

Aus dem Friedrich-Baur-Institut
an der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktion: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Evaluation des Anästhesierisikos bei Myotonen Dystrophien

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

vorgelegt von
Lukas Maximilian Kirzinger
aus Regensburg

2011

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Benedikt Schoser
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Daniel Chappell Priv. Doz. Dr. Karl Heinz Brisch
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	10.11.2011

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

European Journal of Neurology 2010 Jun 1;17(6):842-5

Side effects of anesthesia in DM2 as compared to DM1: a comparative retrospective study

L. Kirzinger, A. Schmidt, C. Kornblum, C. Schneider-Gold, W. Kress, B. Schoser

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CTG	Cytosin Thymin Guanin
CCTG	Cytosin Cytosin Thymin Guanin
DMPK-Gen	Dystrophie Myotonica Protein Kinase Gen
DM1	Myotone Dystrophie Typ 1, Myotone Dystrophie Curschmann-Steinert
DM2	Myotone Dystrophie Typ 2
DM3	Myotone Dystrophie Typ 3
ESS	Epworth Sleepiness Scale
NDRM	nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien
PROMM	Proximale Myotone Myopathie, entspricht Myotoner Dystrophie Typ 2
RYR1	Ryanodine Rezeptor 1
ZNF9	Zinc Finger Protein 9
3' UTR	3' untranslierter Bereich

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1	<i>Einführung</i>	<i>1</i>
1.2	<i>Myotone Dystrophien.....</i>	<i>1</i>
1.2.1	Historisches.....	1
1.2.2	Ätiologie und Molekulare Pathogenese	2
1.2.3	Klinisches Bild.....	4
1.2.3.1	Muskuläre Symptome.....	5
1.2.3.2	Nichtmuskuläre Symptome	6
1.2.4	Krankheitsverlauf.....	8
1.2.5	Diagnostik und Therapie	9
1.3	<i>Myotone Dystrophien und Anästhesie.....</i>	<i>9</i>
1.3.1	Allgemeine Anästhesierisiken bei neuromuskulären Erkrankungen.....	9
1.3.2	Spezifische Anästhesierisiken bei den Myotonen Dystrophien	10
1.3.2.1	DM2	10
1.3.2.1	DM1	10
1.3.3	Empfehlungen zum Anästhesieablauf bei Myotonen Dystrophien	12
2.	ZIELSETZUNG	13
3.	MATERIAL UND METHODEN	14
3.1	<i>Patientenkollektiv</i>	<i>14</i>
3.2	<i>Methodik.....</i>	<i>14</i>
3.2.1	Erstellung des Fragebogens und Durchführung der Befragung	14
3.2.1.1	Allgemeiner Teil.....	15
3.2.1.2	Spezieller Narkosefragebogen.....	15
3.2.2	Auswertung der Fragebögen und Datenerfassung.....	16
3.2.2.1	Allgemeiner Fragebogen	16
3.2.2.2	Auswertung Narkosebogen und Anforderung der Narkoseprotokolle.....	16
3.2.3	Erfassung und Auswertung der Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	17
3.2.4	Erfassung und Auswertung des Manifestationspunktwertes	17
3.3	<i>Statistische Methoden</i>	<i>18</i>
4	ERGEBNISSE DES ALLGEMEINEN TEILS	19
4.1	<i>Studienpopulation.....</i>	<i>19</i>
4.2	<i>Alter bei Beschwerdebeginn und Diagnosestellung.....</i>	<i>20</i>
4.3	<i>Erste Krankheitshinweise</i>	<i>20</i>
4.4	<i>Krankheitssymptome und Manifestationswert</i>	<i>20</i>
4.5	<i>Hilfsmittelbedarf und Inanspruchnahme unterstützender Behandlungen.....</i>	<i>22</i>
4.6	<i>Begleiterkrankungen.....</i>	<i>23</i>
4.7	<i>Tagesschläfrigkeit mittels ESS.....</i>	<i>24</i>

4.8	<i>Schulische und berufliche Ausbildung</i>	24
5.	ERGEBNISSE ZUM NARKOSE- UND ANÄSTHESIERISIKO	25
5.1	<i>Vollnarkosen</i>	25
5.1.1	Allgemeine Informationen zu den Vollnarkosen	25
5.1.1.1	Anzahl und Zeitpunkt der Vollnarkosen	25
5.1.1.2	Einteilung der Operationen und Eingriffe bei denen die Vollnarkosen erfolgten	26
5.1.2	Zwischenfälle bei Vollnarkosen	27
5.1.2.1	Schwere Narkosezwischenfälle	28
5.1.2.2	Leichte Narkosezwischenfälle	31
5.1.3	Symptomverschlechterung nach Vollnarkose	32
5.2	<i>Regionalanästhesien</i>	34
5.2.1	Allgemeine Daten zu Regionalanästhesien	34
5.2.2	Zwischenfälle bei Regionalanästhesie	35
6.	DISKUSSION	36
6.1	<i>Methodendiskussion</i>	36
6.1.1	Retrospektive Datenerhebung mittels Fragebogenmethode	36
6.1.2	Auswertung der Epworth Sleepiness Scale (ESS) und des Manifestationsindex	37
6.2	<i>Diskussion der Ergebnisse des allgemeinen Teils</i>	37
6.2.1	Alterstruktur der Patienten, Beschwerdebeginn und Alter bei Diagnosestellung	38
6.2.2	Krankheitssymptome	38
6.2.3	Tagesmüdigkeit, Schulische und Berufliche Leistungen	40
6.3	<i>Diskussion der Ergebnisse des Narkoseteils</i>	43
6.3.1	Schwere Narkosezwischenfälle der DM2 Patienten	43
6.3.2	Schwere Narkosezwischenfälle der DM1 Patienten	47
6.3.3	Leichte Narkoseprobleme	47
6.3.4	Verschlechterung der Symptome nach Vollnarkose	48
6.3.5	Probleme bei Lokalanästhesie	49
7.	ZUSAMMENFASSUNG	50
	<i>ANHANG 1</i>	52
	<i>ANHANG 2</i>	59
	<i>LITERATURVERZEICHNIS</i>	64
	<i>DANKSAGUNG</i>	70
	<i>EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG</i>	71

1. Einleitung

1.1 Einführung

Myotone Dystrophien sind Muskelerkrankungen, die zwar unter den Myotonen Syndromen klassifiziert sind, jedoch auch Merkmale der progressiven Muskeldystrophien aufweisen. Das Symptom Myotonie, eine krankhaft verlängerte tonische Muskelanspannung, kombiniert mit einem fortschreitenden Muskelschwund sind Hauptmerkmale der Erkrankung, die schon aus der Nomenklatur ersichtlich sind.

Nachdem viele Jahre angenommen wurde, die Myotone Dystrophie sei eine einzelne Erkrankung, konnte molekulargenetisch festgestellt werden, dass es mehrere Unterformen dieser Erkrankung gibt. Inzwischen sind zwei Formen genetisch klassifiziert [1-3], wobei die ursprüngliche „klassische Myotone Dystrophie Curschmann-Steinert“ jetzt Typ1 oder DM1 genannt wird. Die zuvor klinisch als PROMM (Proximal Myotone Myopathie) bezeichnete Variante, wird Typ 2 oder DM2 genannt [4].

1.2 Myotone Dystrophien

1.2.1 Historisches

DM1

Die klassische Myotone Dystrophie wurde schon 1909 vom deutschen Internisten Steinert beschrieben [5]. Unabhängig davon veröffentlichten zeitgleich Batten und Gibb eine Beschreibung der „Myotonia atrophica“[6]. Beide grenzten eine Myotonie mit Muskelschwund von der bekannten Myotonia congenita ab. In den folgenden Jahren beschäftigte sich vor allem Curschmann mit der Erkrankung. Er war es, der 1912 die familiäre Häufung von Katarakten bei diesen Patienten erkannte und die Myotone Dystrophie als eine Multi-systemerkrankung darstellte [7, 8]. Der Ophthalmologe Fleischer beobachtete kurz darauf bereits eine Antizipation in Familien mit Myotoner Dystrophie [9].

1992 konnte schließlich eine abnorm expandierte CTG Tripletwiederholung auf Chromosom 19 als Auslöser der Erkrankung gefunden werden [1, 3]. Dieser Genlokus und die Erkrankung wird seit Entdeckung einer weiteren Form der Erkrankung (PROMM oder DM2) als Myotone Dystrophie Typ 1 oder DM1 bezeichnet [4].

DM2

Die Myotone Dystrophie Typ 2 wurde wesentlich später als die klassische Myotone Dystrophie entdeckt. Schon Ende der 1970er waren Neurologen in Europa eine Gruppe von Patienten mit proximaler Muskelschwäche, Myotonie, Katarakten und einem autosomal dominanten Vererbungsmuster aufgefallen [10]. Diese waren zwar den Myotonen Dystrophie Patienten sehr ähnlich, entsprachen jedoch nicht gänzlich deren Charakteristika. Mit der Entdeckung der genetischen Ursache der Myotonen Dystrophie Typ 1 im Jahre 1992 [1, 3] war es möglich, die bekannten Patienten genetisch nachzuuntersuchen. Es war dabei auffällig, dass einige Patienten, mit den oben benannten klinischen Charakteristika, keine pathologische Trinukleotidexpansion im DMPK-Gen auf Chromosom 19 aufwiesen, und damit nicht der klassischen Myotonen Dystrophie, später DM1 genannt, zuzuordnen waren [11]. Hiermit war klar, dass es sich trotz großer Ähnlichkeiten zur klassischen Myotonen Dystrophie um eine zweite, klinisch und genetisch eigenständige Erkrankung handelt.

Die erste klinische Beschreibung dieser neuen Erkrankung erfolgte 1994 durch den Neurologen Ricker anhand dreier deutscher Familien [12]. Ricker benutzte wegen der charakteristischen proximalen Myopathie dieser Patienten das Akronym PROMM (proximale myotone Myopathie). Zur selben Zeit wurde auch von Thornton in den USA Patienten mit dem klinischen Bild der Myotonen Dystrophie beschrieben, die nicht die abnorme Trinukleotidexpansion aufwiesen [13].

1998 konnte das Krankheitsgen auf Chromosom 3q lokalisiert werden [14]. Letztendlich konnte Liquori 2001 nachweisen, dass die Erkrankung durch eine instabile CCTG Expansion im Gen des ZNF9 Proteins auf Chromosom 3q verursacht wird [2]. In allen Familien, die zuvor klinisch zu PROMM oder DM2 zugeordnet wurden, ist mittlerweile diese Genmutation nachgewiesen [15, 16].

1.2.2 Ätiologie und Molekulare Pathogenese

Die myotone Dystrophie Typ 1 ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die mit einer Prävalenz von 2-5/100000 die häufigste Muskeldystrophie im Erwachsenenalter ist [10]. Als auslösende Mutation wurde eine CTG-Triplet Wiederholung in der nichttranslatierten 3'-Region des Dystrophia myotonica-protein kinase-(DMPK) Gens auf Chromosom 19 beschrieben [1, 3]. Das CTG Triplet kann bei Betroffenen zwischen 80 bis 4000 mal vorkommen, gegenüber 50 bis 100 Wiederholungen beim Gesunden. Für Patienten mit weniger als 400 CTG Wiederholungen besteht eine signifikante Korrelation zwischen Krankheitsbeginn und Anzahl der CTG-Triplets [17]. Die Anzahl der Triplet Wiederholungen kann

sich im Laufe eines Lebens erhöhen. Diese somatische Instabilität zeigt sich in einem Zuwachs von 50-80 CTG-Triplets pro Jahr [18, 19]. Gleichzeitig erhöht sich auch die Zahl der Triplet-Wiederholungen von Generation zu Generation, was als molekulare Basis der klinisch beobachteten Antizipation, einer verstärkten Ausprägung und einem früheren Beginn der Symptome von Generation zu Generation, gilt [1, 10].

Auch die Myotone Dystrophie Typ 2 ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung. Es wird vermutet, dass die Erkrankungshäufigkeit im Bereich der Myotonen Dystrophie Typ 1 liegt [20, 21] oder diese noch übersteigt [22]. Die ursächliche Genmutation besteht in einem abnorm expandierten CCTG Tetranukleotid im Intron 1 des Zinkfinger-9-Gens auf Chromosom 3q. Erkrankte haben zwischen 75 und 11000 dieser CCTG Kopien mit einem ungefähren Mittel von 5000, bei Gesunden kommen nur bis zu 26 Kopien vor [2, 23]. Auch bei der DM2 ist die Mutation einer somatischen Instabilität unterworfen. Kinder haben generell weniger CCTG Wiederholungen als ihre Eltern, eine Korrelation zwischen Anzahl der CCTG Wiederholungen und klinischen Symptomen oder Schwere der Erkrankung ist nicht vorhanden [2, 23, 24].

Obwohl beide Formen der Myotonen Dystrophie durch unterschiedliche Genmutationen verursacht werden, scheint doch ein gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde zu liegen. Es ist nicht vollständig geklärt welcher Mechanismus die Symptome der Myotonen Dystrophien verursacht, die folgende Erklärung wird jedoch zurzeit als die wahrscheinlichste angesehen [23-27].

Bei beiden Erkrankungen liegen die Mutationen in Genregionen, die zwar transkribiert werden, jedoch nicht für ein Protein kodieren. Die CCTG beziehungsweise CTG-Wiederholungen werden somit in Prä-Boten-RNA transkribiert. Diese Boten-RNA wird nicht wie im Normalfall weiter ins Zytoplasma transportiert, sondern häuft sich in ribonukleären Inklusionen im Zellkern an und kann dort wiederum Proteine, wie beispielsweise Transkriptionsfaktoren oder RNA-Bindungsproteine, beeinflussen. Die Veränderung dieser Proteine führt zur Bildung einer fehlerhaft modifizierten Boten-RNA anderer Gene, was aberrantes Spleißen genannt wird. Durch den Mechanismus des aberranten Spleißens werden organspezifisch Zellbestandteile, wie beispielsweise Insulinrezeptoren, Chloridkanäle oder kardiales Troponin T, verändert. Diese organbezogenen Modifikationen sind Grundlage der multisystemischen Symptome der Myotonen Dystrophien [23-26, 28-30].

1.2.3 Klinisches Bild

Die Myotonen Dystrophien sind Multisystemerkrankungen. Dies bedeutet, dass die Erkrankung nicht nur den neuromuskulären Bereich beeinträchtigt, sondern viele weitere Körpersysteme betroffen sein können. Oft wird dadurch die Diagnose fehlgeleitet oder erschwert. Man sollte sich immer vergegenwärtigen, dass beide Erkrankungen eine große Bandbreite an Manifestationen aufweisen. Eine variable Symptomausprägung, selbst innerhalb von Familien, ist Kernmerkmal dieser Erkrankung [10].

Beide Formen der myotonen Dystrophie ähneln sich im klinischen Bild sehr stark, jedoch gibt es Unterschiede in der Ausprägung der Symptome, dem Alter beim Krankheitsbeginn und den Verlaufsformen.

Harper [10] unterscheidet drei verschiedene Verlaufsformen der Myotonen Dystrophie. Er teilt sie nach dem Zeitpunkt der Manifestation der Erkrankung in eine kongenitale, juvenile und adulte Form ein. Während die DM1 in allen drei Verläufen vorkommen kann, zeigt die DM2 nur die adulte Verlaufsform. Eine kongenitale Variante gibt es bei der DM2 nicht [24].

Die kongenitale Form der Myotonen Dystrophie stellt dabei die ausgeprägteste Form dar, welche mit neurologischen und muskuloskeletalen Fehlbildungen einhergeht. Viele Kinder zeigen eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur, des Atemapparats und bei der Nahrungsaufnahme, sowie eine mentale Retardierung und eine verzögerte motorische Entwicklung. Manche der eigentlich typischen DM-Symptome, wie Katarakte oder eine Myotonie, entwickeln sich aber erst im Erwachsenenalter [10].

Kinder mit der juvenilen Form werden meist wegen mentalen Schwächen auffällig, ohne dass sie Merkmale der kongenitalen Form aufweisen. Auch hier zeigen sich viele Symptome erst im Erwachsenenalter [10].

Die adulte Form der Myotonen Dystrophie ist die häufigste und mildeste. Bei DM1-Patienten beginnen die Krankheitssymptome im Mittel zwischen dem 20-25 Lebensjahr [10]. Die Myotone Dytrophie Typ 2 beginnt durchschnittlich im 37. Lebensjahr und damit wesentlich später als die DM1 [24]. Zu den Hauptkriterien beider Krankheitsformen gehören Muskelschwäche und -atrophie mit typischem Verteilungsmuster, Myotonie, Katarakte, kardiale-, endokrine- und ZNS-Beteiligung. Diese Hauptsymptome werden im Einzelnen in den nächsten Abschnitten beschrieben.

1.2.3.1 Muskuläre Symptome

DM2

Muskuläre Symptome sind die häufigsten Beschwerden der DM2 Patienten und umfassen Muskelschwäche mit Muskelatrophie, Myotonie und Muskelschmerzen [24].

Meist beginnt die Muskelschwäche im Bereich der Hüftmuskulatur und der proximalen Beinmuskulatur, seltener in der Schultergürtelmuskulatur [24]. Demzufolge klagen viele Patienten über Probleme beim Treppensteigen oder dem Aufstehen aus dem Sitzen. Weitere betroffene Muskelgruppen sind die proximale Armmuskulatur und die Nackenmuskulatur [21, 31]. Die Muskelschwäche kann symmetrisch oder asymmetrisch auftreten [32]. Eine gleichzeitige Muskelatrophie kommt vor, ist jedoch wesentlich seltener als bei der DM1 [24]. Die ebenfalls DM1-typische Schwäche der mimischen Muskulatur (und die Temporalisatrophie) mit dem Gesichtsausdruck der „Facies Myopathica“ kommt bei der DM2 nur vereinzelt in späten Stadien vor [32].

Unter Myotonie versteht man eine Relaxationsstörung der Muskulatur nach einer Kontraktion oder Muskelperkussion. Dieses Symptom ist klinisch bei DM2 Patienten nur gering ausgeprägt oder kann ganz fehlen [11], elektrophysiologisch ist es aber meist nachweisbar [23, 24]. Man sollte jedoch auch bei Fällen ohne klinische und elektrophysiologische Myotonie die Diagnose in Erwägung ziehen [33]. Myotone Beschwerden treten im Bereich der Hände oder der Beine auf und können in der Stärke fluktuieren. Typischerweise fallen den Patienten Symptome wie Schwierigkeiten beim Lösen der Hand nach einem Händedruck oder eine Steifigkeit der Beine nach Ruhepausen auf [31, 32]. Hypothyreote Stoffwechsellagen, Schwangerschaft und Kälte verstärken die Myotonie [34, 35].

Muskuloskeletale Schmerzen sind sehr häufig bei DM2 Patienten zu finden und stellen eine erhebliche Beeinträchtigung im Alltag dar. Der Schmerzverlauf kann fluktuieren mit einem stechend-brennendem oder dumpfem Schmerzcharakter. Die Beinmuskulatur, Knie- und Hüftgelenke sind häufig betroffen, genauso wie die Arm-muskulatur und der Schulterbereich [21, 24, 31, 36, 37].

Gelegentlich berichten Patienten auch von thorakalen Schmerzen ohne diagnostizierbaren kardiologischen Hintergrund, möglicherweise sind diese verursacht durch Verkrampfungen des Zwerchfells oder der Ösophaguskulatur [32]. Die Patienten geben unterschiedliche Typen muskuloskeletaler Schmerzen an. Häufig sind belastungs-, kälte- und druckabhängige Schmerzen, während Krämpfe oder Myotonie-assoziierte Schmerzen insgesamt seltener sind [36, 37]. Die muskuloskeletale Schmerzcharakteristik kann zur Fehldiagnose eines Fibromyalgiesyndroms führen [38].

DM1

Auch bei der Myotonen Dystrophie Typ 1 stehen die muskulären Symptome im Vordergrund. Eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur mit Temporalisatrophie und Ptosis, der Halsbeugemuskulatur und der pharyngealen Muskulatur mit verwaschener und näseler Sprache sind frühe muskuläre Zeichen der Erkrankung. Später wird die distale Extremitätenmuskulatur, speziell die Fingerextensoren und –Flexoren und die Dorsalflexoren der Füße, miteinbezogen [10]. Auch die respiratorische Muskulatur kann mitbetroffen sein [39]. Eine proximale Schwäche wie bei der DM2 ist seltener und vor allem bei schwereren Fällen sichtbar [10]. Das klassische Bild einer Facies Myopathica kombiniert mit einer Schwäche der distalen Extremitätenmuskulatur kann phänotypisch so hervortretend sein, dass in Einzelfällen eine Blickdiagnose möglich ist [32].

Das Phänomen der Myotonie ist bei der DM1 sehr viel ausgeprägter als bei der DM2. Eine Myotonie kann bei fast allen symptomatischen und vielen präsymptomatischen Patienten klinisch beobachtet werden, elektrophysiologisch ist sie mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nachweisbar [10]. Die Patienten empfinden die Myotonie oft als Steifigkeit, zum Beispiel beim Gehen, haben aber auch Probleme beim Loslassen von gegriffenen Gegenständen. Bei Patienten mit ausgeprägter Muskelatrophie kann die Myotonie fehlen [10].

Entgegen früherer Veröffentlichungen scheinen chronische Muskelschmerzen auch bei DM1-Patienten präsent zu sein [40].

Auch die glatte Muskulatur, besonders des Gastrointestinaltrakts, ist bei der DM1 betroffen. Dies kann Symptome wie Dysphagie, Verstopfung oder Gallensteinleiden verursachen [10].

1.2.3.2 Nichtmuskuläre Symptome

Katarakt

Die cataracta myotonica gehören zu den häufigsten nichtmuskulären Symptomen bei den Myotonen Dystrophien [10]. Die posteriore subkapsuläre iridescente Katarakt ist bei beiden Formen identisch und ein früh auftretendes Symptom, das schon ab der zweiten Lebensdekade nachweisbar ist. Oft ist schon in jungen Jahren eine Operation nötig. [10, 23, 24, 31].

Retinale Degeneration und Hornhautveränderungen sind seltenere Manifestationen im Bereich des Auges [10].

Kardiale Beteiligung

DM2

Herzrhythmusstörungen und Beeinträchtigung der Herzmuskulatur sind häufige kardiale Ausprägungen der DM2. Klinisch zeigen sich in ca. 20% der DM2-Patienten Überleitungsstörungen, die atrioventrikulär oder intraventrikulär lokalisiert sein können [21, 24, 31, 41].

Eine progressive Kardiomyopathie kann bei 7% der Patienten festgestellt werden [24].

In einer Studie unter 297 DM2-Patienten wurden vier Fälle eines plötzlichen Herztodes festgestellt. Histopathologisch konnte dabei eine dilatative Kardiomyopathie sowie bei zwei Patienten eine Fibrose des Herzleitungssystems nachgewiesen werden [42].

Aufgrund der häufigen kardialen Problematik bei DM2-Patienten ist eine regelmäßige kardiologische Untersuchung indiziert [22, 42], gelegentlich wird eine Herzschrittmacherversorgung erforderlich [11, 21].

DM1

Auch bei der DM1 findet sich eine Beteiligung des kardialen Reizleitungssystems und des Herzmuskels. Auffällige EKG-Befunde wie Überleitungsstörungen, Arrhythmien oder Hypertrophiezeichen sind bei der DM1 sehr üblich [10, 43]. Die häufigsten strukturellen kardialen Veränderungen waren in einer Studie mit 382 DM1-Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie, linksventrikuläre Dilatation, linksventrikuläre systolische Dysfunktion, Mitralklappenvorfall und regionale Wandbeweglichkeitsstörungen [44].

Die kardiale Manifestation der Erkrankung trägt erheblich zur reduzierten Lebenserwartung der Betroffenen bei. Auch plötzliche kardiale Todesfälle treten bei DM1-Patienten auf [45]. Aus diesen Gründen ist eine frühzeitige und intensive kardiologische Diagnostik, gegebenenfalls mit einer Herzschrittmacherversorgung, dringend empfohlen [10, 43, 44, 46].

Zerebrale Manifestation

Die Beteiligung des Zentralnervensystems stellt einen der großen Unterschiede zwischen der DM1 und der DM2 dar. Durch das Auftreten einer kongenitalen Form, weisen DM1-Patienten entwicklungsabhängige Anomalien wie Retardierung, aber auch degenerative Veränderungen auf [10]. Magnetresonanztomographische Untersuchungen haben frontobasale Marklagerveränderungen und eine globale Hirnatrophie bei der DM1 nachgewiesen [47, 48]. Neuropsychologische Testungen zeigen bei beiden Formen der Myotonen Dystrophie eine Minderung der Exekutivfunktion des Frontallappens und eine vermeidende Persönlichkeitsstruktur. Dieses Profil ist mit einer Perfusionsminderung im frontalen und parieto-occipitalen

Regionen assoziiert [49-51]. Bei einzelnen DM1-Patienten kann sich eine Demenz mit Antriebs- und Interesselosigkeit, Dysphorie und Persönlichkeitsveränderung entwickeln [32, 52, 53].

Obwohl auch bei DM2-Patienten hirmorphologische und persönlichkeitsstrukturelle Veränderungen nachgewiesen sind [47, 48, 54-56], ist hier keine mentale Retardierung oder Demenz beschrieben [24, 32, 57].

Eine Hypersomnie oder exzessive Tagesschläfrigkeit scheint bei DM1-Patienten degenerativer Art zu sein und altersabhängig aufzutreten [58-60]. Obwohl DM1-Patienten stärker betroffen sind, wird eine abnorme Tagesmüdigkeit auch von DM2-Patienten berichtet [61].

Endokrine Beteiligung und serologische Auffälligkeiten

Die Myotonen Dystrophien können in verschiedenen Hormonsystemen symptomatisch werden, wobei die DM1 Patienten meist schwerer betroffen sind. Eine pathologische Glukosetoleranz ist bei beiden Formen der Myotonen Dystrophie sehr häufig zu finden, wohingegen ein manifester Diabetes mellitus eher selten ist [10, 24].

Ein Hypogonadismus mit testikulärer Atrophie und Hypotestosteronismus kommt bei der DM1 in sehr viel ausgeprägter Weise als bei der DM2 vor, die Fertilität ist teilweise eingeschränkt [10, 24]. Eine phänotypisch sehr prominente Stirnglatze fällt vor allem bei jungen Männern auf, scheint aber nicht im Zusammenhang mit dem Hypogonadismus zu stehen [32]. Des Weiteren sind Mitbeteiligungen der Schilddrüsenhormonachse, insbesondere Hypothyreosen, und eine Ovarialinsuffizienz bei DM1- und DM2-Patienten beschrieben [10, 62].

Laborchemisch sind bei beiden Krankheitsformen erhöhte Creatinkinasewerte, erhöhte Leberenzyme, vor allem der gamma-GT, und erniedrigte Immunglobulinwerte (IgA, IgG) auffällig [10, 21, 24].

1.2.4 Krankheitsverlauf

Beide Formen der Myotonen Dystrophie haben einen sehr variablen Krankheitsverlauf. Generell sind Patienten mit dem Typ 1 durch den früheren Beschwerdebeginn und die schnellere Progression schwerer betroffen [10]. DM1-Patienten sind im höheren Ausmaß durch Muskelschwäche, Hypersomnie und verminderter Kognition eingeschränkt [10, 32, 63], ihre Lebensqualität ist teilweise extrem vermindert [64]. Durch respiratorische und kardiale Zwischenfälle ist die Lebenserwartung der DM1-Patienten verkürzt [10, 45]. Die DM2-

Erkrankung zeigt einen wesentlich mildereren Verlauf. Die Lebenserwartung ist annähernd normal [63].

1.2.5 Diagnostik und Therapie

Erste diagnostische Hinweise geben sich aus dem typischen klinischen Bild. Die in der Elektromyographie nachweisbaren myotonen Serientladungen sowie ein so genanntes „Sturzkampfbombergeräusch“ sind pathognomonisch für die Myotonie. Im Muskelbiopat kann ein direkter Nachweis von ribonukleären Inklusionen erfolgen [10, 32]. Eine definitive Diagnosesicherung ist bei beiden Krankheiten durch DNA-Analyse verfügbar [10, 32].

Bisher ist keine kausale Therapie der Erkrankung bekannt, so dass symptomatische Therapieansätze im Vordergrund stehen. Dabei ist eine medikamentöse Behandlung der Myotonie, der Tagesmüdigkeit und endokriner Störungen möglich, operativ können Katarakte und Gallensteinleiden versorgt werden. Zudem sind eine kardiologische und anästhesiologische Risikoreduktion besonders wichtig [10, 63].

1.3 Myotone Dystrophien und Anästhesie

1.3.1 Allgemeine Anästhesierisiken bei neuromuskulären Erkrankungen

Anästhesien bei neuromuskulären Erkrankungen bergen ein hohes Risiko und stellen eine Herausforderung für den Anästhesisten dar. Ungeachtet der unterschiedlichen Genese neuromuskulärer Erkrankungen, gibt es typische Risiken und Zwischenfälle, die bei Anästhesien berücksichtigt beziehungsweise vermieden werden müssen. Neben der Muskelschwäche spielen dabei vor allem respiratorische, kardiale und autonome Störungen eine besondere Rolle [65, 66]. Respiratorische Komplikationen sind die häufigsten Todesursachen bei diesen Patienten, wobei restriktive Ventilationsstörungen, chronische Atemschwäche mit Hypoventilation und Aspirationspneumonien bei pharyngealer Muskelschwäche entscheidend sind [67].

Zusätzlich besteht die Gefahr einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber den Narkosemitteln, vor allem gegenüber den depolarisierenden Muskelrelaxanzien und volatilen Anästhetika [65, 66]. Maligne Hyperthermie und ähnliche Syndrome mit Rhabdomyolysen sind eine Gefahr bei vielen neuromuskulären Erkrankungen und gehören zu den gefährlichsten Narkosekomplikationen überhaupt [65, 66].

1.3.2 Spezifische Anästhesierisiken bei den Myotonen Dystrophien

1.3.2.1 DM2

Es gibt in der Literatur bisher nur eine kleinere Fallserie, welche auf das Narkoserisiko bei DM2 Patienten eingeht [68]. In dieser Arbeit traten unter 19 DM2 Patienten keine Narkosezwischenfälle auf. Ansonsten existieren keine weiteren Veröffentlichungen, die sich speziell mit dem Narkoserisiko bei DM2-Patienten befassen.

Alle anderen Informationen die dazu gefunden werden können, sind von Beobachtungen bei der Myotonen Dystrophie Typ 1 abgeleitet und nicht an DM2-Patienten erhoben. Die Evaluation des Narkoserisikos bei DM2-Patienten an einem größeren Patientenkollektiv ist Inhalt dieser Arbeit.

1.3.2.1 DM1

Anästhesien und operative Eingriffe zählen zu den größten vermeidbaren Gefahren für Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1. Es gibt in der Literatur mehrere Fälle von Komplikationen bei Anästhesien, die teilweise auch tödlich verlaufen sind, wobei das Narkoserisiko dabei weitgehend durch respiratorische und kardiale Einschränkungen bedingt wird [69-81]. Gleichzeitig scheinen sich auch die Myotonie selbst, sowie Überempfindlichkeiten gegenüber Narkotika als Operations- und Narkosekomplikationen darzustellen [10, 82].

Respiratorische und kardiale Komplikationen

Einer der Gründe für die erhöhte respiratorische Komplikationsrate liegt in einer Schwäche der Atemmuskulatur bei DM1-Patienten, die das Risiko für eine alveolare Hypoventilation erhöht [78]. Diese respiratorische Insuffizienz wird durch eine stark gesteigerte Empfindlichkeit der Patienten gegenüber atemdepressiven Medikamenten, wie beispielsweise Barbituraten aber auch Thiopental oder Propofol, verstärkt. Diese können lang andauernde Apnoephasen auslösen [69, 83, 84]. Zudem wurde eine reduzierte Atemantwort auf Hypoxie und Hyperkapnie beobachtet [85].

Gleichzeitig ist das Aspirationsrisiko durch eine Schwäche der pharyngealen Muskulatur erhöht. Eine Motilitätsstörung des Ösophagus und des Magens, durch die Mitbeteiligung der glatten Muskulatur bei der Myotonen Dystrophie, steigert das Aspirations- und damit das Pneumonierisiko noch weiter [69, 82]. Durch die Gabe von Succinylcholin kann es zu schweren myotonen Reaktionen kommen, die die Intubation oder Beatmung des Patienten

unmöglich machen. Die Myotonie kann zudem nicht medikamentös unterbrochen werden, was die Gefahr noch ausweitet [82].

Es gibt viele Einzelfallberichte [70-75, 79-81], aber auch vier größere Studien und Fallsammlungen, die das Operations- und Narkoserisiko bei DM1-Patienten untersucht haben. Das Narkoserisiko für die Myotone Dystrophie liegt in diesen Veröffentlichungen zwischen 8,2-42,9% [69, 76-78]. Sie alle berichten, dass respiratorische Komplikationen die häufigsten Zwischenfälle darstellen und bestätigen die oben dargelegten Mechanismen.

Auch kardiale Komplikationen, oft mit tödlichem Ausgang, sind bei Anästhesien beobachtet worden. Herzrhythmusstörungen spielen dabei eine besondere Rolle [10, 69, 86]. Insgesamt scheinen kardiale Zwischenfälle jedoch wesentlich seltener aufzutreten als die respiratorischen.

Maligne Hyperthermie

Die Verwendung von Halothan zur Narkose von DM1-Patienten ist aus zwei Gründen risikobehaftet. Zum einen wird von einer verminderten Myokardfunktion bei der Anwendung von halogenierten Gasen berichtet [87], zum anderen ist ein Zusammenhang zwischen Myotoner Dystrophie und Maligner Hyperthermie noch nicht richtig geklärt.

Maligne Hyperthermien sind subklinische Myopathien mit einem genetisch festgelegten Defekt der intrazellulären Calciumhomöostase. Nach Gabe von volatilen Inhalationsanästhetika wie Halothan oder von depolarisierenden Muskelrelaxanzien kann es zu intraoperativen lebensgefährlichen Stoffwechsellentgleisungen kommen. Klinisch zeigt sich diese mit Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Hyperkapnie, Laktatazidose, Muskelrigidität und Rhabdomyolyse. Es kommen jedoch auch abgeschwächte Abortivformen vor [88]. In Europa gibt es aus diesem Grund kaum mehr Halothannarkosen.

Die Mutationen für DM1 und Maligner Hyperthermie liegen beide auf demselben Chromosomenabschnitt und der RYR1 Rezeptor, der für die Pathogenese der Malignen Hyperthermie verantwortlich ist, spielt auch eine Rolle bei der Pathogenese der Myopathie in der DM1 [89, 90]. Bisher wurde ein einziger Fall von Maligner Hyperthermie bei einem DM1-Patienten beobachtet [91]. Zudem gibt es eine Veröffentlichung, die von einer großen Anzahl an pathologischen In-Vitro-Kontraktur Tests bei DM1-Patienten berichtet [92]. Dieser Test dient zum Nachweis einer Anfälligkeit für Maligne Hyperthermie. Die Frage, ob DM1-Patienten ein erhöhtes Risiko für Maligne Hyperthermien haben, ist nicht vollständig geklärt. Aufgrund der geringen klinischen Hinweise wird dies jedoch als unwahrscheinlich angesehen [90, 93, 94].

1.3.3 Empfehlungen zum Anästhesieablauf bei Myotonen Dystrophien

Es existieren ziemlich detaillierte Empfehlungen zum Operations- und Narkoseablauf von Harper: Präoperativ werden eine pulmonologische und kardiologische Abklärung empfohlen. Die Narkose sollte ohne Inhalationsnarkotika ablaufen, langsam metabolisierte Hypnotika wie Thiopental vermieden und Propofol eingespart werden. Bei der Muskelrelaxation werden die kurzwirksamen, nichtdepolarisierenden Agenzien empfohlen, Succinylcholin darf nicht angewendet werden. Perioperativ ist ein neuromuskuläres Monitoring mittels Relaxometrie und ein kardiologisches Monitoring ratsam. Postoperativ sollte eine kontinuierliche respiratorische und kardiologische Überwachung gewährleistet sein. Opiate sollten wegen der atemdepressiven Wirkung eingespart werden [10].

2. Zielsetzung

Für die Myotonen Dystrophien existiert bisher keine kausale Therapie. Eine Minderung des Risikos in spezifischen Gefährdungssituationen ist daher von besonderer Bedeutung. Dabei spielt neben kardialen Gesichtspunkten die Reduktion der peri- und postoperativen Mortalität die Hauptrolle. Bei vielen neuro-muskulären Erkrankungen ist dieses Risiko erhöht, so auch bei der Myotonen Dystrophie Typ 1. Viele unabhängige Berichte und Studien zeigen übereinstimmend ein erhöhtes perioperatives Risiko und empfehlen deshalb bestimmte Vorsichtsmaßnahmen.

Zur Myotonen Dystrophie Typ 2 liegen kaum derartige Untersuchungen vor. Eine genaue Aussage über das Risiko der DM2-Patienten kann bisher nicht getroffen werden. Die DM2-Erkrankung gleicht der DM1-Erkrankung in vielen Aspekten, so dass auch bei der DM2 eine Risikoerhöhung vorstellbar ist.

Um das peri- und postoperative Anästhesie- und Narkoserisiko der DM2-Patienten zu evaluieren wurde eine Studie an DM2-Patienten durchgeführt. Als kleine Vergleichsgruppe wurden auch DM1-Patienten miteinbezogen.

Folgende Fragestellungen sollten durch eine retrospektive Datenerhebung bearbeitet werden:

- **Welche Häufigkeit haben Narkose- und Anästhesiezwischenfälle bei DM2-Patienten? Dabei sollte zwischen Vollnarkosen und regionalen Anästhesieverfahren differenziert werden.**
- **Um welche Art von Zwischenfällen handelt es sich dabei?**
- **Ist das Risiko gegenüber der Allgemeinbevölkerung und den DM1-Patienten verändert?**
- **Sind die von Narkosezwischenfällen betroffenen Patienten spezifisch durch die Erkrankung beeinträchtigt oder haben sonstige Risikofaktoren?**
- **Haben sich Symptome der Erkrankung durch Narkose oder Anästhesie verschlechtert?**

Neben den narkosespezifischen Informationen sind auch Fragestellungen zum allgemeinen Krankheitsverlauf der Patienten von Interesse:

- **Wie stellt sich das klinische Bild der DM1- und DM2-Patienten dar und inwiefern unterscheidet es sich?**
- **Sind die Ergebnisse zum klinischen Bild kongruent mit bereits veröffentlichten Daten?**

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Grundlage unserer Untersuchungen waren Patienten mit genetisch gesicherter Myotoner Dystrophie Typ 1 und Typ 2, die zum einen aus einem Register von Prof. Dr. Ricker aus Würzburg stammen, zum anderen Patienten sind, die im Friedrich Baur Institut der LMU München betreut werden oder wurden. Es handelt sich dabei um Patienten, die sich über das ganze Bundesgebiet verteilen, hauptsächlich jedoch aus dem bayerischen Raum kommen.

Das Einschlusskriterium waren die genetische Sicherung der Myotonen Dystrophie, einerseits durch eine abnorme CCTG Verlängerung in Intron 1 auf dem ZNF9 Gen bei DM2-Patienten, andererseits durch eine abnorme CTG Wiederholung im 3`-UTR des DMPK Gens bei DM1-Patienten. Zudem musste die Einverständniserklärung der Patienten vollständig unterzeichnet sein. Das Alter oder eine schon bestehende Krankheitsmanifestation zu Beginn der Studie spielten dabei keine Rolle.

3.2 Methodik

3.2.1 Erstellung des Fragebogens und Durchführung der Befragung

Ausgangspunkt unserer Studie war ein Fragebogen in dem retrospektiv Daten zur Krankheitsausprägung der Patienten und vor allem zu Narkoseproblemen abgefragt wurden. Der Fragebogen untergliederte sich in einen allgemeinen und einen speziellen, auf Narkosen bezogenen, Teil (siehe Anhang 1 und 2). Dieser wurde per Post an die Patienten verschickt, wobei zusätzlich zum Fragebogen eine Einverständniserklärung zum Aufbau eines Patientenregisters für Myotone Dystrophien, eine Autorisierung für die Überlassung medizinischer Informationen, ein weiterer Fragebogen zu Fettstoffwechselstörungen und ein persönliches Anschreiben vom Studienleiter Herrn Prof. Dr. B. Schoser beinhaltet war.

Dabei stellte sich das Problem, dass wir einerseits einen bestimmten Umfang nicht überschreiten wollten, um die Patienten nicht abzuschrecken, andererseits aber eine gewisse Länge nötig war, um alle wichtigen Daten abzufragen. Insgesamt umfasste der den Patienten zugestellte Datensatz 27 DIN A4 Seiten und wurde am 10.01.2008 von uns verschickt. Die Erlaubnis wurde durch die Ethikkommission der Universität München erteilt, welche zudem der Erstellung eines DM-Patientenregisters zustimmte.

Wir bemühten uns im Fragebogen eine dem Patienten verständliche Sprache ohne medizinische Fachbegriffe zu verwenden. Medizinische Ausdrücke wurden umschrieben oder mit Beispielsituationen dargestellt.

Die Patienten nahmen aktiv an der Studie teil, indem sie den Fragebogen ausfüllten, fehlende Daten bei ihren Hausärzten anforderten und die Bögen an uns zurückschickten. Die letzten Rückantworten trafen Ende März 2008 ein. In persönlichen Telefongesprächen mit den Patienten oder deren behandelnden Ärzten konnten fehlende oder widersprüchliche Angaben ergänzt werden.

3.2.1.1 Allgemeiner Teil

Im allgemeinen Teil (siehe Anhang 1) war es uns wichtig die Krankheitsausprägung in allen Details zu erfahren, um die Patienten besser einschätzen zu können und die Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes analysieren zu können. Dazu haben wir den von Prof. Richard T. Moxley entwickelten, an der University of Rochester für das „Nationale Register für Myotone Dystrophien“ benutzten Fragebogen als Vorlage genommen. Dieser wurde in die deutsche Sprache übersetzt und inhaltlich größtenteils übernommen, um eine standardisierte und vergleichbare Erfassung der Patientendaten zu gewährleisten.

3.2.1.2 Spezieller Narkosefragebogen

Der auf Narkosen und Lokalanästhesien bezogene Teil des Fragebogens (siehe Anhang 2) wurde von uns selbst entwickelt. Ziel war es, mögliche Narkosezwischenfälle der Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu identifizieren, also eine hohe Sensitivität zu erreichen. Uns war weniger wichtig, sehr genaue Details der Narkosen abzufragen, die nur von wenigen Patienten hätten beantwortet werden können. Vielmehr wollten wir Informationen erhalten, die auf Zwischenfälle hinwiesen und den Patienten als ungewöhnlich im Gedächtnis blieben, um jede Auffälligkeit zu erfassen. Aus diesem Grund fragten wir beispielsweise nach Aufgehalten auf der Intensivstation, künstlicher Beatmung nach Operationen oder speziellen Hinweisen durch den Anästhesisten.

Die Bedeutung dieser Auffälligkeit wollten wir erst später, durch Auswertung zusätzlich angeforderter Narkoseprotokolle klären (siehe 3.2.2.2).

3.2.2 Auswertung der Fragebögen und Datenerfassung

3.2.2.1 Allgemeiner Fragebogen

Bei der Auswertung des Fragebogens fiel uns auf, dass manche Fragen von den Patienten falsch aufgefasst wurden und somit nicht verwertbar waren. So konnte die Frage „Wer hat bei Ihnen die Erkrankung festgestellt?“ nicht bewertet werden, da einige Patienten Mehrfachantworten gaben.

Andere Fragen wurden nur unzureichend beantwortet. Im Block „Angaben zum sozialen Umfeld“ wurden deshalb nur die Schulbildung und die Angaben zum Beruf verwertet, da diese Daten als einzige objektivierbar waren.

Manche Fragen waren für unsere Studie nicht von direktem Interesse und wurden deswegen im weiteren Verlauf dieser Arbeit nicht mehr verwertet. So haben wir darauf verzichtet, die Angaben zu betroffenen Familienmitgliedern auszuwerten. Angaben zu Medikamenten, Gewicht und Größe sowie Allergieleiden und Alkoholkonsum wurden nicht im Gesamtkollektiv verglichen, sondern waren für spezielle Einzelfallanalysen bei Fettstoffwechsel- oder Narkoseproblemen gedacht.

3.2.2.2 Auswertung Narkosebogen und Anforderung der Narkoseprotokolle

Jeder Hinweis eines Patienten auf eine nicht routinemäßig verlaufene Narkose oder Lokalanästhesie wurde genauer analysiert. Es wurde eingeschätzt inwiefern diese Zwischenfälle relevant waren und in Zusammenhang mit der Myotonen Dythropie standen.

Die so ermittelten auffälligen Narkoseverläufe sollten intensiv betrachtet und bewertet werden. Dies war nur durch Einsicht in die Narkoseprotokolle möglich. Dafür wurden die Kliniken, in denen die Operationen erfolgt waren, kontaktiert und die Narkoseprotokolle mit Hilfe der Patientenautorisierung angefordert. So war es uns möglich, 8 Akten von 12 im Fragebogen auffälligen Patienten zu erhalten. Bei den restlichen vier Patienten war dies nicht möglich, da das Operationsdatum schon zu weit zurück lag und die Daten vernichtet waren.

Zusätzlich forderten wir noch die Akten aller Patienten an, die über eine Verschlechterung der Krankheitssymptome nach einer Narkose berichteten. Es war möglich von diesen 24 Patienten 18 Narkoseprotokolle zu bekommen.

Bei der Auswertung der Protokolle wurden vor allem die routinemäßig erhobenen Vitalparameter und Werte des Patientenmonitorings kontrolliert. Zudem gaben besondere Aufzeichnungen und Kommentare der Anästhesisten auf den Protokollen Hinweise. Die

Narkotika und alle anderen perioperativ verabreichten Medikamente wurden erfasst, um mögliche Nebenwirkungen zu erkennen.

3.2.3 Erfassung und Auswertung der Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Um die subjektive Tagesmüdigkeit der Patienten objektiv darzustellen, haben wir die im Bereich der Somnolenz etablierte und häufig angewendete Epworth Sleepiness Scale verwendet [95]. Diese Methode basiert darauf, dass die Patienten ihre Müdigkeit in verschiedenen Lebenssituationen mit Punkten von 0 („ich würde niemals einnicken“) bis 3 („ich würde mit hoher Wahrscheinlichkeit einnicken“) bewerten. Ein Summenwert von über 10 Punkten gilt als pathologisch und erlaubt somit eine Unterscheidung von Patienten mit Tagesschläfrigkeit und Gesunden [96]. Die Spezifität dieser Methode wird mit 100%, die Sensitivität mit 93,5% angegeben [97].

3.2.4 Erfassung und Auswertung des Manifestationspunktwertes

Wir sahen es als wichtig an, die Krankheitsausprägung eines jeden Patienten quantifizierbar und vergleichbar zu machen. Eine standardisierte, bereits bewährte Methode zur Selbsteinschätzung der Symptome und der Beeinträchtigung durch die Patienten existiert nicht.

So entwickelten wir selbst eine Skala, in die die Angaben zur Stärke der Krankheitsausprägung Einfluss haben. Wir haben dazu die Patientenangaben zur derzeitigen Symptomausprägung und zum Hilfsmittelbedarf mit unterschiedlichen Faktoren gewichtet und daraus den Summenwert gebildet.

Die Patientenangaben wurden umso höher gewichtet, je seltener und je beeinträchtigender sich die Manifestation eines Symptoms darstellt. Die einzelnen Merkmale gingen mit folgender Gewichtung in die Berechnung der Skala ein.

Benutzung von Gehstock:1, Gehwagen:2, Rollstuhl:3, Fußgelenkstütze:1, Beatmungsgerät:4, Atemhilfe:2, Herzschrittmacher/ICD:3, Arrhythmie:1,5; Atemprobleme:2, Schluckbeschwerden:2,5; Steifigkeit der Hände:1, Probleme beim Faustschluss:1, Sprachprobleme:3; Gesichtsmuskelschwäche:3, Probleme beim Zehengang:1,5, Probleme aus dem Sitzen aufzustehen:1, Probleme beim Treppensteigen:1.

Es ist klar, dass dieser Wert keine eigenständige Aussage hat, jedoch ist es dadurch möglich, Vergleiche zwischen DM1- und DM2-Patienten hinsichtlich der klinischen Krankheitsausprägung anzustellen. Zudem erlaubt er eine Einschätzung des Krankheitsgrades bei Einzelfallanalysen der Patienten mit Narkosezwischenfällen.

3.3 Statistische Methoden

Alle Angaben wurden getrennt nach DM1- und DM2-Patienten ausgewertet. Die Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit, Mittelwert und Standardabweichung dargestellt. Im allgemeinen Teil wurden die Daten teilweise weiter statistisch ausgewertet. Die Aussagen zur unterschiedlichen Alterausprägung der DM1- und DM2-Patientenkollektive, zum unterschiedlichen Diagnosealter und Symptombeginn wurden mittels zweiseitigem t-Test unabhängiger Stichproben geprüft. Hypothesen zur gleichhäufigen Ausprägung der einzelnen Krankheitssymptome und zu den Therapiemaßnahmen wurden durch den exakten Test nach Fischer statistisch überprüft.

Die statistischen Berechnungen wurden in Zusammenarbeit mit Dipl. Statistiker V. Rolny mit Hilfe des Programms SPSS durchgeführt.

Die Auswertung der Daten des Narkoseteils erfolgte rein deskriptiv. Wegen der sehr geringen Zahl an Narkosezwischenfällen war eine genaue statistische Auswertung nicht sinnvoll.

4 Ergebnisse des allgemeinen Teils

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Fragestellungen des allgemeinen Teils des Fragebogens dargestellt. Diese sind nicht Hauptteil dieser Arbeit, die sich mit Narkoseproblemen beschäftigt. Vielmehr soll in diesem Teil in begrenztem Umfang das klinische Erscheinungsbild abgefragt und der aktuelle Erkrankungszustand unserer Patienten erfasst werden. Die Hauptergebnisse zum Narkoseteil werden in Abschnitt 5 dargelegt.

4.1 Studienpopulation

Alle 330 Patienten des Würzburger und Münchner Registers mit ermittelbarer Adresse wurden, mit Bitte um Teilnahme, angeschrieben, wobei 34 Briefe wegen unbekannter Adressen oder verzogenen Patienten zurückgesendet wurden. Von den 185 beantworteten Anfragen, lehnten 4 Patienten die Teilnahme an der Studie ab, von 8 Patienten wurde uns von Angehörigen mitgeteilt, dass die Patienten verstorben waren.

Insgesamt wurden 163 Patienten mit genetisch gesicherter Myotonen Dystrophie Typ 2 und Typ 1 in die Studie aufgenommen. Im Vordergrund standen Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 2, von denen 134 Studienteilnehmer rekrutiert wurden. Als kleine Vergleichsgruppe wurden zusätzlich 29 Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 aufgenommen. Tabelle 4.1 zeigt die Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer und gibt einen Eindruck über die Alterstruktur der Patienten. Die DM1-Patienten sind im Schnitt zehn Jahre jünger als die DM2-Patienten

Tabelle 4.1: Demographische Daten und Alter bei Krankheitsbeginn

	DM2-Patienten	DM1-Patienten	Signifikanz
Anzahl	134	29	
Männlich	46 (34,3%)	17 (58,6%)	
Weiblich	88 (65,7%)	12 (41,4%)	
Durchschnittsalter	57±13,1 (18;82)	47±13,2 (18;72)	p=0,003
Durchschnittsalter bei Beschwerdebeginn	40±13,8 (8;75)	33±15,3 (5;65)	p=0,058
Durchschnittsalter bei Diagnosestellung	47±13,9 (15;78)	38±15,4 (6;68)	p=0,009

*Altersangaben in Jahren mit Standardabweichung, Minimum und Maximum; Prozentangaben im Bezug auf das Gesamtkollektiv; statistische Angaben beziehen sich auf den Vergleich zwischen DM1 und DM2, Signifikanzniveau 0,05; signifikante Ergebnisse sind **fett** gedruckt;*

4.2 Alter bei Beschwerdebeginn und Diagnosestellung

In Tabelle 4.1 sind eine frühere Krankheitsmanifestation und ein jüngeres Alter bei Diagnosestellung der DM1-Patienten gegenüber den DM2-Patienten sichtbar.

Weder in der DM2- noch in der DM1-Gruppe gibt es Patienten mit einem neonatalen Krankheitsbeginn, der früheste Krankheitsbeginn liegt bei der DM1-Erkrankung bei 5 Jahren, bei der DM2-Erkrankung bei 6 Jahren. Die durchschnittliche Dauer vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt bei DM1-Patienten 7,3 Jahre, respektive 8 Jahre bei DM2-Patienten.

Der zweiseitige t-Test ergab bei einem p-Wert von 0,003, dass die DM2-Patienten signifikant älter sind als die DM1-Patienten.

4.3 Erste Krankheitshinweise

Sowohl die DM2-, als auch die DM1-Patienten zeigten körperliche Symptome als häufigsten ersten Krankheitshinweis (siehe Tabelle 4.2). Muskelschwäche war dabei bei DM2-Patienten häufiger Leitsymptom als bei DM1-Patienten, bei denen eher Muskelkrämpfe hinweisend waren. Muskelschmerz als Primärsymptom wurden nur von DM2-Patienten berichtet.

Tabelle 4.2: Symptome oder andere Ereignisse die erstmals auf die Myotone Dystrophie hingedeutet haben (Mehrfachantworten möglich)

	DM2-Patienten	DM1-Patienten	Signifikanz
Körperliche Symptome	33,6 %	44,8 %	
Muskelschwäche	32,8 %	13,8 %	p= 0,045
Muskelkrämpfe	9,7 %	24,0 %	p= 0,057
Muskelschmerz	7,4 %	-	
Sehstörung (Katarakt)	2,9 %	-	
Tagesmüdigkeit	1,4 %	-	
Sensorische Störung	1,4 %	-	
Familienanamnese	17,1 %	13,7 %	
CK-Wert	14,1 %	10,3 %	
Keine Angabe	35,1 %	30,9 %	

Statistische Angaben beziehen sich auf den Vergleich zwischen DM1 und DM2, Signifikanzniveau 0,05. Signifikante Ergebnisse sind **fett** gedruckt; Prozentangaben im Bezug auf das Gesamtkollektiv

4.4 Krankheitssymptome und Manifestationswert

Tabelle 4.3 zeigt die Häufigkeit der typischen Krankheitssymptome der Myotonen Dystrophie unter den DM2- und DM1-Patienten unserer Studie. Muskuläre Symptome sind dabei die am meisten genannten. Die DM2-Patienten berichten häufiger über Probleme beim Aufstehen aus dem Sitzen und beim Treppensteigen. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant. Bei den

DM1-Patienten sind myotone Beschwerden, eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur und Probleme bei Zehengang, beim Schließen der Faust sowie beim Sprechen häufiger. Kardiale Symptome sind öfter in der DM2-Gruppe zu finden, Katarakte sind bei beiden Formen etwa gleich verteilt. Alle Symptome treten in der DM1-Gruppe früher auf als in der DM2-Gruppe.

Tabelle 4.3: Häufigkeit der Krankheitssymptome in den Patientengruppen und Alter in dem dieses Symptom durchschnittlich auftritt mit Standardabweichung, Minimum und Maximum.

	Auftreten in %			Durchschnittsalter bei Auftritt	
	DM2	DM1	Signifikanz	DM2	DM1
Schwäche beim Faustschluss	68,0 %	71,0 %	p=1,0	39,9±15,8 (12;79)	30±14,1 (14;68)
Probl. beim Zehengang	44,0 %	55,2 %	p=0,418	43,4±14,8 (7;72)	31,9±9,3 (19;50)
Probl. aus Sitzen aufstehen	83,6 %	58,7 %	p= 0,006	45,2±12 (12;74)	38,9±7 (30;54)
Probl. beim Treppensteigen	78,4 %	51,7 %	p=0,006	43,4±12,6 (12;69)	39,9±7,4 (30;54)
Schwäche der Gesichtsmuskulatur	11,9 %	38,0 %	p=0,002	37,3±21,4 (3;75)	26,9±11,5 (6;40)
Schluckbeschwerden	20,1 %	20,7 %	p=1,0	49±15,6 (12;72)	29,8±17,6 (3;50)
Sprachprobleme	22,4 %	31,0 %	p=0,35	43,2±16,9 (3;70)	32,4±10 (20;50)
Haarausfall	27,6 %	41,4 %	p=0,181	38±11,3 (12;55)	33,2±6,5 (22;42)
Steifigkeit der Hände	64,1 %	72,4 %	p=0,534	37,5±15 (8;79)	31,4±16,7 (11;68)
subjektive kardiale Probleme	35,8 %	24,1 %	nicht signifikant	45,5±14,4 (12;72)	43±7 (34;53)
subjektive Atemprobleme	24,6 %	20,6 %	p=0,812	46,5±14,8 (12;70)	27,7±16 (12;70)
Katarakt	22,4 %	24,1 %	p=0,831	47,7±13,1 (12;70)	34,8±9,5 (25;54)

Statistische Angaben beziehen sich auf den Vergleich zwischen DM1 und DM2, Signifikanzniveau 0,05.

Signifikante Ergebnisse sind **fett** gedruckt; Prozentangaben im Bezug auf das Gesamtkollektiv

Wie in der Methodik beschrieben, haben wir aus den Symptomen und dem Hilfsmittelbedarf (siehe 4.1.5) einen Manifestationswert berechnet, der die Krankheitsausprägung objektivierbar machen soll. Dieser liegt für DM1-Patienten im Mittel bei 8,2±5,5 Punkten (0; 24), DM2-Patienten haben mit einem Mittel von 7,2 ±5,1 Punkten (0; 25,5) einen geringeren Wert.

4.5 Hilfsmittelbedarf und Inanspruchnahme unterstützender Behandlungen

Mobilitätsverbessernde Hilfen sind die in beiden Patientengruppen die am häufigsten benutzten technischen Hilfsmittel (DM2: 30,1%, DM1: 24,1%).

Dabei ist deutlich, dass die Benutzung von leichten Mobilitätshilfen wie Gehstöcken (DM2: 20,1%, DM1: 10,3%) und Gehwägen (DM2: 10,4%, DM1: 10,3%) in der DM2-Gruppe häufiger ist, während die DM1-Patienten öfter auf schwerere Hilfsmittel wie Rollstühle (DM2: 9,7%, 17,2%) angewiesen sind. Fußgelenkstützen werden fast ausschließlich von DM-1 Patienten genutzt (10,3%) und sind bei DM2-Patienten selten (3%).

Die Benutzung von respiratorischen Hilfen (DM2: 3%, DM1: 6,9%) ist in der DM1-Gruppe häufiger als in der DM2-Gruppe, insgesamt jedoch selten, genauso wie das Vorhandensein von Herzschrittmachern und ICDs die in beiden Gruppen fast gleich verteilt sind (DM2: 3%, DM1: 3,4%).

Tabelle 4.4 zeigt welche unterstützenden Behandlungsformen von den Patienten genutzt werden.

Tabelle 4.4 : Häufigkeit der Inanspruchnahme unterstützender Maßnahmen

Behandlungsart	DM2-Patienten	DM1-Patienten
Psychologische Beratung	15,7%	20,7%
Atemtherapie	11,2%	10,4%
Physikalische Therapie	46,2%	62,1%
Genetische Beratung	11,9%	31,0%
Sprachtherapie	12,7%	24,2%

Prozentangaben im Bezug auf das Gesamtkollektiv

4.6 Begleiterkrankungen

In Tabelle 4.5 ist das Auftreten von Begleiterkrankungen bei DM-Patienten aufgeführt.

Tabelle 4.5: Häufigkeit anderer Erkrankungen unter den Patienten

Erkrankung	DM2-Patienten	DM1-Patienten
Bluthochdruck	38,8 %	3,4 %
Diabetes	18,7 %	13,8 %
Typ 2	16,5 %	13,8 %
Typ 1	2,2 %	-
Arteriosklerose	13,4 %	3,4 %
KHK	11,2 %	6,9 %
Herzinfarkt	6,0 %	3,4 %
Schlaganfall	3,7 %	-
Fettstoffwechselstörung	71,6 %	55,2 %
Pankreatitis	2,2 %	-
Leberverfettung	9,7 %	6,9 %
Pneumonie	15,7 %	10,3 %
Asthma	18,6 %	3,4 %
COPD/Emphysem	23,0 %	-
Ateminsuffizienz	11,2 %	10,3 %
Gallenblasenbeschwerden + OP	14,2 %	24,1 %
Schilddrüsenbeschwerden	30,6 %	27,6 %
Tumorerkrankung	20,9 %	3,4 %
Hautkrebs	4,5 %	-
Brustkrebs +OP (Frauen)	13,6 %	-
Fehlgeburt (bez. auf Frauen)	11,4 %	-
chronische Infektionen	9,7 %	-
Obstipation	21,6 %	3,4 %
Ulkus	8,3 %	6,9 %
Blasenschwäche/Prostataschw.	8,9 %	3,4 %
Impotenz	8,9 %	6,9 %
Nierenprobleme	9,7 %	-
Arthrose	1,5 %	-
rheumatische Erkrankung	6,7 %	6,9 %
Psychische Probleme	26,1 %	6,9 %
Reflux	11,2 %	13,8 %
Knochenbrüche*	43,3 %	41,4 %

**Frakturen bei Autounfällen wurden nicht in die Berechnung miteinbezogen ; Prozentangaben im Bezug auf das Gesamtkollektiv*

4.7 Tagesschläfrigkeit mittels ESS

48,1% der DM1- und 35,7% der DM2-Patienten zeigen eine erhöhte Tagesmüdigkeit. Der Punktedurchschnitt zur Berechnung der ESS ist bei DM1-Patienten höher als bei DM2-Patienten. (siehe Tabelle 4.6)

Tabelle 4.6: Pathologische Tagesmüdigkeit

	DM2-Patienten	DM1-Patienten
Pathologische Tagesmüdigkeit	35,7%	48,1%
Punktedurchschnitt	8,0±4,9 (0; 21)	8,7±4,6 (0; 20)

Punktwerte mit Standardabweichung, Minimum und Maximum; Prozentangaben im Bezug auf das Gesamtkollektiv

4.8 Schulische und berufliche Ausbildung

Die Daten in Tabelle 4.7 zeigen eine schlechtere schulische und berufliche Qualifikation der DM1-Patienten im Vergleich zu den DM2-Patienten. DM1-Patienten haben häufig keinen Abschluss oder nur einen Hauptschulabschluss. Akademische Titel finden sich in unserem Kollektiv nur bei den DM2-Patienten.

Tabelle 4.7: Daten zu schulischer und beruflicher Ausbildung

	DM2-Patienten	DM1-Patienten
kein Abschluss	0,8 %	6,9 %
Hauptschulabschluss	36,6 %	51,7 %
Realschulabschluss	27,6 %	27,6 %
Abitur	28,2 %	6,9 %
Ausbildung	36,6 %	31,0 %
Akademischer Titel	16,8 %	-

(Prozentangaben im Bezug auf das Gesamtkollektiv)

5. Ergebnisse zum Narkose- und Anästhesierisiko

5.1 Vollnarkosen

5.1.1 Allgemeine Informationen zu den Vollnarkosen

5.1.1.1 Anzahl und Zeitpunkt der Vollnarkosen

DM2

121 (90,3%) der DM2-Patienten hatten sich schon einem oder mehreren operativen Eingriffen in Vollnarkose unterzogen. Insgesamt wurden 340 Vollnarkosen bei diesen 121 Patienten durchgeführt. Das entspricht im Schnitt 2,8 Narkosen ($\pm 1,85$ (1; 7)) pro Patienten.

132 (38,8%) Narkosen wurden vor der klinischen Erstmanifestation der DM2 durchgeführt. 187 (55,9%) Narkosen sind erfolgt, als die Patienten bereits erste Symptome der Myotonen Dystrophie bemerkt hatten.

Wir haben des Weiteren die Narkosen danach aufgegliedert, ob sie vor oder nach der Diagnosestellung der Myotonen Dystrophie stattgefunden hatten. Es zeigte sich, dass bei 212 Eingriffen ohne Wissen um die Myotone Dystrophie narkotisiert wurde. Bei 120 Narkosen die nach der Diagnosestellung durchgeführt wurden, ist anzunehmen, dass der Anästhesist über die Diagnose Myotone Dystrophie Typ 2 informiert war. Das Durchschnittsalter der DM2 Patienten bei den Vollnarkosen war 40,5 Jahre ($\pm 16,8$ (2; 72))(siehe Tabelle 5.1).

DM1

Bei 25 der DM1-Patienten wurden insgesamt 69 Eingriffe in Vollnarkose durchgeführt. Die Patienten hatten zum Zeitpunkt des Eingriffs ein mittleres Alter von 31,8 Jahren. 26 Narkosen erfolgten vor und 36 nach Beschwerdebeginn der Myotonen Dystrophie. In etwa der Hälfte der Fälle war die Erkrankung bei Narkosedurchführung bekannt (siehe Tabelle 5.1).

Tabelle Nr.5.1: Anzahl und Zeitpunkt der durchgeführten Vollnarkosen

	DM2-Patienten	DM1-Patienten
Anzahl an Patienten mit mindestens einen Eingriff in Vollnarkose	121 (90,3%)	25 (86,2%)
Gesamtzahl an Eingriffen in Vollnarkose	340	69
Eingriffe vor Beschwerdebeginn	132 (38,8%)*	26 (37,7%)*
Eingriffe nach Beschwerdebeginn	187 (55,9%)*	36 (52,2%)*
Eingriffe vor Diagnosestellung	212 (62,4%)*	36 (52,2%)*
Eingriffe nach Diagnosestellung	120 (35,3%)*	27 (39,2%)*
Durchschnittsalter bei Operation	40,5±16,8 (2;72)	31,8±16,1 (4;66)

**nicht bei allen Patienten konnten die Daten berechnet werden; prozentuale Angaben in Bezug auf die Gesamtzahl aller Operationen in Vollnarkose*

5.1.1.2 Einteilung der Operationen und Eingriffe bei denen die Vollnarkosen erfolgten

Tabelle Nr. 5.2 zeigt, in welchen Körperregionen die Operationen der Patienten lokalisiert waren. Überwiegend handelte es sich bei beiden Patientengruppen um Operationen im unteren Abdomen und im peripheren Bereich. Tabelle Nr. 5.3 gibt einen Überblick über die Häufigkeit bestimmter Operationen in unserem Studienkollektiv.

Tabelle Nr. 5.2: Lokalisation der Operationen

	DM2-Patienten	DM1-Patienten
Gesamtzahl Operationen in Vollnarkose	340	69
OP im unteren Abdomen	160 (47,0%)	14 (20,3%)
OP im peripheren Bereich	159 (46,8%)	52 (75,4%)
OP im oberen Abdomen	13 (3,8%)	3 (4,3%)
Thorax OP	6 (1,8%)	-
Schädel OP	2 (0,6%)	-

prozentuale Angaben in Bezug auf die Gesamtzahl aller Operationen in Vollnarkose

Tabelle Nr.5.3: Häufigkeiten ausgewählter Operationen in den Patientenkollektiven

	Anteil an allen DM2-Patienten	Anteil an allen DM1-Patienten
Schilddrüsenoperation	8,2%	10,3%
Gallenblasenoperation	9,7%	13,8%
Kataraktoperation	22,3%	24,1%
HNO-Operation	22,3%	34,5%
Blinddarmoperation	23,9%	10,3%
Gynäkologische Operation	63,6%	58,3% (der weiblichen Patienten)
Myomenukleation oder Hysterektomie	42,0%	50,0% (der weiblichen Patienten)

5.1.2 Zwischenfälle bei Vollnarkosen

45 DM2- und 8 DM1-Patienten gaben einen problematischen Narkoseverlauf an, oder es zeigten sich Hinweise auf einen Narkosezwischenfall im Fragebogen.

Davon konnte bei 7 DM2-Patienten ein zeitlicher oder kausaler Zusammenhang mit der Operation oder Vollnarkose ausgeschlossen werden, so dass diese nicht ausgewertet wurden.

Von den restlichen Patienten ergaben sich bei 9 DM2- und 3 DM1-Patienten Hinweise auf einen schweren Narkosezwischenfall. Bei diesen Patienten haben wir die Narkoseprotokolle angefordert. Es war möglich, diese von 6 DM2- und 2 DM1-Patienten zu erhalten.

Die restlichen Patienten gaben nur leichte Narkosenebenwirkungen wie verspätetes Aufwachen oder Unwohlsein an, so dass eine Analyse der Narkoseprotokolle dieser Patienten nicht erforderlich war.

Im Folgenden haben wir zwischen schweren Narkosezwischenfällen, die lebensbedrohlich und mit einer Betreuung auf einer Intensivstation verbunden waren, und leichten Zwischenfällen unterschieden. Unter leichten Narkosezwischenfällen verstehen wir Befindlichkeitsstörungen und vom Patienten berichtete subjektive Beschwerden, die jedoch kein größeres ärztliches Eingreifen notwendig machten.

5.1.2.1 Schwere Narkosezwischenfälle

Nach Auswertung der Patientenangaben und der verfügbaren Narkose- und Operationsprotokolle konnten wir bei zwei von 340 Narkosen unter den 121 DM2-Patienten (entsprechen 0,6%) einen schweren Narkosezwischenfall feststellen. Bei den 69 Narkosen unter den 25 DM1-Patienten trat ein schwerer Narkosezwischenfall auf (entsprechen 1,4%) (siehe auch Tabelle 5.4).

Leider konnten wir nur von zwei der 3 DM2-Patienten die Narkoseprotokolle anfordern.

Im Folgenden werden diese Narkosezwischenfälle als Einzelfälle dargestellt und analysiert.

Tabelle 5.4: Übersicht über die Patienten mit schweren Narkosezwischenfällen

	Patient Nr.1 (DM2)	Patient Nr.2 (DM2)	Patient Nr.3 (DM1)
Alter bei OP	52	26	43
Geschlecht	M	M	W
Ausprägung der muskulären Symptome zum Zeitpunkt der Narkose	Keine	Stark	Leicht
Art der Komplikation	- Rhabdomyolyse, - Sepsis, - Multiorganversagen	- extreme Muskelschwäche, - Nierenversagen, - Herzrhythmusst.	- Lungenödem
Art der Operation	Anteriore Rektumresektion	Tonsillektomie	Hystero-, Adnektomie
Induktion	Etomidat	*	Thiopental
Muskelrelaxanz	Pancuroniumbromid	*	Vecuronium
Hypnotikum/ Narkosegas	Isofluran	*	Ketanest
Postoperative Analgesie	PDK, Bupivacain	*	-

**das Narkoseprotokoll war bei diesem Patienten nicht mehr verfügbar*

Patient Nr.1 (DM2)

Der 1944 geborene männliche Patient Nr.1 unterzog sich im Jahr 1996 einer tiefen anterioren Rektumresektion mit End-zu-End Anastomose aufgrund eines Rektumkarzinoms. Der damals 52-jährige Patient hatte zu diesem Zeitpunkt bereits eine Vollnarkose bei einer Appendektomie im Jahr 1964 problemlos überstanden. Eine beidseitige Kataraktoperation 1988 war

ebenfalls ohne Probleme verlaufen. Präoperativ fiel eine Erhöhung des CK Wertes mit 317 U/l auf. Zu diesem Zeitpunkt waren keine Symptome der Myotonen Dystrophie vorhanden. Die Erkrankung war vor der Operation noch nicht diagnostiziert.

Die Operation erfolgte in einer Kombination von Intubationsnarkose und Periduralanästhesie. Dabei wurde die Narkose mit Etomidat eingeleitet, die Relaxierung erfolgte mit Pancuroniumbromid. Succinylcholin wurde nicht verwendet. Als Inhalationsnarkotikum wurde Isofluran verwendet, die Analgesie wurde durch Fentanyl und Bupivacain über den Peridural-katheter gesteuert.

Nach der fünfstündigen, problemlos verlaufenen, Operation wurde der Patient routinemäßig auf die Intensivstation verlegt.

Zwei Stunden nach der dortigen Aufnahme kam es zu einem Temperaturanstieg auf 39°C, einem Blutdruckabfall mit Tachykardie und einer Tachypnoe, so dass zur Kreislaufstabilisierung mit einer Katecholamingabe begonnen wurde. Trotzdem verschlechterte sich der Zustand am nächsten Tag mit einem Blutdruckabfall auf 70 mmHg und einer Atemfrequenz von 30. Der CK Wert lag zu diesem Zeitpunkt bei 998 ohne wesentlichen CK-MB-Anteil. Bei einer Sauerstoffsättigung von 92% unter Sauerstoffinsufflation wurde entschieden den Patienten unter Fentanyl, Pancuroniumbromid, Succinylcholin, Hypnomidate und Atropin zu intubieren und maschinell zu beatmen.

Im weiteren Verlauf stieg der CK Werte bis auf 6787 U/l an, der Myoglobinwert im Serum auf 36910 µg/l. Zusätzlich kam es zu einem Leukozytenabfall auf 1,7/nl, einen Abfall der Thrombozyten auf 81/nl und einem Kreatininanstieg. Dieser Zustand mit katecholaminpflichtigem Kreislaufversagen, beatmungspflichtiger respiratorischer Insuffizienz und komatösem Bewusstseinsstatus dauerte vier Wochen an. Dabei kam es zusätzlich zu einem anurischen Nierenversagen mit Notwendigkeit zur Hämofiltration.

Die damals behandelnden Ärzte werteten die Symptomatik als akut postoperativ aufgetretenen septischen Schock unklarer Genese mit Multiorganversagen. In Rahmen der lang andauernden Bewusstseinstrübung kam es zur Entwicklung einer motorischen Neuropathie, die den rechten Nervus ulnaris und beidseits den Nervus peroneus betraf. Diese bildeten sich langsam im weiteren Verlauf zurück.

Parallel dazu trat drei Wochen nach der Erstoperation eine Anastomoseninsuffizienz mit Ileussyptomatik auf, die eine Relaparatomie mit Iloestomaanlage nötig machte. Nach diesem Eingriff kam es nochmals zu einem deutlichen Anstieg der Serummyoglobinwerte, der jedoch nur kurzzeitig war. Die Narkose bei der mit Atracurium relaxiert wurde verlief

ansonsten problemlos. Auch die Rückverlegung des Ileostomas fünf Monate erfolgte komplikationslos.

Ein nach der ersten Operation durchgeführter „In-Vitro-Kontrakturtest“ zur Überprüfung der Anlage einer malignen Hyperthermie zeigte ein eindeutig negatives Ergebnis.

Der Patient zeigt in den von uns erhobenen Daten sowohl im Symptompunktwert als auch in der ESS höhere Werte als der Durchschnitt der DM2-Patienten. So hat er einen Gesamtwert von 9,5 Punkten im Symptomscore und 15 Punkten im ESS. Der Patient leidet mittlerweile unter einer beatmungsbedürftigen Ateminsuffizienz.

Patient Nr.2 (DM2)

Der 1953 geborene männliche Patient Nummer 2 wurde 1979 tonsillektomiert. Leider war es nicht möglich Operations- und Narkoseprotokolle dieser Operation anzufordern, da die Akten bereits vernichtet wurden. So mussten wir uns auf die Angaben des Patienten verlassen.

Dieser beschreibt, dass die Symptome der DM2 zum Zeitpunkt der Operation schon sehr stark ausgeprägt waren, die Krankheit jedoch noch nicht diagnostiziert war. Die Symptome haben bei ihm schon im Alter von 15 Jahren mit Muskelschmerzen und Muskelschwäche der Hände begonnen.

Die Operation im Alter von 26 Jahren war zunächst unauffällig verlaufen. Im Anschluss sei es jedoch zu extremer Muskelschwäche, neurologischen Ausfällen, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen gekommen, so dass er auf der Intensivstation behandelt wurde.

Die Muskelschwäche habe sich durch die Narkose dauerhaft sehr stark verschlechtert.

Zudem war es bei diesem Patienten bei einer Valiumgabe im Rahmen einer Gastroskopie zu einer sehr starken Muskelschwäche gekommen. Auch gibt er an, dass Zahnarztgesprächen bei ihm regelmäßig zu kurz wirken und häufig nachgespritzt werden muss.

Im ESS hat der Patient mit vier Punkten einen sehr guten Wert, der Symptomscore ist mit 14 Punkten jedoch sehr hoch.

Patient Nr.3 (DM1)

Patient Nr.3 ist weiblich, 1948 geboren und an Myotoner Dystrophie Typ 1 erkrankt. Vor der auffälligen Operation 1991 waren schon 3 Eingriffe in Vollnarkose problemlos erfolgt. Bei der 1991 durchgeführten Operation handelt es sich um eine Hystero- und Adnektomie wegen einem Adenofibrom und Endometriose. Die Diagnose der DM1 war zu diesem Zeitpunkt noch nicht gestellt. Die Patientin berichtete jedoch schon von leichten DM1 typischen

Symptomen. Präoperativ waren erhöhte Leberwerte bekannt, die einer früheren Hepatitis B Infektion zugeschrieben wurden.

Die Operation erfolgte in Intubationsnarkose, es wurden Thiopental, Ketanest, Norcuron und N₂O verabreicht. Nach unproblematischer Operation wurde die Patientin in die Überwachung verlegt.

Postoperativ entwickelte sich eine starke Überwässerung der Lunge und Atelektasen rechts basal. Die Patientin stellte sich stark verschleimt mit Atemnot dar. Die Symptomatik war nach zweitägiger diuretischer Behandlung und Betreuung auf einer Intensivstation rückläufig. Eine genaue kardiale Abklärung brachte außer einem schon bekannten, inkompletten Rechtsschenkelblock keine pathologischen Ergebnisse.

Die Patientin berichtet, dass sich die Krankheitssymptome erst mit dieser Operation deutlich eingestellt haben. Auch in dem vom uns erhobenen Symptomindex liegt die Patientin mit 14,5 Punkten deutlich über dem Durchschnitt unserer DM1-Patienten (8,1). Ähnlich ist das Ergebnis der ESS, in der die Patientin mit 10 Punkten ein pathologisches Ergebnis aufweist und über dem DM1-Durchschnittswert von 8,7 liegt.

Eine weitere Operation in Vollnarkose wurde im Jahr 2001 durchgeführt. Diese verlief jedoch vollkommen unproblematisch.

5.1.2.2 Leichte Narkosezwischenfälle

27 DM2-Patienten (22,3% der DM2-Studienpopulation) berichteten von einen oder mehreren leichten Narkosezwischenfällen. Insgesamt konnten wir 38 Zwischenfälle bei diesen 27 Patienten registrieren. Dabei war ein Unwohlsein mit Übelkeit und Schwindel mit 9 Fällen (7,4%) die häufigste Komplikation. Muskelschmerzen und Muskelschwäche nach einer Narkose wurden von 8 Patienten (6,6%) festgestellt. Eine verlängerte Narkosedauer mit verzögertem Aufwachen von 7 Patienten (5,8%). Kreislaufprobleme nach der Operation traten in 4 Fällen (3,3%) auf.

4 Patienten (3,3%) hatten ein Gefühl von Atemnot beim oder nach dem Aufwachen aus der Narkose. In keinem der Fälle konnte jedoch in den Narkoseprotokollen und den Berichten aus dem Aufwachraum ein Hinweis auf einen Zwischenfall bei der Beatmung gefunden werden, so dass eine ernst zu nehmende Komplikation ausgeschlossen werden kann. Eher muss man hier von einem subjektiven Gefühl ausgehen.

Im DM1-Patientenkollektiv berichtet ein Patient von einem leichten Narkosezwischenfall. Dabei handelt es sich um eine verlängerte Narkosedauer. (Tabelle Nr. 5.5)

Tabelle Nr.5.5: Absolute und relative Häufigkeit von unproblematischen Narkosezwischenfällen

Art des Narkosezwischenfalls	Anzahl an DM2-Patienten	Anzahl an DM1-Patienten
Gesamtzahl der DM2 Patienten mit einem unproblematischem Narkosezwischenfall	27 (22,3%)	1 (4%)
Übelkeit, Schwindel, Unwohlsein	9 (7,4%)	-
Muskelschwäche, -Schmerzen, -Paresen	8 (6,6%)	-
verlängerte Narkosedauer	7 (5,8%)	1 (4%)
Kreislaufprobleme	4 (3,3%)	-
subjektive Atemnot	4 (3,3%)	-

(Prozentuale Angaben in Bezug auf alle Patienten die schon mindestens einen Eingriff in Vollnarkose hatten.)

Tabelle Nr.5.6 gibt eine Übersicht, ob die Erkrankung zum Zeitpunkt des leichten Narkosezwischenfalls bekannt war und wie stark die Symptome waren. DM1-Daten sind dort nicht aufgeführt, da es sich nur um einen Patienten handelt. Bei diesem war die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt und er hatte keine DM-Symptome.

Tabelle Nr.5.6: Krankheitsausprägung zum Zeitpunkt des leichten Narkoseproblems

		Prozentteil an DM2-Patienten mit leichten Narkoseproblemen
War die Diagnose der DM2 zum Zeitpunkt der Narkose bekannt?		44,5% (12 Patienten)
Stärke der Symptome zum Zeitpunkt des Narkoseproblems	keine	26,0% (8)
	leicht	48,1% (13)
	mittel stark	18,5% (5)
	sehr stark	3,7% (1)

5.1.3 Symptomverschlechterung nach Vollnarkose

20 DM2-Patienten (16,5%) und 4 DM1-Patienten (16%) stellten fest, dass sich ihre muskulären Symptome nach der Operation in Vollnarkose verschlechtert hatten. Unter den DM2-Patienten war diese in der etwa der Hälfte der Fälle nur kurzfristig und reversibel, die andere Hälfte hatte jedoch eine dauerhafte Symptomverschlechterung (Tabelle Nr.5.7).

Tabelle 5.8 zeigt, dass sich in beiden Patientengruppen vor allem das Symptom Muskelschwäche nach Vollnarkose verschlechtert hat. Bei DM2-Patienten trat zudem auch häufig eine Zunahme der Muskelschmerzen auf.

Tabelle Nr. 5.7: Anzahl an Patienten mit Symptomverschlechterung nach Vollnarkose

	Anzahl an DM2-Patienten mit Verschlechterung der Symptome	Anzahl an DM1-Patienten mit Verschlechterung der Symptome
Gesamtzahl	20 (16,5%)	4 (16%)
kurzfristige Verschlechterung	8 (6,6%)	-
dauerhafte Verschlechterung	9 (7,4%)	3 (12%)
keine Angaben	3	1

(Prozentuale Angaben in Bezug auf alle Patienten die schon mindestens einen Eingriff in Vollnarkose hatten.)

Tabelle Nr.5.8: Art der Symptomverschlechterung

	Verschlechterung der Muskelschmerzen	Verschlechterung der Muskelschwäche	Verstärkung von Muskelkrämpfen
Gesamtzahl DM2	8 (6,6%)	10 (8,3%)	2 (1,7%)
kurzfristige Verschl.	2	4	1
dauerhafte Verschl.	4	5	1
keine Angaben	2	1	-
Gesamtzahl DM1	1 (4%)	3 (12%)	-
kurzfristige Verschl.	-	-	-
dauerhafte Verschl.	-	3	-
keine Angaben	1	-	-

(Prozentuale Angaben in Bezug auf alle Patienten die schon mindestens einen Eingriff in Vollnarkose hatten.)

Wir versuchten auch bei den Patienten mit einer Symptomverschlechterung nach Vollnarkose die Narkoseprotokolle anzufordern. Es war möglich, von 12 DM2-Patienten auswertbare Unterlagen zu bekommen, die Unterlagen der restlichen 8 Patienten waren entweder schon vernichtet oder nicht auswertbar, so dass von diesen Patienten leider keine Daten zum Narkoseablauf vorliegen. Von den 4 DM1-Patienten konnten 2 Narkoseprotokolle ausgewertet werden. Ziel war es, die Narkoseart und die Narkosemedikation, insbesondere das verwendete Muskelrelaxanz zu identifizieren.

Der häufigste bei diesen Patienten verwendete Narkosetyp war eine Intubationsnarkose meist in Kombination mit einer Muskelrelaxation. Bei keinem Patienten wurde Succinylcholin verwendet, in den meisten Fällen Atracurium oder Cisatracurium (Tabelle 5.9)

Tabelle Nr. 5.9: Narkoseverfahren bei Patienten mit Symptomverschlechterung

Narkoseverfahren	Anzahl an DM2-Patienten	Anzahl an DM1-Patienten
Inhalationsnarkose mit Relaxation (kein Succinylcholin)	8 (davon 6 mal mit Atracurium/Cisatracurium)	2 (davon 1 mal mit Atracurium)
Inhalationsnarkose ohne Relaxation	2	-
TIVA	2	-
nicht ermittelbar	8	2

5.2 Regionalanästhesien

5.2.1 Allgemeine Daten zu Regionalanästhesien

DM2

116 DM2-Patienten (86,6%) unseres Patientenkollektives unterzogen sich mindestens einem Eingriff in Regionalanästhesie. Insgesamt wurden 342 Regionalanästhesien bei diesen 116 Patienten durchgeführt. Dabei handelt es sich größtenteils um Lokalanästhesien (307 Eingriffe), wie beispielsweise durch den Zahnarzt. Periphere Leitungsanästhesien und Spinalnarkosen wurden in 35 Fällen angewendet. (Tabelle Nr. 5.10)

DM1

27 der 29 DM1-Patienten gaben mindestens einen durchgeführten Eingriff in regionaler Anästhesie an. Auch hier waren Lokalanästhesien die häufigsten (Tabelle Nr. 5.10)

Tabelle Nr.5.10: Allgemeine Daten zu Regionalanästhesien

	DM2-Patienten	DM1-Patienten
Anzahl an Patienten mit mindestens einen Eingriff in Regionalanästhesie	116 (86,6%)	27 (93,1%)
Anzahl an Eingriffen in Regionalanästhesie	342	84
Anzahl an Lokalanästhesien	307	70
Anzahl an peripheren Leitungsanästhesien, Spinalanästhesien	35	14

5.2.2 Zwischenfälle bei Regionalanästhesie

Zwischenfälle bei Regionalanästhesie traten bei 24 DM2-Patienten (20,7%) und einem DM1-Patienten (3,7%) auf.

Als häufigste Komplikationen wurden Kreislaufprobleme (9 DM2-Patienten, 1 DM1-Patient) und eine zu lange Wirkung der Regionalanästhesie (7 DM2-Patienten) angegeben. Muskelschmerzen und Muskelschwäche nach einer Regionalanästhesie wurden von 4 DM2-Patienten erlebt (Tabelle Nr. 5.11).

Tabelle Nr. 5.11: Art der Zwischenfälle bei Regionalanästhesie

	DM2-Patienten	DM1-Patienten
Anzahl an Patienten mit Problemen bei Regionalanästhesie	24 (20,7%)	1 (3,7%)
Kreislaufprobleme	9 (7,8%)	1 (3,7%)
Zu lange Wirkung der Regionalanästhesie	7 (6,0%)	-
keine Wirkung der Regionalanästhesie	5 (4,3%)	-
Muskelschmerzen/ -Schwäche	4 (3,4%)	-

(Prozentuale Angaben in Bezug auf alle Patienten die schon einen Eingriff in Lokalanästhesie hatten.)

6. Diskussion

6.1 Methodendiskussion

6.1.1 Retrospektive Datenerhebung mittels Fragebogenmethode

Zur retrospektiven Erhebung der klinischen und narkosespezifischen Daten haben wir eine Fragebogenmethode gewählt, wobei wir einerseits auf einen bewährten Fragebogen von Prof. Moxley aus der Universität von Rochester (National Registry for Myotonic Dystrophy and FSHD- Patients and Family Members) zurückgegriffen haben, andererseits Teile des Fragebogens neu entworfen haben.

Wir sind uns im Klaren, dass die Methode der Datenerfassung mittels Fragebogens allgemein Schwächen aufweist. So ist die Datenerhebung in großem Ausmaß von der Teilnahmebereitschaft, dem Erinnerungsvermögen und der subjektiven Krankheitsbewertung der Patienten abhängig. Zudem ist es mit dieser Methode nicht möglich, Patienten zu identifizieren, die möglicherweise während einer Operation verstorben sind.

Eine prospektive randomisierte Studie würde mit Sicherheit genauere Ergebnisse liefern, wäre jedoch aufgrund der geringen Erkrankungsprävalenz und der langen Studiendauer mit enormem Aufwand verbunden. Auch andere Studien zu ähnlicher Problematik bei Myotoner Dystrophie Typ 1 basieren auf einer retrospektiven Datenauswertung [45, 69]. Zudem war es nicht Ziel unserer Arbeit, das Narkoserisiko mit statistischen Methoden auszuwerten und das Risiko definitiv zu berechnen. Vielmehr wollten wir eine Einschätzung des Narkoserisikos bei Myotoner Dystrophie abgeben und Daten eines großen Patientenkollektivs zu dieser bisher wenig erforschten Problematik liefern. Es erschien uns wichtig, Narkoseauffälligkeiten in einer für die geringe DM2-Prävalenz relativ großen Patientengruppe zu registrieren und daraus Überlegungen anzustellen, ob das Narkoserisiko bei dieser Erkrankung überhaupt erhöht sein könnte. Unsere Methodik erlaubte uns, mit relativ geringem zeitlichen und materiellen Aufwand, diese Daten bei uns schon bekannten Patienten zu erheben, deskriptiv darzustellen und eine Bewertung der Narkoseproblematik abzugeben. Genauere Untersuchungen können auf Grundlage unserer Ergebnisse erfolgen.

Trotz unserer Bemühungen um Verständlichkeit und Einfachheit unserer Fragen fiel uns bei der Datenauswertung auf, dass nicht alle Fragen richtig verstanden wurden, so dass wir diese nicht auswerten konnten (siehe Material). Zudem zeigte sich, dass die Patienten, die von Auffälligkeiten bei Narkosedurchführung berichteten, einen wesentlich höheren Bildungsstatus aufwiesen als die durchschnittliche Studienpopulation. Es ist also anzunehmen, dass

hier eine Bias vorliegt und differenziertere Patienten genauere und mehr Angaben im Fragebogen machten. Andererseits waren diese Angaben teilweise übergenau und erbrachten keine zusätzlichen Informationen zu den Narkosezwischenfällen.

Auch insgesamt war festzustellen, dass die Patienten den Fragebogen sehr gewissenhaft ausfüllten, aber viele, von den Patienten angegebenen Zwischenfälle keine wirklich ernsthaften Situationen darstellten. Insofern hat der Fragebogen seine Funktion als Screeninginstrument erfüllt und viele falsch positive Antworten geliefert. Durch genaue Bewertung der Patientenangaben und mit Hilfe der Narkose- und Operationsprotokolle konnten diese falsch positiven Antworten gut identifiziert werden.

6.1.2 Auswertung der Epworth Sleepiness Scale (ESS) und des Manifestationsindex

Durch Verwendung der ESS, einer bewährten und statistisch validierten Methode zur Erfassung der subjektiven Tagesmüdigkeit [95, 97], können unsere Ergebnisse gut mit denen anderer Studien verglichen werden.

Die Berechnung des Manifestationsindex hingegen ist keine standardisierte, schon bewährte Methode. Die Symptome, die in die Berechnung einfließen, und deren Gewichtung wurden von uns rein subjektiv bestimmt, die Methode ist nicht validiert. Eine generelle Anwendung dieser Methode ist nicht möglich, für unsere Einzelfallanalysen war dieser Wert jedoch sehr nützlich.

6.2 Diskussion der Ergebnisse des allgemeinen Teils

Wir können in unserer Studie Daten zur klinischen Ausprägung der Erkrankung in einer relativ großen Studienpopulation von 134 DM2-Patienten präsentieren. Die größte bisher durchgeführte Studie zur klinischen Symptomatik von DM2-Patienten wurde 2003 von Day veröffentlicht [24]. Die Daten zu in dieser Studie erfassten 234 DM2-Patienten und die Ergebnisse eines weiteren größeren Patientenkollektivs mit 191 DM2-Patienten von Ricker [21] sollen uns als Vergleich dienen.

Durch unsere kleine Vergleichsgruppe von DM1-Patienten ist es uns zudem möglich, Unterschiede in der Krankheitsausprägung der beiden Unterformen der Myotonen Dystrophie herauszuarbeiten.

6.2.1 Alterstruktur der Patienten, Beschwerdebeginn und Alter bei Diagnosestellung

Unsere Daten zum Beschwerdebeginn und zum Alter bei Diagnosestellung zeigen, dass sich die Myotone Dystrophie Typ 1 wesentlich früher manifestiert als die DM2. Der mittlere Beschwerdebeginn liegt bei unseren DM2-Patienten im 40. Lebensjahr, bei den DM1-Patienten im 33. Lebensjahr. Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen von Day [24] und Harper [10], die auch festgestellt haben, dass die DM1 in jüngeren Jahren beginnt als die DM2. Sie geben den mittleren Erkrankungsbeginn für DM2-Patienten mit 37 Jahren und für DM1-Patienten zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr an. Bisher sind keine kongenitalen Manifestationen der Myotonen Dystrophie Typ 2 beschrieben [24]. Unsere Daten bestätigen dieses Ergebnis.

Auch das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei DM2-Patienten höher als bei DM1-Patienten, was wohl durch die spätere Krankheitsmanifestation begründet ist. Zudem kann man sich vorstellen, dass sich die Diagnosestellung bei DM2-Patienten verzögert, weil sich die Erkrankung wesentlich milder und weniger beeinträchtigend zeigt [63]. Die zeitliche Verzögerung vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung von 8 Jahren bei DM2- und 7,3 Jahren bei DM1-Patienten deutet darauf hin, dass die Diagnosefindung bei dieser nicht alltäglichen Multisystemerkrankung nicht immer einfach ist.

Die unterschiedliche Alterstruktur unserer DM1- und DM2-Kollektive mit einem wesentlich höheren Durchschnittsalter der DM2-Patienten, lässt sich einerseits mit der späteren Krankheitsmanifestation bei den DM2-Patienten erklären. Andererseits könnte auch die generell höhere Sterblichkeit der DM1-Patienten [10] dazu beitragen, dass das Durchschnittsalter der DM1- Erkrankten niedriger liegt.

6.2.2 Krankheitssymptome

Muskuläre Symptome wie Muskelschwäche und Myotonie sind in beiden Patientengruppen die häufigsten Beschwerden. Dabei zeigen sich die für die beiden Erkrankungen typischen und in der Literatur beschriebenen distalen und proximalen Verteilungsmuster [21, 31]. Unsere DM2-Patienten klagen häufiger über eine Schwäche der proximalen Muskulatur, die sich beim Treppensteigen und beim Aufstehen aus dem Sitzen bemerkbar macht. Bei unseren DM1-Patienten ist eine Schwäche der distalen Muskelgruppen, die den Zehengang oder den kräftigen Faustschluss erschwert, öfter anzutreffen. Dies steht im Einklang mit der häufigeren Verwendung von Fußorthesen in der DM1-Gruppe.

Auffällig ist, dass bei unseren DM2-Patienten neben der proximalen Beteiligung auch eine distale Schwäche, mit Problemen beim Zehengang oder beim Faustschluss, sehr häufig auftritt. In der Literatur findet man dazu unterschiedliche Aussagen. Ricker beschreibt eine distale Schwäche bei der DM2 als sehr selten [21], wohingegen Day dieser Beobachtung widerspricht [61]. Wir schließen uns Days Beobachtung an und können zeigen, dass eine Beeinträchtigung distaler Muskelgruppen auch bei DM2-Patienten eine Rolle spielt.

Eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur und Sprachprobleme sind in der DM1-Gruppe sehr viel öfter anzutreffen als bei den DM2-Patienten, dies entspricht bisher veröffentlichten Beschreibungen [21, 24].

Betrachtet man die systemischen Manifestationen in beiden Patientengruppen und vergleicht sie mit den Daten zu den größten Patientenkollektiven von Day und Ricker, zeigen sich teilweise Unterschiede.

Unter unseren DM2- und DM1-Patienten wird das Auftreten von Katarakten mit einer Häufigkeit von 22,4% beziehungsweise 24,1% angegeben, bei 2,9% der DM2-Patienten ist die Katarakt Primärsymptom. In beiden Erkrankungsformen wird das Auftreten bisher sehr viel häufiger beschrieben. Day und Ricker [21, 24] sprechen von 60% beziehungsweise 58% bei der DM2, Harper [10] von 75% bei der DM1. Eine Katarakt als Primärsymptom ist dort bei 8,1% der Patienten zu finden [24].

Auch die Prävalenz eines Diabetes Typ 2 unter unseren Patienten ist geringer als in der Literatur beschrieben. Unsere Patienten geben eine Häufigkeit von 16,5% (DM2) und 13,8% (DM1) an, in Days Studie liegt sie bei 23% [24]. Auffällig oft berichten unsere DM2-Patienten über kardiale Probleme (35,8%), welche im Patientenkollektiv von Day (19%) seltener sind.

Wir erklären uns dieses unterschiedlich häufige Auftreten der systemischen Krankheitsmanifestationen dadurch, dass unsere Daten durch Patientenbefragung erhoben wurden, während in den anderen Studien zusätzlich auch klinische Untersuchungen durchgeführt wurden. Gerade bei Katarakten und kardialen Problemen scheinen das subjektive Patientenempfinden und die klinisch untersuchten Daten zu differieren.

Wie in den Ergebnissen beschrieben, treten alle Krankheitssymptome in der DM1-Gruppe durchschnittlich gesehen früher auf als in der DM2-Gruppe. Dies unterstützt noch einmal die Feststellung unserer und anderer Studien, dass sich die Myotone Dystrophie Typ 1 in geringerem Lebensalter manifestiert [10, 24]. Die höhere Inanspruchnahme von Hilfsmitteln und unterstützender Behandlungen in der DM1-Gruppe ist ein Hinweis auf den generell schweren und beeinträchtigenden Krankheitsverlauf bei DM1-Patienten im Vergleich zu DM2

Patienten [32, 41]. Auch die Werte unseres Manifestationspunktwertes zeigen, dass die DM1-Patienten unserer Studie schwerer betroffen sind als die DM2-Patienten.

Ein Ergebnis, das uns sehr auffällig erschien, ist das häufige Auftreten von Knochenbrüchen in beiden Patientengruppen. 43,3% der DM2-Patienten und 41,4% der DM1-Patienten hatten schon mindestens eine Fraktur, wobei Frakturen bei Autounfällen nicht mit einbezogen wurden. Es gibt keine Vergleichsdaten, die das Frakturrisiko bei Myotoner Dystrophie beziffern. Harper berichtet jedoch von skelettalen Auffälligkeiten bei der DM1, die endokrin bedingt sein könnten [10]. Dabei kann ein Hyperparathyreodismus eine Rolle spielen, so dass eine übermäßige Knochenfragilität vorstellbar wäre. Es gibt mehrere Berichte von primären [98-100] und sekundären [101] Hyperparathyreodismus bei Myotoner Dystrophie. Ob das Frakturrisiko wirklich erhöht ist, bleibt aufgrund mangelnder Vergleichsdaten fraglich.

6.2.3 Tagesmüdigkeit, Schulische und Berufliche Leistungen

Die Auswertung der Epworth Sleepiness Scale zeigt, dass sowohl DM1-Patienten, als auch DM2-Patienten vermehrt unter einer erhöhten Tagesmüdigkeit leiden. Unsere DM1-Patienten sind im größeren Ausmaß betroffen, jedoch zeigen auch 35,7% unserer DM2-Patienten ein diesbezüglich pathologisches Ergebnis. Die durchschnittlichen Punktwerte beider Patientengruppen in der ESS sind wesentlich höher als die eines Normalkollektivs [96] (siehe Tabelle Nr. 6.1).

Schlafstörungen und eine erhöhte Tagesmüdigkeit sind häufige Beschwerdebilder bei DM1-Patienten und treten schon relativ früh auf [58, 102]. Eine Vielzahl von ursächlichen Faktoren wird dabei diskutiert. Neben einer Schwäche der respiratorischen Muskulatur mit Hyperkapnie [103], einer alveolaren Hypoventilation zentralen Ursprungs [104] und einer Dysregulation des REM Schlafes [58, 102] scheinen vor allem primär zerebrale Mechanismen eine verstärkte Müdigkeit zu verursachen [58, 105-107].

Studien, die die Tagesmüdigkeit bei DM1-Patienten mittels ESS erhoben haben, zeigen in etwa vergleichbare Durchschnittspunktwerte zu unseren DM1-Patienten (10,9 Punkte bei [108]; 9,9 Punkte und 50% der Patienten mit pathologischem Wert bei [109]).

Wir können somit zeigen, dass unsere Daten zur Tagesschläfrigkeit bei DM1-Patienten mit Angaben in der Literatur konsistent sind.

Anders stellt sich die Situation bei den DM2-Patienten dar. Zur übersteigerten Tagesmüdigkeit bei der DM2 gibt es wenige Untersuchungen. Sie wird jedoch als geringer als bei der DM1 beschrieben [23, 61, 110]. Unsere Daten lassen jedoch vermuten, dass eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit auch bei DM2-Patienten nicht selten ist. Da die DM2-Patienten

nur eine geringe körperliche Beeinträchtigung zeigen und im Vergleich zu DM1-Patienten nur eine selten vorkommende Schwäche der respiratorischen Muskulatur aufweisen [23], wären hier zentrale zerebrale Auslösemechanismen am wahrscheinlichsten.

Tabelle 6.1: Pathologische Tagesmüdigkeit (Epworth Sleepiness Scale)(Punktwerte mit Standardabweichung, Minimum und Maximum), Vergleich mit gesunden Probanden

	DM2-Patienten	DM1-Patienten	Gesunde Probanden [96]
Pathologische Tagesmüdigkeit	35,7%	48,1%	0 %
Punktedurchschnitt	8,0±4,9 (0; 21)	8,7±4,6 (0; 20)	4,6±2,8 (0;10) [96]

Zusammen mit der Tagesschläfrigkeit der Patienten zeigen sich oft auch Symptome wie Antriebsmangel, Aktivitätslosigkeit und gedrückte Stimmung [64, 108]. Da eine Überschneidung mit depressiven Stimmungslagen häufig ist, ist es schwierig, zwischen dieser Auswirkung der Myotonen Dystrophie und den Symptomen einer echten Depression zu unterscheiden [108]. Tatsächlich haben mehrere Studien eine erhöhte Inzidenz von Depressionen bei den Myotonen Dystrophien festgestellt [111-113]. Manche Autoren beschreiben das schwere Krankheitsleiden der DM1 als Ursache [112], andere sehen die Depression als primär, durch die Erkrankung bedingt, an [111]. Auch unsere Daten zeigen, dass Patienten beider Erkrankungsgruppen häufig über psychische Probleme klagen und psychologische Beratung in Anspruch nehmen. Die leichter betroffenen DM2-Patienten berichten jedoch häufiger über psychische Probleme als die DM1-Patienten, so dass eine intrinsische Ursache wahrscheinlicher erscheint.

Patienten mit Myotoner Dystrophie zeigen zudem auch kognitiven Störungen. Neben der bei kongenitalen Fällen auftretenden mentalen Retardierung sind auch Patienten mit Krankheitsbeginn in der Jugend und im Erwachsenenalter betroffen [57]. Diese Störungen beeinträchtigen vor allem die Funktionen des frontalen und temporalen Kortex [50, 53]. Sprach- und Exekutivfunktionen wie Aufmerksamkeit, Planen, Handlungsanpassungen und das Lösen von Problemen sind vermindert ausgeprägt. Häufig entwickelt sich ein der frontotemporalen Demenz ähnelndes Bild [50, 52, 53]. Mehrere Studien berichten von einem generell geminderten Intelligenz Quotienten bei DM1-Patienten [114, 115]. Auch die Studien zur kognitiven Beeinträchtigung konzentrieren sich insgesamt eher auf die DM1-Patienten. Zwar sind auch bei DM2-Patienten strukturelle und neuropsychologische Veränderungen nachgewiesen [47, 48, 50, 54], Intelligenzminderungen und Demenzen sind jedoch nicht

beschrieben [57]. Generell scheinen DM2-Patienten weniger von zerebralen Funktionsstörungen betroffen zu sein [57].

Auch in unserer Studie gibt es Hinweise, die auf eine kognitive Beeinträchtigung hindeuten. Betrachtet man die Ergebnisse zur schulischen und beruflichen Entwicklung unserer Patienten und vergleicht sie mit Daten aus der deutschen Bevölkerung [116], zeigen sich auffällige Unterschiede (Tabelle 6.2). Die DM1-Patienten haben eine wesentlich schlechtere Schulbildung und Berufsausbildung als die Allgemeinbevölkerung und die Gruppe der DM2-Patienten. Die DM2-Patienten schneiden jedoch teilweise sogar besser ab als die durchschnittliche deutsche Bevölkerung.

Unserer Daten lassen also vermuten, dass die DM1-Patienten, durch die oben beschriebenen zerebralen Beeinträchtigungen schlechtere schulische und berufliche Leistungen erbringen. Es scheinen dabei Tagesmüdigkeit, persönlichkeitsstrukturelle und kognitive Veränderungen einen Einfluss zu haben. Auch in anderen Untersuchungen wurde festgestellt, dass DM1-Patienten hauptsächlich in Positionen mit wenig Verantwortung und Entscheidungsbefugnis beschäftigt oder arbeitslos waren [50].

Bei unseren DM2-Patienten stellt sich die Situation anders dar. Sie scheinen nicht durch eine zerebrale Manifestation beeinträchtigt und zeigen normale schulische und berufliche Leistungen. Dies deutet darauf hin, dass die kognitive Funktionen nicht oder nur leicht verändert sind. Der Grund, warum sie sogar besser als der Durchschnitt abschneiden, liegt wohl daran, dass eher die differenzierteren Patienten Zugang zur Diagnostik und Betreuung in einer spezialisierten Klinik finden und an einer Studie dieser Art teilnehmen. Die besseren Ergebnisse zum Bildungsstatus könnten somit einer Bias unterliegen.

Tabelle 6.2: Daten zu schulischer und beruflicher Ausbildung, Vergleich mit Daten der Allgemeinbevölkerung

	DM2-Patienten	DM1-Patienten	Allgemeinbevölkerung[116]
kein Abschluss	0,8 %	6,9 %	3,3 %
Hauptschulabschluss	36,6 %	51,7 %	40,5 %
Realschulabschluss	27,6 %	27,6 %	20,8 %
Abitur	28,2 %	6,9 %	23,5 %
Ausbildung	36,6 %	31,0 %	50,8 %
Akademischer Titel	16,8 %	-	10,3 %

6.3 Diskussion der Ergebnisse des Narkoseteils

6.3.1 Schwere Narkosezwischenfälle der DM2 Patienten

In unserer Studie mit 340 Vollnarkosen bei 121 Patienten mit genetisch gesicherter Myotonen Dystrophie Typ 2 (PROMM) konnten wir zwei schwere Narkosezwischenfälle feststellen, was einem prozentualen Anteil von 0,6% entspricht.

Es ist schwer in der Literatur Angaben zu finden, die das Narkose- und Operationsrisiko in der Allgemeinbevölkerung genau beziffern und mit unserem Ergebnis vergleichbar wären. Drei Studien von Pedersen et al. und Tiret et al. bieten genaue Angaben zum perioperativen Risiko in einer großen Studiengruppe. Diese Daten können am ehesten als Normwerte für durch Anästhesie und durch Operation bedingte Zwischenfälle in der Normalbevölkerung benutzt werden. Pedersen beziffert das Risiko seiner Untersuchungsgruppe, eine rein durch die Anästhesie bedingte Komplikation bei einer Operation zu erfahren, auf 0,6% [117]. Das Risiko eines durch Anästhesie verursachten Zwischenfalls wird von Tiret in der französischen Allgemeinbevölkerung mit 0,2% beschrieben [118]. In einer weiteren Studie von Pederson wird das Risiko eines durch Narkose oder Operation verursachten respiratorischen Zwischenfalls mit 4,8% angegeben [119].

Vergleicht man diese Werte mit unseren Ergebnissen zeigt sich, dass die Häufigkeit anästhesiologischer Zwischenfälle bei unseren Patienten in etwa der Häufigkeit der Normalbevölkerung entsprechen. Wir konnten keinen Patienten identifizieren, der eine schwere respiratorische Komplikation erlebt hatte, so dass das Risiko dafür bei unseren Patienten sogar unter dem der Allgemeinbevölkerung anzusiedeln wäre.

In der Literatur existiert nur eine Studie, die sich mit der Fragestellung zu Narkosekomplikationen bei DM2-Patienten befasst [68]. In dieser kleineren retrospektiven Fallserie mit 19 DM2-Patienten wurden keine Zwischenfälle beobachtet.

Ansonsten finden sich bisher keine weiteren Studien bezüglich des Narkoserisikos bei DM2-Patienten, so dass unsere Studie die ersten Ergebnisse zu einer Studienpopulation dieser Größenordnung präsentieren kann.

Dies impliziert gleichzeitig, dass nur wenige Vergleichswerte vorhanden sind, die eine Einschätzung unseres Ergebnisses erleichtern könnten.

Vorhanden sind jedoch mehrere Studien und Fallsammlungen zu anästhesiologischen Problemen bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1. Zu dieser Erkrankung existieren einige Fallberichte und auch größere Studien, die das peri- und postoperative Risiko bei Narkosen untersucht haben.

In all diesen Arbeiten wurde ein erhöhtes Risiko festgestellt [69-80]. In älteren Studien wird das Narkose- und Operationsrisiko zwischen 10 und 42,9% beziffert [69, 76, 77]. Die neueste und größte Studie von Mathieu aus dem Jahr 1997 berichtet von 18 Zwischenfällen bei 219 Vollnarkosen (8,2%) [78].

Betrachtet man die doch recht unterschiedlichen Narkoserisiken bei DM2- und DM1-Patienten, muss die Frage gestellt werden, warum bei diesen beiden, phänotypisch recht ähnlichen Erkrankungen ein so deutlicher Unterschied in der Häufigkeit und Ausprägung von Narkosezwischenfällen besteht.

Bei allen vier Studien zu DM1-Patienten wird berichtet, dass die häufigsten Narkoseprobleme pulmonalen Ursprungs sind. So sind bei Mathieu 16 der 18 Komplikation einem respiratorischen Problem, wie beispielsweise akuter Ateminsuffizienz (5 Fälle), Atelektasen (4 Fälle), Pneumonien (3 Fälle), bronchialer Sekretstau (2 Fälle) und Zyanosen (2 Fälle) zuzuordnen [78].

Aldridge fand in einer Fallserie 16 Zwischenfälle bei 49 Vollnarkosen, wovon 14 Zwischenfällen pulmonale Ursachen zugeschrieben werden konnten [69].

Mathieu und Aldridge erklären sich diese Häufung durch eine, schon früh beginnende Beeinträchtigung der Atemmuskulatur und der Muskulatur der oberen Atemwege bei der Myotonen Dystrophie Typ 1, für die es in der Literatur große Evidenz gibt:

Die Beeinträchtigung der respiratorischen Funktion bei der DM1 lässt sich durch drei verschiedene Mechanismen erklären. Einerseits wird durch eine Schwäche der inspiratorischen Atemmuskulatur die inspiratorische Kapazität verringert, wodurch es zu einer alveolären Hyperventilation mit Hyperkapnie kommen kann [103]. Diese inspiratorische Beeinträchtigung ist auch schon bei geringen Zeichen einer peripheren Muskelschwäche vorhanden. Eine Schwäche der Zwerchfellmuskulatur scheint zur Hyperkapnie mit beizutragen [120].

Andererseits spielen auch zentrale Mechanismen eine Rolle. Durch einen verringerten zentralen Atemantrieb bei DM1-Patienten wird der gleiche Effekt einer alveolären Hypoventilation generiert [10, 85, 104, 121]. Eine zusätzliche Abschwächung des zentral verminderten Atemantriebs durch Anästhetika wird für Narkosezwischenfälle mit akuter Ateminsuffizienz verantwortlich gemacht [69, 83, 84].

Als dritte Ursache für respiratorische Störungen wird ein erhöhtes Aspirationsrisiko aufgrund von pharyngealer und ösophagealer Schwäche beschrieben [10]. Die respiratorische Beeinträchtigung ist im Verlauf der Erkrankung so ausgeprägt, dass insgesamt ungefähr die

Hälfte aller DM1-Patienten an einem respiratorischen Problem, hauptsächlich an Lungenentzündungen und akuter Ateminsuffizienz, versterben [45].

Mit dieser, durch Untersuchungen gut belegten respiratorischen Beeinträchtigung DM1-Erkrankter, lässt sich die hohe Rate an respiratorischen Narkosezwischenfällen gut erklären. Gleichzeitig kann man aus dieser Überlegung heraus jedoch auch Vermutungen anstellen, warum das Narkoserisiko bei DM2-Patienten deutlich geringer ist.

Neben einer diskreteren allgemeinen Muskelschwäche, sind DM2-Patienten auch in wesentlich geringerem Ausmaß als DM1-Patienten von einer Schwäche der Atemmuskulatur betroffen [23]. Zudem sind zerebrale Veränderungen bei DM2-Patienten wesentlich diskreter [57], so dass auch der zentrale Atemantrieb bei DM2-Patienten wenig betroffen sein dürfte. Somit fallen bei der DM2 die beiden Hauptmechanismen, die bei der DM1 die respiratorische Beeinträchtigung bedingen, weg. Daraus resultierend kommt eine Ateminsuffizienz bei DM2-Patienten kaum vor [23]. Die Lebenserwartung der DM2-Patienten ist nicht durch eine respiratorische Beeinträchtigung verringert [63].

Diese Argumentation erklärt, warum in unserer Studie keinerlei primär respiratorischen Auffälligkeiten bei den DM2-Patienten aufgetreten sind. Da das erhöhte Narkoserisiko bei DM1-Patienten größtenteils durch respiratorische Zwischenfälle bedingt ist, erklärt sich so die unterschiedliche Häufigkeit von Narkosezwischenfällen in der DM2- und DM1-Erkrankung.

Die beiden Narkosezwischenfälle der DM2-Patienten in unserer Studie sind nicht respiratorisch bedingt.

Patient Nr. 1 entwickelte ein Kreislaufversagen mit Rhabdomyolyse, das zwei Stunden nach Operation begann. Schon damals wurde von einem betreuenden Arzt die Vermutung geäußert es könnte sich um eine Abortivform einer Maligne Hyperthermie handeln, was aufgrund der Symptomatik auch als Differentialdiagnose in Frage kommen könnte. Wir sind nach Durchsicht der Akten zu der Schlussfolgerung gekommen, dass es sich nicht um eine Maligne Hyperthermie gehandelt hat.

Aus dem Behandlungsprotokoll der Intensivstation ist zu entnehmen, dass zu Beginn der Symptomatik zwei Stunden nach Operation weder eine Dantrolengabe, noch eine Intubation erfolgte. Dies deutet darauf hin, dass die Lage zu diesem Zeitpunkt nicht zu dramatisch sein konnte und die Symptomatik mit nur geringem Temperaturanstieg, Hypotension und Tachykardie nicht an ein klassisches Bild einer Malignen Hyperthermie denken ließ.

Hinweise auf einen erhöhten Muskeltonus waren im Narkoseprotokoll nicht ersichtlich. Die Anästhesisten relaxierten bei der Intubation am nächsten Tag sogar mit Succinylcholin, was ein Hinweis sein könnte, dass von einer Malignen Hyperthermie damals nicht ausgegangen wurde.

Aus den Arztberichten geht hervor, dass später zwar kurzzeitig an eine Abortivform einer malignen Hyperthermie gedacht wurde, diese jedoch nach Rücksprache mit einem Experten (Prof. Schulte-Sasse) als unwahrscheinlich angesehen wurde. Auch das negative Ergebnis des In-Vitro-Kontrakturtestes schließt eine maligne Hyperthermie mit hoher Wahrscheinlichkeit aus, da die Sensitivität des Testes 99% beträgt [88].

Viel wahrscheinlicher ist, wie schon von den behandelnden Ärzten vermutet, die Diagnose eines septischen Schocks mit dadurch bedingter Rhabdomyolyse. Eine Studie zu dieser Komplikation von Betrosian [122] spricht von einem Auftreten einer Rhabdomyolyse bei Sepsis in 7,1% der Fälle, wobei verschiedene Mikroorganismen eine Rolle spielen können. Dabei kommt es bei 68,5% der Patienten wie auch bei unserem Patient zu einem akuten Nierenversagen.

Die Frage ist, welche Rolle die Myotone Dystrophie im postoperativem Verlauf dieses Patienten gespielt hat. Sicherlich ist das septische Kreislaufversagen nicht mit der Muskelkrankheit assoziiert. Jedoch ist durchaus vorstellbar, dass sich eine Rhabdomyolyse als Komplikation einer Sepsis in einem bereits pathologisch veränderten Muskel wesentlich einfacher und ausgeprägter entwickeln kann.

Zudem ist möglich, dass die Muskulatur medikamentös beeinträchtigt wurde, da bei der Intubation am Folgetag der Narkose Succinylcholin zum Relaxieren benutzt wurde.

Depolarisierende Muskelrelaxanzien wie Succinylcholin können bei fast allen neuromuskulären Erkrankungen zu Rhabdomyolyse führen [65]. Da Succinylcholin erst am Folgetag verabreicht wurde und die Kreatinkinase schon nach der Narkose angestiegen war, ist dies sicher nicht der wesentliche Auslöser der Rhabdomyolyse gewesen. Jedoch besteht die Möglichkeit, dass sich ein schon bestehender Muskelzerfall durch die Gabe des depolarisierenden Muskelrelaxanz verschlechtert hat und letztendlich für den schweren Verlauf mit akutem Nierenversagen verantwortlich ist.

Bei Patient Nr. 2 war es schwierig den Zwischenfall ohne Narkose- und Intensivprotokolle einzuschätzen. Von Patienten mit einer generalisierten Muskelschwäche nach Vollnarkose berichten auch Mathieu und Aldridge in jeweils einem Fall [69, 78]. Ob diese Komplikation durch ein bestimmtes Narkotikum verursacht wird ist nicht beschrieben.

Unser Patient entwickelte darüber hinaus Herzrhythmusstörungen und ein akutes Nierenversagen, was beides Hinweise auf eine Rhabdomyolyse sein könnten. Leider sind die Patientenakten zu diesem Zwischenfall bereits vernichtet, so dass es nicht möglich ist dies genauer zu beleuchten.

Auffällig ist, dass dieser Patient bereits mit 15 Jahren von Muskelschwäche und Muskelschmerz betroffen war und damit einen für DM2-Patienten sehr frühen Symptombeginn zeigt. Zudem reagiert er auch auf Valiumgabe mit Muskelschwächen, so dass man doch vermuten kann, dass der oben beschriebene Zwischenfall durch eine Medikation bei der Narkose ausgelöst worden war.

6.3.2 Schwere Narkosezwischenfälle der DM1 Patienten

Wir konnten bei einem von 25 DM1-Patienten einen schweren Narkosezwischenfall feststellen. Der betroffene Patient Nr.3 entwickelte postoperativ ein Lungenödem mit einer Atelektase.

Auch Mathieu berichtet in seiner Studie von 4 Patienten die postoperativ eine Atelektase entwickelten [78]. Er sieht als Ursache dafür ein vermindertes Abhusten aufgrund einer Schwäche der respiratorischen Muskulatur. Der Zwischenfall unserer Patienten passt gut in das oben entwickelte Bild der gehäuften respiratorischen Narkosezwischenfälle bei DM1-Patienten.

6.3.3 Leichte Narkoseprobleme

22,3% unserer DM2-Patienten berichteten von leichten, subjektiv empfundenen Narkoseproblemen. Dies sind postoperative Befindlichkeitsstörungen und leichte Funktionsdefizite, die nicht schwerwiegend und bedrohlich waren.

Eine Studie der anästhesiologischen Klinik der Universität Bonn beschäftigte sich unter anderem mit diesem Thema [123]. Ziel dieser Arbeit war die peri- und postoperative Befindlichkeit von 489 Patienten, die im Uniklinikum Bonn und dem Klinikum Aschaffenburg operiert wurden, zu evaluieren. Aufgrund der hohen Patientenzahl und der randomisierten Auswahl dieser Patienten, kann man davon ausgehen, dass die Studie Daten liefert, die das Auftreten von leichten Narkoseproblemen in der Allgemeinbevölkerung widerspiegelt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit können als Vergleich mit den Ergebnissen unserer Studie herangezogen werden.

Es zeigt sich, dass unsere Patienten seltener über leichte Narkoseprobleme klagen als die Patienten in der Bonner Studie. Alle postoperativen Beschwerden wie Übelkeit, Schwindel, Unwohlsein (7,4% unserer Patienten, 25,9% in der Bonner Studie), muskuläre Symptome (6,6% gegenüber 17,4%), Kreislafprobleme (3,3% gegenüber 2,8%) und subjektive Atemnot (3,3% gegenüber 9,4%) werden von unseren Patienten seltener beklagt als von Patienten in der Bonner Studie. Auch in dieser Studie sind, wie bei unseren DM2-Patienten, postoperatives Unwohlsein mit Übelkeit und Schwindel (25,9%) und muskuläre Probleme (17,4%), die am häufigsten genannten Beschwerden (siehe Tabelle Nr. 6.3)

Tabelle 6.3: Vergleich leichter Narkoseprobleme mit Daten aus [123].

	DM 2-Patienten	Patienten aus Bonner Studie [123]
Übelkeit, Schwindel, Unwohlsein	9 (7,4%)	25,9%
Muskelschwäche, -Schmerzen, -Paresen	8 (6,6%)	17,4%
Kreislaufprobleme	4 (3,3%)	2,8%
subjektive Atemnot	4 (3,3%)	9,4%

Man kann also davon ausgehen, dass DM2-Patienten kein vermehrtes Auftreten von leichten postoperativen Narkoseproblemen im Vergleich zur Normalbevölkerung haben. Der Grund, warum postoperative Probleme bei den DM2-Patienten unserer Studie sogar seltener angegeben werden als in der Normalbevölkerung liegt wahrscheinlich daran, dass die Operationen bei unseren Patienten zeitlich sehr viel weiter zurückliegen und damit schlechter erinnert wurden, als bei den Patienten der Bonner Studie, die direkt nach der Operation befragt wurden.

6.3.4 Verschlechterung der Symptome nach Vollnarkose

20 DM2-Patienten (16,5%) und 4 DM1-Patienten (16%) berichten von einer Symptomverschlechterung nach einer Vollnarkose. Eine Verschlechterung der Muskelkraft und verstärkte Muskelschmerzen werden dabei am häufigsten genannt, wobei manche Patienten von einer kurzfristigen, andere von einer langfristigen Beeinträchtigung sprechen.

Eine kurzfristige postoperative Muskelschwäche ist ein generelles Problem bei der Verwendung von nichtdepolarisierenden Muskelrelaxanzien (NDMR). Vor allem langwirksame NDMR können durch eine lang anhaltende Restblockade eine Muskelschwäche generieren. Jedoch ist dies auch bei kurz- und mittelkurzwirksamen NDMR, wie dem bei den meisten unserer Patienten verwendeten Atracurium/Cisatracurium, beschrieben [124].

Die Inzidenz in einem Normalkollektiv, speziell bei der Relaxation mit Atracurium wird in verschiedenen Studien zwischen 5%-52% angegeben [124-126]. Eine kurzfristige

postoperative Muskelschwäche scheint somit kein für die Myotone Dystrophie spezifisches Symptom zu sein.

Auch ein postoperativer Muskelschmerz kann bei der Verwendung von Muskelrelaxanzien vorkommen. Zwar tritt dies vor allem bei der Anwendung von Succinylcholin auf [127], jedoch beziffert eine Studie das Auftreten von Myalgien auch nach der Verwendung von Atracurium, auf 23% [128].

Die kurzfristigen postoperativen Symptomverschlechterungen wie Muskelschmerz und Muskelschwäche entsprechen somit allgemeinen Narkosekomplikationen und sind bei unseren Patienten nicht gehäuft. Vermutlich stellen sie Nebenwirkungen von den Muskelrelaxanzien dar und sind nicht durch die Myotone Dystrophie verursacht oder verstärkt. Es gibt jedoch auch 10 DM2- und 3 DM1-Patienten, die eine längerfristige Verschlechterung ihrer Muskelkraft und der Muskelschmerzen angeben. Für diese Beobachtung lässt sich keine, für die Allgemeinheit gültige Erklärung in der Literatur finden. Auch bei DM-Patienten wurde diese Thematik bisher noch nicht beschrieben. Dabei bleibt jedoch fraglich, ob es sich wirklich um eine quantifizierbare Verschlechterung handelt, oder ob es ein rein subjektiver Eindruck der Patienten ist.

6.3.5 Probleme bei Lokalanästhesie

24 DM2- und 1 DM1-Patient haben einen Zwischenfall bei einer Regionalanästhesie erlebt. Es handelt sich dabei jedoch um keine schwerwiegenden Probleme, sondern um Ereignisse wie Kreislaufprobleme, eine verkürzte oder verlängerte Wirkungsdauer oder Muskelschmerzen und Muskelschwäche. Kreislaufprobleme sind typische Komplikationen, die bei einer Lokalanästhesie auftreten können [129]. Auch eine verkürzte oder verlängerte Anästhesie ist gut vorstellbar und kein außergewöhnliches Vorkommnis. Aufgrund des geringen Auftretens und benignen Art der Zwischenfälle gehen wir somit davon aus, dass DM-Patienten kein erhöhtes Risiko bei Lokalanästhesien haben.

7. Zusammenfassung

Myotone Dystrophien Typ 1 und Typ 2 (DM1/DM2) sind neuromuskuläre Multi-systemerkrankungen mit einem dominanten Vererbungsmuster. Wie bei vielen neuromuskulären Erkrankungen ist auch bei der DM1 ein erhöhtes Narkose- und Anästhesierisiko beobachtet worden, für die DM2 existieren solche Untersuchungen bisher nicht.

Hauptziel unserer Arbeit war daher, die Häufigkeit, Art und Schwere von perioperativen Komplikationen bei DM2-Patienten einzuschätzen. Dazu wurde eine retrospektive Multi-Center-Studie an DM2-Patienten durchgeführt. Eine kleine Vergleichsgruppe mit DM1-Patienten wurde ebenfalls eingeschlossen. Von 330 angeschriebenen Patienten nahmen **134 DM2-** und 29 DM1-Patienten durch Ausfüllen eines Fragebogens teil. Bei auffälligen Angaben bezüglich des Narkoseverlaufs erfolgte eine Auswertung der jeweiligen Narkose- und Operationsprotokolle.

340 (DM2) beziehungsweise 69 (DM1) Eingriffe waren bei **121 DM2-** und 25 DM1-Patienten bis zum Zeitpunkt der Befragung erfolgt. Das Durchschnittsalter bei den Operationen lag bei **40,5 (DM2)/** 31,8 (DM1) Jahren. **132 (38,8%) (DM2)** / 26 (37,7%) (DM1) der Eingriffe erfolgte vor Beschwerdebeginn, **187 (55,9%) (DM2)** / 36 (52,2%) (DM1) danach. **212 (62,4%) (DM2)** / 36 (52,2%) (DM1) Operationen wurden vor Diagnosestellung durchgeführt, bei **120 (35,3%)** / 27 (39,2%) Interventionen war die Diagnose der Myotonen Dystrophie schon bekannt. Die Operationslokalisation lag bei den meisten Patienten im unteren Abdomen [**160 (47,0%) (DM2)** / 14 (20,3%) (DM1)] und im peripheren Bereich [**159 (46,8%) (DM2)** / 52 (75,4%) (DM1)].

Insgesamt konnten 2 schwere Narkosezwischenfälle bei den 340 Eingriffen unter 121 DM2-Patienten (**0,6%**) und ein Zwischenfall bei 69 Eingriffen unter den 25 DM1-Patienten (1,4%) festgestellt werden.

Bei einem DM2-Zwischenfall handelte es sich um eine postoperative Rhabdomyolyse mit Hyperthermie, Muskelschwäche und Nierenversagen. Der andere DM2-Zwischenfall war eine verlängerte Muskelschwäche mit Nierenversagen. Der DM1-Zwischenfall war pulmonalen Ursprungs.

Im Gegensatz zur Myotonen Dystrophie Typ 1 scheint das Narkoserisiko bei DM2-Patienten nicht erhöht zu sein. Die Ursache könnte in einer weitaus geringeren respiratorischen Beeinträchtigung der DM2-Patienten gegenüber den DM1-Patienten zu liegen. Die beschriebene respiratorische Komplikation eines DM1-Patienten unterstützt diese Hypothese. Trotz der geringen Komplikationsrate unter DM2 Patienten sollten weiterhin die in der Literatur beschriebenen Empfehlungen zum Anästhesieablauf bei DM Patienten berücksichtigt werden.

ANHANG 1**allgemeiner Fragebogen:**

Friedrich-Baur-Institut · Ziemssenstr. 1 · 80336 München

PD. Dr. med. B. Schoser

Telefon +49 (0)89 5160-7470

Telefax +49 (0)89 5160-7402

bschoser@med.uni-
muenchen.de

www.baur-institut.de

www.klinikum.uni-
muenchen.dePostanschrift
Ziemssenstr. 1
80336 München

München, 17. November 2011

Allgemeiner Fragebogen*(Falls sie mehr Platz benötigen als in den Spalten vorhanden ist, dürfen sie gerne die Rückseite benutzen!)*

Ich leide unter: Myotoner Dystrophie 1
 Myotoner Dystrophie 2 / PROMM

Allgemeine Daten zu Ihrer Person:

Datum: _____

Name(Nachname, Vorname):

Adresse: _____

Telefonnummer: _____

E-Mail: _____

Geburtsdatum: _____

Geschlecht: weiblich männlich

Name des Hausarztes: _____

Adresse des Hausarztes: _____

Telefonnummer des Hausarztes, bzw des betreuenden Arztes: _____

Ihre aktuelle **Größe**: _____ cm, Ihr aktuelles **Gewicht**: _____ kg

Information über Ihre Diagnosestellung:

1. Wegen welchen Beschwerden haben sie sich bei einem Arzt vorgestellt, als er Ihre Myotone Dystrophie/ PROMM diagnostiziert hat? (Was waren Ihre ersten Krankheitsanzeichen?)

keine Beschwerden, aber bei einem Verwandten hatte man die Krankheit kürzlich entdeckt

körperliche Symptome (zum Beispiel Muskelschwäche, Herzbeschwerden, Sehstörungen oder andere Auffälligkeiten)

In den Blutwerten haben sich Veränderungen gezeigt. Wenn ja, dann bitte welche?

- Wie alt waren sie, als sie zum ersten Mal Beschwerden (erste Krankheitsanzeichen) hatten? _____ Jahre

- Wie alt waren sie, als die Erkrankung bei Ihnen festgestellt wurde? _____ Jahre

2. Hatten sie Untersuchungen wie die aufgezählten (bitte zutreffendes ankreuzen):

Untersuchung eines Neurologen (Nervenfacharzt)?

Elektromyographie (EMG, Nadeln in der Muskulatur, um die elektrischen Aktivitäten zu messen)?

Muskelbiopsie (Entnehmen eines Stückens des Muskels zur feingeweblichen Untersuchung)?

DNA- Test (Bluttest auf Gene, die verändert sind)?

3. Welche Untersuchung hat bei Ihnen die Krankheit bewiesen?

4. Wer hat bei ihnen die Myotone Dystrophie festgestellt?

Hausarzt

ein Neurologe

sie selbst

ein Familienmitglied

ein Spezialist für vererbte Muskelkrankheiten

5. Sind sie der erst bei Ihrer Familie, bei dem die Krankheit aufgetreten ist?

Ja **Nein**

6. Ist jemand anderes Ihrer Verwandtschaft, bzw. Ihrer Familie betroffen?

 Ja **Nein** **Nicht sicher**

Falls Ja, bitte angeben

	ja	nein	Nicht sicher	Anzahl der Erkrankten
Bruder und Schwester				
Kinder unter 18 Jahre				
Kinder über 18 Jahre				
Mutter				
Vater				
Großeltern				
Onkel und Tante				
Cousinen, Cousins, andere Verwandte				

Angaben zu Sozialem Umfeld:

1. Womit sind sie momentan beschäftigt?

- Berufstätig als: _____
- Hausfrau, Hausmann
- Student
- Rentner
- Arbeitsunfähig aufgrund der Myotonen Dystrophie
- Arbeitsunfähig aufgrund anderer Ursache
- Arbeitslos

Kommentare: _____

2. Hat sie die Myotone Dystrophie in Ihrer Tätigkeit eingeschränkt?

Ja **Nein**

Falls ja:

	Ja	Nein
Wurde die Arbeit auf die neuen Bedürfnisse abgestimmt?		
Haben Sie ihren Job verloren?		
Sind Sie in Frührente gegangen?		
Anderes (bitte schildern) _____ _____		

3. Bitte geben sie an, welchen Abschluss und Schulabschluss sie erworben haben:

- Akademischer Titel
 Ausbildung
 Hauptschulabschluss
 Realschulabschluss
 Abitur
 keinen
 eine anderen: _____

4. Benützen sie technische Hilfsmittel aufgrund der Myotonen Dystrophie?

	Ja	Nein	Alter, als das Hilfsmittel erstmals benötigt wurde
Fußgelenksstützung			
Lange Stützschiene für die Beine			
gelegentlich Gehstock			
Gelegentlich Gehwagen/ Rollator			
Rollstuhl 1. nur für lang Wege			
2. oft, auch für kurze Strecken			
3. Immer			
Atemhilfe (CPAP oder BIPAP)			
Beatmungsgerät			
Herzschrittmacher			
Anderere: _____			

Allergien

Haben Sie eine Allergie gegen bestimmte Lebensmittel oder Medikamente?

Wenn ja, gegen was:

Rauchen Sie? **Ja** **Nein**

Wenn Ja, wie viele Zigaretten pro Tag: _____ seit wann: _____

Trinken sie Alkohol? **Ja** **Nein**

Wenn Ja, wie viel? _____

Behandlungen

Haben Sie schon einmal eine der folgenden Behandlungen bekommen?

	Ja	Nein	Weiß ich nicht
Physikalische Therapie			
Genetische Beratung			
Psychologische Beratung			
Sprach Therapie			
Ergotherapie/ Beschäftigungstherapie			
Atemtherapie			
Andere			

Andere Erkrankungen

Haben oder hatten sie schon einmal eine der folgenden Erkrankungen oder Symptome?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Diabetes | <input type="checkbox"/> Schlaganfall |
| <input type="checkbox"/> erhöhter Blutdruck | <input type="checkbox"/> Nierenbeschwerden |
| <input type="checkbox"/> Asthma | <input type="checkbox"/> Ateminsuffizienz |
| <input type="checkbox"/> Atemmuskelschwäche | <input type="checkbox"/> Fehlgeburt |
| <input type="checkbox"/> Schilddrüsenbeschwerden | <input type="checkbox"/> Totgeburt |
| <input type="checkbox"/> Rheumatische Arthritis | <input type="checkbox"/> Magengeschwür |
| <input type="checkbox"/> Lungenemphysem (Lungenüberblähung) | <input type="checkbox"/> Verstopfung |
| <input type="checkbox"/> Gallenblasenbeschwerden | <input type="checkbox"/> Impotenz |
| <input type="checkbox"/> Pneumonie (Lungenentzündung) | <input type="checkbox"/> Prostatabeschwerden |
| <input type="checkbox"/> Herzerkrankung Herzschlagunregelmäßigkeiten | |
| <input type="checkbox"/> Krebs oder Tumor, welcher _____ | |
| <input type="checkbox"/> chronisch Infektion | |
| <input type="checkbox"/> Leberbeschwerden | |
| <input type="checkbox"/> Erhöhte Cholesterinwerte | |
| <input type="checkbox"/> Refluxerkrankung | |
| <input type="checkbox"/> ein Kind das Symptome der Myotonen Dystrophie
innerhalb der ersten vier Lebenswochen gezeigt hat | |
| <input type="checkbox"/> psychologische Probleme wie Depressionen und Angststörungen | |
| <input type="checkbox"/> andere: _____ | |
| _____ | |

Knochenbrüche

Bitte listen sie alle Knochenbrüche auf, die sie jemals hatten

Bruch	Wann ist das gewesen	War die Myotone Dystrophie zu diesem Zeitpunkt schon bekannt	
		ja	nein

ANHANG 2

Fragebogen zu Narkoseproblemen

Friedrich-Baur-Institut · Ziemssenstr. 1 · 80336 München

PD. Dr. med. B. Schoser

Telefon +49 (0)89 5160-7470

Telefax +49 (0)89 5160-7402

bschoser@med.uni-
muenchen.de

www.baur-institut.de
www.klinikum.uni-
muenchen.de

Postanschrift
Ziemssenstr. 1
80336 München

München, 17. November 2011

Nachrichtlich:

Vollnarkose

Sind Sie schon einmal operiert worden oder hatten sie einen anderen Eingriff, bei dem Sie eine Vollnarkose bekommen haben?

ja **nein**

Wenn sie diese Frage mit „nein“ beantwortet haben können Sie die folgenden Fragen überspringen und zum Überpunkt Lokalanästhesie weiterblättern.

Bitte tragen Sie in die Liste alle Operationen ein die in Vollnarkose erfolgt sind

Art der Operation oder des Eingriffs (z.B. Darmoperation, Anlage eines Herzschrittmachers...)	Wo wurde die Operation durchgeführt? (z.B. Name des Krankenhauses)	Wann war die Operation	Dauer der Krankenhausaufenthaltes

Sind während einer Operation oder im Anschluss an eine Operation Probleme aufgetreten?

ja **nein**

Wenn sie diese Frage mit „nein“ beantwortet haben können Sie die folgenden Fragen überspringen und zum Überpunkt Lokalanästhesie weiterblättern.

Wenn ja, welche Probleme? (bitte detailliert beschreiben):

Bei welchen Operationen traten Probleme auf? (bitte so genau wie möglich ausfüllen)

	1.Operation	2.Operation <i>(falls erfolgt)</i>	3.Operation <i>(falls erfolgt)</i>	4.Operation <i>(falls erfolgt)</i>
Art der Operation oder des Eingriffs				
Wo wurde die Operation durchgeführt? (Bitte den Namen des Krankenhauses, wenn möglich Station und behandelnder Arzt)				
Wann war die Operation				
Dauer des Krankenhausaufenthaltes				
War die Myotone Dystrophie zu diesem Zeitpunkt schon diagnostiziert?				
Wie stark waren die Symptome der Myotonen Dystrophie zu diesem Zeitpunkt? (z.B. leicht,mittel,stark)				
Welche Probleme traten auf?				

Können Sie sich an einen Aufenthalt auf einer Intensivstation im Anschluss an eine Operation erinnern?

ja **nein**

Wenn ja warum, bei welcher Operation?

Sie im Anschluss an eine Operation künstlich beatmet worden?

ja **nein**

Wenn ja warum, bei welcher Operation?

Wurde im Rahmen der Narkose eine erhöhte Körpertemperatur festgestellt?

ja **nein**

Bei welcher Operation?

Hat Sie der Anästhesist nach der Operation auf bestimmte Probleme bei der Vollnarkose hingewiesen?

ja **nein**

Wenn ja warum, bei welcher Operation?

Hatten Sie den Eindruck, dass sich die Beschwerden der Myotonen Dystrophie (PROMM) nach der Vollnarkose verschlechtert haben?

ja nein

Wenn ja welche Beschwerden haben sich verschlechtert?

War diese Verschlechterung dauerhaft oder nur kurzzeitig?

Lokalanästhesie

Ist bei Ihnen schon einmal ein Eingriff oder eine Untersuchung mit örtlicher Betäubung durchgeführt worden? (z.B. Spritze beim Zahnarzt, Rückenmarksbetäubung, Betäubung von einzelnen Nerven)

ja nein

Bitte tragen sie in die Liste alle Eingriffe ein die in Lokalanästhesie erfolgt sind

Art des Eingriffs	Wo wurde der Eingriff durchgeführt?	Wann war der Eingriff?

Sind dabei Probleme aufgetreten? (z.B. Atemprobleme, Kreislaufprobleme, zu lange Wirkung, Muskellähmung, Allergie)

ja nein

Bei welchen Eingriffen traten Probleme auf?

	1.Eingriff	2.Eingriff <i>(falls erfolgt)</i>	3.Eingriff <i>(falls erfolgt)</i>	4.Eingriff <i>(falls erfolgt)</i>
Art des Eingriffs				
Wo wurde der Eingriff durchgeführt?				
Wann war der Eingriff?				
War die Myotone Dystrophie zu diesem Zeitpunkt schon diagnostiziert?				
Wie stark waren die Symptome der Myotonen Dystrophie zu diesem Zeitpunkt? (z.B. leicht,mittel,stark)				
Welche Probleme traten auf?				

Schläfrigkeit

Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie in den folgenden Situationen einnicken oder sogar einschlafen? Benutzen Sie die folgende Skala um die am besten passende Nummer für jede Situation einzutragen: 0 = *ich würde **niemals** einnicken*

1 = **geringe** Möglichkeit dass ich einnicke

2 = **mittlere** Möglichkeit dass ich einnicke

3 = **hohe** Möglichkeit dass ich einnicke

Situation	Möglichkeit des Einnickens
Sitzen und Lesen	
Fernsehen	
Sitzen, in einem öffentlichen Raum (z.B. Theater, Kino, Meeting)	
Als Beifahrer in einem Auto auf einer länger als eine Stunde dauernden Fahrt	
Kurze Ruhepause am Nachmittag	
Sitzen und mit jemandem reden	
Ruhig Sitzen nach einem Essen ohne Alkohol	
In einem Auto im Stau	

LITERATURVERZEICHNIS

1. Brook, J.D., et al., *Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member*. Cell, 1992. **68**(4): p. 799-808.
2. Liquori, C.L., et al., *Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9*. Science, 2001. **293**(5531): p. 864-7.
3. Mahadevan, M., et al., *Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene*. Science, 1992. **255**(5049): p. 1253-5.
4. *New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DMI). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC)*. Neurology, 2000. **54**(6): p. 1218-21.
5. Steinert, H., *Myopathologische Beiträge 1. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker*. Dtsch Z Nervenheilkd 1909;37:58-104, 1909.
6. Batten, F. and H. Gibb, *Myotonia atrophica*. Brain 1909; 32; 187-205, 1909.
7. Curschmann, H., *Über familiäre atrophische Myotonie*. Dtsch Z Nervenheilkd 1912; 45; 161-202, 1912.
8. Curschmann, H., *Myotonische Dystrophie (atrophische Myotonie)*. 1935, Berlin: Bumke, Forster (Hrsg), Handbuch der Neurologie; Springer Verlag; 1936; 465-485
9. Fleischer, B., *Über myotonische Dystrophie mit Katarakt*. Graefes Arch Klin Ophthalmol 96:91-133, 1918.
10. Harper, P., *Myotonic Dystrophy*, ed. W. Saunders. Vol. 3. 2001, London.
11. Moxley, R.T., 3rd, *54th ENMC International Workshop: PROMM (proximal myotonic myopathies) and other proximal myotonic syndromes. 10-12th October 1997, Naarden, The Netherlands*. Neuromuscul Disord, 1998. **8**(7): p. 508-18.
12. Ricker, K., et al., *Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts*. Neurology, 1994. **44**(8): p. 1448-52.
13. Thornton, C.A., R.C. Griggs, and R.T. Moxley, 3rd, *Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion*. Ann Neurol, 1994. **35**(3): p. 269-72.
14. Ranum, L.P., et al., *Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus*. Nat Genet, 1998. **19**(2): p. 196-8.
15. Liquori, C.L., et al., *Myotonic dystrophy type 2: human founder haplotype and evolutionary conservation of the repeat tract*. Am J Hum Genet, 2003. **73**(4): p. 849-62.
16. Bachinski, L.L., et al., *Confirmation of the type 2 myotonic dystrophy (CCTG)_n expansion mutation in patients with proximal myotonic myopathy/proximal myotonic dystrophy of different European origins: a single shared haplotype indicates an ancestral founder effect*. Am J Hum Genet, 2003. **73**(4): p. 835-48.
17. Hamshere, M.G., et al., *Myotonic dystrophy: the correlation of (CTG) repeat length in leucocytes with age at onset is significant only for patients with small expansions*. J Med Genet, 1999. **36**(1): p. 59-61.
18. Martorell, L., et al., *Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients*. Hum Mol Genet, 1998. **7**(2): p. 307-12.
19. Monckton, D.G., et al., *Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses*. Hum Mol Genet, 1995. **4**(1): p. 1-8.
20. Meola, G., *Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies*. Muscle Nerve, 2000. **23**(12): p. 1789-99.

21. Ricker, K., *Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy*. J Neurol, 1999. **246**(5): p. 334-8.
22. Udd, B., et al., *140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management*. Neuromuscul Disord, 2006. **16**(6): p. 403-13.
23. Day, J.W. and L.P. Ranum, *Genetics and molecular pathogenesis of the myotonic dystrophies*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2005. **5**(1): p. 55-9.
24. Day, J.W., et al., *Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum*. Neurology, 2003. **60**(4): p. 657-64.
25. Cho, D.H. and S.J. Tapscott, *Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2*. Biochim Biophys Acta, 2007. **1772**(2): p. 195-204.
26. Ranum, L.P. and J.W. Day, *Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus*. Am J Hum Genet, 2004. **74**(5): p. 793-804.
27. Schneider-Gold, C. and L.T. Timchenko, *CCUG repeats reduce the rate of global protein synthesis in myotonic dystrophy type 2*. Rev Neurosci, 2010. **21**(1): p. 19-28.
28. Cardani, R., et al., *Ribonuclear inclusions and MBNL1 nuclear sequestration do not affect myoblast differentiation but alter gene splicing in myotonic dystrophy type 2*. Neuromuscul Disord, 2009. **19**(5): p. 335-43.
29. Osborne, R.J., et al., *Transcriptional and post-transcriptional impact of toxic RNA in myotonic dystrophy*. Hum Mol Genet, 2009. **18**(8): p. 1471-81.
30. Du, H., et al., *Aberrant alternative splicing and extracellular matrix gene expression in mouse models of myotonic dystrophy*. Nat Struct Mol Biol, 2010. **17**(2): p. 187-93.
31. Ricker, K., et al., *Proximal myotonic myopathy. Clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy*. Arch Neurol, 1995. **52**(1): p. 25-31.
32. Schneider, C., K. Reiners, and K.V. Toyka, *[Myotonic dystrophy (DM/Curschmann-Steinert disease) and proximal myotonic myopathy (PROMM/Ricker syndrome). Myotonic muscle diseases with multisystemic manifestations]*. Nervenarzt, 2001. **72**(8): p. 618-24.
33. Milone, M., S.D. Batish, and J.R. Daube, *Myotonic dystrophy type 2 with focal asymmetric muscle weakness and no electrical myotonia*. Muscle Nerve, 2009. **39**(3): p. 383-5.
34. Newman, B., et al., *Proximal myotonic myopathy (PROMM) presenting as myotonia during pregnancy*. Neuromuscul Disord, 1999. **9**(3): p. 144-9.
35. Sansone, V., R.C. Griggs, and R.T. Moxley, 3rd, *Hypothyroidism unmasking proximal myotonic myopathy*. Neuromuscul Disord, 2000. **10**(3): p. 165-72.
36. George, A., et al., *[Musculoskeletal pain as the most prominent feature in myotonic dystrophy type 2.]* Schmerz, 2006.
37. George, A., et al., *Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2*. Arch Neurol, 2004. **61**(12): p. 1938-42.
38. Auvinen, S., et al., *Myotonic dystrophy type 2 found in two of sixty-three persons diagnosed as having fibromyalgia*. Arthritis Rheum, 2008. **58**(11): p. 3627-31.
39. Mathieu, J., et al., *Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy*. Neurology, 2001. **56**(3): p. 336-40.
40. Jensen, M.P., et al., *Chronic pain in persons with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy*. Arch Phys Med Rehabil, 2008. **89**(2): p. 320-8.
41. von zur Muhlen, F., et al., *Cardiac involvement in proximal myotonic myopathy*. Heart, 1998. **79**(6): p. 619-21.
42. Schoser, B.G., et al., *Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2*. Neurology, 2004. **63**(12): p. 2402-4.
43. Pelargonio, G., et al., *Myotonic dystrophy and the heart*. Heart, 2002. **88**(6): p. 665-70.

44. Bhakta, D., M.R. Lowe, and W.J. Groh, *Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I*. Am Heart J, 2004. **147**(2): p. 224-7.
45. Mathieu, J., et al., *A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy*. Neurology, 1999. **52**(8): p. 1658-62.
46. Babuty, D., et al., [*When do you implant a pacemaker in Myotonic Dystrophy?*]. Presse Med, 2011.
47. Kassubek, J., et al., *Quantification of brain atrophy in patients with myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy: a controlled 3-dimensional magnetic resonance imaging study*. Neurosci Lett, 2003. **348**(2): p. 73-6.
48. Kornblum, C., et al., *Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2*. J Neurol, 2004. **251**(6): p. 710-4.
49. Meola, G., et al., *Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy*. Neurology, 1999. **53**(5): p. 1042-50.
50. Meola, G., et al., *Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2)*. Neuromuscul Disord, 2003. **13**(10): p. 813-21.
51. Zalonis, I., et al., *Toward understanding cognitive impairment in patients with myotonic dystrophy type 1*. Arch Clin Neuropsychol, 2010. **25**(4): p. 303-13.
52. Modoni, A., et al., *Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1*. Arch Neurol, 2004. **61**(12): p. 1943-7.
53. Modoni, A., et al., *Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study*. J Neurol, 2008. **255**(11): p. 1737-42.
54. Hund, E., et al., *Proximal myotonic myopathy with MRI white matter abnormalities of the brain*. Neurology, 1997. **48**(1): p. 33-7.
55. van Engelen, B.G. and F.E. de Leeuw, *The neglected brain in myotonic dystrophy types 1 and 2*. Neurology, 2010. **74**(14): p. 1090-1.
56. Weber, Y.G., et al., *Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2*. Neurology, 2010. **74**(14): p. 1108-17.
57. Meola, G. and V. Sansone, *Cerebral involvement in myotonic dystrophies*. Muscle Nerve, 2007. **36**(3): p. 294-306.
58. Gibbs, J.W., 3rd, E. Ciafaloni, and R.A. Radtke, *Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy*. Sleep, 2002. **25**(6): p. 662-5.
59. Laberge, L., et al., *Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy*. J Sleep Res, 2004. **13**(1): p. 95-100.
60. Thorpy, M., *Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2003. **3**(2): p. 165-6.
61. Day, J.W., et al., *Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2)*. Neuromuscul Disord, 1999. **9**(1): p. 19-27.
62. Schoser, B., *Myotone Dystrophien-Aktueller Stand der molekularen Pathogenese*. Akt Neurol, 2005, 32;324-330, Goerg Thieme Verlag, Berlin.
63. Finsterer, J., *Myotonic dystrophy type 2*. Eur J Neurol, 2002. **9**(5): p. 441-7.
64. Gagnon, C., et al., *Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1*. Arch Phys Med Rehabil, 2008. **89**(7): p. 1246-55.
65. Klingler, W., F. Lehmann-Horn, and K. Jurkat-Rott, *Complications of anaesthesia in neuromuscular disorders*. Neuromuscul Disord, 2005. **15**(3): p. 195-206.
66. Baur, C.P., et al., [*Anesthesia in neuromuscular disorders. Part 1: introduction*]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2002. **37**(2): p. 77-83.
67. Ishikawa, Y., et al., *Cardiovascular considerations in the management of neuromuscular disease*. Semin Neurol, 1995. **15**(1): p. 93-108.

68. Weingarten, T.N., et al., *Anesthesia and myotonic dystrophy type 2: a case series*. Can J Anaesth, 2010. **57**(3): p. 248-55.
69. Aldridge, L.M., *Anaesthetic problems in myotonic dystrophy. A case report and review of the Aberdeen experience comprising 48 general anaesthetics in a further 16 patients*. Br J Anaesth, 1985. **57**(11): p. 1119-30.
70. Blanloeil, Y., et al., [*Postoperative respiratory complications of myotonia dystrophica (Steinert's disease)*]. Ann Fr Anesth Reanim, 1984. **3**(4): p. 303-5.
71. Blumgart, C.H., D.G. Hughes, and N. Redfern, *Obstetric anaesthesia in dystrophia myotonica*. Anaesthesia, 1990. **45**(1): p. 26-9.
72. Butt, A.D., *Anaesthetic hazards in undiagnosed myotonia dystrophica. A case report*. S Afr Med J, 1984. **66**(14): p. 538-40.
73. Denis, J., et al., [*Myotonic dystrophy and acute respiratory insufficiency*]. Sem Hop, 1977. **53**(31-32): p. 1683-8.
74. Hynas, I.A., T. Ganes, and A. Naalsund, [*Acute respiratory failure caused by myotonic dystrophy*]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2001. **121**(19): p. 2278-9.
75. Isozaki, K., et al., [*Prolonged respiratory depression following general anesthesia in a patient with dystrophia myotonica*]. Masui, 1989. **38**(4): p. 552-6.
76. Kaufman, L., *Anaesthesia in dystrophia myotonica. A review of the hazards of anaesthesia*. Proc R Soc Med, 1959(53): p. 183-187.
77. Martin, R., R. Neron, and Y. Lamarche, [*Muscular dystrophy and anesthesia*]. Union Med Can, 1982. **111**(11): p. 1020-3.
78. Mathieu, J., et al., *Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy*. Neurology, 1997. **49**(6): p. 1646-50.
79. Moore, J.K. and A.P. Moore, *Postoperative complications of dystrophia myotonica*. Anaesthesia, 1987. **42**(5): p. 529-33.
80. Mudge, B.J., P.B. Taylor, and A.F. Vanderspek, *Perioperative hazards in myotonic dystrophy*. Anaesthesia, 1980. **35**(5): p. 492-5.
81. Owen, P.M. and C. Chu, *Emergency caesarean section in a patient with myotonic dystrophy: a case of failed postoperative extubation in a patient with mild disease*. Anaesth Intensive Care, 2011. **39**(2): p. 293-8.
82. Russell, S.H. and N.P. Hirsch, *Anaesthesia and myotonia*. Br J Anaesth, 1994. **72**(2): p. 210-6.
83. Speedy, H., *Exaggerated physiological responses to propofol in myotonic dystrophy*. Br J Anaesth, 1990. **64**(1): p. 110-2.
84. Bourke, T.D. and D. Zuck, *Thiopentone in dystrophia myotonica*. Br J Anaesth, 1957. **29**(1): p. 35-8.
85. Hansotia, P. and D. Frens, *Hypersomnia associated with alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy*. Neurology, 1981. **31**(10): p. 1336-7.
86. Rozendaal, F.W. and J. Ruprecht, [*Fatal arrhythmia following administration of suxamethonium in a postpartum woman subsequently found to have dystrophia myotonica*]. Ned Tijdschr Geneesk, 1996. **140**(25): p. 1317-9.
87. Catena, V., et al., *Anesthesia and myotonic dystrophy (Steinert's syndrome). The role of total intravenous anesthesia with propofol, cisatracurium and remifentanyl. Case report*. Minerva Anesthesiol, 2007. **73**(9): p. 475-9.
88. Rosenberg, H., et al., *Malignant hyperthermia*. Orphanet J Rare Dis, 2007. **2**: p. 21.
89. Kimura, T., et al., *Alternative splicing of RyR1 alters the efficacy of skeletal EC coupling*. Cell Calcium, 2009. **45**(3): p. 264-74.
90. Kimura, T., et al., *Altered mRNA splicing of the skeletal muscle ryanodine receptor and sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase in myotonic dystrophy type 1*. Hum Mol Genet, 2005. **14**(15): p. 2189-200.

91. Schellnack, K., et al., [*Malignant hyperthermia in subclinical myotonic dystrophy*]. Beitr Orthop Traumatol, 1976. **23**(10): p. 537-44.
92. Lehmann-Horn, F. and P.A. Iaizzo, *Are myotonias and periodic paralyses associated with susceptibility to malignant hyperthermia?* Br J Anaesth, 1990. **65**(5): p. 692-7.
93. White, R.J. and S.P. Bass, *Myotonic dystrophy and paediatric anaesthesia*. Paediatr Anaesth, 2003. **13**(2): p. 94-102.
94. Wappler, F., [*Current aspects of anesthesia in neuromuscular diseases*]. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2003. **38**(7): p. 495-9.
95. Johns, M.W., *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale*. Sleep, 1991. **14**(6): p. 540-5.
96. Johns, M. and B. Hocking, *Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers*. Sleep, 1997. **20**(10): p. 844-9.
97. Johns, M.W., *Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard*. J Sleep Res, 2000. **9**(1): p. 5-11.
98. Harada, S., et al., *Association of primary hyperparathyroidism with myotonic dystrophy in two patients*. Arch Intern Med, 1987. **147**(4): p. 777-8.
99. Klaassen, R.J., J.S. Lameris, and H.A. Pols, [*Non-surgical treatment of primary hyperparathyroidism*]. Ned Tijdschr Geneesk, 1994. **138**(33): p. 1673-5.
100. Yoshida, H., et al., *Hyperparathyroidism in patients with myotonic dystrophy*. J Clin Endocrinol Metab, 1988. **67**(3): p. 488-92.
101. Rodriguez, J.R., et al., *Bone anomalies in myotonic dystrophy*. Acta Neurol Scand, 1991. **83**(6): p. 360-3.
102. Park, J.D. and R.A. Radtke, *Hypersomnolence in myotonic dystrophy: demonstration of sleep onset REM sleep*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1995. **58**(4): p. 512-3.
103. Begin, P., et al., *Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **156**(1): p. 133-9.
104. Ono, S., et al., *Myotonic dystrophy with alveolar hypoventilation and hypersomnia: a clinicopathological study*. J Neurol Sci, 1995. **128**(2): p. 225-31.
105. Martinez-Rodriguez, J.E., et al., *Decreased hypocretin-1 (Orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness*. Sleep, 2003. **26**(3): p. 287-90.
106. Ciafaloni, E., et al., *The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type I*. Neurology, 2008. **70**(3): p. 226-30.
107. van der Meche, F.G., et al., *Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994. **57**(5): p. 626-8.
108. Phillips, M.F., et al., *Daytime somnolence in myotonic dystrophy*. J Neurol, 1999. **246**(4): p. 275-82.
109. Laberge, L., et al., *A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type I*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009. **80**(6): p. 642-6.
110. Schoser, B., *Myotone Dystrophien- Phänotypen, Pathogenese, Diagnostik und Therapie*. Nervenheilkunde 1-2/2007, 2007.
111. Brumback, R.A., *Disturbed personality and psychosocial adjustment in myotonic dystrophy: relationship to intellectual/cognitive function and underlying affective disorder (depression)*. Psychol Rep, 1987. **60**(3 Pt 1): p. 783-96.
112. Duveneck, M.J., et al., *Depression in myotonic muscular dystrophy*. Arch Phys Med Rehabil, 1986. **67**(12): p. 875-7.
113. Kalkman, J.S., et al., *Psychiatric disorders appear equally in patients with myotonic dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and hereditary motor and sensory neuropathy type I*. Acta Neurol Scand, 2007. **115**(4): p. 265-70.

114. Perini, G.I., et al., *Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients*. Biol Psychiatry, 1999. **46**(3): p. 425-31.
115. Marchini, C., et al., *Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy*. Clin Genet, 2000. **57**(1): p. 74-82.
116. unbekannt, *Bevölkerung nach Bildungsabschluss in Deutschland, Ergebnis des Mikrozensus*. 2007, Statistisches Bundesamt Deutschland.
117. Pedersen, T., *Complications and death following anaesthesia. A prospective study with special reference to the influence of patient-, anaesthesia-, and surgery-related risk factors*. Dan Med Bull, 1994. **41**(3): p. 319-31.
118. Tiret, L., et al., *Complications associated with anaesthesia--a prospective survey in France*. Can Anaesth Soc J, 1986. **33**(3 Pt 1): p. 336-44.
119. Pedersen, T., K. Eliassen, and E. Henriksen, *A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity*. Acta Anaesthesiol Scand, 1990. **34**(2): p. 144-55.
120. Serisier, D.E., F.L. Mastaglia, and G.J. Gibson, *Respiratory muscle function and ventilatory control. I in patients with motor neurone disease. II in patients with myotonic dystrophy*. Q J Med, 1982. **51**(202): p. 205-26.
121. Carroll, J.E., C.W. Zwillich, and J.V. Weil, *Ventilatory response in myotonic dystrophy*. Neurology, 1977. **27**(12): p. 1125-8.
122. Betrosian, A., et al., *Bacterial sepsis-induced rhabdomyolysis*. Intensive Care Med, 1999. **25**(5): p. 469-74.
123. Kremer, B., *Postanästhesiologische Patientenzufriedenheit im Vergleich zweier Patientenkollektive*, in *Klinik für Anästhesiologie und spezielle Intensivmedizin*, . 2006, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Direktor Prof. Dr. med. A. Hoefft: Bonn, Germany.
124. Murphy, G.S., *Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period*. Minerva Anesthesiol, 2006. **72**(3): p. 97-109.
125. Bevan, D.R., C.E. Smith, and F. Donati, *Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium*. Anesthesiology, 1988. **69**(2): p. 272-6.
126. Hayes, A.H., et al., *Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs*. Anaesthesia, 2001. **56**(4): p. 312-8.
127. Wong, S.F. and F. Chung, *Succinylcholine-associated postoperative myalgia*. Anaesthesia, 2000. **55**(2): p. 144-52.
128. Trepanier, C.A., C. Brousseau, and L. Lacerte, *Myalgia in outpatient surgery: comparison of atracurium and succinylcholine*. Can J Anaesth, 1988. **35**(3 (Pt 1)): p. 255-8.
129. Reynolds, F., *Adverse effects of local anaesthetics*. Br J Anaesth, 1987. **59**(1): p. 78-95.

DANKSAGUNG

An erster Stelle möchte ich mich besonders herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Benedikt Schoser bedanken. Zum einen für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit dieses am Friedrich-Baur-Institut zu bearbeiten. Vielmehr jedoch für die geduldige Betreuung und die außergewöhnliche Unterstützung während der Ausarbeitung des Themas. Meiner Arbeitsgruppenkollegin und sehr guten Freundin Anja Schmidt bin ich für die gute Zusammenarbeit und die wertvollen Hilfestellungen sehr dankbar, ebenso Herrn Rolny für die statistische Betreuung.

Besonderer Dank gilt auch meinen Eltern für die kritische Beurteilung meiner Arbeit sowie die ideelle und materielle Unterstützung, ohne die mein Studium nicht möglich gewesen wäre. Nicht zuletzt danke ich meiner Freundin Emmanuelle für die vielseitige Unterstützung und Aufmunterung bei der Fertigstellung der Arbeit.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Diese Dissertation wurde selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel angefertigt. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle nachgewiesen.

München, den 25.05.2011

Lukas Kirzinger