweisungen, Motivation und mehrfacher Testungen keine hochwertigen Resultate liefern. In der Studie zur Qualitätssicherung der Spirometrie wurde dagegen in ca. 89–97 % der Fälle eine ausreichende Qualität erreicht, wobei jedoch der Anteil der Personen mit einer „spirometrischen“ Restriktion nur 10 % vs. ca. 52 % im unseren Kollektiv betrug [220]. So könnte die Messqualität bei Menschen, die im höheren Maß von einer Krankheit betroffen sind, anders ausfallen. Würde man die Werte dieser Patienten aufgrund unzureichender Qualität ausschließen, käme es ggf. zur Selektion zugunsten weniger stark Erkrankten, wodurch das Gesamtergebnis besser bewertet würde als es in Realität womöglich ist. Qualitätsmängel könnten auch durch **kör-**

perliche Beeinträchtigung, mangelnde **Mitarbeit** bzw. **kognitive Defizite** bedingt sein [219, 221, 222]. V. a. bei einer bukkalen Schwäche kann sich zudem die **Mundstückwahl** auf Messergebnisse auswirken [64, 223]. Beim Einsatz von Rohrmundstücken bei forcierten Atemmanövern können Druckverluste infolge perioraler Leckagen nicht ganz vermieden werden. Zwar kann alternativ eine Maske getragen werden, doch ist dieser Ansatz nicht ubiquitär etabliert und liefert tiefere Werte als die Standardspirometrie [223].

LLN-AUSWAHL: Ein gängiger Ansatz zur Abgrenzung pathologischer Resultate ist die Verwendung fester Prozentanteile vom Referenzwert [224-226]. Jedoch lässt der Einsatz derart Grenzwerte diverse Einflussfaktoren sowie die natürliche Varianz der FVC- und FEV₁-Parameter außer Acht und ist mit inakzeptablen Bias behaftet [224-227]. V. a. bei älteren, kleineren Personen führt dies zum hohen Anteil falsch-positiver Resultate, wogegen bei jüngeren, größeren Menschen Pathologien unerkannt bleiben [226-228]. Dadurch werden laut *Miller et al.* bis zu 24 % der Personen fehldiagnostiziert [227]. Zur Definition abnormer Werte wird daher die Festlegung des LLN am 5. Perzentil bevorzugt [134, 227, 228]. In dieser Arbeit wurden die LLN- und Sollwerte für Spirometrie mittels Gleichungen berechnet, die von der *Global Lung Initiative* erarbeitet [134, 147] und durch viele Studien validiert wurden [229]. Diese Grenzwerte gelten derzeit als Goldstandard und werden in der 2019 aktualisierten ATS/ERS-Leitlinie empfohlen [219].

5.3.2 MUNDVERSCHLUSSDRUCKMESSUNG

Die MRP-Messung ist eine etablierte und validierte Methode, die eine nichtinvasive und ohne aufwendige Technik realisierbare Option zur Evaluation der globalen Atemmuskulaturkraft bietet und kaum Kontraindikationen und Nebenwirkungen hat [137, 230]. Die Reliabilität und Genauigkeit beim Einsatz von digitalen Manometern, u. a. *MicroRPM*TM, wurde bestätigt [231]. Da Manöver bei nahezu verschlossenen Atemwegen ausgeführt werden und es somit zu einer isometrischen Kontraktion der Atemmuskulatur kommt, bleibt das Intrathorakalvolumen unverändert. Daher sind Messresultate von den Einschränkungen der Lungendehnbarkeit und des Atemwegswiderstands weitgehend unbeeinflusst [124].

Die MRP stellen die **globale Atemmuskulaturkraft** indirekt dar, d. h. die Fähigkeit des Zwerchfells, der Interkostal- und Atemhilfsmuskulatur in derer Gesamtheit einen ausreichenden in- bzw. expiratorischen Druck im Rahmen einer kurzen, beinahe statischen Kontraktion zu generieren [83, 231]. Die Störung einzelner Muskelgruppen kann damit nicht abgegrenzt werden und erfordert hierzu den Einsatz spezifischerer Verfahren [203]. Wie bei allen **mitarbeitsabhängigen** Methoden hängt dabei die Zuverlässigkeit der Testung von der aktiven Mitwirkung der Probanden maßgeblich ab. Somit stellt fehlende

Einsatzbereitschaft eine wichtige Fehlerquelle dar [39, 124]. Resultate hängen auch von der Befähigung der Patienten ab, Anweisungen sowie die korrekte Ausführung der Atemmanöver zu verstehen und umzusetzen. Dies ist v. a. im Hinblick darauf relevant, dass bei DM1 **kognitive Defizite** bestehen können [232]. Auch der **körperliche Zustand** der Probanden kann die Testung enorm erschweren und so die Aussagekraft der Ergebnisse beschränken, denn selbst für Gesunde kann eine statische Atemmuskelfkraftmessung anstrengend sein [221, 233]. Zudem kann die Ausführung forcierter Atemmanöver bei Patienten mit **orofazialer Schwäche** wesentlich erschwert sein. Infolge einer hohen Druckentwicklung kann die Luft durch Leckagen am Mundstück entweichen und so zur Erfassung falsch-niedriger Werte führen [94, 123, 136]. Während es bei Gesunden erst bei Drücken über 150 cmH₂O eine Rolle spielt, ist es bei bukkaler Schwäche auch bei niedrigeren Atemdrücken schwierig, das Manöver luftdicht durchzuführen [230]. In dieser Arbeit wurden bei der MRP-Messung speziell geformte Gummimundstücke mit Randleiste verwendet, die einen besseren Halt gewährleisten und die Manöverausführung erleichtern [139]. Alternativ kann eine Maske benutzt werden. Da jedoch dabei ermittelte MRP-Werte um 3–16 % geringer ausfallen, müssten die Referenzwerte angepasst werden [139].

SOLLWERT-UND LLN-AUSWAHL: Derzeit besteht immer noch kein Konsens über die normierten MRP-Werte, wie es 2020 in einer Übersichtsstudie festgestellt wurde [234]. Viele Arbeiten befassten sich bislang mit **Referenzwerten**, doch deren Resultate divergieren relevant [234]. Den Unterschieden liegen Diskrepanzen in der Testdurchführung zugrunde. Laut *S. Souto-Miranda* wurden zudem nur wenige Studien gemäß der Standardprozedur durchgeführt [234]. Überdies sind Personen über 70 Jahre in den meisten Studien unterrepräsentiert, sodass Sollwertgleichungen nicht ohne weiteres für Patienten über 70 zuverlässig adoptiert werden können [139]. Ebenfalls zur Definition der **LLN-Werte** existiert aktuell kein definitiv validierter und etablierter Standard [139, 235]. MRP-Messwerte zeichnen sich durch eine starke interindividuelle Variabilität aus [236]. Mit Ausnahme des Geschlechts gibt es indes wenig Einigung über die Faktoren, die diese Varianz bedingen [140, 237]. Es wird über den Einfluss von Alter, Größe, Gewicht und Rauchverhalten diskutiert [139, 234, 237]. Oft werden absolute Werte zur Abgrenzung abnormer Resultate vorgeschlagen, doch diese variieren bspw. für MIP von 40 bis 112 cmH₂O je nach Publikation [95, 139, 238]. Zudem wird beim Einsatz solcher Grenzwerte die Messwertvariabilität sowie o. g. Faktoren ignoriert [235, 239]. Die Studie von *Babačić et al.*, die u. a. die Kongruenz der absoluten und LLN-basierten Grenzwerte⁵ in Unterscheidung

⁵ absolute Grenzwerte gemäß dem 207. ENMC Workshop; LLN-basierte Grenzwerte nach *Evans et al.*

pathologischer Werte untersuchte, zeigte, dass die beiden Verfahren bzgl. MIP zwar gut übereinstimmen, sich jedoch in der MEP-Bewertung nur schwach decken. Dabei zeigten MEP-LLN-Werte eine höhere Sensitivität in der Erkennung der Symptome der respiratorischen Beteiligung als absolute Grenzwerte [239]. Das 5. Perzentil ist ein besserer LLN-Indikator, allerdings gibt es nur wenige Arbeiten, die LLN am 5. Perzentil festlegen [139]. Zudem variieren Resultate der Gleichungen zwischen Studien, sodass sich die ermittelte Prävalenz der Atemmuskelschwäche je nach Formel enorm unterscheidet (33–67 %) [240]. Laut *Pessoa et al.* ist daher die Anwendung der Gleichungen aus einer einzigen Studie ggf. nicht angemessen, um die LLN-Werte zu etablieren [235]. In dieser Arbeit wurden für Erwachsene unter 70 Jahren die LLN- und Sollwerte nach *Evans et al.* kalkuliert, dessen Gleichungen im Zuge einer ausführlichen Metaanalyse der Normwertstudien entstanden und den Einfluss vom Alter und Geschlecht auf MRP mit einbeziehen [139]. Für Probanden über 70 wurden die LLN- (5. Perzentil) und Sollwerte nach *Enright et al.* berechnet, in deren Studie eine große gesunde Stichprobe im Alter von 65–85 Jahren analysiert wurde [140]. Da von der Grenzwertwahl eine adäquate Evaluation der Atemmuskelfkraft entscheidend abhängt, werden wesentliche Aspekte der Testung diskutiert.

Bereits 1988 zeigten *Koulouris et al.*, dass sich die **Mundstückkonstruktion** auf MRP-Resultate auswirkt [241]. So werden beim Einsatz der Mundstücke mit Randleiste niedrigere Werte erzielt, im Gegensatz zu Rohrmundstücken ermöglichen sie jedoch einen besseren Halt und können, v. a. bei orofazialer Schwäche, Leckagen vermindern (vgl. S. 50). Auch das **Ausgangsvolumen** ist bei der Testung relevant. Werden MRP-Werte, wie in dieser Arbeit, vom RV- (MIP) bzw. TLC-Niveau (MEP) erfasst, so repräsentieren sie neben den Drücken, die durch die eigentliche Krafteinwirkung der Atemmuskulatur zustande kommen, zudem die Druckentwicklung infolge elastischer Retraktionskräfte der Thoraxwand und Lungen. Diese Drücke können 30–40 cmH₂O ausmachen, sodass die Atemmuskelfkraft zu hoch eingeschätzt wird [136]. Zwar könnte man MIP auch von der FRC aus erfassen und so den tatsächlich durch die Atemmuskulatur erzeugten Druck bestimmen, doch gestaltet sich das Atemmanöver dann i. d. R. anstrengender für Patienten [123]. In dieser Arbeit gemessene Drücke liegen somit auf einem höheren Niveau als in Wirklichkeit. Da in Referenzwert- und anderen Studien MIP meist vom RV-Niveau aus ermittelt wird, ist ein Vergleich der Resultate mit Sollwerten bzw. zwischen Studien dennoch möglich.

Infolge o. g. Limitierungen und der LLN-Problematik sollten pathologische MRP-Werte kritisch interpretiert und ggf. anhand anderer Methoden verifiziert werden [39, 139]. Da-

bei soll bedacht werden, dass der Einsatz eines einzigen Tests die Prävalenz der Atemmuskelschwäche tendenziell überschätzt [242]. Die Kombination mehrerer Methoden erhöht die Genauigkeit und reduziert die Zahl falsch-positiver Resultate um 19–56 % [242].

5.3.3 RIS-FRAGEBOGEN UND WEITERE LIMITIERUNGEN DIESER ARBEIT

Dichotome Fragen normieren die Erhebung und erleichtern die Auswertung, doch sind alternative Antworten bei Ja-/Nein-Fragen unmöglich. So wurde in dieser Studie folgendes Problem konstatiert: Einige Befragte konnten nicht explizit mit „ja“/„nein“ antworten und hätten auf die Frage mit „tlw.“ oder „weiß nicht“ reagiert. Die Antwort wurde durch die Fragenstruktur gewissermaßen erzwungen und war somit nicht ganz korrekt [243].

Diese Arbeit ist durch einige **fehlende Werte** sowie den geringen DM2- und LOPD-**Stichprobenumfang** limitiert. Diese Gruppen repräsentieren die jeweiligen Populationen somit nicht exakt, was die Deutung der Resultate bzgl. dieser Krankheiten begrenzt. Die Stichprobengrößendifferenz mindert zudem die Aussagekraft der Gruppenvergleiche. Die Abgrenzung der **RESTRIKTION** durch Spirometrie ist eine weitere Limitation, da eine restriktive Störung nur mittels einer plethysmographisch ermittelten TLC-Reduktion diagnostiziert werden kann [218]. Jedoch wird in vielen Studien, die sich mit der Atemfunktion bei NMD befassen, auch nur eine „spirometrische“ Restriktion registriert. Zudem kann sich bei NMD die VC als Zeichen einer Restriktion viel früher als die TLC vermindern [75, 78]. **Weitere** nicht erfasste Faktoren, wie Rauchen [244] oder thorakale Wirbelsäulendeformitäten, die bei GSD2 und DM1 vorkommen [98, 165], können sich ebenfalls auf MRP- und VC-Ergebnisse auswirken [45, 63].

6. ZUSAMMENFASSUNG

Myotone Dystrophien Typ 1 (DM1) und Typ 2 (DM2) sowie der adulte Morbus-Pompe (LOPD) sind hereditäre neuromuskuläre Erkrankungen. Obwohl die Beteiligung der Muskulatur die klinische Präsentation der Patienten oftmals maßgeblich prägt, ist ebenfalls die respiratorische Funktion im Rahmen dieser Erkrankungen in komplexer Weise multifaktoriell beeinträchtigt. Die schleichend-progressive Schwäche der Atemmuskulatur ist in diesem Zusammenhang von zentraler Bedeutung.

Das primäre Ziel der vorliegenden Dissertation war daher die Evaluation der globalen und diaphragmalen Atemmuskelfunktion bei o. g. NMD insbes. in Bezug auf die Prävalenz, das Ausmaß und das Muster der atemmuskulären Beeinträchtigung sowie die subjektiv wahrgenommene respiratorische Symptomatik der Teilnehmer.

Das **DM1**-Kollektiv aus 56 Patienten wies eine signifikant höhere Prävalenz sowie auch ein stärkeres Ausmaß der globalen expiratorischen Schwäche auf. Insgesamt zeigten ca. 90 % der Probanden eine isoliert expiratorische oder kombinierte Atemmuskelschwäche. Obwohl bei beinahe der Hälfte der DM1-Patienten eine globale inspiratorische Beeinträchtigung i. S. einer MIP-%LLN-Reduktion registriert werden konnte, trat diese ausschließlich begleitend zur expiratorischen Beteiligung auf. Weiterhin lagen keine Anhaltspunkte für eine diaphragmale Dysfunktion vor.

Im Gegensatz zur DM1-Kohorte war eine atemmuskuläre Beeinträchtigung bei 17 **DM2**-Patienten nicht nur erheblich weniger prävalent, sondern ebenfalls geringer ausgeprägt. Nur etwa 30 % der DM2-Teilnehmer wiesen eine atemmuskuläre, und dann vorwiegend expiratorische, Beteiligung auf. Analog zur DM1 fanden sich bei der DM2 keine Hinweise für eine diaphragmale Funktionsstörung. Die Ergebnisse der Studie legen nahe, dass im DM2-Kollektiv die in- sowie expiratorische Funktion überwiegend erhalten ist.

Gemäß der in dieser Dissertation festgelegten Definition (S. 25) trat eine Atemmuskelschwäche bei rund 75 % von 18 **LOPD**-Patienten auf, wobei die Mehrheit der Probanden entweder eine kombinierte (ca. 31 %) oder isoliert expiratorische (25 %) Beeinträchtigung aufwies. Anders als bei Myotonen Dystrophien zeigte ein Teil der LOPD-Teilnehmer eine isoliert inspiratorische Einschränkung auf (ca. 19 %). Hierbei wurde bei etwa 47 % der Patienten eine funktionelle Zwerchfellstörung, i. S. einer pathologischen FVC-Änderung beim Lagewechsel, beobachtet. Somit scheint zur inspiratorischen Beeinträchtigung im Rahmen von LOPD – im Kontrast zu DM – vornehmlich eine diaphragmale Dysfunktion beizutragen.

Sowohl bei DM als auch bei LOPD stellen „Abnahme der kognitiven Leistung“, „schlechter Schlaf“ und „Müdigkeit“ die drei häufigsten subjektiv wahrgenommenen Symptome dar.

In der Zusammenschau legen die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation nahe, dass die o. g. Erkrankungen bezüglich der Prävalenz, des Ausmaßes und des prädominanten Musters der atemmuskulären Beeinträchtigung teils erheblich differieren, obwohl bei allen untersuchten NMD sowohl in- als auch expiratorische Funktion beeinträchtigt sein kann. Da die atemmuskuläre Funktion insbesondere bei DM2 noch wenig erforscht ist, sind Studien an einem größeren Patientenkollektiv notwendig, um die gegenwärtige Vorstellung über diese Erkrankung zu vervollständigen.

7. ANHANG

Tab. 3: Atem- und Atemhilfsmuskulatur [46, 48]

Inspiratoren		Expiratoren	
obligat bei Ruheinspiration	Hilfsmuskulatur bei tiefer oder forcierter Inspiration	unterstützend bei Ruheexpiration	Hilfsmuskulatur bei tiefer oder forcierter Expiration
Diaphragma Mm. intercostales externi Mm. intercartilaginei (parasternale Teile der Mm. intercostales interni) Mm. scaleni	M. sternocleidomastoideus M. pectoralis major M. pectoralis minor M. serratus anterior M. serratus posterior superior M. erector spinae	Mm. intercostales interni Mm. subcostales M. transversus thoracis	Abdominalmuskulatur: • M. obliquus externus abdominis • M. obliquus internus abdominis • M. transversus abdominis • M. rectus abdominis M. latissimus dorsi („Hustenmuskel“)

Tab. 4: Pulmonale und atemmuskuläre Funktionsdiagnostik [51, 52, 123, 124, 141, 144, 222]

	Abkürzung	Messverfahren	Bedeutung
mitarbeitsabhängig	VC	Vitalkapazität	VC-Abnahme im Verlauf einer NMD als Hinweis auf eine Restriktion (nicht beweisend)
	TLC	totale Lungkapazität	TLC-Verminderung (beweisend für eine Restriktion)
	FVC-Abfall	FVC-Änderung bei Lageänderung	Surrogatparameter der diaphragmalen Funktion
	FEV ₁	Einsekundenkapazität (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sek)	Erkennung und Beurteilung einer obstruktiven Ventilationsstörung
	FEV ₁ /FVC	Tiffeneau-Index	
	PCF	Hustenspitzenfluss	Parameter der Husteneffizienz
	MIP bzw. MEP	maximaler in- bzw. expiratorischer Mundverschlussdruck	Parameter der globalen inspiratorischen bzw. expiratorischen Atemmuskulaturkraft
	MEP/MIP	MEP/MIP-Quotient aus absoluten oder relativen (in Bezug auf Referenzmittelwert) MRP-Werten	Parameter zur Evaluation des Befallsmusters der atemmuskulären Beeinträchtigung; Methode zum Screening auf die isolierte (uni- oder bilaterale) Zwerchfellparese bei Personen ohne NMD
	P _{0,1}	Mundverschlussdruck 0,1 Sek nach Inspirationsbeginn bei Ruheatmung	Last auf die inspiratorische Muskulatur; ein Maß zur indirekten Beurteilung des zentralen Atemantriebs
	P _{0,1} /MIP	respiratorische Kapazität	momentane isolierte Beanspruchung der Inspirationsmuskulatur ⁶
	Sn-P _{na}	nasaler Sniff-Druck	Parameter der inspiratorischen Atemmuskulaturkraft ⁷
Sn-P _{di}	transdiaphragmaler Sniff-Druck ⁸	Parameter der inspiratorischen Atemmuskulaturkraft ⁹	
mitarbeitsunabhängig	Tw-P _{mo}	Twitch-Druckmessung am Mund	Twitch-Druckmessung nach elektromagnetischer Stimulation des N. phrenicus; Goldstandard zur Messung der diaphragmalen Kraft
	Tw-P _{di}	transdiaphragmale Twitch-Druckmessung ⁸	
	EMG	Elektromyographie der Atemmuskulatur	evtl. in Kombination mit elektromagnetischer Nervenstimulation ¹⁰
	Röntgen-Thorax	Hochstand der Zwerchfellkuppel/n bei Diaphragmaparese	
	Zwerchfellsonografie	Beurteilung der Diaphragmadicke sowie des Ausmaßes der Diaphragmaexkursionen	

Tab. 5: Exemplarische Auswahl möglicher Ursachen einer Restriktion (modifiziert nach [134])

Pulmonale	Extrapulmonale
<ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Lungenparenchymerkrankungen • Silikose • Mukoviszidose • Bronchiektasie • Linksherzinsuffizienz • Zustand nach Pneumektomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Atemmuskelschwäche (NMD, Steroide, Hyper-/Hypothyreose) • Zwerchfellparese • Kyphoskoliose • Adipositas • Pneumothorax • Pleuraerguss

⁶ vom Lungenvolumen unabhängig⁷ abhängig von der pleuralen Druckübertragung⁸ invasive Messung⁹ fast unabhängig von der pleuralen Druckübertragung¹⁰ invasive und nichtinvasive Modalitäten

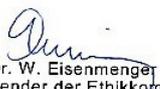
			
Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München			Vorsitzender: Prof. Dr. W. Eisenmenger Telefon+49 (0)89 440055191 Telefax+49 (0)89 440055192 Ethikkommission@ med.uni-muenchen.de www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de
Herrn Prof. Dr. med. Benedikt Schoser Friedrich-Baur-Institut Ziemssenstr. 1a 80336 München			Anschrift: Pettenkoferstr. 8a D-80336 München
22.12.2015 Hb/sc			
Unser Zeichen: 617-15 (bitte bei Schriftwechsel angeben)			
Beratung nach Fakultätsrecht			
Studientitel: Diaphragmale Insuffizienz bei neuromuskulären Erkrankungen Antragsteller: Prof. Dr. med. Benedikt Schoser, Klinikum der Universität München, Friedrich-Baur-Institut, Ziemssenstr. 1a, 80336 München			
Sehr geehrter Herr Prof. Schoser,			
besten Dank für Ihr Schreiben vom 14.12.2015 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und ergänzender Literatur.			
Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.			
<ul style="list-style-type: none"> • Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt. • Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen. • Das Ende der Studie ist anzuzeigen und das Ergebnis der Studie mitzuteilen. 			
Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.			
Mit freundlichen Grüßen			
 Prof. Dr. W. Eisenmenger Vorsitzender der Ethikkommission			
<small>Mitglieder der Kommission: Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. C. Bausewein, PD Dr. Th. Boinart, Prof. Dr. B. Emmerich, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. K. Hahn, Dr. B. Henrikus, Dr. V. Menck, Prof. Dr. D. Nowak, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Pfeiler, Dr. A. Yassouridis, Dr. Ch. Zach</small>			

Abb. 21: Ethikgenehmigung

Name, Vorname _____		Pat.-Nr. (LuFu-Studie) _____	
Geburtsdatum _____			
Personalangaben			
Größe [cm]		Gewicht [kg]	
Rauchen	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> ja, pk-yrs _____	
Vorerkrankungen	<input type="checkbox"/> keine	<input type="checkbox"/> COPD	<input type="checkbox"/> Asthma
	<input type="checkbox"/> andere _____		
Beruf	<input type="checkbox"/> nicht mehr (0)	<input type="checkbox"/> sitzende Tätigkeit (1) _____	<input type="checkbox"/> sitzende und moderate körperl. Aktivitäten (2)
	<input type="checkbox"/> hauptsächlich körperliche Tätigkeit (3) _____		<input type="checkbox"/> Noxen (4) _____ <input type="checkbox"/> andere (5)
Hobby/spez. Begabungen	<input type="checkbox"/> nicht mehr (0)	<input type="checkbox"/> sitzende Tätigkeit (1) _____	<input type="checkbox"/> sitzende und moderate körperl. Aktivitäten (2)
	<input type="checkbox"/> hauptsächlich körperliche Tätigkeit (3) _____		<input type="checkbox"/> andere (3) _____
Sport	Art		
	Häufigkeit	<input type="checkbox"/> nicht mehr (0)	<input type="checkbox"/> 1x im Monat (1) <input type="checkbox"/> 1-2x / Woche (2) <input type="checkbox"/> 3x / Woche und häufiger (3)
	Dauer	<input type="checkbox"/> ≤ 20 min	<input type="checkbox"/> 30 min <input type="checkbox"/> 45 min <input type="checkbox"/> ≥ 60 min <input type="checkbox"/> ≥ 2 Stunden
Diagnose	<input type="checkbox"/> DM1	<input type="checkbox"/> DM2	<input type="checkbox"/> M. Pompe <input type="checkbox"/> andere _____
erste Symptome (Jahr)			
Diagnosejahr			

Abb. 22: Auszug aus dem Dokumentationsbogen (Anamnese)

Tab. 6: MIRS: Muscular Impairment Rating Scale (übersetzt und modifiziert nach [133])

MIRS Score	Beschreibung	Körperliche Untersuchung
MIRS 1	Keine Muskelbeteiligung	
MIRS 2	Minimale Zeichen	Myotonie Schwund der Temporal- und Kiefermuskulatur Schwäche der mimischen Muskulatur Ptosis Nasale Sprache Keine distale Schwäche außer der Fingerflexoren
MIRS 3	Distale Schwäche	Keine proximale Schwäche außer der Extension im Ellbogen
MIRS 4	Milde bis mäßige proximale Schwäche	MRC 3/5 bis 4/5
MIRS 5	Beträchtliche proximale Schwäche	MRC < 3/5

MRC: Einteilung der Muskelkraft gemäß der *Medical-Research-Council*-Skala

Tab. 7: Relevante technische Daten des Atemdruckmessgeräts *MicroRPM™* von *CareFusion* [138]

Parameter	Wert
Betriebsdruck	±300 cmH ₂ O
Berstdruck	±700 cmH ₂ O
Genauigkeit	±3 %
Auflösung	1 cmH ₂ O
Betriebstemperatur	0–40 °C
Luftfeuchtigkeit bei Betrieb	30–90 % der RF

Tab. 8: Relevante technische Daten des *KoKo® PFT-Spirometers* von *nSpire Health, Inc.* [146]

Parameter	Wert
Spirometer-Typ	Fleisch-Typ Pneumotachograph
Genauigkeit	±2 %
Volumenbereich	0–16 l
Flussbereich	±16 l/s
Energieversorgung	USB-Schnittstelle am PC
Qualitätsstandards	unter anderem ATS/ERS 2005

Tab. 9: Referenzgleichungen für maximale respiratorische Mundverschlussdrücke [139, 140]

	Parameter	Alter [a]	Referenzwert [cmH ₂ O]	LLN [cmH ₂ O]
Männer	MIP	< 70	120 – (0,41 × A)	62 – (0,15 × A)
		≥ 70	(0,131 × 2,20462 × G) – (1,27 × A) + 153	Referenzwert – 41
	MEP	< 70	174 – (0,83 × A)	117 – (0,83 × A)
		≥ 70	(0,250 × 2,20462 × G) – (2,95 × A) + 347	Referenzwert – 71
Frauen	MIP	< 70	108 – (0,61 × A)	62 – (0,50 × A)
		≥ 70	(0,133 × 2,20462 × G) – (0,805 × A) + 96	Referenzwert – 32
	MEP	< 70	131 – (0,86 × A)	95 – (0,57 × A)
		≥ 70	(0,344 × 2,20462 × G) – (2,12 × A) + 219	Referenzwert – 52

MIP: maximaler inspiratorischer Druck; **MEP:** maximaler expiratorischer Druck; **LLN:** unterer Grenzwert des Referenzbereichs; **A:** Alter [a]; **G:** Gewicht [kg]. In der Studie von *Enright et al.* [140] wird in Referenzwertgleichungen das Gewicht in Pfund verwendet: **2,20462** ist der Umrechnungsfaktor von Kilogramm in Pfund.

Tab. 10: Qualitätskriterien einer repräsentativen forcierten pulmonalen Funktionsprüfung [134, 135]

Qualitätskriterien	Beschreibung
Generelle Anforderungen	mindestens drei akzeptable Versuche
Akzeptabilitätskriterien	<ul style="list-style-type: none"> PEF innerhalb 120 ms erreicht; Keine Störfaktoren: Husten, Glottisschluss, Leckagen, verfrühter Abbruch; Expirationsdauer: mind. sechs Sek bzw. bis zum Plateau (Volumenänderung in letzter Sekunde < 25 ml); Rückextrapoliertes Volumen < 5 % der FEV₁ bzw. FVC und < 150 ml;
Reproduzierbarkeitskriterien	FVC und FEV ₁ : <ul style="list-style-type: none"> Differenz zwischen Höchstwerten ≤ 5 % und < 150 ml; Bei FVC od. FEV₁ < 1 l: Differenz zwischen Höchstwerten < 100 ml;
Auswahl der Ergebnisse	Manöver, die o. g. Akzeptanz- und Reproduzierbarkeitskriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> Höchster FVC-Wert; Höchster FEV₁-Wert

Tab. 11: Qualitätskategorien der spirometrischen Messungen [146]

Grad	Erläuterung
A	≥ 3 akzeptable und ≥ 2 reproduzierbare Ergebnisse
B	≥ 2 akzeptable und 2 reproduzierbare Ergebnisse; Differenz zwischen höchsten FEV ₁ -Werten $\leq 0,150$ l ^(*)
C	≥ 2 akzeptable Ergebnisse und Differenz zwischen höchsten FEV ₁ -Werten $< 1,33 \times 0,150$ l ^(*)
D	≥ 2 akzeptable Ergebnisse und Differenz zwischen höchsten FEV ₁ -Werten $> 1,33 \times 0,150$ l ^(*)
F	0–1 akzeptable Versuche

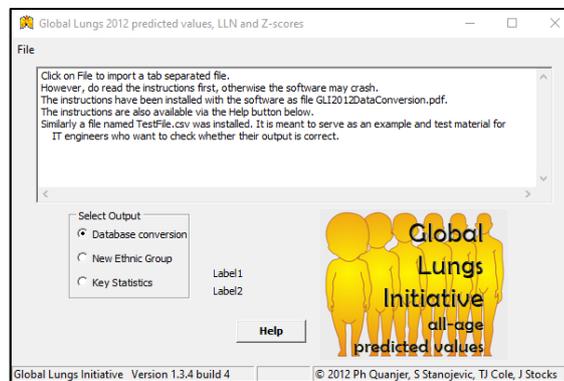
(*) außer bei FVC od. FEV₁ < 1 l, dann 100 ml

Tab. 12: Geltungsbereich der Referenzgleichungen der Global Lung Initiative (GLI) [134, 147]

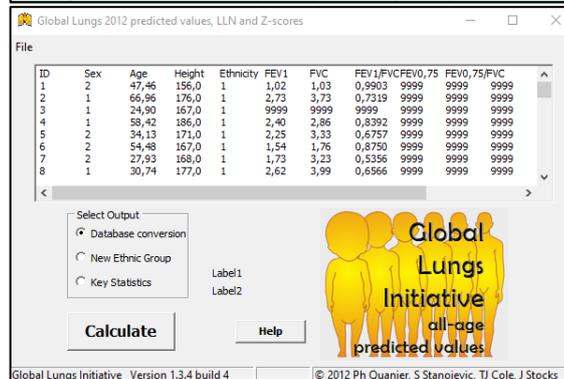
Parameter: Referenzwert, LLN	Gültiger Altersbereich [a]	Ethnische Gruppen/geografische Gebiete
FVC [l]	3–95	<ul style="list-style-type: none"> • „Kaukasier“: Europa, Israel, Australien, USA, Kanada, Mexiko, Brasilien, Chile, Uruguay, Venezuela, Algerien, Tunesien; • Afroamerikaner; • Asiaten: Thailand, Taiwan, China, Korea
FEV ₁ [l]		
FEV ₁ /FVC		

LLN: unterer Grenzwert des Referenzbereichs. Untere Grenzwerte der o. g. Lungenfunktionsparameter entsprechen dem 5. Perzentil [134].

(a)



(b)



(c)

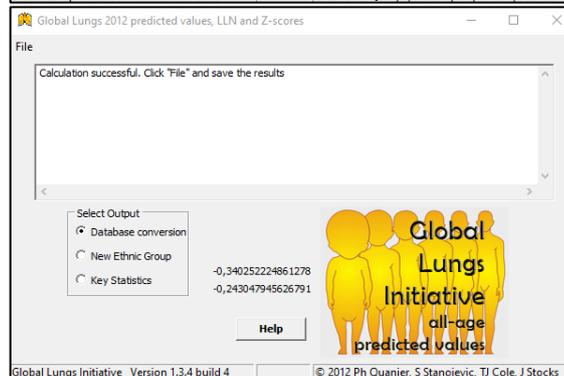


Abb. 23: Exemplarische Screenshots der Benutzeroberfläche der Rechensoftware *GLI-2012 Desktop Software for Large Data Sets* [245]: (a) Startbildschirm, (b) nach dem Datenimport, (c) nach der Datenkonvertierung

Bemerken Sie eines oder mehrere der folgenden Symptome?	Ja	Nein
Haben Sie das Gefühl kurzatmig zu sein, wenn Sie sich hinlegen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafen Sie mit mehr als einem Kissen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafen Sie sitzend auf einem Stuhl oder Sessel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fühlen Sie sich kurzatmig, wenn Sie sich zu Hause bewegen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fühlen Sie sich kurzatmig, wenn Sie sich waschen oder anziehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fühlen Sie sich kurzatmig, wenn Sie sprechen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fühlen Sie sich müde, wenn Sie morgens aufwachen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wachen Sie abgesehen vom nächtlichen Toilettengang mehr als einmal in der Nacht auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Müssen Sie aus dem Bett aufstehen wegen ruheloser Beine?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wachen Sie morgens mit Kopfschmerzen auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie das Gefühl, morgens einen schwereren Kopf zu haben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie ein Druckgefühl im Kopf, wenn Sie aufwachen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wachen Sie nachts kurzatmig auf?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bemerkt bei Ihnen jemand Atempausen während des Schlafens?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Berichtet Ihnen jemand, dass Sie während des Schlafens das Schnarchen kurz unterbrechen und dann plötzlich wieder hiermit beginnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Konzentrationsfähigkeit abnimmt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Gedankengänge langsamer ablaufen als normalerweise?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind Sie weniger motiviert Dinge zu tun als gewöhnlich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafen Sie beim Essen ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neigen Sie dazu, beim Autofahren einzuschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafen Sie ein, während jemand mit Ihnen spricht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fühlen Sie sich müder als normalerweise?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fühlen Sie sich nach dem nächtlichen Schlaf müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fühlen Sie sich von dem, was sie tagsüber gemacht haben, müder/erschöpfter als erwartet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hatten Sie in letzter Zeit eine behandlungsbedürftige Atemwegsinfektion?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mussten Sie in letzter Zeit wegen eines schweren Hustens Antibiotika einnehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
War in letzter Zeit ein Krankenhausaufenthalt wegen einer Atemwegsinfektion oder Kurzatmigkeit notwendig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abb. 24: Fragebogen zur respiratorischen Symptomatik (übersetzt nach [95])

Tab. 13: Spirometrie: Das verwendete Spirometer

	Gesamt	DM1	DM2	GSD2	Gesund
n	110	56	17	18	19
KoKo® PFT, n (%)	96 (87,3 %)	47 (83,9 %)	14 (82,4 %)	17 (94,4 %)	18 (94,7 %)
Vitalograph®, n (%)	14 (12,7 %)	9 (16,1 %)	3 (17,6 %)	1 (5,6 %)	1 (5,3 %)

Tab. 14: Qualitätsgradeinteilung in der Spirometrie beim gesamten Studienkollektiv

Qualitätskategorie		Im Sitzen			
		A	B	F	Gesamt
Im Liegen	A	83 (75,5 %)	4 (3,6 %)	0 (0,0 %)	87 (79,1 %)
	B	1 (0,9 %)	3 (2,7 %)	2 (1,8 %)	6 (5,5 %)
	F	2 (1,8 %)	2 (1,8 %)	11 (10,0 %)	15 (13,6 %)
	Keine Testung	1 (0,9 %)	0 (0,0 %)	1 (0,9 %)	2 (1,8 %)
	Gesamt	87 (79,1 %)	9 (8,2 %)	14 (12,7 %)	110 (100,0 %)

Tab. 15: Qualitätskriterien in der Spirometrie, eingeteilt nach Diagnosegruppen

Qualitätskategorie		Im Sitzen											
		DM1				DM2			GSD2		Gesund		
		A	B	F	Gesamt	A	B	Gesamt	A	Gesamt	A	F	Gesamt
Im Liegen	A	33 (58,9 %)	3 (5,4 %)	0 (0,0 %)	36 (64,3 %)	16 (94,1 %)	1 (5,9 %)	17 (100,0 %)	17 (94,4 %)	17 (94,4 %)	17 (89,5 %)	0 (0,0 %)	17 (89,5 %)
	B	1 (1,8 %)	3 (5,4 %)	2 (3,6 %)	6 (10,7 %)	—	—	—	—	—	—	—	—
	F	1 (1,8 %)	2 (3,6 %)	10 (17,9 %)	13 (23,2 %)	—	—	—	—	—	1 (5,3 %)	1 (5,3 %)	2 (10,5 %)
	Keine Testung	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,8 %)	1 (1,8 %)	—	—	—	1 (5,6 %)	1 (5,6 %)	—	—	—
	Gesamt	35 (62,5 %)	8 (14,3 %)	13 (23,2 %)	56 (100,0 %)	16 (94,1 %)	1 (5,9 %)	17 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (100,0 %)	18 (94,7 %)	1 (5,3 %)	19 (100,0 %)

Tab. 16: Demografische, anthropometrische und krankheitsspezifische Daten in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich

Parameter	Diagnose	DM1		DM2		GSD2		Gesund		Signifikanz im Gruppenvergleich
		n	56	n	17	n	18	n	19	
Geschlecht, n (%):	Männlich		32 (57,1 %)		3 (17,6 %)		7 (38,9 %)		7 (36,8 %)	(*) p = 0,01
	Weiblich		24 (42,9 %)		14 (82,4 %)		11 (61,1 %)		12 (63,2 %)	(**) p < 0,01
Alter [a]			42,7 ± 12,36 / 44,0 (32,5–53,8) / 18–66		59,76 ± 12,47 / 62,0 (50,0–68,5) / 34–81		50,44 ± 18,43 / 49,5 (31,8–65,5) / 23–83		35,00 ± 13,73 / 30,0 (25,0–40,0) / 23–75 ⁽¹⁾	(*) p < 0,001 (**) p < 0,001
			1,73 ± 0,08 / 1,75 (1,68–1,80) / 1,56–1,9		1,68 ± 0,08 / 1,68 (1,63–1,73) / 1,53–1,88		1,73 ± 0,12 / 1,72 (1,65–1,81) / 1,52–1,97		1,72 ± 0,08 / 1,72 (1,70–1,76) / 1,56–1,85	(*) p = 0,061 (**) p = 0,017
Gewicht [kg]			74,8 ± 15,88 / 74,5 (65,0–84,5) / 46,0–122,0		75,9 ± 19,45 / 70,0 (61,5–94,5) / 48,0–110,0		68,5 ± 20,75 / 61,5 (56,3–83,1) / 40,0–125,0 ⁽¹⁾		72,9 ± 14,31 / 72,0 (60,0–84,0) / 53,0–98,0	(*) p = 0,207 (**) p = 0,995
		56	24,86 ± 4,90 / 24,31 (22,13–27,65) / 16,6–37,0	17	26,76 ± 6,21 / 25,61 (21,82–30,21) / 18,3–38,7	18	22,91 ± 6,19 / 21,15 (19,01–25,99) / 14,7–36,4	19	24,51 ± 4,23 / 22,60 (21,48–28,37) / 18,9–33,5 ⁽¹⁾	(*) p = 0,116 (**) p = 0,193
BMI-Kategorien, n (%): Untergewicht (BMI < 18,5) Normalgewicht (BMI: 18,5–24,9) Präadipositas (BMI: 25,0–29,9) Adipositas (BMI ≥ 30)			4 (7,1 %)		1 (5,9 %)		3 (16,7 %)		0 (0,0 %)	
			28 (50,0 %)		6 (35,3 %)		10 (55,6 %)		11 (57,9 %)	(*) p = 0,55
			14 (25,0 %)		6 (35,3 %)		2 (11,1 %)		5 (26,3 %)	(**) p = 0,72
			10 (17,9 %)		4 (23,5 %)		3 (16,7 %)		3 (15,8 %)	
Alter bei Symptombeginn [a]			23,8 ± 12,66 / 22,0 (15,0–30,0) / 4–54 ⁽¹⁾		48,6 ± 14,35 / 48,0 (35,0–61,0) / 30–73		34,4 ± 16,36 / 33,0 (22,3–42,0) / 11–76		—	(*) p < 0,001 (**) p < 0,001
			6 (10,7 %)		0 (0,0 %)		0 (0,0 %)		—	—

Parameter	Diagnose	DM1		DM2		GSD2		Gesund		Signifikanz im Gruppenvergleich
		n	56	n	17	n	18	n	19	
	10–20 Jahre 20–40 Jahre 40–60 Jahre ab 60 Jahre		20 (35,7 %) 23 (41,1 %) 7 (12,5 %) 0 (0,0 %)		0 (0,0 %) 6 (35,3 %) 7 (41,2 %) 4 (23,5 %)		3 (16,7 %) 10 (55,6 %) 4 (22,2 %) 1 (5,5 %)			
Alter bei der Diagnose [a]			35,0 ± 13,40 / 33,0 (24,3–46,8) / 14–65 ⁽¹⁾		54,7 ± 13,06 / 55,0 (48,0–65,5) / 28–73		40,6 ± 19,04 / 42,5 (26,0–51,5) / 4–82		—	(*) p < 0,001 (**) p < 0,001
Erkrankungsdauer [a]			7,1 ± 5,67 / 6,0 (3,0–10,8) / 0–26 ⁽¹⁾		4,71 ± 4,88 / 4,0 (0–9,5) / 0–14 ⁽¹⁾		9,5 ± 9,81 / 4,0 (2,0–17,5) / 0–28 ⁽¹⁾		—	(*) p = 0,18 (**) p = 0,077
Diagnoseverzögerung [a]			11,3 ± 10,15 / 8,5 (4,25–15,5) / -5,0–53,0 ⁽¹⁾		6,1 ± 6,11 / 3,0 (1,5–11,0) / -2,0–17,0 ⁽¹⁾		6,2 ± 6,56 / 5,5 (2,75–10,0) / -7,0–20,0		—	(*) p = 0,04 (**) p = 0,03
EET-Dauer [a]			—		—		4,1 ± 3,23 / 3,5 (1,0–8,0) / 0–9		—	—
MIRS-Score		53	3,32 ± 0,83	—	—	—	—	—	—	—
Rauchverhalten, n (%):										
	Nichtraucher Raucher Ehemalige Raucher	55	30 (54,5 %) 13 (23,6 %) 12 (21,8 %)	17	5 (29,4 %) 3 (17,6 %) 9 (52,9 %)	18	13 (72,2 %) 1 (5,6 %) 4 (22,2 %)	19	15 (78,9 %) 2 (10,5 %) 2 (10,5 %)	(*) p = 0,044 (**) p = 0,056
Anzahl der Packungsjahre (bei Rauchern und ehemaligen Rauchern) [PY]		23	9,17 ± 10,94 / 7,0 (2,0–14,0) / 0–45 ⁽¹⁾	12	12,58 ± 12,30 / 10,0 (1,25–23,75) / 1–38 ⁽¹⁾	5	7,00 ± 7,45 / 4,0 (0,5–15,0) / 0–15 ⁽¹⁾	4	34,75 ± 30,30 / 30,5 (8,8–65,0) / 8–70 ⁽¹⁾	(*) p = 0,63 (**) p = 0,42
Dauer der Nikotinabstinenz bei vormaligen Rauchern [a]		12	12,35 ± 11,64 / 10 (4,0–18,0) / 0,17–43,0 ⁽¹⁾	8	11,63 ± 10,24 / 8,0 (5,0–21,0) / 1,0–30,0 ⁽¹⁾	4	10,26 ± 13,90 / 5,5 (0,28–25) / 0,4–30,0 ⁽¹⁾	2	1,58 ± 0,71 / — 1,0–2,0 ⁽¹⁾	(*) p = 0,785 (**) p = 0,692
Beatmungsstatus, n (%):										
	Keine Beatmung NIV	52	45 (86,5 %) 7 (13,5 %)	8	8 (100,0 %) 0 (0,0 %)	17	13 (76,5 %) 4 (23,5 %)		—	—
Dauer der Beatmung [a]		6	3,0 ± 2,61 / 2,5 (1,0–4,3) / 1–8 ⁽¹⁾		—	4	6,0 ± 2,94 / 5,5 (3,5–9,0) / 3–10 ⁽¹⁾	19	—	—
Atemrelevante Vorerkrankung, n (%):										
	Nein Ja	56	44 (78,6 %) 12 (21,4 %)	17	15 (88,2 %) 2 (11,8 %)	18	12 (66,7 %) 6 (33,3 %)		19 (100,0 %) 0 (0,0 %)	(*) p = 0,301 (**) p = 0,375

Mittelwert ± SD / Median (25–75% IQR) / minimaler Wert – maximaler Wert;

Normalverteilung: normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt ⁽¹⁾;

Gruppenunterschied: statistische Signifikanz ist beim Vergleich von drei Patientengruppen mit (*); beim DM1-/DM2-Vergleich mit (**) markiert;

Bei einer Erkrankungsdauer von „0“ handelt es sich um die im Untersuchungsjahr neu diagnostizierten Fälle.

Tab. 17: Ergebnisse der Mundverschlussdruckmessung und der MRP-Quotienten in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich

Diagnose Parameter		DM1			DM2			GSD2			Gesund			Signifikanz im Gruppenvergleich					
		n	56	Signif.	n	17	Signif.	n	18	Signif.	n	19	Signif.						
MIP	MIP [cmH ₂ O]	54	53,7 ± 24,90 / 47,0 (35,5–71,5) / 7–105 ⁽¹⁾	—	17	66,7 ± 22,31 / 68,0 (51,5–89,5) / 15–94	—	17	50,7 ± 22,26 / 50,0 (32,5–59,5) / 24–118 ⁽¹⁾	—	19	94,1 ± 21,95 / 100,0 (71,0–109,0) / 63–135 ⁽¹⁾	—	—					
	MIP-LLN [cmH ₂ O]		49,0 ± 8,58 / 53,5 (40,0–55,6) / 32,5–59,3 ⁽¹⁾			p ₁ = 0,267			35,3 ± 9,61 / 31,0 (29,0–42,2) / 19,3–54,8 ⁽¹⁾			p ₁ < 0,001; r = -0,61			42,3 ± 11,56 / 43,5 (33,6–53,1) / 20,3–57,4 ⁽¹⁾	p ₁ = 0,492	49,1 ± 8,12 / 50,0 (44,5–57,2) / 29,4–58,3 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,001; r = -0,62	—
	MIP-Soll [cmH ₂ O]		93,4 ± 12,01 / 96,6 (81,2–102,4) / 72,0–112,6 ⁽¹⁾			p ₂ < 0,001; r = -0,59			74,7 ± 12,71 / 70,2 (67,1–83,6) / 51,3–100,3 ⁽¹⁾			p ₂ = 0,102			84,0 ± 15,68 / 85,4 (73,3–95,8) / 52,3–107,3	p ₂ = 0,002; r = -0,54	93,5 ± 12,82 / 93,4 (86,7–106,9) / 61,4–109,8 ⁽¹⁾	p ₂ = 0,936	—
	MIP-%LLN [%]		111,2 ± 51,44 / 109,9 (69,4–151,2) / 18,2–227,5			—			190,4 ± 61,01 / 176,6 (150,9–222,7) / 77,7–298,2 ⁽¹⁾			—			131,1 ± 79,3 / 98,9 (76,9–151,4) / 61,9–342,0 ⁽¹⁾	—	193,5 ± 40,89 / 192,5 (164,7–208,9) / 128,0–275,5 ⁽¹⁾	—	^(#) p < 0,001; ^(*) p < 0,001; r = -0,50; ^(**) p = 0,652; ^(***) p = 0,003; r = -0,49
	MIP-%Soll [%]		57,7 ± 26,37 / 52,0 (36,4–75,6) / 8,8–115,5			—			88,4 ± 27,15 / 88,2 (69,4–107,8) / 29,2–131,1			—			62,4 ± 31,95 / 51,3 (38,8–76,9) / 32,8–158,5 ⁽¹⁾	—	100,9 ± 20,30 / 99,3 (84,6–112,9) / 68,6–140,6 ⁽¹⁾	—	^(#) p = 0,001; ^(*) p < 0,001; d _z = -1,04; ^(**) p = 0,746; ^(***) p = 0,005; r = -0,48
MEP	MEP [cmH ₂ O]	53	51,6 ± 20,56 / 47,0 (35,0–66,5) / 25–109 ⁽¹⁾	—	17	96,7 ± 44,72 / 87,0 (62,0–128,5) / 44–209 ⁽¹⁾	—	17	72,6 ± 28,11 / 75,0 (48,0–87,5) / 39–150 ⁽¹⁾	—	19	139,4 ± 42,22 / 125,0 (109,0–187,0) / 87–227 ⁽¹⁾	—	—					
	MEP-LLN [cmH ₂ O]		77,3 ± 10,10 / 75,6 (69,3–81,7) / 61,4–102,1 ⁽¹⁾			p ₁ < 0,001; r = -0,53			66,3 ± 13,05 / 61,9 (57,4–74,7) / 48,4–104,4 ⁽¹⁾			p ₁ = 0,011; r = -0,43			73,0 ± 11,08 / 71,4 (64,4–80,8) / 51,2–91,3	p ₁ = 0,586	81,2 ± 9,45 / 81,3 (74,7–90,4) / 65,9–96,3 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,001; r = -0,62	—
	MEP-Soll [cmH ₂ O]		121,1 ± 24,44 / 127,5 (100,5–138,7) / 80,3–159,1 ⁽¹⁾			p ₂ < 0,001; r = -0,61			97,00 ± 29,19 / 82,0 (76,0–115,3) / 71,7–175,4 ⁽¹⁾			p ₂ = 0,795			113,8 ± 24,66 / 107,8 (92,3–135,8) / 80,3–157,7	p ₂ = 0,004; r = -0,49	120,3 ± 22,70 / 110,4 (102,6–147,4) / 87,1–153,3 ⁽¹⁾	p ₂ = 0,02; r = -0,37	—
	MEP- %LLN [%]		67,8 ± 28,85 / 61,1 (45,6–83,5) / 29,1–172,7 ⁽¹⁾			—			144,9 ± 58,5 / 124,5 (91,6–188,1) / 83,44–270,73 ⁽¹⁾			—			101,6 ± 44,42 / 95,7 (72,7–117,6) / 49,6–235,5 ⁽¹⁾	—	170,6 ± 41,15 / 170,0 (143,3–196,0) / 106,2–270,9	—	^(#) p < 0,001; ^(*) p < 0,001; r = -0,63; ^(**) p = 0,001; r = -0,40; ^(***) p = 0,018; r = -0,40
	MEP-%Soll [%]		44,00 ± 19,59 / 39,7 (30,4–51,1) / 18,5–115,9 ⁽¹⁾			—			101,7 ± 40,74 / 88,8 (70,1–125,7) / 43,8–184,1 ⁽¹⁾			—			66,2 ± 32,68 / 60,0 (48,1–73,5) / 27,3–179,2 ⁽¹⁾	—	115,5 ± 23,53 / 118,9 (93,9–137,7) / 78,2–161,2	—	^(#) p < 0,001; ^(*) p < 0,001; r = -0,62; ^(**) p = 0,001; r = -0,41; ^(***) p = 0,003; r = -0,51
MEP/MIP	MEP/MIP	51	1,07 ± 0,42 / 1,02 (0,79–1,30) / 0,36–2,58 ⁽¹⁾	—	17	1,50 ± 0,52 / 1,38 (1,14–1,69) / 0,90–2,93 ⁽¹⁾	—	16	1,46 ± 0,32 / 1,40 (1,20–1,70) / 0,89–2,10	—	19	1,49 ± 0,28 / 1,44 (1,23–1,67) / 1,15–2,06	—	—					
	MEP/MIP- %Soll		0,85 ± 0,34 / 0,81 (0,63–1,00) / 0,26–2,21 ⁽¹⁾			p ₃ < 0,001;			1,18 ± 0,35 / 1,24 (0,97–1,38) / 0,48–1,85			p ₃ = 0,049			1,10 ± 0,30 / 1,15 (0,87–1,21) / 0,45–1,64 ⁽¹⁾	p ₃ = 0,191	1,17 ± 0,23 / 1,17 (0,99–1,35) / 0,75–1,60	p ₃ = 0,010	^(#) p < 0,001; ^(*) p < 0,001; ^(**) p = 0,003; ^(***) p = 0,465

Mittelwert ± SD / Median (25–75 % IQR) / minimaler Wert – maximaler Wert;

Normalverteilung: normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt⁽¹⁾;Statistische Signifikanz beim Vergleich der MRP-Messwerte der jeweiligen Gruppe mit dem MRP-LLN (p₁) bzw. mit dem MRP-Referenzwert (p₂); p₃: MEP/MIP-%Soll im Vergleich zu Eins;

Gruppenunterschied: statistische Signifikanz ist beim Vergleich von drei Patientengruppen mit (*); beim DM1-/DM2-Vergleich mit (*); beim GSD2-/DM1-Vergleich mit (**); beim GSD2-/DM2-Vergleich mit (***) markiert. **r:** Effektstärke; **d_z:** Effektstärke *Cohen's d*.

Tab. 18: Ergebnisse der Spirometrie im Sitzen in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich

Diagnose Parameter		DM1			DM2			GSD2			Gesund			Signifikanz im Gruppenvergleich					
		n	56	Signif.	n	17	Signif.	n	18	Signif.	n	19	Signif.						
FVC sitzend	FVC sitzend [l]	55	3,25 ± 0,82 / 3,29 (2,72–3,90) / 1,03–4,89	—	17	3,17 ± 0,79 / 3,25 (2,46–3,81) / 1,95–4,30 ⁽¹⁾	—	18	2,46 ± 0,86 / 2,36 (1,68–3,31) / 1,13–3,63 ⁽¹⁾	—	19	4,33 ± 1,03 / 4,25 (3,46–4,75) / 2,51–6,43 ⁽¹⁾	—	—					
	FVC-LLN [l]		3,59 ± 0,67 / 3,59 (3,06–4,17) / 2,41–4,91			p ₁ < 0,001; d _z = 0,51			2,68 ± 0,71 / 2,36 (2,20–3,11) / 1,99–4,51 ⁽¹⁾			p ₁ = 0,007; r = -0,46			3,25 ± 0,95 / 3,10 (2,54–3,96) / 1,95–5,13 ⁽¹⁾	p ₁ = 0,001; r = -0,56	3,57 ± 0,73 / 3,45 (2,95–4,12) / 2,30–4,93 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,001; r = -0,61	
	FVC-Soll [l]		4,56 ± 0,81 / 4,58 (3,84–5,27) / 3,12–6,10 ⁽¹⁾			p ₂ < 0,001; r = -0,60			3,54 ± 0,84 / 3,15 (2,99–3,92) / 2,69–5,76 ⁽¹⁾			p ₂ = 0,037; r = -0,36			4,19 ± 1,14 / 3,94 (3,40–5,22) / 2,67–6,52 ⁽¹⁾	p ₂ < 0,001; r = -0,62	4,49 ± 0,85 / 4,32 (3,78–5,13) / 3,22–6,09 ⁽¹⁾	p ₂ = 0,136	
	FVC-%LLN [%]		90,97 ± 20,52 / 91,35 (76,2–102,1) / 40,81–156,65 ⁽¹⁾			—			119,40 ± 20,83 / 122,81 (97,57–135,31) / 84,10–155,33 ⁽¹⁾			—			76,55 ± 21,20 / 72,44 (63,64–87,36) / 38,80–120,04 ⁽¹⁾	—	120,73 ± 11,27 / 120,09 (114,1–131,8) / 99,70–141,29	—	([#]) p < 0,001; (*) p = 0,001; r = -0,50; (**) p = 0,010; r = -0,30; (***) p < 0,001; r = -0,73
	FVC-%Soll [%]		71,56 ± 15,88 / 71,63 (59,9–81,9) / 32,14–119,03			—			90,06 ± 15,89 / 92,25 (72,71–104,46) / 65,41–114,40 ⁽¹⁾			—			59,04 ± 16,53 / 57,51 (48,07–69,38) / 30,54–92,33	—	95,87 ± 9,98 / 95,94 (88,57–105,88) / 77,96–112,95 ⁽¹⁾	—	([#]) p < 0,001; (*) p < 0,001; r = -0,42; (**) p = 0,005; d _z = 0,74; (***) p < 0,001; r = -0,71
FEV ₁	FEV ₁ [l]	55	2,64 ± 0,67 / 2,62 (2,20–3,12) / 1,02–4,34	—	17	2,51 ± 0,61 / 2,57 (1,90–3,06) / 1,60–3,45 ⁽¹⁾	—	18	2,11 ± 0,83 / 2,06 (1,45–2,90) / 0,70–3,32 ⁽¹⁾	—	19	3,52 ± 0,73 / 3,51 (3,02–3,98) / 2,09–4,85 ⁽¹⁾	—	—					
	FEV ₁ -LLN [l]		2,89 ± 0,55 / 2,87 (2,47–3,37) / 1,92–3,99			p ₁ = 0,001; d _z = 0,46			2,10 ± 0,58 / 1,85 (1,71–2,54) / 1,50–3,52 ⁽¹⁾			p ₁ = 0,005; r = -0,48			2,58 ± 0,79 / 2,55 (1,82–3,08) / 1,51–3,98 ⁽¹⁾	p ₁ = 0,011; r = -0,42	2,95 ± 0,61 / 2,82 (2,56–3,36) / 1,75–4,07 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,001; r = -0,62	
	FEV ₁ -Soll [l]		3,67 ± 0,66 / 3,64 (3,19–4,23) / 2,49–4,99			p ₂ < 0,001; d _z = 1,84			2,78 ± 0,67 / 2,47 (2,32–3,20) / 2,13–4,50 ⁽¹⁾			p ₂ = 0,093			3,34 ± 0,93 / 3,23 (2,62–3,97) / 2,08–5,06 ⁽¹⁾	p ₂ < 0,001; r = -0,62	3,71 ± 0,72 / 3,57 (3,18–4,22) / 2,44–5,05 ⁽¹⁾	p ₂ = 0,02; r = -0,38	
	FEV ₁ -%LLN [%]		92,05 ± 19,36 / 85,71 (78,1–105,98) / 50,08–149,72 ⁽¹⁾			—			121,47 ± 21,53 / 127,08 (100,45–136,76) / 84,85–154,62 ⁽¹⁾			—			82,12 ± 24,61 / 82,69 (63,79–97,10) / 39,43–125,55 ⁽¹⁾	—	119,85 ± 10,91 / 119,10 (112,3–127,2) / 101,58–145,76 ⁽¹⁾	—	([#]) p < 0,001; (*) p < 0,001; r = -0,50; (**) p = 0,165; (***) p < 0,001; r = -0,68
	FEV ₁ -%Soll [%]		72,17 ± 14,88 / 67,80 (61,37–83,69) / 39,32–113,47 ⁽¹⁾			—			91,18 ± 15,76 / 95,07 (74,66–104,63) / 66,44–110,60 ⁽¹⁾			—			63,01 ± 19,42 / 62,97 (47,73–76,95) / 31,00–97,47 ⁽¹⁾	—	95,02 ± 9,04 / 93,79 (86,30–101,33) / 81,53–117,02 ⁽¹⁾	—	([#]) p < 0,001; (*) p < 0,003; r = -0,45; (**) p = 0,077; (***) p < 0,001; r = -0,63
FEV ₁ /FVC	FEV ₁ /FVC [%]	55	82,00 ± 8,43 / 82,68 (77,54–86,73) / 53,56–99,09	—	17	79,58 ± 5,16 / 80,23 (74,88–83,00) / 71,02–88,10 ⁽¹⁾	—	18	84,74 ± 11,60 / 86,26 (78,78–94,66) / 52,63–96,90 ⁽¹⁾	—	19	81,98 ± 4,77 / 82,35 (77,26–85,76) / 73,21–89,25 ⁽¹⁾	—	—					
	FEV ₁ /FVC-LLN [%]		69,78 ± 2,68 / 69,59 (67,54–72,01) / 63,57–74,11			p ₁ < 0,001; d _z = -1,43			66,67 ± 2,84 / 66,67 (65,00–67,92) / 61,50–72,55			p ₁ < 0,001; r = -0,62			68,12 ± 4,35 / 68,14 (64,69–71,51) / 59,51–74,73 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,001; r = -0,58	71,63 ± 3,02 / 72,23 (70,62–73,53) / 63,04–75,28 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,001; r = -0,62	
	FEV ₁ /FVC-Soll [%]		81,03 ± 2,62 / 80,50 (79,12–83,26) /			p ₂ = 0,145			79,01 ± 1,89 / 78,66 (78,08–79,68) /			p ₂ = 0,523			80,09 ± 3,30 / 79,78 (77,64–82,41) /	p ₂ = 0,028; r = -0,37	83,07 ± 2,79 / 83,62 (81,14–85,09) /	p ₂ = 0,546	

Diagnose Parameter	DM1			DM2			GSD2			Gesund			Signifikanz im Gruppenvergleich
	n	56	Signif.	n	17	Signif.	n	18	Signif.	n	19	Signif.	
		76,55–86,01 ⁽¹⁾			76,14–83,89 ⁽¹⁾			74,81–86,31			76,89–86,96 ⁽¹⁾		
FEV ₁ /FVC -%LLN [%]		117,63 ± 12,26 / 118,15 (112,2–124,2) / 72,65–144,06 ⁽¹⁾	—		119,53 ± 8,75 / 120,82 (114,27–123,48) / 104,56–139,82 ⁽¹⁾	—		124,35 ± 15,27 / 124,26 (115,9–134,99) / 80,93–152,20	—		114,60 ± 7,61 / 118,13 (107,7–118,98) / 101,36–132,09 ⁽¹⁾	—	([#]) p = 0,108; (*) p = 0,765; (**) p = 0,037; r = -0,24; (***) p = 0,153
FEV ₁ /FVC -%SoH [%]		101,26 ± 10,47 / 102,38 (96,5–106,8) / 62,80–124,56 ⁽¹⁾	—		100,74 ± 6,29 / 102,24 (96,51–104,47) / 90,33–112,69 ⁽¹⁾	—		105,68 ± 13,08 / 106,02 (100,2–115,0) / 67,16–122,62 ⁽¹⁾	—		98,75 ± 5,90 / 101,55 (93,3–103,0) / 87,82–108,30 ⁽¹⁾	—	([#]) p = 0,100; (*) p = 0,546; (**) p = 0,073; (***) p = 0,038; r = -0,35

Mittelwert ± SD / Median (25–75 % IQR) / minimaler Wert – maximaler Wert;

Normalverteilung: normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt⁽¹⁾;

Statistische Signifikanz beim Vergleich der Lungenfunktionsmesswerte der jeweiligen Gruppe mit dem LLN (**p₁**) bzw. mit dem Referenzwert (**p₂**);

Gruppenunterschied: statistische Signifikanz ist beim Vergleich von drei Patientengruppen mit ([#]); beim DM1-/DM2-Vergleich mit (*); beim GSD2-/DM1-Vergleich mit (**); beim GSD2-/DM2-Vergleich mit (***) markiert; r: Effektstärke; d_r: Effektstärke *Cohen's d*.

Tab. 19: FVC-Änderung mit der Lage in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich

Diagnose Parameter		DM1		DM2		GSD2		Gesund		Signifikanz im Gruppenvergleich
		n	56	n	17	n	18	n	19	
FVC sitzend [l]		51	3,28 ± 0,79 / 3,29 (2,72–3,94) / 1,76–4,89	17	3,17 ± 0,79 / 3,25 (2,46–3,81) / 1,95–4,30 ⁽¹⁾	17	2,39 ± 0,84 / 2,26 (1,62–3,21) / 1,13–3,63 ⁽¹⁾	19	4,33 ± 1,03 / 4,25 (3,46–4,75) / 2,51–6,43 ⁽¹⁾	—
FVC liegend [l]			3,03 ± 0,82 / 3,10 (2,42–3,62) / 1,47–4,51		2,93 ± 0,77 / 2,89 (2,26–3,66) / 1,75–4,20 ⁽¹⁾		1,91 ± 0,82 / 1,67 (1,34–2,76) / 0,77–3,45 ⁽¹⁾		4,07 ± 0,95 / 3,97 (3,25–4,56) / 2,50–6,06 ⁽¹⁾	—
FVC-Änderung [%]	Gruppenmittelwert	51 (100 %)	8,26 ± 7,48 / 8,00 (4,11–11,85) / -6,52–33,19	17 (100 %)	7,83 ± 5,57 / 8,31 (3,36–12,64) / -3,38–16,13 ⁽¹⁾	17 (100 %)	20,54 ± 18,13 / 19,71 (8,06–32,8) / -16,55–55,14	19 (100 %)	5,75 ± 3,70 / 4,85 (2,93–8,54) / 0,40–15,14 ⁽¹⁾	([#]) p = 0,006; (*) p = 0,859; (**) p = 0,002; r = -0,38; (***) p = 0,011; r = -0,43
	FVC-Zunahme im Liegen	5 (9,8 %)	-3,08 ± 2,86	2 (11,8 %)	-1,69 ± 2,39	2 (11,8 %)	-8,57 ± 11,29	0 (0,0 %)	–	([#]) p < 0,001; (*) p = 0,719;
	FVC-Abfall weniger als 20 %	43 (84,3 %)	8,32 ± 5,04	15 (88,2 %)	9,09 ± 4,52	7 (41,2 %)	11,93 ± 5,38	19 (100,0 %)	5,75 ± 3,70	(**) p < 0,001;
	FVC-Abfall mehr als 20 %	3 (5,9 %)	26,41 ± 5,92	0 (0,0 %)	–	8 (47,0 %)	35,36 ± 11,87	0 (0,0 %)	–	(***) p = 0,002

Mittelwert ± SD / Median (25–75 % IQR) / minimaler Wert – maximaler Wert;

Normalverteilung: normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt⁽¹⁾;

Gruppenunterschied: statistische Signifikanz ist beim Vergleich von drei Patientengruppen mit ([#]); beim DM1-/DM2-Vergleich mit (*); beim GSD2-/DM1-Vergleich mit (**); beim GSD2-/DM2-Vergleich mit (***) markiert; r: Effektstärke.

Tab. 20: FVC-Änderung in Abhängigkeit vom Atemmuskelstatus im LOPD-Kollektiv

Atemmuskelschwäche	n	FVC-Änderung [%]	Signifikanz
Keine	4	5,67 ± 16,45	p = 0,124
Isoliert expiratorische	4	17,06 ± 13,38	
Kombinierte in- und expiratorische	5	27,57 ± 17,71	
Isoliert inspiratorische	2	39,77 ± 15,74	

Tab. 21: Atemmuskelstatus in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich

Atemmuskelstatus		Diagnose	DM1		DM2		GSD2		Gesund		Signifikanz im Gruppenvergleich
		n	56	n	17	n	18	n	19		
Respiratorische Schwäche	Isoliert inspiratorische Schwäche	51	0 (0,0 %)	17	0 (0,0 %)	16	3 (18,8 %)	19	0 (0,0 %)	I: ^(#) p < 0,001; ^(*) p < 0,001; ^(**) p = 0,004; ^(***) p = 0,022	
	Isoliert expiratorische Schwäche		22 (43,1 %)		4 (23,5 %)		4 (25,0 %)		0 (0,0 %)		
	Kombinierte in- und expiratorische Schwäche		24 (47,1 %)		1 (5,9 %)		5 (31,2 %)		0 (0,0 %)		
	Gesamt		46 (90,2 %)		5 (29,4 %)		12 (75,0 %)		0 (0,0 %)		
Keine respiratorische Schwäche			5 (9,8 %)		12 (70,6 %)		4 (25,0 %)		19 (100,0 %)	II: ^(#) p < 0,001; ^(*) p < 0,001; ^(**) p = 0,120; ^(***) p = 0,009	

Statistische Signifikanz ist beim Vergleich von drei Patientengruppen mit ^(#); beim DM1-/DM2-Vergleich mit ^(*); beim GSD2-/DM1-Vergleich mit ^(**); beim GSD2-/DM2-Vergleich mit ^(***) markiert; I: Atemmuskelstatus mit Aufteilung in o. g. Untergruppen; II: Einteilung in Gruppen „Atemmuskelschwäche“ und „keine Atemmuskelschwäche“

Tab. 22: MEP/MIP-Quotient in Bezug auf die FVC-Änderung mit der Lage in Diagnosegruppen

Atemmuskelstatus		Diagnose	DM1			DM2			GSD2		
		n	MEP/MIP	MEP/MIP-%Soll	n	MEP/MIP	MEP/MIP-%Soll	n	MEP/MIP	MEP/MIP-%Soll	
FVC-Änderung [%]	FVC-Zunahme im Liegen	5	0,71 ± 0,30 / 0,59 (0,46–1,03) / 0,36–1,06 ⁽¹⁾	0,57 ± 0,27 / 0,50 (0,33–0,84) / 0,26–0,89 ⁽¹⁾	2	1,96 ± 1,38 / 1,96 (0,98–kW) / 0,98–2,93 ⁽¹⁾	0,99 ± 0,72 / 0,99 (0,48–kW) / 0,48–1,50 ⁽¹⁾	2	1,44 ± 0,40 / 1,44 (1,15–kW) / 1,15–1,72 ⁽¹⁾	0,83 ± 0,0004 / 0,83 (0,83–kW) / 0,83–0,83	
	FVC-Abfall weniger als 20 %	39	1,07 ± 0,42 / 1,01 (0,79–1,27) / 0,48–2,58 ⁽¹⁾	0,85 ± 0,34 / 0,78 (0,63–0,96) / 0,36–2,21 ⁽¹⁾	15	1,43 ± 0,37 / 1,38 (1,19–1,58) / 0,90–2,27 ⁽¹⁾	1,21 ± 0,31 / 1,24 (0,98–1,35) / 0,67–1,85	6	1,29 ± 0,25 / 1,32 (1,10–1,48) / 0,89–1,62 ⁽¹⁾	1,02 ± 0,29 / 1,13 (0,86–1,18) / 0,45–1,22 ⁽¹⁾	
	FVC-Abfall mehr als 20 %	3	1,39 ± 0,53 / 1,42 (0,85–kW) / 0,85–1,91 ⁽¹⁾	1,10 ± 0,41 / 1,25 (0,64–kW) / 0,64–1,42 ⁽¹⁾	0	—	—	7	1,55 ± 0,34 / 1,55 (1,27–1,85) / 1,11–2,10	1,21 ± 0,31 / 1,18 (1,00–1,56) / 0,76–1,64 ⁽¹⁾	
Signifikanz im Gruppenvergleich			p ₁ = 0,057; p ₂ = 0,181	p ₁ = 0,086; p ₂ = 0,255		p ₁ = 0,881	p ₁ = 0,766		p ₁ = 0,534; p ₂ = 0,295	p ₁ = 0,232; p ₂ = 0,445	

Mittelwert ± SD / Median (25–75 % IQR) / minimaler Wert – maximaler Wert; **Normalverteilung:** normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt ⁽¹⁾; **kW** = kein Wert; **Statistische Signifikanz beim Vergleich der Gruppen:** (p₁) mit FVC-Zunahme, FVC-Abfall weniger bzw. mehr als 20 %; (p₂) mit FVC-Abfall weniger bzw. mehr als 20 %

Tab. 23: MEP/MIP-Quotient in Abhängigkeit vom Atemmuskelstatus in Diagnosegruppen

Diagnose Atemmuskelstatus		DM1		DM2		GSD2	
		n	MEP/MIP- %Soll	n	MEP/MIP- %Soll	n	MEP/MIP- %Soll
Respiratorische Schwäche	Isoliert inspiratorische Schwäche	0	—	0	—	3	1,40 ± 0,18 / 1,43 (1,20–kW) / 1,20–1,56 ⁽¹⁾
	Isoliert expiratorische Schwäche	22	0,65 ± 0,21 / 0,64 (0,47–0,80) / 0,26–0,99	4	0,91 ± 0,35 / 0,96 (0,55–1,21) / 0,48–1,24 ⁽¹⁾	4	0,84 ± 0,28 / 0,91 (0,55–1,07) / 0,45–1,09 ⁽¹⁾
	Kombinierte in- und expiratorische Schwäche	24	0,98 ± 0,38 / 0,90 (0,69–1,14) / 0,53–2,21 ⁽¹⁾	1	1,50	5	1,19 ± 0,31 / 1,18 (0,97–1,43) / 0,76–1,64 ⁽¹⁾
Keine respiratorische Schwäche		5	1,12 ± 0,13 / 1,16 (1,01–1,22) / 0,91–1,25 ⁽¹⁾	12	1,25 ± 0,32 / 1,25 (1,00–1,40) / 0,67–1,85	4	1,03 ± 0,15 / 1,07 (0,87–1,16) / 0,83–1,17 ⁽¹⁾
Signifikanz im Gruppenvergleich		<p>$p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$; $p_3 = 0,001$; $p_4 = 0,101$</p>		<p>$p_1 = 0,144$ $p_2 = 0,157$ $p_3 = 0,133$ $p_4 = 0,285$</p>		<p>$p_1 = 0,042$ $p_2 = 0,086$ $p_3 = 0,248$ $p_4 = 0,142$ $p_5 = 0,034$ $p_6 = 0,034$</p>	

Mittelwert ± SD / Median (25–75 % IQR) / minimaler Wert – maximaler Wert; **kW** = kein Wert;

Normalverteilung: normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt ⁽¹⁾;

Statistische Signifikanz beim Vergleich der Gruppen: (**p₁**) mit isoliert in-, expiratorischer oder kombinierter Schwäche bzw. ohne Atemmuskelschwäche; (**p₂**) isoliert expiratorische vs. kombinierte Schwäche; (**p₃**) isoliert expiratorische vs. keine Schwäche; (**p₄**) kombinierte vs. keine Schwäche; (**p₅**) isoliert expiratorische vs. inspiratorische Schwäche; (**p₆**) isoliert inspiratorische vs. keine Schwäche

Tab. 24: Ventilatorischer Status in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich

Diagnose		DM1		DM2		GSD2		Gesund		Signifikanz im Gruppenvergleich
		n	56	n	17	n	18	n	19	
Ventilatorischer Status	Obstruktion		1 (1,8 %)		0 (0,0 %)		0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	I: (#) p = 0,007; (*) p = 0,003; (**) p = 0,916; (***)p = 0,003 II: (#) p = 0,001; (*) p = 0,001; (**) p = 0,743; (***)p = 0,002
	Restriktion:	55	38 (69,1 %):	17	5 (29,4 %):	18	14 (77,7 %):	19	1 (5,3 %):	
	Leicht (FVC > 60 %Soll)		24 (63,2 %)		5 (100,0 %)		5 (35,7 %)		1 (100,0 %)	
	Mittelstark (FVC 40–60 %Soll)		13 (34,2 %)		0 (0,0 %)		7 (50,0 %)		0 (0,0 %)	
	Schwer (FVC < 40 %Soll)		1 (2,6 %)		0 (0,0 %)		2 (14,3 %)		0 (0,0 %)	
Kombiniert restriktiv und obstruktiv		3 (5,5 %)		0 (0,0 %)		1 (5,6 %)		0 (0,0 %)		
Gesamt		42 (76,4 %)		5 (29,4 %)		15 (83,3 %)		1 (5,3 %)		
Keine Ventilationsstörung			13 (23,6 %)		12 (70,6 %)		3 (16,7 %)		18 (94,7 %)	

Statistische Signifikanz ist beim Vergleich von drei Patientengruppen mit (#); beim DM1-/DM2-Vergleich mit (*); beim GSD2-/DM1-Vergleich mit (**); beim GSD2-/DM2-Vergleich mit (***) markiert;

I: Ventilatorischer Status mit Aufteilung in o. g. Untergruppen; **II:** Einteilung in Gruppen „keine Ventilationsstörung“ und „Restriktion“.

„Spirometrische“ Restriktion: normaler u./o. erhöhter FEV₁/FVC und FVC < LLN (5. Perzentil).

Schwergradeinteilung der Restriktion erfolgte gemäß [134].

Tab. 25: Atemmuskulärer und ventilatorischer Status, eingeteilt nach Patientengruppen

Atemmuskulärer Ventilatorischer Status	DM1			DM2			GSD2		
	56			17			18		
	Keine Atem- muskelschwäche	Atemmuskul- schwäche	Gesamt	Keine Atem- muskelschwäche	Atemmuskul- schwäche	Gesamt	Keine Atem- muskelschwäche	Atemmuskul- schwäche	Gesamt
Restriktion, n (%):	2 (4,0 %):	36 (72,0 %):	38 (76,0 %):	3 (17,7 %):	2 (11,8 %):	5 (29,4 %):	3 (18,7 %):	10 (62,5 %):	13 (81,3 %):
isoliert	2 (100,0 %)	33 (91,7 %)	35 (92,1 %)	3 (100,0 %)	2 (100,0 %)	5 (100,0 %)	3 (100,0 %)	10 (100,0 %)	13 (100,0 %)
kombiniert mit Obstruktion	0 (0,0 %)	3 (8,3 %)	3 (7,9 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Obstruktion, n (%)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Normal, n (%)	2 (4,0 %)	9 (18,0 %)	11 (22,0 %)	9 (52,9 %)	3 (17,6 %)	12 (70,6 %)	1 (6,3 %)	2 (12,5 %)	3 (18,7 %)
Gesamt, n (%)	5 (10,0 %)	45 (90,0 %)	50 (100,0 %)	12 (70,6 %)	5 (29,4 %)	17 (100,0 %)	4 (25,0 %)	12 (75,0 %)	16 (100,0 %)

Tab. 26: Atemmuskuläre und ventilatorische Parameter in Abhängigkeit von Status im gesamten Patientenkollektiv

Unterguppen Parameter		Gesamtes Patientenkollektiv (n = 91)					Signifikanz im Gruppen- vergleich	
		n	Restriktion	Atemmuskelschwäche ohne Restriktion	Atemmuskelschwäche und Restriktion	Normal		
Anzahl, n (%)		83	8 (9,6 %)	14 (16,9 %)	48 (57,8 %)	12 (14,5 %)	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	
BMI [kg/m ²]		82	26,44 ± 6,12 ⁽¹⁾	24,04 ± 4,00 ⁽¹⁾	24,85 ± 5,22	25,61 ± 6,29 ⁽¹⁾	p ₁ = 0,781	
MIP	MIP-%LLN [%]	82	167,10 ± 29,97	145,12 ± 63,13 ⁽¹⁾	98,56 ± 39,30 ⁽¹⁾	221,26 ± 69,58	p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,007	
	MIP-%Soll [%]		80,05 ± 8,29	71,05 ± 29,50 ⁽¹⁾	51,06 ± 20,14 ⁽¹⁾	103,37 ± 28,16	p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,022	
MEP	MEP-%LLN [%]		150,46 ± 59,95	75,03 ± 18,59 ⁽¹⁾	67,05 ± 23,33 ⁽¹⁾	161,57 ± 47,50	p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,157	
	MEP-%Soll [%]		97,05 ± 27,35 ⁽¹⁾	47,51 ± 13,34 ⁽¹⁾	42,92 ± 14,03	118,03 ± 39,58 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,001 p ₂ = 0,235	
MEP/MIP	MEP/MIP		1,54 ± 0,36 ⁽¹⁾	1,08 ± 0,60 ⁽¹⁾	1,18 ± 0,46 ⁽¹⁾	1,37 ± 0,27 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,007 p ₂ = 0,259	
	MEP/MIP-%Soll		1,31 ± 0,33 ⁽¹⁾	1,42 ± 0,33 ⁽¹⁾	1,28 ± 0,16 ⁽¹⁾	1,22 ± 0,29 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,010 p ₂ = 0,277	
FVC	FVC-%LLN [%]		82,23 ± 13,45 ⁽¹⁾	115,53 ± 14,03 ⁽¹⁾	79,83 ± 13,59 ⁽¹⁾	130,68 ± 12,44 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	
	FVC-%Soll [%]		63,74 ± 11,16 ⁽¹⁾	88,89 ± 11,06 ⁽¹⁾	62,56 ± 10,84 ⁽¹⁾	99,55 ± 8,51 ⁽¹⁾	p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,001	
FVC-Änderung [%]			78	n = 8 9,78 ± 13,52 ⁽¹⁾	n = 13 8,41 ± 7,78 ⁽¹⁾	n = 45 12,08 ± 12,73 ⁽¹⁾	n = 12 8,30 ± 6,35 ⁽¹⁾	p ₁ = 0,749 p ₂ = 0,473

Mittelwert ± SD; **Normalverteilung:** normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt ⁽¹⁾;

Statistische Signifikanz beim Vergleich von allen Unterguppen (p₁); zwischen Unterguppen „Atemmuskelschwäche ohne Restriktion“ und „Atemmuskelschwäche und Restriktion“ (p₂); FVC-%LLN und -%Soll: FVC-Werte im Sitzen in Bezug zum LLN bzw. Sollwert. Von 83 Patienten, die für die Analysen zur Verfügung standen, hatte eine Person eine obstruktive Ventilationsstörung (hier nicht dargestellt).

Tab. 27: Pulmonale und atemmuskuläre Funktion in Bezug auf BMI im gesamten Patientenkollektiv

BMI-Kategorie Parameter		Gesamtes Patientenkollektiv (n = 91)					Signif.
		n	Untergewicht (< 18,5)	Normalgewicht (18,5–24,9)	Präadipositas (25,0–29,9)	Adipositas (≥ 30)	
Anzahl, n (%)		91	8 (8,8 %)	44 (48,4 %)	22 (24,2 %)	17 (18,7 %)	p < 0,001
Geschlecht [m/w]			3/5	17/27	15/7	7/10	p = 0,129
BMI [kg/m ²]			17,01 ± 1,39 ⁽¹⁾	21,73 ± 2,05 ⁽¹⁾	26,93 ± 1,37 ⁽¹⁾	33,81 ± 2,58 ⁽¹⁾	p < 0,001
Atemmuskelschwäche, n (%)		84	5 (83,3 %)	32 (78,0 %)	15 (68,2 %)	11 (73,3 %)	p = 0,819
Restriktion, n (%)		91	6 (75,0 %)	26 (59,1 %)	13 (59,1 %)	12 (70,6 %)	p = 0,745
MIP-%LLN [%]		88	n = 6 98,49 ± 50,62 ⁽¹⁾	n = 43 127,64 ± 68,59 ⁽¹⁾	n = 22 144,16 ± 60,76 ⁽¹⁾	n = 17 130,70 ± 71,96 ⁽¹⁾	p = 0,375
MEP-%LLN [%]		87	n = 8 78,02 ± 36,10 ⁽¹⁾	n = 42 83,16 ± 40,49 ⁽¹⁾	n = 22 96,36 ± 46,45 ⁽¹⁾	n = 15 102,98 ± 76,11 ⁽¹⁾	p = 0,754
MEP/MIP	MEP/MIP	84	n = 6 1,48 ± 0,57 ⁽¹⁾	n = 41 1,25 ± 0,44 ⁽¹⁾	n = 22 1,16 ± 0,41	n = 15 1,19 ± 0,57 ⁽¹⁾	p = 0,585
	MEP/MIP-%Soll		n = 6 1,18 ± 0,55 ⁽¹⁾	n = 41 0,99 ± 0,30	n = 22 0,86 ± 0,33 ⁽¹⁾	n = 15 0,98 ± 0,47 ⁽¹⁾	p = 0,403
FVC-%LLN [%]		90	n = 8 92,11 ± 19,12 ⁽¹⁾	n = 44 96,08 ± 24,85	n = 21 98,72 ± 25,01 ⁽¹⁾	n = 17 80,78 ± 23,73 ⁽¹⁾	p = 0,140
FVC-Änderung [%]		85	n = 8 5,55 ± 5,90 ⁽¹⁾	n = 42 11,11 ± 11,70 ⁽¹⁾	n = 20 10,24 ± 12,06 ⁽¹⁾	n = 15 12,53 ± 11,19 ⁽¹⁾	p = 0,204

Mittelwert ± SD; **Normalverteilung:** normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt ⁽¹⁾;

Statistische Signifikanz beim Vergleich der BMI-Gruppen; FVC-%LLN: FVC-Werte im Sitzen in Bezug zum LLN

Tab. 28: Pulmonale und atemmuskuläre Funktion in Abhängigkeit vom Beatmungsstatus

Diagnose		DM1			GSD2				
		n	56		n	18			
			NIV	Keine NIV		Signif.	NIV	Keine NIV	Signif.
Parameter									
Anzahl, n (%)			7 (13,5 %)	45 (86,5 %)	p < 0,001		4 (23,5 %)	13 (76,5 %)	p = 0,029
Geschlecht [m/w]			5/2	27/18	p = 0,694		2/2	5/8	p = 0,559
Alter [a]		52	46,57 ± 13,14 ⁽¹⁾	42,11 ± 12,28	p = 0,267	17	67,75 ± 8,18 ⁽¹⁾	47,23 ± 17,05 ⁽¹⁾	p = 0,032
Symptombeginn [a]			24,57 ± 13,55 ⁽¹⁾	24,02 ± 13,03 ⁽¹⁾	p = 0,793		48,00 ± 10,13 ⁽¹⁾	32,08 ± 15,50 ⁽¹⁾	p = 0,032
Erkrankungsdauer [a]			10,86 ± 5,82 ⁽¹⁾	6,44 ± 5,46 ⁽¹⁾	p = 0,034		12,00 ± 11,63 ⁽¹⁾	8,00 ± 9,50 ⁽¹⁾	p = 0,296
MIRS-Score		49	3,71 ± 0,76 ⁽¹⁾	3,21 ± 0,84 ⁽¹⁾	p = 0,230	—	—	—	—
Atemmuskelschwäche, n (%)		47	6 (85,7 %)	37 (92,5 %)	p = 0,488	15	3 (100,0 %)	8 (66,7 %)	p = 0,516
Restriktion, n (%)			6 (100,0 %)	28 (68,3 %)	p = 0,125	16	3 (100,0 %)	10 (76,9 %)	p = 0,582
MIP-%LLN [%]		50	n = 7 97,24 ± 34,75 ⁽¹⁾	n = 43 113,97 ± 55,21	p = 0,442	16	n = 4 88,22 ± 15,61 ⁽¹⁾	n = 12 146,71 ± 90,07 ⁽¹⁾	p = 0,316
MEP-%LLN [%]		49	n = 7 66,94 ± 23,54 ⁽¹⁾	n = 42 68,15 ± 29,57 ⁽¹⁾	p = 0,967		n = 3 77,35 ± 36,68 ⁽¹⁾	n = 13 107,90 ± 46,99 ⁽¹⁾	p = 0,296
MEP/MIP	MEP/MIP	47	n = 7 1,11 ± 0,33 ⁽¹⁾	n = 40 1,07 ± 0,45 ⁽¹⁾	p = 0,608	15	n = 3 1,42 ± 0,27 ⁽¹⁾	n = 12 1,48 ± 0,36 ⁽¹⁾	p = 0,734
	MEP/MIP-%Soll		n = 7 0,86 ± 0,23 ⁽¹⁾	n = 40 0,85 ± 0,37 ⁽¹⁾	p = 0,715		n = 3 0,99 ± 0,22 ⁽¹⁾	n = 12 1,13 ± 0,33 ⁽¹⁾	p = 0,448
FVC-%LLN [%]		51	n = 6 79,12 ± 11,83 ⁽¹⁾	n = 45 93,51 ± 21,53	p = 0,062	17	n = 4 66,52 ± 8,30 ⁽¹⁾	n = 13 78,88 ± 23,91 ⁽¹⁾	p = 0,296
FVC-Änderung [%]		47	n = 6 10,58 ± 4,01 ⁽¹⁾	n = 41 7,48 ± 7,02	p = 0,226	16	n = 4 43,50 ± 11,26 ⁽¹⁾	n = 12 13,17 ± 13,84 ⁽¹⁾	p = 0,002

Mittelwert ± SD; **Normalverteilung:** normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt ⁽¹⁾;

Statistische Signifikanz beim Vergleich der Gruppen „NIV“ und „Keine NIV“;

FVC-%LLN: FVC-Werte im Sitzen in Bezug zum LLN

Tab. 29: Pulmonale und atemmuskuläre Funktion in Abhängigkeit vom MIRS im DM1-Kollektiv

MIRS-Grade		DM1 (n = 56)				
		n	MIRS 2	MIRS 3	MIRS 4-5	Signif.
Anzahl, n (%)			10 (18,9 %)	18 (34,0 %)	25 (47,2 %)	p = 0,043
Geschlecht [m/w]			8/2	9/9	12/13	p = 0,242
Alter [a]		53	39,20 ± 17,79 ⁽¹⁾	38,00 ± 11,26 ⁽¹⁾	47,00 ± 9,80 ⁽¹⁾	p = 0,041
Symptombeginn [a]			20,10 ± 16,12 ⁽¹⁾	22,22 ± 11,35 ⁽¹⁾	25,16 ± 12,34	p = 0,325
Erkrankungsdauer [a]			4,90 ± 4,61 ⁽¹⁾	5,44 ± 4,08 ⁽¹⁾	9,44 ± 6,56 ⁽¹⁾	p = 0,039
Atemmuskelschwäche, n (%)		48	8 (80,0 %)	15 (93,8 %)	20 (90,9 %)	p = 0,586
Restriktion, n (%)		53	4 (40,0 %)	10 (55,6 %)	21 (84,0 %)	p = 0,023
MIP-%LLN [%]		51	n = 10 111,13 ± 59,99 ⁽¹⁾	n = 17 120,26 ± 50,59 ⁽¹⁾	n = 24 103,81 ± 52,25	p = 0,594
MEP-%LLN [%]		50	n = 10 85,88 ± 45,67 ⁽¹⁾	n = 17 62,12 ± 20,69 ⁽¹⁾	n = 23 63,33 ± 23,59 ⁽¹⁾	p = 0,347
MEP/MIP	MEP/MIP	48	n = 10 1,28 ± 0,43 ⁽¹⁾	n = 16 0,94 ± 0,35	n = 22 1,10 ± 0,46 ⁽¹⁾	p = 0,102
	MEP/MIP-%Soll		n = 10 0,98 ± 0,34 ⁽¹⁾	n = 16 0,75 ± 0,28	n = 22 0,89 ± 0,38 ⁽¹⁾	p = 0,190
FVC-%LLN [%]		52	n = 10 106,53 ± 16,00 ⁽¹⁾	n = 17 97,18 ± 20,95 ⁽¹⁾	n = 25 81,62 ± 17,95 ⁽¹⁾	p = 0,001
FVC-Änderung [%]			n = 9 7,08 ± 1,75 ⁽¹⁾	n = 16 5,15 ± 6,76 ⁽¹⁾	n = 23 11,20 ± 8,76 ⁽¹⁾	p = 0,107
FVC-Zunahme im Liegen, n (%)		48	0 (0,0 %)	4 (25,0 %)	1 (4,4 %)	p = 0,105
FVC-Abfall weniger als 20 %, n (%)			9 (100,0 %)	12 (75,0 %)	19 (82,6 %)	
FVC-Abfall mehr als 20 %, n (%)			0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (13,0 %)	

Mittelwert ± SD; **Normalverteilung:** normalverteilte Daten – keine Kennzeichnung; nicht normal verteilt ⁽¹⁾;

Statistische Signifikanz beim Vergleich der MIRS-Gruppen; FVC-%LLN: FVC-Werte im Sitzen in Bezug zum LLN

Tab. 30: Fragebögen: vollständig ausgefüllt und postalisch verschickt

	Gesamt	DM1	DM2	GSD2	Gesund
Ausgefüllte Fragebögen, n (%)	110	56	17	18	19
Vollständig ausgefüllte Fragebögen, n (%)	100 (94,4 %)	48 (85,7 %)	16 (94,1 %)	17 (94,4 %)	19 (100,0 %)
Versand per Post, n (%)	4 (3,6 %)	4 (7,1 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)

Tab. 31: Prävalenz respiratorischer Symptome in Diagnosegruppen und im Gruppenvergleich

Diagnose	DM1		DM2		GSD2		Gesund		Signifikanz
	n	56	n	17	n	18	n	19	
Symptomkategorie		positiv		positiv		positiv		positiv	
Orthopnoe, n (%)	56	30 (53,6 %)	17	6 (35,3 %)	18	6 (33,3 %)	19	0 (0,0 %)	^(#) p = 0,198; ^(*) p = 0,187; ^(**) p = 0,178; ^(***) p = 0,903
Dyspnoe bei Alltagsaktivitäten, n (%)		12 (21,4 %)		3 (17,6 %)		9 (50,0 %)		0 (0,0 %)	^(#) p = 0,050; ^(*) p = 0,735; ^(**) p = 0,019; ^(***) p = 0,044
Schlechter Schlaf, n (%)	55	43 (78,2 %)		13 (76,5 %)		10 (55,6 %)		6 (31,6 %)	^(#) p = 0,171; ^(*) p = 0,882; ^(**) p = 0,075; ^(***) p = 0,193
Morgendliche Kopfschmerzen, n (%)	56	12 (21,4 %)		4 (23,5 %)		5 (27,8 %)		2 (10,5 %)	^(#) p = 0,883; ^(*) p = 0,854; ^(**) p = 0,748; ^(***) p = 0,774
Atemstillstände, n (%)	54	12 (22,2 %)		7 (41,2 %)	17	2 (11,8 %)		0 (0,0 %)	^(#) p = 0,154; ^(*) p = 0,207; ^(**) p = 0,493; ^(***) p = 0,118
Nachlassende kognitive Leistung, n (%)	56	45 (80,4 %)	17	14 (82,4 %)	18	12 (66,7 %)	19	4 (21,1 %)	^(#) p = 0,458; ^(*) p = 0,855; ^(**) p = 0,333; ^(***) p = 0,443
Extreme Tagesschläfrigkeit, n (%)		20 (35,7 %)		0 (0,0 %)		0 (0,0 %)		0 (0,0 %)	^(#) p < 0,001; ^(*) p = 0,004; ^(**) p = 0,002; ^(***) –
Müdigkeit, n (%)	55	42 (76,4 %)	16	11 (64,7 %)	18	10 (55,6 %)	19	4 (21,1 %)	^(#) p = 0,215; ^(*) p = 0,359; ^(**) p = 0,090; ^(***) p = 0,581
Behandelte Atemwegsinfektion, n (%)		12 (21,8 %)		1 (6,3 %)		4 (22,2 %)		0 (0,0 %)	^(#) p = 0,405; ^(*) p = 0,272; ^(**) p = 0,971; ^(***) p = 0,340

Statistische Signifikanz ist beim Vergleich von drei Patientengruppen mit ^(#); beim DM1-/DM2-Vergleich mit ^(*); beim GSD2-/DM1-Vergleich mit ^(**); beim GSD2-/DM2-Vergleich mit ^(***) markiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Arastéh, K., et al., *Pneumologie. Störungen der Atmungsregulation. Kapitel 4.1. Respiratorische Insuffizienz*, in *Duale Reihe Innere Medizin*. 2013, Georg Thieme Verlag. p. 363-5.
2. Benditt, J.O. and L.J. Boitano, *Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013. **187**(10): p. 1046-55.
3. Korinthenberg, R., *Kapitel 17. Neuromuskuläre Erkrankungen*, in *Neurologische Therapie im Kindesalter*. 2009, Urban & Fischer: Munich. p. 297-336.
4. Mellies, U. and F. Lofaso, *Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement*. *Respiratory Medicine*, 2009. **103**(4): p. 477-84.
5. Ali, H. and A. Rath, *List of rare diseases and synonyms listed in alphabetical order*, in *Orphanet Report Series. Rare Diseases collection*. January 2020.
6. Schoser, B. and T. Grimm, *Myotone Dystrophien – und ihre Differenzialdiagnosen*. *Medizinische Genetik*, 2009. **21**(3): p. 381-92.
7. Theadom, A., et al., *Prevalence of muscular dystrophies: a systematic literature review*. *Neuroepidemiology*, 2014. **43**(3-4): p. 259-68.
8. Schneider-Gold, C., et al., *Myotone Dystrophien*. *Aktuelle Neurologie*, 2010. **37**(07): p. 348-59.
9. Schüller, A., et al., *Multimodales Monitoring und Therapie der Myotonen Dystrophien*. *DNP - Der Neurologe & Psychiater*, 2016. **17**(1): p. 42-50.
10. Schoser, B. and L. Timchenko, *Myotonic dystrophies 1 and 2: complex diseases with complex mechanisms*. *Current Genomics*, 2010. **11**(2): p. 77-90.
11. Harper, P.S., *Myotonic dystrophy*. 2nd ed. 2009, New York: Oxford University Press Inc. 106.
12. Orr, H.T. and H.Y. Zoghbi, *Trinucleotide repeat disorders*. *Annual Review of Neuroscience*, 2007. **30**: p. 575-621.
13. Brook, J.D., et al., *Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member*. *Cell*, 1992. **68**(4): p. 799-808.
14. Thornton, C.A., *Myotonic dystrophy*. *Neurologic Clinics*, 2014. **32**(3): p. 705-19.
15. Machuca-Tzili, L., D. Brook, and D. Hilton-Jones, *Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review*. *Muscle & Nerve*, 2005. **32**(1): p. 1-18.
16. Liquori, C.L., et al., *Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9*. *Science*, 2001. **293**(5531): p. 864-7.
17. Schoser, B., *Myotone Dystrophien – Aktueller Stand der molekularen Pathogenese*. *Aktuelle Neurologie*, 2005. **32**(06): p. 324-30.
18. Sznajder, L.J. and M.S. Swanson, *Short tandem repeat expansions and RNA-mediated pathogenesis in myotonic dystrophy*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019. **20**(13):3365.
19. Soltanzadeh, P., *Myotonic dystrophies: a genetic overview*. *Genes*, 2022. **13**(2):367.
20. Schneider, C., K. Reiners, and K. Toyka, *Myotonic dystrophy (DM/Curschmann-Steinert disease) and proximal myotonic myopathy (PROMM/Ricker syndrome). Myotonic muscle diseases with multisystemic manifestations*. *Der Nervenarzt*, 2001. **72**(8): p. 618-24.
21. Wenninger, S., F. Montagnese, and B. Schoser, *Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies*. *Frontiers in Neurology*, 2018. **9**:303.
22. Wenninger, S., et al., *Utility and results from a patient-reported online survey in myotonic dystrophies types 1 and 2*. *European Neurology*, 2020. **83**(5): p. 523-33.
23. Wahbi, K. and D. Furling, *Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy*. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2020. **30**(4): p. 232-8.
24. Bellini, M., et al., *Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy*. *World Journal of Gastroenterology*, 2006. **12**(12): p. 1821-8.
25. Tieleman, A.A., et al., *Gastrointestinal involvement is frequent in myotonic dystrophy type 2*. *Neuromuscular Disorders*, 2008. **18**(8): p. 646-9.
26. Gutschmidt, K., et al., *Dyslexia and cognitive impairment in adult patients with myotonic dystrophy type 1: a clinical prospective analysis*. *Journal of Neurology*, 2020: p. 1-9.
27. Schoser, B., *Glykogenspeichererkrankung Typ 2 – Morbus Pompe*. *Aktuelle Neurologie*, 2007. **34**(05): p. 283-90.
28. van der Ploeg, A.T. and A.J. Reuser, *Pompe's disease*. *The Lancet*, 2008. **372**(9646): p. 1342-53.
29. Leslie, N. and L. Bailey, *Pompe disease*, in *GeneReviews®*. 1993, University of Washington, Seattle, Seattle (WA).
30. Toscano, A., C. Rodolico, and O. Musumeci, *Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): An update on clinical aspects*. *Annals of Translational Medicine*, 2019. **7**(13):284.
31. Schüller, A., et al., *Diagnose und Therapie des Late-onset-Morbus-Pompe*. *Der Nervenarzt*, 2013. **84**(12): p. 1467-72.
32. Peruzzo, P., E. Pavan, and A. Dardis, *Molecular genetics of Pompe disease: A comprehensive overview*. *Annals of Translational Medicine*, 2019. **7**(13):278.
33. Hobson-Webb, L.D., et al., *Autopsy findings in late-onset Pompe disease: a case report and systematic review of the literature*. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2012. **106**(4): p. 462-9.
34. Taverna, S., et al., *Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis*. *Aging*, 2020. **12**(15): p. 15856-74.
35. Reuser, A.J., et al., *Glycogenesis type II (acid maltase deficiency)*. *Muscle & Nerve*, 1995. **18**(S14): p. S61-9.
36. Schrank, B. and B. Schoser, *Morbus Pompe mit spätem Beginn*. *DGNeurologie*, 2019. **2**(6): p. 481-5.
37. Wokke, J.H., et al., *Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study*. *Muscle & Nerve*, 2008. **38**(4): p. 1236-45.
38. Duncker, H.-R. and W. Kummer, *Kapitel 6. Atemsystem*, in *Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 1. 17. Auflage*. A. Benninghoff and D. Drenckhahn, Editors. 2008, Verlag Elsevier, München. p. 534-83.
39. Windisch, W., *Pathophysiologie der Atemmuskelschwäche*. *Pneumologie*, 2008. **62**(S 1), S18: p. S18-22.
40. Pfeifer, M. and M. Schmidt, *Störungen der Atmungsregulation*, in *Duale Reihe Innere Medizin*, K. Arastéh, et al., Editors. 2018, Georg Thieme Verlag. p. 369-74.
41. Pfeifer, M., *Versagen der Atempumpe*. *Der Internist*, 2012. **53**(5): p. 534-44.
42. Trepel, M., *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. 2008: Elsevier, Urban & Fischer Verlag.
43. Neuhuber, W., *Kapitel 12.5. Hirnstamm*, in *Anatomie, Makroskopische Anatomie, Embryologie und Zellbiologie. (Band 2), 16. Auflage*. A. Benninghoff and D. Drenckhahn, Editors. 2004, Urban & Fischer Verlag, München.
44. Benditt, J.O., *The neuromuscular respiratory system: physiology, pathophysiology, and a respiratory care approach to patients*. *Respiratory Care*, 2006. **51**(8): p. 829-39.

45. Laghi, F. and M.J. Tobin, *Disorders of the respiratory muscles*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003. **168**(1): p. 10-48.
46. Putz, R. and M. Müller-Gerbl, *Kapitel 5.6.6. Atemmechanik*, in *Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie, Band 1, 17. Auflage*, A. Benninghoff and D. Drenckhahn, Editors. 2008, Verlag Elsevier, München. p. 476-81.
47. Dieltz, P., et al., *Atmung*, in *Physiologie*. 2013, Elsevier, Urban & Fischer. p. 435-64.
48. Schmitz, F., *Atmung*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2020, Georg Thieme Verlag.
49. Wurzinger, L.J., *Diaphragma (Zwerchfell)*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2020, Georg Thieme Verlag.
50. De Troyer, A. and S. Loring, *Actions of the respiratory muscles*, in *Lung Biology in Health and Disease*, C. Roussos, Editor. 1995, Dekker, Marcel: New York. p. 535-63.
51. Windisch, W., et al., *Diagnostik und Therapie der gestörten Zwerchfellfunktion*. Pneumologie, 2016. **70**(07): p. 454-61.
52. Groß, M. and O. Summ, *Die Atempumpe und ihre Störungen*, in *Neurologische Beatmungsmedizin. Auf der Intensivstation, in der Frührehabilitation, im Schlaflabor, zu Hause*. 2020, Springer. p. 53-73.
53. Wurzinger, L.J., *Mechanik der Thoraxgelenke (Atemmechanik)*, in *Duale Reihe Anatomie*, G. Aumüller, et al., Editors. 2020, Georg Thieme Verlag.
54. White, J., et al., *Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness*. European Respiratory Journal, 1995. **8**(5): p. 807-14.
55. Ugalde, V., et al., *Respiratory abdominal muscle recruitment and chest wall motion in myotonic muscular dystrophy*. Journal of Applied Physiology, 2001. **91**(1): p. 395-407.
56. Davis, J.N., et al., *Diaphragm function and alveolar hypoventilation*. QJM: An International Journal of Medicine, 1976. **45**(1): p. 87-100.
57. Tusiewicz, K., et al., *Mechanics of the rib cage and diaphragm during sleep*. Journal of Applied Physiology, 1977. **43**(4): p. 600-2.
58. Takazakura, R., et al., *Diaphragmatic motion in the sitting and supine positions: healthy subject study using a vertically open magnetic resonance system*. Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2004. **19**(5): p. 605-9.
59. Katz, S., et al., *The effect of body position on pulmonary function: a systematic review*. BMC Pulmonary Medicine, 2018. **18**(1): p. 1-16.
60. Patel, A. and H. Thakar, *Spirometric values in sitting, standing, and supine position*. Journal of Pulmonary Medicine and Respiratory Research, 2015. **2**(1): p. 1-3.
61. Barnas, G.M., et al., *Effect of posture on lung and regional chest wall mechanics*. Anesthesiology, 1993. **78**(2): p. 251-9.
62. Simonds, A.K., *Respiratory complications of the muscular dystrophies*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2002. **23**(3): p. 231-8.
63. Perrin, C., et al., *Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management*. Muscle & Nerve, 2004. **29**(1): p. 5-27.
64. Boentert, M., S. Wenninger, and V.A. Sansone, *Respiratory involvement in neuromuscular disorders*. Current Opinion in Neurology, 2017. **30**(5): p. 529-37.
65. Ambrosino, N., N. Carpenè, and M. Gherardi, *Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults*. European Respiratory Journal, 2009. **34**(2): p. 444-51.
66. Boentert, M., et al., *Practical recommendations for diagnosis and management of respiratory muscle weakness in late-onset Pompe disease*. International Journal of Molecular Sciences, 2016. **17**(10):1735.
67. Rochester, D.F. *Respiratory muscle failure and respiratory failure*. in *Seminars in Respiratory Medicine*. 1992. Thieme Medical Publishers, Inc.
68. Voulgaris, A., et al., *Respiratory involvement in patients with neuromuscular diseases: a narrative review*. Pulmonary Medicine, 2019. **2019**:2734054.
69. Mangera, Z., G. Panesar, and H. Makker, *Practical approach to management of respiratory complications in neurological disorders*. International Journal of General Medicine, 2012. **5**: p. 255-63.
70. Piper, A. *Sleep abnormalities associated with neuromuscular disease: pathophysiology and evaluation*. in *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. Thieme Medical Publishers, Inc.
71. Spiesshoefer, J., et al., *Sleep-disordered breathing and effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration in patients with myotonic dystrophy type 1*. Neuromuscular Disorders, 2019. **29**(4): p. 302-9.
72. Bianchi, M.L.E., et al., *Prevalence and clinical correlates of sleep disordered breathing in myotonic dystrophy types 1 and 2*. Sleep and Breathing, 2014. **18**(3): p. 579-89.
73. Subramony, S.H., et al., *Sleep disorders in myotonic dystrophies*. Muscle & Nerve, 2020. **62**(3): p. 309-20.
74. Romigi, A., et al., *Comparative sleep disturbances in myotonic dystrophy types 1 and 2*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2018. **18**(12):102.
75. Romigi, A., et al., *Sleep complaints, sleep and breathing disorders in myotonic dystrophy type 2*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2019. **19**(2):9.
76. Bhui, R. and A.R. Spector, *Obstructive sleep apnea in late-onset Pompe disease treated by enzyme replacement therapy*. Neuromuscular Disorders, 2020: p. 329-30.
77. Boentert, M., et al., *Sleep-disordered breathing and effects of noninvasive ventilation in patients with late-onset Pompe disease*. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2016. **12**(12): p. 1623-32.
78. Aboussouan, L.S., *Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2015. **191**(9): p. 979-89.
79. Pincherle, A., et al., *Sleep breathing disorders in 40 Italian patients with myotonic dystrophy type 1*. Neuromuscular Disorders, 2012. **22**(3): p. 219-24.
80. Farrero, E., et al., *Guidelines for the management of respiratory complications in patients with neuromuscular disease*. Archivos de Bronconeumología (English Edition), 2013. **49**(7): p. 306-13.
81. Groß, M., B. Vedadinezhad, and N. Hassanpour, *Atemregulation*, in *Neurologische Beatmungsmedizin. Auf der Intensivstation, in der Frührehabilitation, im Schlaflabor, zu Hause*. 2020, Springer. p. 27-52.
82. Mellies, U., et al., *Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency*. Neurology, 2001. **57**(7): p. 1290-5.
83. Laroche, C.M., J. Moxham, and M. Green, *Respiratory muscle weakness and fatigue*. QJM: An International Journal of Medicine, 1989. **71**(2): p. 373-97.
84. McCool, F.D., *Global physiology and pathophysiology of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2006. **129**(1): p. 48-53S.
85. Bachmann, M. and M. Groß, *Sekretmanagement*, in *Neurologische Beatmungsmedizin. Auf der Intensivstation, in der Frührehabilitation, im Schlaflabor, zu Hause*. 2020, Springer. p. 105-25.
86. Vavrinek, M., et al., *Atmungstherapie*, in *Neurologische Beatmungsmedizin. Auf der Intensivstation, in der Frührehabilitation, im Schlaflabor, zu Hause*. 2020, Springer. p. 153-71.

87. Schoser, B., et al., *Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for neuromuscular diseases: a comprehensive review of the literature*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2017. **12**:52.
88. Hawkins, A., et al., *Respiratory dysfunction in myotonic dystrophy type 1: a systematic review*. Neuromuscular Disorders, 2019. **29**(3): p. 198-212.
89. Thil, C., et al., *Longitudinal course of lung function in myotonic dystrophy type 1*. Muscle & Nerve, 2017. **56**(4): p. 816-8.
90. Boussaïd, G., et al., *Genotype and other determinants of respiratory function in myotonic dystrophy type 1*. Neuromuscular Disorders, 2018. **28**(3): p. 222-8.
91. Wahbi, K., et al., *Development and validation of a new scoring system to predict survival in patients with myotonic dystrophy type 1*. JAMA Neurology, 2018. **75**(5): p. 573-81.
92. de Die-Smulders, C., et al., *Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy*. Brain, 1998. **121**(8): p. 1557-63.
93. Mathieu, J., et al., *A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy*. Neurology, 1999. **52**(8): p. 1658-62.
94. Rebelo, S., et al., *Cardiac, skeletal and respiratory methods and outcome measures of choice to evaluate muscle strength of patients with DMI: a review*. Journal of Statistics on Health Decision, 2021. **3**(1): p. 18-25.
95. Sansone, V.A. and C. Gagnon, *2017th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands*. Neuromuscular Disorders, 2015. **25**(5): p. 432-42.
96. van der Beek, N., et al., *Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease*. Neuromuscular Disorders, 2009. **19**(2): p. 113-7.
97. van der Beek, N., et al., *Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease*. Molecular Genetics and Metabolism, 2011. **104**(1): p. 129-36.
98. Alandy-Dy, J., et al., *Variable clinical features and genotype-phenotype correlations in 18 patients with late-onset Pompe disease*. Annals of Translational Medicine, 2019. **7**(13):276.
99. van der Beek, N.A., et al., *Clinical features and predictors for disease natural progression in adults with Pompe disease: a nationwide prospective observational study*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2012. **7**(1):88.
100. Hagemans, M., et al., *Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration*. Neurology, 2005. **64**(12): p. 2139-41.
101. Müller-Felber, W., et al., *Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients*. Neuromuscular Disorders, 2007. **17**(9): p. 698-706.
102. GÜNGÖR, D., et al., *Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2011. **6**(1):34.
103. Winkel, L.P., et al., *The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases*. Journal of Neurology, 2005. **252**(8): p. 875-84.
104. Rossi, S., et al., *Prevalence and predictor factors of respiratory impairment in a large cohort of patients with Myotonic Dystrophy type 1 (DMI): a retrospective, cross sectional study*. Journal of the Neurological Sciences, 2019. **399**: p. 118-24.
105. Lim, J.-A., L. Li, and N. Raben, *Pompe disease: from pathophysiology to therapy and back again*. Frontiers in Aging Neuroscience, 2014. **6**:177.
106. Araújo, T.L., et al., *Respiratory muscle strength and quality of life in myotonic dystrophy patients*. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition), 2010. **16**(6): p. 892-8.
107. Ahlström, G., et al., *Respiratory function, electrocardiography and quality of life in individuals with muscular dystrophy*. Chest, 1994. **106**(1): p. 173-9.
108. Fujino, H., et al., *Validation of the individualized neuromuscular quality of life in Japanese patients with myotonic dystrophy*. Muscle & Nerve, 2018. **58**(1): p. 56-63.
109. GÜNGÖR, D., et al., *Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2016. **39**(2): p. 253-60.
110. Hagemans, M., et al., *Late-onset Pompe disease primarily affects quality of life in physical health domains*. Neurology, 2004. **63**(9): p. 1688-92.
111. Boentert, M., et al., *Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease*. European Journal of Neurology, 2015. **22**(2): p. 369-76.
112. Heatwole, C., et al., *Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1)*. Neurology, 2012. **79**(4): p. 348-57.
113. Heatwole, C., et al., *Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 2 (PRISM-2)*. Neurology, 2015. **85**(24): p. 2136-46.
114. Hagemans, M., et al., *Impact of late-onset Pompe disease on participation in daily life activities: evaluation of the Rotterdam Handicap Scale*. Neuromuscular Disorders, 2007. **17**(7): p. 537-43.
115. Kanters, T.A., et al., *Burden of illness of Pompe disease in patients only receiving supportive care*. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2011. **34**(5): p. 1045-52.
116. Larkindale, J., et al., *Cost of illness for neuromuscular diseases in the United States*. Muscle & Nerve, 2014. **49**(3): p. 431-8.
117. Walsh, G., *Biopharmaceutical benchmarks 2006*. Nature Biotechnology, 2006. **24**(7): p. 769-76.
118. Stockton, D.W., et al., *Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start*. Journal of Neurology, 2020: p. 1-16.
119. Orlikowski, D., et al., *Recombinant human acid alpha-glucosidase (rhGAA) in adult patients with severe respiratory failure due to Pompe disease*. Neuromuscular Disorders, 2011. **21**(7): p. 477-82.
120. Winkler, M., et al., *Long-term effects of enzyme replacement therapy in an elderly cohort of late-onset Pompe disease*. Neuromuscular Disorders, 2022. **32**(3): p. 195-205.
121. Schoser, B., et al., *Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 2*. Neurology: Clinical Practice, 2019. **9**(4): p. 343-53.
122. Boentert, M., et al., *Consensus-based care recommendations for pulmonologists treating adults with myotonic dystrophy type 1*. Respiration, 2020. **99**(4): p. 360-8.
123. Kabitz, H.-J., et al., *Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga zur Messung der Atemmuskelfunktion*. Pneumologie, 2014. **68**(05): p. 307-14.
124. Kabitz, H.-J. and W. Windisch, *Diagnostik der Atemmuskelfunktion: State of the Art*. Pneumologie, 2007. **61**(09): p. 582-7.
125. Ashizawa, T., et al., *Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1*. Neurology: Clinical Practice, 2018. **8**(6): p. 507-20.
126. Göhl, O., et al., *Atemmuskelttraining: State-of-the-Art*. Pneumologie, 2016. **70**(01), 37: p. 37-48.
127. Abe, K., et al., *Respiratory training for patients with myotonic dystrophy*. Neurology, 1998. **51**(2): p. 641-2.
128. Corrado, B., G. Ciardi, and C. Servodio Iammarrone, *Rehabilitation management of Pompe disease, from childhood through adulthood: a systematic review of the literature*. Neurology International, 2019. **11**(2): p. 24-9.

129. Wenninger, S., et al., *Safety and efficacy of short- and long-term inspiratory muscle training in late-onset Pompe disease (LOPD): a pilot study*. Journal of Neurology, 2019. **266**(1): p. 133-47.
130. Jones, H.N., et al., *Respiratory muscle training (RMT) in late-onset Pompe disease (LOPD): effects of training and detraining*. Molecular Genetics and Metabolism, 2016. **117**(2): p. 120-8.
131. Groß, M., J. Dorst, and K. Pelzer, *Beatmung bei neuromuskulären Erkrankungen*, in *Neurologische Beatmungsmedizin. Auf der Intensivstation, in der Frührehabilitation, im Schlaflabor, zu Hause*, M. Groß, Editor. 2020, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 193-246.
132. Groman, E. and A. Lichtenschopf, *Diagnostik und Anamnese*, in *Standards der Tabakentwöhnung. Konsensus der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie - Update 2010*. 2012, Springer-Verlag/Wien. p. 21-8.
133. Mathieu, J., et al., *Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy*. Neurology, 2001. **56**(3): p. 336-40.
134. Criée, C.-P., et al., *Leitlinie zur Spirometrie. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie*. Pneumologie, 2015. **69**(03): p. 147-64.
135. Miller, M.R., et al., *Standardisation of spirometry. Series "ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing"*. European Respiratory Journal, 2005. **26**(2): p. 319-38.
136. *ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2002. **166**: p. 518-624.
137. Kabitz, H.-J. and W. Windisch, *Pathophysiologie der Atempumpe*, in *Klinische Pneumologie*, H. Matthys and W. Seeger, Editors. 2008, Springer Medizin Verlag Heidelberg. p. 47-56.
138. *MicroRPM (Respiratory Pressure Meter). Operating Manual*. 2016, CareFusion.
139. Evans, J.A. and W.A. Whitelaw, *The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults*. Respiratory Care, 2009. **54**(10): p. 1348-59.
140. Enright, P.L., et al., *Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1994. **149**(2): p. 430-8.
141. Fregonezi, G., et al., *Muscle impairment in neuromuscular disease using an expiratory/inspiratory pressure ratio*. Respiratory Care, 2015. **60**(4): p. 533-9.
142. Kim, S.H., et al., *Revisiting respiratory muscle strength and pulmonary function in spinal cord injury: the effect of body positions*. Neuroendocrinology Letters, 2018. **39**(3): p. 101-7.
143. Rodríguez-Núñez, I., et al., *Respiratory muscle impairment evaluated with MEP/MIP ratio in children and adolescents with chronic respiratory disease*. Revista Paulista de Pediatria, 2020. **39**.
144. Koo, P., et al., *The maximal expiratory-to-inspiratory pressure ratio and supine vital capacity as screening tests for diaphragm dysfunction*. Lung, 2017. **195**(1): p. 29-35.
145. Nafisa, S., et al., *A retrospective cohort study of idiopathic diaphragmatic palsy: a diagnostic triad, natural history and prognosis*. ERJ Open Research, 2021. **7**(3).
146. *KoKo® Spirometer. KoKo DigiDoser™. Operations Guide*. nSpireHealth, Inc.
147. Quanjer, P.H., et al., *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. European Respiratory Journal, 2012. **40**: p. 1324-43.
148. Quanjer, P.H., et al. *GLI-2012 Desktop Software for Large Data Sets - Instructions*. Global Lung Function Initiative. <https://www.ers-education.org/lr/show-details/?idP=138986> [07.03.2022].
149. Allen, S., B. Hunt, and M. Green, *Fall in vital capacity with posture*. British Journal of Diseases of the Chest, 1985. **79**: p. 267-71.
150. Fromageot, C., et al., *Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2001. **82**(1): p. 123-8.
151. Wood, L., et al., *22nd ENMC International Workshop: Myotonic dystrophy, developing a European consortium for care and therapy, Naarden, The Netherlands, 1–2 July 2016*. Neuromuscular Disorders, 2018. **28**(5): p. 463-9.
152. De Mattia, E., et al., *Screening for early symptoms of respiratory involvement in myotonic dystrophy type 1 using the Respicheck questionnaire*. Neuromuscular Disorders, 2020. **30**(4): p. 301-9.
153. Cohen, J., *Quantitative methods in psychology: a power primer*. Psychological Bulletin, 1992. **112**(1): p. 155-9.
154. Weiß, C., *Basiswissen Medizinische Statistik*. 7 ed. 2019, Berlin: Springer. 331.
155. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation*. World Health Organization Technical Report Series. Vol. 894. 2000, Genf: World Health Organization. 253.
156. Kaminsky, P., et al., *Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1*. Medicine, 2011. **90**(4): p. 262-8.
157. Poussel, M., et al., *Lack of correlation between the ventilatory response to CO2 and lung function impairment in myotonic dystrophy patients: Evidence for a dysregulation at central level*. Neuromuscular Disorders, 2015. **25**(5): p. 403-8.
158. Poussel, M., et al., *Supine changes in lung function correlate with chronic respiratory failure in myotonic dystrophy patients*. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2014. **193**: p. 43-51.
159. Hartog, L., et al., *Factors influencing the severity and progression of respiratory muscle dysfunction in myotonic dystrophy type 1*. Frontiers in Neurology, 2021. **12**:658532.
160. Kierkegaard, M., et al., *Functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1*. Disability and Rehabilitation, 2011. **33**(19-20): p. 1826-36.
161. Cho, H.E., et al., *Comparison of pulmonary functions at onset of ventilatory insufficiency in patients with amyotrophic lateral sclerosis, Duchenne muscular dystrophy, and myotonic muscular dystrophy*. Annals of Rehabilitation Medicine, 2016. **40**(1): p. 74-80.
162. Boussaïd, G., et al., *Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort*. Neuromuscular Disorders, 2016. **26**(10): p. 666-74.
163. Seijger, C., et al., *New insights in adherence and survival in myotonic dystrophy patients using home mechanical ventilation*. Respiration, 2021. **100**(2): p. 154-63.
164. Henke, C., et al., *Characteristics of respiratory muscle involvement in myotonic dystrophy type 1*. Neuromuscular Disorders, 2020. **30**(1): p. 17-27.
165. Johnson, E., et al., *Profiles of neuromuscular diseases. Myotonic dystrophy*. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 1995. **74**(suppl 5): p. S104-16.
166. Moreno-Zabaleta, R., et al., *Respiratory and sleep disorders in 44 Spanish patients with myotonic dystrophy type 1*. European Respiratory Journal, 2017. **50**(suppl 61).
167. Gillam, P., et al., *Respiration in dystrophina myotonica*. Thorax, 1964. **19**(2): p. 112-20.
168. Evangelista, M.d.A., et al., *Noninvasive assessment of respiratory muscle strength and activity in myotonic dystrophy*. PLOS ONE, 2017. **12**(6):e0177318.
169. Wenninger, S., et al., *Utility of maximum inspiratory and expiratory pressures as a screening method for respiratory insufficiency in slowly progressive neuromuscular disorders*. Neuromuscular Disorders, 2020. **30**(8): p. 640-8.

170. Serisier, D., F. Mastaglia, and G. Gibson, *Respiratory muscle function and ventilatory control I in patients with motor neurone disease II in patients with myotonic dystrophy*. QJM: An International Journal of Medicine, 1982. **51**(2): p. 205-26.
171. Bogaard, J.M., et al., *Pulmonary function and resting breathing pattern in myotonic dystrophy*. Lung, 1992. **170**(3): p. 143-53.
172. Ugalde, V., et al., *Pursed lips breathing improves ventilation in myotonic muscular dystrophy*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2000. **81**(4): p. 472-8.
173. Finnimore, A., et al., *Sleep hypoxia in myotonic dystrophy and its correlation with awake respiratory function*. Thorax, 1994. **49**(1): p. 66-70.
174. Calabrese, P., et al., *Postural breathing pattern changes in patients with myotonic dystrophy*. Respiration physiology, 2000. **122**(1): p. 1-13.
175. Jammes, Y., et al., *Pulmonary function and electromyographic study of respiratory muscles in myotonic dystrophy*. Muscle & Nerve, 1985. **8**(7): p. 586-94.
176. Begin, P., et al., *Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1997. **156**(1): p. 133-9.
177. Caughey, J. and N. Pachomov, *The diaphragm in dystrophia myotonica*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1959. **22**(4): p. 311-3.
178. Caughey, J. and W. Gray, *Unilateral elevation of the diaphragm in dystrophia myotonica*. Thorax, 1954. **9**(1): p. 67-70.
179. Leonardis, L., R. Blagus, and L. Dolenc Groselj, *Sleep and breathing disorders in myotonic dystrophy type 2*. Acta Neurologica Scandinavica, 2015. **132**(1): p. 42-8.
180. Howard, R., et al., *Respiratory involvement in primary muscle disorders: assessment and management*. QJM: An International Journal of Medicine, 1993. **86**(3): p. 175-89.
181. Solbakken, G., et al., *MRI of trunk muscles and motor and respiratory function in patients with myotonic dystrophy type 1*. BMC Neurology, 2019. **19**(1): p. 1-11.
182. Kornblum, C., et al., *Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2*. Journal of Neurology, 2006. **253**(6): p. 753-61.
183. Mazzoli, M., et al., *Predictors of respiratory decline in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal cohort study*. Acta Neurologica Belgica, 2020: p. 1-10.
184. Vivekananda, U. and C. Turner, *A model to predict ventilator requirement in myotonic dystrophy type 1*. Muscle & Nerve, 2019. **59**(6): p. 683-7.
185. Kaminsky, P., et al., *Age, conduction defects and restrictive lung disease independently predict cardiac events and death in myotonic dystrophy*. International Journal of Cardiology, 2013. **162**(3): p. 172-8.
186. Seijger, C.G., et al., *Overweight is an independent risk factor for reduced lung volumes in myotonic dystrophy type 1*. PLOS ONE, 2016. **11**(3): e0152344.
187. Bozovic, I., et al., *Myotonic dystrophy type 2 – data from the serbian registry*. Journal of Neuromuscular Diseases, 2018. **5**(4): p. 461-9.
188. Montagnese, F., et al., *Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2*. Journal of Neurology, 2017. **264**(12): p. 2472-80.
189. Berger, K.L., et al., *Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease*. Neuromuscular Disorders, 2016. **26**(8): p. 481-9.
190. Ruggeri, P., et al., *Ultrasound assessment of diaphragm function in patients with late-onset Pompe disease*. Neurological Sciences, 2020: p. 1-10.
191. Harlaar, L., et al., *Diaphragmatic dysfunction in neuromuscular disease, an MRI study*. Neuromuscular Disorders, 2022. **32**(1): p. 15-24.
192. Reyes-Leiva, D., et al., *Correlation between respiratory accessory muscles and diaphragm pillars mri and pulmonary function test in late-onset Pompe disease patients*. Frontiers in Neurology, 2021. **12**:621257.
193. Harlaar, L., et al., *Large variation in effects during 10 years of enzyme therapy in adults with Pompe disease*. Neurology, 2019. **93**(19): p. e1756-67.
194. Smith, B.K., et al., *Dynamic respiratory muscle function in late-onset Pompe disease*. Scientific Reports, 2019. **9**(1): p. 1-10.
195. Gaeta, M., et al., *Clinical and pathophysiological clues of respiratory dysfunction in late-onset Pompe disease: new insights from a comparative study by MRI and respiratory function assessment*. Neuromuscular Disorders, 2015. **25**(11): p. 852-8.
196. Spiesshoefer, J., et al., *The nature of respiratory muscle weakness in patients with late-onset Pompe disease*. Neuromuscular Disorders, 2019. **29**(8): p. 618-27.
197. Gaeta, M., et al., *Late-onset Pompe disease (LOPD): correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function*. Molecular Genetics and Metabolism, 2013. **110**(3): p. 290-6.
198. Carlier, R.-Y., et al., *Whole-body muscle MRI in 20 patients suffering from late onset Pompe disease: involvement patterns*. Neuromuscular Disorders, 2011. **21**(11): p. 791-9.
199. Wens, S.C., et al., *Lung MRI and impairment of diaphragmatic function in Pompe disease*. BMC Pulmonary Medicine, 2015. **15**:54.
200. Mogalle, K., et al., *Quantification of diaphragm mechanics in Pompe disease using dynamic 3D MRI*. PLOS ONE, 2016. **11**(7): e0158912.
201. Park, J.H., et al., *How respiratory muscle strength correlates with cough capacity in patients with respiratory muscle weakness*. Yonsei medical journal, 2010. **51**(3): p. 392-7.
202. Braun, N., N.S. Arora, and D.F. Rochester, *Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies*. Thorax, 1983. **38**(8): p. 616-23.
203. Remiche, G., et al., *Postural effects on lung and chest wall volumes in late onset type II glycogenosis patients*. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2013. **186**(3): p. 308-14.
204. Smith, B.K., et al., *Altered activation of the diaphragm in late-onset Pompe disease*. Respiratory Physiology & Neurobiology, 2016. **222**: p. 11-5.
205. Harlaar, L., et al., *Chest MRI to diagnose early diaphragmatic weakness in Pompe disease*. Orphanet journal of rare diseases, 2021. **16**(1): p. 1-12.
206. Vincken, W., H. Ghezzi, and M. Cosio, *Maximal static respiratory pressures in adults: normal values and their relationship to determinants of respiratory function*. Bulletin Europeen de Physiopathologie Respiratoire, 1987. **23**(5): p. 435-9.
207. Demedts, M., et al., *Pulmonary function in moderate neuromuscular disease without respiratory complaints*. European Journal of Respiratory Diseases, 1982. **63**(1): p. 62-7.
208. Zammit, C., et al., *Obesity and respiratory diseases*. International Journal of General Medicine, 2010. **3**: p. 335-43.
209. Murugan, A. and G. Sharma, *Obesity and respiratory diseases*. Chronic Respiratory Disease, 2008. **5**(4): p. 233-42.
210. Littleton, S.W., *Impact of obesity on respiratory function*. Respirology, 2012. **17**(1): p. 43-9.
211. Yap, J., et al., *Effects of posture on respiratory mechanics in obesity*. Journal of Applied Physiology, 1995. **79**(4): p. 1199-205.
212. Zerach, F., et al., *Effects of obesity on respiratory resistance*. Chest, 1993. **103**(5): p. 1470-6.

213. Kalkman, J., et al., *Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2005. **76**(10): p. 1406-9.
214. Tieleman, A.A., et al., *Poor sleep quality and fatigue but no excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 2*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2010. **81**(9): p. 963-7.
215. Retzer, M., *Einsatz eines Onlinesurveys zur Erhebung von Frühsymptomen und allgemeinen Symptomen der Myotonen Dystrophie Typ 2*. 2019, LMU.
216. Lam, E.M., et al., *Restless legs syndrome and daytime sleepiness are prominent in myotonic dystrophy type 2*. Neurology, 2013. **81**(2): p. 157-64.
217. Romigi, A., et al., *Sleep disorders in myotonic dystrophy type 2: a controlled polysomnographic study and self-reported questionnaires*. European Journal of Neurology, 2014. **21**(6): p. 929-34.
218. Bösch, D. and C.-P. Crieë, *Spirometrie, in Lungenfunktionsprüfung. Durchführung – Interpretation – Befundung*. 2020, Springer. p. 15-56.
219. Graham, B.L., et al., *Standardization of spirometry 2019 update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2019. **200**(8): p. e70-88.
220. Tan, W.C., et al., *Quality assurance of spirometry in a population-based study – predictors of good outcome in spirometry testing*. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2014. **11**(2): p. 143-51.
221. Boentert, M. and P. Young, *Schlaf und Atmung bei neuromuskulären Erkrankungen*. Klinische Neurophysiologie, 2016. **47**(03): p. 151-62.
222. Held, M., S. Baron, and B. Jany, *Funktionsdiagnostik in der Pneumologie*. Der Internist, 2018. **59**(1): p. 15-24.
223. Banerjee, S.K., et al., *The role of facemask spirometry in motor neuron disease*. Thorax, 2013. **68**(4): p. 385-6.
224. Quanjer, P.H., et al., *GLI-2012: All-age multi-ethnic reference values for spirometry. Advantages. Consequences*, in *Global Lung Initiative*. 2012.
225. Quanjer, P.H., et al., *Lung volumes and forced ventilatory flows*. European Respiratory Journal, 1993. **6**(suppl 16): p. 5-40.
226. Stanojevic, S., et al., *The Global Lung Function Initiative: dispelling some myths of lung function test interpretation*. Breathe, 2013. **9**(6): p. 462-74.
227. Miller, M.R., et al., *Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients*. Chest, 2011. **139**(1): p. 52-9.
228. Society, A.T., *Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies*. American Review of Respiratory Disease, 1991. **144**: p. 1202-18.
229. *Validation and clinical implication of adopting GLI-2012 reference values*. <https://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative/faq/validation-studies-of-the-gli-2012-equations-and-impact-of-implementation-on-clinical-interpretation-of-measurements.aspx> [07.03.2022].
230. Black, L.F. and R.E. Hyatt, *Maximal respiratory pressures: Normal values and relationship to age and sex*. American Review of Respiratory Disease, 1969. **99**(5): p. 696-702.
231. Dimitriadis, Z., et al., *Test/Retest reliability of maximum mouth pressure measurements with the MicroRPM in healthy volunteers*. Respiratory Care, 2011. **56**(6): p. 776-82.
232. Jean, S., et al., *Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1)*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2014. **9**(1):186.
233. Lechtzin, N., et al., *Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis*. Chest, 2002. **121**(2): p. 436-42.
234. Souto-Miranda, S., et al., *Predictive equations of maximum respiratory mouth pressures: a systematic review*. Pulmonology, 2020. **27**(3): p. 219-39.
235. Pessoa, I., et al., *Reference values for maximal inspiratory pressure: a systematic review*. Canadian Respiratory Journal, 2014. **21**(1): p. 43-50.
236. McConnell, A. and A. Copestake, *Maximum static respiratory pressures in healthy elderly men and women: issues of reproducibility and interpretation*. Respiration, 1999. **66**(3): p. 251-8.
237. Bruschi, C., et al., *Reference values of maximal respiratory mouth pressures: a population-based study*. American Review of Respiratory Disease, 1992. **146**: p. 790-3.
238. Wijkstra, P.J., et al., *Peak inspiratory mouth pressure in healthy subjects and in patients with COPD*. Chest, 1995. **107**(3): p. 652-6.
239. Babačić, H., et al., *How to interpret abnormal findings of spirometry and manometry in myotonic dystrophies?* Journal of Neuromuscular Diseases, 2018. **5**(4): p. 451-9.
240. Rodrigues, A., et al., *Maximal inspiratory pressure: does the choice of reference values actually matter?* Chest, 2017. **152**(1): p. 32-9.
241. Koulouris, N., et al., *Comparison of two different mouthpieces for the measurement of Pimax and Pemax in normal and weak subjects*. European Respiratory Journal, 1988. **1**(9): p. 863-7.
242. Steier, J., et al., *The value of multiple tests of respiratory muscle strength*. Thorax, 2007. **62**(11): p. 975-80.
243. Menold, N. and K. Bogner, *GESIS Survey Guidelines. Gestaltung von Ratingskalen in Fragebögen*. 2015, GESIS – Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften, Mannheim. p. 15.
244. Andreas, S. and A. Rittmeyer, *Epidemiologie und Bedeutung tabakassoziierter Lungenkrankheiten*. Der Pneumologe, 2012. **9**(3): p. 177-84.
245. Quanjer, P.H., et al. *GLI-2012 Desktop Software for Large Data Sets*. Version 1.3.4. Build 3, 7 April 2013. <https://www.ers-education.org/ir/show-details/?idP=138980> [access date: 01.11.2021].

DANKSAGUNG

An dieser Stelle bedanke ich mich bei all den Menschen, die mich bei der Erstellung dieser Dissertation verschiedenartig unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich Herrn Professor Dr. med. Benedikt Schoser meinen aufrichtigen Dank aussprechen: Für die Bereitstellung dieses interessanten Dissertationsthemas, die umfassende Betreuung, die enorme fachliche und menschliche Unterstützung, die Motivation, die unendlich große Geduld sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen!

Äußerst dankbar bin auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Wenninger, der mich im Rahmen meiner gesamten Arbeit durch zahlreiche Anregungen, interessante Ideen, wertvolle Kritik und Hilfestellungen sowie konstruktive Ratschläge kompetent und entgegenkommend unterstützte.

Des Weiteren danke ich der gesamten Forschungsgruppe von ganzem Herzen – Dr. med. Kristina Gutschmidt, Dr. med. Federica Montagnese, Dr. med. Boriana Büchner, Dr. med. Angela Schüller sowie Dr. med. Haris Babačić – für die erfolgreiche Einarbeitung, Hilfsbereitschaft und Hilfestellung bei allen Fragen.

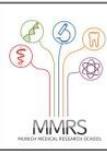
Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Friedrich-Baur-Instituts München, und speziell Frau Brandstetter und Frau Schmuck, möchte ich meine Dankbarkeit für die Unterstützung bei Fragen und Problemen ausdrücken.

Großer Dank gilt zudem allen Patienten und Probanden für ihre Zeit und Teilnahme an dieser Studie.

Nicht zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Ehemann für den enormen emotionalen Rückhalt, die Ermutigung, die Geduld und das stete Verständnis bedanken.

AFFIDAVIT

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät

**Eidesstattliche Versicherung**

Fuchs, Olga

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Atemmuskuläre Funktion bei Patienten mit Myotonen Dystrophien und Late-Onset-Morbus-Pompe“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 30.12.2022

Ort, Datum

Olga Fuchs

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand