

Training bei hereditären degenerativen neuromuskulären Erkrankungen

Neurol Rehabil 2020; 26(1): 46–56
 © Hippocampus Verlag 2020
 DOI 10.14624/NR2001005

C. Schröter

Zusammenfassung

Die aktuelle Literatur über Training bei Patienten mit Muskeldystrophien, spinalen Muskelatrophien und hereditären sensomotorischen Neuropathien wird im Folgenden zusammengestellt. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass ein leichtes bis moderates Krafttraining und ein aerobes Ausdauertraining verträglich sind und Ausdauer, Kraft und kardiovaskuläre Funktionen bessern können. Wie die Cochrane Reviews zeigen, ist die Sicherheit der Evidenzen dafür jedoch weiterhin gering. Zudem sind auch individuelle und gezielte physiotherapeutische, ergotherapeutische und logopädische Maßnahmen notwendig. Ziel ist ein möglichst guter Zustand von Kraft und Ausdauer, Aktivitäten und Partizipation. Möglicherweise kann durch ein Training sogar eine Verbesserung des Verlaufs der Erkrankung erreicht werden, z.B. durch epigenetische Effekte. Auf Überlastungen ist zu achten.

Schlüsselwörter: Neuromuskuläre Erkrankungen, Krafttraining, aerobes Training

*Neurologische Abteilung, Klinik
 Hoher Meißner, Bad Sooden-
 Allendorf*

Einleitung

Neuromuskuläre Erkrankungen stellen eine ätiologisch heterogene Gruppe dar und manifestieren sich typischerweise durch eine Abnahme der Kraft, Ausdauer und Muskelmasse sowie einen Umbau der Muskulatur. Im Folgenden sollen die hereditären degenerativen neuromuskulären Erkrankungen, speziell die Muskeldystrophien, die spinalen Muskelatrophien sowie die hereditären sensomotorischen Neuropathien betrachtet werden.

Je nach konkret vorliegender Erkrankung kommen auch Beteiligungen der Herz- und Atemmuskulatur vor. Häufig sind ebenfalls Schmerzen mit der Erkrankung selbst oder den Erkrankungsfolgen, wie beispielsweise Skoliosen und Gelenkdeformitäten, assoziiert. Die Paresen können die Gehfähigkeit oder andere für die Alltagsbewältigung relevanten Funktionen beeinträchtigen oder aufheben und erheblichen Einfluss auf die Partizipation, die Integration in Privatleben und Beruf, haben.

In den letzten Jahren sind die ersten kausal orientierten Therapieansätze für einzelne neuromuskuläre Erkrankungen zugelassen worden. Auch wenn sie wie bei der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) durch Nusinersen [20, 22, 23, 33, 43] und durch den Gentransfer [37, 41] den Verlauf der Erkrankung zum Teil grundlegend verändert haben, ist eine Heilung damit bisher nicht verbunden. Umso wichtiger ist und bleibt die symptomatische Therapie. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen sind weiterhin angewiesen auf Heilmittel und unterstützende Maßnahmen. Auch in diesem Gebiet gibt es zunehmend spezifischer auf einzelne Krankheitsbilder bezogene Studien und Kenntnisse. Dennoch endet jedes Review zu dem Thema mit

der Konklusion, dass es zwar Hinweise auf eine Evidenz für die Wirksamkeit von Übungsprogrammen und gute Verträglichkeit der Maßnahmen gebe, dass aber die Notwendigkeit weiterer Studien bestehe. Das gilt auch für die aktuell erschienenen Cochrane-Reviews zum Training für Patienten mit Muskelerkrankungen oder spinaler Muskelatrophie Typ 3 [10; 70].

Nach *Caspersen et al.* [17] unterscheidet sich »Exercise« im Sinne eines Trainings von allgemeiner körperlicher Aktivität dadurch, dass es

- geplant, strukturiert und repetitiv durchgeführt wird,
- die Verbesserung oder Aufrechterhaltung einer oder mehrerer Komponenten der auf Gesundheit und der auf Fähigkeiten (Skills) bezogenen Fitness zum Ziel hat und
- damit auch sehr positiv mit körperlicher Fitness korreliert ist.

Zu der gesundheitsbezogenen Fitness zählen die Autoren die kardiorespiratorische Ausdauer, die muskuläre Ausdauer, die muskuläre Kraft, die Körperzusammensetzung und die Beweglichkeit. Die auf Fähigkeiten bezogene Fitness umfasst danach die Beweglichkeit, das Gleichgewicht, Koordination, Geschwindigkeit, Kraft und Reaktionszeit.

Siciliano et al. [59] definieren das Krafttraining als ein Training, das die Muskelkraft und -ausdauer verbessern soll und typischerweise mit wiederholten Muskelkontraktionen gegen Widerstand durchgeführt wird. Ein aerobes Übungsprogramm besteht nach den Autoren aus Aktivitäten, die größere Muskelgruppen nutzen. Es kann kontinuierlich durchgeführt werden und wird als rhythmisch beschrieben.

In der Literatur zu physikalischen Therapie- und Übungsprogrammen bei neuromuskulären Erkrankungen wird meist die Auswirkung auf die Kraft spezieller Muskelgruppen durch ein definiertes aerobes oder Kraft-Übungsprogramm beurteilt. Besonders relevant sind aber auch die Auswirkungen auf die Aktivitäten und die Teilhabe, die aber meist nicht oder nachrangig erfasst werden.

Auch heute besteht oft noch die Sorge, durch aktive Therapien oder Training eine Überlastung und damit eine Verschlechterung von Kraft und Funktion bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen zu provozieren. Unter dem Gesichtspunkt »Primum non nocere« ist die Sorge gut verständlich, insbesondere wenn die Evidenz für die Wirksamkeit einer Therapie als gering eingeschätzt wird. Dennoch weisen die Studien und die Erfahrungen darauf hin, dass ein aktives Übungsprogramm von Bedeutung ist. Im Folgenden soll zwischen »no use is disuse« [27] und »overuse weakness« [66] die Literatur zum Training bei Muskeldystrophien, hereditären sensomotorischen Neuropathien (HMSN, CMT) und spinalen Muskelatrophien zusammengestellt werden.

Ausgeprägtere Paresen auf der dominanten Körperseite als Hinweis auf Überlastung?

In den vorliegenden Studien wie auch in den Reviews zum Training bei neuromuskulären Erkrankungen wird meist auf die Sicherheit der Maßnahmen hingewiesen. Eine Zunahme der Paresen durch Überlastung (»overuse weakness«) wurde ebenso wie andere relevante unerwünschte Wirkungen in den meisten Studien ausdrücklich nicht beobachtet. Andererseits entspricht es den Erfahrungen von Behandlern in auf diese Krankheitsbilder spezialisierten Kliniken, dass in Einzelfällen Patienten zu Überlastungen, teils auch mit Zunahme der Paresen, neigen.

In einer Reihe von Studien wurde bei einzelnen neuromuskulären Erkrankungen mit Blick auf eine mögliche Überlastung der dominanten Seite untersucht, welcher Arm oder welche Hand kräftiger ist. Dabei wurde wiederholt im Seitenvergleich eine ausgeprägtere Schwäche auf der Seite der Händigkeit beobachtet. Eine regelmäßige Überlastung im Alltag wurde für das Phänomen verantwortlich gemacht.

So schilderten *Arthur-Farraj et al.* [6] bei 51 % von 43 Patienten mit einer X-chromosomal vererbten Form der hereditären sensomotorischen Neuropathien (CMT1X) eine schwächere Kraft der dominanten Hand im Vergleich zur nicht-dominanten Hand. Kein Patient hatte eine im Seitenvergleich kräftigere dominante Hand. Die Auffälligkeiten zeigte sich bei beiderlei Geschlecht. Einschränkend wird auf die Messung mittels der Skala des Medical Research Council (MRC) hingewiesen, welche grob und nicht-linear ist. Es wurde angenommen, dass wegen der relativ kleinen Patientengruppe die erwartete

Training for hereditary degenerative neuromuscular diseases

C. Schröter

Abstract

The current literature on training in patients with muscular dystrophies, spinal muscular atrophies and hereditary sensorimotor neuropathies is compiled below. Overall, it is believed that mild to moderate strength training and aerobic endurance training are well tolerated and can improve endurance, strength, and cardiovascular functions. However, as the Cochrane Reviews show, the certainty of the evidence remains low. In addition, individual and target-orientated physiotherapy, occupational therapy and speech therapy are necessary. The aim is the best possible state of strength and endurance, activities and participation. Training may even improve the course of the disease, e.g. through epigenetic effects. Attention must be paid to overloads.

Keywords: neuromuscular diseases, strength training, aerobic training

Neurol Rehabil 2020; 26(1): 46–56, DOI 10.14624/NR2001005
© Hippocampus Verlag 2020

te Zunahme der Seitendifferenzen mit dem Alter oder Effekte durch das Geschlecht nicht dargestellt werden konnten. Eine weitere Überprüfung der Ergebnisse durch eine prospektive verblindete Studie wurde empfohlen.

Bereits im Jahre 2003 hatten *Vinci et al.* [66] bei 106 Patienten mit einer hereditären sensomotorischen Neuropathie (HMSN, CMT) ohne molekulargenetische Differenzierung eine Seitendifferenz mit signifikant mehr Kraft der Hand der nicht-dominanten Seite beschrieben. Sie hatten eine verstärkte Nutzung und dadurch bedingt eine Überlastung der dominanten Hand im Sinne einer »overwork weakness« angenommen. Dieser Aspekt könnte kritisch für ein Krafttraining sein [6].

Van Pomeran et al. [64] konnten das Ergebnis an einer deutlich kleineren und leichter betroffenen Gruppe von insgesamt 28 Patienten mit CMT Typ 1 und 2 nicht replizieren. Sie sahen keine relevanten Unterschiede in der Kraft der beiden Hände. *Vinci et al.* [67] deuteten in einem Kommentar zu der Studie das Ergebnis so, dass bei der kleinen Gruppe von Untersuchten doch eine Schwäche der dominanten Hand vorhanden sein müsse, da sonst eine kräftigere dominante Hand zu erwarten gewesen wäre.

Schließlich wurden von *Piscosquito et al.* [52] (für die CMT-TRIAAL und CMT-TRAUK-Group) bei 271 erwachsenen Patienten mit einer CMT1A die Hand- und Beinkraft wie auch die Geschicklichkeit untersucht. Dabei wurden keine signifikanten Seitendifferenzen gefunden. Der M. triceps surae der dominanten Körperhälfte wurde mit zunehmendem Alter und zunehmender Krankheitschwere im Seitenvergleich sogar kräftiger gemessen. Die Autoren fanden somit keine Hinweise auf bedeutsam beeinträchtigende Effekte auf Übungsprogramme bei Patienten mit einer CMT1A. Sie empfahlen, Patienten zu körperlicher Aktivität zu ermutigen. Allerdings wiesen sie auch darauf hin, dass nicht auszuschließen sei, dass in dieser Patientengruppe ein supramaximales Training doch schädlich sein könnte. Sie konkludierten:

»Accordingly, physical activity should be encouraged in CMT1A (and possibly in CMT as a whole), and to date rehabilitation remains the most effective treatment for this condition.«

Muskuläre Überlastungen bereits vor der Manifestation der Erkrankung?

Brun u. Mitarbeiter [15] wählten eine andere indirekte Herangehensweise an die Frage der körperlichen Überlastung mit resultierenden Schwächen: Sie befragten Personen mit einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp mit Mutation im FKRP-Gen (Fukutin-related Protein-Gen, LGMD2I bzw. LGMDR9) nach der körperlichen Aktivität im Alter von 11 bis 14 Jahren. Sie stellten fest, dass die Intensität der Belastung in dem Alter nicht mit dem Erkrankungsbeginn und ebenso wenig mit dem Krankheitsverlauf im späteren Leben korrelierten. Sowohl ein aerobes wie auch ein Krafttraining waren vor dem Manifestieren der Muskeldystrophie gut vertragen worden.

Dagegen befragten *Moore u. Mitarbeiter* [45] im Rahmen einer Kohorten-Studie 182 Personen mit einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp als Folge einer Dysferlinopathie (LGMD2B bzw. LGMDR2, Miyoshi-Myopathie) nach der körperlichen Aktivität vor Auftreten der Symptome im Alter von 10 bis 20 Jahren. Auch wurde jeweils das Alter dokumentiert, bei der die ersten Symptome sowie die erste und die Dauernutzung des Rollstuhls geschildert wurden. Je intensiver das Trainingsprogramm gewesen war, desto höher war das Risiko für ein früheres Auftreten der Symptome und für die frühe Notwendigkeit des Rollstuhls sowie auch für eine raschere Progression der Erkrankung. Entsprechend wurde diskutiert, dass möglicherweise auch die Physiotherapie bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen differenziert geplant werden müsse. Prospektive Untersuchungen zu dieser Frage liegen bisher nicht vor.

Preisler u. Ørngreen [54] schließen aus den unterschiedlichen Ergebnissen bei LGMD2I und LGMD2B auf Unterschiede der körperlichen Belastbarkeit. Damit seien zwei Typen von Muskeldystrophien hinsichtlich eines Trainingsprogramms nicht gleich zu behandeln, auch wenn Patienten den Phänotyp eines Gliedergürteltyps aufweisen.

Krafttraining bei Muskeldystrophien

Im Rahmen von Physiotherapie wie auch in Eigenregie vom Patienten durchgeführten Übungsprogrammen stellt sich für Therapeut und Patient regelmäßig die Frage, ob und wie intensiv geübt oder trainiert werden darf. Bereits im Jahre 1966 untersuchten *Vignos u. Watkins* [65] in einer Studie mit 24 Patienten mit Muskeldystrophien den Effekt eines Krafttrainings (maximum resistance exercise program) für ein Jahr. Sie beobachteten eine Verbesserung der Muskelkraft bei allen Pati-

enten in den ersten vier Monaten und anschließend den Erhalt der Kraft bis zum Ende der Studie. Dabei war die Verbesserung der Funktionen geringer ausgeprägt als die der Kraft. Patienten mit einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp und mit einer fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD) profitierten besonders.

Gianola et al. [24] kamen in ihrem systematischen Review bezüglich Training bei Patienten mit Muskeldystrophien zu dem Ergebnis, dass die vorliegenden Studien auch in einer Metaanalyse keine ausreichende Evidenz für eine Besserung von Kraft und Ausdauer ergaben, wenngleich die in den Studien beschriebenen Effekte eher für als gegen ein Muskeltraining sprechen würden.

Voet et al. [70] konnten nach den Cochrane-Kriterien 14 Studien in die Beurteilung einschließen, deren Trainingsprogramme über 8 bis 52 Wochen erfolgten mit insgesamt 428 Teilnehmern. Die Evidenz für ein Krafttraining und aerobes Training für Patienten mit Muskelerkrankungen wurde als unsicher angesehen. So wurde die Beweislage als unsicher beschrieben, dass ein Krafttraining einen geringen oder keinen Effekt hat und dass ein aerobes Ausdauertraining zu einer möglichen Verbesserung der aeroben Kapazität führen kann, jedoch nur für Patienten mit FSHD. Insgesamt hatten die 14 in den Review aufgenommenen Studien keinen negativen Effekt angegeben, weder von Krafttraining noch von aerobem Training für Patienten mit Muskelerkrankungen. Die optimale Übungsmodalität und -intensität für diese Patientengruppe konnte aus den Studien nicht abgeleitet werden.

Lindeman u. Mitarbeiter [36] hatten eine randomisierte und hinsichtlich der letzten Untersuchung verblindete Studie mit einem Krafttraining durchgeführt. 33 Patienten mit myotoner Dystrophie und 29 Patienten mit hereditärer motorischer und sensorischer Neuropathie (HMSN) wurden untersucht. Trainiert wurde dreimal pro Woche über 24 Wochen. Das Gewicht zum Training der Hüft- und Kniemusculatur wurde mit 60% der Maximalkraft begonnen mit dreimal 25 Wiederholungen. Nach acht Wochen wurde die Belastung auf 70% und nach weiteren 8 Wochen auf 80% der Maximalkraft erhöht. Während bei Patienten mit myotoner Dystrophie nur geringe Trainingseffekte nachgewiesen wurden, nahmen in der HMSN-Gruppe Kraft und Funktionen zu. Zeichen einer Verschlechterung durch Überlastung wurden nicht beobachtet.

Van der Kooi et al. [63] führten bei 56 Patienten mit fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie ein Krafttraining der Armbeuger und der Fußheber im Rahmen einer randomisierten Studie durch. Nach 26 Wochen wurde in einem randomisierten doppelblinden und placebo-kontrollierten Design zusätzlich das beta-Mimetikum Albuterol gegeben. Es resultierte durch das Training kein signifikanter Effekt auf das primäre Outcome, die maximale isometrische Kraft der Armbeuger, wohl aber

auf die dynamische Kraft. Die Kraft der Fußheber nahm in allen Gruppen ab. Albuterol blieb ohne signifikanten Effekt.

Aldehag et al. [3] untersuchten mit einem Crossover-Design in einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie 35 Erwachsene mit myotoner Dystrophie Typ 1 (Curschmann, Steinert). Es wurde ein Krafttraining für die Handmuskulatur durchgeführt. Die Sicherheit der Evidenz einer leichten Besserung von Handfunktionen wurde in dem Cochrane-Review von *Voet et al.* [70] als sehr gering eingeschätzt.

Die kalifornische Arbeitsgruppe um *David D. Kilmer* [2] hatte im Jahr 1993 ein moderates Krafttraining bei Patienten mit langsam progressiven neuromuskulären Erkrankungen durchgeführt: zwölf Patienten mit einer myotonen Dystrophie, drei mit einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp, zwei mit einer fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie, acht mit einer hereditären sensomotorischen Neuropathie, zwei mit einer spinalen Muskelatrophie und 14 Kontrollen. Da es sich nicht um eine randomisierte kontrollierte Studie handelte, war sie nicht in das Cochrane Review aufgenommen worden. Die Studie umfasste ein submaximales Training mit Gewichten im Bereich der Kniestrecker und Armbeuger an drei Tagen pro Woche über einen Zeitraum von zwölf Wochen. Alle Gruppen zeigten Zunahmen in den meisten Kraftmessungen. Die gleiche Arbeitsgruppe [30] untersuchte dann den Effekt eines intensiven Krafttrainings, wiederum bei einer gemischten Patientengruppe: fünf Patienten mit myotoner Dystrophie, drei mit einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp, zwei mit einer HMSN und sechs Kontrollpersonen. Es erfolgten isotonische Übungen der Knieextensoren und Ellenbogenflexoren mit dem maximalen Gewicht, das zwölf-mal gehoben werden konnte. In der ersten Woche wurden zehn Repetitionen an drei Tagen mit jeweils einem Tag Pause dazwischen durchgeführt. Im Verlauf wurde die Belastung auf fünf Sets von zehn Repetitionen an vier Tagen pro Woche gesteigert. Nach fünf Wochen erfolgte eine Steigerung des Gewichts um ein lb. (ca. 0,45 kg) pro Woche. Bei den Kontrollpersonen wurde eine Zunahme der Kraft beobachtet. Bei den Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nahm die Kraft der Kniestrecker zu, die Kraft der Ellenbogenflexoren aber ab. *Kilmer* fasste in einer Übersicht [31] zusammen, dass bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen der Lebensstil mit wenig Bewegung und dadurch zusätzlicher Schwäche durch Inaktivität charakterisiert ist. Die Studienlage interpretierte er in Übereinstimmung mit heutigen Reviews so, dass

- Patienten vom Krafttraining profitieren,
- Patienten von aerobem Fitness-Programm profitieren,
- Overwork Weakness eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint,

- eine Differenzierung nach Krankheitsdynamik erforderlich ist,
- eine umsichtige Verordnung notwendig ist,
- Pausen beachtet werden sollten und
- weitere Studien notwendig sind.

Sveen et al. [61] führten ein Krafttraining bei Patienten mit LGMD2A und LGMD2I sowie Muskeldystrophie vom Typ Becker (MDB) durch. In einer Studie wurde der Effekt eines Trainings mit niedriger Intensität untersucht: zwei LGMD2A, vier LGMD2I, zwei MDB, beginnend mit 40% des maximalen Gewichts, das einmal gehoben werden konnte. Es wurde alle zwei Wochen erhöht um 5%; Dauer sechs Monate. In einer zweiten Studie wurde mit hoher Belastung trainiert: vier LGMD2A, ein LGMD2I, ein MDB; beginnend mit 70% des maximalen Gewichts, das einmal gehoben werden konnte, sukzessive gesteigert bis zu 92%; Dauer drei Monate. Trainiert wurden mit geringer Intensität der *M. biceps brachii* und der *M. quadriceps femoris*, in der Studie mit hoher Belastung zudem die Flexion und Extension im Handgelenk sowie die Plantarflexion. Das Training mit niedriger Intensität führte zu einer erhöhten Kraft beider Muskelgruppen und vermehrter Ausdauer. Unter dem Training mit hoher Intensität wurden bei zwei Patienten mit LGMD2A angestiegene CK-Werte und Myalgien geschildert, bei beiden wurde das Training abgebrochen. Bei den übrigen Patienten erhöhten sich die Ausdauer und Kraft in der Beugung und Streckung im Handgelenk sowie der Beugung im Ellenbogengelenk. Die Autoren schlossen daraus, dass ein Krafttraining in der Behandlung von Patienten mit Muskeldystrophien vom Gliedergürteltyp und Muskeldystrophie vom Typ Becker erwogen werden kann, das aber supervidiert werden sollte, um Muskelschäden zu vermeiden.

Aerobes Ausdauertraining bei Muskeldystrophien

Sveen et al. [60] untersuchten den Effekt von einem aeroben Ausdauertraining bei Patienten mit einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp vom Typ 2I (LGMD2I bzw. LGMDR9). Neun Patienten trainierten 50-mal jeweils 30 Minuten auf einem Fahrrad-Ergometer in zwölf Wochen mit einer Herzfrequenz, die einer Belastung von 65% der maximalen Sauerstoff-Aufnahme entsprach. Die maximale Sauerstoffaufnahme und die maximale Belastbarkeit nahmen im Verlauf der Studie wie auch bei einer begleitenden gesunden Kontrollgruppe signifikant zu, entsprechend auch dem Eindruck der Probanden selbst. In der Histologie nahm die Kapillardichte bei den LGMDR9-Patienten zu, Hinweise auf eine Schädigung durch das Training ergaben sich nicht.

Vissing et al. [68] untersuchten sechs Patienten mit einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp Typ 2L (LGMD2L bzw. LGMDR12) mit einem mittels Puls-Uhr kontrolliertem Übungsprogramm moderater Intensität, bei

ca. 70% der maximale Sauerstoff-Aufnahme (VO_2 max). Auf einem Fahrrad-Ergometer wurde 30 Minuten dreimal wöchentlich für zehn Wochen trainiert. Die primären Outcome-Messungen betrafen die maximale Sauerstoff-Aufnahme (VO_2 max) und die Zeit für den 5-Repetitions Sit-to-Stand Test (FRSTST). Unter dem Training kam es zu einer signifikanten Verbesserung der beiden Parameter. Unerwünschte Effekte oder ein Anstieg der Kreatinkinase (CK) wurden nicht beobachtet.

Durch ein aerobes Training kann bei der fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD) eine verbesserte aerobe Kapazität, eine verbesserte Gehstrecke im 6-Minute-Walk-Test, eine leichte Verbesserung der Lebensqualität und ein positiver Effekt auf die Fatigue erreicht werden, allerdings ist die Sicherheit der Evidenz dafür nach dem aktuellen Cochrane Review gering [70].

Kombiniertes Kraft- und aerobes Ausdauertraining bei Muskeldystrophien

Eine randomisierte kontrollierte Studie von *Bankolé et al.* [9] untersuchte acht Patienten mit einer FSHD in einem kombinierten Kraft- und Ausdauertraining auf einem Fahrrad-Ergometer. Das Training wurde sechs Monate lang dreimal pro Woche für jeweils 35 Minuten durchgeführt. Die maximale Sauerstoffaufnahme, die maximale aerobe Leistungsfähigkeit, die maximale isometrische Kraft des M. quadriceps femoris und die in sechs Minuten bewältigte Gehstrecke verbesserten sich. Das Übungsprogramm wurde als sicher und zu signifikanten Besserungen führend bewertet und sei im Alltag gut von den Betroffenen umzusetzen. Nach den Cochrane-Grundlagen war die Sicherheit der Evidenz allerdings als sehr gering eingeschätzt worden [70].

35 Erwachsene mit einer myotonen Dystrophie Typ 1 (Curschmann, Steinert) wurden von *Kierkegaard et al.* [29] in einer kontrollierten randomisierten Studie mit einem kombinierten Kraft- und Ausdauertraining untersucht. Es wurde über 14 Wochen zweimal wöchentlich durchgeführt. Das Trainingsprogramm einer schwedischen Non-Profit-Organisation (Friskis&Svettis® Open Doors) war speziell für Menschen mit Behinderungen entwickelt worden. Alle Sitzungen wurden von spezialisierten Physiotherapeuten überwacht. Das Programm begann mit neun bis zehn Minuten Aufwärmen gefolgt von drei bis vier Minuten Dehnungsübungen. Kraftübungen für Arme, Rücken und Bauch wurden für sechs bis sieben Minuten durchgeführt. Gleichgewichtsübungen folgten für drei bis vier Minuten, dann für elf bis zwölf Minuten aerobe Aktivitäten. Nach neun bis zehn Minuten Abkühlen folgten erneut Dehnungsübungen. Das Programm konnte individuell an die jeweilige Belastbarkeit angepasst werden. Die Intensität sollte 60 bis 80% der maximalen Herzfrequenz erreichen, gemessen mit einem portablen Herzfrequenz-Rekorder. Einmal pro Woche sollten die Teilnehmer der Trainingsgruppe

zudem einen zügigen Spaziergang für 30 Minuten durchführen. Die Kontrollgruppe sollte das normale Leben unverändert ohne zusätzliche körperliche Aktivitäten fortführen. Hinsichtlich der körperlichen Funktionen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

High intensity interval training (HIIT) bei fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie (FSHD1)

Andersen et al. [4] führten bei 13 Personen mit einer fazioskapulohumeralen Muskeldystrophie (FSHD1) eine randomisierte kontrollierte Studie mit einem High Intensity Interval Training auf einem Fahrrad-Ergometer durch. Dabei wurde dreimal wöchentlich zunächst für acht Minuten ein standardisiertes Warming-up durchgeführt, gefolgt von zwei Blöcken über jeweils fünf Minuten (HIIT), unterbrochen von einer dreiminütigen Pause mit sehr geringer Belastung. Jede einzelne der fünf Minuten im Block wurde mit zunächst 30 Sekunden mit geringer Intensität, dann 20 Sekunden mittlerer Intensität und zehn Sekunden maximaler Intensität durchgeführt. Acht Wochen wurde zunächst eine Gruppe (sechs Personen) trainiert, die Kontrollgruppe (sieben Personen) erhielt nur die übliche Behandlung. Weitere acht Wochen wurden beide Gruppen trainiert. Das Therapieverfahren wurde als sicher eingeschätzt, die maximale Sauerstoffaufnahme hatte sich unter dem Vorgehen signifikant gebessert.

Aerobes Ausdauertraining und kognitives Verhaltenstraining

Für Patienten mit fazioskapulohumeraler Muskeldystrophie wurde von *Voet et al.* [69] ein Therapieprogramm mit einem aeroben Ausdauertraining in Kombination mit einem kognitiven Verhaltenstraining erarbeitet, das zu vermehrter körperlicher Aktivität anregen soll und den Verlauf der Erkrankung möglicherweise sogar positiv beeinflusst [26]. Ebenfalls konnte bei der Myotonen Dystrophie Typ 1 (Curschmann, Steinert) gezeigt werden, dass diese Kombination der Therapien effektiv ist [48]. Zur ausführlicheren Darstellung der Therapie, die Studienergebnisse und die Übertragung in das Setting einer auf neuromuskuläre Erkrankungen spezialisierten Rehabilitationsklinik wird auf den Beitrag von N. Voet und N. Sasse in diesem Heft verwiesen.

Physiotherapie mit Körpergewichtsentlastung

Sczesny-Kaiser u. Mitarbeiter [58] führten ein Laufbandtraining mit einem HAL Exoskelett bei drei Patienten mit einer Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp durch. Ein Patient wies eine LGMD2A bzw. LGMDR1 und ein zweiter eine LGMD 2I bzw. LGMDR9 auf. Alle Patienten beendeten die Therapie ohne unerwünschte Wirkungen

und berichteten über Besserungen der Ausdauer. Nach acht Wochen mit 24 Therapiesitzungen konnten alle drei Patienten eine Verbesserung von bewältigter Zeit, Strecke und Geschwindigkeit auf dem Laufband erreichen. Alle drei Patienten zeigten zudem eine Abnahme der Zeit im 10-Meter-Walk-Test und im Timed-Up-and-Go-Test sowie eine verbesserte Strecke im 6-Minute-Walk-Test. Bei zwei der Patienten konnte eine Verlaufsuntersuchung nach weiteren sechs Wochen ohne Laufbandtraining durchgeführt werden. Im 10-Meter-Walk-Test und im Timed-Up-and-Go-Test zeigten sich weiterhin Trainingseffekte, jedoch nicht beim 6-Minute-Walk-Test.

Jensen u. Mitarbeiter [28] führten ein kombiniertes Krafttraining und aerobes Übungsprogramm auf einem Laufband mit teilweiser Abnahme des Körpergewichts (AlterG Anti-Gravity Treadmill P200) bei Patienten mit Muskeldystrophien vom Typ Becker und vom Gliedergürteltyp (LGMD2I bzw. LGMDR9) durch. Es erfolgten drei Arten von Kraftübungen in geschlossenen kinetischen Ketten: Kniebeugen, Plantarflexion und Ausfallschritte. Zudem erfolgte Gehen/Rennen/Joggen auf der Stelle. Dabei konnten sie Besserungen in den trainierten Funktionen aufweisen. Hier wurde ein Lerneffekt des Trainings vermutet, eine Verbesserung der koordinativen Funktionen durch neurale Adaptation und nicht unbedingt eine Veränderung der Muskelmasse oder der Kraft.

Knak et al. [32] untersuchten zehn Patienten mit CMT1A oder CMTX, die mindestens zehn Meter gehen konnten, maximal aber 450 Meter im Rahmen des 6-Minute-Walk-Tests (6MWT) mit einem Trainingsprogramm auf einem Laufband mit Teilgewichtsentlastung (AlterG Anti-Gravity Treadmill M320). Die Studie wurde nach einer zehn Wochen dauernden Kontrollphase über zehn Wochen durchgeführt. Dreimal pro Woche erfolgten 30 Minuten Gehen oder Laufen, nach einer Aufwärmphase von fünf Minuten mit 25 Minuten bei 70 bis 80% der maximalen Herzfrequenz. Von zehn initial rekrutierten Patienten beendeten fünf die Studie. Zwei Personen hatten wegen zeitlichen Beschränkungen die Studie beendet, eine Person jeweils wegen einer Schwangerschaft, wegen vorübergehender Schmerzen in der Wade bzw. im Bereich der Hüfte und des Rückens. Es wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen festgestellt. Bezüglich der Berg Balance Scale und des Postural Stability Test zeigten sich im Verlauf leichte, aber signifikante Besserungen, hinsichtlich des 6MWT gab es einen Trend zur Verbesserung.

Ob diese Verfahren damit sinnvoll eingesetzt werden können und konventionellen Therapieverfahren überlegen sind respektive diese ggfs. beim Beüben sehr muskelschwacher Patienten ergänzen können, kann nur mit weiteren und größeren Studien beurteilt werden. Bisher stand bei Exoskeletten im Vordergrund, das motorische Lernen insbesondere bei zentralnervösen Erkrankungen wie zerebralen Gefäßprozessen oder Querschnittsyndromen zu unterstützen. Mit leichteren und weiter

entwickelten Systemen ist zu erwarten, dass sie auch – über das Training hinaus – im Alltag die Steh- und Gehfähigkeit und damit auch die Partizipation schwerer betroffener Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen verbessern werden.

Training bei hereditärer sensomotorischer Neuropathie (HMSN, CMT)

Ein *Cochrane-Review* aus dem Jahre 2008 [73] konnte für Training bei HMSN keine Studien zeigen, die einen signifikanten positiven oder negativen Effekt nachwiesen, die erfassten Studien waren hierfür zu klein. Dazu gehörte auch die bereits oben dargestellte randomisierte und hinsichtlich der letzten Untersuchung verblindete Studie von Lindeman u. Mitarbeitern [36] bzgl. Patienten mit myotoner Dystrophie und HMSN. Die 29 Patienten mit hereditärer sensomotorischer Neuropathie (HMSN) hatten im Rahmen eines Krafttrainings eine moderate, aber nicht signifikante Zunahme der Kraft und Funktionen gezeigt, bzgl. des Drehmoments der Kniestreckung war die Zunahme signifikant.

Das primäre Ziel der Studie von Chetlin et al. [19] war die Beurteilung des Effektes von Kreatinhydrat. Das Nahrungsergänzungsmittel zeigte keinen signifikanten Effekt. Die Autoren führten in der Studie über zwölf Wochen ein Training mit zunehmenden Gewichten mit 40 bis 50% (Kniebeuger/-strecker) bzw. 20 bis 30% (Ellenbogen-Beuger und Strecker) der maximalen isometrischen Kraft bei 20 HMSN-Patienten durch. Eine Kontrollgruppe gab es hinsichtlich des Trainings nicht. An drei Tagen in der Woche wurde mit zunehmenden Wiederholungen trainiert. Dabei wurde eine Zunahme der Kraft gezeigt. Die ADL-Funktionen wie Treppensteigen und Aufstehen von einem Stuhl ohne Unterstützung durch die Arme und Bewältigung von acht Treppenstufen ergaben hinsichtlich der Zeit Besserungen von 15 bis 23%. Die Auswertung erfolgte geschlechtsbezogen, signifikant waren die Effekte zu den ADL erst bei gemeinsamer Auswertung der Gesamtgruppe.

G. Ramdharry et al. [55] untersuchten den Effekt eines Ausdauer-Trainingsprogramm für die Hüftbeuger über 16 Wochen. 32 Teilnehmer waren auf eine Trainings- und eine Kontrollgruppe eingeteilt worden. 26 Personen beendeten die Studie. Negative Effekte wurden nicht beobachtet. Eine signifikante Besserung der Kraft nur der linken Hüftbeuger wurde festgestellt. Die Ganggeschwindigkeit und die Ausdauermessungen ergaben keine Veränderungen. Das Trainingsprotokoll wurde von den Autoren für die Patientengruppe als nicht optimal angesehen.

Wallace et al. [72] untersuchten den Effekt und die Anwendbarkeit eines aeroben Ausdauer-Trainings für CMT1A-Patienten in einer randomisierten und einfach verblindeten Studie im Crossover-Design. Eine 12-wöchige Trainingsphase auf einem Ergometer, in

der dreimal pro Woche trainiert wurde, wurde mit einer Kontrollphase verglichen. Das primäre Outcome war die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) während eines maximalen Belastungstests, soweit es die Symptomatik zuließ. Als sekundäre Outcome-Faktoren wurden Messungen der Kraft und Funktion sowie Angaben der Patienten erfasst. Die Gruppe der 23 CMT1A-Patienten zeigte eine Besserung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}). Bezüglich des sekundären Outcomes wurden keine bedeutsamen Veränderungen festgestellt. Das Übungsprogramm wurde mit Klasse 2 Evidenz als anwendbar, sicher und die aerobe Kapazität verbessernd eingeschätzt.

Prada et al. [53] untersuchten neun Patienten mit der klinischen und genetischen Diagnose einer CMT-Erkrankung hinsichtlich eines Übungsprogramms für die oberen Extremitäten. Das strukturierte Rehabilitationsprotokoll umfasste die Muskelrekrutierung, Stretching und Übungen der Propriozeption für die Hände über einen Zeitraum von vier Wochen mit jeweils zwei Therapiesitzungen von 45 Minuten pro Woche. Eine Kontrollgruppe war nicht eingerichtet worden, ebenso keine Verblindung. Die rechte Hand, alle Teilnehmer der Studie waren Rechtshänder, zeigte signifikante Verbesserungen der jeweils mittels Dynamometer gemessenen Kraft beim Greifen mit dem Daumen und dem zweiten und dritten Finger (»tripod pinch«) wie auch der Griffstärke der Hand. In der linken Hand war die Kraft beim Greifen mit dem Tripod Pinch ebenfalls gebessert, allerdings nicht signifikant. Die Daumenbeweglichkeit, gemessen mit dem Thumb Opposition Test (TOT) sowie der Sollermann Hand Function Test zeigten beiderseits signifikante Verbesserungen.

Mori et al. [46] führten eine multizentrische prospektive kontrollierte, randomisierte, einfach verblindete Studie mit 53 Patienten mit CMT1A durch. Eine Gruppe führte 60 Minuten respiratorische Übungen, Stretching und propriozeptive Übungen durch, während die andere ein 30-minütiges Laufbandtraining und nach zehn Minuten Pause jeweils 25 Minuten respiratorische Übungen und propriozeptive Übungen durchführte. Die Studienphase ging über sechs Monate mit zwei Therapiesitzungen pro Woche. Die Evaluation erfolgte vor Beginn des Übungszeitraums und nach drei und sechs Monaten. Das Übungsprogramm wurde gut vertragen, ohne Hinweis auf eine Schwäche durch Überlastung. Beide Behandlungsgruppen erreichten signifikante Verbesserungen in den Gangfunktionen wie auch hinsichtlich des Gleichgewichts. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede.

Maggi et al. [39] führten ebenfalls ein Laufbandtraining bei einer kleinen Gruppe von acht CMT-Patienten durch, kombiniert mit Stretching sowie respiratorischen und propriozeptiven Übungen. Sie konnten dabei eine signifikante Besserung der Zeit, sechs Meter zu gehen, erreichen.

Training bei spinalen Muskelatrophien (SMA)

Bartels u. Mitarbeiter publizierten im Jahre 2019 [10] ein Cochrane Review zu randomisierten kontrollierten Studien bezüglich körperlichem Training bei Patienten mit genetisch nachgewiesener spinaler Muskelatrophie Typ 3 (Kugelberg, Welander). Sie schlossen Studien ein, deren Dauer mindestens zwölf Wochen betrug, die Teilnehmer sollten Erwachsene und Kinder ab fünf Jahren sein. Nur die Studie von *Montes et al.* [44] entsprach den vorgesehenen Kriterien. In dieser Studie erfolgte das Training über sechs Monate in Form eines kombinierten Krafttrainings und Fahrrad-Ergometertrainings in Vergleich zu einer Kontrollgruppe. 14 gefähige Personen (10–48 Jahre) wurden randomisiert den beiden Gruppen zugeteilt. Nach Ablauf der sechs Monate wurde die Intervention für zwölf Monate auf alle Personen ausgeweitet. Zur Messung des primären Outcomes wurde der Six Minute Walk Test (6MWT) durchgeführt. Der sekundäre Outcome bezog Muskelkraft, Funktion, die körperliche Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Fatigue ein. Da zwar die Auswerter, nicht aber Personal und Teilnehmer der Studie verblindet werden konnten, wurde ein hohes Risiko eines systematischen Fehlers angenommen. Die ersten sieben Monate der Studie wurden von zwölf Personen absolviert. Die beiden ausgeschiedenen Personen hatten sich wegen der langen und damit aufwendigen Fahrt zum Studienort zurückgezogen, sie gehörten beide zur Trainingsgruppe. Der gesamte Zeitraum wurde insgesamt von neun Personen absolviert. Das Krafttraining war von der Trainingsgruppe wie vorgesehen durchgeführt worden. Nur 50% der Teilnehmer erreichten das angestrebte Volumen des aeroben Ausdauertrainings von 150 Minuten pro Woche. Das Übungsprogramm wurde gut vertragen. Signifikante Veränderungen ergaben sich im Vergleich der Gruppen nach sechs Monaten nicht hinsichtlich der Kraft und der Gangfunktionen, auch nicht bezüglich der Fatigue und der Lebensqualität. Auch nach dem Training über zwölf und 18 Monate wurden keine statistisch signifikanten Veränderungen dieser Parameter festgestellt. Lediglich die maximale Sauerstoff-Aufnahme besserte sich signifikant, vor allem bei den Personen, die das Übungsprogramm besonders konsequent durchgeführt hatten. *Montes et al.* [44] schlussfolgerten, dass im Vergleich zu anderen neuromuskulären Erkrankungen Patienten mit SMA langsamer auf ein aerobes Training ansprechen.

Bartels u. Mitarbeiter [10] kamen in ihrem Review zum Schluss, dass unsicher ist, ob ein kombiniertes aerobes und Krafttraining für Personen mit einer SMA Typ 3 förderlich oder schädlich ist. Die Qualität der Evidenz für diese Fragestellung wird als sehr gering angesehen. Weitere Studien werden als notwendig erachtet. Bei den unten folgenden Studien von *Lewelt u. Mitarbeitern* [34] und von *Madsen u. Mitarbeitern* [38] handelte es sich nicht um kontrollierte und randomisierte Studien,

sodass sie nicht in den Cochrane Review aufgenommen wurden.

Lewelt u. Mitarbeiter [34] untersuchten ein Krafttraining bei neun Kindern und Jugendlichen mit einer SMA Typ 2 (sechs Personen) und Typ 3 (drei Personen). Das Training wurde zwölf Wochen mit drei Trainingseinheiten pro Woche durchgeführt. Dabei wurden die Schultermuskulatur und Armbeuger und -strecker, bei gehfähigen Personen auch die Hüftbeuger und -strecker sowie die Kniestrecker geübt. Das Gewicht wurde nach dem Anstrengungsempfinden der Betroffenen festgelegt, es sollte zwischen »etwas anstrengend« und »anstrengend« sein. Damit wurde in zwei Sets von 15 Wiederholungen trainiert. Erhöht wurde das Gewicht nach erneuter Beurteilung der Anstrengung nach frühestens einer Woche. Es wurden keine relevanten unerwünschten Wirkungen angegeben. Signifikante Verbesserungen der Kraft wurden beschrieben, die sich im Wesentlichen auf die Schultermuskulatur und die Armbeuger bezogen. Ebenso wurden Besserungen der motorischen Funktionen beschrieben.

Madsen et al. [38] führten eine Untersuchung durch bei sechs Patienten (19–58 Jahre alt) mit molekulargenetisch diagnostizierter spinaler Muskelatrophie (SMA). Sie trainierten an einem Fahrrad-Ergometer in initial zwei Sitzungen pro Woche für jeweils 30 Minuten, sukzessive erhöht auf vier Sitzungen pro Woche. Insgesamt erfolgten 42 Sitzungen in zwölf Wochen. In der Patientengruppe nahm die maximale Sauerstoffaufnahme um ca. 27 % zu, in der Gruppe mit Gesunden um 15 %. Die motorischen Funktionen und die Kraft besserten sich nicht. Fatigue wurde vermehrt in der Patientengruppe angegeben, ein Patient beendete die Teilnahme an der Studie wegen der Fatigue. Die Autoren [38] stellten fest, dass die Ergebnisse im Gegensatz zu Studien mit Muskeldystrophien stehen, wo eine vergleichbare trainingsbedingte Fatigue nicht geschildert worden war. Es wurde vermutet, dass die unterschiedliche Pathophysiologie für die Unterschiede relevant sei. Möglicherweise müssten andere Übungsprogramme für die Behandlung von Patienten mit SMA erarbeitet werden, um das Auftreten der Fatigue zu vermeiden. Die Autoren diskutieren, dass die großen motorischen Einheiten bei der SMA eine pathophysiologische Grundlage für das ausgeprägte Auftreten der Fatigue darstellen könnten. Abgeleitet von Untersuchungen mit Mäusen zur Pathophysiologie der SMA wird weiter diskutiert, dass mitochondriale Schädigungen und eine ATP-Depletion auch eine Rolle hinsichtlich des Trainingseffekts spielen können [7, 38]. *Madsen et al.* [38] empfehlen die Durchführung des Trainings in Anbetracht der beschriebenen Besserungen der maximalen Sauerstoffaufnahme als Ausdruck der Ausdauerbelastbarkeit ohne Hinweise auf eine Muskelschädigung. Damit sollte auch die Entwicklung von Risikofaktoren für chronische Erkrankungen, Morbidität und Mortalität reduziert werden [38, 49]. Weiter wird

basierend auf Untersuchungen mit dem Mausmodell der SMA [11, 18, 25] erwogen, dass auch beim Menschen ein Training einen positiven Effekt auf das Überleben von spinalen Motoneuronen haben kann. Die Entwicklung der Fatigue könne evtl. umgangen werden durch andere Trainingsvarianten wie moderate Intensität des Trainings oder kürzere Episoden von high-intensity Training mit Pausen, die eine physiologische Adaptation zulassen würden. Auch könnte eine langsame Zunahme der Trainingsintensität im Verlauf das Auftreten einer muskulären Fatigue mindern.

Diskussion

Viele Patienten mit hereditären degenerativen neuromuskulären Erkrankungen befinden sich in einem Teufelskreis der körperlichen Inaktivität mit resultierender Dekonditionierung, Abnahme auch der kardiorespiratorischen Kapazität und damit weiterer Abnahme der körperlichen Belastbarkeit und Aktivität im Alltag [1, 5, 71]. Ursache ist einerseits die Seltenheit der neuromuskulären Erkrankungen, andererseits die große Zahl sich ähnlich darstellender Erkrankungen mit unterschiedlicher Ätiologie [35]. Hieraus resultieren die Unsicherheit und Sorge von Patient, behandelndem Arzt und Therapeuten, die Muskulatur durch eine vermehrte Beanspruchung zu schädigen. Die Unsicherheit führt dazu, dass Patienten teilweise berichten, entweder von ihrem Therapeuten zu Hause aufgefordert worden zu sein, die Muskulatur »aufzutrainieren« oder aber vorwiegend passiv behandelt worden zu sein. Beide Vorgehensweisen sind in der Regel nicht zielführend.

Auch wenn die Datenlage noch nicht zufriedenstellend ist [10, 70, 73], spricht sie doch dafür, ein angepasstes Übungsprogramm je nach Krankheit, Krankheitsdynamik und Ausprägung der Symptomatik durchzuführen. Hierbei kann es sich um ein aerobes Ausdauertraining oder aber um ein moderates Krafttraining handeln.

Insgesamt hat die Evidenz für positive Effekte von aerobem Training bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen in den letzten Jahren zugenommen, sie ist aber für Krafttraining weiterhin sehr gering [70]. Neben dem Erhalt der Kraft und der Vermeidung der Dekonditionierung sind weitere Ziele die Vermeidung von Osteoporose oder Kontrakturen sowie von Übergewicht. Ebenso sollen die kardiorespiratorischen Funktionen gebessert und metabolischen Erkrankungen und damit weiterer Morbidität wie auch Mortalität vorgebeugt werden [5, 59].

In den verschiedenen Studien zu Trainingsprogrammen bei Patienten mit degenerativen neuromuskulären Erkrankungen wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Risiko relevanter Nebenwirkungen wie einer Zunahme der Paresen durch eine Überlastung im Rahmen eines kontrollierten Übungsprogramms sowohl im Sinne eines aeroben Trainings wie auch eines Krafttrainings

nings gering ist. Auch die Autoren der Cochrane Reviews [10, 70, 73] kommen zu dem Ergebnis. Allerdings finden sich durchaus auch in den aufgeführten Studien Hinweise auf Überlastungen [30, 61, 63].

In der spezialisierten stationären Rehabilitation sehen wir in Einzelfällen immer wieder Patienten, die sich über unsere Empfehlungen hinaus supramaximal belasten. Dahinter stehen meist einerseits ein sehr hoher Leistungsanspruch an sich selbst und andererseits die Sorge, zu wenig für den Erhalt der Muskulatur zu tun. Dadurch können beispielsweise die Kraft der schwerer betroffenen Muskelgruppen oder die zu bewältigende Gehstrecke ab- und Muskelschmerzen zunehmen. In diesen Fällen werden mit den Patienten ein angepasstes Übungsprogramm und die Bereitschaft, dies zu akzeptieren, erarbeitet. Hier ist häufig ergänzend auch der Austausch der Betroffenen mit Personen, die unter der gleichen Erkrankung leiden, hilfreich.

Insgesamt ist in Einklang mit den Studienergebnissen aber davon auszugehen, dass ein angepasstes und überwacht Übungsprogramm sinnvoll und dringend empfehlenswert ist, um Funktionen möglichst gut aufrechtzuerhalten und Effekte einer Dekonditionierung zu vermeiden [71]. Möglicherweise kann durch ein Training sogar eine Verbesserung des Verlaufs der Erkrankung erreicht werden, z.B. durch epigenetische Effekte [26, 71]. Hierzu sind aber weitere über lange Zeiträume verlaufende Studien notwendig.

Die Art des Trainings, welches die besten Ergebnisse für Patienten mit degenerativen neuromuskulären Erkrankungen erbringt, ist bislang unklar. Es gibt keine Hinweise, dass ein schweres Krafttraining einem leichten oder moderaten Krafttraining oder einem aeroben Training überlegen ist [1, 30, 31, 71]. Schweres Krafttraining und insbesondere auch ausgeprägte exzentrische Übungen sollten vermieden werden, um Überlastungen der Muskulatur und damit Schädigungen zu verhindern [5, 40, 58, 71]. Besondere Vorsicht bzgl. exzentrischer und schwerer Kraftübungen wird bei Patienten mit Dystrophinopathien empfohlen [13, 40, 50]. Speziell bei Patienten mit Dysferlinopathien [45] und Dystrophinopathien [50] ist die Reparatur oder die Stabilität der Membranen der Fasern beeinträchtigt. Gerade bei diesen Erkrankungen muss empfohlen werden, geringe bis moderate Belastungen zu wählen.

Allerdings gibt es auch einzelne Studien an Tiermodellen der Dystrophinopathien, bei denen zwar durch exzentrische Kontraktionen Verletzungen der dystrophischen Skelettmuskulatur beschrieben wurden, aber ebenso eine rasche Erholung und als adaptiver Effekt eine Zunahme der Kraft [16]. Bevor es hier aber nicht belastbare Studien beim Menschen gibt, die zeigen, dass diese besonders belastenden Übungsmodi bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen nicht schädlich, sondern hilfreich sind, kann ein entsprechendes Training nicht empfohlen werden.

Bei verschiedenen metabolischen Myopathien, insbesondere mit Rhabdomyolysen und Myoglobinurien, ist das Vorgehen je nach Pathophysiologie zu klären. Bei der McArdle-Erkrankung (Glykogenose Typ 5) kann besonders das Erreichen und Nutzen des Second Wind trainiert werden. Zudem ist auch bei dieser Erkrankung ein Krafttraining unter speziellen Kautelen und mit Therapeuten, die mit dem Krankheitsbild sehr erfahren sind, möglich [51, 56].

Die geschilderten Trainingsmaßnahmen können eine zielgerichtete Physiotherapie, Ergotherapie und Logopädie, unter anderem mit dem Ziel, die Rumpfstabilität, die Stand- und Gangfunktionen, das Gleichgewicht, die Atemfunktionen, die Alltagsbewältigung und damit auch die Partizipation zu erhalten oder ggfs. zu fördern, nicht ersetzen. Sie können sie aber sinnvoll ergänzen. Beobachtungen aus spezialisierten Rehabilitationskliniken [14, 57] und Leitlinien untermauern diese Aspekte [8, 12, 23, 43, 47, 62].

Literatur

1. Abresch RT, Han JJ, Carter GT. Rehabilitation Management of Neuromuscular Disease: The Role of Exercise Training. *J Clin Neuromuscul Dis* 2009; 11(1): 7–21.
2. Aitkens SG, McCrory MA, Kilmer DD et al. Moderate resistance exercise program: its effect in slowly progressive neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74(7): 711–5.
3. Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J et al. Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1 – a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil* 2013 35(21): 1798–807.
4. Andersen G, Heje K, Buch AE et al. High-Intensity Interval Training in Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy Type 1: A Randomized Clinical Trial. *J Neurol* 2017; 264 (6): 1099–106.
5. Anziska Y, Sternberg A. Exercise in neuromuscular disease. *Muscle & Nerve* 2013; 48: 3–20.
6. Arthur-Farraj PJ, Murphy SM, Laura M et al. Hand weakness in Charcot-Marie-Tooth disease 1X. *Neuromuscul Disord* 2012; 22(7): 622–6.
7. Ascadi G, Lee I, Li X, Khaidakov M et al. Mitochondrial dysfunction in a neural cell model of spinal muscular atrophy. *J Neurosci Res* 2009; 87(12): 2748–56.
8. Ashizawa T, Gagnon C, Groh WJ. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* 2018; 8(6): 507–20.
9. Bankolé L-C, Millet GY, Temesi J et al. Safety and efficacy of a 6-month home-based exercise program in patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. A randomized controlled study. *Medicine* 2016; 95(31): e4497.
10. Bartels B, Montes J, van der Pol WL et al. Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1; 3: CD012120. doi: 10.1002/14651858.CD012120.pub2.
11. Biondi O, Grondard C, Lecolle S et al. Exercise-induced activation of NMDA receptor promotes motor unit development and survival in a type 2 spinal muscular atrophy model mouse. *J Neurosci* 2008; 28(4): 953–62.
12. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 2018; 17(4): 347–61.
13. Blaauw B, Agatea L, Toniola L et al. Eccentric contractions lead to myofibrillar dysfunction in muscular dystrophy. *J Appl Physiol* 2010; 108: 105–11.
14. Böhme P, Arnold CA. Muskeldystrophie vom Gliedergürteltyp – Therapieergebnisse physikalischer Behandlungen unter stationären Bedingungen. *Akt Neurol* 2004; 31: 1–5

15. Brun BN, Mockler SRH, Laubscher KM et al. Childhood Activity on Progression in Limb Girdle Muscular Dystrophy 2I. *J Child Neurol* 2017; 32: 204–9.
16. Call JA, Eckhoff MD, Baltgalvis KA et al. Adaptive Strength Gains in Dystrophic Muscle Exposed to Repeated Bouts of Eccentric Contractions. *J Appl Physiol* 2011; 111: 1768–77.
17. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100(2): 126–31.
18. Chali F, Desseile C, Houdebine L et al. Long-Term Exercise-Specific Neuroprotection in Spinal Muscular Atrophy-like Mice. *J Physiol* 2016; 594: 1931–52.
19. Chetlin RD, Gutmann L, Tarnopolsky M et al. Resistance Training Effectiveness in Patients with Charcot-Marie-Tooth Disease: Recommendations for Exercise Prescriptions. *Arch Phys Med Rehab* 2004; 85: 1217–23.
20. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT et al. Results from a Phase 1 Study of Nusinersen (ISIS-SMNRx) in Children with Spinal Muscular Atrophy. *Neurology* 2016; 86(10): 890–7.
21. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders* 2018; 28: 197–207.
22. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet* 2016; 388(10063): 3017–26.
23. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723–32.
24. Gianola S, Pecoraro V, Lambiase S et al. Efficacy of Muscle Exercise in Patients with Muscular Dystrophy: A Systemic Review Showing a Missed Opportunity to Improve Outcomes. *PLoS ONE* 8(6): e65414.
25. Grondard C, Biondi O, Armand AS et al. Regular exercise prolongs survival in a type 2 spinal muscular atrophy model mouse. *J Neurosci* 2005; 25(33): 7615–22.
26. Jansen B, Voet N, Geurts A et al. Quantitative MRI reveals decelerated infiltration in muscles of active FSHD patients. *Neurology* 2016; 86: 1700–7.
27. Jansen M, de Groot DJ, van Alfen N et al. Physical Training in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy; the Protocol of the No Use is Disuse Study. *BMC Pediatr* 2010; 10: 55.
28. Jensen BR, Berthelsen MP, Husu E et al. Body weight-supported training in Becker and limb girdle 2I muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2016; 54 (2) 239–43.
29. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Edström L et al. Feasibility and effects of a physical programme in adults with myotonic dystrophy type 1: A randomized controlled pilot study. *J Rehabil Med* 2011; 43: 695–702.
30. Kilmer DD, McCrory MA, Wright NC et al. The effect of a high resistance exercise program in slowly progressive neuromuscular disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1994; 75(5): 560–3.
31. Kilmer DD. The Role of Exercise in Neuromuscular Disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998; 9(1): 115–25.
32. Knak K, Andersen LK, Vissing J: Aerobic anti-gravity exercise in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and X: A pilot study. *Brain Behav* 2017; 7(12): e00794.
33. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural History of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *Ann Neurol* 2017; 82(6): 883–91.
34. Lewelt A, Krosschell KJ, Stoddard GJ et al. Resistance Strength Training Exercise in Children with Spinal Muscular Atrophy. *Muscle Nerve* 2015; 52: 559–67.
35. Liewluck T, Milone M. Untangling the Complexity of Limb-Girdle Muscular Dystrophy. *Muscle Nerve* 2018; 58: 167–77.
36. Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 612–20.
37. Lowes L, Al-Zaidy S, Shell R, et al. AVXS-101 Phase 1 Gene Therapy Clinical Trial in SMA Type 1: Patients Treated Early With the Proposed Therapeutic Dose Were Able to Sit Unassisted at a Younger Age. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: S208–9.
38. Madsen KL, Hansen RS, Preisler N. Training improves oxidative capacity, but not function, in spinal muscular atrophy type III. *Muscle Nerve* 2015; 52(2): 240–4.
39. Maggi G, Monti Bragadin M, Padua L et al. Outcome measures and rehabilitation treatment in patients affected by Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90(8): 628–37.
40. Markert CD, Case LE, Carter GT et al. Exercise and Duchenne Muscular Dystrophy: Where we Have Been and Where We Have to Go. *Muscle Nerve* 2012; 45(5): 746–51.
41. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377 (18) 1713–22.
42. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen Versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 625–35.
43. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders* 2018; 28: 103–15.
44. Montes J, Garber CE, Kramer SS et al. Single-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial of Exercise in Ambulatory Spinal Muscular Atrophy: Why are the Results Negative? *J Neuromuscul Dis* 2015; 2(4): 463–70.
45. Moore UR, Jacobs M, Fernandez-Torron R et al. Teenager Exercise is Associated with earlier Symptom Onset in Dysferlinopathy: a Retrospective Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1224–6.
46. Mori L, Signori A, Prada V et al. Treadmill Training in Patients Affected by Charcot-Marie-Tooth Neuropathy: Results of a Multicentre, Prospective; Randomized, Single-Blind; Controlled Study. *Eur J Neurol* 2020; 27: 280–7.
47. Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D et al. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. *Neurology* 2014; 83(16): 1453–63.
48. Okkersen K, Jimenez-Moreno C, Wenninger S et al. Cognitive Behavioural Therapy With Optional Graded Exercise Therapy in Patients With Severe Fatigue With Myotonic Dystrophy Type 1: A Multicentre, Single-Blinded, Randomised Trial. *Lancet Neurol* 2018; 17(8): 671–80.
49. Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports* 2006; 16 (Suppl 1): 3–63.
50. Petrof BJ. The Molecular Basis of Activity-Induced Muscle Injury in Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Cell Biochem* 1998; 179: 111–23.
51. Pietrusz A, Scalco RS, Quinlivan R. Resistance Exercise Training in McArdle Disease: Myth of Reality? Case Reports in Neurological Medicine 2018, Article ID 9658251; doi.org/10.1155/2018/9658251.
52. Piscosquito G, Reilly MM, Schenone A et al. Is Overwork Weakness Relevant in Charcot-Marie-Disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1354–8.
53. Prada V, Schizzi S, Poggi I et al. Hand Rehabilitation Treatment for Charcot-Marie-Tooth Disease: An Open Label Pilot Trial. *J Neurol Neurophysiol* 2018; 9: 465.
54. Preisler N, Ørgreen MC. Exercise in muscle disorders – what is our current state? *Current Opinion in Neurology* 2018; 31(5) 610–7.
55. Ramdharry GM, Pollard A, Andersen C et al. A Pilot Study of Proximal Strength Training in Charcot-Marie-Tooth Disease. *J Periph Ner Syst* 2014; 19: 328–32.
56. Santalla A, Munguia-Izquierdo D, Brea-Alejo L et al. Feasibility of Resistance Training in Adult McArdle Patients: Clinical Outcomes and Muscle Strength and Mass Benefits. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 334.
57. Schröter C, Kottmann T. Rehabilitation bei Neuromuskulären Erkrankungen. *Neurol Rehabil* 2012; 18(1): 70–8.
58. Sczesny-Kaiser M, Kowalewski R, Schildhauer TA et al. Tread-

- mill Training with HAL Exoskeleton – A Novel Approach for Symptomatic Therapy in Patients with Limb-Girdle Muscular Dystrophy – Preliminary Study. *Front Neurosci* 2017; 11: 449.
59. Siciliano G, Simoncini C, Giannotti S et al. Muscle Exercise in Limb Girdle Muscular Dystrophies: Pitfalls and Advantages. *Acta Myologica* 2015; 34: 3–8.
 60. Sveen ML; Jeppesen TD, Hauerslev S. Endurance training: An effective and safe treatment for patients with LGMD2I. *Neurology* 2007; 68: 59–61
 61. Sveen ML, Andersen SP, Ingelsrud LH et al. Resistance training in patients with limb-girdle and becker muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 2013; 47: 163–9.
 62. Tawil R, Kissel JT, Heatwole C. Evidence-based guideline summary: Evaluation, diagnosis, and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2015; 85(4): 357–64.
 63. Van der Kooi EL, Vogels OJ, van Asseldonk RJ et al. Strength training and albuterol in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2004; 63(4): 702–8
 64. Van Pomeran M, Selles RW, van Ginneken BT, Schreuders TA, Janssen WG, Stam HJ. The hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth: a critical evaluation. *J Rehabil Med* 2009; 41: 32–4.
 65. Vignos PJ Jr, Watkins MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA* 1966; 197(11): 843–8.
 66. Vinci P, Esposito C, Perelli SL et al. Overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 825–7.
 67. Vinci P, Perelli SL, Gargiulo P. About the hypothesis of overwork weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Rehabil Med* 2009; 41: 778–9.
 68. Vissing CR, Preisler N, Husu E et al. Aerobic training in patients with anoctamin 5 myopathy and hyperCKemia. *Muscle Nerve* 2014; 50(1): 119–23.
 69. Voet N, Bleijenberg G, Hendriks J. Both aerobic exercise and cognitive-behavioral therapy reduce chronic fatigue in FSHD: an RCT. *Neurology* 2014; 18; 83(21): 1914–22.
 70. Voet NBM, Van der Kooi EL, Van Engelen BGM. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; Issue 12.
 71. Voet NBM. Exercise in Neuromuscular Disorders: a Promising Intervention. *Acta Myologica* 2019; 38: 207–14.
 72. Wallace A, Pietrusz A, Dewar E et al. Community Exercise Is Feasible for Neuromuscular Diseases and Can Improve Aerobic Capacity. *Neurology* 2019; 92(15): e1773–85.
 73. Young P, De Jonghe P, Stögbauer F. Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006052. DOI: 10.1002/14651858.CD006052.pub2.

Interessenvermerk

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Carsten Schröter
Klinik Hoher Meißner
Neurologische Abteilung
Hardtstraße 36
37242 Bad Sooden-Allendorf
schroeter@reha-klinik.de

kurz berichtet**Update der Leitlinie »Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien«**

Die S1-Leitlinie »Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien« (AWMF-Registernr.: 030/051) wurde unter Federführung von Prof. Dr. Dieter Heuß, Erlangen, vollständig überarbeitet. Sie ist bis Januar 2025 gültig.

Myalgien sind Schmerzempfindungen in der Muskulatur, die durch zahlreiche neurologische und andere Erkrankungen verursacht werden können. Seltener ist eine primäre Schädigung des Skelettmuskels die Ursache. Muskelschmerzen sind grundsätzlich behandelbar und sollten erkannt werden. Die S1-Leitlinie »Diagnostik und Differenzialdiagnose bei Myalgien« soll helfen, das diagnostische Vorgehen zu planen. Sie richtet sich insbesondere an Neurologen, aber auch an Ärzte anderer Fachrichtungen.

Myalgien: meist Symptom anderer Erkrankungen

Bei belastungsabhängigen Myalgien steigt die diagnostische Aussagekraft einer Muskelbiopsie, wenn Symptome wie Myoglobinurie, »second wind«-Phänomen, Mus-

kelschwäche, Muskelhypertrophie bzw. Atrophie oder eine positive Familienanamnese für eine neuromuskuläre Erkrankung bestehen.

Bei Verdacht auf eine Carnitin-Stoffwechselstörung stellt die Untersuchung des Carnitins und der Acylcarnitine im Serum mit Tandem-Massenspektrometrie derzeit die umfassendste und kosteneffizienteste Untersuchung dar. Sie sollte einer invasiven Diagnostik vorausgehen.

Myalgien sind eine wichtige Muskel-assoziierte Nebenwirkung von Statinen. Sie werden durch bestimmte Genvarianten begünstigt. Eine Statin-Therapie kann kontrolliert in gleicher oder reduzierter Dosis fortgeführt werden, wenn tolerierbare oder keine Muskelsymptome und ein Kreatinphosphokinasewert (CPK) < des 10-fachen der oberen Norm vorliegen. Beendet wer-

den sollte sie bei intolerablen Symptomen, einer CPK-Erhöhung über das 10-fache der Norm bzw. bei einer klinisch relevanten Rhabdomyolyse. Bei Patienten, die unter Therapie mit Statinen eine progrediente proximale/axiale Schwäche, Dysphagie oder Myalgien erleiden und sehr stark erhöhte CPK-Werte aufweisen, muss an eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie gedacht werden. Das Absetzen der Statine führt nicht zur Rückbildung der Symptome, die meisten Patienten benötigen eine immunsuppressive Therapie. Bei der Anamnese ist außerdem zu beachten, dass Medikamente wie Makrolidantibiotika und Ciclosporin sowie Grapefruitzubereitungen Myalgien/Myopathien verursachen können, wenn sie zeitgleich mit Statinen eingenommen werden.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Neurologie