

Aus dem
Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktion: Univ. -Prof. Dr. med. Günter Höglinger



**DM-IMT - Kontrollierte, randomisierte, dreiarmlige Interventionsstudie
zur Sicherheit und Effektivität des regelmäßigen Atemmuskeltrainings
bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1**

Dissertation

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

vorgelegt von
Eva Marie Heidsieck

aus
München

Jahr
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. med. Benedikt Schoser
Zweites Gutachten: PD Dr. med. Astrid Blaschek
Drittes Gutachten: Prof. Dr. med. Dennis Nowak
weitere Gutachten:

Promovierter Mitbetreuer: PD Dr. med. Stephan Wenninger
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2024

**Klinische Untersuchung zur Sicherheit und Effektivität eines
regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei Patienten mit
Myotoner Dystrophie Typ 1**

Eva Marie Heidsieck

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Heidsieck E., Gutschmidt K., Schoser B., Wenninger S.

Suitability of the Respicheck questionnaire and Epworth sleepiness scale for therapy monitoring in myotonic dystrophy type 1.

Neuromuscul. Disord. 2023 Aug 25: S0960-8966(23)00707-1.

doi: 10.1016/j.nmd.2023.08.012. Epub ahead of print. PMID: 37690855.

Teile der Arbeit wurden während des Digitalen 25. Kongresses des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. am 24.03.2021 als Vortrag präsentiert.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	7
ABSTRACT	9
1 EINLEITUNG	11
1.1 Gendergerechte Sprache	11
1.2 Myotone Dystrophie	11
1.2.1 Einführung.....	11
1.2.2 Terminologie, Historie	12
1.2.3 Ätiologie, Pathogenese.....	12
1.2.4 Klinisches Bild, Symptomatik.....	13
1.2.5 Diagnostik	14
1.2.6 Differenzialdiagnose	15
1.2.7 Therapie.....	16
1.2.8 Prognose	17
1.3 Einführung in das Thema.....	17
1.3.1 Atemmuskeltraining RMT	17
1.3.2 Aktueller Stand und Überblick über aktuelle Studien zum Atemmuskeltraining	18
2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG.....	19
2.1 Fragestellung.....	19
2.2 Zielsetzung.....	19
2.2.1 Primäres Ziel	19
2.2.2 Sekundäre Ziele.....	20
2.2.3 Risiken.....	20
3 MATERIAL UND METHODE	21
3.1 Studienplan, -design.....	21
3.1.1 Patientenkollektiv	22
3.1.1.1 Rekrutierung	22
3.1.1.2 Einschlusskriterien	23
3.1.1.3 Ausschlusskriterien.....	23
3.2 Studienzeitraum/-ablauf/-prozeduren	23
3.2.1 Basisuntersuchung.....	24
3.2.2 Verlaufsuntersuchungen.....	24
3.2.3 Abschlussuntersuchung (EOS).....	25

3.3 Untersuchungen	26
3.3.1 Anamnese, Krankengeschichte	26
3.3.2 Klinische Untersuchung	26
3.3.3 Vitalfunktionen.....	26
3.3.4 Kapilläre Blutgasanalyse.....	27
3.3.5 Lungenfunktionsprüfung.....	27
3.3.5.1 Maximal Inspiratorischer Druck MIP, Maximal Expiratorischer Druck MEP.....	28
3.3.5.2 Forcierte Vitalkapazität FVC, Einsekundenkapazität FEV1	29
3.3.5.3 Relative Einsekundenkapazität rFEV1 (Tiffeneau-Index)	29
3.3.5.4 Atemminutenvolumen MVV	30
3.3.5.5 Peak Expiratory Flow PEF	30
3.3.6 Fragebögen	30
3.3.6.1 Fatigue and Daytime Sleepiness Scale FDSS	31
3.3.6.2 Epworth Sleepiness Scale ESS.....	31
3.3.6.3 Respicheck.....	31
3.3.6.4 Abschlussfragebogen.....	32
3.3.7 6-Minuten-Gehtest 6MWT, Borg-Skala	33
3.3.8 Atemmuskulaturtraining mit dem RespiFit S® Trainingsgerät	33
3.3.8.1 Training	34
3.3.8.2 Krafttraining	35
3.3.8.3 Ausdauertraining	35
3.3.8.4 Tagebuch	36
3.3.8.5 Nebenwirkungen.....	37
3.3.9 Statistische Auswertungen	37
4 ERGEBNISSE.....	39
4.1 Patientenkollektiv	39
4.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung	40
4.1.2 Körpermaße.....	40
4.1.3 Repeat-Verlängerung	42
4.1.4 Beatmung	42
4.1.5 Erkrankungsdauer und Symptomatik.....	43
4.1.6 Klinische Tests: MIRS	43
4.2 Baseline: Beschreibung und Vergleich der Trainingsgruppen zu Studienbeginn	43
4.2.1 Lungenfunktionsprüfung.....	43

4.2.1.1	Qualitätsbeurteilung der Lungenfunktionsprüfung	43
4.2.1.2	Maximal Inspiratorischer Druck MIP, Maximal Expiratorischer Druck MEP	44
4.2.1.3	Forcierte Vitalkapazität FVC.....	45
4.2.1.4	Einsekundenkapazität FEV1.....	45
4.2.1.5	Atemminutenvolumen MVV.....	45
4.2.1.6	Peak Expiratory flow PEF	46
4.2.2	6-Minuten-Gehtest	47
4.2.3	Kapilläre Blutgasanalyse.....	48
4.2.4	Fragebögen	49
4.2.4.1	FDSS.....	49
4.2.4.2	ESS	49
4.2.4.3	Respicheck.....	50
4.3	Veränderungen von der Baseline Untersuchung zur Abschlussuntersuchung	51
4.3.1	Lungenfunktionsparameter.....	52
4.3.1.1	Maximal Inspiratorischer Druck MIP, Maximal Expiratorischer Druck MEP	52
4.3.1.2	Forcierte Vitalkapazität FVC.....	54
4.3.1.3	Einsekundenkapazität FEV1.....	55
4.3.1.4	Atemzeitvolumen MVV	56
4.3.2	6-Minuten-Gehtest 6MWT.....	57
4.3.3	Korrelation	58
4.3.3.1	Einflussgröße Erkrankungsdauer.....	58
4.3.3.2	Einflussgröße Ausgangswert Baseline Untersuchung.....	59
4.3.3.3	Einflussgröße MIRS	59
4.3.4	Fragebögen	59
4.3.4.1	FDSS.....	60
4.3.4.2	ESS	60
4.3.4.3	Respicheck.....	61
4.4	Zeitlicher Verlauf Messparameter	61
4.5	Longitudinalanalyse.....	64
4.6	Subgruppenanalyse	65
4.6.1	Subgruppe CTG Repeats	66
4.6.1.1	Korrelation CTG-Repeats.....	67
4.7	Compliance	68
4.7.1	Korrelation Compliance	72

4.7.2 Subgruppenanalyse Compliance	72
4.8 Nebenwirkungen Atemmuskeltraining	74
4.9 Abschlussfragebogen	75
4.9.1 Studie Gesamteindruck	75
4.9.2 Training	75
5 DISKUSSION	77
5.1 Diskussion der Ergebnisse	78
5.1.1 Patientenkollektiv (und Baseline Untersuchung).....	78
5.2 Auswirkungen Studienziele	79
5.2.1 Primäre Ziele	79
5.2.1.1 Sicherheit eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings.....	79
5.2.1.2 Effektivität eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings.....	80
5.2.2 Sekundäre Ziele.....	84
5.3 Weitere Studienerkenntnisse.....	88
5.3.1 Training	88
5.3.2 Compliance.....	89
5.4 Limitationen und Einschränkungen der Studie.....	91
5.4.1 Herausforderungen Respifit S® Trainingsgerät.....	91
5.4.2 Auswirkungen COVID-19 Pandemie.....	92
5.4.3 Überblick weiterer Einschränkungen	94
5.4.4 Sollwertberechnung FVC	95
6 AUSBLICK	97
7 ZUSAMMENFASSUNG	99
ANHANG	101
Anhang A: Übersicht Studienprozeduren DM-IMT Studie.....	101
Anhang B: Scores klinische Funktionstests	103
Anhang C: Fragebögen	105
Anhang D: Trainingstagebuch	111
Anhang E: Formeln Normwerte	113
Anhang F: Qualitätskriterien Lungenfunktionsprüfung.....	115
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	117
LITERATURVERZEICHNIS.....	121
DANKSAGUNG	129
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	130

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

6MWT	6-Minuten-Gehtest
ANOVA	Einfaktorielle Varianzanalyse
ATS/ERS	American Thoracic Society/European Respiratory Society
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure (Beatmungsform mit biphasischem positivem Atemwegsdruck)
BMI	Body-Mass-Index
CCTG	Cytosin-Cytosin-Thymin-Guanin
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus SARS-CoV-2
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Beatmungsform mit kontinuierlichem Atemwegsüberdruck)
CTG	Cytosin-Thymin-Guanin
DM	Myotone Dystrophie
DM1	Myotone Dystrophie Typ 1 (Typ Curschmann-Steinert)
DM2	Myotone Dystrophie Typ 2 (Proximale Myotone Myopathie)
DM-IMT	Eigenname Studie: Inspiratorisches Atemmuskeltraining für Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1
DMPK	Dystrophia Myotonica Proteinkinase
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
ENMC	European Neuro Muscular Centre
EOS	End of Study
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FDSS	Fatigue and Daytime Sleepiness Scale
FEV1	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HF	Herzfrequenz
ID	Identifikationsnummer
IDMC	International Dystrophia Myotonica Consortium
IMT	Inspiratory Muscle Training (Inspiratorisches Atemmuskeltraining)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München

LOPD	Late Onset Pompe Disease
MEP	Maximal Exspiratorischer Druck
MIP	Maximal Inspiratorischer Druck
MIRS	Muscular Impairment Rating Scale
MRC	Medical Research Council
MV	Minutenvolumen
MVV	Atemminutenvolumen/Atemzeitvolumen
NIV	Nicht-invasive Beatmung
pCO ₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PCR	Polymerasekettenreaktion
PEF	Peak Expiratory Flow
pH	pH-Wert
Pi max	Maximalkraft
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PROMM	Proximale Myotone Myopathie
PROMs	Patient Reported Outcome Measures
rFEV1	Relative Einsekundenkapazität (Tiffeneau-Index)
RMT	Respiratory Muscle Training (Atemmuskeltraining)
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
SMA	Spinale Muskelatrophie
ZNF-9	Zink-Finger- Protein 9

ABSTRACT

Myotonic dystrophy type 1 is an autosomal dominant CTG trinucleotide disorder and counts as one of the most common hereditary muscle diseases with myotonia in adults.

During the course of the disease, many patients develop a significant respiratory muscle weakness with progressive respiratory insufficiency, often leading to reduced quality of life, the need for mechanical ventilation and even death.

There is currently no causal therapy for patients with DM1, so new approaches to alleviate symptoms and improve quality of life and participation are essential.

The DM-IMT study is designed to provide the first relevant findings on the safety and effectiveness of regular respiratory muscle training for patients with DM1 and to enable a possible integration into future care and therapy recommendations for DM1 patients.

This controlled, randomised, three-arm intervention trial enrolled 26 patients with confirmed DM1 and assigned them to one of three groups: inspiratory strength training, endurance training or no respiratory muscle training as a control group.

Regular follow-up examinations were carried out to analyse changes in lung function parameters, blood gas analysis, muscular function tests, and impacts on life quality and muscle function in daily life. The study duration was nine months per participant, and data were collected from October 2019 to September 2020.

The analysis of these data showed promising significant improvements in important lung function parameters. A significant improvement in maximal inspiratory pressure MIP was observed in both training groups, and the endurance training group also showed a significant increase in maximal voluntary ventilation MVV and a relevant improvement in forced vital capacity FVC. The results of the questionnaires used to identify and describe symptoms relevant to daily life did not show the same improvements as the lung function parameters. Still, a developed final questionnaire indicated a subjectively noticed improvement in the majority of participants.

The stabilisation and improvement of important lung function parameters, positive effects on daily performance and the absence of relevant side effects support the achievement of the primary objective of the DM-IMT respiratory muscle study.

The existing willingness to train and adequate compliance of this DM1 cohort suggest that the establishment of regular respiratory muscle training can be accepted and reliably performed by most patients.

Due to relevant restrictions and appointment cancellations caused by the COVID-19 pandemic, corresponding analyses could not be carried out to the planned extent, and no statements about the temporal progression of the effects could be made.

In summary, similar positive effects have been demonstrated compared to previous RMT studies for other neuromuscular disorders with slowly progressive respiratory muscle weakness.

Regular respiratory muscle training appears useful, effective, and has low side effects for patients with myotonic dystrophy type 1. It may contribute to the stabilisation or improvement of diaphragm strength, as measured by maximum inspiratory pressure, and thus slowing down the progression of respiratory insufficiency.

These reasons justify the goal of including respiratory muscle training in new care and therapy recommendations for symptom relief and disease progression retardation.

However, further larger prospective studies are necessary to validate the long-term clinical benefits of these results and to refine and specify the formulation of these recommendations.

Therefore, the scope could be to identify the time period, after which a significant effect can be expected from exercise and how to maintain this effect after stopping or interrupting regular respiratory muscle training. Furthermore, it should be clearly defined which type of training is most appropriate for which patients and whether the effect can be further enhanced by possible combinations of strength and endurance training and inspiratory and expiratory training.

1 EINLEITUNG

1.1 Gendergerechte Sprache

In dieser Arbeit wird trotz politischer Korrektheit bewusst auf eine gendergerechte Sprache verzichtet. Dies zeugt nicht von Mangel an Toleranz, Respekt oder Offenheit, sondern soll einer Beeinträchtigung von Schreib- und Lesefluss vorbeugen. Es wird dringend darauf hingewiesen, dass trotz unvollkommener Ausdrucksweise zu jedem Zeitpunkt alle Patienten und Patientinnen, alle Probanden und Probandinnen und alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen gemeint sind.

Im Folgenden werden zunächst die Grundlagen der Grunderkrankung Myotone Dystrophie Typ 1 erläutert sowie ein Überblick über die Formen, Studien und bisherigen Erkenntnisse eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei dieser und anderen neuromuskulären Erkrankungen gegeben. Es wird die Fragestellung und Zielsetzung der DM-IMT Studie dargestellt.

1.2 Myotone Dystrophie

1.2.1 Einführung

Die Myotonen Dystrophien (DM) gehören zu den häufigsten autosomal-dominant vererbaren Muskelerkrankungen mit Myotonie (Dekonstraktionshemmung) im Erwachsenenalter. Die geschätzte Prävalenz liegt bei 1:8.000 bis 1:12.000 [1–4]. Es wird zwischen der klassischen Form DM1, welche 1909 erstmals beschrieben wurde und der später (1994) entdeckten Form DM2 unterschieden [5–7]. Erst im Jahr 2000 wurde schließlich die heute gängige Nomenklatur DM1 und DM2 zur Unterscheidung nach genetischer Mutation vom International Dystrophia Myotonica Consortium (IDMC) entwickelt und eingeführt [8]. Pathogenetisch liegt beiden Formen eine hereditäre Nukleotid-Repeat-Expansion zugrunde [9].

Die Myotonen Dystrophien imponieren als Multisystemerkrankungen, bei denen neben den muskulären Symptomen zahlreiche extramuskuläre Begleiterscheinungen auftreten, welche in Diagnostik und Therapie mitberücksichtigt werden müssen. Sowohl das

klinische Bild als auch der Krankheitsverlauf zeigen große Unterschiede sowohl zwischen den Formen der Dystrophie als auch interindividuell.

Da es bisher keine kausale Therapie für die betroffenen Patienten gibt, sind neue Ansätze zur Symptomlinderung und Verbesserung der alltäglichen Beeinträchtigung unerlässlich. Die Etablierung neuer symptomatischer Therapieoptionen ist entscheidend.

1.2.2 Terminologie, Historie

Die Abkürzung der Myotonen Dystrophien „DM“ geht auf die Bezeichnung *Dystrophia myotonica* zurück.

Beschrieben und bekannt wurde die klassische Form der Myotonen Dystrophie, heute die DM1, zunächst nach ihrem Erstbeschreiber Hans Steinert im Jahr 1909 als Steinert's disease [5]. Als vorherrschende Symptome wurden zu Beginn lediglich Myotonien und Muskelschwund beschrieben, extramuskuläre Symptome und kognitive Defizite wurden erst einige Zeit später der Krankheit zugeschrieben [10,11]. 1992 konnte schließlich die pathologische instabile CTG Repeat Expansion im untranslatierten Bereich des *Dystrophia Myotonica* Proteinkinase (DMPK) Gens als zugrundeliegende genetische Ursache für diese Erkrankung benannt werden [12–14].

1.2.3 Ätiologie, Pathogenese

Die Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1) entsteht infolge einer pathologisch verlängerten und instabilen Trinukleotid-Repeat-Expansion (CTG-Repeat-Expansion) im *Dystrophia Myotonica* Proteinkinase (DMPK) Gen auf dem Chromosom 19q13.3, welches für die Myotonin-Proteinkinase kodiert. Hierbei gelten Verlängerungen <37 Mal als physiologisch, Verlängerungen bis zu 50 Mal werden als Prämutation [12] bezeichnet und Expansionen des CTG-Triplets von 50-4000 Mal sind pathologisch und resultieren in der klinischen Manifestation der Myotonen Dystrophie Typ 1 [2,15].

Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant, mit unvollständiger Penetranz und zeigt eine deutliche Antizipation. Dies bedeutet eine Zunahme der Krankheitsschwere bzw. eine frühere klinische Erstmanifestation durch Zunahme der Anzahl an Repeats bei nachfolgenden Generationen [16,17]. Die Anzahl der Repeats korreliert grob mit der

Ausprägung der Krankheitsschwere und ist umgekehrt proportional zum Alter der Erstmanifestation [3,18,19].

Es werden verschiedene Verlaufsformen der Erkrankung definiert, welche sich insbesondere im Manifestationsalter sowie der Schwere des Krankheitsverlaufs deutlich unterscheiden (kongenitale Form mit Erstmanifestation <1 Jahr, juvenile Form mit Erstmanifestation zwischen 1-10 Jahren, adulte Form mit Erstmanifestation >10 Jahre als „klassische“ DM [3]). Die Übergänge zwischen den Formen sind häufig fließend, weshalb eine exakte Zuordnung nur teilweise gelingt.

1.2.4 Klinisches Bild, Symptomatik

Zu den wichtigsten muskulären Symptomen der DM1 zählen die verzögerte Muskelrelaxation (Myotonie) und Muskelsteifigkeit, insbesondere der Hände und der Kiefer-/Zungenmuskulatur [3,20,21] sowie langsam progrediente Paresen und Myatrophien. Insbesondere betroffen ist zunächst die distale Extremitätenmuskulatur, was sich häufig in einem Steppergang äußert. Diese Gangstörung kann mit wiederholten Stürzen und Verletzungen einhergehen [22]. Im Verlauf zeigt sich zusätzlich ein langsam progredienter Befall der proximalen Muskelgruppen. [23]

Charakteristisch für die Erkrankung ist die sogenannte Facies myopathica durch starke Beteiligung der Gesichtsmuskulatur [20]. Diese ist gekennzeichnet durch beidseitige Ptosis, Atrophie der Mm. temporales, Herabhängen des Unterkiefers sowie Hypomimie. Im progredienten Verlauf der Erkrankung entwickeln viele der Patienten eine Beteiligung der Atemmuskulatur, was zu erheblichen Einschränkungen und Komplikationen führen kann [24]. Unzureichende Ventilation und ineffektiver Hustenstoß bedingen Atelektasen und Infektionen, was in erhöhter Morbidität und Mortalität resultieren kann [25]. Diese inspiratorische Insuffizienz kann zudem zur Notwendigkeit einer nicht-invasiven bzw. invasiven Beatmung führen [26,27]. Zusätzlich führt die Atembeteiligung ohne Behandlung zu einem Hypoventilationssyndrom, welches morgendliche Kopfschmerzen, Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und Fatigue zur Folge haben kann [28]. Diese akuten und chronischen Problematiken haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität und Krankheitslast der Patienten und können zu pulmonalen Komplikationen und frühzeitigem Tod beitragen [29,30]. Darüber hinaus kann bei einigen Patienten zusätzlich eine zentrale oder obstruktive Schlafapnoe vorliegen, die die gleichen aufgeführten Symptome der Hypoventilation verursacht [31,32].

Neben der Beeinträchtigung der Skelettmuskulatur mit oben beschriebener typischer Symptomatik, führt auch der Befall der glatten Muskulatur zu Beschwerden. Hierbei zeigen sich häufig gastrointestinale Beschwerden wie krampfartige abdominale Schmerzen und Obstipation. [21,33]

Zu den vielfältigen extramuskulären Erscheinungen zählen unter anderem der sehr häufige präsenile Katarakt, kardiologische Erscheinungen wie Reizleitungsstörungen oder dilatative Kardiomyopathie sowie endokrinologische Störungen [2,34–36].

Die endokrinologischen Begleiterkrankungen umfassen in erster Linie Diabetes mellitus, Hyperparathyreoidismus und Hypothyreose sowie Hypogonadismus, welcher insbesondere bei männlichen Patienten auftritt und mit Hodenatrophie und reduzierter Fertilität einhergeht [37–39].

Neuropsychologische Phänomene wie eine Hypersomnie mit ausgeprägter Tagesmüdigkeit und kognitive Defizite in Bezug auf Konzentration- und Merkfähigkeit treten häufig im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf auf und führen nicht selten zu Einschränkung von Lebensqualität und -partizipation [3]. Gravierend kommt hierbei hinzu, dass diese Symptome denen der respiratorischen Insuffizienz ähneln oder in kombinierter Schwere auftreten.

Hinzu kommen Lese- und Rechtschreibschwierigkeiten, welche ebenso eine entscheidende Auswirkung auf den Alltag der Patienten haben können [40].

Die Kombination der muskulären und zahlreichen extramuskulären Beschwerden führt bei den Patienten mit DM1 zu relevanten Einschränkungen in Alltag und Sozialleben, was wiederum eine Einschränkung von Lebensqualität und -partizipation bedingt [41,42].

Zu den häufigsten Todesursachen zählen letztlich vor allem respiratorische und kardiale Komplikationen wie Lungenentzündungen, Herzrhythmusstörungen oder Myokardinfarkte [43,44].

1.2.5 Diagnostik

In der Diagnostik spielt das klinische Bild mit Nachweis der myotonen Reaktion eine wichtige Rolle. Hierzu können eine Dekontraktionshemmung (schnelles Händöffnen nach Faustschluss), eine Perkussionsmyotonie und das Lid-lag-Phänomen getestet werden.

Zusätzlich zeigt sich die myotone Reaktion in Form von myotonen Entladungsserien in der Elektromyografie (EMG) bzw. einem myopathischen Muster in paretischer Muskulatur. Die EMG kann sowohl zur Beschreibung des Verteilungsmusters als auch zur Begleitung im Krankheitsverlauf zum Einsatz kommen [45].

Charakteristische phänotypische Erscheinungen wie die früh auftretende Facies myopathica [20] sowie eine umfassende Familienanamnese können ebenso Hinweise auf eine Verdachtsdiagnose liefern.

Zur Bestätigung der Diagnose und Abgrenzung von Differenzialdiagnosen ist eine molekulargenetische Untersuchung mit Nachweis der Nukleotid-Repeat-Expansion mittels DNA-Analyse (PCR und Southern-Blot) obligat [9]. Es kann sich eine humangenetische Beratung der Familie anschließen.

Zur Diagnostik möglicher häufiger Begleiterkrankungen erfolgt zusätzlich u.a. eine ophthalmologische Untersuchung zur frühzeitigen Feststellung eines Katarakts, ein EKG und eine Herzechographie zur Diagnostik von kardiologischen Begleiterkrankungen, eine Lungenfunktionsprüfung zur Feststellung einer Ateminsuffizienz sowie eine Polysomnographie zum Ausschluss von Schlafstörungen. Laborergebnisse sind meist nicht richtungsweisend, aber dennoch zur frühen Erkennung und Diagnostik endokrinologischer Störungen entscheidend.

1.2.6 Differenzialdiagnose

Myotone Dystrophie Typ 2 (Proximale myotone Myopathie PROMM)

Die Myotone Dystrophie Typ 1 ist abzugrenzen von der Myotonen Dystrophie Typ 2, welche ebenfalls durch eine autosomal-dominant vererbte Nukleotid-Repeat-Expansion bedingt ist und erst 1994, einige Jahre nach Erstbeschreibung der DM1, erfasst wurde [6,7]. Eine Tetranukleotid-Repeat-Expansion (CCTG-Repeat-Expansion) im ZNF-9-Gen auf Chromosom 3q ist bei dieser Erkrankung ursächlich [46]. Der Häufigkeitsgipfel der Erstmanifestation liegt bei 30-50 Jahren, anders als bei der DM1 existiert keine kongenitale Form der Erkrankung [47]. Das charakteristische Verteilungsmuster der betroffenen Muskulatur unterscheidet sich ebenfalls, da die Paresen und Atrophien vorwiegend die proximale Extremitätenmuskulatur betreffen, was zur Namensgebung der Proximalen Myotonen Myopathie (PROMM) führte. Es sind vor allem Hüft- und seltener Schultermuskulatur betroffen. Eine Myotonie ist bei der DM2 Erkrankung nur selten

klinisch feststellbar und zeigt eine geringere Ausprägung [47,48]. Im Unterschied zur DM1 stehen jedoch Myalgien häufig im Vordergrund und stellen ein belastendes Symptom für die Patienten dar [49]. Die extramuskulären Erscheinungen ähneln denen der DM1, wobei eine respiratorische Insuffizienz und kognitive Defizite [50] seltener zu beobachten sind. Auch neuropsychologische Symptome und kognitive Einschränkungen finden sich in deutlich geringerer Ausprägung und Häufigkeit [50]. Gehäuft treten hingegen ein präseniler Katarakt und kardiologische Komplikationen mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes auf [51].

Die Diagnosestellung erfolgt analog zur DM1 mit klinischer Aufstellung einer Verdachtsdiagnose und molekulargenetischer Bestätigung.

1.2.7 Therapie

Für die Myotone Dystrophie Typ 1 existiert aktuell keine kausale Therapie, weshalb symptomatische Maßnahmen wie Physiotherapie sowie die bedarfsgerechte Versorgung mit Hilfsmitteln im Vordergrund stehen. Ein multidisziplinärer Therapieansatz ist entscheidend für den Erhalt der Lebensqualität und Vermeidung von Komplikationen [52].

Es kann ein Therapieversuch mit Modafinil (off-label) [53] oder Methylphenidat [54,55] gegen die häufig sehr belastende Tagesmüdigkeit unternommen werden, wobei der Wirkungserfolg individuell unterschiedlich berichtet wird. Myotonien und Muskelschmerzen können versuchsweise nach umfassender kardiologischer Diagnostik (Echokardiographie, EKG) zum Ausschluss möglicher kardialer Kontraindikationen mit peripheren Muskelrelaxantien oder Mexiletin behandelt werden [9,56].

Eine progrediente restriktive Ventilationsstörung bei Atemmuskelschwäche macht häufig eine Beatmung, meist in Form einer zunächst intermittierenden maschinellen Masken-Beatmung (NIV), notwendig [31,57].

Zusätzlich wird den Patienten regelmäßige körperliche Bewegung angeraten, um den fortschreitenden Muskelabbau sowie mögliche Sekundärkomplikationen, wie beispielsweise der Gelenkfunktion, zu verhindern oder möglichst zu verzögern [58–60]. Regelmäßige Physiotherapie und Aufenthalte in spezialisierten Reha-Einrichtungen sollen ebenfalls zur Aufrechterhaltung und Verbesserung wichtiger alltagsrelevanter Fähigkeiten beitragen [61].

Eine engmaschige Kontrolle und Therapie der Begleiterkrankungen (Katarakt, Herzrhythmusstörungen, Diabetes mellitus) sind ebenso für die Langzeitprognose von Bedeutung. Hierbei werden endokrinologische Störungen wie Diabetes mellitus und Schilddrüsenfunktionsstörungen nach den allgemein gültigen Behandlungsempfehlungen therapiert, ein bestehender Hypogonadismus kann mit Hormonsubstitution therapiert werden. Es werden regelmäßige Vorsorgen, wie Langzeit-EKG, Lungenfunktionsprüfung, sowie eine ophthalmologische und endokrinologische Mitbetreuung der Patienten empfohlen. Im Krankheitsverlauf können hierbei Katarakt-Operationen sowie der prophylaktische oder therapeutische Einsatz eines Herzschrittmachers oder Defibrillators notwendig werden [51,62].

Genetische Therapien zur kausalen Behandlung und Heilung der Erkrankung sind derzeit Gegenstand der Forschung [63].

1.2.8 Prognose

Die Erkrankung verläuft stets progredient, zeigt jedoch große interindividuelle Unterschiede. Die Lebenserwartung der Patienten mit DM1 ist insbesondere aufgrund respiratorischer und kardialer Komplikationen reduziert [43,44], wobei die progrediente Schwäche der Atemmuskulatur häufig final zum Tod führt.

1.3 Einführung in das Thema

1.3.1 Atemmuskeltraining RMT

Das Atemmuskeltraining RMT umfasst Kraft- und Ausdauertraining und kann sowohl die inspiratorische als auch die expiratorische Atemmuskelkraft trainieren.

Die Muskeln, welche an der Einatmung beteiligt sind, lassen sich der Skelettmuskulatur zuordnen. Dies lässt die Annahme zu, dass sie ein ähnliches Ansprechen auf repetitives Training wie die Bewegungsmuskulatur zeigen kann.

Hochfrequente Wiederholungen forcierter Ein- bzw. Ausatemmanöver mit oder gegen einen Widerstand stellen das Grundprinzip des Atemmuskeltrainings dar [64–66]. Die Ventilation wird hierbei durch eine Steigerung der Atemmuskelkraft, der Dehnbarkeit des

Thorax und der Atemkoordination verbessert und kann somit die Symptome einer Hypoventilation abmildern.

1.3.2 Aktueller Stand und Überblick über aktuelle Studien zum Atemmuskeltraining

Es existieren klinische Studien für einige neuromuskuläre Erkrankungen mit respiratorischer Beteiligung zur Effektivität eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings [67–75], wohingegen aussagekräftige Studien für die Myotone Dystrophie Typ 1 noch fehlen.

Für Patienten mit M. Pompe und Duchenne-Muskeldystrophie, die beide im Erkrankungsverlauf eine zum Teil frühe Schwäche des Zwerchfells aufweisen mit resultierender restriktiver Ventilationsstörung, konnte ein signifikanter positiver Effekt von regelmäßigem Atemmuskeltraining auf die inspiratorische Atemmuskelkraft nachgewiesen werden [67,69,74–78]. Es wurde zudem demonstriert, dass ein langfristiges Atemmuskeltraining zur Stabilisierung wichtiger Lungenfunktionsparameter führen kann [79].

Für die Myotone Dystrophie Typ 1 existieren hingegen deutlich weniger aussagekräftige Studien, welche den Effekt eines Atemmuskeltrainings für diese Patienten untersuchten. Allen et al. stellte 2020 einen Patientenfall vor, in dem er den Effekt und die Anwendbarkeit eines Expiratorischen Atemmuskeltrainings über 32 Wochen testete und positive Veränderungen insbesondere des Maximal Expiratorischen Drucks (MEP) und des Hustenflusses Peak cough flow zeigen konnte [68]. Im selben Jahr wurde zudem eine Studie veröffentlicht über ein dreimonatiges Inspiratorisches Atemmuskeltraining (IMT) mit neun DM1 Patienten, bei denen ebenfalls ein signifikant verbesserter Maximal Inspiratorischer Druck (MIP) sowie eine gute Verträglichkeit des Trainings ohne wesentliche Nebenwirkungen bei guter Trainingscompliance gezeigt werden konnten. Aufgrund einer geringen Teilnehmerzahl gab es jedoch keine Kontrollgruppe und es kam zum Abbruch zweier Patienten und dem weiteren Ausscheiden von 2 Patienten durch die COVID-19 Pandemie [80], was die Aussagekraft dieser Studie einschränkt.

Die American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) hat bereits die Empfehlung ausgesprochen, ein Atemmuskeltraining in die Versorgung und Rehabilitation von Patienten mit vermuteter oder bestätigter Atemmuskelschwäche aufzunehmen [81].

2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

2.1 Fragestellung

Ziel der Studie DM-IMT war es, herauszufinden, inwieweit ein regelmäßiges inspiratorisches Atemmuskeltraining bei Patienten mit DM1 sicher ist, eine Änderung der Atemmuskelkraft bei Patienten mit DM1 bewirken kann und ob bestehende Symptome, die mit einer Hypoventilation assoziiert sind, verbessert werden können.

Die Ergebnisse der Studie sollen in künftige Therapie- und Versorgungsempfehlungen für Patienten mit DM1 aufgenommen werden.

2.2 Zielsetzung

2.2.1 Primäres Ziel

Das primäre Ziel der DM-IMT Studie ist, die Sicherheit und Effektivität eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings für Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 mit einem mobilen Respifit S® Trainingsgerät zu überprüfen.

Die Effektivität des Trainings wird beurteilt anhand der Veränderung der Atemmuskelkraft nach neun Monaten repetitiven Trainings, gemessen anhand des maximal inspiratorischen Drucks (MIP) in aufrecht sitzender Position. [82]

Die Sicherheit des Atemmuskeltrainings wird überwacht und sichergestellt durch eine regelmäßige und gründliche Erhebung möglicher Nebenwirkungen im Rahmen des Trainings mit dem Respifit S® Trainingsgerät. Hierzu zählen u.a. Schwindel, Myalgie der Atemmuskulatur, Müdigkeit, Kurzatmigkeit oder Unwohlsein.

Berichte aus vorangegangenen Studien zu inspiratorischem Atemmuskeltraining mit DM1 Patienten geben keine Hinweise auf schwerwiegende Risiken oder Nebenwirkungen eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings [80]. Auch der Einsatz des verwendeten Respifit S® Trainingsgerätes in einer Atemmuskelstudie bei Patienten mit M. Pompe erfolgte ohne bedenkliche Nebenwirkungen oder Gefahren für die Gesundheit [75].

2.2.2 Sekundäre Ziele

Die sekundären Ziele umfassen die Veränderung während des Atemmuskeltrainings folgender Parameter:

- Maximal expiratorischer Druck (MEP),
- Lungenfunktionsuntersuchungen: Forcierte Vitalkapazität (FVC), Einsekundenkapazität (FEV1) und das Atemminutenvolumen (MVV) sowie den Peak Expiratory Flow (PEF),
- Kapillarblutanalysewerte: pH, pO₂ und pCO₂,
- Muskelkraft- und Funktionstests: MRC-Score, 6-Minuten-Gehtest sowie
- Patienten-Fragebögen: Respicheck, Epworth Sleepiness Scale (ESS) und Fatigue and Daytime Sleepiness Scale (FDSS)

2.2.3 Risiken

Neben möglichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Atemmuskeltraining sind auf weitere studienspezifische Risiken [82] zu achten:

- Stürze, Kurzatmigkeit, Muskelkater, -schmerzen und Müdigkeit im Rahmen der Funktionstests (6-Minuten-Gehtest)
- Schwindel, Kurzatmigkeit oder sonstige Beschwerden im Rahmen der Lungenfunktionsprüfung
- vorübergehende lokale Beschwerden, Blutergüsse, übermäßige Blutung oder Infektionen im Rahmen der Blutentnahme am Ohrläppchen für kapilläre Blutgasanalyse

3 MATERIAL UND METHODE

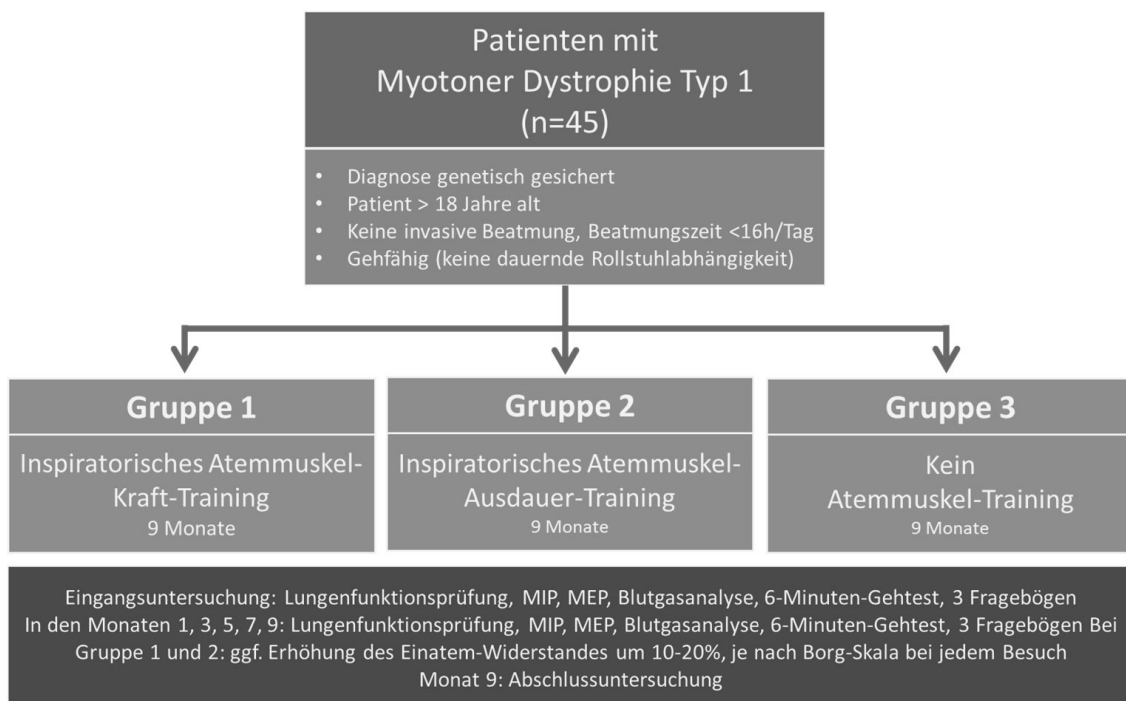
3.1 Studienplan, -design

Bei der DM-IMT Studie handelte es sich um eine monozentrische, dreiarmlige, kontrollierte, randomisierte Interventionsstudie für Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 (Abb. 1). Es erfolgte ein Vergleich von drei Studiengruppen über einen Zeitraum von insgesamt neun Monaten. Eine erste Trainingsgruppe absolvierte über diesen Zeitraum ein inspiratorisches Krafttraining der Atemmuskulatur, eine weitere Trainingsgruppe ein inspiratorisches Ausdauertraining der Atemmuskulatur und die dritte Gruppe diente als Kontrollgruppe ohne Training.

Die Patienten waren hinsichtlich ihrer Gruppenzuordnung nicht verblindet, da der Studienverlauf ohne eine hinreichende Trainingseinweisung nicht sinnvoll zu gestalten gewesen wäre.

Abb. 1.

Studiendesign und Patientenkollektiv DM-IMT Studie (Grafik aus Studienprotokoll DM-IMT [82])



Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München befürwortet (Votum-Nr. 19-330) und bei clinicaltrials.gov registriert (NCT04052958).

3.1.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde konzipiert mit einer Aufnahme von 45 Probanden. Basierend auf einer angenommen mittleren Effektstärke von $f = 0,5$ und einer Power von 0,8 ergab sich in der Berechnung der Fallzahlabeschätzung eine Gesamtanzahl von 42 Patienten, sodass für eine ausgeglichene Verteilung 15 Patienten pro Gruppe festgelegt wurden. In die drei Studiengruppen sollten damit jeweils 15 Patienten alters-, geschlechts- und symptomkorrigiert anhand des MIRS (Muscular Impairment Rating Scale) randomisiert werden. Dieser klinische Score ist eine validierte klinische Bewertungsskala für die distale bis proximale Progression der muskulären Beteiligung bei Patienten mit DM1 [83].

Die ursprüngliche Planung sah eine Randomisierung mittels der Software 'Randoulette' der LMU vor. Bei Verwendung der oben genannten Randomisierungskriterien Alter, Geschlecht und MIRS war dies jedoch nicht möglich. Daher wurde auf eine einfache Zufallsverteilung umgestellt, bei der die Patienten entsprechend der Reihenfolge ihrer Einbestellung zur Screeninguntersuchung den drei Gruppen zugewiesen wurden.

Ein nachträglicher Ausgleich der Verteilung oder eine Intervention war aufgrund der ungeplanten reduzierten Rekrutierung aufgrund der COVID-19 Pandemie schlussendlich nicht mehr durchführbar.

3.1.1.1 Rekrutierung

Zur Rekrutierung einer ausreichenden Probandenzahl wurde über einen Aufruf der Diagnosegruppe Myotone Dystrophie der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V., mehrmalige Register-Informationen im DM-Patientenregister für Deutschland sowie die Ambulanzsprechstunde des Friedrich-Baur-Instituts der Kontakt zu potenziellen Teilnehmern hergestellt. Bereits vor terminlicher Vereinbarung der Basisuntersuchung wurden vordefinierte Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Teilnahmebereitschaft bei über 70 Patienten telefonisch oder per Mail abgefragt, um einen möglichst reibungslosen Studienbeginn zu ermöglichen.

3.1.1.2 Einschlusskriterien

Um für die Teilnahme an der DM-IMT Studie in Frage zu kommen, musste jeder Patient volljährig sein sowie die molekulargenetisch gesicherte Diagnose Myotone Dystrophie Typ 1 vorweisen können. Zudem war eine verständene und unterzeichnete Einverständniserklärung zu Beginn der Untersuchungen obligat. Eine Teilnahme war zudem nur dann sinnvoll, wenn der Patient sich bereit erklärte und in der Lage war, während der gesamten Studie an den vordefinierten Verlaufsuntersuchungen, welche u.a. Lungenfunktionstests sowie kapilläre Blutentnahmen beinhalteten, teilzunehmen sowie die regelmäßigen Fragebögen und ein Trainingstagebuch auszufüllen. Selbsterklärend gehörte die Bereitschaft, ein neunmonatiges Heimtraining der Atemmuskulatur zu absolvieren, ebenfalls zu den Einschlusskriterien.

3.1.1.3 Ausschlusskriterien

Von einer Aufnahme in die Studie wurde abgesehen, falls der Patient zu Studienbeginn eine invasive Beatmung benötigte oder eine nicht-invasive Beatmung länger als 16h/Tag verwendete. Zudem war eine Teilnahme nicht möglich, sofern eine diagnostizierte zentrale oder obstruktive Schlafapnoe vorlag, welche nicht suffizient mittels einer NIV-Beatmung therapiert wurde.

War der Patient auf einen Rollstuhl angewiesen und somit nicht in der Lage, den 6-Minuten-Gehtest zu absolvieren, wurde die Studienaufnahme ebenfalls ausgeschlossen. Auch eine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen interventionellen Studie stellte ein Ausschlusskriterium dar.

Dem Untersuchenden oblag zudem die Einschätzung, ob der Patient in der Lage war, die Anforderungen der Studie einzuhalten. War dies nicht der Fall, konnte auch diese Ansicht zu einem Ausschluss führen.

3.2 Studienzeitraum/-ablauf/-prozeduren

Die in *Abschnitt 1.3.2 der Einleitung* dargestellten bisherigen Studien unterscheiden sich erheblich in eingesetzten Trainingsprogrammen und -protokollen, zeitlichem Umfang, Patientengut sowie den jeweilig untersuchten Grunderkrankungen. Da eine direkte

Übertragung dieser Erkenntnisse auf DM1 erschwert und somit keine sinnvolle Aussage und abgeleitete Empfehlung für ein Atemmuskeltraining bei DM1 Patienten zulässig ist, wurde für diese DM-IMT Studie ein eigenes Therapieprotokoll entworfen und verwendet.

Der gesamte Zeitrahmen der Studie betrug neun Monate pro Patient und die Datenerhebung erfolgte von Oktober 2019 bis September 2020. Ein Überblick über die im Folgenden dargelegten Studienprozeduren findet sich in *Anhang A*.

3.2.1 Basisuntersuchung

Die Basisuntersuchung vor Beginn des Trainings gestaltete sich für alle rekrutierten Probanden identisch und beinhaltete zunächst eine Studienaufklärung mit anschließender Unterschrift der Einverständniserklärung als Voraussetzung zur Studienteilnahme. Es erfolgte eine Anamneseerhebung sowie eine klinische Untersuchung inklusive Erhebung des MIRS (Muscular Impairment Rating Scale) [83]. Zusätzlich wurden eine Lungenfunktionsprüfung, eine kapilläre Blutgasanalyse und der 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Des Weiteren füllten die Patienten verschiedene Fragebögen aus.

Nach Randomisierung in die unterschiedlichen Studiengruppen erfolgte für die Patienten der Trainingsgruppen eine umfassende Einweisung und Anleitung im Umgang mit dem Respifit S® Trainingsgerät. Der inspiratorische Atemwiderstand im Trainingsgerät wurde individuell anhand des gemessenen MIP für die Kraftgruppe und anhand des MVV für die Ausdauergruppe eingestellt. Erste Trainingsversuche wurden unter Aufsicht unternommen, um möglichen Fehlern in der Ausführung des Trainings und einer damit einhergehenden möglichen Verfälschung der Ergebnisse noch vor Beginn des Trainingszeitraumes vorzubeugen.

3.2.2 Verlaufsuntersuchungen

Die Verlaufsuntersuchungen fanden für die beiden Trainingsgruppen Kraft und Ausdauer zu vier vordefinierten Zeitpunkten (Monat 1, 3, 5, 7) während ihrer Trainingsperiode statt. Für die Probanden der Kontrollgruppe war lediglich ein Zwischentermin (Monat 5) vorgesehen, um einem möglichen Trainingseffekt bei zu häufigen Kontroll-/Verlaufsuntersuchungen vorzubeugen. Neben der Verringerung der Belastung für die

Kontrollprobanden basiert dieser Entschluss auf den veröffentlichten Ergebnissen einer scheinkontrollierten IMT-Studie mit M. Pompe Patienten von Jones H. et al. [84], dessen Auswertungen eine aktive Reaktion der Kontrollgruppe auf das Schein-Atemmuskeltraining zeigten.

Es fanden erneut erweiterte Lungenfunktionsuntersuchungen ergänzt durch die Erhebung der Druckparameter MIP und MEP, eine kapilläre Blutgasanalyse, ein Ausfüllen der Fragebögen sowie bei jedem zweiten Termin ein 6-Minuten-Gehtest statt. Zudem wurde das Patiententagebuch geprüft, die Trainingsdaten des Respifit S® Trainingsgerätes ausgelesen sowie Besonderheiten und Nebenwirkungen während der letzten Trainingsperiode abgefragt. Nach Möglichkeit und subjektiver Einschätzung (individuell anhand Borg-Skala) wurde der inspiratorische Widerstand des Trainingsgeräts erhöht bzw. angepasst.

Auch die Verlaufsuntersuchung der Kontrollgruppe wurde ähnlich konzipiert. Es erfolgte eine Lungenfunktionsprüfung, eine kapilläre Blutgasanalyse, der 6-Minuten-Gehtest sowie das Ausfüllen der Fragebögen. Es wurden ebenso besondere Ereignisse abgefragt und dokumentiert.

3.2.3 Abschlussuntersuchung (EOS)

Der Umfang der Abschlussuntersuchung (EOS) nach dem Studienzeitraum von neun Monaten ähnelte dem der Basisuntersuchung. Es fand eine erneute klinische Untersuchung der Probanden, eine Lungenfunktionsprüfung, eine kapilläre Blutgasanalyse, der 6-Minuten-Gehtest sowie das abschließende Ausfüllen der Fragebögen statt. Nebenwirkungen, Ereignisse oder Besonderheiten wurden erfasst.

Die Patienten der Kraft- und Ausdauergruppe händigten ihr Trainingsgerät sowie die ausgefüllten Trainingstagebücher zum Auslesen aus.

Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, den eigens für diese Studie entwickelten Abschlussfragebogen mit Evaluierung und Feedback der DM-IMT Studie auszufüllen.

3.3 Untersuchungen

3.3.1 Anamnese, Krankengeschichte

Im Rahmen der Basisuntersuchung wurden zunächst vollständiger Name und Geburtsdatum erfasst. Es erfolgte aus Datenschutzgründen die direkte Zuordnung einer anonymisierten Patienten-ID, welche bei allen zukünftigen Untersuchungen und Auswertungen eingesetzt wurde.

Zu Beginn wurde die Krankengeschichte abgefragt. Dazu gehörten der Zeitpunkt der Erstdiagnose und diagnostizierte CTG-Repeatlänge mit Einsicht des genetischen Befundes. Zudem berichtete der Proband vom Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung mit anfänglicher Symptomatik (Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Myotonie, Sonstiges) sowie aktueller klinischer Symptomatik (Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Myotonie, Atemnot, Sonstiges). Es wurden anamnestisch Vorerkrankungen erhoben.

Zusätzlich gaben die Patienten an, ob und seit wann eine Beatmung etabliert ist und ob und auf welche Hilfsmittel (Gehstock, Rollator, Sonstiges) sie im Alltag angewiesen sind. Außerdem wurden Vorbefunde (zentrale Schlafapnoe, obstruktive Schlafapnoe, Sonstiges) einer erfolgten Polysomnographie sowie wichtige Parameter (FVC, FEV1, MIP, MEP, PEF) einer letzten Lungenfunktionsprüfung gesichtet.

3.3.2 Klinische Untersuchung

In der klinischen Untersuchung wurden zunächst wichtige aktuelle Beschwerden, Symptome oder Einschränkungen berücksichtigt. Es erfolgte eine allgemeine Beurteilung des Patienten sowie eine Erhebung der MRC-Pareseskala im Seitenvergleich mit Definition des vorliegenden Grades der Muscular Impairment Rating Scale (MIRS) (*Anhang B.1*).

3.3.3 Vitalfunktionen

Die Messung der Vitalwerte (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Temperatur) erfolgten vor und nach dem Funktionstest (6-Minuten-Gehtest).

Bei Hinweisen auf klinisch signifikante pathologische Befunde schloss sich eine Überwachung durch den Studienarzt an, bis der Parameter auf den Ausgangswert zurückkehrte oder bis der Studienarzt eine Nachsorge medizinisch nicht mehr für erforderlich hielt.

3.3.4 Kapilläre Blutgasanalyse

Die kapilläre Blutgasanalyse wurde mit einem mobilen Epoc-Blutanalyzesystem durchgeführt. Dafür wurden eine Testkarte, ein epoc® Host2 Mobilcomputer und ein epoc® Care-Fill™ Kapillarröhrchen benötigt. Zunächst erfolgte eine Kalibrierung des Geräts nach Vorgaben des Herstellers. Nach umfassender Erklärung der Arbeitsschritte wurde die Entnahmestelle (Ohrläppchen) zur Förderung der lokalen Durchblutung mit einer hyperämisierenden Salbe eingecremt und die Einwirkzeit abgewartet. Nach Desinfektion des Hautbereichs wurde die Hautpunktion vorgenommen und das Kapillarröhrchen durch eine kombinierte Wirkung aus Kapillardruck und Schwerkraftfluss gefüllt. Eine zügige Arbeitsweise sowie die Beschaffenheit des Kapillarröhrchens verhinderten hierbei eine Gerinnung und Veränderungen der Konzentration, bis die Probe abschließend analysiert ist. Pro Blutentnahme wurden ca. 90 µl benötigt. [85]

Das mobile Epoc-Blutanalyzesystem führt eine Analyse wichtiger Blutgasparameter, Elektrolytwerte sowie einzelner Blutbildwerte durch. Im Hinblick auf die Studienergebnisse waren jedoch die Messungen von pH, pCO₂, pO₂ von besonderem Interesse. Normalwerte wurden basierend auf den vom Labor bereitgestellten Referenzbereichen definiert. [85]

3.3.5 Lungenfunktionsprüfung

Im Rahmen der Lungenfunktionsprüfung wurden die Forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV1) sowie das Atemminutenvolumen (MVV) als sekundäre Endpunkte erhoben. Die Messungen erfolgten analog zu denen des Maximal Inspiratorischen Drucks (MIP) sowohl bei der Basis- als auch bei allen Verlaufsuntersuchungen.

Die Lungenfunktionsprüfungen erfolgten nach den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) [86,87].

Die Parameter Forcierte Vitalkapazität (FVC), Einsekundenkapazität (FEV1) und Atemminutenvolumen (MVV) wurden mittels Spirometrie mit dem KoKo PFT-System © 2010 nSpire Health Inc. erhoben und analysiert.

Es wurden individuelle Normwerte nach vorgegebenen Formeln (*Anhang E*) errechnet und für die weitere Auswertung verwendet.

Die Qualitätskriterien der Lungenfunktionsprüfung (*Anhang F*) wurden bei jeder Messung geprüft. Neben einer täglichen Kalibrierung zählten hierzu auch die Kriterien der Durchführung: pro Besuch wurden mindestens drei Lungenfunktionstestungen bei jedem Patienten durchgeführt. Anhand der Qualitätsmerkmale (Akzeptanz, Nutzbarkeit und Reproduzierbarkeit) wurden die Ergebnisse beurteilt. Die verwendete Lungenfunktionssoftware nSpire Health ® klassifiziert die durchgeführten Sequenzen automatisiert gemäß den Anforderungen der ATS/ERS 2005 (*Anhang F*). Zusätzlich werden Informationen zur Einteilung der Qualitätskriterien von A (alle Kriterien erfüllt) bis F (kein Kriterium erfüllt, Spirometrie nicht verwertbar) bereitgestellt. Bei Nichterreichen der Qualitätskriterien A oder B wurden insgesamt fünf Messungen durchgeführt und das beste Ergebnis verwendet.

Die entsprechenden Ergebnisse zu den erreichten Qualitätskriterien sind im Kapitel 4 *Ergebnisse* aufgeführt.

3.3.5.1 Maximal Inspiratorischer Druck MIP, Maximal Expiratorischer Druck MEP

Der Maximal Inspiratorische Druck MIP stellte den primären Untersuchungsendpunkt der Studie dar. Die Messungen für MIP und Maximal Expiratorischen Druck MEP erfolgten mit dem digitalen Manometer CareFusion von microRPM™.

Zur Messung des MEP wurde der Patient instruiert, nach möglichst tiefer Inspiration das Mundstück des mobilen Gerätes mit den Lippen zu umschließen und gegen einen geringen Widerstand so kräftig auszuatmen wie möglich. Dem Patienten wurde zur Veranschaulichung metaphorisch der Vergleich mit dem Aufblasen eines Luftballons genannt. Der digital angezeigte Wert des Gerätes wurde notiert.

Die Messung des MIP erfolgte nach dem umgekehrten Prinzip. Es wurde zuerst tief ausgeatmet, das Mundstück umschlossen und kräftig eingeatmet. Dabei gleicht die Einatmung eher einem kräftigen Lufteinsaugen (metaphorischer Vergleich: Strohhalm).

Die ermittelten Werte wurden dokumentiert. Hierbei galt der höchste erreichte Wert bei der Basisuntersuchung als Ausgangswert für die Einstellungen am Trainingsgerät der Atemmuskulkräfttrainingsgruppe.

3.3.5.2 Forcierte Vitalkapazität FVC, Einsekundenkapazität FEV1

Die Forcierte Vitalkapazität FVC und die Einsekundenkapazität FEV1 wurde bei jedem Probanden im Sitzen getestet.

Zunächst wurde der Patient in Handhabung des Mundstückes sowie im Ablauf der Untersuchung instruiert. Nach einigen normalen Atemzügen zur Gewöhnung begann der Patient eigenständig mit einer tiefen Inspiration. Daran schloss sich eine kräftige und möglichst lange Expiration und zuletzt eine erneute tiefe Inspiration an. Aus dieser Abfolge ergaben sich so FVC und FEV1.

Die individuellen Normwerte wurden nach entsprechenden Formeln errechnet und in Prozent vom Soll angegeben (*Anhang E*). Für die FVC wurde für diese Studie ein Grenzwert von 75 % vom Soll gewählt, da hier bereits eine auffällige Einschränkung der FVC vorliegt. Gemäß den Ergebnissen des ‚207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: Management and implications for research‘ gilt eine $FVC < 75\%$ als auffällig, weshalb eine weitere Diagnostik (u.a. Blutgasanalyse, Polysomnographie) empfohlen wird. Ab einer $FVC < 50\%$ liegt gemäß den meisten Empfehlungen ein pathologischer Wert vor [57,89].

3.3.5.3 Relative Einsekundenkapazität rFEV1 (Tiffeneau-Index)

Die relative Einsekundenkapazität, auch als Tiffeneau-Index bekannt, beschreibt das Verhältnis der Einsekundenkapazität (FEV1) zur forcierten Vitalkapazität (FVC). Dieser Index ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit der FEV1 Werte bei deutlichen interindividuellen Unterschieden der FEV1. Daher wird die rFEV1 in den Tabellen im Kapitel 4 *Ergebnisse* angegeben, um eine präzisere Einordnung der erhobenen Werte und Berechnungen der FEV1 zu bieten.

Ein rFEV1-Wert unter 70 % gilt als pathologisch und kann unter anderem auf das Vorliegen einer obstruktiven Lungenerkrankung hinweisen.

3.3.5.4 Atemminutenvolumen MVV

Zur Erhebung des Atemminutenvolumens MVV wurde der Proband gebeten, in einer möglichst hohen Frequenz maximal tief in das Mundstück ein- und auszuatmen. Dies erfolgte lediglich über einen kurzen Zeitraum von 10-12 Sekunden, da das Manöver für die Patienten sehr anstrengend ist und die Gefahr einer Hyperventilation birgt. Der erreichte Wert wurde im Anschluss automatisch von der verwendeten Koko-Software auf eine Minute extrapoliert, was den Endwert für das maximale Atemminutenvolumen ergab.

Aus oben genannten Gründen wurde das MVV lediglich zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung (BL) sowie der Abschlussuntersuchung (EOS) erhoben und es erfolgte jeweils nur ein gültiger Versuch.

Der erhobene Wert für das Atemminutenvolumen der Basisuntersuchung diene als Richtwert für die Einstellungen am Trainingsgerät der Atemmuskelausdauertrainingsgruppe.

3.3.5.5 Peak Expiratory Flow PEF

Der Patient wurde angewiesen, das Mundstück nach einer tiefen Inspiration zu umschließen und im direkten Anschluss kräftig und stoßartig auszuatmen. Durch den Luftfluss verschiebt sich ein Regler und der erreichte Wert für den Peak flow PEF wird auf der analogen Skala abgelesen. Diese Messung wurde im Sitzen und in Rückenlage mit jeweils drei Versuchen durchgeführt.

3.3.6 Fragebögen

Die eingesetzten Fragebögen gelten als einfache, kostengünstige und nützliche Hilfsmittel zur Einschätzung der Schwere und möglicher Therapierelevanz alltäglicher Symptome der Patienten. Sie sollen in der Routinediagnostik Informationen zur Früherkennung möglicher Symptome einer Atemwegsbeteiligung liefern, um ein Eingreifen in einem frühen Stadium zu ermöglichen und somit die Gefahr eines schwerwiegenden Verlaufs mit Komplikationen rechtzeitig einzudämmen.

Wesentliche soziale und alltägliche Einschränkungen der Patienten sollen hierbei abgebildet werden. Dabei lag ein besonderes Augenmerk auf Symptomen, welche durch

nächtliche Schlafstörungen sowie die häufig sehr belastende Fatigue der Patienten mit DM1 hervorgerufen werden.

Durch das regelmäßige Ausfüllen derselben Fragebögen im Verlauf können mögliche subjektive Verbesserungen im Alltag für die Patienten aufgezeigt werden.

3.3.6.1 Fatigue and Daytime Sleepiness Scale FDSS

Ein wichtiges extramuskuläres Symptom stellt bei Patienten mit DM1 die Tagesmüdigkeit und Fatigue dar. Der Fragebogen „Fatigue Daytime Sleepiness Scale“ (FDSS) [90] erfasst die individuelle Ausprägung der Tagesmüdigkeit und fragt Symptome ab, welche mit nächtlichen Schlafstörungen assoziiert sind. Hierzu wurden 12 Fragen bzw. Aussagen formuliert, zu welchen der Patient sich zur Auftretenshäufigkeit mit „selten oder nie“, „manchmal“ oder „nahezu immer“ äußern kann. Es werden u.a. Bereiche wie Motivation, Beeinträchtigung oder Schlafphasen während Alltagssituationen abgefragt (*Anhang C.2*).

3.3.6.2 Epworth Sleepiness Scale ESS

Der „Epworth Sleepiness Scale“ [91] Fragebogen beinhaltet 8 Fragen und wird im Rahmen der Abklärung von Tageschläfrigkeit eingesetzt (*Anhang C.4*). Die Abfrage soll die subjektive Einschätzung der Patienten für die jeweilige Wahrscheinlichkeit des Einnickens oder Einschlafens während alltäglicher Routineaktivitäten mit 0 bis 4 Punkten (keine/gering/mittel/hoch) erfassen.

Es kann ein Gesamtscore von insgesamt 24 Punkten erreicht werden (8 Fragen mit jeweils 0-3 Punkten), wobei ein Gesamtscore über 8 Punkten eine relevante Tagesmüdigkeit anzeigt und ein Punktescore über 10 Punkten als pathologisch einzustufen ist [92].

Der ESS Fragebogen bildet kein Hypoventilationssyndrom ab, kann jedoch indirekt Anhalt über die Auswirkungen der Erkrankung auf die Tagesschläfrigkeit geben.

3.3.6.3 Respicheck

Der „Respicheck“ [57,93] ist ein Screeninginstrument zur Früherkennung von Patienten mit potentiell erhöhter Wahrscheinlichkeit für ein Hypoventilationssyndrom. Der single-choice Fragebogen fragt Symptome im Zusammenhang mit individueller respiratorischer

Insuffizienz bei Patienten mit Myotonen Dystrophien ab und besteht aus 27 Einzelfragen in insgesamt neun Unterkategorien.

Eine Symptomkategorie gilt als positiv, wenn jeweils mindestens eine der drei Fragen mit ja beantwortet wird (*Anhang C.3*). Für die Auswertung wird der Respicheck Gesamtscore (0-8 Punkte) berechnet, wobei die Unterkategorie der behandelten Atemwegsinfektionen nicht berücksichtigt wird, sondern lediglich zur weiteren Einschätzung des klinischen Allgemeinzustandes gilt. Hierbei weist ein höherer erreichter Gesamtscore auf einen höheren Grad der Symptomlast bzw. Erkrankungsschwere hin. Es wird ein cut-off Wert von 5 Punkten festgelegt, um zwischen Patienten ohne und mit hochgradig pathologischer Atembeteiligung zu unterscheiden. [93]

3.3.6.4 Abschlussfragebogen

Um einen Eindruck davon zu gewinnen, wie die Studienteilnehmer die Studienteilnahme sowie das Atemmuskeltraining empfunden haben, wurde ein Abschlussfragebogen für die DM-IMT Studie erarbeitet (*Anhang C.5*). Hierbei liegt ein besonderer Fokus auf der Zufriedenheit der Patienten, subjektiver Verbesserung sowie langfristiger Trainingsbereitschaft.

Zunächst werden acht allgemeine Fragen rund um die Studie erfasst. Die Patienten werden nach ihrer Meinung zum Gesamteindruck, der Studiendauer und -prozeduren, der Sinnhaftigkeit der Studie sowie möglichen bemerkten Veränderungen bzw. Verbesserungen durch das regelmäßige Atemmuskeltraining befragt.

In einem zweiten Teil sind sieben Fragen in Bezug auf das Training formuliert. Die Probanden machen Angaben zur Verständlichkeit der Fragebögen, dem technischen Umgang mit dem mobilen Trainingsgerät, dem Spaßfaktor des Trainings, der individuellen Trainingshäufigkeit (Compliance) sowie der Umsetzbarkeit einer regelmäßigen Integration des Trainings in den Alltag. Außerdem werden die Patienten nach ihrer Bereitschaft, ein solches regelmäßiges Atemmuskeltraining bei nachgewiesenem positivem Effekt dauerhaft weiterzuführen, gefragt.

Ein letzter Abschnitt des Fragebogens bietet den Studienteilnehmern die Möglichkeit, Verbesserungsvorschläge sowie Feedback zu formulieren.

Diese gewonnen Erkenntnisse sind insbesondere für zukünftige Studien interessant, um das Studiendesign an individuelle Bedürfnisse, Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge der Patienten anzupassen und somit möglicherweise die

Anzahl der Studienteilnehmer und deren Motivation zu erhöhen und potenzielle Studienabbrüche zu vermeiden.

3.3.7 6-Minuten-Gehtest 6MWT, Borg-Skala

Im Rahmen des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) lief der Proband entlang einer markierten Strecke auf hartem, ebenem Boden über eine Dauer von insgesamt 6 Minuten. Dem Patienten war es erlaubt, selbstständig Ruhepausen einzulegen mit dem vorgegebenen Ziel, eine möglichst weite Distanz in dieser festgelegten Zeit zurückzulegen.

Hierbei ist eine Veränderung um ≥ 33 m oder ± 6 % pro Proband als echte klinische Veränderung definiert [94].

Vor und nach der Belastung wurden Blutdruck, Herzfrequenz sowie Sauerstoffsättigung am Finger im Sitzen gemessen. Zusätzlich wurde vor sowie nach absolviertem Gehtest anhand der zehn stufigen Borg-Skala die subjektiv empfundene körperliche Anstrengung und Dyspnoe des Patienten erfasst [95].

Die Durchführung des 6-Minuten-Gehtests erfolgt nach den Empfehlungen der American Thoracic Society [96]. Dieser Test ist weit verbreitet im klinischen Management neuromuskulärer Erkrankungen und findet ebenso bei einer Vielzahl anderer Erkrankungen, wie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), Herzinsuffizienz oder in der Nachsorge nach Schlaganfall regelmäßige Anwendung.

Neben der erreichten Gehstrecke wurde dokumentiert, ob und wie lange Pausen eingelegt wurden und ob Hilfsmittel wie ein Gehstock oder Rollator verwendet wurden. Zusätzlich wurden erhobene Vitalparameter (Blutdruck RR, Herzfrequenz HF, Sauerstoffpartialdruck pO_2) sowie Wert der Borg-Skala (*Anhang B.2.*) vor und nach Absolvieren des Tests notiert.

Zur weiteren Auswertung und Darstellung der Ergebnisse wurde ein individueller Sollwert anhand der entsprechenden Formel (*Anhang E.2.*) errechnet.

3.3.8 Atemmuskeltraining mit dem Respifit S® Trainingsgerät

Für das Heimtraining der DM-IMT Studie wurde das kommerziell erhältliche mobile Respifit S® Trainingsgerät [97] eingesetzt (*Abb. 2*), welches ein Schwellenwiderstandstraining in den beiden getrennten Trainingsmodi Kraft und

Ausdauer bietet. Diese Form des inspiratorischen Atemmuskeltrainings zählt als die am häufigsten verwendete, erforschte und validierte Methode [72].

Es umfasst ein Patientenhandteil mit Mundstück, ein digitales Gerät mit übersichtlichem Display sowie ein Netzteil. Eine elektronische Patientenkarte speichert absolvierte Trainings und Ergebnisse des Patienten.

Diese vom Gerät automatisch generierten Auswertungsdaten der Trainingsdurchläufe sind entscheidend für die Analyse der Effektivität des Atemtrainings in Bezug auf die tatsächlich erfolgten Trainingseinheiten und lassen zusätzlich eine Aussage über die individuelle Compliance zu.

Abb. 2.

Respifit S® Trainingsgerät mit Patientenhandteil und Mundstück (Foto aus Studienprotokoll DM-IMT [82])

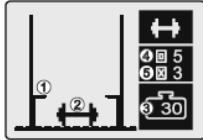
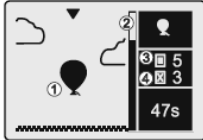
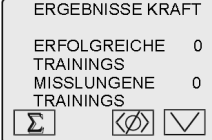
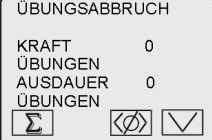


3.3.8.1 Training

Im Rahmen dieser Studie DM-IMT führten die Patienten der ersten beiden Gruppen ein Training der inspiratorischen Atemmuskelkraft durch (*Abb. 3*). Hierbei wurde unterschieden zwischen einem Muskelkraft- und Muskelausdauertraining. Beide Trainingsformen sollten über eine gesteigerte Atmungskoordination sowie Kraft bzw. Ausdauer zu einer Verbesserung der Ventilation führen.

Abb. 3.

Respifit S® Trainingsgerät: Anzeige der Trainingseinheiten und Ausleasedaten (Gebrauchsanweisung Respifit S® Atemmuskeltrainingsgerät [97])

			
Anzeige des Trainingsprogrammes zur Stärkung der Atemmuskulatur (Krafttraining)	Anzeige des Trainingsprogrammes zum Ausdauertraining der Atemmuskulatur (Ausdauertraining)	Screenshot über die Auswertung der Trainingseinheiten (erfolgreich und nicht erfolgreich).	Screenshot über die Auswertung der Therapieabbrüche durch den Patienten

3.3.8.2 Krafttraining

Die Studiengruppe 1 absolvierte ein neunmonatiges Krafttraining der Atemmuskulatur. Über ein druckbelastetes Einatemungsventil mit unbelasteter Ausatemungsklappe wurde ein inspiratorischer Widerstand generiert, welcher im Trainingseffekt resultiert. Dieser inspiratorische Widerstandswert wurde individuell programmiert und zu Beginn des Trainings auf 30 % des Maximalen Inspiratorischen Drucks (MIP) des ermittelten Baseline-Wertes eingestellt. Der Einatemwiderstand wurde im Rahmen der regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen um 10-20 % erhöht, insofern die individuelle subjektiv empfundene Anstrengung, gemessen anhand der Borg-Skala, dies zuließ.

Die digitale Anzeige des Respifit S® Trainingsgerät zeigte dem Patienten bei jedem Atemzug als visuelle Feedback-Kontrolle eine Hantel an, welche über eine bestimmte virtuelle Höhe angehoben werden sollte (Abb. 3).

Die Patienten wurden instruiert, das Training an 5 Tagen pro Woche zu absolvieren. Eine Trainingseinheit bestand jeweils aus 7 Intervallen à 2 Minuten mit 6 Zwischenpausen von jeweils 1 Minute.

3.3.8.3 Ausdauertraining

Die Patienten der Gruppe 2 führten über den Studienzeitraum von neun Monaten ein Ausdauertraining der Atemmuskulatur durch. Im Ausdauermodus des Respifit S®

Trainingsgerät wurde ein deutlich geringerer Einatemwiderstand mit 10 % des zuvor ermittelten Atemminutenvolumen des Probanden eingestellt. Der individuelle inspiratorische Widerstand wurde entsprechend den Patientenangaben zur Trainingsbelastung (Borg-Skala) bei den Verlaufsterminen ebenfalls um 10-20 % angepasst.

Die regelmäßige Ein- und Ausatmung durch das Mundstück des Trainingsgerätes wurde in diesem Modus auf dem Bildschirm durch einen Ballon dargestellt, welcher für 60 Sekunden in einem vorgegebenen Bereich gehalten werden sollte (*Abb. 3*). Diese Visualisierung der Druckmessung dient als Hilfestellung, die inspiratorische und expiratorische Atemkraft zu dosieren und zu kontrollieren.

Ebenso wie das Krafttraining sollte auch das Ausdauertraining an 5 Tagen pro Woche absolviert werden und bestand jeweils aus 7 Intervallen (je 1 Minute) mit Zwischenpausen von jeweils 1 Minute.

3.3.8.4 Tagebuch

Die Patienten wurden gebeten, zu Hause ein Tagebuch über ihre absolvierten Trainingseinheiten zu führen (*Anhang D*). Darin sollte der Zeitpunkt des Trainings mit einer geführten Strichliste über absolvierte Trainingsphasen mit erfolgreichen und nicht erfolgreichen Einheiten eingetragen werden. Zudem sollten die Probanden nach jedem Training einen Wert auf der Borg-Skala (0 'keine wahrgenommene Anstrengung' bis 10 'maximale wahrgenommene Anstrengung') angeben, der die subjektive Anstrengung dieser Einheit widerspiegelte.

Eine weitere Spalte gab den Patienten die Möglichkeit, Bemerkungen hinter den einzelnen Trainingstagen zu notieren, wie beispielsweise Besonderheiten beim Training, im Tagesverlauf oder gesundheitliche Einschränkungen.

Die ausgefüllten Seiten wurden bei jeder Verlaufsuntersuchung mitgebracht und vom Studienpersonal eingesehen, kopiert und ausgewertet. Die Werte des Tagebuches wurden im Verlauf mit den gesammelten Auswertungsdaten des Respifit S® Trainingsgerätes abgeglichen.

3.3.8.5 Nebenwirkungen

Berichtete Nebenwirkungen wurden dokumentiert und nach Schweregrad eingestuft. Es wurde die Wahrscheinlichkeit der direkten Assoziation zum Training geprüft und entsprechend in der Anpassung der Trainingswiderstände berücksichtigt.

3.3.9 Statistische Auswertungen

Die statistischen Analysen wurden mit dem Statistik Programm IBM SPSS Statistics 27 durchgeführt.

Für die Datenerfassung und Erstellung statistischer Diagramme wurde Microsoft Excel ® 365 (Version 2306) verwendet.

Zunächst wurde eine deskriptive Auswertung der Variablen mit Angabe von Mittelwerten, Minimal- und Maximalwerten durchgeführt. Die Angabe von Häufigkeiten erfolgte in Anzahl und Prozent der Gesamtzahl. Für jede Variable folgte eine explorative Datenanalyse mit Prüfung auf Normalverteilung (Shapiro-Wilk-Test). Je nach Vorhandensein oder Fehlen einer Normalverteilung der Daten wurde eine univariate ANOVA oder der Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, um die Gruppenunterschiede auf Signifikanz zu prüfen.

Ergab dieser 3-Gruppen-Vergleich einen signifikanten Effekt, schloss sich zur Spezifizierung und Konkretisierung des ermittelten Unterschiedes eine Analyse mit paarweisem Vergleich der Mittelwerte an.

Die Subgruppenanalyse mit Vergleich von zwei Gruppen erfolgte analog mit einem ungepaarten t-test für normalverteilte Daten und dem Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte Daten zur Ermittlung der Signifikanz des Gruppenunterschiedes.

Um zu untersuchen, ob sich die Veränderung der erhobenen Parameter zwischen dem Ausgangswert (BL) und der Abschlussuntersuchung (EOS) signifikant unterscheidet, wurde je nach Vorhandensein oder Fehlen einer Normalverteilung der Daten ein t-Test für abhängige Stichproben oder der Wilcoxon-Test durchgeführt. Ein Vorzeichentest gibt Anhalt darüber, ob die Tendenz der Veränderung positiv, negativ oder konstant ist.

Bei vorhandener Signifikanz wurde die Effektgröße zusätzlich nach Cohens d oder Eta-Quadrat η^2 für normalverteilte Terme und anhand der Effektstärke r für nichtparametrische Daten berechnet.

Mögliche Korrelationen wurden entsprechend der Skalierung und Normalverteilung der Variablen unter Verwendung des Spearman- oder Pearson-Koeffizienten untersucht.

Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

4 ERGEBNISSE

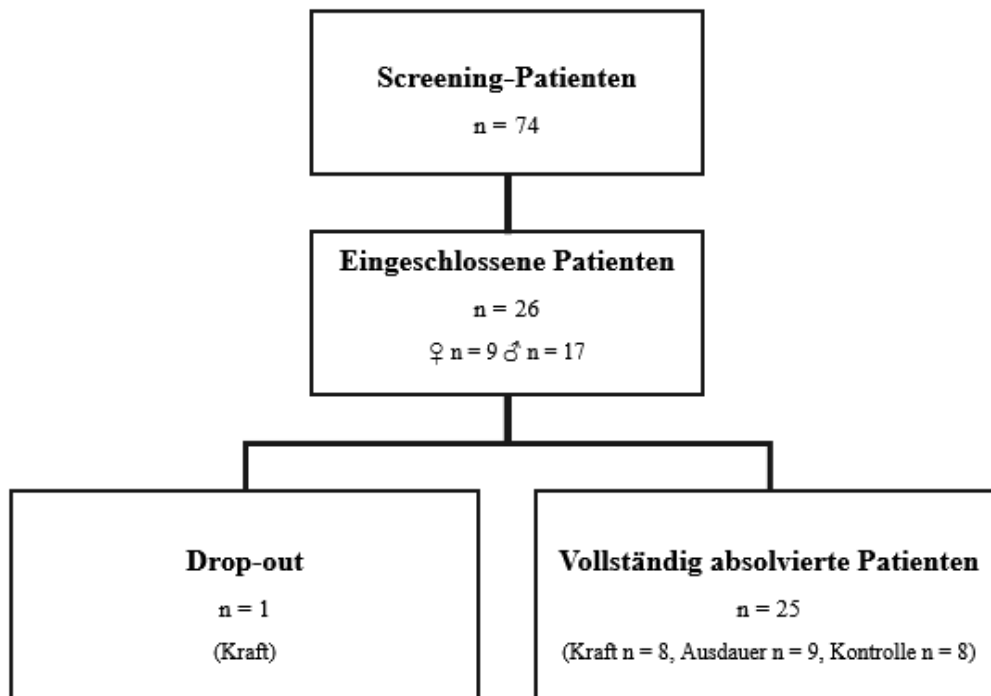
4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt konnten aufgrund begrenzter Teilnehmeranfragen bei Seltenheit der Erkrankung und der durch die COVID-19 Pandemie bedingten Einschränkungen 26 anstatt der ursprünglich angedachten 45 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Ein Patient der Kraftgruppe schied nach der Baseline Untersuchung aus persönlichen Gründen aus der Studie aus. Nach Einwilligung des Probanden konnten die erhobenen Baseline-Daten dennoch für die weiteren Auswertungen verwendet werden.

Die Randomisierung ergab eine Zuteilung von 9 Probanden in die Trainingsgruppe Kraft, ebenfalls 9 Probanden in die Trainingsgruppe Ausdauer und 8 Probanden in die Kontrollgruppe ohne Training (*Abb. 4*).

Abb. 4.

Patientenkollektiv: Flow-Chart Aufteilung in Studiengruppen (Kraft, Ausdauer, Kontrolle)



4.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Es nahmen 9 weibliche und 17 männliche Patienten an der Studie teil (*Tab. 1*). Das Durchschnittsalter betrug für die gesamte Studienkohorte bei der Baseline Untersuchung (BL) 42,4 Jahre (20-62 Jahre), die Altersverteilung zwischen den Gruppen unterschied sich nicht signifikant ($p=0,115$) (*Tab. 1*).

4.1.2 Körpermaße

Die eingeschlossenen Probanden der drei Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Körpermaße nicht signifikant (*Tab. 1*). Bei einer durchschnittlichen Größe von 173,04 cm (154-196 cm), einem mittleren Gewicht von 70,08 kg (45-112 kg) ergab sich ein BMI von 23,23 kg/m² (16,61-36,16 kg/m²) im Mittel.

Tab. 1.

Patientenkollektiv: Demographische Daten (Alter, Geschlecht), Körpermaße (Größe, Gewicht, BMI), CTG-Repeat-Expansion, Erkrankungsdauer, klinische Tests (MIRS Score) für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen

	Gesamtgruppe	Trainingsgruppe Kraft	Trainingsgruppe Ausdauer	Kontrollgruppe	p*
Anzahl <i>n</i>	26	9	9	8	
Geschlecht <i>m / w</i>	17 / 9	6 / 3	6 / 3	5 / 8	
Alter <i>Jahre</i>	42,35±12,3 (20 - 62)	42,11±10,1 (28 - 57)	36,67±11,9 (20 - 62)	49,00±12,9 (21 - 61)	0,115
Größe <i>cm</i>	173,04±9,3 (154 - 196)	168,22±9,6 (154 - 180)	174,78±7,1 (165 - 184)	176,50±9,9 (162 - 196)	0,146
Gewicht <i>kg</i>	70,081±7,0 (45 - 112)	71,89±22,0 (45 - 112)	70,89±18,3 (48 - 100)	67,13±8,6 (56 - 83)	0,844
BMI <i>kg/m²</i>	23,23±4,6 (16,6 - 36,2)	24,99±5,8 (18,8 - 36,2)	22,95±4,6 (16,6 - 31,6)	21,56±2,3 (19,4 - 26,2)	0,558
CTG-Repeats <i>n</i>	405,76±273,9 (75 - 1098)	337,78±224,0 (100 - 750)	380,63±242,2 (170 - 850)	541,25±369,3 (75 - 1098)	0,471
Erkrankungsdauer <i>Jahre</i>	19,85±9,6 (4 - 41)	18,67±8,0 (6 - 29)	16,33±8,2 (4 - 26)	25,13±11,4 (11 - 41)	0,154
MIRS <i>Punkte</i>	4,58±0,8 (2 - 5)	4,56±0,5 (4 - 5)	4,44±1,1 (2 - 5)	4,75±0,5 (4 - 5)	0,692

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert ± SD (Minimum-Maximum), falls nicht anders gekennzeichnet.

* Univariate ANOVA (normalverteilte Daten) oder Kruskal-Wallis Test (nicht normalverteilte Daten)

4.1.3 Repeat-Verlängerung

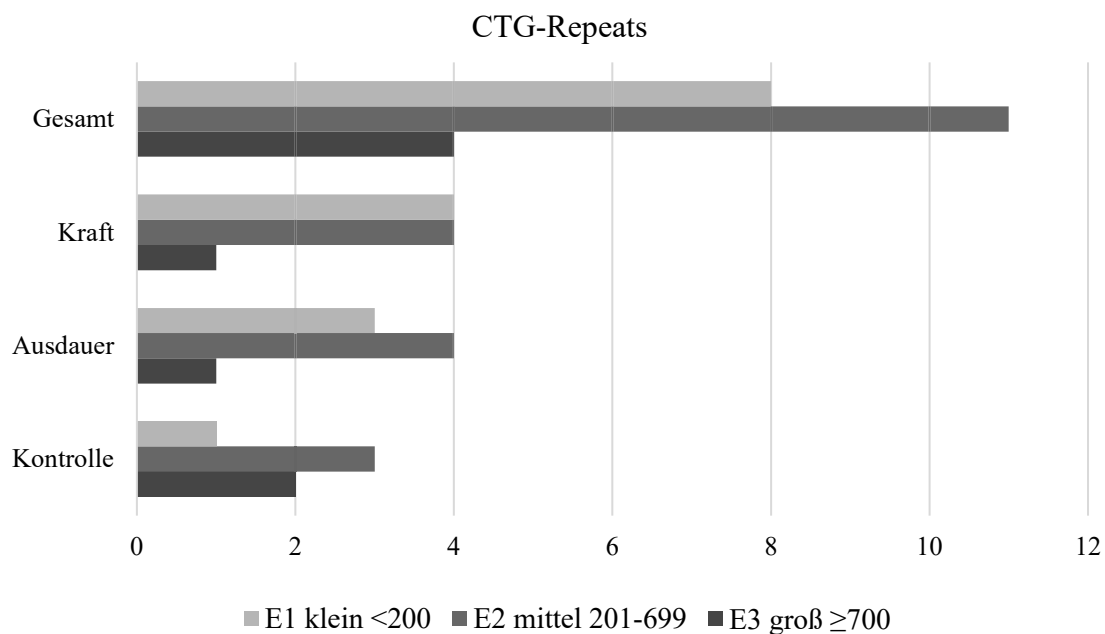
Die genaue CTG-Repeat-Verlängerung lag von 23 Patienten vor, von 3 Patienten war kein genauer Wert bekannt, da insbesondere bei älteren genetischen Befunden die Repeatlänge nicht per Southern Blot bestimmt wurde.

Aus den vorliegenden Befunden ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Patienten der Kraftgruppe, der Ausdauergruppe und der Kontrollgruppe ($p=0,471$) (Tab. 1).

Je nach Länge der CTG-Repeat Expansion wurden die Patienten in die Untergruppen E1 (<200 CTG-Repeats), E2 (201-699 CTG-Repeats) und E3 (≥ 700 CTG-Repeats) [98] eingeteilt (Abb. 5).

Abb. 5.

Patientenkollektiv: CTG-Repeat-Expansion, Verteilung in Häufigkeitsgruppen E1-E3



4.1.4 Beatmung

Von den eingeschlossenen 26 Patienten benötigten 69,2 % ($n=18$) zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine Form der Beatmung. 3 Patienten gaben die Nutzung einer NIV an, 4 Patienten eine CPAP-Therapie.

4.1.5 Erkrankungsdauer und Symptomatik

Anhand des Zeitpunktes der Erstmanifestation erfolgte die Berechnung der Erkrankungsdauer (*Tab. 1*). Bei Einschluss in die Studie bestand eine mittlere Erkrankungsdauer von 19,85 Jahren ohne signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen ($p=0,154$).

Es wurden sowohl die anfänglichen Symptome bei Erstmanifestation als auch die aktuell vorherrschenden Symptome erfasst.

Dominantes Symptom war hierbei die Myotonie sowohl als Erstsymptom bei 73,1 % als auch als aktuelles Symptom bei 88,5 % der Patienten.

Des Weiteren gab die Hälfte ($n=13$) der Probanden als aktuelles Symptom Dyspnoe bei Belastung an, bei zwei dieser Patienten bestand zusätzlich eine Dyspnoe im flachen Liegen.

4.1.6 Klinische Tests: MIRS

Bei Einschluss der Probanden in die Studie zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung wurde ein durchschnittlicher MIRS Score von 4,58 (2-5) erhoben. Die Gruppenunterschiede zeigten einen p-Wert von 0,692 und waren somit nicht signifikant. (*Tab. 1*)

4.2 Baseline: Beschreibung und Vergleich der Trainingsgruppen zu Studienbeginn

4.2.1 Lungenfunktionsprüfung

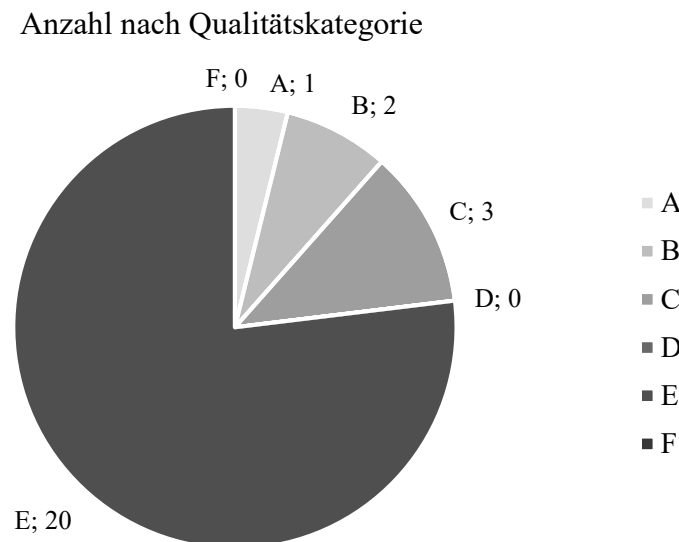
4.2.1.1 Qualitätsbeurteilung der Lungenfunktionsprüfung

In den generierten Ergebnissen der Spirometrie (KoKo PFT-System © 2010 nSpire Health Inc.) wurde automatisiert bewertet, ob die Anforderungen nach den Empfehlungen der ATS/ERS 2005 (*Anhang F*) erfüllt wurden oder nicht. Nach dieser Bewertung erfüllte nur einer der Patienten zum Zeitpunkt der Screeninguntersuchung die entsprechenden Qualitätskriterien in vollem Maße (Qualitätskategorie A). 77 % der Messungen wurden

in die Qualitätskategorie E (Abb. 6) eingestuft, sprich es war einer der Versuche akzeptabel und verwertbar (Anhang F).

Abb. 6.

Baseline Untersuchung: Qualitätskategorien der spirometrischen Messungen (A-E, Anhang F), Einteilung Lungenfunktionsprüfungen des Patientenkollektivs



4.2.1.2 Maximal Inspiratorischer Druck MIP, Maximal Expiratorischer Druck MEP

Die Veränderung des Maximal Inspiratorischen Drucks, der die Einatemkraft direkt reflektiert, war der primäre Endpunkt dieser Untersuchung. Der mittlere MIP-Wert der Gesamtgruppe lag bei 98,37 % (44,2-179,4 %) des Solls. Die Werte von neun Patienten (34,6 %) wurden mit weniger als 75 % vom Soll als pathologisch definiert (Abb. 7). Es zeigte sich bereits bei der Eingangsuntersuchung ein signifikanter Unterschied ($p=0,008$) zwischen den Studiengruppen (Tab. 2). Der berechnete signifikante Unterschied zeigte sich im Speziellen zwischen der Ausdauer- und Kontrollgruppe ($p=0,002$) mit einer starken Effektstärke $r > 0,5$ ($r = 0,75$).

Als Maximal Expiratorischer Druck MEP wurde im Schnitt 55,18 % (20,66-99,87 %) vom Sollwert erhoben, was für 84,6 % der Patienten im pathologischen Bereich (< 75 % vom Sollwert) lag. Der Gruppen unterschieden sich nicht signifikant mit $p=0,680$ (Tab. 2).

4.2.1.3 Forcierte Vitalkapazität FVC

Die FVC lag im Gesamtkollektiv im Mittel bei 3,38 l (81,69 % vom Soll). Acht der Patienten (30,8 %) zeigten einen Wert unterhalb dem für diese Studie definierten Grenzwert von < 75 % vom Sollwert (*Abb. 7*). Einer der Patienten (Trainingsgruppe Ausdauer) wies einen pathologischen Wert von < 50 % auf.

Im Vergleich der Baseline-Werte der FVC in % vom Soll der einzelnen Gruppen fand sich ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,021 (*Tab. 2*) mit großer Effektstärke $\eta^2 > 0,14$ ($\eta^2=0,285$). Dieser signifikante Unterschied bestand zwischen der Ausdauer- und der Kontrollgruppe ($p=0,023$).

4.2.1.4 Einsekundenkapazität FEV1

Die Einsekundenkapazität FEV1 wurde gemessen bei maximaler Expiration. Es ergab sich ein mittlerer Wert von 80,12 % (49,75-99,10 %) vom Sollwert.

30,8 % der Patienten lagen mit ihrem FEV1-Wert im pathologischen Bereich bei < 75 % ihres individuellen Sollwertes (*Abb. 7*). Bei nur einem dieser 8 Patienten wurde zusätzlich ein pathologischer Tiffeneau-Index von 63 % festgestellt, was möglicherweise auf eine obstruktive Komponente hinweist.

Beim Vergleich der FEV1-Werte zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen ($p=0,005$) (*Tab. 2*) mit einer großen Effektstärke $\eta^2=0,364$.

4.2.1.5 Atemminutenvolumen MVV

Die Patienten erreichten bei der Baseline Untersuchung ein durchschnittliches Atemminutenvolumen MVV von 73,01 l/min (38,36-129,92 l/min) und lagen damit im Schnitt bei 74,01 % (36,01-121,31 %) ihres Sollwertes (*Tab. 2*). Die Studiengruppen unterschieden sich zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung hinsichtlich des Atemminutenvolumens nicht signifikant ($p=0,096$).

4.2.1.6 Peak Expiratory flow PEF

Der Wert für den Peak Expiratory Flow PEF zeigte im Sitzen 63,36 % (38,30-89,51 %) vom Soll für die Gesamtgruppe und unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($p=0,259$) (Tab. 2).

Nach Positionswechsel zum Liegen zeigte sich ein Abfall von -6,7 % (-26,47 bis 10 %).

Tab. 2.

Baseline Untersuchung: Lungenfunktionsparameter für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen

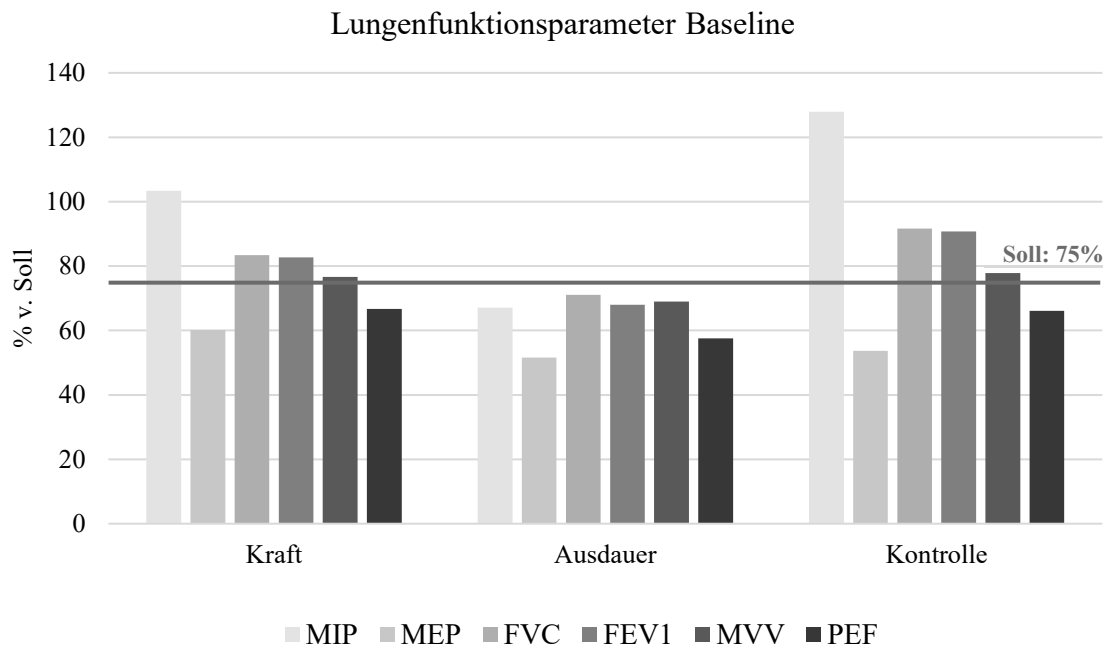
	Gesamtgruppe	Trainingsgruppe Kraft	Trainingsgruppe Ausdauer	Kontrollgruppe	p*
MIP % v. Soll	98,37±41,1 (44,2 - 179,4)	103,38±38,1 (65,2 - 175,3)	67,08±19,1 (44,2 - 95,4)	127,95±41,0 (60,6 - 179,4)	0,008
MEP % v. Soll	55,18±20,6 (20,7 - 99,9)	60,10±14,8 (41,0 - 84,7)	51,62±23,4 (20,7 - 93,2)	53,66±24,4 (28,6 - 99,9)	0,680
FVC l	3,38±0,7 (2,3 - 5,4)	3,30±0,5 (2,5 - 3,9)	3,08±0,6 (2,3 - 4,4)	3,82±0,8 (3,0 - 5,4)	0,072
FVC % v. Soll	81,69±16,0 (49,7 - 120,3)	83,42±8,8 (71,2 - 100,8)	71,12±17,5 (49,7 - 96,2)	91,62±14,7 (69,7 - 120,3)	0,021
FEV1 % v. Soll	80,12±15,9 (49,8 - 99,1)	82,8±9,1 (67,9 - 94,5)	68,02±17,4 (49,8 - 98,6)	90,79±11,5 (63,8 - 99,1)	0,005
rFEV1	0,83±0,1 (0,6 - 0,9)	0,84±0,0 (0,8 - 0,9)	0,82±0,1 (0,6 - 0,9)	0,83±0,1 (0,7 - 0,9)	0,558
MVV l/min	73,01±25,5 (38,4 - 129,9)	79,60±30,3 (38,4 - 129,9)	58,74±9,0 (44,4 - 73,5)	83,832±8,6 (38,4 - 121,9)	0,096
PEF % v. Soll	63,36±12,9 (38,3 - 89,5)	66,74±10,5 (55,1 - 89,5)	57,57±11,0 (42,7 - 81,2)	66,08±16,4 (38,3 - 82,6)	0,259

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert ± SD (Minimum-Maximum), falls nicht anders gekennzeichnet.

* Univariate ANOVA (normalverteilte Daten) oder Kruskal-Wallis Test (nicht normalverteilte Daten)

Abb. 7.

Baseline Untersuchung: Lungenfunktionsparameter (% v. Soll) aufgeteilt nach Studiengruppen, pathologischer Grenzwert bei 75 % des Sollwertes



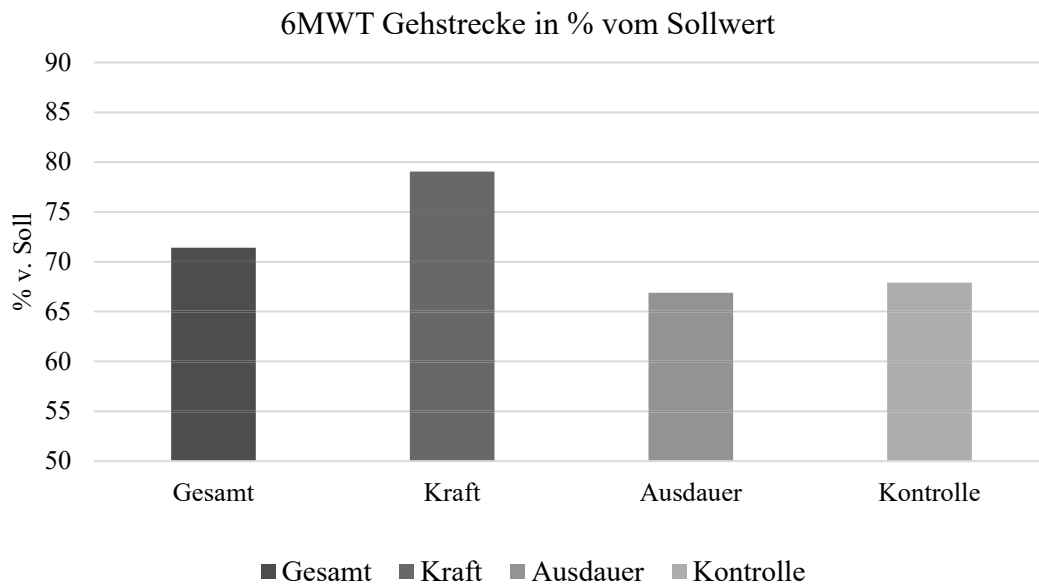
4.2.2 6-Minuten-Gehtest

Die Gehstrecke der Patienten lag im Mittel bei 71,41 % (25,87-97,95 %) des Sollwertes (Kraftgruppe: 79,05 %, Ausdauergruppe: 66,89 %, Kontrollgruppe: 67,91 %) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,230$) (Abb. 8). Hiervon galten die Strecken von 69,2 % der Probanden als pathologisch, da sie unterhalb ihres individuell berechneten Sollwertes lagen.

Die subjektive Einschätzung der Fatigue bzw. Anstrengung mithilfe der Borg-Skala ergab einen mittleren Wert von 0,88 (0-4) vor und 4,15 (0-8) nach Absolvieren des Gehtestes. Der durchschnittliche Borg-Wert für die empfundene Atemnot stieg von 0,38 (0-3) vor auf 1,96 (0-8) nach der Belastung an.

Abb. 8.

Baseline Untersuchung: 6-Minuten-Gehtest Mittelwerte der Gehstrecke (% v. Soll) für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen



4.2.3 Kapilläre Blutgasanalyse

Eine Übersicht über die wesentlichen Ergebnisse der kapillären Blutgasanalyse der Baseline Untersuchung ist in nachfolgender Tabelle (*Tab. 3*) im Gruppenvergleich dargestellt. Bei zwei Patienten bestand eine leichte Tages-Hyperkapnie mit einem $p\text{CO}_2$ von > 45 mmHg (46,40 bzw. 46,70 mmHg), bei der Hälfte der Patienten ($n=13$) eine geringe Hypoxämie ($p\text{O}_2 < 75$ mmHg).

Es zeigten sich zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Tab. 3.

Baseline Untersuchung: Kapilläre Blutgasanalyse für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen

	Gesamtgruppe	Trainingsgruppe Kraft	Trainingsgruppe Ausdauer	Kontrollgruppe	p*
pH	7,43±0,0 (7,39 - 7,53)	7,43±0,0 (7,39 - 7,47)	7,43±0,0 (7,40 - 7,53)	7,43±0,0 (7,40 - 7,50)	0,991
pCO ₂ mmHg	38,58±4,6 (29,3 - 46,7)	38,4±4,1 (33,6 - 46,4)	38,87±5,5 (29,3 - 46,7)	38,45±4,7 (33,2 - 43,9)	0,975
pO ₂ mmHg	76,36±13,6 (60,2 - 131,0)	82,56±18,3 (73,9 - 131,0)	72,91±0,3 (60,3 - 94,0)	73,28±8,9 (60,2 - 89,6)	0,182

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert ± SD (Minimum-Maximum), falls nicht anders gekennzeichnet.

* Univariate ANOVA (normalverteilte Daten) oder Kruskal-Wallis Test (nicht normalverteilte Daten)

4.2.4 Fragebögen

4.2.4.1 FDSS

Die Patienten erreichten bei Ausfüllen des FDSS zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung im Schnitt einen Gesamtscore von 11,54 Punkten (5-19 Punkte) ohne einen signifikanten Gruppenunterschied (p=0,332) (Tab. 4).

4.2.4.2 ESS

Der mittlere Punktescore des ESS Fragebogens lag bei der Gesamtgruppe bei 12,54 Punkten (5-19 Punkte) und somit bei 65,4 % im pathologischen Bereich (≥10 Punkten). Der Vergleich der Mittelwerte zwischen den Gruppen war nicht signifikant (p=0,801) (Tab. 4).

4.2.4.3 Respicheck

Der Respicheck Fragebogen zur Abbildung der Schwere einer Atemmuskulbeeinträchtigung der DM1 Patienten ergab vor Beginn der Studienperiode einen mittleren Punktescore von 4,04 Punkten (1-7 Punkte). 44 % der Patienten erreichten einen pathologischen Wert ≥ 5 Punkten.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen der Studiengruppen mit einem p-Wert von 0,743 (Tab. 4).

Tab. 4.

Baseline Untersuchung: Fragebögen Gesamtscores für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen

	Gesamtgruppe	Trainingsgruppe Kraft	Trainingsgruppe Ausdauer	Kontrollgruppe	p*
FDSS Punkte	11,54±3,9 (5 - 19)	10,67±4,1 (5 - 17)	10,89±3,3 (6 - 15)	13,25±4,0 (7 - 19)	0,332
ESS Punkte	12,54±4,2 (5 - 19)	12,00±5,0 (7 - 19)	12,33±3,2 (7 - 18)	13,38±4,9 (5 - 19)	0,801
pathol. $\geq 10p$	17	5	7	5	
n (%)	(65,4)	(55,6)	(77,8)	(62,5)	
Respicheck Punkte	4,04±1,5 (1 - 7)	4,00±1,9 (2 - 7)	3,75±1,4 (1 - 5)	4,38±1,3 (3 - 6)	0,743
pathol. $\geq 5p$	11	4	3	4	
n (%)	(42,3)	(44,4)	(33,3)	(50,0)	

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert \pm SD (Minimum-Maximum), falls nicht anders gekennzeichnet.

* Univariate ANOVA (normalverteilte Daten) oder Kruskal-Wallis Test (nicht normalverteilte Daten)

4.3 Veränderungen von der Baseline Untersuchung zur Abschlussuntersuchung

Betrachtet wurden primär die Änderungen der einzelnen Messparameter von der Baseline Untersuchung (BL), das heißt vor Beginn des Studienzeitraumes, zur Abschlussuntersuchung (EOS), das heißt nach absolviertem neunmonatigem Training bzw. ohne Training. Auf die Analyse der erhobenen Zwischenwerte an den Verlaufsterminen Monat 1, 3, 5 und 7 wurde aus gegebenen Gründen (4.5 *Longitudinalanalyse*) zunächst verzichtet.

Neben Analyse der Veränderungen innerhalb der Studiengruppen wurde insbesondere die Signifikanz des Effekts im Gruppenunterschied untersucht. Dies gab Aufschluss darüber, ob sich die erzielten Veränderungen zwischen den Trainings- und der Kontrollgruppe ohne Training unterschieden.

Tab. 5.

Veränderung BL-EOS: Lungenfunktionsparameter (MIP/MEP, FVC, FEV1, rFEV1, MVV) und Funktionstests (6MWT), aufgeteilt nach Studiengruppen

	Trainingsgruppe Kraft	Trainingsgruppe Ausdauer	Kontrollgruppe	p*	p [#]	p ^x
MIP % v. Soll	76,82±57,6 (33,4 - 207,3)	66,06±38,9 (3,6 - 127,6)	10,49±29,0 (-25,5 - 53,0)	0,006	0,005	0,004
MEP % v. Soll	6,58±12,3 (-15,0 - 25,1)	10,90±14,2 (-5,9 - 32,2)	6,13±7,3 (-0,7 - 19,0)	0,670	0,997	0,734
FVC l	0,18±0,3 (-0,2 - 0,8)	0,13±0,3 (-0,2 - 0,8)	0,06±0,3 (-0,1 - 0,7)	0,512	0,251	0,617
FVC % v. Soll	1,24±6,7 (-4,9 - 14,5)	6,63±8,1 (-2,6 - 23,4)	1,74±3,9 (-3,5 - 5,9)	0,175	0,675	0,196
FEV1 % v. Soll	2,99±4,8 (-2,7 - 10,3)	8,04±11,2 (-4,0 - 28,3)	0,15±4,8 (-5,7 - 7,3)	0,290	0,362	0,116
rFEV1 %	5,17±14,5 (-13,5 - 33,7)	-0,39±5,8 (-9,4 - 7,5)	0,17±3,1 (-3,7 - 5,5)	0,797	0,698	0,803
MVV %	12,08±15,7 (0,0 - 34,3)	56,18±29,6 (12,2 - 103,0)	5,59±7,0 (0,0 - 17,1)	0,002	0,678	0,002
6MWT % v. Soll	1,42±6,2 (-5,6 - 12,8)	2,92±3,2 (-3,0 - 7,5)	-1,84±3,6 (-7,8 - 2,5)	0,150	0,403	0,158

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert ± SD (Minimum-Maximum), falls nicht anders gekennzeichnet.

Signifikanzen Gruppenunterschiede zwischen allen drei Gruppen (p*), zwischen Kraft- und Kontrollgruppe (p[#]), zwischen Ausdauer- und Kontrollgruppe (p^x): Univariate ANOVA (normalverteilte Daten) oder Kruskal-Wallis Test (nicht normalverteilte Daten).

4.3.1 Lungenfunktionsparameter

4.3.1.1 Maximal Inspiratorischer Druck MIP, Maximal Expiratorischer Druck MEP

Die Patienten der Trainingsgruppe Kraft erzielten im primären Outcome MIP eine Verbesserung um 76,82 % des Sollwertes, der Trainingsgruppe Ausdauer 66,06 % und

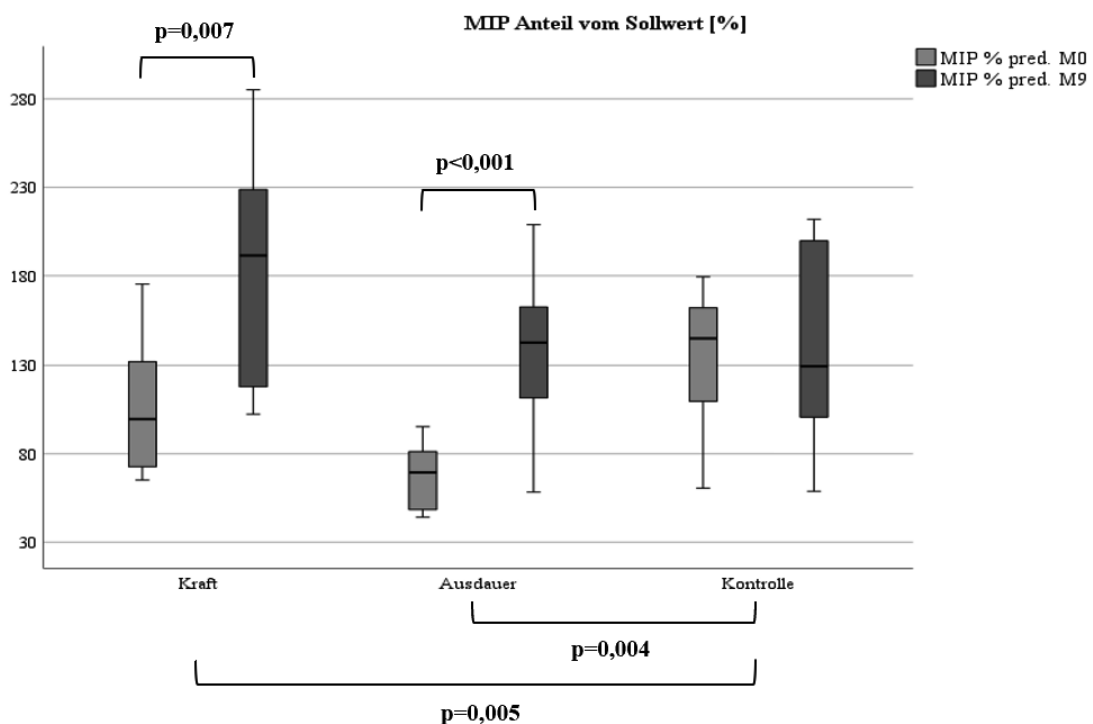
der Kontrollgruppe lediglich um 10,49 % (Abb. 9.1). Die Veränderungen beider Trainingsgruppen waren signifikant (Kraftgruppe $p=0,007$, Ausdauergruppe $p < 0,001$), die der Kontrollgruppe ohne Training hingegen nicht ($p=0,375$).

Der Effekt war im Gruppenunterschied ebenfalls mit $p=0,006$ signifikant (Tab. 5). Der anschließende paarweise Vergleich zeigte hierbei eine Signifikanz von $p=0,005$ zwischen der Kraft- und Kontrollgruppe und $p=0,004$ zwischen der Ausdauer- und Kontrollgruppe. Diese Effekte hatten eine starke Effektstärke mit $r > 0,5$ (Kraft-Kontrolle $r=0,677$, Ausdauer-Kontrolle $r=0,691$). Die beiden Trainingsgruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander mit einem p -Wert von 0,987.

Der Vorzeichen Test zeigte, dass sich insgesamt 20 Patienten verbessert haben, insbesondere alle Patienten der Trainingsgruppen (Kraft $n=8$, Ausdauer $n=9$, Kontrolle $n=3$), ein negativer Trend zeigte sich nur bei 4 Patienten der Kontrollgruppe.

Abb. 9.1.

Boxplot: **Vergleich MIP** Messwerte Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen

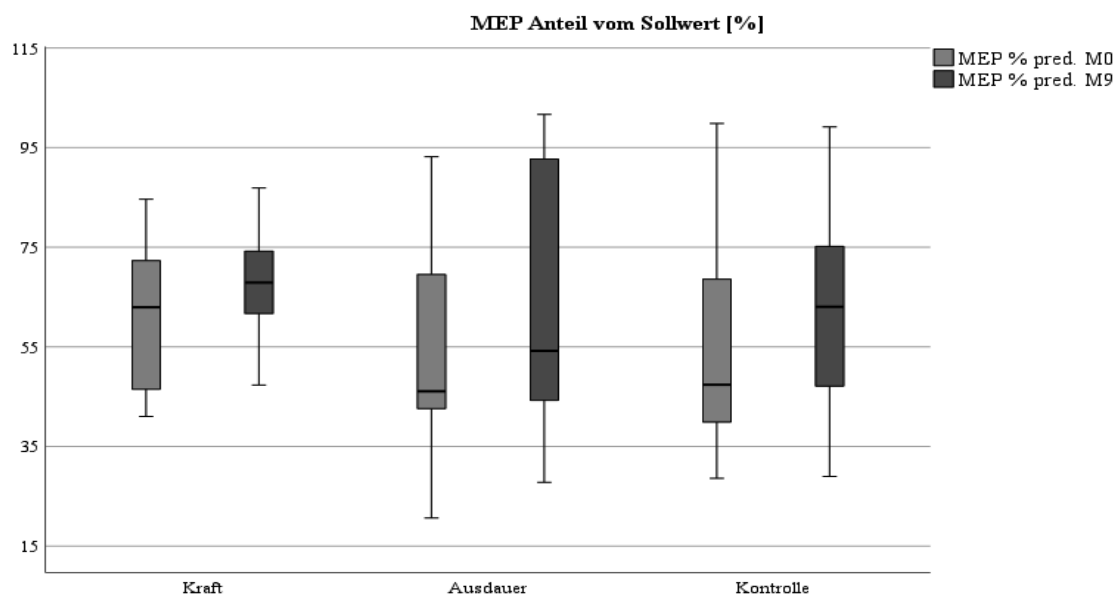


Die Verbesserung des MEP war weder innerhalb der einzelnen Studiengruppen (Kraftgruppe $p=0,172$, Ausdauergruppe $p=0,051$, Kontrollgruppe $p=0,067$) noch im Gruppenvergleich ($p=0,670$) signifikant (Tab. 5, Abb. 9.2).

19 Patienten (Kraft $n=6$, Ausdauer $n=7$, Kontrolle $n=6$) zeigten eine Verbesserung und 5 Patienten (Kraft $n=2$, Ausdauer $n=2$, Kontrolle $n=1$) eine Verschlechterung der erzielten Werte.

Abb. 9.2.

Boxplot: **Vergleich MEP** Messwerte Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen



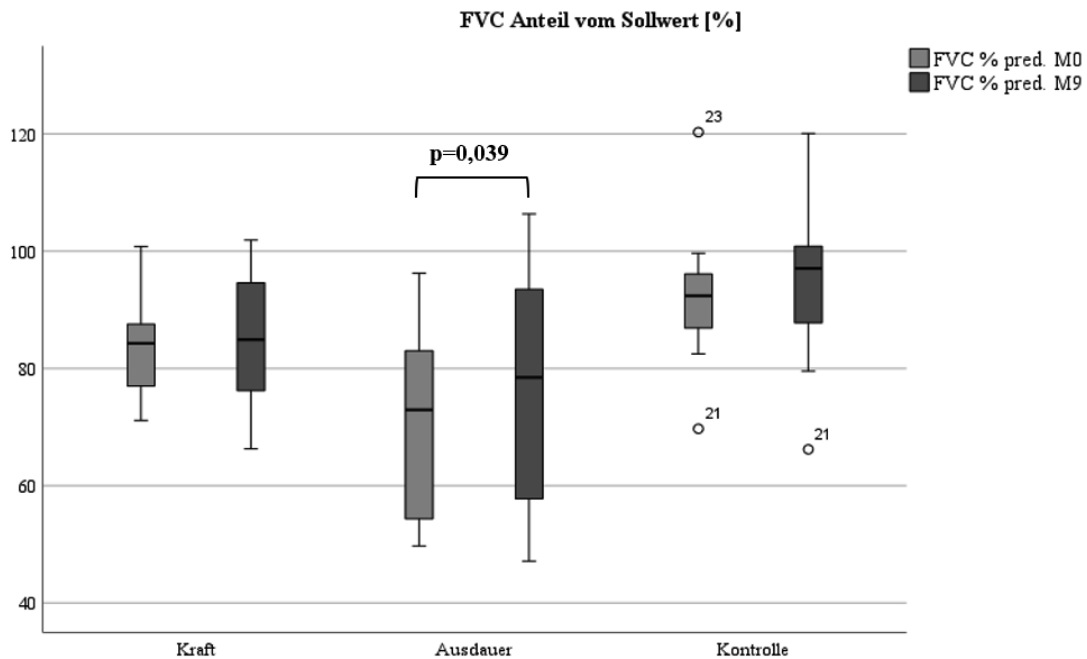
4.3.1.2 Forcierte Vitalkapazität FVC

Die Kraftgruppe erreichte im Mittel eine Steigerung der FVC von 0,18 l (1,24 % vom Soll), die Ausdauergruppe von 0,13 l (6,63 % vom Soll) und die Kontrollgruppe von 0,06 l (1,74 % vom Soll) (Abb. 10). Diese Veränderungen waren nur in der Trainingsgruppe Ausdauer ($p=0,039$) signifikant, innerhalb der Gruppen Kraft ($p=0,617$) und Kontrolle ($p=0,283$) sowie zwischen den Studiengruppen ($p=0,175$) zeigte sich keine Signifikanz (Tab. 5).

Insgesamt zeigte die Veränderung von 10 Patienten (Kraft n=5, Ausdauer n=2, Kontrolle n=3) einen negativen und von 14 Patienten (Kraft n=3, Ausdauer n=7, Kontrolle n=4) einen positiven Trend.

Abb. 10.

Boxplot: **Vergleich FVC (% v. Soll)** Messwerte Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen



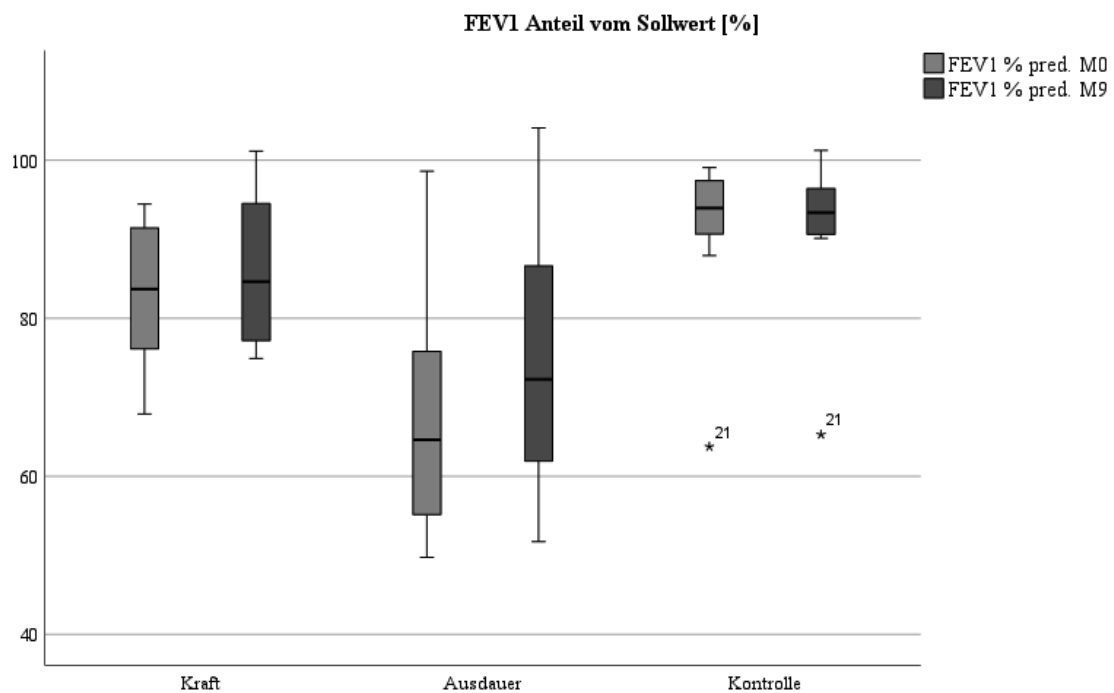
4.3.1.3 Einsekundenkapazität FEV1

Betrachtet man die Auswertung der FEV1 im Gruppenvergleich (Abb. 11), war weder die Veränderung innerhalb einer der drei Gruppen (Kraft p=0,121, Ausdauer p=0,064, Kontrolle p=1,000) noch der Unterschied zwischen den Studiengruppen (p=0,290) signifikant (Tab. 5).

Bei genauerer Betrachtung der Veränderung im Vorzeichentest zeigte sich bei 16 Probanden ein positiver Trend, im Expliziten bei 12 Patienten der Trainingsgruppen (Kraft n=6, Ausdauer n=6) und 4 Patienten der Kontrollgruppe ohne Training.

Abb. 11.

Boxplot: **Vergleich FEV1 Messwerte Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen**



4.3.1.4 Atemzeitvolumen MVV

Das Atemzeitvolumen verschlechterte sich nach Abschluss des Studienzeitraumes bei keinem der Patienten, 15 Patienten (Kraft n=3, Ausdauer n=9, Kontrolle n=3) verbesserten sich und 7 Patienten zeigten einen konstanten Wert.

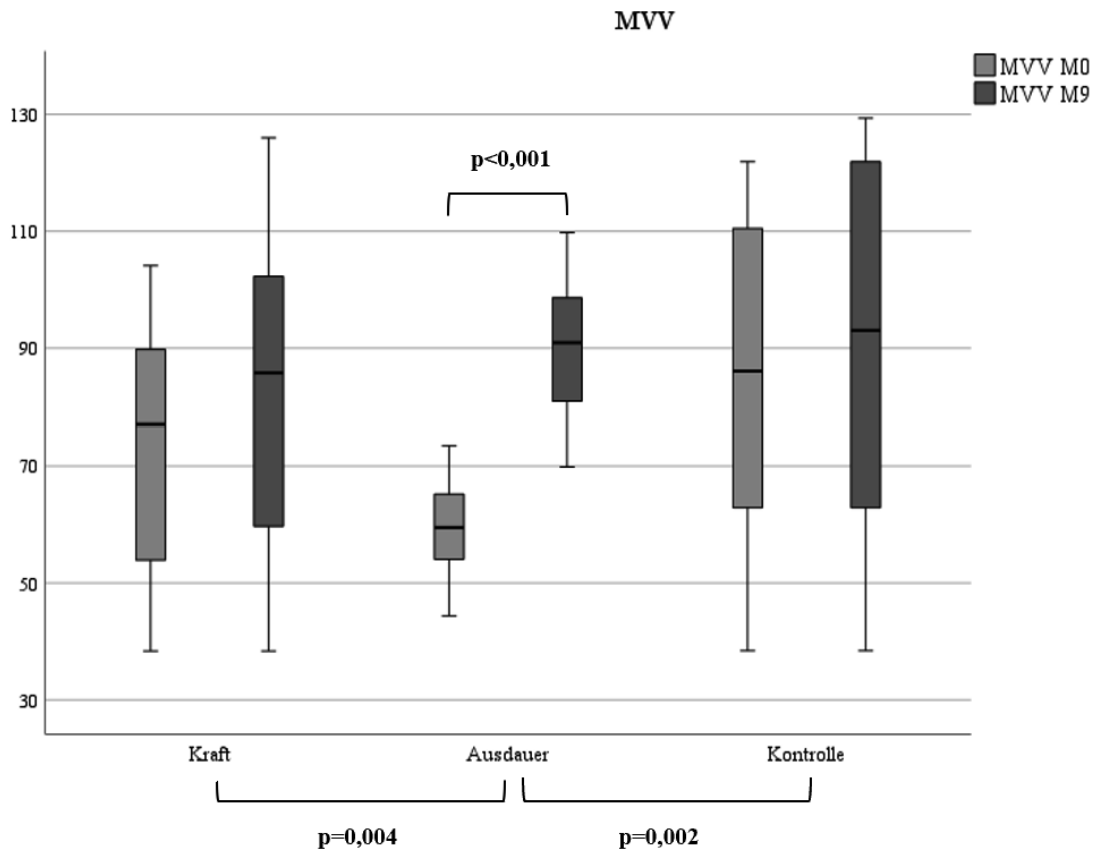
Die Ausdauergruppe erzielte eine Verbesserung um 56,18 %, die Kraftgruppe um 12,08 % und die Kontrollgruppe um 5,59 % (Abb. 12). Diese Veränderung war erneut in der Ausdauergruppe mit einem p-Wert von <0,001 signifikant, der Effekt zeigte in den anderen beiden Gruppen keine Signifikanz (Kraftgruppe p=0,106, Kontrollgruppe p=0,130).

Zusätzlich zeigte sich ein signifikant unterschiedlicher Effekt zwischen den Gruppen (p=0,002) (Tab. 5). Ein paarweiser Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Trainingsgruppen Kraft und Ausdauer (p=0,004) sowie zwischen der Trainingsgruppe Ausdauer und der Kontrollgruppe

($p=0,002$) auf. Es zeigten sich starke Effektstärken mit $r > 0,5$ (Kraft-Ausdauer $r=0,673$, Ausdauer-Kontrolle $r=0,768$).

Abb. 12.

Boxplot: **Vergleich MVV** Messwerte Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen



4.3.2 6-Minuten-Gehtest 6MWT

Im 6-Minuten-Gehtest zeigten circa 50 % der Probanden ($n=11$; Kraft $n=4$, Ausdauer $n=2$, Kontrolle $n=5$) eine Verschlechterung und die andere Hälfte ($n=12$; Kraft $n=4$, Ausdauer $n=6$, Kontrolle $n=2$) eine Verbesserung der Gehstrecke. Während vor Beginn der Studie 69,2 % der Patienten ($n=18$) einen pathologischen Wert erzielten, waren es bei der Abschlussuntersuchung 56,5 % der Patienten ($n=13$).

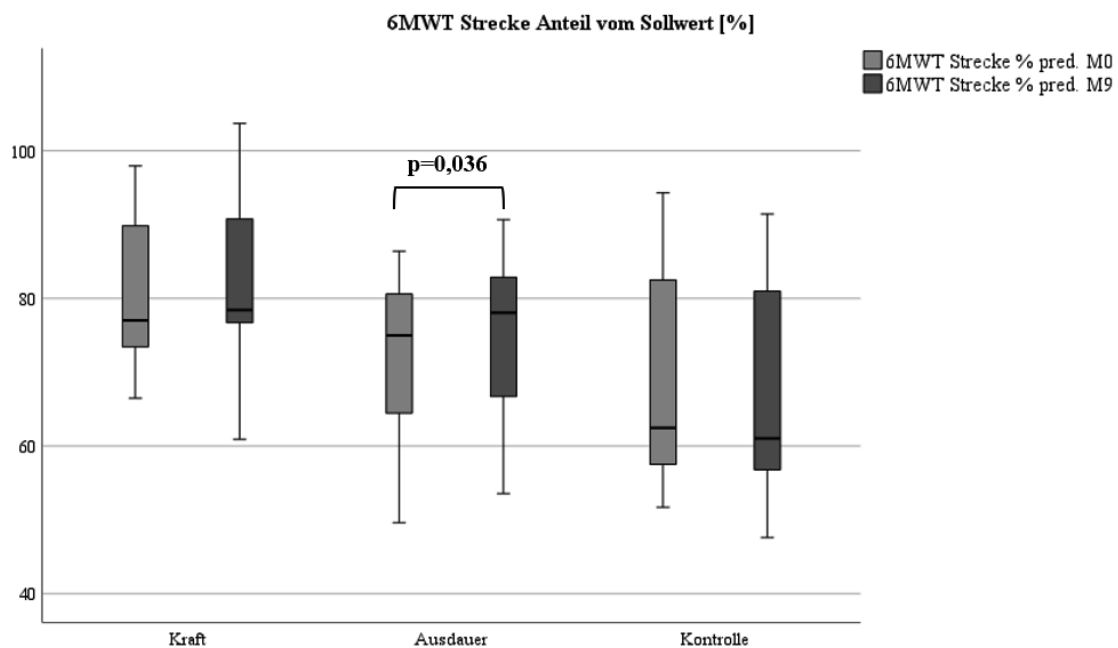
Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p=0,150$) bei mittleren Veränderungen der Kraftgruppe um 1,42 % (-5,58 bis 12,84 %) des Sollwertes, der Ausdauergruppe um 2,92 % (-2,95 bis 7,48 %) und der Kontrollgruppe um -1,84 %

(-7,83 bis 2,54 %) (Tab. 5, Abb. 13). Demnach zeigte sich für keine der Studiengruppen eine echt klinische Veränderung mit +/- 6 %.

Der Effekt innerhalb der Ausdauergruppe war hingegen signifikant mit einem p-Wert von 0,036, innerhalb der anderen beiden Gruppen zeigte sich keine signifikante Veränderung (Kraftgruppe p=0,537, Kontrollgruppe p=0,223).

Abb. 13.

Boxplot: **Vergleich 6MWT Gehstrecke** Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen



4.3.3 Korrelation

Zur Überprüfung, ob weitere Ko-Faktoren einen Einfluss auf die Veränderungen der Lungenfunktionsparameter sowie den klinischen 6-Minuten-Gehtest haben, wurden zusätzliche Analysen zur Korrelation durchgeführt.

4.3.3.1 Einflussgröße Erkrankungsdauer

Es zeigte sich eine negative Korrelation (Spearman $r_s = -0,568$) zwischen der Erkrankungsdauer und der erzielten Veränderung der FVC in der Gesamtgruppe mit einer

Signifikanz von $p=0,004$. Auch die Veränderung des Atemzeitvolumens korrelierte signifikant mit der Erkrankungsdauer (Spearman $r_s = -0,629$; $p=0,002$). Es konnte hingegen keine signifikanten Korrelationen der Erkrankungsdauer zur Veränderung der Einsekundenkapazität (Spearman $r_s = -0,240$; $p=0,259$), des MIP (Pearson $r = -0,196$; $p=0,359$), des MEP (Pearson $r = 0,119$, $p=0,579$) oder der Gehstrecke im 6MWT (Pearson $r = -0,270$; $p=0,213$) nachgewiesen werden.

4.3.3.2 Einflussgröße Ausgangswert Baseline Untersuchung

Der jeweilige erhobene Ausgangswert zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung korrelierte mit keinem der analysierten Parameter signifikant (MIP: Spearman $r_s = -0,177$, $p=0,409$; MEP: Pearson $r = -0,226$, $p=0,288$; FVC: Spearman $r_s = 0,108$, $p=0,616$; FEV1: Spearman $r_s = -0,383$, $p=0,065$; MVV: Spearman $r_s = -0,224$, $p=0,315$).

4.3.3.3 Einflussgröße MIRS

Die Analyse der Korrelation des MIRS Scores bei Studieneinschluss zeigte lediglich zur Veränderung des MEP einen signifikanten positiven Zusammenhang (Spearman $r_s = 0,412$; $p=0,045$). Die übrigen untersuchten Korrelationen zum MIRS waren hingegen nicht signifikant (FVC: Spearman $r_s = -0,256$, $p=0,227$; FEV1: Spearman $r_s = 0,105$, $p=0,626$; MVV: Spearman $r_s = -0,269$, $p=0,226$; MIP: Spearman $r_s = -0,126$, $p=0,558$; 6MWT: Spearman $r_s = -0,271$, $p=0,211$).

4.3.4 Fragebögen

Bei Auswertung der Veränderungen der Fragebögen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studiengruppen (EPSS $p=0,308$, FDSS $p=0,968$, Respicheck $p=0,094$).

Die Veränderungen der Punktescores sind aufgeteilt nach den einzelnen Studiengruppen in nachfolgender Tabelle *Tab. 6* aufgeführt.

Tab. 6.

**Veränderung BL-EOS: Fragebögen Gesamtscores (FDSS, ESS, Respicheck),
aufgeteilt nach Studiengruppen**

	Trainingsgruppe Kraft	Trainingsgruppe Ausdauer	Kontrollgruppe	p*
FDSS Punkte	-0,75±2,6 (-5 - 2)	-0,67±3,4 (-4 - 5)	-1,00±1,2 (-3 - 0)	0,968
ESS Punkte	-1,6±3,6 (-9 - 2)	-3,0±2,3 (-6 - 0)	-2,6±2,5 (-7 - 0)	0,308
Respicheck Punkte	-1,1±1,5 (-3 - 1)	0,1±1,1 (-1 - 2)	-0,9±0,7 (-2 - 0)	0,094

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert ± SD (Minimum-Maximum), falls nicht anders gekennzeichnet.

* Univariate ANOVA (normalverteilte Daten) oder Kruskal-Wallis Test (nicht normalverteilte Daten)

4.3.4.1 FDSS

Die Ergebnisse des FDSS zeigten bei 13 Patienten (Kraft n=3, Ausdauer n=6, Kontrolle n=4) eine Abnahme des erhobenen FDSS-Punktescores, bei 7 Patienten eine Zunahme (Kraft n=4, Ausdauer n=3, Kontrolle n=0) und bei 4 Patienten eine Konstanz. Betrachtet man die Mittelwertänderung getrennt nach den einzelnen Gruppen, zeigten sich unwesentliche Unterschiede und keine signifikante Veränderung innerhalb der Gruppen (Trainingsgruppe Kraft p=0,433; Trainingsgruppe Ausdauer p=0,576; Kontrollgruppe p=0,062) (Tab. 6).

4.3.4.2 ESS

Die Veränderungen des Punktescores (Tab. 6) im Laufe des Studienzeitraums des ESS Fragebogens waren sowohl innerhalb der Ausdauergruppe (p=0,007) als auch innerhalb der Kontrollgruppe (p=0,035) signifikant.

Während zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch 17 der Punktescores (Kraft n=5, Ausdauer n=7, Kontrolle n=5) im pathologischen Bereich lagen, waren es bei

Studienende nur noch 10 (Kraft n=2, Ausdauer n=4, Kontrolle n=4). 17 Patienten zeigten insgesamt eine Abnahme des Punktescores, davon 4 Probanden aus der Trainingsgruppe Kraft, 7 aus der Trainingsgruppe Ausdauer und 6 aus der Kontrollgruppe.

4.3.4.3 Respicheck

Der Test auf Signifikanz der Veränderungen des Respicheck Gesamtscores (*Tab. 6*) der Kontrollgruppe war mit $p=0,017$ signifikant, der der Trainingsgruppen hingegen nicht signifikant (Kraftgruppe $p=0,065$, Ausdauergruppe $p=0,739$).

Die Tendenz der Veränderung war bei 14 Patienten negativ (Kraft n=6, Ausdauer n=3, Kontrolle n=5), bei 5 Patienten positiv (Kraft n= 2, Ausdauer n=3) und bei 4 Patienten konstant.

4.4 Zeitlicher Verlauf Messparameter

Im Folgenden sind die Veränderungen der wichtigen Parameter MIP, MEP, FVC, MVV und 6MWT im Verlauf über den Studienzeitraum von neun Monaten in Grafiken (*Abb. 14*) abgebildet. Die Verläufe sind aufgeteilt nach den Studiengruppen dargestellt. Hierbei ergibt sich für die Kontrollgruppe eine Linie mit weniger Datenpunkten, da die Verlaufsuntersuchungen nur zu insgesamt drei Zeitpunkten (M0, M5, M9) vorgesehen waren und durchgeführt wurden.

Bei den Darstellungen ist zu berücksichtigen, dass bei dem Verlaufstermin M5 nur ein Patient der Kontrollgruppe zu der Untersuchung erschien und diese damit nur eingeschränkt beurteilbar sind (*Tab. 7*).

Abb. 14.1.

Verlauf MIP, aufgeteilt nach Studiengruppen

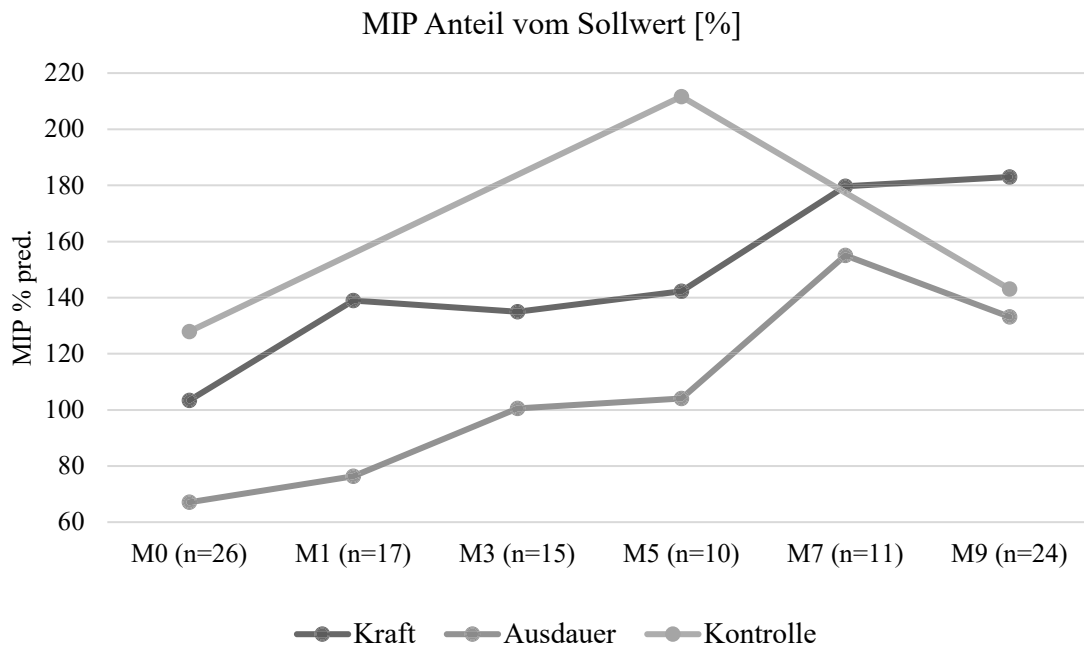


Abb. 14.2.

Verlauf MEP, aufgeteilt nach Studiengruppen

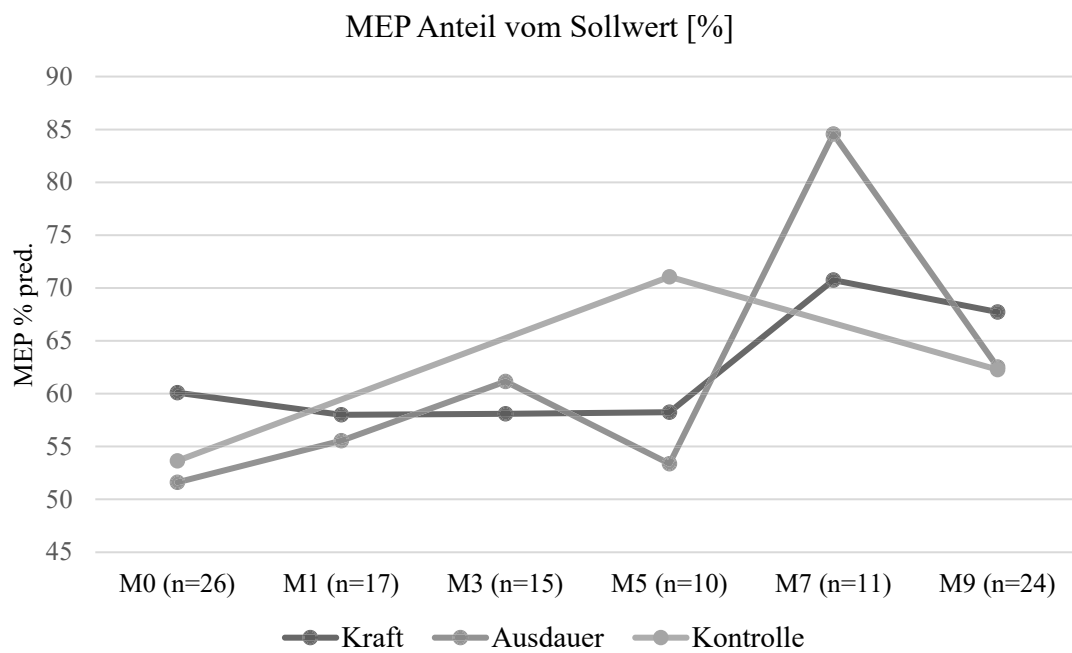


Abb. 14.3.

Verlauf FVC (% v. Soll), aufgeteilt nach Studiengruppen

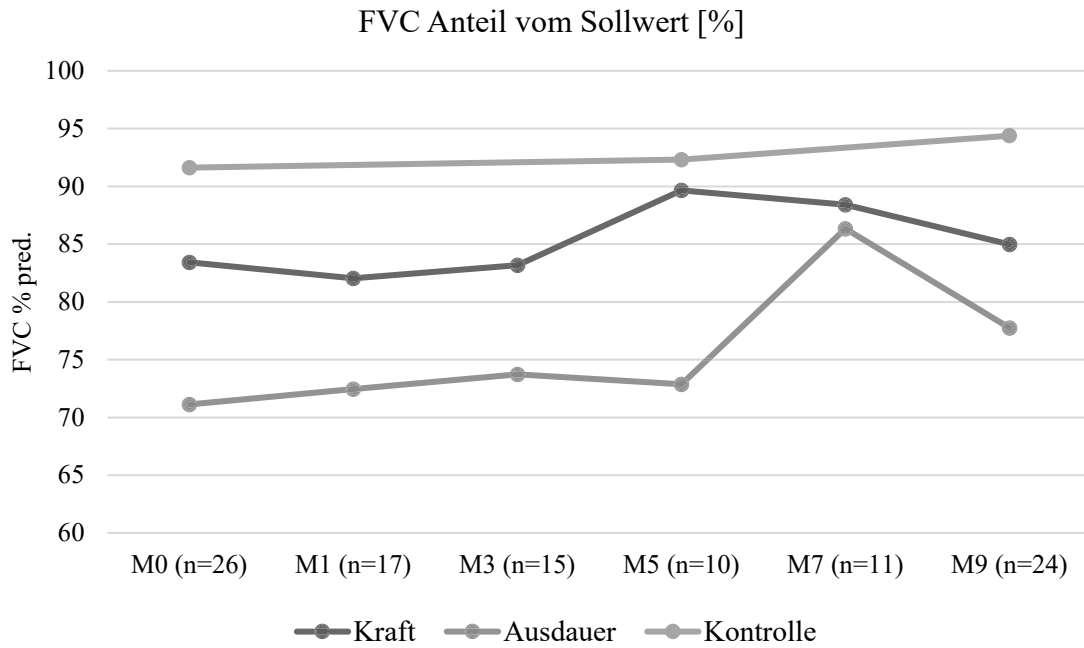


Abb. 14.4.

Verlauf MVV, aufgeteilt nach Studiengruppen

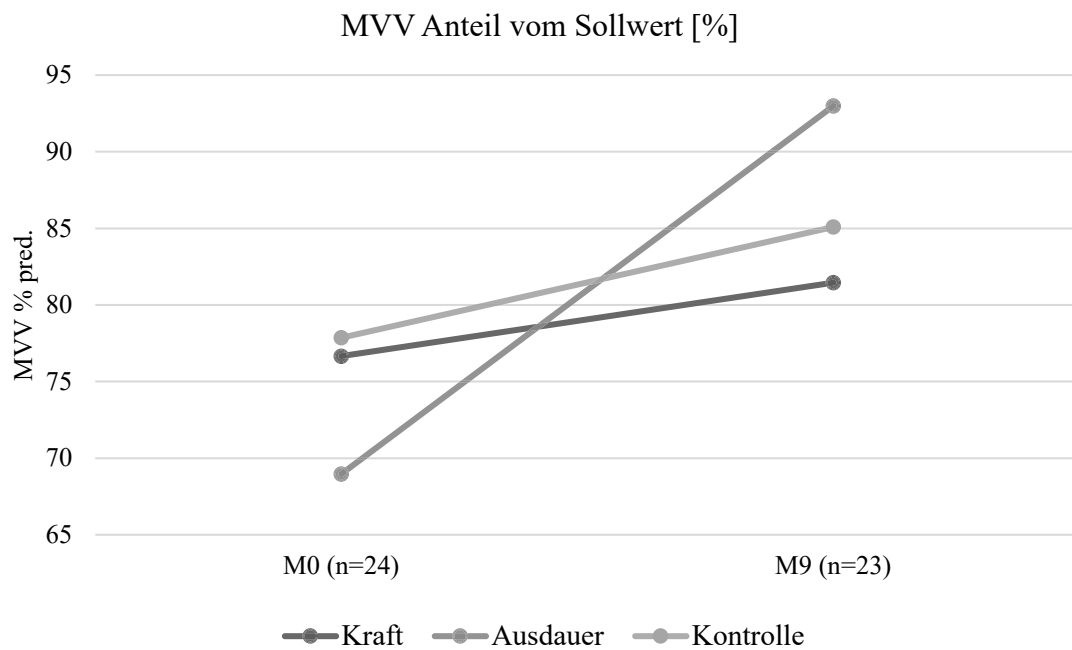
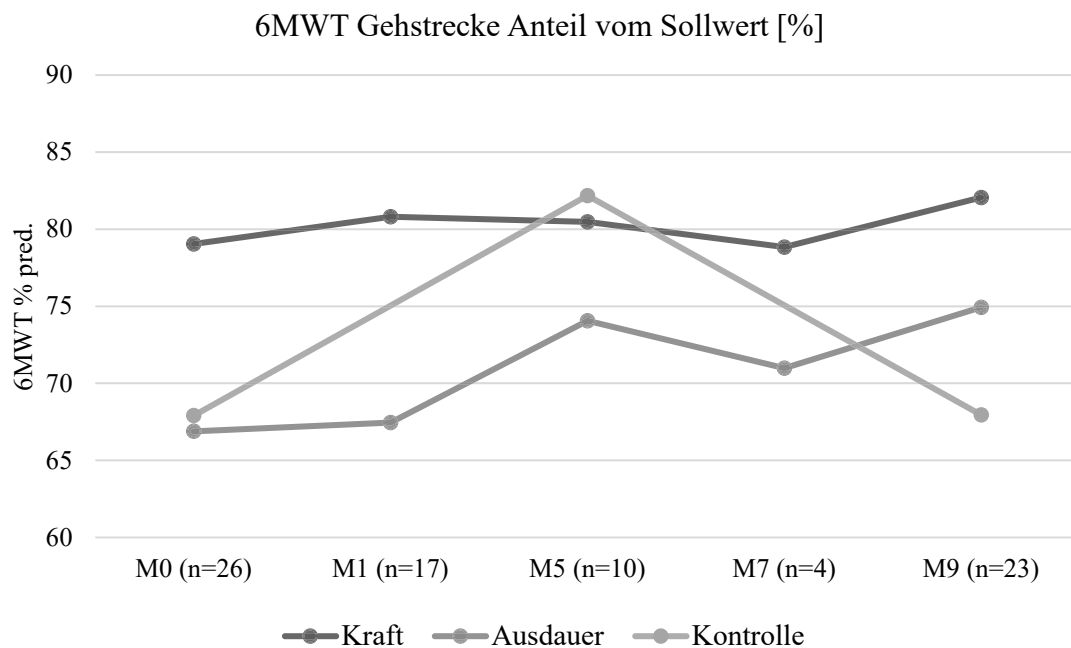


Abb. 14.5.

Verlauf 6MWT Gehstrecke, aufgeteilt nach Studiengruppen



4.5 Longitudinalanalyse

Die Longitudinalanalyse der Ergebnisse über den zeitlichen Verlauf sollte in Form einer ANCOVA mit Messwiederholung erfolgen. Die unvermeidbaren Ausfälle zahlreicher Verlaufsuntersuchungen durch die Beschränkungen der COVID-19 Pandemie ließen eine solche Analyse aufgrund zu geringer Patientenzahlen der einzelnen Messtermine ($n < 10$) nicht zu.

Die folgende Tabelle *Tab. 7* führt die Anzahl der ausgefallenen Termine sowie den prozentualen Anteil an vorhergesehenen Terminen für die Gesamtgruppe und getrennt nach Studiengruppen auf.

Tab. 7.

COVID-19 Pandemie: Ausfall Verlaufsuntersuchungen für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen

	Gesamtgruppe	Trainingsgruppe Kraft	Trainingsgruppe Ausdauer	Kontrollgruppe
M0 BL n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
M1 n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
M3 n (%)	1 (6)	1 (13)	0 (0)	-
M5 n (%)	15 (60)	4 (50)	4 (44)	7 (88)
M7 n (%)	5 (29)	1 (13)	4 (44)	-
M9 EOS n (%)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (13)

4.6 Subgruppenanalyse

In der Analyse nach Subgruppen wurden die erhobenen Parameter, welche zum Teil bereits in den vorherigen Kapiteln aufgeführt wurden, separiert nach einem bestimmten Unterscheidungsmerkmal betrachtet. Die Subgruppenanalyse nach Compliance wird im entsprechenden *Abschnitt 4.7 der Ergebnisse* ausgeführt.

Die Subgruppenanalyse gibt Aufschlüsse über weitere wichtige Einflussgrößen, welche die Art und die Größe der gemessenen Effekte zusätzlich erklären und beeinflussen.

Wichtig ist hierbei die Einschränkung, dass die Beurteilbarkeit der Ergebnisse mit Abnahme der Anzahl der Patienten pro analysierter Subgruppe abnimmt, insbesondere bei einer Subgruppengröße $n < 6$ ist keine verlässliche Aussage für eine Kohorte mit DM1 Patienten möglich. Dies ist für die CTG Gruppe E3 (CTG-Repeats ≥ 700) mit einer Anzahl

von n=4 der Fall. Die Ergebnisse dieser Analysen sind demnach in ihrer Aussagekraft stark limitiert.

Es wurden exemplarisch die Veränderungen der Werte MIP, FVC, MVV sowie die 6MWT-Gehstrecke für diese Subgruppen gegenübergestellt.

4.6.1 Subgruppe CTG Repeats

Die erhobenen Parameter wurden unterteilt nach den CTG-Repeat-Gruppen betrachtet (E1 <200, E2 201-699, E3 \geq 700).

Es zeigte sich für keine der analysierten Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Subgruppen (*Tab.8*).

Tab. 8.

Subgruppenanalyse CTG-Repeats: Vergleich Lungenfunktionsparameter und Funktionstests Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Häufigkeitsgruppen E1-E3

	Gruppe E1 (<200)	Gruppe E2 (201-699)	Gruppe E3 (≥700)	p*
Anzahl <i>n</i>	8	11	4	
MIP % v. Soll	59,44±34,8 (32,5 - 127,6)	51,26±60,4 (-12,7 - 207,3)	75,90±23,9 (53,0 - 100,7)	0,748
FVC <i>l</i>	0,02±0,2 (-0,2 - 0,3)	0,18±0,2 (-0,2 - 0,6)	0,14±0,5 (-0,1 - 0,8)	0,328
FVC % v. Soll	1,47±6,6 (-4,9 - 14,5)	3,50±5,3 (-3,0 - 14,6)	8,67±13,5 (-3,3 - 23,4)	0,611
MVV %	35,59±37,9 (0,0 - 103,0)	29,38±27,8 (0,0 - 82,4)	28,83±43,9 (0,0 - 79,4)	0,907
6MWT % v. Soll	0,03±4,0 (-3,0 - 7,5)	1,63±5,9 (-7,8 - 12,8)	0,40±5,1 (-4,5 - 5,8)	0,823

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert ± SD (Minimum-Maximum), falls nicht anders gekennzeichnet.

* Univariate ANOVA (normalverteilte Daten) oder Kruskal-Wallis Test (nicht normalverteilte Daten)

4.6.1.1. Korrelation CTG-Repeats

Es zeigte sich für die Veränderungen der Gesamtgruppe für nahezu alle Lungenfunktionsparameter keine signifikante Korrelation zur Anzahl der CTG-Repeats (MIP Spearman $r_s = -0,014$, $p = 0,953$; FVC Spearman $r_s = 0,182$, $p = 0,430$; FEV1 Spearman $r_s = 0,100$, $p = 0,666$; MVV Spearman $r_s = -0,052$, $p = 0,832$). Lediglich die Analyse der Veränderungen des MEP zeigte eine positive signifikante Korrelation zur CTG-Repeat-Expansion (Spearman $r_s = 0,539$; $p = 0,012$).

Es konnten ebenfalls keine signifikanten Korrelationen der veränderten Gehstrecke im 6MWT zur CTG-Repeat-Expansion (Spearman $r_s = 0,013$; $p = 0,957$) gezeigt werden.

4.7 Compliance

Die Auswertung der Compliance erfolgte durch einen Vergleich des errechneten Trainingsollwertes mit den tatsächlich erfolgten Trainingseinheiten aus den Auswertungsdaten des Respifit S® Trainingsgerätes. Dabei wurde der Grenzwert zwischen compliant vs. non-compliant bei 75 % des Solls für diese Studie festgesetzt, da es nach eigener Kenntnis keine allgemein anerkannte Definition eines solchen Grenzwertes gibt. Hierbei wurde darauf geachtet, übliche Unterbrechungen wie Krankheit oder Urlaub einzukalkulieren und die Grenze nicht zu streng anzusetzen. Somit enthält die 75 %-Grenze eine Toleranz von insgesamt circa neun Wochen Trainingspause. Der Sollwert wurde für beide Trainingsgruppen kalkuliert durch die Multiplikation der Anzahl der Wochen zwischen den Studienterminen mit der im Studiendesign vorgegebenen Anzahl an Trainingseinheiten (5 Tage pro Woche, je 7 Intervalle). Somit ergab sich pro Woche eine vorgesehene Trainingsanzahl von 35 und hochgerechnet auf den Studienzeitraum von neun Monaten eine Gesamtanzahl von durchschnittlich 1.396,47 Trainingseinheiten.

Im Verlauf über den Trainingszeitraum von neun Monaten zeigte sich in der Trainingsgruppe Kraft eine Compliance mit leicht abfallender Tendenz, in der Trainingsgruppe Ausdauer blieb die Trainingshäufigkeit konstant. In *Abb. 15* ist der Verlauf der Compliance über den Studienzeitraum aufgeteilt nach Trainingsgruppen und einzelnen Probanden dargestellt. Es werden die Verläufe der Probanden gezeigt, welche eine lückenlose Auslesequote vorwiesen.

Es ergab sich eine Compliance beider Trainingsgruppen über den gesamten Trainingszeitraum von 63,04 % (2,10 bis 119,86 %), was als Gesamtwert als non-compliant einzustufen war (*Tab. 9*). Die Gesamtcompliance über neun Monate betrug im Durchschnitt für die Trainingsgruppe Kraft 78,6 %, was als compliant einzustufen war, und für die Trainingsgruppe Ausdauer 52,66 %, was als non-compliant galt. Der Unterschied zwischen den Gruppen war dennoch nicht signifikant ($p=0,242$) (*Tab. 9*).

Tab. 9.

Compliance: Übersicht des Verlaufs für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Trainingsgruppen

	Gesamtgruppe	Trainingsgruppe Kraft	Trainingsgruppe Ausdauer	p*
Compliance	63,04±40,9	78,60±39,7	52,66±40,5	0,242
M0-M9 %	(2,1 - 119,9)	(12,6 - 119,9)	(2,1 - 115,0)	
Compliance	70,03±49,5	111,16±15,4	33,46±38,8	0,001
M1 %	(1,7 - 137,9)	(91,7 - 137,9)	(1,7 - 116,9)	
Compliance	64,80±43,7	80,51±39,7	52,59±44,9	0,215
M3 %	(1,3 - 134,9)	(4,7 - 134,9)	(1,3 - 107,6)	
Compliance	59,30±44,8	57,23±51,3	61,13±41,3	0,864
M5 %	(0,0 - 134,5)	(0,0 - 134,5)	(0,7 - 108,3)	
Compliance	64,88±46,6	81,34±45,5	52,09±45,7	0,224
M7 %	(0,0 - 135,6)	(0,0 - 135,6)	(0,3 - 124,6)	
Compliance	57,57±42,7	61,66±42,8	53,94±44,8	0,722
M9 %	(0,0 - 117,9)	(0,0 - 115,9)	(0,6 - 117,9)	

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert ± SD (Minimum-Maximum), falls nicht anders gekennzeichnet.

* Ungepaarter t-Test (normalverteilte Daten) oder Mann-Whitney-U-Test (nicht normalverteilte Daten)

Abb. 15.1.

Verlauf Compliance (Auswertungsdaten Respifit S® Trainingsgerät vs. errechneter Sollwert nach Studiendesign), aufgeteilt nach Trainingsgruppen

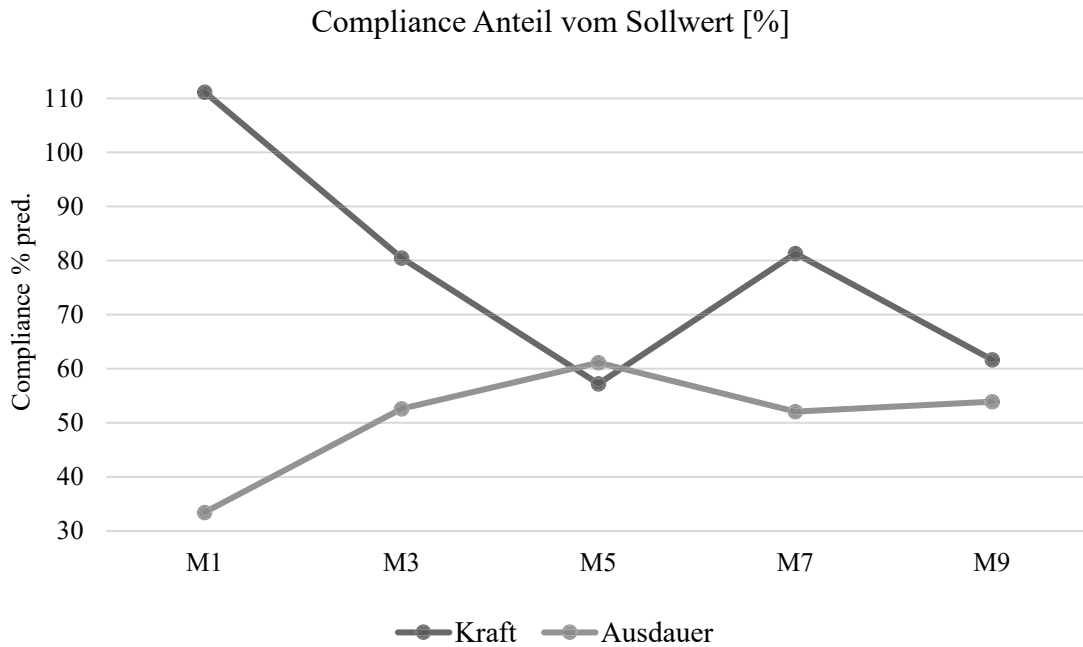


Abb. 15.2.

Verlauf Compliance Trainingsgruppe Kraft, aufgeteilt nach Probanden

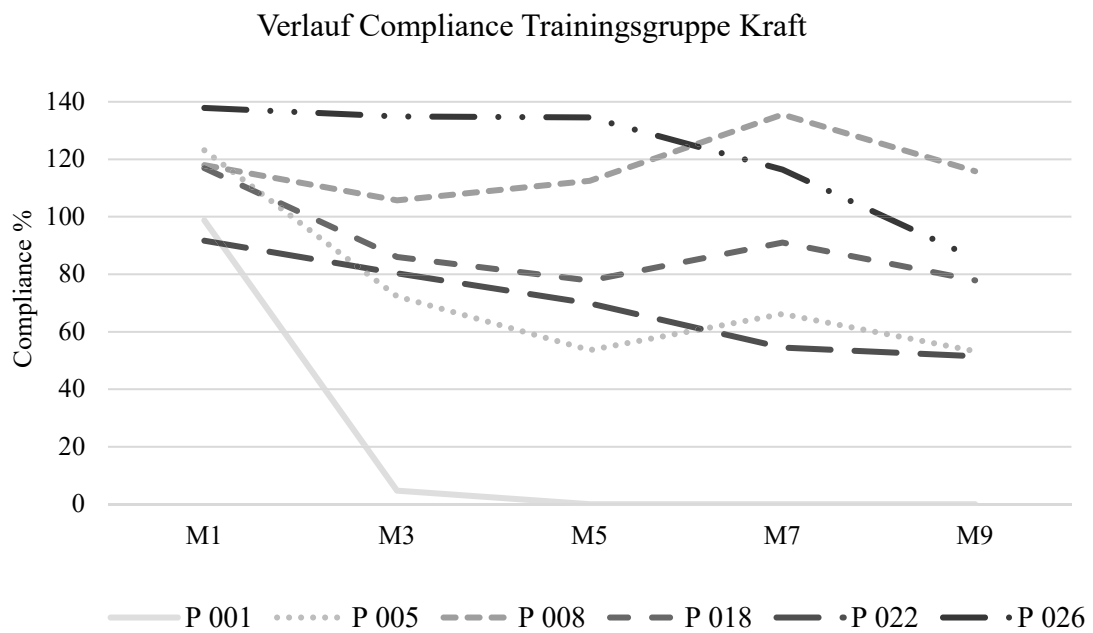
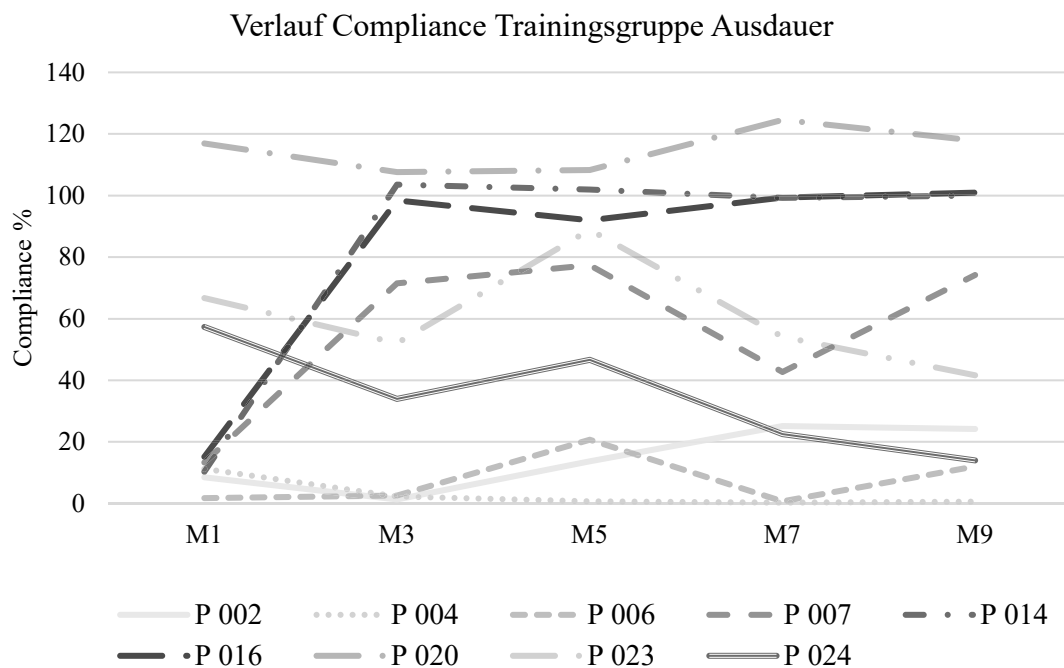


Abb. 15.3.

Verlauf Compliance Trainingsgruppe Ausdauer, aufgeteilt nach Probanden



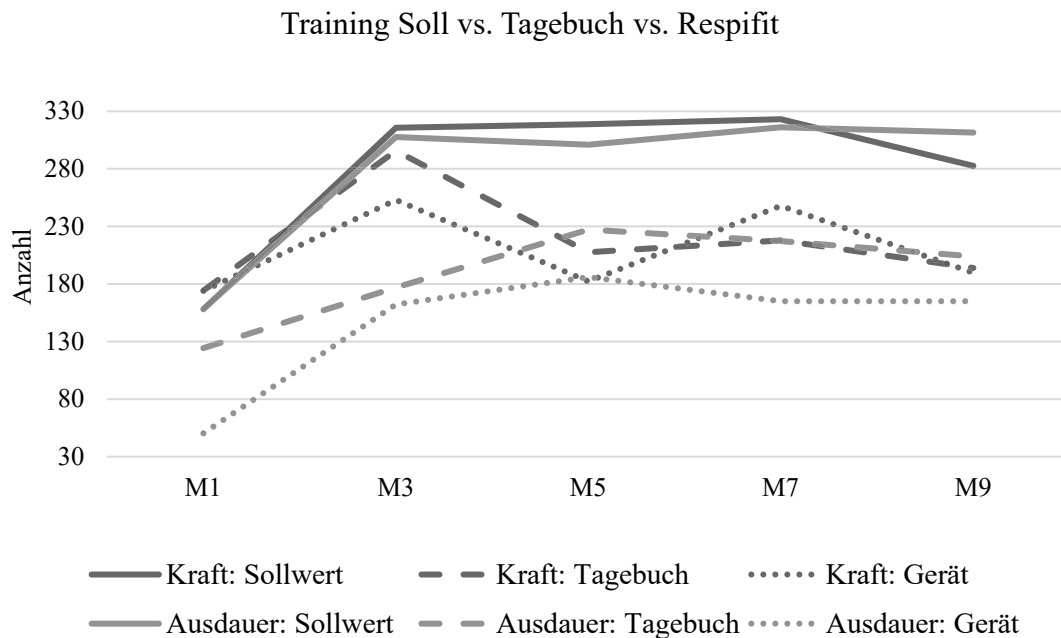
Zudem wurde erfasst, inwieweit die Daten des Trainingsgerätes von den Patientenangaben über ihre absolvierten Trainings im Patiententagebuch abwichen. Hierzu standen alle Tagebücher der trainierenden Teilnehmer (n=17) aus den Gruppen Kraft und Ausdauer zur Auswertung zur Verfügung. Vereinzelt wurden ‚Fehler des Gerätes‘ an wenigen Tagen (n=5) notiert und entfallen in der Auswertung des Tagebuches. Des Weiteren meldet ein Patient der Kraftgruppe ab Monat 5 einen Kartenfehler, der das Auslesen der Gerätedaten verhindert.

Eine Gegenüberstellung der Trainings Sollwerte mit den angegebenen Trainingseinheiten im Patiententagebuch sowie den Auslesedaten des Respifit S® Trainingsgerätes ist in *Abb. 16* dargestellt.

Die Diskrepanz zwischen eigenständig dokumentierten Trainingseinheiten im Patiententagebuch und den generierten Ergebnissen des Respifit-Trainingsgerätes zeigte über den gesamten Studienzeitraum eine sehr große Spanne und lag zwischen -325 bis 1.233 Trainings (Mittel: 151,21).

Abb. 16.

Vergleich Sollwert nach Angaben Studiendesign vs. Tagebuch vs. Gerätedaten im Verlauf, aufgeteilt nach Trainingsgruppen



4.7.1 Korrelation Compliance

Zur Korrelationsanalyse der Compliance wurden die Daten der beiden Trainingsgruppen mit möglichen Einflussgrößen verglichen.

Hierbei zeigte sich für keinen der Parameter Erkrankungsdauer (Pearson $-0,056$, $p=0,842$), MIRS Score der Baseline-Untersuchung (Spearman $r -0,365$, $p=0,180$) oder CTG-Repeats (Spearman $r -0,209$, $p=0,473$) ein signifikanter Zusammenhang.

Lediglich die Berechnung der Korrelation zwischen der Gesamtcompliance und der Veränderung des MIP ergab einen positiven signifikanten Einfluss (Pearson $r = 0,514$, $p=0,050$).

4.7.2 Subgruppenanalyse Compliance

In dieser Subgruppe wurden nur Parameter der Patienten aus den Trainingsgruppen Kraft und Ausdauer beurteilt. Es wurden die Ergebnisse zwischen der Gruppe an Patienten,

welche die Trainingseinheiten ‚compliant‘ (n=6), sprich regelmäßig mit ≥ 75 % der Sollanzahl, absolviert haben und der Patientengruppe, welche ihr Training ‚non-compliant‘ (n=9) durchgeführt haben, analysiert (Tab. 10, Abb. 17).

Der Maximal Inspiratorische Druck stieg bei den Patienten mit unzureichendem Training um 45,93 % des Sollwertes, in der Gruppe mit ausreichendem Training hingegen um beinahe das Doppelte (81,30 %). Hierbei unterschied sich der Effekt zwischen den beiden Subgruppen signifikant ($p=0,031$) (Tab. 10) mit großer Effektstärke $d > 0,8$ nach Cohen ($d=1,272$).

Für die Verbesserung des FVC Wertes ($p=0,366$, $p=0,145$), des Atemminutenvolumens ($p=0,659$) sowie der Gehstrecke im 6MWT ($p=0,598$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen (Tab. 10).

Tab. 10.

Subgruppenanalyse Compliance: Vergleich Lungenfunktionsparameter und Funktionstests Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Subgruppen ‚compliant‘ vs. ‚non-compliant‘

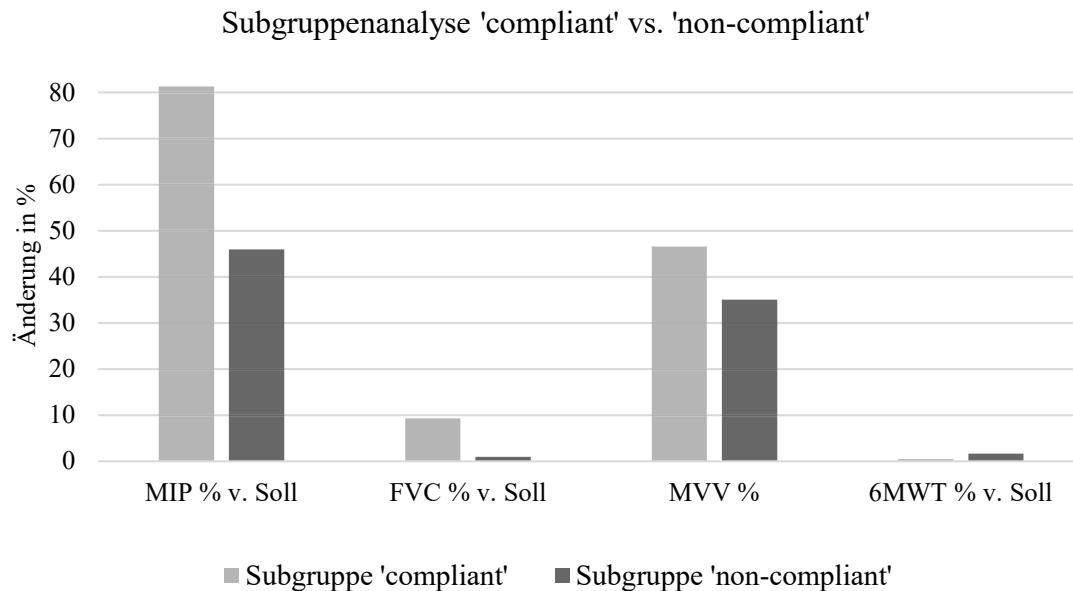
	Gruppe ,compliant‘	Gruppe ,non-compliant‘	p*
Anzahl n	6	9	
MIP % v. Soll	81,30±27,4 (54,4 - 127,6)	45,93±28,1 (3,6 - 105,5)	0,031
FVC l	0,29±0,3 (-0,0 - 0,8)	0,10±0,3 (-0,2 - 0,6)	0,366
FVC % v. Soll	9,29±9,8 (-2,9 - 23,4)	0,97±4,3 (-4,9 - 8,0)	0,145
MVV %	46,57±38,2 (0,0 - 103,0)	35,04±31,3 (0,0 - 82,4)	0,659
6MWT % v. Soll	0,47±4,6 (-5,6 - 7,5)	1,67±3,7 (-5,1 - 4,9)	0,598

Alle Daten sind angegeben als Mittelwert \pm SD (Minimum-Maximum), falls nicht anders gekennzeichnet.

* Ungepaarter t-Test (normalverteilte Daten) oder Mann-Whitney-U-Test (nicht normalverteilte Daten)

Abb. 17.

Subgruppenanalyse Compliance: Vergleich Lungenfunktionsparameter Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Subgruppen ‚compliant‘ vs. ‚non-compliant‘



4.8 Nebenwirkungen Atemmuskeltraining

Zur Untersuchung des Studienziels Sicherheit eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings erfolgte bei jeder Verlaufsuntersuchung eine anamnestiche Erhebung möglicher trainingsassoziierter Nebenwirkungen sowie eine Auswertung der dokumentierten Anmerkungen im Patiententagebuch.

Hierbei wurde vereinzelt von Symptomen wie Dyspnoe (n=2), Schwindel (n=4), Kopfschmerzen (n=3) oder Schmerzen bzw. Druckgefühl im Brustbereich (n=4) berichtet. Keine dieser Symptome stand jedoch in Verbindung mit einem Trainingsabbruch oder einem erheblichen Anstieg des subjektiven Belastungswertes auf der BORG-Skala. Fünf Patienten notierten eine erhöhte Anstrengung bzw. ein Pausieren des Trainings im Rahmen einer Erkältung.

4.9 Abschlussfragebogen

4.9.1 Studie Gesamteindruck

Die allgemeine Beurteilung der Studienteilnahme zeigte durchweg ein positives Bild, wobei sowohl das Gesamtbild (95,8 %) als auch Studiendauer und Anzahl der Termine (92,3 %) als passend empfunden wurden. Die Studienziele waren für 91,7% der Teilnehmer klar verständlich und 95,8 % empfanden die Durchführung der Studie als sinnvoll.

29,4 % der Patienten aus den Trainingsgruppen (Trainingsgruppe Kraft n=3; Trainingsgruppe Ausdauer n=2) nahmen eine subjektive Veränderung nach Absolvieren des Trainings über einen Zeitraum von neun Monaten wahr, 17,6 % (n=3) waren sich unsicher und 52,9 % (n=9) konnten keine Veränderung feststellen (*Abb. 18*).

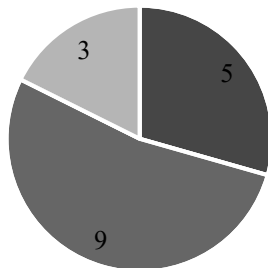
4.9.2 Training

Der Umgang mit dem Trainingsgerät gelang den meisten Patienten (88,2 %) leicht und selbsterklärend. Circa ein Drittel der Probanden (n=6) gab an, Spaß am Training zu haben und ebenso viele Probanden konnten das Training problemlos in ihren Alltag integrieren. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (n=15) würden ein solches Training dauerhaft fortführen, insofern ein positiver Effekt nachgewiesen werden konnte (*Abb. 18*).

Abb. 18.

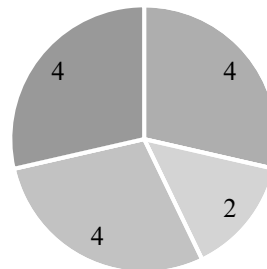
Abschlussfragebogen: Grafische Darstellung der Fragen 7, 8, 14 und 15

7. Haben Sie subjektiv eine Veränderung/Verbesserung durch das regelmäßige Training an sich bemerkt?



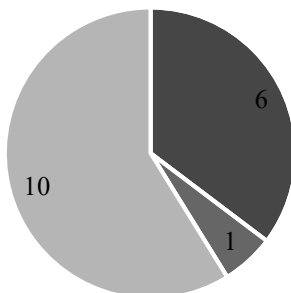
■ "ja" ■ "nein" ■ "unsicher"

8. Falls Sie eine Veränderung/Verbesserung bemerkt haben, in welcher Hinsicht oder in welcher Situation?



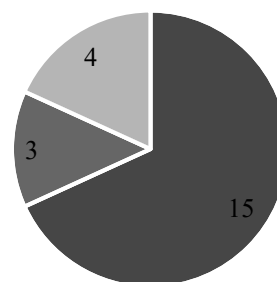
■ Ausdauer ■ Ermüdbarkeit
■ Allgemein, Alltag ■ Sonstiges

14. Ließ sich das Training in Ihren Alltag integrieren?



■ "ja, problemlos" ■ "nein" ■ "teilweise"

15. Könnten Sie sich vorstellen, das Atemmuskeltraining dauerhaft weiterzuführen, insofern die Studie einen positiven Effekt zeigt?



■ "ja" ■ "nein" ■ "unsicher"

5 DISKUSSION

Da es bisher keine kausale Therapie für Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 gibt, sind neue Ansätze zur Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität und Partizipation unerlässlich.

Aus diesem Grund wurde diese DM-IMT Studie konzipiert, um relevante Erkenntnisse zur Sicherheit und Effektivität eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings für Patienten mit DM1 zu liefern und eine Integration in zukünftige Versorgungs- und Therapieempfehlungen voranzutreiben.

Die respiratorische Insuffizienz kann für Patienten mit DM1 eine wichtige Komplikation sein, deren Symptome einen großen Einfluss auf Krankheitslast, subjektives Krankheitsempfinden und Lebensqualität sowie Lebenserwartung haben [28–30]. Die Studien aus den letzten Jahren für neuromuskulär erkrankte Patienten mit langsam progredienter respiratorischer Insuffizienz zeigten zum überwiegenden Teil einen positiven Effekt eines Atemmuskeltrainings und generierten somit wichtige neue Therapie- und Versorgungsempfehlungen für diese Patienten [68–75]. Diese Studien und Erkenntnisse unterstützen die Möglichkeit neuer und hilfreicher symptomatischer Therapien, welche durch Verhinderung von Komplikationen zudem Auswirkungen auf die Lebenserwartung der Patienten haben.

Eine direkte Übertragung dieser Studienerkenntnisse auf Patienten mit DM1 war jedoch durch eine hohe Varianz an Trainingsprogrammen und -protokollen, Dauer der Studien und differentem Patientengut bei anderer untersuchter Grunderkrankung erschwert. Auch wenn sich keine sinnvolle Aussage oder Empfehlung aus diesen Studien für Patienten mit DM1 ableiten ließ, konnten diese Studien mit positiven Ergebnissen den Anstoß und die Struktur für die Entwicklung der DM-IMT Studie bieten.

Diese Studie beschäftigte sich erstmalig mit dem Effekt und der Sicherheit eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings für Patienten mit DM1 [82]. Zielsetzung der Studie war es, den erzielten Effekt nach einem Zeitraum von neun Monaten Training zweier Trainingsgruppen mit unterschiedlichen Trainingsmodi Kraft und Ausdauer im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Training zu betrachten. Zudem lag ein weiteres Augenmerk auf der Untersuchung möglicher Auswirkungen des Trainings auf Lebensqualität und muskuläre Leistungsfähigkeit sowie Veränderungen wesentlicher Werte der Kapillarblutgasanalyse. Zusätzlich wurde die Trainingscompliance der Probanden beurteilt.

Neben umfassenden lungenfunktionsparametrischen Tests sollten weitere Fragebögen zusätzlich Erkenntnisse darüber liefern, inwieweit sich alltagsrelevante und subjektive Symptome durch ein Atemmuskeltraining verbessern bzw. verändern.

5.1 Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Patientenkollektiv (und Baseline Untersuchung)

Trotz kleinerer rekrutierter Kohorte als ursprünglich geplant (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.1, Abb. 4*), konnten drei ähnlich große Studiengruppen besetzt werden, inklusive einer Kontrollgruppe, welche für die Gegenüberstellung der Effekte mit und ohne Training entscheidend ist. Dadurch können durch diese Studie erstmals exakte Vergleiche und Aussagen getroffen werden, welche in vorangegangenen Atemtrainingsstudien zu Patienten mit DM1 mit noch kleineren Kohorten und ohne Kontrollgruppe nicht möglich waren [68,80].

Zudem zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in wichtigen demographischen, genetischen oder klinischen Daten der Patienten (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.1, Tab. 1*), so dass die beobachteten Veränderungen nach dem Studienzeitraum mit bzw. ohne Training vergleichbar sind.

Im Vergleich der Lungenfunktionsparameter (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.2*) zeigten sich zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses signifikante Unterschiede in MIP, FVC und FEV1 in Prozent vom Soll zwischen der Ausdauer- und Kontrollgruppe. Keine dieser beiden Tests hatte eine signifikante Auswirkung auf den Therapieerfolg (siehe *4.3.3.2 Einflussgröße Ausgangswert Baseline Untersuchung*). Der Tiffeneau-Index lag bei der Baseline Untersuchung im Durchschnitt bei über 75 %, was darauf hinweist, dass keine Obstruktion vorlag.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Studiengruppen bei lediglich leichten Unterschieden eine Vergleichbarkeit zulassen. Da sie jedoch nicht exakt identisch sind und eine Intervention der Gruppenverteilung bei reduzierter Rekrutierung schlussendlich nicht mehr möglich war, muss dies in der Interpretation der Ergebnisse und Beurteilung möglicher Trainingseffekte bedacht werden.

Bei einem erheblichen Anteil der Patienten (30-80 %) war die FVC auffällig reduziert mit < 75 % vom Soll und bei 3,8 % im pathologischen Bereich von < 50 % (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.2, Abb. 7*) als Zeichen einer restriktiven Ventilationsstörung. Zudem berichtete die Hälfte der Patienten bei Studienbeginn von einer symptomatischen Dyspnoe, insbesondere bei Belastung.

Auch die Gesamtscores der Fragebögen ESS und Respicheck lagen für einen erheblichen Patiententeil im pathologischen Bereich. Da der ESS die Belastung durch Tagesmüdigkeit [91] und der Respicheck relevante Hypoventilationssymptome [57,93] abbildet, waren diese pathologischen Ergebnisse Indikatoren für charakteristische Symptome (u.a. Tagesmüdigkeit, morgendliche Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten), ausgelöst durch eine maßgebliche respiratorische Beteiligung bei diesen Patienten [28]. Zu beachten ist hierbei, dass diese Symptome zu den neuropsychologischen Kernsymptomen bei DM1-Patienten gehören und zusätzlich durch Schlafstörungen wie zentrale oder obstruktive Schlafapnoe ausgelöst werden können [31,99]. Eine umfassende Schlafdiagnostik zum Ausschluss dieser Differenzialdiagnosen war nicht Teil der DM-IMT Studie, es wurde lediglich im Rahmen der Anamnese erhoben.

All diese Ergebnisse der Baseline Untersuchung (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.2*) lassen die Annahme zu, dass das rekrutierte Patientengut genau die therapielevanten Symptome und Beeinträchtigungen mitbringt, welche von einem Atemmuskeltraining profitieren könnten.

5.2 Auswirkungen Studienziele

5.2.1 Primäre Ziele

5.2.1.1 Sicherheit eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings

Als primäres Ziel wurde neben der Untersuchung der Effektivität eines regelmäßigem Atemmuskeltrainings mit dem Outcome Parameter MIP auch die Untersuchung der Sicherheit eines solchen Trainings definiert. Dieser Teilaspekt des primären Zieles wurde bei Fehlen relevanter Nebenwirkungen oder Zwischenfälle in Zusammenhang mit dem absolvierten Atemmuskeltrainings erfüllt.

Wie erwartet und erhofft durch die Vorberichte aus einer Studie mit LOPD Patienten [75], tolerierten auch die Patienten mit DM1 das Training mit dem Respifit S® Trainingsgerät sehr gut. Es wurde von keinen wesentlichen Nebenwirkungen berichtet (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.8*). Vereinzelt traten Kopfschmerzen, kurzzeitiger Schwindel oder ein nicht näher beschriebenes Druckgefühl auf, doch auch diese Symptome konnten weder eindeutig dem Training zugeordnet werden noch traten sie wiederholt oder verstärkt auf, sondern verflüchtigten sich jedes Mal sehr schnell. Eine zusätzliche Verringerung der Auftretenswahrscheinlichkeit möglicher Nebenwirkungen wurde gewährleistet durch die Anpassung des individuellen Trainingswiderstands an den subjektiven Grad der Erschöpfung (Borg Skala).

Anhand unserer erhobenen Daten kann somit ein regelmäßiges Atemmuskeltraining als sicher eingestuft und Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 empfohlen werden. Dennoch sollte eine kontinuierliche Trainingsüberwachung mit individueller Anpassung der Trainings schemata erfolgen.

5.2.1.2 Effektivität eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings

Der Maximal Inspiratorische Druck MIP wurde in der primären Zielsetzung der DM-IMT Studie als Indikator für die Zwerchfellkraft und entscheidender Outcome Parameter für die Atemmuskelkraft definiert. Die Ergebnisse zeigen, dass sich demnach die Atemmuskelkraft in beiden Trainingsgruppen signifikant verbessert hat und somit das primäre Ziel der Untersuchung der Effektivität eines Atemmuskeltrainings erreicht wurde.

Die Veränderungen der Messparameter vom Zeitpunkt der Baseline Untersuchung bis zum Ende des Studienzeitraums nach neun Monaten gehörten zu den wichtigsten Erkenntnissen der DM-IMT Studie und bilden das primäre Studienziel Effektivität eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings ab.

Zunächst war eine Analyse des zeitlichen Verlaufs der erhobenen Parameter geplant, um aufzuzeigen, ab welchem Trainingsmonat signifikante Effekte erzielt werden und wie sie sich über den Studienzeitraum entwickeln. Durch die Entwicklungen der COVID-19 Pandemie mit damit verbundenen Reisebeschränkungen und erhöhter Risiken für die Patienten waren einige Ausfälle der Verlaufsuntersuchungen in der Ambulanz des Friedrich-Baur-Instituts unumgänglich (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.5, Tab. 7*). Diese Ausfälle der Verlaufsuntersuchungen ließen die ausgewählten statistischen

Auswertungsmethoden für eine Longitudinalanalyse nicht zu, da die Voraussetzungen nicht erfüllt waren.

Da eine exakte Untersuchung des Verlaufs aus den genannten Gründen nicht möglich war, dient der Vergleich der Werte der Baseline Untersuchung mit den Werten nach dem Studienzeitraum von neun Monaten der Abschlussuntersuchung (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.3*) als Bewertungsgrundlage, ob und inwieweit das primäre Ziel der DM-IMT Studie erfüllt werden konnte.

Bei der Analyse der Veränderungen der Lungenfunktionsprüfung (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.3, Tab. 5*) zeigten sich für alle Lungenfunktionsparameter beim Großteil der Patienten positive Ergebnisse im Vorzeichentest. Hierbei stachen vor allem die Parameter Atemminutenvolumen MVV und der Maximal Inspiratorische Druck MIP hervor, da diese beiden Parameter die größten und signifikanten Unterschiede zeigten. Das MVV hat sich insbesondere in der Ausdauergruppe signifikant verbessert und zeigte bei allen Patienten dieser Gruppe eine positive Änderung. Die Verbesserungen dieser Trainingsgruppe grenzen sich außerdem signifikant zu den Veränderungen der anderen beiden Gruppen ab. Die Werte des MIP zeigten bei allen Patienten der Gruppen mit Kraft- und Ausdauertraining eine signifikante Verbesserung. Zudem unterschieden sich beide Trainingsgruppen signifikant von der Kontrollgruppe ohne Training. Zusätzlich ergab sich eine signifikante Veränderung der FVC und der Gehstrecke des 6MWT innerhalb der Studiengruppe Ausdauer.

Erklärt werden können die berichteten Verbesserungen der Lungenfunktionsparameter durch eine Verbesserung der Atemmuskulatur, eine Erhöhung des Lungenvolumens, eine verbesserte Thoraxcompliance oder eine Kombination dieser Effekte. Bei der Kontrollgruppe zeigte sich in keiner der Untersuchungen eine signifikante Änderung nach neun Monaten.

Es ist zu beachten, dass die Motivation der Teilnehmer sich im Verlauf der Studie ändern und somit einen Einfluss auf die Größe der Veränderungen der erhobenen Werte haben kann. Unsere Auswertung ergab im Mittel eine abfallende Compliance, was dafür spricht, dass die Probanden besonders ambitioniert in die Studie gestartet sind und die Therapiemotivation im Laufe der Zeit abgenommen hat.

Die Ergebnisse der DM-IMT-Studie weisen darauf hin, dass das Atemmuskulaturtraining im Ausdauermodus möglicherweise effektiver ist als im Kraftmodus. Neben dem signifikant verbesserten MIP zeigte sich in der Ausdauergruppe eine signifikante Verbesserung des

MVV. Allerdings müssen auch hier die Limitationen hinsichtlich Stichprobengröße und Studienzeitraum berücksichtigt werden, weshalb weitere Untersuchungen mit größeren Kohorten notwendig sind, um eine klarere Aussage treffen zu können.

Neben der Veränderung der Werte zwischen BL und EOS erfolgte eine Analyse des Einflusses möglicher Ko-Faktoren auf diese Änderungen (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.3.3*). Die Erkrankungsdauer der Patienten beeinflusst die muskuläre Leistungsfähigkeit und den klinischen Zustand [18] und ist demnach für die Beurteilung der Ergebnisse und möglichen Verbesserungen der Patienten wichtig. Die Veränderungen der Parameter FVC und MVV zeigten eine negative Korrelation mit der Erkrankungsdauer (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.3.3*). Aufgrund des degenerativen Prozesses ist diese Richtung der Korrelation zu erwarten, was bedeutet, dass je länger die symptomatische Erkrankungsdauer der Patienten ist und umso fortgeschrittener der Erkrankungsverlauf, umso fortgeschrittener ist möglicherweise auch eine respiratorische Insuffizienz mit geringerem Ansprechen auf ein Atemmuskeltraining.

Eine weitere mögliche Einflussgröße stellt das Ausmaß der CTG-Repeat-Expansion dar, welches als nennenswerter Einflussfaktor auf die Ausprägung der klinischen Manifestation und den Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden konnte [3,18,19]. Die Annahme, dass die muskulären Symptome der DM1 Patienten mit dem Ausmaß der CTG-Repeat-Expansion positiv korrelieren [100], konnte in dieser Studienkohorte nicht bestätigt werden. Es zeigten sich weder für die untersuchten Lungenfunktionsparameter noch für klinische Tests (6MWT) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit verschiedenen Spannweiten der CTG-Repeats (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.6*). Lediglich die Veränderung des Maximal Exspiratorischen Drucks MEP zeigte eine signifikant positive Korrelation zur Anzahl der CTG-Repeat-Expansion. Aufgrund des oben beschriebenen Einflusses der CTG-Repeat-Länge auf die muskuläre Schwäche wäre zunächst eine negative Korrelation zu erwarten gewesen [100]. Es ist jedoch zu diskutieren, ob die Vermutung der Korrelation der muskulären Funktion mit der CTG-Repeat-Expansion nur für die Skelettmuskulatur der Extremitäten, nicht jedoch für die Atemmuskulatur gilt.

Bisherige Untersuchungen konnten eine Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankung, gemessen an der Extremitätenmuskelschwäche, und der Anzahl der CTG-Repeats nachweisen, jedoch nicht in Bezug auf Ventilationsstörungen. Folglich kann keine Assoziation zwischen einer Extremitätenmuskelschwäche und den

Lungenfunktionswerten hergestellt werden und somit auch keine Vorhersage des Therapieeffekts abgeleitet werden.

Die Lungenfunktionsparameter FVC und MIP zeigten die größten Veränderungen nach neun Monaten in der Gruppe E3 mit den meisten CTG-Repeats, der Parameter MVV hingegen in der Gruppe E1 mit der geringsten Anzahl an CTG-Repeats (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.6, Tab. 8*).

Damit legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass ein Trainingseffekt unabhängig von der Erkrankungsdauer, der zugrunde liegenden CTG-Repeat-Anzahl oder dem MIRS-Score erreicht werden kann. Unterschiede im genetischen und klinischen Zustand der Patienten sind demnach keine entscheidenden Faktoren bei der Entscheidung für oder gegen ein Atemmuskeltraining als Therapieoption.

Eine weitere interessante Fragestellung war es, inwieweit die Compliance entscheidend ist für den Trainingserfolg sowie messbare Verbesserungen in Lungenfunktion und Verbesserung beeinträchtigender Symptome im Alltag (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.7*).

Hierbei zeigt sich lediglich für den Lungenfunktionsparameter MIP eine signifikante positive Korrelation zur Gesamtcompliance. Dies ist der Zusammenhang, welcher zu erwarten war, sprich ein häufigeres regelmäßigeres Training führt zu einem größeren Effekt. Die Patienten, welche ≥ 75 % ihres Trainingsolls erfüllt haben, zeigen eine fast doppelt so große Verbesserung des MIP als die Vergleichsgruppe 'non-compliant'. Dieser Unterschied zwischen den Subgruppen ist signifikant.

Die Analyse der Veränderungen durch das Training der übrigen wichtigen Lungenfunktionsparameter FVC und MVV zeigen keine signifikanten Unterschiede oder Korrelation mit der Compliance.

Für Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne und SMA wurde festgestellt, dass der Effekt des Atemmuskeltrainings von der Trainingsintensität, definiert durch die Anzahl der erfolgreich absolvierten Trainingseinheiten, abhängt [101]. Diese Aussage wird in der DM-IMT Studie nicht verifiziert.

Dennoch wiesen die Trainingsgruppen, wie oben beschrieben, deutliche Verbesserungen im Vergleich zur Kontrollgruppe in der Lungenfunktion auf, was darauf schließen lässt, dass trotz unzureichender Trainingshäufigkeit ein Trainingseffekt erzielt werden konnte. Zwar war nur der Subgruppenvergleich für den MIP signifikant, jedoch zeigen alle Parameter in der Subgruppe ‚compliant‘ eine deutlich größere Veränderung als in der Subgruppe ‚non-compliant‘. Dies ist ein wichtiger Aspekt, wenn man die

Trainingsmotivation der Patienten vor Therapieetablierung abwägt. Auch ein mäßiger Antrieb zum Training und eine vermutete geringere Trainingshäufigkeit sollten damit einen Therapieversuch zulassen, da auch hier mit positiven Effekten zu rechnen ist.

Neben den berichteten messbaren Veränderungen nach neun Monaten Training liefert auch die Auswertung des eigens für diese DM-IMT Studie konzipierten Abschlussfragebogens wichtige Anhaltspunkte zur Effektivität und Wirksamkeit des Atemmuskeltrainings (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.9*).

Von besonderem Interesse waren hierbei die Fragen an die Probanden, ob und in welcher Hinsicht sie subjektiv eine Veränderung bzw. Verbesserung durch das regelmäßige Training bemerkt haben (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.9, Abb. 18*). Diese Frage beantworteten 19 % der Probanden mit ja, 11,5 % waren sich unsicher und konnten die Veränderung nicht einschätzen oder benennen. Es wurde berichtet von merkbaren Verbesserungen der Ausdauer, der Ermüdbarkeit oder des Allgemeinbefindens und der Leistungsfähigkeit im Alltag. Zudem konnten positive Veränderung bei Spaziergängen und Wandern, eine Verbesserung während des Trainings selbst, eine bewusstere Wahrnehmung der Atmung oder ein positiver Effekt auf die Psyche verzeichnet werden. Zudem ergab die Auswertung dieses Fragebogens eine Bereitschaft der Mehrheit aller Patienten, bei Nachweis eines positiven Effektes, ein regelmäßiges Atemmuskeltraining dauerhaft weiterzuführen.

Dieses Ergebnis ist entscheidend für die Generierung einer Empfehlung, da Therapieansätze und -empfehlungen nur dann sinnvoll sind, wenn sie von den Patienten angenommen werden und praktikabel umsetzbar sind. Ein Therapieansatz, welcher von vornherein von den Patienten nicht in vollem Umfang akzeptiert wird, kann nicht den gewünschten Effekt in vollem Umfang erzielen.

5.2.2 Sekundäre Ziele

Der Vergleich zwischen den verschiedenen Formen inspiratorisches Kraft- und Ausdauertraining als sekundäres Ziel, wurde bereits im *Abschnitt 5.2.1 der Diskussion* dargestellt, da die Veränderungen und Signifikanzen in diesen Erläuterungen sinnvoll im Gruppenvergleich diskutiert werden konnten.

Die im genannten Abschnitt dargestellten Verbesserungen der Lungenfunktion spiegeln sich nicht im selben Maße in der Veränderung der Gesamtscores der Fragebögen wider.

Diese erhobenen Differenzen zwischen dem Ausmaß der Veränderungen der Lungenfunktionsparameter und der Fragebogenscores lassen den Diskussionspunkt offen, ob die Fragebögen überhaupt in der Lage sind, die erzielten Veränderungen durch ein Atemmuskeltraining abzubilden.

Hierbei berichtete jedoch ein großer Teil der Probanden der Trainingsgruppen im Abschlussfragebogen (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.9*), sie hätten eine subjektive Verbesserung in verschiedenen Alltags- und Lebenssituationen bemerkt. Erwartungsgemäß sollten die Fragebögen diese alltagsrelevanten Symptome und Auswirkungen auf die Lebensqualität abbilden.

Entsprechend den erreichten Verbesserungen der Atemfunktion wäre ein Abfallen der Punktescores in den Trainingsgruppen zu erwarten. Der Respicheck Gesamtscore zeigte hingegen in keiner der Gruppen eine signifikante Änderung, in der Trainingsgruppe Ausdauer stieg er sogar leicht an. In einer Publikation zur DM-IMT Studie [102] wurde diesbezüglich untersucht, inwieweit der Respicheck Fragebogen neben seiner Funktion als Screeninginstrument zur frühen Erkennung von Hypoventilationssymptomen [57,93] bei DM1 Patienten als Überwachungsinstrument begleitend zu einer Therapie/Training eingesetzt werden kann. Als mögliche Erklärung für die fehlende Assoziation zwischen Verbesserung der Atemmuskelkraft und Fragebogen-Score waren hauptsächlich Faktoren wie die Art und Zusammensetzung der Fragen sowie die Ätiologie der Symptome diskutiert worden. Die grobe Skalierung der Fragebögen kann dazu führen, dass feine Veränderungen im klinischen Beschwerdebild der Patienten nicht ausreichend abgebildet werden können. Bei der genannten dichotomen Skalierung und dem Auswertungsprinzip des Respicheck Fragebogen würde sich der Gesamtscore nur mit einem völligen Verschwinden bzw. Neuauftreten eines Symptoms ändern. Als Effekt eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings wäre eine Symptomverbesserung, jedoch kein völliges Verschwinden eines Symptomkomplexes zu erwarten.

Als weiterer wichtiger Faktor ist die multifaktorielle Ätiologie dieser Symptome zu diskutieren. Geht man davon aus, dass die Symptome Müdigkeit, kognitive Störungen, Tagesschläfrigkeit und sonstige Hypoventilationssymptome in ähnlicher Erscheinung auch als neuropsychiatrische Symptome und im Rahmen von Schlafapnoen oder in Kombination auftreten können, ist ein umfängliches Verschwinden der Symptome ebenso wenig zu erwarten. In einer aktuellen Studie von 2021 wurde geschlussfolgert, dass die exzessive Tagesschläfrigkeit in der untersuchten Kohorte von DM1 Patienten v.a.

zentralen Ursprungs war [103], was die Erwartung eines vollständigen Verschwindens der Symptome durch ein Atemmuskeltraining ebenso wenig zuließe.

Diese möglichen differenzialdiagnostischen Ursachen wurden bei den Probanden der DM-IMT Studie nicht untersucht und ausgeschlossen, weshalb eine vollständige Auftrennung zur Ursachenklärung nicht abschließend möglich ist. Diese alternativen Ursachen würden durch ein inspiratorisches Atemmuskeltraining nicht beeinflusst, weshalb nur eine teilweise Verbesserung der Symptome bei komplexen Ursachen möglich wäre. Eine deutlich höhere Aussagekraft der eingesetzten Fragebögen wäre demnach durch zusätzliche objektive Schlaftests und Diagnostik psychischer Einflussfaktoren zu erlangen.

Zusätzlich wird die Symptomausprägung und das subjektive Beschwerdebild der Patienten im Alltag durch zahlreiche weitere Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen andere Einflussfaktoren, welche sich auf den Schlaf auswirken, sowie Änderungen von gewohnten Abläufen und psychische Belastungen, wie sie die COVID-19 Pandemie mit sich brachten. Diese Einflussfaktoren lassen sich in der Auswertung der Effekte des Atemmuskeltrainings nicht ausblenden und müssen als Cofaktoren in Betracht gezogen werden.

Auch die Epworth Sleepiness Skala ist konzipiert zur Erhebung des Ausmaßes und der Bewertung des Symptoms Tagesschläfrigkeit [91]. Es zeigte sich in der DM-IMT Gesamtkohorte ein signifikanter Effekt, jedoch unterschied sich diese Veränderung nicht signifikant zwischen den Gruppen mit und ohne Training. Die Tagesschläfrigkeit gehört zu den Symptomen, welche erwartungsgemäß vom Atemmuskeltraining profitieren sollten. Demnach sollte sich die Verbesserung vor allem in den Trainingsgruppen zeigen und sich entscheidend von der Kontrollgruppe ohne absolviertes Training unterscheiden. Anzumerken ist bei diesem Fragebogen jedoch die limitierte Sensitivität für DM1 und eine unzureichende Validierung für neuromuskuläre Erkrankungen [104]. Sansone et al. [103] stellte die Fragebögen FDSS und ESS der objektiven Schlafdiagnostik gegenüber und fand lediglich eine geringe Übereinstimmung der selbstberichteten Tagesschläfrigkeit mit den objektiven Messungen, wie es auch in früheren Studien gezeigt werden konnte [105,106].

Es ist anhand des erhobenen Scores des ESS keine Differenzierung zwischen Tagesschläfrigkeit als Erscheinung der Erkrankung an sich oder als Symptom als Hinweis auf eine respiratorische Beeinträchtigung möglich.

Die Auswertungen des FDSS Fragebogens ergaben ebenfalls unwesentliche Unterschiede zwischen den Studiengruppen. Der FDSS Fragebogen [90] vereint die sich ähnelnden und überschneidenden Symptome der Müdigkeit und der übermäßigen Tageschläfrigkeit und bewertet sie kombiniert, da diese wie oben beschrieben sowohl für Patienten als auch behandelnde Ärzte häufig schwierig voneinander zu differenzieren sind. Er ist als valides und reliables Untersuchungsinstrument zur klinischen Dokumentation dieser Symptomkomplexe für Patienten mit DM1 geprüft [107]. Allerdings ist bislang unklar und nicht ausreichend untersucht, inwieweit der FDSS in der Lage ist, eine Veränderung über einen zeitlichen Verlauf mit einem Ansprechen auf mögliche Interventionen oder Therapie zu erkennen [90]. Diese Unklarheit schränkt die Interpretation der Veränderungen und Ergebnisse der DM-IMT Studie ein, da genau diese Fähigkeit des Fragebogens für die Bewertung entscheidend wäre. Dieser offene Punkt lässt sich auch durch die Ergebnisse der DM-IMT nur unzureichend beantworten, da ebenfalls keine Äquivalenz zu den Änderungen der Lungenfunktion und Angaben im Abschlussfragebogen und keine signifikanten Unterschiede geboten wurden.

Im Allgemeinen ist bei der Auswertung der Veränderungen der Fragebögen zu beachten, dass sie die subjektiv empfundenen Symptome der Patienten abbilden und einzuordnen versuchen. Demnach ist die obligate Voraussetzung für das zuverlässige Ausfüllen der Fragebögen das eigene Bewusstsein der Patienten für ihre eigenen Symptome und die eigene Unterscheidung zwischen dem ebenfalls häufigen Symptom Müdigkeit [108,109] und einer Tagesschläfrigkeit, welche für viele Patienten nicht einfach bzw. kaum voneinander zu trennen ist [90,104,107]. Des Weiteren ist ohne eine umfassende zusätzliche Diagnostik die mögliche Verzerrung der Wahrnehmung und Beantwortung der Fragen durch sonstige Stimmungs- oder Verhaltenseinflüsse wie Depression, Angstzustände oder sonstige psychische Belastungen nicht auszuschließen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Gesamtscores der eingesetzten Fragebogen zur Erhebung der Patient Reported Outcome Measures (PROMs) sich nicht erwartungsgemäß und im selben Maße wie die Verbesserungen der Lungenfunktionsparametern verändern und demnach nur bedingt verlaufsbegleitend die Veränderungen durch ein Atemmuskeltraining abbilden können.

Die Verbesserungen der Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest sowie die Veränderungen des MIRS Scores waren ebenfalls in allen drei Studiengruppen nur minimal. Dies war jedoch

zu erwarten, da das Atemmuskeltraining zwar möglicherweise zu einer Verbesserung belastender Symptome im Alltag und einer möglichen Dyspnoe führen kann, jedoch nicht gleichzusetzen ist mit einem Ganzkörpertraining mit Training der gesamten Extremitätenmuskulatur. Eine mögliche sichtbare Verbesserung ist bei diesem muskulären Funktionstest eher in der Veränderung der Angaben zur Borg-Skala zu vermuten, welche Fatigue und Atemnot vor und nach dem Gehstest angibt. Hierbei zeigte sich die Fatigue nach dem Gehstest bei 6 der trainierenden Probanden rückläufig im Vergleich zu Monat 0, die Atemnot ging bei 4 der Patienten nach neunmonatigem Atemmuskeltraining zurück. Demnach zeigt sich, dass auch dieser Parameter nur bedingt bei einem Teil der Patienten vom Training positiv beeinflusst wird.

Als Fazit zur Erfüllung der sekundären Ziele der DM-IMT Studie bezüglich möglicher Auswirkungen eines Atemmuskeltrainings auf Lebensqualität, Symptomatik im Alltag sowie muskuläre Leistungsfähigkeit, ergibt sich aus diesen Ergebnissen kein klares Bild. Es scheinen subjektive Verbesserungen erreicht worden zu sein, jedoch bilden sich diese nicht klar in messbaren Veränderungen der klinischen Tests und Gesamtscores der Fragebögen (PROMs) ab.

Eine objektive Bewertung der Lungenfunktion durch Lungenfunktionstests scheint nach wie vor die genaueste, einfachste und kosteneffektivste, wenn auch zeitaufwändige Option zur Überwachung der Lungenfunktion zu sein.

5.3 Weitere Studienerkenntnisse

5.3.1 Training

Zur Beurteilung der künftigen Praktikabilität eines regelmäßigen Trainings im Alltag sowie die Problematiken und Hindernisse, welche für eine verminderte Compliance und somit eingeschränkte Trainingseffektivität der Patienten sorgen könnten, beleuchtete der Abschlussfragebogen den praktischen Teil des Trainings sowie der Verlaufskontrollen. Nahezu alle Patienten kamen gut im technischen Umgang mit dem Trainingsgerät zurecht und empfanden die Anweisungen und die Bedienung als einfach. Diese Evaluierung war aufgrund der leichten kognitiven Einschränkungen, welche für viele der Patienten mit der adulten Form der Myotonen Dystrophie Typ 1 in individueller Ausprägung gezeigt

wurden [110], ebenfalls von besonderem Interesse. Eine Untersuchung aus dem Jahr 2016 [40] konnte solche kognitiven Beeinträchtigungen hingegen nicht in diesem Umfang bestätigen. Es konnten nur geringfügige Abweichungen des Patientenkollektivs mit Myotonen Dystrophien von den Daten der Normalbevölkerung festgestellt werden [40]. Dieses Bild zeigte sich auch in der DM-IMT Studienpopulation, in welcher die Patienten nur geringfügige Verständnis- oder Umsetzungsprobleme mit den Anforderungen des Trainings zeigten.

Die Frage nach der Integration des Trainings in den Alltag, welche für zukünftige Empfehlungen wichtig ist, beantworteten nur 23 % der Patienten mit einfach/problemlos, knapp 40 % waren sich nicht sicher (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.9, Abb. 18*). 27 % der Probanden schätzten ihre eigene Trainingshäufigkeit als intensiv ein, knapp 40 % der Patienten mit mittelmäßig bis gering. Als Gründe für die geringere Trainingshäufigkeit gaben die Patienten besonders häufig ‚keine Lust‘ (n=5) und insbesondere ‚keine Zeit‘ (n=10) an. Vereinzelt wurden weitere Gründe genannt, wie Gerätefehler, sonstige gesundheitliche Probleme, private Gründe oder das Vergessen des Trainings. Diese angegebenen hinderlichen Gründe sollten sowohl in weiteren Studien als auch in einer Therapieempfehlung bedacht und Möglichkeiten zur Verhinderung oder Minimierung dieser Faktoren entwickelt werden.

Die gewonnenen Erkenntnisse dieser Studienpopulation zeigten insgesamt eine Akzeptanz des Trainings, welche zusätzlich für die Umsetzung der Therapieempfehlung in künftigen Richtlinien spricht.

5.3.2 Compliance

Die Trainingscompliance der Studienprobanden wurde gemessen an der tatsächlich absolvierten Anzahl an Trainings, ausgelesen aus dem Respifit S® Trainingsgerät, im Vergleich zum vorgegebenen Sollwert an Trainingseinheiten. Es wurde ein Grenzwert von 75 % festgelegt zur Unterscheidung zwischen den Subgruppen compliant/non-compliant.

Vor Beginn der Studie bestand eine Unsicherheit, wie die Motivation dieser Patienten ausfallen würde. Es ist bekannt, dass Patienten mit dieser Grunderkrankung häufig unter einem Fatigue-Syndrom leiden, welches neben übermäßiger Tagesmüdigkeit und Störungen der Schlafregulation auch ausgeprägte Konzentrationsstörungen sowie eine herabgesetzte Motivation und Antriebslosigkeit beinhaltet [108,111]. Es ist anzunehmen,

dass diese Aspekte einen Einfluss auf Trainingsbereitschaft und -antrieb haben und somit ein wichtiger Faktor in der Beobachtung der Compliance sind.

In einer vorangegangenen Studie mit LOPD-Patienten wurde eine deutliche Abnahme der Compliance über die Zeit festgestellt [75]. Auch in dieser Studienpopulation zeigte sich im Gesamten eine abnehmende Trainingshäufigkeit im Studienverlauf. Betrachtete man hierbei jedoch die einzelnen Probanden, ließ sich feststellen, dass die Compliance individuell sehr unterschiedlich aber jeweils auf einem konstanten Niveau ausgeprägt war (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.7, Abb. 15*). Eine Ausnahme stellte für alle Patienten die Weihnachts- und Silvesterfeiertage dar, in welchen die Trainingseinheiten bei nahezu allen Patienten unter dem Soll lagen. Auch die Veränderungen durch die COVID-19 Pandemie, wie im *Abschnitt 5.4.2 der Diskussion* beschrieben, hatten einen Einfluss auf Trainingshäufigkeit und -intensität vieler Probanden. Zudem erschien die subjektiv empfundene Anstrengung sehr tagesabhängig und wurde beeinflusst von sonstigen Belastungen und Anforderungen im Alltag.

Das Training erforderte einen gewissen koordinativen Anspruch, der eine sehr unterschiedlich ausgeprägte Herausforderung für die Patienten darstellte und somit ebenfalls die Umsetzung der Anweisungen sowie schließlich die Trainingshäufigkeit beeinflusste.

Anzumerken ist bei diesen Interpretationen die Berechnung der Compliance mithilfe der generierten Trainingsdaten des Respifit S® Trainingsgerätes. Wie im nachfolgenden *Abschnitt 5.4.1 der Diskussion* dargelegt ist, sind diese Daten nicht mit voller Sicherheit vollständig und korrekt. Es ist demnach nicht auszuschließen, dass die berechneten Compliance Werte der Patienten nicht die tatsächliche Trainingshäufigkeit widerspiegeln und die Trainingsaffinität unter- oder überschätzt wird. Unter diesem Gesichtspunkt sind sowohl die Ergebnisangaben als auch die zugehörigen Diagramme zum Verlauf der Compliance der einzelnen Trainingsgruppen und Probanden kritisch zu betrachten.

5.4 Limitationen und Einschränkungen der Studie

5.4.1 Herausforderungen Respifit S® Trainingsgerät

Aufgrund vielversprechender Ergebnisse aus früheren Studien [75] zur Sicherheit des Trainings mit dem mobilen Trainingsgerät Respifit S®, wurde auch für das Atemmuskeltraining der DM-IMT Studie dieses Gerät verwendet.

Es zeigten sich jedoch bei der Datenauslesung dieses kommerziellen Trainingsgerätes vereinzelt Schwierigkeiten. Einzelne Daten wie die automatisch generierten Werte für die Maximalkraft $P_{i\ max}$ und das Minutenvolumen MV waren unplausibel und dementsprechend nicht verwertbar. Es waren keine konkreten Fehlermeldungen erkennbar und zuordenbar. Vereinzelt zeigten sich Systeminstabilitäten mit Störung und Unterbrechung der Trainingseinheiten. Das Gerät eines Probanden der Trainingsgruppe Kraft zeigte ab Trainingsmonat 3 einen Kartenfehler an, welcher nicht zu beheben war und sowohl das Auslesen der Trainingsdaten als auch das Fortführen des Trainings nicht zuließ.

Diese fehlenden Daten erschwerten im Nachgang die statistische Auswertung der Trainingseffizienz und Compliance und ließen bei einzelnen Patienten keine exakte Aussage über den Trainingsverlauf zu.

Umstellungen der Geräteeinstellungen sowie eine schnelle Klärung offener Fragen wurden durch die z.T. weite Entfernung der Patienten sowie den Einschränkungen durch die COVID-19 Pandemie erschwert. Ein telefonisches Management ging mit einer eingeschränkten Beurteilbarkeit mancher Anliegen, wie z.B. den beschriebenen Kartenfehlern oder Systeminstabilitäten, einher. Dieses Hindernis ließe sich hingegen beheben, falls das Atemmuskeltraining als gängiger Behandlungsansatz für Patienten mit DM1 gelten würde und somit flächendeckend Studienzentren und Ärzte mit der Therapieanleitung und -begleitung vertraut wären. Eine lokale Anbindung könnte somit akute Themen und Probleme ohne zeitlichen Verzug und somit ohne längere Unterbrechung des Trainings lösen.

Zusätzlich zeigte sich in mehreren Fällen eine deutliche Diskrepanz zwischen den ausgelesenen Daten und den Angaben der Patienten im Tagebuch (*4 Ergebnisse, Abschnitt 4.7, Abb. 16*). Es kann nicht abschließend geklärt werden, ob dies an fehlerhaften Angaben der Patienten im Tagebuch oder fehlerhaften Anzeigen der Daten des Trainingsgerätes lag.

Eine weitere Problematik zeigte sich bei einem Teil der Patienten in Bezug auf die Gerätehygiene. Trotz umfassender Anweisungen zur Aufbewahrung und Reinigung des Gerätes bei Aushändigung der Trainingsgeräte zu Studienbeginn, konnten einige Patienten diese im Laufe der neun Monate nicht ausreichend umsetzen. Hierbei bleibt unklar, ob dies dem Verständnis der Patienten [110] zuzuschreiben ist oder ob dies bei einem regelmäßigen und langfristigen Gebrauch der Geräte unvermeidbar ist.

Dies bedeutet natürlich, dass ein notwendiger häufiger Wechsel der Einzelbestandteile des Gerätes mit höherem Aufwand und höheren Therapiekosten einherginge. Eine unhygienische Verwendung des Atemtrainingsgerätes sollte jedoch unbedingt vermieden werden, da die anzunehmende erhöhte Keimlast ein weiteres Risiko bei respiratorischer Insuffizienz für die Entwicklung von Infektionen der oberen Atemwege mit der Komplikation einer Lungenentzündung darstellen kann. Dies wäre kontraproduktiv, da das eigentliche Ziel und der Vorteil des Atemmuskeltrainings der Verhinderung solcher Komplikationen somit verfehlt würden.

5.4.2 Auswirkungen COVID-19 Pandemie

Als unvorhersehbares Ereignis beeinflusste die COVID-19 Pandemie, welche sich in Deutschland im Frühjahr 2020 ausbreitete, den Studienverlauf entscheidend.

Besonders die Verlaufsuntersuchungen Monat 5 und Monat 7 waren von Ausgangssperren, speziellen Regelungen in Kliniken und Ambulanzen durch behördliche Anordnungen sowie den Bedenken und Ängsten der Probanden betroffen und es kam zu zahlreichen Terminabsagen der Präsenztermine. Die Patienten empfanden große Verunsicherung, da sie zu den Hochrisikopatienten mit pulmonaler Vorerkrankung zählten und die zum Teil langen Anreisestrecken mit öffentlichen Verkehrsmitteln sowie den Aufenthalt in einer Ambulanz vermeiden wollten. Problematisch hierbei war, dass für die Kontrollgruppe genau ein Verlaufstermin zwischen dem Beginn und Ende der Studienlaufzeit vorgesehen war, und dieser Termin beinahe bei allen Patienten der Kontrollgruppe in diese Zeit der Einschränkungen fiel. Der Kontrolltermin in der Mitte des Studienzeitraums konnte nur bei einem von acht Patienten der Kontrollgruppe ohne Training stattfinden. Auch bei den Probanden der Trainingsgruppen kam es zu erheblichen Ausfällen von bis zu 60 %, welche die Auswertung des Trainingsverlaufs und die Durchführung der geplanten Longitudinalanalyse unmöglich machte (4 *Ergebnisse, Abschnitt 4.5, Tab. 7*). Die einzelnen Subgruppen und auswertbaren

Parametern zu den einzelnen Zeitpunkten wurden durch die Ausfälle so klein, dass eine sinnvolle Analyse im geplanten Umfang nicht möglich war. Dies bedeutet allerdings, dass durch die fehlenden Daten und Berechnungen keine Aussagen darüber getroffen werden können, ab welchem genauen Zeitpunkt die Patienten vom Atemmuskeltraining profitieren, d.h. eine Empfehlung zur Mindestdauer einer Atemtherapie ist aus diesen Studienerkenntnissen nicht abzuleiten.

Trotz eingeschränkter Auswertungsmöglichkeiten des Trainingsverlaufs war eine aussagekräftige Analyse der Veränderungen von der Baseline- zur Abschlussuntersuchung möglich, da die Durchführung dieser beiden Termine nicht von den Auswirkungen der COVID-19 Pandemie betroffen waren.

Neben den Ausfällen für die Datenanalyse bleibt unklar, inwieweit die Pandemie durch Veränderungen im Alltag die Trainingsleistung der Patienten beeinflusste. Es ist zu vermuten, dass die zum Schutz der eigenen Gesundheit eingegangenen Einschränkungen im Alltag, Ausfälle regelmäßiger Verlaufskontrollen und Physiotermine und körperlicher Aktivität ebenso einen Einfluss auf die körperliche und seelische Leistungsfähigkeit und Verfassung der Patienten hatten. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit DM1 häufiger klinische Anzeichen einer Depression zeigen als die Vergleichskohorte der Normalbevölkerung [112]. Diese Neigung könnte per se einen Einfluss auf Antrieb und Trainingsmotivation der Probanden haben.

Es lässt sich nicht abschließend klären, inwieweit die Veränderungen und Verbesserungen der gemessenen Parameter ausgefallen wären ohne diesen Einschnitt in das alltägliche Leben der Patienten. Keiner der Probanden hatte wesentlich eine COVID-19 Infektion während des Studienzeitraumes, dennoch ist eine subklinische Infektion mit Auswirkungen auf die pulmonale Leistung nicht gänzlich auszuschließen und muss in den Bewertungen der Endergebnisse kritisch bedacht werden.

Auch die Ergebnisse der Fragebögen bildeten jeweils ein Gesamtbild des subjektiven Empfindens der Patienten ab. Davon ließen sich die Auswirkungen der COVID-19 Pandemie nicht eindeutig abgrenzen. Begleitende Gespräche mit Erhebung besonderer Ereignisse und Veränderungen der letzten Trainingsmonate bei allen Verlaufskontrollen zeigten auf, dass sich psychische Belastung, ein unregelmäßiger Tagesablauf und eine insgesamt mangelnde Motivation durch die Ausgangssperre bei einem Großteil der Patienten negativ auf die Trainingsmotivation, -häufigkeit und -leistung auswirkte.

Die entfallenen Präsenztermine wurden kompensiert durch telefonische Verlaufstermine, bei denen unter Anleitung die Trainingsdaten des Gerätes ausgelesen und bei Bedarf der

Atemwiderstand angepasst werden konnte. Auf mögliche Fragen konnte eingegangen werden und berichtete Nebenwirkungen oder besondere Ereignisse wurden dokumentiert. Zudem wurden die Fragebögen zu diesen Zeitpunkten per Mail an die Patienten versendet, welche mit verlässlicher Rücklaufquote ausgefüllt und eingescannt zurückgesendet wurden. Lungenfunktionsparametrische Tests sowie klinische Funktionstests wie der 6-Minuten-Gehtest mussten zu diesen Zeitpunkten ersatzlos entfallen.

Diese telefonischen Abfragen kompensierten zumindest das regelmäßige Auslesen der Trainingsgeräte. Es konnte somit eine ausreichend hohe Auslesequote für die Analyse der Compliance erreicht werden mit insgesamt nur 5 fehlenden Auswertungen (Monat 3 n=1, Monat 5 n=1, Monat 7 n=2, Monat 9 n=1).

Zudem bildete der Abschlussfragebogen ab, dass die Teilnehmer sich durch diese telefonischen Ersatztermine ausreichend betreut fühlten.

5.4.3 Überblick weiterer Einschränkungen

Bei Planung und Durchführung solcher klinischen Studien sind einige verbesserungswürdige Aspekte, Limitierungen und Problematiken nicht zu vermeiden. Es ist festzustellen, dass es sich um eine kleine Teilnehmeranzahl handelte, insbesondere nach Aufteilung der Probanden auf die drei Studiengruppen. Dieser Aspekt ist für kleine monozentrische Studien mit Patienten einer solche seltenen Erkrankung wie der Myotonen Dystrophie Typ 1 [2–4] nicht ungewöhnlich. Auch der organisatorische und zeitliche Aufwand, welcher mit den vorgesehenen regelmäßigen Verlaufsuntersuchungen in Präsenz im Studienzentrum in München verbunden war, war sowohl für das durchführende Studienteam als auch für die Patienten, welche aus ganz Deutschland anreisten, erheblich und galten nicht selten als ausschlaggebender Punkt gegen eine Teilnahme. Des Weiteren fiel die Rekrutierungszeit in die Monate der COVID-19 Pandemie, welche den Einschluss weiterer Probanden deutlich erschwerte.

Aus diesen Gründen sind die erhobenen Ergebnisse und Erkenntnisse der DM-IMT Studie aufgrund der Größe der Studienkohorte unter Vorbehalt zu interpretieren. Sie liefern jedoch Hinweise, welche Sachverhalte in künftigen Studien mit größerer Studienpopulation weiter zu untersuchen und zu validieren sind.

Trotz Randomisierung und möglichst großer Homogenität der Studiengruppen, ließen sich nicht alle Unterschiede ausgleichen. Es zeigten sich in vereinzelt Parametern

(FVC, MIP, FEV1 in % vom Soll) signifikante Gruppenunterschiede zum Zeitpunkt der Baseline Untersuchung. Wie für die Erkrankung üblich, sind auch bei dieser Patientenpopulation Unterschiede im individuellen Krankheitsverlauf sowie der Verteilung der Muskelschwäche anzunehmen [3]. Auch wenn diese Unterschiede zwischen den Studiengruppen nicht signifikant waren, waren gewisse Abweichungen in den vorherrschenden Hauptsymptomen, der Erkrankungsdauer und dem Ausmaß der CTG-Repeat-Expansion nicht zu vermeiden. Diese Einschränkungen der Gruppenhomogenität erschwerte den direkten Vergleich der Ergebnisse und Trainingseffekte. Es ist jedoch zu bedenken, dass eine verschärfte und umfassendere Liste an Ein- und Ausschlusskriterien zur Minimierung der Abweichungen zwischen den Gruppen eine noch kleinere Kohorte bedeuten würde, was wiederum ebenso zu einer Verringerung der Aussagekraft und der Verallgemeinerung der Studienergebnisse führen würde.

Eine weitere wichtige Einschränkung der Studie waren die fehlenden Blutgasanalysen und Schlafdiagnostik zur Differenzierung zwischen Symptomen im Zusammenhang mit nächtlicher Hypoventilation und neuropsychologischen Kernsymptomen bei DM1. Das Vorhandensein dieser Untersuchungen hätte die Aussagekraft der Auswertungen der sekundären Ziele und Fragebögen deutlich erhöht.

Weiterhin zeigte die Analyse der Qualitätskriterien der erhobenen spirometrischen Messungen bei der Baseline Untersuchung deutliche Defizite: Bei knapp 80 % der Patienten konnte nur ein akzeptabler Versuch trotz drei- bis fünffacher Wiederholung erreicht werden. Dies weist darauf hin, dass bei diesen neuromuskulär erkrankten Patienten bereits eine Einschränkung der Lungenfunktion vorliegt. Zudem zeigen die Erfahrungen, dass Patienten mit DM1 ein schwieriges Patientenkontinuum in Bezug auf die Umsetzung praktischer Aufgaben sind. Trotz mehrfacher Erklärungen und Probeversuche gestaltete sich die Umsetzung schwierig.

5.4.4 Sollwertberechnung FVC

Für die Berechnung des Sollwertes der FVC wurde eine ältere Formel [113] angewandt, die ursprünglich für Nordamerikaner erstellt wurde. Inzwischen sind zahlreiche neuere Berechnungsformeln für eine Vielzahl an Populationen verfügbar, die bei Vergleichen mit der (deutschen) Allgemeinbevölkerung herangezogen werden sollten. In dieser Studie

lag der Fokus jedoch ausschließlich auf der Änderung der einzelnen Parameter durch das Atemmuskeltraining, wofür auch die Verwendung der veralteten Formel möglich ist. Ein Vergleich des Lungenfunktionsparameters FVC % vom Soll mit der (deutschen) Allgemeinbevölkerung ist jedoch damit nicht zulässig.

6 AUSBLICK

Die Ergebnisse dieser Atemtherapiestudie tragen dazu bei, die zukünftigen Versorgungsempfehlungen für Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 mit Beteiligung der Atemmuskulatur zu verbessern.

Analog zu anderen klinischen Studien, in denen die Effekte eines inspiratorischen Atemmuskeltrainings bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen untersucht wurden [24,25,67,69,71–79], wurde auch in dieser Studie eine signifikante Verbesserung der inspiratorischen Kraft, gemessen anhand des MIP, erreicht. Diese symptomatische Therapieform kann damit den Patienten mit DM1, bei denen eine Beteiligung der Atemmuskulatur vorliegt, empfohlen werden.

Aufgrund der Stichprobengröße und dem pandemiebedingten Ausfall mehrerer Kontrolluntersuchungen konnte eine Analyse, nach welcher Trainingszeit und Trainingsintensität eine signifikante Besserung zu erwarten ist, nicht vorgenommen werden. Ebenso kann auch aus dieser kleinen Kohorte und der kurzen Studienphase nicht abgeleitet werden, ob ein früh begonnenes Training den Erkrankungsverlauf hinsichtlich der zunehmenden restriktiven Ventilationsstörung positiv beeinflusst und gegebenenfalls sogar eine drohende Beatmungspflichtigkeit hinauszögern oder verhindern kann. Für diese beiden wichtigen Fragestellungen sind größere Studienkohorten und längere Untersuchungszeiträume in künftigen Studien notwendig.

Erstmals wurde zudem untersucht, ob sich reines inspiratorisches Krafttraining von inspiratorischem Ausdauertraining hinsichtlich Sicherheit (Nebenwirkungen) und Effektivität unterscheidet. Eine Metaanalyse von Atemtrainingsstudien mit gesunden Probanden zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den Trainingsmodi Kraft vs. Ausdauer, ergab aber die Vermutung, dass eine Kombination aus inspiratorischem und expiratorischem Atemmuskelkrafttraining im Effekt überlegen sein könnte [114]. Neben dem signifikant gebesserten MIP besserte sich in der Trainingsgruppe zusätzlich die MVV signifikant. Dies legt nahe, dass ein inspiratorisches Ausdauertraining bei dieser Erkrankung effektiver zu sein scheint – doch auch hier müssen die Limitationen bezüglich Stichprobengröße und Studienzeitraum berücksichtigt werden und liefern damit die Grundlage einer entsprechenden Planung der Fallzahl und des Studienzeitraums in weiteren Studien.

Zusätzlich könnten Follow-up-Studien zur Beobachtung des erzielten Trainingseffektes nach Beendigung des Trainings der Untersuchung des Langzeiteffektes dienen. Studien zeigten bei LOPD Patienten stabile Langzeiteffekte nach 12 Wochen [77] und nach sieben Monaten [115]. Diese Untersuchungen könnten klären, ob ein dauerhaftes oder zeitweises Atemmuskeltraining empfohlen wird. Die Stabilität der Werte bei Unterbrechungen des Trainings, zum Beispiel durch gesundheitliche Gründe oder Urlaub, ist ebenfalls von Interesse für künftige Empfehlungen.

Trotz der genannten Limitationen kann anhand dieser bisher verfügbaren Ergebnisse aus der DM-IMT Studie ein Atemmuskeltraining als symptomatische Therapieform für diese Patientengruppe empfohlen werden.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Die Myotone Dystrophie Typ 1 ist eine CTG-Trinukleotid-Erkrankung mit autosomal-dominantem Erbgang und zählt zu den häufigsten hereditären Muskelerkrankungen mit Myotonie im Erwachsenenalter. Die Beteiligung der Atemmuskulatur mit der Entwicklung einer progredienten restriktiven Ventilationsstörung tritt bei einem Großteil der Patienten im Erkrankungsverlauf auf und trägt zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität und erhöhten Morbidität und Mortalität bei. Bei derzeit fehlender kausaler Therapie für Patienten mit DM1 sind folglich symptomatische Therapien essenziell.

In diese kontrollierte, randomisierte, dreiarmlige Interventionsstudie wurden 26 Patienten mit gesicherter DM1 Diagnose eingeschlossen und in eine der drei Gruppen inspiratorisches ‚Krafttraining‘, ‚Ausdauertraining‘ oder ‚kein Training‘ der Atemmuskulatur als Kontrollgruppe aufgeteilt. Regelmäßige Verlaufsuntersuchungen erfolgten zur Analyse der Veränderungen von Lungenfunktionsparametern, Blutgasanalyse, muskulären Funktionstests sowie Auswirkungen auf Lebensqualität und Muskelfunktion im Alltag. Der Zeitrahmen der Studie betrug neun Monate pro Proband und die Datenerhebung erfolgte von Oktober 2019 bis September 2020.

Im vordefinierten primären Endpunkt - der Änderung des maximal-inspiratorischen Druckes nach neun Monaten - konnte in beiden Therapiegruppen eine signifikante Verbesserung erreicht werden (Trainingsgruppe Kraft 76,82% v. Soll mit $p=0,007$; Trainingsgruppe Ausdauer 66,06% vom Soll mit $p<0,001$). Darüber hinaus verbesserte sich das Atemminutenvolumen MVV und die forcierte Vitalkapazität FVC der Ausdauergruppe nach neun Monaten Training ebenfalls signifikant (MVV 56,18% mit $p<0,001$, FVC 6,63% mit $p=0,039$). Die restlichen erhobenen Untersuchungsergebnisse waren ohne signifikante Veränderung. Bei der Kontrollgruppe zeigten sich in keiner Untersuchung signifikante Veränderungen. Die Trainingseffekte waren unabhängig von den Untersuchungsergebnissen der Baseline Untersuchung. Die Erkrankungsdauer korrelierte signifikant mit den Veränderungen des MVV und der FVC. Der MEP zeigte eine signifikante positive Korrelation sowohl zur CTG Repeat Expansion als auch zum MIRS bei Studienbeginn. Einen signifikanten Einfluss auf die Trainingseffektivität, gemessen am MIP, hatte erwartungsgemäß die Trainings-Compliance.

In den validierten Patientenfragebögen konnte in der Gesamtkohorte keine signifikante Veränderung festgestellt werden. In Anbetracht der oben beschriebenen signifikanten Lungenfunktionsverbesserungen der Trainingsgruppen steht zur Diskussion, ob die verwendeten Fragebögen lediglich als Screening-Instrument geeignet sind und nicht zur Verlaufskontrolle. Zudem stellt sich die Frage, ob die Fragebögen überhaupt in der Lage sind, eine signifikante Verbesserung der Atemmuskulatur innerhalb dieser kurzen Zeit tatsächlich widerzuspiegeln.

Die maßgebliche Limitation der Studie war die durch die COVID-19 Pandemie bedingte geringe Patientenzahl. Mit nur 26 eingeschlossenen Patienten lag die Teilnehmerzahl unterhalb der in der Fallzahlabstimmung errechneten 42 und den insgesamt geplanten 45 Patienten. Zusätzlich fielen aufgrund der Pandemie viele Zwischenvisiten aus, wodurch eine genaue Analyse hinsichtlich des exakten Zeitraums bis zur Erreichung der Therapieeffektivität nicht erfolgen konnte.

Trotz der Limitationen stimmen die Ergebnisse dieser Studie mit den bisher veröffentlichten Untersuchungen zum inspiratorischen Atemmuskeltraining bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen überein. Inspiratorisches Atemmuskeltraining kann – sofern korrekt angeleitet – als sicheres Training mit effektiver Verbesserung der Atemmuskelkraft empfohlen werden. Aufgrund der zu geringen Patientenzahl und der pandemiebedingten Ausfälle von Verlaufsuntersuchungen lässt sich anhand dieser Studie derzeit keine definitive Aussage zur minimal erforderlichen Trainingsanzahl pro Tag, pro Woche und zum optimalen Trainingszeitraum ableiten.

ANHANG

Anhang A: Übersicht Studienprozeduren DM-IMT Studie

Anhang A.1.

Studienprozeduren DM-IMT Studie für die Trainingsgruppen Kraft und Ausdauer
(Studiengruppen 1 und 2)

(Grafik aus Studienprotokoll DM-IMT [82])

Studienprozeduren "DMIMT – Sicherheit und Effektivität des regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei Patienten mit myotoner Dystrophie Typ 1" bei den Studiengruppen 1 und 2

	Besuch 1	Besuch 2	Besuch 3	Besuch 4	Besuch 5	Besuch 6
	Basis- untersuchung	Verlaufs- untersuchung	Verlaufs- untersuchung	Verlaufs- untersuchung	Verlaufs- untersuchung	Abschluss- untersuchung
	Monat 0	Monat 1	Monat 3	Monat 5	Monat 7	Monat 9
Studienaufklärung	x					
Patientenrandomisierung	x					
Klinische Untersuchung inkl. MIRS (Muscular Impairment Rating Scale)	x					x
Erhebung historischer Daten, vor allem Polysomnographie und Lungenfunktion	x					
Messung Vitalkapazität (VC) im Sitzen und im Liegen	x	x	x	x	x	x
Messung Maximal- Inspiratorischer Druck	x	x	x	x	x	x
Messung Maximal- Expiratorischer Druck	x	x	x	x	x	x
Blutgasanalyse (kapillär: pO ₂ , pCO ₂ , pH, Hb)	x	x	x	x	x	x
6-Minuten-Gehtest inkl. BORG-Skala vor und nach Test	x	x		x		x
Fragebogen DM1-Activ	x	x	x	x	x	x
Fragebogen FDSS (Fatigue und Tagesmüdigkeit)	x	x	x	x	x	x
Fragebogen zur Ateminsuffizienz "Respicheck"	x	x	x	x	x	x
Überprüfung Patiententagebuch		x	x	x	x	x
Auslesen der Trainingsdaten aus RespiFit 5- Trainingsgerät		x	x	x	x	x
Erfragung von Nebenwirkungen "Adverse Events"		x	x	x	x	x
Anleitung im Umgang mit Trainingsgerät	x	x	x	x	x	x
Erhöhung des Einatemwiderstandes um 10%-20%, individuell anhand BORG-Skala	Start: 30% des MIP	x	x	x	x	

Anhang A.2.

Studienprozeduren DM-IMT Studie für die Kontrollgruppe (Studiengruppe 3)
(Grafik aus Studienprotokoll DM-IMT [82])

Studienprozeduren "DMIMT – Sicherheit und Effektivität des regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei Patienten mit myotoner Dystrophie Typ 1" bei der Studiengruppe 3

	Besuch 1 Basis- untersuchung Monat 0	Besuch 2 Verlaufs- untersuchung Monat 1	Besuch 3 Verlaufs- untersuchung Monat 3	Besuch 4 Verlaufs- untersuchung Monat 5	Besuch 5 Verlaufs- untersuchung Monat 7	Besuch 6 Abschluss- untersuchung Monat 9
Studienaufklärung	x					
Patientenrandomisierung	x					
Klinische Untersuchung inkl. MIRS (Muscular Impairment Rating Scale)	x					x
Erhebung historischer Daten, vor allem Polysomnographie und Lungenfunktion	x					
Messung Vitalkapazität (VC) im Sitzen und im Liegen	x			x		x
Messung Maximal- Inspiratorischer Druck	x			x		x
Messung Maximal- Expiratorischer Druck	x			x		x
Blutgasanalyse (kapillär: pO ₂ , pCO ₂ , pH, Hb)	x			x		x
6-Minuten-Gehtest inkl. BORG-Skala vor und nach Test	x			x		x
Fragebogen DM1-Activ	x			x		x
Fragebogen FDSS (Fatigue und Tagesmüdigkeit)	x			x		x
Fragebogen zur Ateminsuffizienz "Respicheck"	x			x		x
Überprüfung Patiententagebuch						
Auslesen der Trainingsdaten aus RespiFit 5-Trainingsgerät						
Erfragung von Nebenwirkungen "Adverse Events", ggf. telefonisch		x	x	x	x	x
Anleitung im Umgang mit Trainingsgerät						
Erhöhung des Einatemwiderstandes um 10%-20%, individuell anhand BORG-Skala						

Anhang B: Scores klinische Funktionstests

Anhang B.1.

Pareseskala MRC, MIRS

PARESESKALA (MRC Scale)						
Skala 0-5		<ul style="list-style-type: none"> • 0 = keine Muskelkontraktion • 1 = Muskelkontraktion ohne Bewegung • 2 = Muskelkontraktion mit Bewegung, wenn Schwerkraft eliminiert • 3 = Aktive Bewegung gegen Schwerkraft 	<ul style="list-style-type: none"> • 4 = Aktive Bewegung gegen Schwerkraft und Widerstand • 4-5 = Aktive Bewegung gegen kräftigeren Widerstand • 5 = normale Kraft 			
		rechts	links		rechts	links
M. deltoideus		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nackenbeuger	<input type="checkbox"/>	
M. biceps brachii		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nackenstrecker	<input type="checkbox"/>	
M. brachioradialis		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	M. quadriceps femoris	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
M. triceps brachii		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	M. iliopsoas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Handbeuger		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	M. gluteus maximus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Handstrecker		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ischiocrurale Muskulatur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fingerbeuger		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	M. tibialis anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fingerstrecker		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	M. gastrocnemius	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Handbinnenmuskulatur		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rumpfmuskulatur	<input type="checkbox"/>	
_____		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Table 1 Muscular Impairment Rating Scale (MIRS)

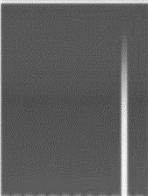

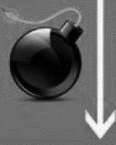
Grade	Description
1	No muscular impairment
2	Minimal signs Myotonia, jaw and temporal wasting, facial weakness, neck flexor weakness, ptosis, nasal speech, no distal weakness except isolated digit flexor weakness
3	Distal weakness No proximal weakness except isolated elbow extensor weakness
4	Mild to moderate proximal weakness
5	Severe (MRC scale $\leq -3/5$) proximal weakness

MRC = Modified Medical Research Council Scale.

Anhang B.2.

Borg-Skala

Borg-Skala: Schätzen Sie das Atemmuskeltraining am Ende der 7 Durchgänge zusammenfassend anhand der Borg-Skala ein (Atemnot und körperliche Anstrengung) von 0 (keine Anstrengung) bis 10 (maximale Anstrengung). Die Borg-Skala und die Erklärung dazu finden sich in den anderen Unterlagen zum Atemmuskeltraining. Besteht Sauerstoffpflicht, wenn möglich, Sauerstoffsättigung eintragen.

Borg-Skala		Interpretationshilfen			
		Intensität	körperliche Anstrengung	Atemnot	Zeit
0	Keine Anstrengung / Atemnot		▶ sich unterfordert fühlen	die Atmung ist noch nicht oder nur leicht wahrnehmbar	Stunden
0,5	Sehr, sehr leicht		▶ den Eindruck haben noch um		
1	Sehr leicht		▶ einiges länger weitertrainieren zu können		
2	Leicht		▶ deutliche körperliche Anstrengung	die Atmung ist deutlich spürbar, aber noch kontrollierbar	
4	Etwas anstrengend / ziemlich		▶ zunehmende Ermüdung		
5	Anstrengend / schwer		▶ man ist froh, wenn der Durchgang / die Zeit vorbei ist		
6			▶ sich körperlich überlastet fühlen: ggf. Schmerzen, Unwohlsein	die Atemnot zwingt zum baldigen bzw. sofortigen Abbruch der Belastung	Minuten
7	Sehr anstrengend / schwer		▶ die Anstrengung zwingt zum baldigen bzw. sofortigen Abbruch der Belastung		
8					
9	Sehr, sehr anstrengend / schwer				
10	Maximal				Sekunden

Anhang C: Fragebögen

Anhang C.1.

Fragebogen Fatigue and Daytime Sleepiness Score FDSS

DM-IMT 2019

Datum _____; Besuch _____; Pat.-ID _____

Fatigue und Tagesmüdigkeit (12-Fragen) (FDSS)				
		Selten oder nie (0)	manchmal (1)	Nahezu immer (2)
1	Ich bin geringer motiviert, wenn ich erschöpft bin.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	Bewegung verursacht bei mir Erschöpfung.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	Das Erschöpfungssyndrom gehört zu den drei Symptomen, die mich am meisten beeinträchtigen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	Das Erschöpfungssyndrom verursacht dauernd Probleme für mich.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	Benötigen Sie tagsüber mehrfach Kurzschlafphasen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	Schlafen Sie während des Fernsehens ein?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	Fühlen Sie sich generell "fit" während des Tages?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8	Dösen oder schlafen Sie als Beifahrer in einem Auto ein, wenn Sie mehr als eine Stunde unterwegs sind?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9	Dösen Sie oder schlafen Sie ein, während Sie sitzen und ein Buch lesen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10	Dösen oder schlafen Sie ein, während Sie in der Öffentlichkeit untätig sitzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11	Dösen Sie oder schlafen Sie ein, wenn sie mit dem Auto im Verkehr ein paar Minuten anhalten müssen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12	Dösen oder schlafen Sie ein, während Sie sitzen und sich mit einer Person unterhalten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhang C.2.

Fragebogen Respicheck

Fragebogen zur Atmungsinsuffizienz

Bitte beantworten Sie die aufgeführten Fragen mit **JA** oder **NEIN**, und kreuzen Sie das entsprechende Kästchen an!

Symptomgruppe	Symptom	JA	NEIN
Orthopnoe	Haben sie das Gefühl kurzatmig zu sein, wenn Sie sich hinlegen?		
	Schlafen sie mit mehr als einem Kissen?		
	Schlafen Sie sitzend auf einem Stuhl oder Sessel?		
Dyspnoe (Atemnot) bei Alltagsaktivitäten	Fühlen sie sich kurzatmig, wenn Sie sich zu Hause bewegen?		
	Fühlen sie sich kurzatmig, wenn Sie sich waschen oder anziehen?		
	Fühlen sie sich kurzatmig, wenn Sie sprechen?		
Schlechter Schlaf	Fühlen Sie sich müde, wenn Sie morgens aufwachen?		
	Wachen Sie abgesehen vom nächtlichen Toilettengang mehr als einmal in der Nacht auf?		
	Müssen Sie aus dem Bett aufstehen wegen ruheloser Beine?		
Morgendliche Kopfschmerzen	Wachen Sie morgens mit Kopfschmerzen auf?		
	Haben Sie das Gefühl, morgens einen schwereren Kopf zu haben?		
	Haben Sie ein Druckgefühl im Kopf, wenn Sie aufwachen?		
Atemstillstände	Wachen Sie nachts kurzatmig auf?		
	Bemerkt bei Ihnen jemand Atempausen während des Schlafens?		
	Berichtet Ihnen jemand, dass Sie während des Schlafens das Schnarchen kurz unterbrechen und dann plötzlich wieder hiermit beginnen?		
Nachlassende kognitive Leistung	Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Konzentrationsfähigkeit abnimmt?		
	Haben Sie den Eindruck, dass Ihre Gedankengänge langsamer ablaufen als normaler Weise		
	Sind Sie weniger motiviert Dinge zu tun als gewöhnlich?		
Extreme Tagesschläfrigkeit	Schlafen sie beim Essen ein?		
	Neigen Sie dazu, beim Autofahren einzuschlafen?		
	Schlafen Sie ein, während jemand mit Ihnen spricht?		
Müdigkeit	Fühlen Sie sich müder als normaler Weise?		
	Fühlen Sie sich nach dem nächtlichen Schlaf müde?		
	Fühlen Sie sich von dem, was sie tagsüber gemacht haben, müder/erschöpfter als erwartet?		
Behandelte Atemwegsinfektion seit dem letzten Termin	Hatten sie eine behandlungsbedürftige Atemwegsinfektion?		
	Mussten Sie seit dem letzten Termin wegen eines schweren Hustens Antibiotika einnehmen?		
	War ein Krankenhausaufenthalt wegen einer Atemwegsinfektion oder Kurzatmigkeit notwendig?		

Fragebogen Epworth Sleepiness Scale ESS

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit
(Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

Fragebogen zum Abschluss der DM-IMT Atemmuskulstudie

Liebe Teilnehmerin, lieber Teilnehmer,

nun ist die DM-IMT Atemmuskulstudie nach 9 Monaten Laufzeit bereits am Ende.

Aus diesem Grund würden wir uns freuen, wenn Sie die nachfolgenden Fragen beantworten könnten. Wir möchten uns ein Bild darüber machen, wie Sie die Studienteilnahme und das Training empfunden haben.

Studie

1. Wie hat Ihnen die Studie insgesamt gefallen?
 - Gut
 - Nicht so gut
 - Ich weiß nicht

2. Wie fanden Sie die Dauer der Studie (9 Monate)?
 - Zu lang
 - Zu kurz
 - Passend

3. Wie fanden Sie die Anzahl der Termine/Besuche/Kontakte?
 - Zu viele
 - Zu wenige
 - Passend

4. Waren für Sie die telefonischen Besprechungen während der Corona-Ausgangsbeschränkungen ausreichend?
 - Ja, die Telefonate haben ausgereicht.
 - Nein, ich hätte mir mehr Kontakt gewünscht.
 - Nein, es waren zu viele Kontakte.
 - Ich weiß nicht

5. Waren Ihnen die Ziele der Studie ab Beginn klar?
 - Ja
 - Nein
 - Ich weiß nicht

6. Empfinden Sie die Durchführung der Studie als sinnvoll?
- Ja
 - Nein
 - Ich weiß nicht
7. Haben Sie subjektiv eine Veränderung/Verbesserung durch das regelmäßige Training an sich bemerkt?
- Ja
 - Nein
 - Ich weiß nicht
8. Falls Sie eine Veränderung/Verbesserung bemerkt haben, in welcher Hinsicht oder in welcher Situation?
(Mehrfachantwort möglich)
- Ausdauer
 - Ermüdbarkeit
 - Sport
 - Allgemein im Alltag
 - Sonstiges: _____

Training

9. Waren die Fragebögen für Sie immer klar und verständlich?
- Ja
 - Nein
 - Teilweise
10. Wie kamen Sie im technischen Umgang mit dem Atemtherapiegerät zurecht?
- Gut – die Anweisungen und Bedienung war klar.
 - Schlecht – die Anweisungen und Bedienung war unklar.
 - Teilweise gab es Probleme mit Anweisungen und Bedienung.
11. Hat Ihnen das Training Spaß gemacht?
- Ja
 - Nein
 - Ich weiß nicht
12. Wie würden Sie selbst Ihre Trainingshäufigkeit einschätzen?
- Intensiv
 - mittelmäßig
 - gering

13. Woran lag es, falls Sie mal nicht so häufig trainiert haben wie geplant/vorgegeben?
(*Mehrfachantwort möglich*)
- Training zu anstrengend
 - Gerät/Training zu kompliziert
 - Keine Lust
 - Keine Zeit
 - Sonstiges: _____
14. Ließ sich das Training in Ihren Alltag integrieren?
- Ja, ohne Probleme
 - Nein
 - Teilweise
15. Könnten Sie sich vorstellen, das Atemmuskeltraining dauerhaft weiterzuführen, insofern die Studie einen positiven Effekt zeigt?
- Ja
 - Nein
 - Ich weiß nicht
16. Welche Verbesserungen wünschen Sie sich, falls Sie nochmals an einer klinischen Studie teilnehmen würden?
- _____
- _____
- _____
17. Gerne können Sie im Anschluss weitere wichtige Punkte und ein generelles Feedback notieren.
- _____
- _____
- _____

Herzlichen Dank für Ihre Teilnahme und Mitarbeit!

Alles Gute und mit freundlichen Grüßen,

Dr. med. Stephan Wenninger, Dr. med. Kristina Stahl, Corinna Wirner
& Eva Heidsieck

Anhang D: Trainingstagebuch

Anhang D.1.

Exemplarisch: Vorlage Tagebuch Trainingsgruppe Kraft Monat 1

DM-IMT – Kontrollierte, randomisierte, dreiarmlige Interventionsstudie zur Sicherheit und Effektivität des regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1

Patientennummer: _____

Monat	Tag	Datum	Krafttraining: Einatem- Widerstand	Krafttraining			Borg-Skala	Bemerkungen
				7 x 15 kräftige Einatemzüge absolvierte Trainings- phasen	davon erfolgreich absolviert	davon nicht erfolgreich absolviert		
1	1							
1	2							
1	3							
1	4							
1	5							
1	6							
1	7							
1	8							
1	9							
1	10							
1	11							
1	12							
1	13							
1	14							
1	15							
1	16							
1	17							
1	18							
1	19							
1	20							
1	21							
1	22							
1	23							
1	24							
1	25							
1	26							
1	27							
1	28							
1	29							
1	30							
1	31							

Anhang D.2.

Exemplarisch: Ausgefülltes Tagebuch Trainingsgruppe Ausdauer Monat 1

DM-IMT – Kontrollierte, randomisierte, dreiarmlige Interventionsstudie zur Sicherheit und Effektivität des regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1

Patientennummer: PO23

Monat	Tag	Datum	Ausdauertraining: Einatem- Widerstand	Ausdauertraining 7 x 60 Sekunden			Borg-Skala	Bemerkungen
				absolvierte Trainings- phasen	davon erfolgreich absolviert	davon nicht erfolgreich absolviert		
1	1	03.12.19	6					
1	2	04.12.19	6			1	3	
1	3	05.12.19	6				3	
1	4	06.12.19	6				4	
1	5	07.12.19	6				4	
1	6	08.12.19	6				3	
1	7	13.12.19	6			1	4	
1	8	14.12.19	6			1	4	
1	9	15.12.19	6				3	
1	10	16.12.19	6				3	
1	11	17.12.19	6			1	3	
1	12	18.12.19	6			1	4	
1	13	19.12.19	6			1	3	
1	14	20.12.19	6				4	
1	15	21.12.19	6				3	
1	16	25.12.19	6				4	
1	17	27.12.19	6				4	
1	18	02.01.20	6				3	
1	19	07.01.20	6			1	3	
1	20	28.01.20	12				5	
1	21	01.02.20	12				6	
1	22	02.02.20	12				6	
1	23	03.02.20	12				6	
1	24	05.02.20	12				6	
1	25	11.02.20	12				6	
1	26	12.02.20	12				6	
1	27	13.02.20	12			1	6	
1	28	18.02.20	12				5	Kopfschmerzen
1	29	19.02.20	12			1	5	
1	30	20.02.20	12				5	
1	31	21.02.20	12				5	

Anhang E: Formeln Normwerte

Anhang E.1.

Formeln Normwerte Lungenfunktion

FVC [116]

$$\text{♀} [(0,041 * \text{Größe in cm}) - (0,018 * \text{Alter}) - 2,69]$$

$$\text{♂} [(0,052 * \text{Größe in cm}) - (0,022 * \text{Alter}) - 3,6]$$

FEV1

$$\text{♀} [(3,95 * \text{Größe in cm}) - (0,025 * \text{Alter}) - 2,60]$$

$$\text{♂} [(4,30 * \text{Größe in cm}) - (0,029 * \text{Alter}) - 2,49]$$

MVV [113]

$$\text{♀♂} [\text{FEV1} * 35]$$

MIP

$$\text{♀} [62 - (0,5 * \text{Alter})]$$

$$\text{♂} [62 - (0,15 * \text{Alter})]$$

MEP

$$\text{♀} [95 - (0,57 * \text{Alter})]$$

$$\text{♂} [117 - (0,83 * \text{Alter})]$$

PEF

$$\text{♀} [(5,50 * \text{Größe in m}) - (0,030 * \text{Alter}) - 1,11]$$

$$\text{♂} [(6,14 * \text{Größe in m}) - (0,043 * \text{Alter}) + 0,15]$$

Anhang E.2.

Formeln Normwerte klinische Funktionstests

6MWT [117]

$$\text{♀} [(2,11 * \text{Größe in cm}) - (2,29 * \text{Gewicht in kg}) - (5,78 * \text{Alter}) + 667\text{m}]$$

$$\text{♂} [(7,57 * \text{Größe in cm}) - (1,76 * \text{Gewicht in kg}) - (5,02 * \text{Alter}) - 309\text{m}]$$

Anhang F: Qualitätskriterien Lungenfunktionsprüfung

Anhang F.1.

Qualitätskriterien einer repräsentativen Lungenfunktionsprüfung [118,119]

Qualitätskriterien	Beschreibung
<i>Generelle Anforderungen</i>	≥ 3 akzeptable Versuche
<i>Akzeptabilitätskriterien</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Erreichung PEF innerhalb 120 ms · Keine Artefakte (Husten, Glottisschluss, Leckagen, verfrühter Abbruch) · Expirationsdauer ≥ 6 s bzw. bis Plateau (Volumenänderung in letzter Sekunde < 25 ml) · Rückextrapoliertes Volumen < 5 % der FEV1 bzw. FVC und < 150 ml
<i>Reproduzierbarkeitskriterien</i>	<ul style="list-style-type: none"> · FVC und FEV1: Differenz zwischen Höchstwerten ≤ 5 % und < 150 ml <p><i>Bei FVC oder FEV1 < 1 l: Differenz zwischen Höchstwerten < 100 ml</i></p>
<i>Auswahl der Ergebnisse</i>	<ul style="list-style-type: none"> · Höchster FVC-Wert · Höchster FEV1-Wert <p><i>aus Manövern, die o.g. Akzeptanz- und Reproduzierbarkeitskriterien erfüllen</i></p>

Anhang F.2.

Qualitätskategorien der spirometrischen Messungen (KoKo PFT-System © 2010 nSpire Health Inc.)

Grad	Erläuterung
<i>A</i>	≥ 3 akzeptable Tests mit Reproduzierbarkeit innerhalb von 0,150 l (oder 10 % des höchsten Wertes)
<i>B</i>	≥ 2 akzeptable Tests mit Reproduzierbarkeit innerhalb von 0,150 l (oder 10 % des höchsten Wertes)
<i>C</i>	≥ 2 akzeptable Tests mit Reproduzierbarkeit innerhalb von 0,200 l (oder 10 % des höchsten Wertes)
<i>D</i>	≥ 2 akzeptable Tests mit Reproduzierbarkeit innerhalb von 0,250 l (oder 10 % des höchsten Wertes)
<i>E</i>	1 akzeptabler Test
<i>F</i>	Kein akzeptabler Test

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.* **Studiendesign und Patientenkollektiv DM-IMT Studie** *S. 21*
(Grafik aus Studienprotokoll DM-IMT [82])
- Abb. 2.* **Respifit S® Trainingsgerät** mit Patientenhandteil und Mundstück *S. 34*
(Foto aus Studienprotokoll DM-IMT [82])
- Abb. 3.* **Respifit S® Trainingsgerät: Anzeige der Trainingseinheiten und** *S. 35*
Auslesedaten (Gebrauchsanweisung Respifit S®
Atemmuskeltrainingsgerät [97])
- Abb. 4.* **Patientenkollektiv: Flow-Chart Aufteilung in Studiengruppen** *S. 39*
(Kraft, Ausdauer, Kontrolle)
- Abb. 5.* **Patientenkollektiv: CTG-Repeat-Expansion, Verteilung in** *S. 42*
Häufigkeitsgruppen E1-E3
- Abb. 6.* **Baseline Untersuchung: Qualitätskategorien der** *S. 44*
spirometrischen Messungen (A-E, *Anhang F*), Einteilung
Lungenfunktionsprüfungen des Patientenkollektivs
- Abb. 7.* **Baseline Untersuchung: Lungenfunktionsparameter** (% v. Soll) *S. 47*
aufgeteilt nach Studiengruppen, pathologischer Grenzwert bei 75 %
des Sollwertes
- Abb. 8.* **Baseline Untersuchung: 6-Minuten-Gehtest** Gehstrecke (% v. *S. 48*
Soll) für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen
- Abb. 9.1.* Boxplot: **Vergleich MIP** Messwerte Baseline (Monat 0) vs. *S. 53*
Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen
- Abb. 9.2.* Boxplot: **Vergleich MEP** Messwerte Baseline (Monat 0) vs. *S. 54*
Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen

<i>Abb. 10.</i>	Boxplot: Vergleich FVC Messwerte Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen	<i>S. 55</i>
<i>Abb. 11.</i>	Boxplot: Vergleich FEV1 Messwerte Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen	<i>S. 56</i>
<i>Abb. 12.</i>	Boxplot: Vergleich MVV Messwerte Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen	<i>S. 57</i>
<i>Abb. 13.</i>	Boxplot: Vergleich 6MWT Gehstrecke Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Studiengruppen	<i>S. 58</i>
<i>Abb. 14.1.</i>	Verlauf MIP , aufgeteilt nach Studiengruppen	<i>S. 62</i>
<i>Abb. 14.2.</i>	Verlauf MEP , aufgeteilt nach Studiengruppen	<i>S. 62</i>
<i>Abb. 14.3.</i>	Verlauf FVC (% v. Soll) , aufgeteilt nach Studiengruppen	<i>S. 63</i>
<i>Abb. 14.4.</i>	Verlauf MVV , aufgeteilt nach Studiengruppen	<i>S. 63</i>
<i>Abb. 14.5.</i>	Verlauf 6MWT Gehstrecke , aufgeteilt nach Studiengruppen	<i>S. 64</i>
<i>Abb. 15.1.</i>	Verlauf Compliance (Auswertungsdaten Respifit S® Trainingsgerät vs. errechneter Sollwert nach Studiendesign), aufgeteilt nach Trainingsgruppen	<i>S. 70</i>
<i>Abb. 15.2.</i>	Verlauf Compliance Trainingsgruppe Kraft , aufgeteilt nach Probanden	<i>S. 70</i>
<i>Abb. 15.3.</i>	Verlauf Compliance Trainingsgruppe Ausdauer , aufgeteilt nach Probanden	<i>S. 71</i>
<i>Abb. 16.</i>	Vergleich Sollwert nach Angaben Studiendesign vs. Tagebuch vs. Gerätedaten im Verlauf, aufgeteilt nach Trainingsgruppen	<i>S. 72</i>
<i>Abb. 17.</i>	Subgruppenanalyse Compliance: Vergleich Lungenfunktionsparameter Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Subgruppen ‚compliant‘ vs. ‚non-compliant‘	<i>S. 74</i>

Abb. 18. **Abschlussfragebogen: Grafische Darstellung der Fragen 7, 8, 14 und 15** S. 76

Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1.</i>	Patientenkollektiv: Demographische Daten (Alter, Geschlecht), Körpermaße (Größe, Gewicht, BMI), CTG-Repeat-Expansion, Erkrankungsdauer, klinische Tests (MIRS Score) für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen	S. 41
<i>Tab. 2.</i>	Baseline Untersuchung: Lungenfunktionsparameter für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen	S. 46
<i>Tab. 3.</i>	Baseline Untersuchung: Kapilläre Blutgasanalyse für Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppe	S. 49
<i>Tab. 4.</i>	Baseline Untersuchung: Fragebögen Gesamtscores für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen	S. 50
<i>Tab. 5.</i>	Veränderung BL-EOS: Lungenfunktionsparameter (MIP/MEP, FVC, FEV1, rFEV1, MVV) und Funktionstests (6MWT) , aufgeteilt nach Studiengruppen	S. 52
<i>Tab. 6.</i>	Veränderung BL-EOS: Gesamtscores Fragebögen (FDSS, ESS, Respicheck) , aufgeteilt nach Studiengruppen	S. 60
<i>Tab. 7.</i>	COVID-19 Pandemie: Ausfall Verlaufsuntersuchungen für die Gesamtgruppe und aufgeteilt nach Studiengruppen	S. 65
<i>Tab. 8.</i>	Subgruppenanalyse CTG-Repeats: Vergleich Lungenfunktionsparameter und Funktionstests Baseline (Monat 0) vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Häufigkeitsgruppen E1-E3	S. 67

- Tab. 9.* **Compliance: Übersicht des Verlaufs** für die Gesamtgruppe und *S. 69*
aufgeteilt nach Trainingsgruppen
- Tab. 10.* **Subgruppenanalyse Compliance: Vergleich** *S. 73*
Lungenfunktionsparameter und Funktionstests Baseline (Monat 0)
vs. Abschlussuntersuchung (Monat 9), aufgeteilt nach Subgruppen
,compliant‘ vs. ,non-compliant‘

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Pinessi L, Bergamini L, Cantello R, Di Tizio C. Myotonia congenita and myotonic dystrophy: descriptive epidemiological investigation in Turin, Italy (1955-1979). *Italian journal of neurological sciences* 1982;3(3):207–10.
- [2] Meola G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies.
- [3] Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochimica et biophysica acta* 2015;1852(4):594–606.
- [4] Johnson NE. Myotonic Muscular Dystrophies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2019;25(6):1682–95.
- [5] Steinert H. Myopathologische Beiträge. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde* 1909;37(1-2):58–104.
- [6] Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Annals of neurology* 1994;35(3):269–72.
- [7] Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, Pongratz D, Otto M, Heine R et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994;44(8):1448–52.
- [8] New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). *Neurology* 2000;54(6):1218–21.
- [9] Schoser B, Grimm T. Myotone Dystrophien – und ihre Differenzialdiagnosen. *Medizinische Genetik* 2009;21(3):381–92.
- [10] Adie, W.J., *Dystrophia Myotonica (Myotonia Atrophica)*, an Heredo-familial Disease with Cataract. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1923.
- [11] Woodward JB, Heaton RK, Simon DB, Ringel SP. Neuropsychological findings in myotonic dystrophy. *Journal of clinical neuropsychology* 1982;4(4):335–42.
- [12] Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H 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):799–808.
- [13] Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Jansen G et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science (New York, N.Y.)* 1992;255(5049):1253–5.
- [14] Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, King J, Rajnarayan S, Dunne PW et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science (New York, N.Y.)* 1992;255(5049):1256–8.
- [15] Schoser B, Timchenko L. Myotonic dystrophies 1 and 2: complex diseases with complex mechanisms. *Current genomics* 2010;11(2):77–90.
- [16] Hunter A, Tsilfidis C, Mettler G, Jacob P, Mahadevan M, Surh L et al. The correlation of age of onset with CTG trinucleotide repeat amplification in myotonic dystrophy. *Journal of medical genetics* 1992;29(11):774–9.
- [17] Harper, P.S., et al., Anticipation in myotonic dystrophy new light on an old problem. *American journal of human genetics*, 1992.

- [18] Morales F, Couto JM, Higham CF, Hogg G, Cuenca P, Braida C et al. Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Human molecular genetics* 2012;21(16):3558–67.
- [19] Santoro M, Masciullo M, Silvestri G, Novelli G, Botta A. Myotonic dystrophy type 1: role of CCG, CTC and CGG interruptions within DMPK alleles in the pathogenesis and molecular diagnosis. *Clinical genetics* 2017;92(4):355–64.
- [20] Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurologic clinics* 2014;32(3):705-19, viii.
- [21] Hilbert JE, Barohn RJ, Clemens PR, Luebke EA, Martens WB, McDermott MP et al. High frequency of gastrointestinal manifestations in myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurology* 2017;89(13):1348–54.
- [22] Jiménez-Moreno AC, Raaphorst J, Babačić H, Wood L, van Engelen B, Lochmüller H et al. Falls and resulting fractures in Myotonic Dystrophy: Results from a multinational retrospective survey. *Neuromuscular disorders NMD* 2018;28(3):229–35.
- [23] Wenninger S, Montagnese F, Schoser B. Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies. *Frontiers in neurology* 2018;9:303.
- [24] Silva IS, Pedrosa R, Azevedo IG, Forbes A-M, Fregonezi G af, Dourado Junior ME et al. Respiratory muscle training in children and adults with neuromuscular disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;9(9):CD011711.
- [25] McCool FD, Tzelepis GE. Inspiratory muscle training in the patient with neuromuscular disease. *Physical therapy* 1995;75(11):1006–14.
- [26] Thil C, Agrinier N, Chenuel B, Poussel M. Longitudinal course of lung function in myotonic dystrophy type 1. *Muscle & nerve* 2017;56(4):816–8.
- [27] Babačić H, Goldina O, Stahl K, Montagnese F, Jurinović V, Schoser B et al. How to Interpret Abnormal Findings of Spirometry and Manometry in Myotonic Dystrophies? *Journal of neuromuscular diseases* 2018;5(4):451–9.
- [28] West SD, Lochmüller H, Hughes J, Atalaia A, Marini-Bettolo C, Baudouin SV et al. Sleepiness and Sleep-related Breathing Disorders in Myotonic Dystrophy and Responses to Treatment: A Prospective Cohort Study. *Journal of neuromuscular diseases* 2016;3(4):529–37.
- [29] Rossi S, Della Marca G, Ricci M, Perna A, Nicoletti TF, Brunetti V et al. Prevalence and predictor factors of respiratory impairment in a large cohort of patients with Myotonic Dystrophy type 1 (DM1): A retrospective, cross sectional study. *Journal of the neurological sciences* 2019;399:118–24.
- [30] Ho G, Widger J, Cardamone M, Farrar MA. Quality of life and excessive daytime sleepiness in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1. *Sleep medicine* 2017;32:92–6.
- [31] Boentert M, Wenninger S, Sansone VA. Respiratory involvement in neuromuscular disorders. *Current opinion in neurology* 2017;30(5):529–37.
- [32] Evangelista MdA, Dias FAL, Dourado Júnior MET, do Nascimento GC, Sarmiento A, Gualdi LP et al. Noninvasive assessment of respiratory muscle strength and activity in Myotonic dystrophy. *PloS one* 2017;12(6):e0177318.
- [33] Rönnblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1996;31(7):654–7.

- [34] Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, Deibener J, Chenuel B, Brembilla-Perrot B. Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. *Medicine* 2011;90(4):262–8.
- [35] Voermans NC, Erasmus CE, Ockeloen CW, van Engelen BG, Eggink CA. Primary cataract as a key to recognition of myotonic dystrophy type 1. *European journal of ophthalmology* 2015;25(4):e46-9.
- [36] Lund M, Diaz LJ, Ranthe MF, Petri H, Duno M, Juncker I et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: a nationwide cohort study. *European heart journal* 2014;35(32):2158–64.
- [37] Dahlqvist JR, Ørngreen MC, Witting N, Vissing J. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *European journal of neurology* 2015;22(1):116–22.
- [38] Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *Journal of neurology* 2012;259(5):912–20.
- [39] Peric S, NISIC T, MILICEV M, BASTA I, MARJANOVIC I, PERIC M et al. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Myologica* 2013;32(2):106–9.
- [40] Stahl K, Wenninger S, Schüller A, Montagnese F, Schoser B. Ausbildung und berufliche Qualifikation von Erwachsenen mit Myotonen Dystrophien - eine fehlgeleitete Wahrnehmung durch die Facies myopathica? *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 2016;84(4):211–6.
- [41] Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Holmqvist LW, Tollbäck A. Functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1. *Disability and rehabilitation* 2011;33(19-20):1826–36.
- [42] Laberge L, Mathieu J, Auclair J, Gagnon É, Noreau L, Gagnon C. Clinical, psychosocial, and central correlates of quality of life in myotonic dystrophy type 1 patients. *European neurology* 2013;70(5-6):308–15.
- [43] Die-Smulders CE de, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain a journal of neurology* 1998;121 (Pt 8):1557–63.
- [44] Chong-Nguyen C, Wahbi K, Algalarrondo V, Bécane HM, Radvanyi-Hoffman H, Arnaud P et al. Association Between Mutation Size and Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1: An Analysis of the DM1-Heart Registry. *Circulation. Cardiovascular genetics* 2017;10(3).
- [45] Logigian EL, Ciafaloni E, Quinn LC, Dilek N, Pandya S, Moxley RT et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle & nerve* 2007;35(4):479–85.
- [46] Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science (New York, N.Y.)* 2001;293(5531):864–7.
- [47] Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003;60(4):657–64.
- [48] Montagnese F, Mondello S, Wenninger S, Kress W, Schoser B. Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2. *Journal of neurology* 2017;264(12):2472–80.

- [49] George A, Schneider-Gold C, Reiners K, Sommer C. Muskuloskelettaler Schmerz als Hauptsymptom bei myotoner Dystrophie Typ 2. *Schmerz (Berlin, Germany)* 2006;20(5):388, 390-4, 396-7.
- [50] Peric S, Rakocevic Stojanovic V, Mandic Stojmenovic G, Ilic V, Kovacevic M, Parojcic A et al. Clusters of cognitive impairment among different phenotypes of myotonic dystrophy type 1 and type 2. *Neurological sciences official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2017;38(3):415–23.
- [51] Schoser BGH, Ricker K, Schneider-Gold C, Hengstenberg C, Dürre J, Bültmann B et al. Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2004;63(12):2402–4.
- [52] Schneider-Gold C. et al. S1-Leitlinie Myotone Dystrophien, nicht dystrophe Myotonien und periodische Paralysen. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 24.03.2023).
- [53] Hilton-Jones D, Bowler M, Lochmueller H, Longman C, Petty R, Roberts M et al. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1--the patients' perspective. *Neuromuscular disorders NMD* 2012;22(7):597–603.
- [54] Puymirat J, Bouchard J-P, Mathieu J. Efficacy and tolerability of a 20-mg dose of methylphenidate for the treatment of daytime sleepiness in adult patients with myotonic dystrophy type 1: a 2-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-week crossover trial. *Clinical therapeutics* 2012;34(5):1103–11.
- [55] van der Meché FG, Boogaard JM, van den Berg B. Treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy with a CNS stimulant. *Muscle & nerve* 1986;9(4):341–4.
- [56] Smith CA, Gutmann L. Myotonic Dystrophy Type 1 Management and Therapeutics. *Current treatment options in neurology* 2016;18(12):52.
- [57] Sansone VA, Gagnon C. 207th 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):432–42.
- [58] Schilling L, Forst R, Forst J, Fujak A. Orthopaedic Disorders in Myotonic Dystrophy Type 1: descriptive clinical study of 21 patients. *BMC musculoskeletal disorders* 2013;14:338.
- [59] Voet NBM, van der Kooi EL, Riphagen II, Lindeman E, van Engelen BGM, Geurts ACH. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013(7):CD003907.
- [60] Cup EH, Pieterse AJ, Broek-Pastoor JM ten, Munneke M, van Engelen BG, Hendricks HT et al. Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2007;88(11):1452–64.
- [61] van der Kooi EL, Lindeman E, Riphagen I. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005(1):CD003907.
- [62] Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *The New England journal of medicine* 2008;358(25):2688–97.

- [63] Wheeler TM. Myotonic dystrophy: therapeutic strategies for the future. *Neurotherapeutics the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 2008;5(4):592–600.
- [64] Enright SJ, Unnithan VB. Effect of inspiratory muscle training intensities on pulmonary function and work capacity in people who are healthy: a randomized controlled trial. *Physical therapy* 2011;91(6):894–905.
- [65] Enright SJ, Unnithan VB, Heward C, Withnall L, Davies DH. Effect of high-intensity inspiratory muscle training on lung volumes, diaphragm thickness, and exercise capacity in subjects who are healthy. *Physical therapy* 2006;86(3):345–54.
- [66] Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *Journal of applied physiology* 1976;41(4):508–16.
- [67] Human A, Corten L, Jelsma J, Morrow B. Inspiratory muscle training for children and adolescents with neuromuscular diseases: A systematic review. *Neuromuscular disorders NMD* 2017;27(6):503–17.
- [68] Allen J, Astin R, Smith C, Banks D, Turner C. Expiratory muscle strength training improves measures of pressure generation and cough strength in a patient with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular disorders NMD* 2020;30(9):750–5.
- [69] Aslan GK, Gurses HN, Issever H, Kiyani E. Effects of respiratory muscle training on pulmonary functions in patients with slowly progressive neuromuscular disease: a randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation* 2014;28(6):573–81.
- [70] Eidenberger M, Nowotny S. Inspiratory muscle training in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A systematic review. *NeuroRehabilitation* 2014;35(3):349–61.
- [71] Ferreira GD, Costa ACC, Plentz RDM, Coronel CC, Sbruzzi G. Respiratory training improved ventilatory function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis and lateral amyotrophic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy* 2016;102(3):221–8.
- [72] Human A, Morrow BM. Inspiratory muscle training in children and adolescents living with neuromuscular diseases: A pre-experimental study. *The South African journal of physiotherapy* 2021;77(1):1577.
- [73] Jones HN, Crisp KD, Moss T, Strollo K, Robey R, Sank J et al. Effects of respiratory muscle training (RMT) in children with infantile-onset Pompe disease and respiratory muscle weakness. *Journal of pediatric rehabilitation medicine* 2014;7(3):255–65.
- [74] Martin AJ, Stern L, Yeates J, Lepp D, Little J. Respiratory muscle training in Duchenne muscular dystrophy. *Developmental medicine and child neurology* 1986;28(3):314–8.
- [75] Wenninger S, Greckl E, Babačić H, Stahl K, Schoser B. 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):133–47.
- [76] Rodillo, Noble-Jamieson et al 1989 - Respiratory muscle training in Duchenne muscular dystrophy.
- [77] Jones HN, Crisp KD, Robey RR, Case LE, Kravitz RM, Kishnani PS. Respiratory muscle training (RMT) in late-onset Pompe disease (LOPD): Effects of training and detraining. *Molecular genetics and metabolism* 2016;117(2):120–8.

- [78] Wanke T, Toifl K, Merkle M, Formanek D, Lahrmann H, Zwick H. Inspiratory muscle training in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1994;105(2):475–82.
- [79] Koessler W, Wanke T, Winkler G, Nader A, Toifl K, Kurz H et al. 2 Years' experience with inspiratory muscle training in patients with neuromuscular disorders. *Chest* 2001;120(3):765–9.
- [80] Inspiratory Muscle Training in Patients with Steinert's Disease: is there Beneficial Role? *Ann Case Report* 2020.
- [81] Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;173(12):1390–413.
- [82] Wenninger S, Stahl K. Studienprotokoll „DMIMT – Kontrollierte, randomisierte, dreiarmlige Interventionsstudie zur Sicherheit und Effektivität des regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1“.
- [83] Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Bégin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56(3):336–40.
- [84] Jones HN, Kuchibhatla M, Crisp KD, Hobson-Webb LD, Case L, Batten MT et al. Respiratory muscle training in late-onset Pompe disease: Results of a sham-controlled clinical trial. *Neuromuscular disorders NMD* 2020;30(11):904–14.
- [85] Siemens Healthcare Diagnostics Inc. epoc Blood Analysis System [Internet]. Available at: <https://www.siemens-healthineers.com/de/blood-gas/blood-gas-systems/epoc-nxs>. Accessed April 2, 2023.
- [86] Standardization of spirometry--1987 update. Statement of the American Thoracic Society. *The American review of respiratory disease* 1987;136(5):1285–98.
- [87] Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL 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):e70-e88.
- [88] Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;159(1):179–87.
- [89] Windisch W, Dreher M, Geiseler J, Siemon K, Brambring J, Dellweg D et al. S2k-Leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 2017;71(11):722–95.
- [90] Hermans MCE, Merkies ISJ, Laberge L, Blom EW, Tennant A, Faber CG. Fatigue and daytime sleepiness scale in myotonic dystrophy type 1. *Muscle & nerve* 2013;47(1):89–95.
- [91] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540–5.
- [92] Melendres MCS, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics* 2004;114(3):768–75.
- [93] Mattia E de, Lizio A, Falcier E, Sannicolò G, Gualandris M, Rossi G et al. Screening for early symptoms of respiratory involvement in myotonic dystrophy

- type 1 using the Respicheck questionnaire. *Neuromuscular disorders NMD* 2020;30(4):301–9.
- [94] Kierkegaard M, Tollbäck A. Reliability and feasibility of the six minute walk test in subjects with myotonic dystrophy. *Neuromuscular disorders NMD* 2007;17(11-12):943–9.
- [95] Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise* 1982;14(5):377–81.
- [96] ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166(4):518–624.
- [97] eumedics Vertrieb, Biegler Medizinelektronik. Gebrauchsanweisung (Klinik) Respifit S Atemmuskeltrainingsgerät, 04/2013.
- [98] Mazzoli M, Ariatti A, Garuti GC, Agnoletto V, Genovese M, Gozzi M et al. Predictors of prognosis in type 1 myotonic dystrophy (DM1): longitudinal 18-years experience from a single center. *Acta myologica myopathies and cardiomyopathies official journal of the Mediterranean Society of Myology* 2020;39(3):109–20.
- [99] Bird TD. GeneReviews®: Myotonic Dystrophy Type 1. Seattle (WA); 1993.
- [100] Eguchi I, Koike R, Onodera O, Tanaka K, Kondo H, Tsuji S. Correlation between degrees of the CTG repeat expansion and clinical features of myotonic dystrophy. *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology* 1994;34(2):118–23.
- [101] Winkler G, Zifko U, Nader A, Frank W, Zwick H, Toifl K et al. Dose-dependent effects of inspiratory muscle training in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2000;23(8):1257–60.
- [102] Heidsieck E, Gutschmidt K, Schoser B, Wenninger S. Suitability of the Respicheck questionnaire and Epworth sleepiness scale for therapy monitoring in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular disorders NMD* 2023.
- [103] Sansone VA, Proserpio P, Mauro L, Biostat AL, Frezza E, Lanza A et al. Assessment of self-reported and objective daytime sleepiness in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *Journal of clinical sleep medicine JCSM official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2021;17(12):2383–91.
- [104] Laberge L, Gagnon C, Jean S, Mathieu J. Fatigue and daytime sleepiness rating scales in myotonic dystrophy: a study of reliability. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2005;76(10):1403–5.
- [105] Chervin RD. The multiple sleep latency test and Epworth sleepiness scale in the assessment of daytime sleepiness. *Journal of sleep research* 2000;9(4):399–401.
- [106] Mehra R, Wang L, Andrews N, Tang WHW, Young JB, Javaheri S et al. Dissociation of Objective and Subjective Daytime Sleepiness and Biomarkers of Systemic Inflammation in Sleep-Disordered Breathing and Systolic Heart Failure. *Journal of clinical sleep medicine JCSM official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2017;13(12):1411–22.
- [107] Gallais B, Gagnon C, Forgues G, Côté I, Laberge L. Further evidence for the reliability and validity of the Fatigue and Daytime Sleepiness Scale. *Journal of the neurological sciences* 2017;375:23–6.
- [108] Heatwole C, Bode R, Johnson N, Quinn C, Martens W, McDermott MP et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology* 2012;79(4):348–57.

- [109] Sansone VA, Panzeri M, Montanari M, Apolone G, Gandossini S, Rose MR et al. Italian validation of INQoL, a quality of life questionnaire for adults with muscle diseases. *European journal of neurology* 2010;17(9):1178–87.
- [110] Okkersen K, Buskes M, Groenewoud J, Kessels RPC, Knoop H, van Engelen B et al. The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 2017;95:143–55.
- [111] Yu H, Laberge L, Jaussent I, Bayard S, Scholtz S, Raoul M et al. Daytime sleepiness and REM sleep characteristics in myotonic dystrophy: a case-control study. *Sleep* 2011;34(2):165–70.
- [112] Winblad S, Jensen C, Månsson J-E, Samuelsson L, Lindberg C. Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates. *Behavioral and brain functions BBF* 2010;6:25.
- [113] GANDEVIA B, HUGH-JONES P. Terminology for measurements of ventilatory capacity; a report to the thoracic society. *Thorax* 1957;12(4):290–3.
- [114] Illi SK, Held U, Frank I, Spengler CM. Effect of respiratory muscle training on exercise performance in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 2012;42(8):707–24.
- [115] Crisp KD, Case LE, Kravitz RM, Kishnani PS, Jones HN. Training, detraining, and retraining: Two 12-week respiratory muscle training regimens in a child with infantile-onset Pompe disease. *Journal of pediatric rehabilitation medicine* 2020;13(1):71–80.
- [116] KORY RC, CALLAHAN R, BOREN HG, SYNER JC. The Veterans Administration-Army cooperative study of pulmonary function. I. Clinical spirometry in normal men. *The American journal of medicine* 1961;30:243–58.
- [117] Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;158(5 Pt 1):1384–7.
- [118] Criée C-P, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl 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 (Stuttgart, Germany)* 2015;69(3):147–64.
- [119] Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal* 2005;26(2):319–38.

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Benedikt Schoser für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie der freundlichen Betreuung mit zahlreichen Tipps und Hilfestellungen bedanken.

Ein ebenso großer Dank gilt meinem Betreuer und direkten Ansprechpartner Herrn PD Dr. med. Stephan Wenninger, der mir jederzeit mit konstruktiven und ermutigenden Worten zur Seite stand und mit endloser Geduld all meine großen und kleinen Fragen beantwortet hat.

Auch für die hilfsbereite Unterstützung aller Mitarbeiter des Friedrich-Baur-Instituts sowie der fleißigen Teilnahmebereitschaft der Probanden möchte ich mich bedanken, ohne die die Umsetzung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Von Herzen danke ich meiner Familie und lieben Freunden, welche mich in allen Höhen und Tiefen begleitet, unterstützt und motiviert haben, jeder auf seine ganz eigene Art. Die weisen Worte meiner Oma "Was sein muss, muss sein" haben mir in Phasen der akuten Schreibunlust immer geholfen.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Heidsieck, Eva Marie

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

DM-IMT

Kontrollierte, randomisierte, dreiarmlige Interventionsstudie zur Sicherheit und Effektivität des regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1

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.

München, 07.11.2024

Ort, Datum

Eva Marie Heidsieck

Unterschrift Eva Marie Heidsieck