

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

## **Fettstoffwechselstörungen und Statinunverträglichkeit bei Myotonen Dystrophien**

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

vorgelegt von  
Anja Schmidt  
aus Schrobenhausen

2012

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

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Benedikt Schoser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Klaus G. Parhofer  
Priv. Doz. Dr. Uli C. Brödl  
Prof. Dr. Clemens von Schacky auf Schönfeld

Mitbetreuung durch den  
promovierten Berichterstatter:

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 09.02.2012

Teile dieser Arbeit wurden im Rahmen des  
IDMC-7 - 7th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting am  
09. – 12. September 2009 in Würzburg  
als Poster vorgestellt.

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	6
<b>1.1 Vorwort .....</b>	<b>6</b>
1.1.1 Historische Entwicklung der Erkenntnisse über Myotone Dystrophien .....	6
1.1.2 Myotone Dystrophien und Fettstoffwechsel .....	7
<b>1.2 Myotone Dystrophie .....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Genetische Ursache .....	7
1.2.2 Pathogenese der Myotonen Dystrophie.....	8
1.2.3 Überblick über die Symptomvielfalt .....	8
<b>1.3 Der Fettstoffwechsel .....</b>	<b>10</b>
1.3.1 Lipoproteine .....	10
1.3.2 Ablauf des Fettstoffwechsels [38, 40].....	11
1.3.3 Fettstoffwechsel und Arteriosklerose.....	12
<b>1.4 Lipidstoffwechselstörungen.....</b>	<b>13</b>
1.4.1 Mögliche Ursachen für Lipidstoffwechselstörungen .....	13
1.4.2 Auswirkungen der Hyperlipoproteinämie .....	14
<b>1.5 Fredrickson Typeinteilung .....</b>	<b>16</b>
<b>1.6 Creatinkinase als Verlaufsparmeter der Myotonen Dystrophie.....</b>	<b>19</b>
<b>1.7 Statine und ihre Nebenwirkungen .....</b>	<b>20</b>
1.7.1 Unterschiede der Wirkstoffe .....	21
1.7.2 Medikamenteninteraktionen .....	21
1.7.3 Dosierung .....	21
1.7.4 Genetische Prädisposition für Statinmyopathie und Ausblicke .....	22
<b>1.8 Medikamentös-toxische Myopathie .....</b>	<b>22</b>
<b>1.9 Übergewicht und Dyslipoproteinämie .....</b>	<b>23</b>
<b>1.10 Statine, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, KHK und Herzinfarkt .....</b>	<b>24</b>
2. Fragestellung .....	25
3. Material und Methoden .....	26
<b>3.1. Patientenkollektiv für Fragebogen und Lipidprofile .....</b>	<b>26</b>
<b>3.2. Studienzeitraum .....</b>	<b>26</b>
<b>3.3. Fragebogen.....</b>	<b>27</b>
<b>3.4. Fettstoffwechselprofile .....</b>	<b>28</b>
<b>3.5. Auswertung .....</b>	<b>29</b>
3.5.1 Auswertung des allgemeinen Teils des Fragebogens.....	29
3.5.2 Auswertung des Fettstoffwechselteils .....	30
<b>3.6. Statistik.....</b>	<b>31</b>
3.6.1. Allgemeiner Teil .....	31
3.6.2. Fettstoffwechselteil .....	31
4. Ergebnisse .....	33
<b>4.1 Allgemeiner Teil .....</b>	<b>33</b>
4.1.1 Patientenkollektiv allgemeiner Teil .....	33
4.1.2 Altersverteilung .....	33
4.1.3 Beschwerdebeginn .....	33
4.1.4 Diagnosealter.....	34
4.1.5 Bildung und Frühberentung .....	34
4.1.6 BMI .....	34
4.1.8 Technische Hilfsmittel .....	35
4.1.9 Alkohol, Rauchen und Allergien.....	36
4.1.10 Knochenbrüche.....	36
4.1.11 Symptome der Myotonen Dystrophie / Alter des Beschwerdebeginns.....	36

4.1.12	Andere multisystemische Organmanifestationen .....	37
4.1.13	Behandlungen .....	38
<b>4.2.</b>	<b>Fragebogenauswertung des Fettstoffwechsellteils .....</b>	<b>39</b>
4.2.1	Fettstoffwechsel .....	39
4.2.2	Fettstoffwechselprofile .....	41
4.2.4	Statine .....	43
4.2.5	Kardiovaskuläres Risikoprofil .....	46
5.	Diskussion .....	49
<b>5.1</b>	<b>Bewertung der Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
5.1.1	Allgemeiner Teil .....	49
5.1.1.1	Klinisches Bild im Vergleich DM1/2 .....	49
5.1.1.2	Altersstruktur der Patientengruppen .....	50
5.1.1.3	Intellekt und Karriere DM1/2 .....	50
5.1.1.4	Erste Krankheitshinweise DM1/2 .....	51
5.1.1.5	Andere multisystemische Organmanifestationen .....	52
5.1.2	Fettstoffwechsel .....	56
5.1.2.1	Fettstoffwechselstörungen .....	56
5.1.2.2	Lipidprofile .....	58
5.1.2.3	Fredrickson Typen .....	59
5.1.2.4	Erstmanifestation .....	60
5.1.2.5	BMI und gestörte Glukosetoleranz .....	60
5.1.2.6	Anzeichen für generelle Stoffwechselstörungen und Folgen .....	61
5.1.2.7	Pankreatitis und Fettleber und Gallenleiden und Alkohol .....	62
5.1.2.8	Statintherapie .....	64
5.1.2.9	Wechselwirkungen .....	65
5.1.2.10	CK-Erhöhung .....	66
5.1.2.11	Kardiovaskuläres Risiko .....	67
5.1.2.12	Ausblicke .....	68
<b>5.2</b>	<b>Methodendiskussion .....</b>	<b>69</b>
5.2.1	Fragebogen .....	69
5.2.2	Auswertung der Fettstoffwechselprofile .....	70
5.2.3	Auswertung der Fettstoffwechselfragebögen .....	70
<b>5.3.</b>	<b>Klinische Relevanz .....</b>	<b>72</b>
6.	Zusammenfassung .....	73
7.	Literaturverzeichnis .....	76
8.	Abkürzungsverzeichnis .....	85
9.	Anhang .....	87
<b>9.1</b>	<b>Tabellen .....</b>	<b>87</b>
10.	Danksagung .....	103
11.	Ehrenwörtliche Erklärung .....	104

## **1. Einleitung**

### **1.1 Vorwort**

„Iss, damit du groß und stark wirst!“ Heute muss diese Aussage relativiert werden, denn Adipositas ist auf dem Vormarsch. In den Köpfen der Menschen ist das körperliche Wohlbefinden mit der Nahrungsaufnahme so eng verknüpft, dass diese Idee auch noch auf die spirituelle Ebene angehoben wird. „Essen hält Leib und Seele zusammen!“ Jedoch hat sich inzwischen ein Umdenken angebahnt, denn die einst so wertvolle, lebenswichtige Nahrung wird dem Menschen heutzutage bisweilen zur gesundheitlichen Bedrohung. Übergewicht, Diabetes und Arteriosklerose sind die Laster der Menschen, die es in den Griff zu bekommen gilt. Freilich waren auch schon früher Adipositas und Fettstoffwechselstörungen anzutreffen. So wird beschrieben, dass die von Leonardo da Vinci im Jahre 1506 gemalte Mona Lisa auf dem Gemälde mit Hautveränderungen des linken Oberlides, einem Xanthelasma ähnlich, und einer subkutanen Schwellung des Handrückens, was als Lipom gedeutet wird, porträtiert wurde [1]. Fettstoffwechselstörungen sind jedoch nicht immer auf gestörtes Essverhalten zurückzuführen, sondern sie sind manchmal auch Folge von genetischer Ursache, so wie zum Beispiel die Familiäre Hypercholesterinämie [2]. In der vorliegenden Arbeit wird der Zusammenhang untersucht, ob Patienten mit Myotonen Dystrophien zu Dyslipidämie neigen.

#### 1.1.1 Historische Entwicklung der Erkenntnisse über Myotone Dystrophien

Die Myotone Dystrophie, an der die Patienten der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie erkrankt sind, wurde 1909 in Deutschland erstmals von Steinert beschrieben. [3, 4] Kurz darauf, im Jahre 1912, wurde von Curschmann entdeckt, dass es eine familiäre Häufung der Katarakte in Bezug auf diese Erkrankung gibt und so wurde diese einige Jahre später als Multisystemerkrankung enttarnt [4]. Dieser erste Typ der Myotonen Dystrophie, dem ein abnorm expandiertes CTG-Triplettrepeat in der 3'-untranslated region des Dystrophia-myotonica-Proteinkinase-Gens auf Chromosom 19 zugrunde liegt [5, 6], wurde 2001 durch die Identifikation der genetischen Veränderung in Form eines abnorm expandierten CCTG-Repeats im Intron 1 des Zinkfinger-9-Gens auf Chromosom 3q der Typ 2 an die Seite gestellt [7].

## 1.1.2 Myotone Dystrophien und Fettstoffwechsel

Der Zusammenhang zwischen Fettstoffwechselstörungen und Myotonen Dystrophien ist ein noch relativ unbekanntes Gebiet. So ist zwar bekannt, dass durch Gen-Splicingdefekte nicht nur Proteinveränderungen der Muskulatur sondern auch viele Proteine anderer Organsysteme betroffen sind und somit deren physiologische Funktion, wie beispielsweise die Insulinsensibilität [3, 4, 8], beeinträchtigt sind. Nicht erforscht ist, ob grundsätzlich und ggf. in wie weit Splicingdefekte sich auch auf den Fettstoffwechsel auswirken.

Fettstoffwechselstörungen sind in der hausärztlichen Praxis ein häufig behandeltes Symptom und werden oft mit dem Verschreiben von Statinen therapiert, um das Risiko von Herz und Kreislaufproblemen zu senken [9]. Bezüglich der Versorgung von Patienten mit Myotonen Dystrophien ist die Frage aufgetreten, ob es risikolos und wirksam möglich ist, diese Patienten trotz des Wissens um Nebenwirkungen der Statine auf die Muskulatur [10] mit Statinen zu therapieren.

## 1.2 Myotone Dystrophie

### 1.2.1 Genetische Ursache

Als Ursache für DM1 wurde 1992 auf Chromosom 19 ein enorm expandiertes CTG-Triplettrepeat in der 3'-UTR (untranslated region) des Dystrophia Myotonic Proteinkinasegens(DMPK) [5, 11] gefunden.

Der Typ 2, DM2, wurde 1994 von Ricker und Thornton klinisch beschrieben und 2001 wurde ein abnorm expandiertes Tetranukleotid CCTG-Repeat im Intron 1 des Zinkfinger-9-Gens auf Chromosom 3q als genetische Ursache dafür identifiziert [7, 12]. Für DM2 Patienten, alle genetisch durch die CCTG Expansion gekennzeichnet [13], die scheinbar hauptsächlich in der europäisch-kaukasischen Bevölkerung anzutreffen ist, wurde ein Prämutations-Allel-Pool entdeckt, der aus instabilen, nicht unterbrochenen (CCTG)(22-33) Repeats besteht [14]. Weil die klinischen Züge der DM1 und DM2 Patienten ähnlich sind, wird vermutet, dass die CTG und CCTG Mikrosatellitexpansionen in der pre-mRNA den pathogenetischen Ursprung darstellen [7, 15]. Für DM2 existieren Daten, die zeigen, dass die CCUG Expansionen selbst ausreichen um die vielseitige Klinik der Erkrankung hervorzurufen [16]. Die Myotone Dystrophie wird autosomal dominant vererbt, jedoch kann der Schweregrad der Erkrankung variieren. Bei DM1 findet eine Antizipation [17, 18] statt, was bedeutet, dass die

Erkrankungsschwere bei Vererbung auf das Kind zunimmt und die klinische Manifestation früher beginnt [18, 19].

### 1.2.2 Pathogenese der Myotonen Dystrophie

Der Pathomechanismus der Myotonen Dystrophie ist zurzeit so zu erklären, dass sich die überlangen Repeat-Expansionen, die in prä-mRNA transkribiert werden, in ribonukleären Foci oder Inklusionen im Zellkern und im Zytoplasma ansammeln. CUG und CCUG-Repeat Stränge, die sehr lang sind, können Sekundärstrukturen wie Haarnadelstrukturen bilden und RNA-bindende Proteine stören und in ihrer Funktion beeinflussen [20]. Als Folge des beeinflussten Splicingapparates durch Wechselwirkung zwischen den Sekundärstrukturen mit Transkriptionsfaktoren und DNA-Bindungsstellen tritt nun vermehrt aberrantes Splicing auf, sodass Proteine in multiplen Organsystemen in ihrer Funktion verändert und gestört werden [21, 22]. So weiß man, dass durch eine Alteration z.B. im Insulinrezeptor Splicing bei Myotonen Dystrophien eine Insulinresistenz resultiert [8]. Andere Symptome der DM1, wie die Myotonie können durch eine Veränderung im Chlorid-Kanal-1, der ebenfalls durch alternatives Splicing entsteht, erklärt werden [23-25]. Außerdem wurden kürzlich MBNL-Proteine entdeckt, von denen verschiedene Untergruppen bekannt sind und deren Funktion als RNA-bindende Proteine somit von wichtiger Bedeutung für die Pathogenese der DM ist [26, 27]. Es wird angenommen, dass MBNL1 Foci die Kontraktilität der glatten Muskulatur in DM1 mindert [28]. CUG-BP1 ist ein weiteres solches Splice-Regulator-Protein, beteiligt am alternativen Splicingvorgang von TroponinT [27].

Für die DM2 wurde herausgefunden, dass Z-DNA bildende Regionen, die die CCTG- Repeats säumen, einen gewissen protektiven Wert bezüglich der Slipped-strand Bildung in DM2 Allelen haben [29] und somit evtl. nicht nur die Repeatsequenz selbst den Grad der Ausprägung der DM Symptomatik beeinflusst [29].

### 1.2.3 Überblick über die Symptomvielfalt

Obwohl eine partielle Ähnlichkeit der Muskelpathologie bei DM1 und DM2 gezeigt wurde [30], sei als kurze Synopsis der unterschiedlichen Kliniken der beiden Typen der Myotonen Dystrophie im Folgenden die wichtigsten Unterschiede zusammenfassend dargestellt. Beide Typen sind autosomal dominant vererbte Erkrankungen, wobei nur DM1 als kongenitale

Form sowie in adulter Form vorkommt [31]. Es gibt verschiedene Ausprägungsgrade der Erkrankung, die mit der Länge der CTG-Repeats korrelieren, wobei dies nicht generalisierbar ist und oftmals der Schweregrad dadurch nicht allein erklärt werden kann [18]. Ist die Repeatregion kürzer als 150 CTG's, so kann man von einem benignen Verlauf der Erkrankung ausgehen. Bei der neonatalen Form findet man häufig eine Länge von mehr als 1500 CTG's, was zu einem schweren Erkrankungsbild und in 16% der Fälle zu einem frühkindlichen Tod führt [18].

Bei der DM2 gibt es diese kindliche Form nicht. Weder bei DM1 noch bei DM2 Patienten kann eine schwerere Ausprägung der Erkrankung durch homozygoten Vorliegen der Mutation festgestellt werden, sodass ein segmental dominant negativer Effekt vorliegt [32, 33].

Muskuläre Symptome lassen sich für den Typ 1 mit eher distaler Muskelschwäche, einer Facies myopatica, einer Temporalisatrophie, und dem Befall der Fingerbeuger charakterisieren, wohingegen all dies auf den Typ 2 in erster Linie nicht zutrifft [4]. Dieser wird generell durch proximale Muskelschwäche, durch den Leitmuskel Musculus Iliopsoas, gekennzeichnet [3]. DM1 Patienten leiden zudem häufig an mentaler Retardierung [4], wohingegen DM2 Patienten in dieser Hinsicht nicht beeinträchtigt sind [3]. Ausgeprägt sind Schlafstörungen bei DM1 [3]. Augen und Herz sind in beiden Formen betroffen. Es treten Katarakte, dilatative Kardiomyopathien und Herzrhythmusstörungen auf [3, 4, 18]. Die Augen betreffend wurde bereits ein Zusammenhang zwischen den epithelialen Veränderungen der Linse und der mutierten Genexpression bei DM Patienten gefunden [34]. Die endokrinen Organsysteme sind ebenfalls in beiden Typen betroffen, was zum Beispiel in einer schwedischen Studie anhand eines signifikant erhöhten mittleren Cortisolspiegels bei DM Patienten gezeigt wurde [35]. Für die periphere Insulinresistenz ist ein Zusammenhang mit den DMs gesichert [31, 35, 36]. Männliche Betroffene DM1 Patienten zeigen zu 70% eine Azoospermie, was auf einen hypergonadotropen Hypogonadismus zurückgeführt wird [18]. DM1 Frauen sind bezüglich der Geschlechtsorgane mit 15 – 20% betroffen. Dies äußert sich jedoch nur durch Dysmenorrhoe und eine früher einsetzende Menopause [18].

Insgesamt verläuft die Erkrankung der Myotonen Dystrophie langsam progredient, kann allerdings durch Infekte oder Operationen sprunghaft fortschreiten [18].

Ein wichtiges Symptom der Myotonen Dystrophien stellt die Myalgie dar. Da dieses Symptom auch in anderen chronischen, nichtentzündlichen Muskelkrankheiten vorkommt, ist es interessant zu erfahren, ob bei den DM Patienten eine besondere Art dieser Beschwerdeform vorliegt. So konnte gezeigt werden, dass bei DM viele Arten des Schmerzes,

sowie variable Lokalisationen für diese Sensation durch die Patienten beschrieben werden [4]. Auch das zeitliche Auftreten der Schmerzen ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Kälte- und berührungsprovozierter Schmerz sind bei DM Patienten häufiger zu finden als bei anderen Muskelerkrankungen. Des Weiteren wurde vereinzelt von Schmerzen mit Parästhesien einer ganzen Extremität berichtet [37]. Für diese speziellen Myalgiemuster wird ein DM spezifischer Pathomechanismus vermutet [37].

Angesichts der Tatsache, dass bei den DMs der menschliche Körper auf vielfältige Art und Weise durch aberrantes Splicing beeinträchtigt ist, stellt sich die Frage, ob nicht auch der Lipidstoffwechsel davon betroffen sein könnte.

## **1.3 Der Fettstoffwechsel**

### **1.3.1 Lipoproteine**

Die Lipoproteine teilt man ein in Chylomikronen, VLDL-Cholesterin (very low density lipoprotein), LDL-Cholesterin (low density Lipoprotein) und HDL-Cholesterin (high density lipoprotein). Die genannten Abkürzungen für die verschiedenen Lipoproteine werden im Abkürzungsverzeichnis einzeln erläutert.

Mittels Elektrophorese können diese getrennt werden und stehen somit als klinische Parameter zur Unterscheidung von Fettstoffwechselstörungen zur Verfügung.

Zusätzlich bestimmt man gewöhnlich im Patientenblut das gesamte Cholesterin, sowie die Triglyceride [38]. Etwa 70% des Gesamtcholesterins, das bestimmt wird, entfällt auf das LDL-Cholesterin, welches für den Cholesterintransport zu den peripheren Geweben hin prinzipiell verantwortlich ist und eine Plasmahalbwertszeit von ungefähr 3 Tagen hat, bis es vom LDL Rezeptor APO B100 abhängig gebunden, aufgenommen und in den Lysosomen zerlegt wird [39].

Abbildung 1 zeigt den Ablauf des Fettstoffwechsels in schematischer Weise und soll als optische Stütze für darauf folgende Erklärung der Abläufe im Körper dienen.

Abbildung Nr. 1 aus [38] welche diese entnommen und modifiziert haben aus: Cilbert-Barnes E, Barnes L, editors. *Metabolic diseases: foundations of clinical management, genetics and pathology*. Volume 1. Natick [MA]: Eaton Publishing; 2000. p. 283-322.).

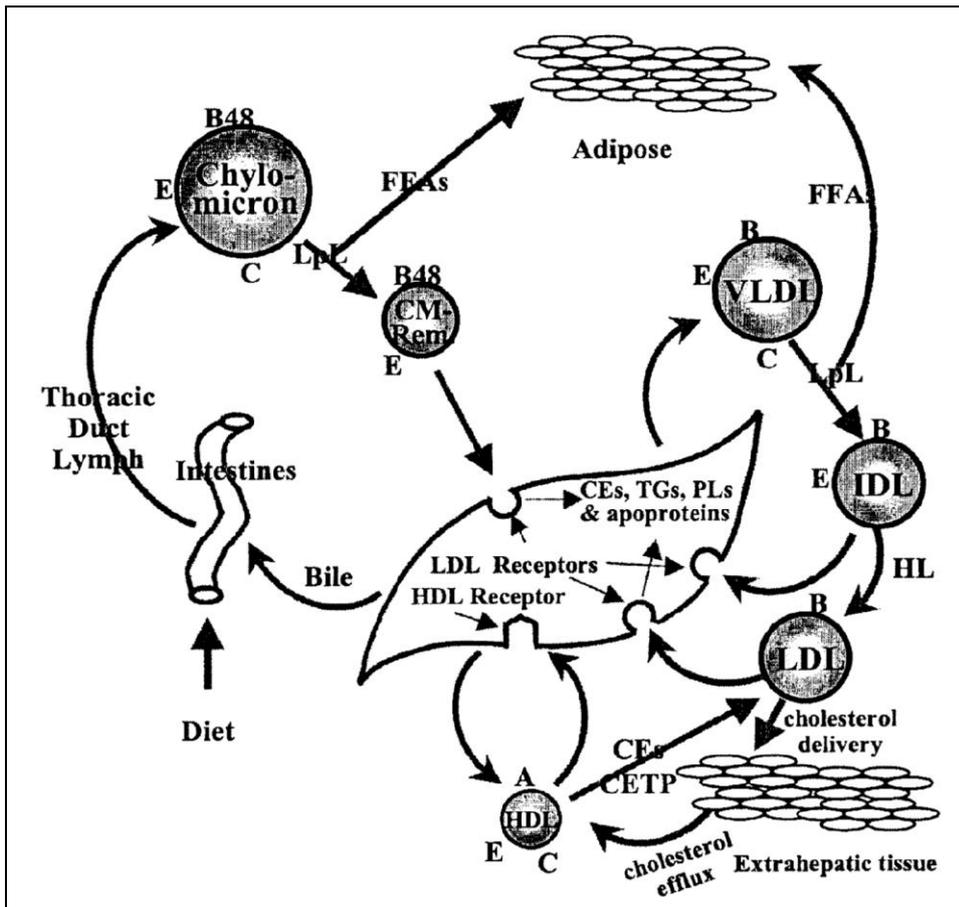


Abbildung 1 zeigt den Ursprung von Lipoproteinen aus Nahrungsfetten und den Prozess, wie diese in VLDL, HDL und IDL im menschlichen Körper gebildet, verarbeitet und abgebaut werden. Die jeweiligen Apoproteine sind als Buchstaben auf den „Kugeln“ dargestellt. LpL, Lipoproteinlipase; HL, hepatic lipase; CE, Cholesterylester; A, B48, C, and E, Apolipoproteine; B, apo B-100; TG, Triglyceride; PL, Phospholipid; FFA, freie Fettsäuren; Rem, Remnant.

### 1.3.2 Ablauf des Fettstoffwechsels [38, 40]

Die Beschreibung der Vorgänge des Fettstoffwechsels haben keinen Anspruch auf Vollständigkeit und sollen dazu dienen, die Abläufe zu verstehen und zu erkennen, dass Mechanismen, wie beispielsweise die Interaktionen mit Rezeptorproteinen, eine wichtige Rolle spielen.

Chylomikronen werden in der Dünndarmmukosa synthetisiert und zwar direkt aus Nahrungsfetten, den Triglyceriden, Cholesterin und Phospholipiden. Apo Protein B48, das in den Zellen durch alternatives Splicing hergestellt wird, ist ebenfalls Bestandteil der Chylomikronen, die nun in die Lymphe abgegeben werden. Über den Ductus thoracicus einmal im Blut angelangt, erhalten sie APO E und APO C-2 und werden Schritt für Schritt von der Lipoproteinlipase, die an den Endothelzellen „sitzt“ und durch APO C-2 aktiviert wird, verkleinert. Dies geschieht durch Hydrolyse der Triglyceride zu freien Fettsäuren, die dann an Albumin gebunden zum Fettgewebe gebracht werden.

Der verbleibende Chylomikronenrest wird von der Leber über APO-E aufgenommen und diese verarbeitet die noch enthaltenen Stoffe mit endogenen Triglyceriden und Cholesterinestern zu VLDL (APO B100, APO E, APO C-2), die sie nun in die Blutbahn abgibt. So existieren zwei TG Quellen: zum einen die aus der Nahrung stammenden, in den Chylomikronen transportierten, zum anderen die endogenen, die in der Leber synthetisiert werden und per VLDL im Körper verteilt werden [41]. Postprandial stammen über 90% der in der Blutbahn zirkulierenden TGs aus Chylomikronen, synthetisiert aus Nahrungsfetten, wohingegen in einer Nüchternphase endogene TGs vorherrschen [41]. Das APO B100 spielt eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel, denn es ist der Ligand für den LDL-Rezeptor. Durch erneute Hydrolyse der TGs durch die Lipoproteinlipase wird VLDL über die Zwischenstufe IDL zu dem dichteren und kleineren LDL umgebaut. Ein Drittel der VLDL wird direkt von der Leber über den LDL-Rezeptor aufgenommen, die anderen zwei Drittel beschreiten den eben beschriebenen Weg zum LDL. Am Ende besitzt LDL nur noch APO B100, über das es von den Zellen über den LDL -Rezeptor aufgenommen wird. Nun sind alle Zellen des Körpers mit Cholesterin, das als Grundbaustein für viele Hormone und andere Stoffe benötigt wird, versorgt. Im Folgenden wird der Rücktransport dieses wichtigen Stoffes betrachtet. Dazu dient HDL, das als diskusförmiger Vorläufer mit nur wenigen Phospholipiden und APO A-1 ausgerüstet von Leber und Dünndarmmukosa ans Blut abgegeben wird. Unverestertes Cholesterin wird aus den Zellmembranen in den HDL Partikel aufgenommen und die durch APO A-1 aktivierte LCAT (Lecethin-Cholesterin-Acyltransferase) katalysiert die Veresterung des Cholesterins, wodurch dieses lipophil wird und ins Innere des HDL Partikels wandert. An der dadurch frei gewordenen Stelle an der Oberfläche kann nun erneut ein freies Cholesterinmolekül aufgenommen werden. So wird aus dem diskoiden Vorläufer das a-HDL. Außerdem erhält das HDL noch APO C-2 und APO E von VLDL und IDL. Auf verschiedenen Wegen können nun die Lipide wieder vom HDL entfernt werden: Entweder über eine Aufnahme des gesamten HDLs über APO E –Rezeptoren, über Aufnahme von Fetten über SR-B1(scavenger receptor B1) oder durch die Übertragung von Cholesterinestern per CEPT (Cholesterinester Transfer Protein) auf APO B enthaltende Lipoproteine wie VLDL, IDL, und LDL.

### 1.3.3 Fettstoffwechsel und Arteriosklerose

Steigt die LDL Konzentration im Blut, so lagert sich dieses in den Wänden größerer Arterien an und bewirkt dabei ein lokales Entzündungsgeschehen [38]. Während LDL durch die

Endothelzelle geschleust wird, wird es oxidativ verändert und aktiviert den zellulären inflammatorischen Pfad, was zur Rekrutierung von Monozyten über die endothelialen Oberflächenmoleküle „vascular cell adhesion molecule1“ und „intercellular adhesion molecule 2“ in der Gefäßwand führt [38].

Die nun in der Gefäßwand befindlichen Makrophagen nehmen das Cholesterin auf und werden durch Überladung zu Schaumzellen, die durch das LDL zu einer enormen Freisetzung von einer Vielzahl von proinflammatorischen Cytokinen gebracht werden.

Des Weiteren fördert LDL und oxidiertes LDL die Proliferation der glatten Muskelzellen. Dies ist der Entstehungsweg der Plaques, die bei Rupturierung zum Beispiel im Bereich der Koronarien zu einem Infarktgeschehen führen können [38].

Aus dem Wissen heraus, dass die Regulierung des Fettstoffwechsels komplizierten Mechanismen unterliegt, ist es nun nahe liegend anzunehmen, dass bei DM Patienten mit aberrantem Splicing die Regulierung des Fettstoffwechsels ebenfalls betroffen sein könnte.

## **1.4 Lipidstoffwechselstörungen**

### **1.4.1 Mögliche Ursachen für Lipidstoffwechselstörungen**

Die in dieser Studie im Mittelpunkt stehenden Lipidstoffwechselstörungen sind nicht immer nur durch den Lebensstil des Patienten verursacht.

Es gibt inzwischen den Nachweis für eine Vielzahl vererbter genetischer Mutationen, die dazu führen, dass der Patient z.B. erhöhte Cholesterinwerte hat, ohne dass er dies durch Ernährung grundlegend beeinflussen kann [42-44]. So sind schon mehr als 800 Mutationen bekannt, die allein für die Fehlfunktion des LDL-Rezeptors zuständig sind [45]. Als Beispiel kann hier die Familiäre Hypercholesterinämie aufgeführt werden [2]. Aber auch Erkrankungen wie der Familiäre Defekt des Apoproteins B sowie PCSK9, einer Serinprotease, die an dem LDL-Rezeptorkreislauf der Leber beteiligt ist, kann zu Hypercholesterinämie führen, wenn an dieser Stelle des Genoms eine Mutation besteht [44]. Die Veränderung im Lipoproteinlipasegen ist ein weiteres Beispiel. Diese führt zu einem erhöhten Plasmatriglyceridspiegel sowie zu einer Insulinresistenz [43]. Auch SNPs (Single Nucleotide Polymorphisme) im LDL Rezeptorgen haben Einfluss auf das LDL Cholesterinlevel [46]. Interessanterweise ist bei 14% der LDL-Rezeptordefekte eine Mutation entdeckt worden [45],

die das Splicing beeinflusst, was wiederum im Bezug auf die Splicingdefekte der DM Patienten und ihre vermuteten Fettstoffwechselstörungen interessant sein könnte.

Auch Medikamente und Diabetes spielen in Bezug auf den Fettstoffwechsel eine Rolle. Als Beispiel sei die antiretrovirale Therapie genannt, welche erwiesenermaßen zu höheren Cholesterin- und Triglyceridwerten führt, sowie die Anwendung von Diuretika und Interferon alfa, die ebenfalls die TG-Werte erhöhen [44, 47]. Insulinpflichtige Diabetiker zeigen ausgeprägte Hypertriglyceridämien und erniedrigte HDL-Werte, solange sie nicht optimal eingestellt sind, Typ2 Diabetiker weisen einen Anstieg um 50-100% des VLDLs, sowie eine TG-Zunahme auf [48]. Des weiteren können Cyclosporine die LDL-Cholesterinwerte [44] erhöhen. Ein Hypothyreoidismus erhöht LDL-Cholesterin und die TG-Werte [41].

Zuletzt seien noch monogenetische Störungen genannt, die zu HDL Mangel führen. Dazu gehören Mutationen des Apo A1 Gens, die bei Patienten mit sehr niedrigen HDL-Werten, Xanthomen und frühem KHK-Beginn auffielen [49]. Des weiteren führt eine monogenetische Mutation der LCAT zu verschiedensten Veränderungen bezüglich der Lipoproteine, Anämie, Nierenbeschwerden und ebenfalls zu früh auftretender KHK [50]. Aber nicht nur HDL-Senkungen können durch Genmutationen ausgelöst werden, sondern auch HDL-Erhöhungen. So bewirkt eine CEPT Mutation erhöhte HDL-Plasmaspiegel und Apo A1-Erhöhung, sowie LDL und Apo B Reduktion, wobei der molekulare Mechanismus noch nicht vollständig verstanden ist [39].

#### 1.4.2 Auswirkungen der Hyperlipoproteinämie

Die gefürchteten Folgen der Hyperlipoproteinämien sind die Folgeschäden der Arteriosklerose wie Herzinfarkt und Schlaganfall. Die Procain Studie zeigt, dass bei normalem HDL-Cholesterin oberhalb eines Gesamtcholesterinspiegels von 200 mg/dl durch LDL-Cholesterinerhöhung das Infarktrisiko steil ansteigt (bei 250mg/dl Verdopplung, bei 300mg/dl Vervierfachung des Risikos) [51].

Des weiteren spielt nicht nur die Höhe des LDL-Cholesterinwertes, sondern auch die LDL-Partikelanzahl sowie deren Größe bezüglich des Risikomanagements eine Rolle [52]. Aber auch ein HDL-Cholesterin, das kleiner als 35mg/dl beziehungsweise ein LDL-Cholesterin, das größer als 150mg/dl ist, erhöhen das Infarktrisiko [53]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ein Anstieg des HDL-Cholesterins um 1mg/dl das Risiko für einen zukünftigen Herzinfarkt um 2-3% senkt [54].

Was die Hypertriglyceridämie betrifft, ist bekannt, dass diese zu Pankreatitis führen kann [44, 55, 56]. Dachte man früher noch, zwischen ihr und der kardiovaskulären Mortalität bei Männern bestünde kein Zusammenhang [57], so zeigen neuere Ergebnisse jedoch Gegenteiliges [41]. In letzterer Quelle wird die Hypertriglyceridämie als eigenständiger Risikofaktor für koronares Herzleiden genannt. Klinisch zeigen Patienten mit Familiärer Chylomikronämie und gemischter Hyperlipidämie Xanthome, Hepatosplenomegalie, fokale neurologische Symptome sowie epigastrische Beschwerden [41].

Da inzwischen das Augenmerk nicht mehr nur beim LDL-Cholesterin liegt, wird nun zunehmend das HDL beleuchtet. So unterteilt man dieses in Subgruppen, die sich interessanterweise mit dem Alter des Patienten bezüglich des Vorherrschens verändern [58]. Nur HDL2-Cholesterin stieg mit dem Alter an, was als Ursache für den Gesamtanstieg im Alter angenommen wird. Dennoch sind sowohl HDL2-Cholesterin als auch HDL3-Cholesterin bei Patienten mit KHK erniedrigt, was die Behauptung stützt, HDL senke das Risiko für diese Erkrankung im Alter [58]. Weitere Studien zeigen, dass HDL-Konzentrationen  $<35\text{mg/dl}$  ein unabhängiger Risikofaktor für KHK sind [39] und das Risiko für KHK viel stärker mit niedrigen HDL, als mit hohen LDL-Werten korreliert [53]. Letzteres wird in der Literatur jedoch auch anders gesehen [59].

Weitere klinische Manifestationen der Dyslipoproteinämien bieten die auf der Haut gut sichtbaren Xanthome und Xanthelasma. Dies sind Läsionen, hervorgerufen durch eine lokale Ansammlung von Schaumzellen in der Haut oder Sehngewebe. Histologisch fallen sie durch lipidbeladene Histiocyten, Fibroblasten und Makrophagen [60] auf, makroskopisch durch ihre gelborange Färbung. Sie können überall am Körper lokalisiert sein und können mit Hyperlipoproteinämie assoziiert sein, wobei dies nicht zwingend notwendig ist [60, 61]. Jedoch sind Xanthome und Xanthelasma typisch für Störungen des Lipidstoffwechsels. Zuerst sind die Hypercholesterinämie sowie manche Leberdysfunktionen anzuführen, die sich durch Xanthelasma z.B. der Augenlider bemerkbar machen können. Bei Familiärer Hypercholesterinämie bilden sich Xanthome bevorzugt an Sehnen. Gemischte Hyperlipoproteinämien zeichnen sich durch schnell entstehende kleinen Xanthome aus [62]. Auch ein vermehrter Leberfettgehalt lässt auf Lipidstoffwechselstörungen schließen. Die Verfettung der Leber ist einerseits durch Übergewicht und Adipositas, aber auch durch Insulinresistenz bei Normalgewichtigen und Diabetes [63] verursacht [64]. Bei Patienten, die nicht an Diabetes Typ 2 erkrankt sind, wird die Ursache der Verfettung bei den Faktoren Hypertriglyceridämie, Hyperinsulinämie und Übergewicht gesucht. Dennoch bleibt unklar, ob

die Fettansammlung in der Leber mit der Insulinresistenz unabhängig vom BMI zusammenhängt [64]. Weiterhin wird ein Einfluss von einer Glucocorticoidtherapie in der Literatur angeführt [65]. Im Mausmodell führte eine Ausschaltung der Glucocorticoidrezeptoraktivität der Leber zu einer Normalisierung des Leberfettgehalts [65]. Somit postulieren die Autoren, dass bei Krankheiten mit erhöhtem Glucocorticoidspiegel, wie der Myotonen Dystrophie, durch Hemmung von Hes1 durch Glucocorticoide die Fettleberentstehung begünstigt wird [65].

Palmityl- und Ölsäure kommen bei Gesunden und NAFLD Patienten am häufigsten als freie Fettsäuren in der Leber vor [66], wobei Palmitylsäure die Leber mehr beeinträchtigt als Ölsäure [66, 67]. Die Leberschädigung selbst entsteht durch eine lipidgetriggerte Stimulierung der IL-8 Produktion mit entzündlichen Vorgängen als Konsequenz [68]. Abschließend kann zusammengefasst werden, dass nicht nur die Herzinfarkt Wahrscheinlichkeit vom Lipidstoffwechsel beeinflusst wird. Leberfettgehalt, Hautmanifestationen, und endokrine Regelkreise sind ebenfalls mit diesem vielfältig verknüpft und es besteht ein gegenseitiger Einfluss.

## **1.5 Fredrickson Typeinteilung**

Um die verschiedenen Hyperlipoproteinämien einzuteilen benützt man ein Schema, das von Fredrickson entwickelt wurde. Diese Einteilung basiert auf einer Kombination von Ultrazentrifugation und Präzipitation, der Trennung zwischen plasmatischen Triglyceriden und Cholesterin und der Papierelektrophorese [69]. Anzumerken ist, dass hier die HDL-Fraktion nicht berücksichtigt ist [48]. So sind fünf verschiedene Typen zu unterscheiden, die in Tabelle Nr.1 [48] aufgeführt sind.

Tabelle Nr. 1

Typ	1	2a	2b	3	4	5
Vermehrtes Vorkommen	Chylomikronen	LDL	LDL+VLDL	IDL	VLDL	VLDL+Chylomikronen
Cholesterin	normal	stark erhöht	erhöht	erhöht	leicht erhöht	erhöht
Triglyceride	stark erhöht	normal bis leicht erhöht	leicht erhöht	leicht erhöht	erhöht	erhöht
Häufigkeit des Vorkommens	sehr selten	häufig	häufig	gelegentlich	häufig	selten

Tabelle Nr. 1 zeigt die Fredrickson Typeneinteilung und deren Häufigkeiten

Die verschiedenen Lipoproteine sollen in Tabelle Nr. 2 noch einmal in einer Übersicht aufgelistet und näher charakterisiert werden [38]:

Tabelle Nr. 2

Lipoproteinklasse	Dichte(g/ml)	Größe(nm)	Mehrheit der Fette	Haupt Apoprotein
Chylomikronen	<0,93	100 – 500	Nahrungs TGs	B-48, C-2, E
VLDL	0,93-1,006	30 – 80	Endogene TGs	B-100, C-2, E
IDL	1,019-1,063	25 – 50	CE, TGs	B-100, E
LDL	1,019-1,063	18 – 28	CE	B-100
HDL	1,063-1,210	5 – 15	CE	A, C-2, E
Lp a	1,040-1,090	25 – 30	CE	B-100, Glycoproteine

Tabelle Nr. 2 zeigt eine Übersicht über die Lipoproteine

Die fünf Fettstoffwechseltypen werden in der Literatur [38] klinisch näher beschrieben. So gilt der Typ 1 als seltene Fettstoffwechselstörung, die durch gestörte Lipoproteinlipaseaktivität entsteht und mit hohen TG Werten einhergeht, was für den Patienten zwar kein erhöhtes Arterioskleroserisiko bedeutet, jedoch zu Pankreasleiden und Verdauungsbeschwerden führen kann.

Die Typen 2a und 2b zeichnen sich beide durch erhöhte Cholesterinwerte aus. Ersterer kommt häufig vor und vereint die Familiäre Hypercholesterinämie und polygenetische Formen, die allesamt den LDL Stoffwechsel betreffen [38]. Typ 2b hingegen ist mit einer Prävalenz von 2%-5% [70] etwas seltener. Hier liegt eine Erhöhung des Cholesterins sowie der TGs vor, hervorgerufen durch eine gesteigerte Bildung von Apo B in der Leber, was zu hohen VLDL Werten führt. Betroffene weisen manchmal Mutationen im LPL oder ApoC3 Gen auf, aber die molekulare Basis der kombinierten Hyperlipoproteinämien ist meist noch ungeklärt [39].

Typ 3 ist mit einer Prävalenz von 1-2 von 20 000 [71] selten und fällt durch hohe Chylomikronen- und VLDL-Level auf. Ein verändertes Apo E wird nicht von den LDL-Rezeptoren erkannt und bewirkt die Beeinträchtigung des Abbaus aller Apo E haltigen Lipoproteine. Diese dadurch lange in der Blutbahn zirkulierenden VLDLs, die durch die Lipoproteinlipase noch der Triglyceride beraubt werden, bleiben als atherogene VLDL-Remnants zurück, was das hohe vaskuläre Risiko der Patienten erklärt [38]. Patienten mit familiärer Dysbetalipoproteinämie sind häufig homozygot für ApoE E2 Isoform, was zu oben beschriebenem Effekt führt. Klinisch zeigen die Patienten häufig begleitend Übergewicht, Diabetes Typ2 oder Hypothyreose [71] sowie Xanthome [41].

Der vierte Typ ist häufig und gekennzeichnet durch isoliert angestiegene TG Spiegel in Folge VLDL Erhöhung, wobei sich der Gesamtcholesterinspiegel im Normbereich befindet.

Ursächlich liegt eine unphysiologisch hohe endogene TG Synthese vor. Die familiäre Stoffwechselstörung liegt mit einer Prävalenz von 5-10% vor [38]. Über die molekulargenetische Ursache ist noch wenig bekannt. Die Folgen aber, wie erhöhtes Risiko für KHK, Fettsucht, Insulin Resistenz, Diabetes, Bluthochdruck und Hyperurikämie sind in der Literatur beschrieben [41]. Die TG-Werte liegen meist zwischen 200-500mg/dl [48] und oft sind die HDL-Werte gleichzeitig niedrig [41]. Zusätzlich gibt es noch sekundäre Hypertriglyceridämien, wie sie bei Hepatopathien, Nierenleiden, Hypothyreose und Pankreatitis beschrieben sind [48].

Typ 5 ist selten, jedoch in Hinsicht auf die TG Spiegel dem Typ 4 biochemisch gleich, ergänzt durch erhöhte Chylomikronen und VLDL. Klinisch stehen somit wieder eher die Pankreas und Verdauungsprobleme im Vordergrund [38].

Als Ursachen der Dyslipoproteinämie kommen also verschiedene Defekte in Frage. So sind genetische Faktoren und Umwelteinflüsse zu nennen, die zu Apolipoproteinopathien, Enzymdefekten und rezeptorbedingten Störungen führen [48]. Die Familiäre Chylomikronämie, die dem Fredrickson Typ 1 entspricht, sowie Primäre gemischte Hyperlipidämien, dem Typ 5 entsprechend, weisen beide Xanthomata, Hepatosplenomegalie und gastrointestinale Beschwerden auf [41]. Die primären Fettstoffwechselstörungen können durch die sekundären ergänzt werden, deren Ursachen in hormonellen Veränderungen des menschlichen Körpers liegen, wie Schwangerschaft oder Hypothyreose, metabolischen Krankheiten, wie Diabetes mellitus oder Übergewicht, Nieren- und Leberleiden und iatrogenen Ursachen, wie z.B. einer Therapie mit Kortikoiden [48].

## 1.6 Creatinkinase als Verlaufsparemeter der Myotonen Dystrophie

Die Creatinkinase ist ein Enzym, das bei Umbau und Untergang der Muskulatur freigesetzt wird und im Blut nachweisbar ist.

Da Patienten mit DM hauptsächlich unter Muskelschwund leiden, ist es verständlich, dass man den Gesamt- CK-Wert als Indikator für den Untergang der Muskelzellen benützt und diesen als Verlaufsparemeter der Krankheit verwenden kann. Die CK-Gesamtaktivität im Serum des Menschen setzt sich aus der Einzelaktivität der Isoenzyme CK-MM, CK-MB, CK-BB zusammen [72]. Die Untereinheiten stehen für M(=Muskel) und B(=Brain). Beim gesunden Mensch besteht die Gesamtaktivität der Kreatininkinase hauptsächlich aus CK-MM, die anderen Isoenzyme sind nur in sehr geringem Maß vorhanden. Außerdem gibt es noch mitochondriale CK-Isoenzyme [73]. Durch das unterschiedliche lokale Vorkommen im menschlichen Körper wird CK-MM als Muskeltyp, CK-MB als kardialer Typ, CK-BB als Gehirntyp und CK-MiMi als Mitochondrientyp bezeichnet. Bei Gewebeschädigung, sei es durch Medikamente, durch mechanische Einwirkung, Mangel durchblutung oder anderes, wird der CK-Typ im Blut vermehrt auffindbar sein, der im geschädigten Gewebe vorherrschend ist. Somit sind Rückschlüsse vom CK-Typ auf den Ort der Schädigung möglich [73].

Steigt der CK-MiMi-Wert, ist das ein Indiz für einen schwerwiegenden Schaden [72]. Jedoch können auch Tumoren und physiologische Ursachen wie zum Beispiel eine Schwangerschaft zur Erhöhung der CK-Gesamtaktivität führen. Dadurch, dass diese bei jedem Menschen z.B. auch von dessen Muskelmasse abhängt, kann man bei im physiologischen Referenzbereich liegenden CK-Werten keinesfalls eine Muskelerkrankung ausschließen [73]. Genauso kann allein durch diesen Paremeter keine DM diagnostiziert werden, denn andere Erkrankungen führen ebenfalls zum Anstieg der CK-Gesamtaktivität, wie z.B.: Herzinfarkt, körperliche Arbeit, Sport, intramuskuläre Injektionen, Operationen, Traumen, Polymyositis, Virus-Myositis, andere Muskelentzündungen, Muskeldystrophien, Glykogenosen, Medikamenteneinnahme, Alkoholgenuss und viele mehr [73].

Interessanterweise können chronische Muskelerkrankungen die Isoenzymausstattung der Muskelzelle ändern. Der dort vorherrschende CK-MM Typ wird teilweise durch CK-MB und evtl. CK-BB ersetzt [73]. Somit steht fest, dass es in solchen Fällen keinen Sinn machen würde, die CK-MM zu bestimmen, sondern die CK-Gesamtaktivität besser mit dem Untergang von Muskelzellen korreliert [73].

Des weiteren kann man verschiedene Genotypen des CK-MM-Gens unterscheiden, die mit dem Ausprägungsgrad der Myopathie und auch dem darauf gemessenen CK-MM-Wert nach

körperlicher Anstrengung korrelieren [74]. So hatten Patienten mit einem CK-MM NcolAA Genotyp ein sechsfach höheres Risiko mit hohen CK-Werten auf eine definierte körperliche Arbeit zu reagieren als Patienten mit den Genotypen GG und AG [74].

## **1.7 Statine und ihre Nebenwirkungen**

Es gibt eine Vielzahl von Medikamenten, die in den Fettstoffwechsel eingreifen. Im Rahmen dieser Studie stehen die Statine im Mittelpunkt des Interesses, die durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase die endogene Cholesterinsynthese drosseln. Gleichzeitig wird die LDL-Rezeptordichte auf den Leberzellen hochreguliert, was zusätzlich den Effekt hat, dass das in der Blutbahn zirkulierende LDL aus der Blutbahn in die Hepatozyten aufgenommen wird [38]. Insgesamt lassen sich die Auswirkungen der Statine durch ein Senken des Gesamtcholesterins um ca. 35%, des LDLs um ca.45%, TGs um ca. 10% beschreiben. Der HDL Spiegel wird um ca. 5% angehoben [38].

Weil Statine dafür bekannt sind, das kardiovaskuläre Risiko zu senken, wird diese Substanzgruppe aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung auch immer häufiger verschrieben. Überdies wird gerade an dem möglichen positiven Einfluss der Statine bei der Therapie von Demenz, Hypertonus, Diabetes mellitus und Arthritis geforscht [75].

In einer US-amerikanischen Studie wurde gezeigt, dass 89% der verordneten lipidsenkenden Monotherapien für Patienten mit Dyslipoproteinämie Statine sind [9]. Diese Zahl verdeutlicht gut, um welche große Anzahl von Patienten es sich handelt, die diese Medikation erhalten. Dennoch sind die Nebenwirkungen nicht zu vernachlässigen und es wird darauf hingewiesen, dass beispielsweise der Nutzen der Hochdosis-Statintherapie nicht unbedingt im Verhältnis zum Nebenwirkungsrisiko steht, das man bei Anwendung eingeht [44]. Bei den DM Patienten spielen Nebenwirkungen auf die Muskulatur eine wichtige Rolle. Bei Patienten, die nicht an DM erkrankt sind, stellte sich durchschnittlich nach einem halben Jahr der Statintherapie eine Myopathie ein. Sie verschwand aber innerhalb von durchschnittlich 2,5 Monaten nach Absetzen wieder [75]. Bei ca. der Hälfte dieser Patienten wurde dann nach Therapieumstellung auf ein anderes Statinpräparat kein erneutes Auftreten von Nebenwirkungen festgestellt. Unterschiedliche Effizienz bezüglich der LDL-Senkung ist jedoch bekannt [76]. Die Myalgie stellt die klinische Hauptursache für das Absetzen der Statine dar [77].

### 1.7.1 Unterschiede der Wirkstoffe

In der Literatur ist beschrieben, dass Statine wie z.B. eine mit 20-40mg/Tag dosierte Simvastatintherapie während eines Jahres nur bei einem von 10000 Patienten zu Muskelschmerzen führt [78]. Allerdings bestehen Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen. Analysen einer Metastudie haben die Rate der fatalen Rhabdomyolysen als 0,15 pro 1 Million von verschriebenen Statinen beschrieben. So sind keine Rhabdomyolysen unter Fluvastatin, jedoch 3,16 unter Cervastatin aufgetreten, welches inzwischen vom Markt genommen wurde [79].

### 1.7.2 Medikamenteninteraktionen

Auch die Interaktion von Medikamenten spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Rhabdomyolyse [80, 81]. Demnach sind 60% der Fälle auf diese zurückzuführen [79] und beruhen anscheinend auf dem Abbau der Medikamente durch die selben Enzyme, meist vom Cytochromtyp, was zu einer Erhöhung der Serumkonzentration des Statins führt [80]. Andere Faktoren wie geringe Körpergröße, Nieren- und Leberfunktionseinschränkung, Diabetes mellitus, Hypothyreose bewirken das gleiche [82, 83].

Nebenwirkungsträchtig sind besonders Kombinationen aus Statinen und Fibraten [84], die zur Marktrücknahme von Cerivastatin führten [79]. In einer anderen Studie wurden alle Fälle, in denen Nebenwirkungen auftraten und eine Hospitalisierung nach sich zogen, durch eine Lipidsenkerkombination ausgelöst [75]. Darum sind Kombinationstherapien nur dann gerechtfertigt, wenn der LDL-Wert sich durch Monotherapie nicht genug senken lässt, der HDL Wert kleiner 40 ist, Triglyceriderhöhungen vorliegen oder gegenüber Statinen Unverträglichkeiten bestehen [84].

### 1.7.3 Dosierung

Weiter stellen hohe Dosen der Statine ein größeres Risiko für muskuläre Beschwerden und CK-Erhöhung dar. Während 40mg Simvastatin noch eine geringe Rate an Myopathierisiko mit sich bringt, bewirken 80mg schon eine Häufigkeit dieser Nebenwirkung von ca. 0,4% [82]. Jedoch scheinen höhere Dosierungen im Hinblick auf die Risikoreduktion für Herzinfarkte wirksamer zu sein. So zeigen Daten, dass sich das Herzinfarktrisiko durch eine Therapie mit Atorvastatin 80mg deutlicher senkte als durch eine Dosis von 10mg [54].

#### 1.7.4 Genetische Prädisposition für Statinmyopathie und Ausblicke

Es wurde herausgefunden, dass auch genetische Varianten wie SNPs im Gen eines hepatischen Transportproteins, welches für die Regulierung der Statinaufnahme zuständig ist, mit dem Auftreten von statininduzierter Myopathie assoziiert ist [78]. Dies bewies erstmals eine vererbte Prädisposition dafür. So konnten in der Studie mehr als 60% der Statinmyopathien durch die genetische Variante erklärt werden, was wiederum die Frage aufwirft, ob nicht auch die DM Patienten durch ihre genetische Mutation anfälliger für die Entwicklung einer solchen sind. Ergänzend soll noch hinzugefügt werden, dass bei anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel der Myasthenia Gravis die Statintherapie in 13% der Fälle zu Muskelschmerzen geführt hat [85]. Außerdem können Statine ebenfalls hepatotoxische Wirkung entfalten [44], was das Nebenwirkungsspektrum erweitert. Abschließend ist zu sagen, dass, obwohl in den meisten Studien ein sehr geringes Myopathierisiko beschrieben wird, die Inzidenz in der klinischen Praxis doch höher liegen könnte. Denn in vielen klinischen Studien werden die Studienteilnehmer sorgfältig ausgewählt und dadurch treten weniger Zwischenfälle auf als es mit zufällig ausgewählten Probanden zu erwarten wäre [44].

#### 1.8 Medikamentös-toxische Myopathie

In der Literatur werden die medikamentös-toxischen Myopathien verschiedener Form und Ätiologie erläutert [10]. An dieser Stelle soll nur auf die Statinmyopathie und die häufige Alkoholmyopathie eingegangen werden. Die häufigste Form ist die äthyltoxische, bei deren akutem Verlauf, der in ungefähr 1% der Fälle auftritt [86], proximal betonte Muskelschwellung, Muskelschwäche und Krämpfe auftreten, begleitet von CK-Erhöhung, Hypokaliämie, Myoglobinurie und Rhabdomyolyse [10]. Die häufigere chronische Form betrifft bis zu 50% der Alkoholiker, wobei sich bei nur 10-30% eine CK-Erhöhung finden lässt [10]. Die Lipidsenkermiopathie, die für die vorliegende Arbeit wesentliche Relevanz hat, ist besonders interessant, da weltweit ungefähr 25 Millionen Patienten regelmäßig von diesen Medikamenten Gebrauch machen [87]. Nebenwirkungen sind Hepatotoxizität und muskuläre Beschwerden. Sehr häufig ist eine symptomlose CK-Erhöhung. Über in Ruhe vorhandene, proximale Myalgien mit CK-Erhöhung berichten 1-5% der Patienten [10]. Jedoch auch Muskelsymptome ohne das Auftreten von CK-Erhöhung sind bei Statineinnahme

bekannt [88]. Im schlimmsten Fall äußert sich die Lipidsenkemyopathie in Form von Rhabdomyolyse, die sich unter anderem durch Tetraparese und CK-Erhöhung größer der zehnfachen Norm äußert [86]. Bisher sind ca. 3350 Fälle dieser Ausprägung bekannt [10]. Weiterhin ist bekannt, dass Muskelsymptome und CK-Erhöhung, die nach Abbruch der Statingabe persistieren, ein Anzeichen für das Vorliegen einer neuromuskulären Erkrankung sind [89]. Die Pathogenese der Lipidsenkemyopathie ist bisher noch unklar. Jedoch existieren Hypothesen wie z.B. eine verminderte Ubiquinon/Coenzym Q10 Bildung [90], die Induktion der Muskelzellapoptose [83] sowie eine veränderte Zusammensetzung der Zellmembranlipide der Skelettmuskeln [91], hervorgerufen durch die Wirkung der Statine auf die post-translative Modifizierung von Zellmembranproteinen [92]. Erstere Theorie stützt sich auf die durch Statine blockierte Farnesylpyrophosphatbildung, welches Zwischenprodukt der Ubiquinon/COQ10 Biosynthese ist. Dieses wiederum ist essentiell für die mitochondriale Funktion. Können die Mitochondrien nicht optimal arbeiten, werden die Zellen geschädigt [10]. Diese Theorie wird durch die Ergebnisse einer Studie gestützt, die 2007 publiziert wurde. Sie zeigt den Zusammenhang einer Mutation im COQ2 Gen mit Statinintoleranz und vermutet einen weiteren mit COQ10 [93].

## **1.9 Übergewicht und Dyslipoproteinämie**

Der Gesundheitsberichterstattung des Bundes ist klar zu entnehmen, dass Zugehörigkeit zu höherer sozialer Schicht mit geringerer Prävalenz von Adipositas und Übergewicht einhergeht [94]. Da aber die Einteilung nach sozialer Schicht mittels Befragung der Probanden zu keinen objektiven Aussagen führen würde, soll für diese Studie die Bildung als Indikator für die soziale Schicht gelten. Die WHO legte 1998 fest, dass ein BMI zwischen 25 und 29,9 als übergewichtig, ein BMI größer als 30 als adipös zu werten ist [94]. Demnach sind 1998 in Deutschland nur ein Drittel der Männer und knapp die Hälfte der Frauen normalgewichtig. Mehr als die Hälfte der Bevölkerung ist mindestens übergewichtig und ca. 20% sind als adipös einzustufen [94]. In der Literatur wird ebenfalls ein Zusammenhang zwischen BMI und dem Lipoproteinprofil beschrieben [95, 96]. Ein höherer BMI war in allen Altersgruppen mit einem höheren TG Spiegel, niedrigerem HDL-Wert und höherem Gesamtcholesterin einhergegangen, sodass die Autoren darauf hinweisen, das kardiovaskuläre Risikoprofil durch einen angemessenen BMI im Rahmen zu halten.

## **1.10 Statine, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, KHK und Herzinfarkt**

Arteriosklerose ist mit 40% der Todesursachen in den Industriestaaten ein sehr brisantes Thema [48]. Die Abhängigkeit der KHK- Mortalität von der mittleren Gesamtcholesterinkonzentration gilt für Männer und Frauen aller Altersstufen [48]. Somit ist klar, dass dieses Thema flächendeckende Relevanz in ganz Deutschland hat und von den Hausärzten versucht wird, alle Risikofaktoren, die zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen können, so gut wie möglich im Rahmen zu halten. Das Metabolische Syndrom, beschrieben als Kombination aus erhöhtem LDL, niedrigem HDL, Bluthochdruck, Insulinresistenz, Hypertriglyceridämie, einem proinflammatorischen und prothrombotischen Status, wird als ursächlich für gesteigertes kardiovaskuläres Risiko genannt [100]. Des Weiteren ist der negative Einfluss auf Bluthochdruck durch Lifestyle Faktoren wie körperliche Inaktivität und hoher Salzkonsum beschrieben [101]. Risikobeeinflussend sind HDL-, LDL-Cholesterin, TG, Alter, systolischer Blutdruck, Familienanamnese bezüglich Herzinfarkten, Rauchen und Diabetes [102]. Die GRIPS Studie hingegen beschreibt eine Herzinfarktinzidenz, signifikant beeinflusst durch Alter, Cholesterin, LDL (als wichtigsten Faktor), Apo B, TGs, VLDL, und Fibrinogen [103]. Auch BMI, systolischer Blutdruck und Plasmaglukose sowie in der untersten Quintile der HDL-Wert hingen signifikant mit dem Herzinfarktrisiko zusammen. Vermutet wird, dass bei mit Statinen eingestellten Patienten, deren LDL-Wert sich im Therapiezielbereich befindet, die aber dennoch einen Herzinfarkt erleiden, ein niedriger HDL-Wert die Ursache sein könnte. Weiter wird angeführt, dass Statine durch einen moderaten Anstieg des HDLs eine Risikoreduktion bewirken, zusätzlich zu dem Effekt, den sie durch die LDL-Senkung erzielen [54]. Ob jedoch ein Absenken des LDL-Cholesterins auf sehr geringe Werte den Einfluss des HDL-Cholesterins auf das kardiovaskuläre Risiko vermindert, bleibt unklar [54]. Für Diabetiker wurde als wichtigster risikobestimmender Faktor das non-HDL-Cholesterin bezüglich des koronaren Herztodes festgestellt. Außerdem wird beschrieben, dass u.a. eine Therapie mit Pravastatin das Risiko senken kann an Diabetes zu erkranken [104]. Eindeutig klar ist jedoch noch nicht, ob dies durch die niedrigeren Blutfettwerte bewirkt wird oder ob vielleicht die antiinflammatorische Wirkung der Medikation dabei eine Rolle spielt [105].

## **2. Fragestellung**

Zielsetzung der Arbeit war herauszufinden, ob Patienten mit Myotonen Dystrophien vermehrt an Fettstoffwechselstörungen leiden. Es galt zu prüfen, ob diejenigen mit Fettstoffwechselstörung bevorzugt einen bestimmten Typ der Fredrickson Klassifikation aufweisen.

Weiterhin stand im Blickpunkt des Interesses, in wie weit die DM Patienten im Hinblick auf ihr Muskelleiden die Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern vertragen oder ob sie mit einer vermehrten Rate an Nebenwirkungen reagieren. So sollte eine klare Aussage bezüglich der Therapieempfehlung für DM Patienten getroffen werden.

Mit Hilfe des erarbeiteten Fragebogens sollten die Grundlagen für ein erstes DM Patientenregister erstellt werden. Dieses Register sollte nicht nur dem Informationsgewinn zu den Fettstoffwechselerkrankungen dienen, sondern auch eine Zusammenstellung von Informationen über den natürlichen Krankheitsverlauf und allgemeine Informationen zur Person des Patienten enthalten. Somit sind in Zukunft prospektive klinische Therapieforschungsarbeiten besser möglich.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv für Fragebogen und Lipidprofile**

Grundlage für unsere Untersuchungen waren Patienten mit genetisch gesicherter Myotoner Dystrophie Typ 1 und Typ 2, die zum einen aus dem ehemaligen Register von Prof. Ricker aus Würzburg stammen, zum anderen Patienten im Friedrich-Baur-Institut der LMU München sind. Sie enthält sowohl DM1 als auch DM2 Patienten aus ganz Deutschland.

330 Patienten wurde per Post der nachfolgende Fragebogen zugesandt, mit der Bitte um Teilnahme an der Studie. Insgesamt kamen 209 Fragebögen zurück, 63,3% der abgeschickten. Von diesen 209 Fragebögen waren 34 als nicht zustellbar mit unbekannter neuer Adresse gekennzeichnet. Weitere 8 Fragebögen wurden unausgefüllt mit dem Hinweis zurückgesandt, dass der betreffende Patient bereits verstorben war. Schließlich gab es noch 4 unausgefüllte Rückantworten, wo die Patienten nicht an der Befragung teilnehmen wollten. Insgesamt waren 163 Datensätze auswertbar (134 DM2; 29 DM1). Eine Genehmigung durch die Ethikkommission der LMU für diese Datenbank wurde eingeholt.

Einschlusskriterium war die genetisch gesicherte Myotone Dystrophie sowie die komplett unterzeichnete Einverständniserklärung. Dabei war es unerheblich, ob sich bei den Patienten die Krankheit schon manifestiert hatte oder wie alt der Patient war.

Des Weiteren wurden Fettstoffwechselprofile von Patienten des Friedrich-Baur-Instituts ausgewertet, die auch dort erhoben wurden. Die Lipidwerte dieser Patienten sind in dem Fragebogenkollektiv bezüglich der Fettstoffwechselstörungen enthalten. Dadurch liegt ein größeres Kollektiv vor. Somit waren es 134 DM2 und 36 DM1 Patienten, also 7 DM1 Patienten mehr, deren Lipidwerte vorlagen. Von diesen 7 Patienten erhielten wir jedoch keine Rückantwort bezüglich des Fragebogens. Somit konnten lediglich ihre dem Friedrich-Baur-Institut vorliegenden Fettstoffwechselwerte benützt werden. Diese 7 Patienten konnten aufgrund fehlenden Einverständnisses nicht in das Patientenregister aufgenommen werden.

#### **3.2. Studienzeitraum**

Die Fragebögen wurden am 10.1.2008 mit der Post verschickt und die letzten Rückantworten wurden Ende März 2008 zurückerhalten.

### 3.3. Fragebogen

Die Daten wurden anhand eines Fragebogens (siehe Anhang) erhoben, der sich in einen allgemeinen Teil, einen Fettstoffwechselteil und einen sich auf Narkosen beziehenden Teil, der nicht Gegenstand dieser Arbeit ist, untergliederte. Ersterer wurde nach dem Vorbild des US-amerikanischen Fragebogens des „National Registry for Myotonic Dystrophy and Facioscapulohumeral Muskular Dystrophy Patients and Family Members“ entworfen, um eine standardisierte und vergleichbare Erfassung der Patientendaten zu gewährleisten. Es handelt sich um eine Übersetzung des von Richard T. Moxley der University of Rochester entworfenen Musters mit nur geringfügigen Abänderungen. Der den Fettstoffwechsel betreffende Teil wurde selbst entworfen. Unseres Wissens nach gibt es keinen eigens für Fettstoffwechselstörungen bei Myotonen Dystrophien entworfenen Fragebogen, sodass eine eigenständig entwickelte Ergänzung nötig war, die auf Grundlage existierender Fragebögen zu kardiovaskulären Risikoprofilen aus dem Schlaganfallbereich adaptiert wurde. Es sollten die häufigen Beschwerdebilder, die durch Dyslipoproteinämie und ihre Folgen entstehen können und weitere, das Herz-Kreislaufsystem betreffende Erkrankungen wie Diabetes und Bluthochdruck abgefragt werden. Das Ziel war, möglichst viel Information diesbezüglich zu sammeln. Die weiteren Fragen sollten andere Ursachen detektieren, wie rheumatische Erkrankungen, psychische Einflussfaktoren oder aber Medikationsveränderungen, die dieselben Beschwerden bewirken können wie Statine in Bezug auf Nebenwirkungen auf die Muskulatur.

Zusätzlich zum Fragebogen wurde eine Einverständniserklärung zum Aufbau eines Patientenregisters für Myotone Dystrophien, eine Autorisierung für die Überlassung medizinischer Informationen und ein persönliches Anschreiben vom Studienleiter Herrn Prof. Dr. B. Schoser beigelegt.

Beim Entwerfen des Fragebogens stellte sich das Problem, dass dieser einerseits eine bestimmte Seitenzahl nicht überschreiten sollte, um die Patienten nicht durch einen großen zeitlichen Aufwand vor der Teilnahme abzuschrecken. Andererseits war aber eine gewisse Länge nötig, um alle wichtigen Daten abzufragen. Insgesamt umfasste der den Patienten zugestellte Datensatz 27 Din A4 Seiten.

Die Patienten nahmen aktiv an der Studie teil, indem sie den Fragebogen ausfüllten, fehlende Daten bei ihren Hausärzten anforderten und die Bögen zurücksandten. Waren die Informationen nicht ausreichend präzise oder lückenhaft, so konnten mit Hilfe der

Autorisierung vom Hausarzt diese fehlenden Inhalte ergänzt werden und auch durch Anrufe beim Patienten direkt geklärt werden.

Eine Aufnahme in das Patientenregister und somit Auswertung war nur möglich, wenn der Patient den Bogen über Autorisierung zur Überlassung von Informationen vom Hausarzt und seiner Krankengeschichte unterschrieben und zurückgesendet hatte.

### **3.4. Fettstoffwechselprofile**

Um dem Verdacht der häufig auftretenden Fettstoffwechselstörungen zu erhärten, wurden Fettstoffwechselprofile von DM Patienten im Rahmen von Routineuntersuchungen im Friedrich-Baur-Institut erhoben, die aus den Werten Cholesterin, HDL, LDL, VLDL, Triglyceride, Lp(a) und LDL/HDL bestehen.

Als Normwerte wurden vom Labor angegeben:

Chol:	120-240 mg/dl
Triglyceride:	50-200 mg/dl
HDL:	35-75 mg/dl
LDL:	60-190 mg/dl
VLDL:	7-30 mg/dl
LDL/HDL:	1-4
Lp (a):	<30mg/dl

Anhand dieser Werte teilte der befundende Laborarzt die Patienten den Fredrickson Typen zu, soweit das (eindeutig) möglich war. Lp a – Werte, die als <5 beziffert wurden, sind in der Statistik mit 4 verrechnet worden. Die Patienten, die keinem Typen zugeteilt waren, wurden nach Rücksprache mit dem Institut für Klinische Chemie der LMU nachträglich der Klassifikation entsprechend zugeteilt.

Dies geschah durch Orientierung an den vom Labor angegebenen Normwerten und der im Abschnitt Hintergrund erläuterten Einteilung.

Die Auswertung geschah im Vergleich zwischen DM1 und DM2 Patienten bezüglich der verschiedenen Fredrickson Typverteilungen sowie der Mittelwerte, Minimum, Maximum und Standardabweichung jeweils für die verschiedenen Fettstoffwechselfparameter.

### 3.5. Auswertung

#### 3.5.1 Auswertung des allgemeinen Teils des Fragebogens

Fragen, die für diese Studie nicht von direktem Interesse sind, wurden im weiteren Verlauf dieser Arbeit nicht beschrieben.

Die Frage nach den zur Diagnose führenden Untersuchungen konnte nicht sinnvoll ausgewertet werden, denn die Patienten fassten die Frage falsch auf, kreuzten größtenteils alle Untersuchungen an und waren sich nicht sicher, welche Untersuchung endgültig zur Diagnose führte. Auch die Frage, wer die Diagnose gestellt hat, war nicht sicher auszuwerten, da häufig mehrfach angekreuzt wurde. Die Fragen nach Angehörigen, die auch an DM erkrankt sind, dienen der zukünftigen Erfassung und Therapieoptimierung der DM-Familien, steht jedoch nicht im Mittelpunkt des Interesses dieser Arbeit.

Von den Angaben zum sozialen Umfeld, Beruf und Bildung wurden die am besten objektivierbaren Angaben, wie Frührente ja/nein, und schulischer Bildungsgrad, bzw. Ausbildung oder Studium ausgewertet und mit dem deutschen Durchschnitt verglichen. Zur Auswertung der Daten zu Bildung und Beruf ist anzumerken, dass Fachabitur und Abitur gleichgesetzt wurden und unter der Rubrik Abitur im Ergebnisteil zusammengefasst sind. Des Weiteren wurde bezüglich der Hauptschüler kein Unterschied gemacht zwischen „Quali“ und Hauptschulabschluss. Bei den Frührentnern wurde nicht unterschieden, ob ihre Erkrankung ursächlich für die Berentung war oder nicht. Diejenigen, die beruflich durch die DM eingeschränkt waren, gingen entweder in Frührente oder ihre Arbeit wurde auf ihre Bedürfnisse abgestimmt. Die Frage nach technischen Hilfsmitteln wurde ausführlich beantwortet, jedoch selten das Alter des erstmaligen Einsetzens genannt, so dass dieses nicht ausgewertet werden konnte.

Die Frage nach den Medikamenten ermöglicht den Abgleich mit der Angabe zur Statineinnahme im Fettstoffwechselfragebogen und der Wechselwirkungsanalyse. Die anderen Fragen dienen dem Informationsgewinn über die Krankheitsgeschichte, um ein möglichst vollständiges Bild des Zustandes und der Entwicklung der Krankheit zu bekommen. Die Frage nach dem Alkoholkonsum wurde gestellt, um alkoholtoxische Muskelschäden zu detektieren. Ein nicht schädliches Konsumverhalten lag vor, wenn der Patient höchstens 0,25l Wein oder 0,5l Bier täglich zu sich nahm.

Alle Fragen wurden nach DM1 und DM2 getrennt ausgewertet und Mittelwerte sowie, wo sinnvoll auch Standardabweichungen, zwischen DM1 und DM2 verglichen. Es schließt sich

ein Vergleich mit vorbestehender Literatur und Deutschen Durchschnittswerten des Robert Koch-Institutes an.

### 3.5.2 Auswertung des Fettstoffwechselteils

Die Fragen zu Gefäßstatus und Dyslipoproteinämiefolgen wurden stets beantwortet, jedoch meist kein Alter der Erstmanifestation angegeben. Die Frage nach der Gehstreckeneinschränkung aufgrund von PAVK wurde oft auf die Beschwerden der Myotonen Dystrophie hin beantwortet, sodass dieser Punkt nicht ausgewertet werden konnte. Die Fragen nach Diabetes, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen wurden nach ja/nein Prinzip ausgewertet und nur auf die Fettstoffwechselstörungen genauer eingegangen.

Bei unklaren Antworten konnten die Lücken durch Anrufe beim Hausarzt geklärt werden. Fragen nach Statineinnahme wurde nur dann als positiv gewertet, wenn der Patient die Frage unter Angabe eines Medikamentennamens bejahen konnte oder wenn bei Unklarheit der Hausarzt die Information bestätigen konnte. Die weitere Medikation neben Statinen und anderen fettsenkenden Präparaten wurde so genau wie möglich erfasst. Dosierungen, die nicht angegeben wurden, konnten nur teilweise ergänzt werden.

Die nächsten acht Fragen, die sich auf den Einnahmezeitpunkt beziehen, wurden von den meisten Patienten nicht beantwortet.

Weder Patienten noch Hausärzten war der CK-Wert während der Statintherapie bekannt, solange die Patienten keine Beschwerden entwickelten. Darum sind diese nur von einigen Patienten bekannt, die auf Grund von CK-Erhöhung die Statine wieder abgesetzt hatten.

Die restlichen Fragen zum Detektieren anderer Ursachen für die selben Beschwerden wie bei Statinnebenwirkungen wurden bis auf Einzelfälle, die die Frage nicht auf den erklärten Zeitraum bezogen und somit nicht verstanden hatten, verneint bzw. übergangen. Dadurch können diese Fragen nicht gesondert im Ergebnisteil aufgeführt werden.

Die Grenzwerte für die einzelnen Gruppen wurden bei 200, 250 und 300 mg/dl für Gesamtcholesterin gewählt, da dies vom RKI ebenfalls so gewählt wurde und somit Vergleichbarkeit gewährleistet wird. Nebenwirkungen, die auf die Statintherapie hin

auftraten, wurden klassifiziert in Angst, körperliche Beschwerden (Muskelschwäche, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe), CK-Erhöhung und andere Gründe.

### 3.6. Statistik

Die statistischen Tests und Korrelationen wurden mit Hilfe des Programms SPSS angefertigt und deren Interpretation von Dipl. Statistiker V. Rolny überprüft. Weiterhin wurde eine Berechnung zur stochastischen Unabhängigkeit zweier Ereignisse für Diabetes mellitus Typ 2 und DM1/2 gemacht. Hierzu wurde folgendes Werk benutzt: Feller, W., An Introduction to Probability Theory and its Applications. 3 ed. Vol.1. 1986 New York: John Wiley&Sons. 125-128

#### 3.6.1. Allgemeiner Teil

Die Statistische Auswertung beschränkt sich größtenteils auf deskriptives Analysieren der Ergebnisse und beinhaltet wenn möglich und sinnvoll Mittelwert, Standardabweichung, Maximum und Minimum der Ausprägungen eines Merkmals. Die Ergebnisse wurden getrennt nach DM1 und DM2 Patienten betrachtet, Durchschnitte und Standardabweichungen mit Excel berechnet. Mittels zweiseitigem t-Test unabhängiger Stichproben wurden im Allgemeinen Teil die Aussagen geprüft, ob DM1 und DM2 Patienten unterschiedlichen Alters sind, ob DM1 früher diagnostiziert wird und das Alter der ersten Symptome unterschiedlich ist. Die Hypothese, dass beide Patientengruppen gleich häufig Muskelschwäche und Muskelkrämpfe erleiden, wurde durch den exakten Test nach Fischer untersucht, ebenso wie die anderen Symptome, die Therapiemaßnahmen, sowie Diabeteshäufigkeit.

#### 3.6.2. Fettstoffwechselteil

Da für die Fettstoffwechselwerte nur von Cholesterin und von HDL die Mittelwerte der Bevölkerung mit Standardabweichung vorliegen, beschränken sich die Tests des Fettstoffwechselteils auf diese Parameter. LDL und TG werden im Vergleich zwischen den beiden DM Gruppen analysiert.

Mit Hilfe eines t-Tests für unabhängige Stichproben wurde untersucht, ob sich die Mittelwerte der DM1- von denen der DM2 Patienten bezüglich des Cholesterins und des HDLs signifikant

unterscheiden. Des Weiteren wurden die beiden Patientengruppen gesondert mit dem Bundesdurchschnitt bezüglich der beiden Parameter mithilfe des t-Test Rechners unter [www.openepi.com](http://www.openepi.com) untersucht. Alle Tests erfolgten auf dem Signifikanzniveau  $p < 0,05$ .

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Allgemeiner Teil

#### 4.1.1 Patientenkollektiv allgemeiner Teil

Insgesamt wurden 163 Patienten mit genetisch gesicherter Myotoner Dystrophie Typ 2 beziehungsweise Typ 1 in die Studie aufgenommen. Im Vordergrund standen DM2 Patienten, von denen 134 Studienteilnehmer (46 Männer: 34,3%; 88 Frauen:65,7%) rekrutiert wurden. Als kleine Vergleichsgruppe wurden zusätzlich 29 Patienten mit DM1 (17 Männer: 58,6%; 12 Frauen: 41,4%) aufgenommen.

#### 4.1.2 Altersverteilung

Tabelle Nr. 3

	DM2 Patienten	DM1 Patienten
Durchschnittsalter	57±13,1 (18;82)	47±13,2 (18;72)
Alter bei Beschwerdebeginn	40±13,8 (8;75)	33±15,3 (5;65)
Alter bei Diagnosestellung	47±13,9 (15;78)	38±15,4 (6;68)

Tabelle Nr. 3 beinhaltet die Mittelwerte, die Standardabweichung sowie in Klammern das Maximum und Minimum aller Werte bezüglich dem Durchschnittsalter, dem Alter bei Beschwerdebeginn, sowie Diagnosealter in Jahren.

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

#### 4.1.3 Beschwerdebeginn

Ein Vergleich des Alters bei Beschwerdebeginn zeigt, dass DM1 Patienten (Ø 33 Jahre) früher über Symptome berichten als DM2 Patienten (Ø 40 Jahre) (Abbildung Nr. 3).

In den ersten 10 Lebensjahren gab nur ein Patient aus jeder Gruppe an bereits Beschwerden zu haben. Bei fast 24% der DM1 Patienten beginnen die Beschwerden mit 10-20 Jahren.

Nur bei DM2 Patienten tritt ein Krankheitsbeginn nach dem 70. Lebensjahr auf, ist aber mit 1,5% selten. Der frühere Beschwerdebeginn bei DM1 gegenüber den DM2 Patienten ist aufgrund der geringen Fallzahl knapp nicht signifikant (p=0,058).

#### 4.1.4 Diagnosealter

Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung unterscheidet sich um 9 Jahre zwischen DM1 und DM2 Patienten (38 zu 47 Jahre).

Die durchschnittliche Dauer vom Beginn der Symptome bis zur Diagnosestellung beträgt bei DM1 Patienten 7,3 Jahre, respektive 8 Jahre bei DM2 Patienten (bei der Berechnung wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen die Symptome vor der Diagnosestellung aufgetreten sind). Der zweiseitige t-Test ergab die Bestätigung des Beobachteten. So zeigten die DM1 Patienten mit einem p-Wert von 0,009 ein signifikant früheres Diagnosealter.

#### 4.1.5 Bildung und Frühberentung

Tabelle Nr. 4

	DM 2 Patienten	DM 1 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 %	-

Tabelle Nr. 4 stellt die prozentualen Angaben der zwei Patientengruppen bezüglich des erreichten Bildungsgrades gegenüber.

DM2 Patienten haben bessere Schulabschlüsse als DM1 Patienten.

Bei beiden Untergruppen sind 38,06% (DM1: 37,93%; DM2: 38,06%) der Patienten frühberentet worden. Betrachtet man die Patienten fortgeschrittenen Alters genauer, so sind 44,4% derer, die älter als 50 sind und 47% der über 60 Jährigen in Frührente.

#### 4.1.6 BMI

Tabelle Nr. 5

	BMI	BMI<25	BMI25/30	BMI>30
% DM2	25,51	52,24	35,07	13,43
% DM1	25,30	68,97	31,03	3,45

Tabelle Nr. 5 nennt die prozentualen Anteile der jeweiligen Gruppen bezüglich ihres BMIs.

Beide DM Patienten zeigen einen ähnlichen BMI Durchschnitt.

#### 4.1.7 Erste Krankheitshinweise

Tabelle Nr. 6

	DM2 Patienten	DM1 Patienten
Körperliche Symptome	33,6 %	44,8 %
Muskelschwäche	32,8 %	13,8 %
Muskelkrämpfe	9,7 %	24,0 %
Muskelschmerz	7,4 %	-
Sehstörung	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 %

Tabelle Nr. 6 beinhaltet die exakten Werte, die der Abbildung darüber zugrunde liegen, und beschreibt, in wie viel % der Fälle bei DM1/2 das jeweilige Symptom als erster Krankheitshinweis auftrat.

Diese Aussagen lassen sich auch mit Hilfe des zweiseitigen t-Tests nach Fischer belegen.

Dieser sagt aus, dass DM2 ( $p=0,045$ ) signifikant mehr Muskelschwäche angeben als DM1 Patienten. Hingegen zeigt der p-Wert von 0,057, dass DM1 Patienten knapp nicht signifikant mehr Muskelkrämpfe haben.

#### 4.1.8 Technische Hilfsmittel

Tabelle Nr. 7

	DM2 Patienten	DM1 Patienten
Mobilitätshilfen	30,1 %	24,1 %
Gehstock	20,1 %	10,3 %
Gehwagen	10,4 %	10,3 %
Rollstuhl	9,7 %	17,2 %
Fußgelenkstütze	3 %	10,3 %
Respiratorische Hilfen	3,7 %	6,9 %
Atemhilfe	3 %	6,9 %
Beatmungsgerät	3 %	6,9 %
Herzschrillmacher/ICD	3 %	3,4 %

Tabelle Nr. 7 stellt die Häufigkeit der Benutzung von Hilfsmitteln in Prozent dar.

Mobilitätsverbessernde Hilfen sind die in beiden Patientengruppen am häufigsten benutzten technischen Hilfsmittel. DM2 Patienten benutzen leichte Mobilitätshilfen

(Gehstock/Gehwagen) häufiger als schwere Hilfen wie Rollstühle. Bei DM1 ist dies umgekehrt.

#### 4.1.9 Alkohol, Rauchen und Allergien

44,0% der DM2 und 44,4% der DM1 Patienten gaben an Alkohol zu konsumieren, 11,2 % der DM2 und 27,6% der DM1 Patienten sind Raucher. Kein Patient derjenigen, die angaben Alkohol zu trinken, nannte eine Menge, die gesundheitlich bedenklich wäre. 28,8% der Patienten gaben an Allergien zu haben, 31,3% der DM2 und 17,2% der DM1 Patienten.

#### 4.1.10 Knochenbrüche

43,3% der DM2 Patienten und 41,4% der DM1 Patienten gaben an einmal oder häufiger eine Fraktur erlitten zu haben. Dabei wurden Brüche, die durch einen Autounfall verursacht wurden, nicht in die Berechnung einbezogen. Eingeteilt wurde in Handgelenks-, Fußgelenks/Knöchel-, Hand/Arm/Ellenbogen-, Fuß/Bein/Knie-, und andere (Zehen, Finger, Rippen, Schädel, Clavicula, Nase, Wirbel, Sitzbein) Frakturen. Legt man die Anzahl der Brüche der Gruppen auf die Patienten um, so hatte im Schnitt jeder Patient (DM1 wie auch DM2) ca. 1,6 Brüche erlitten.

Tabelle Nr. 8

	Handgelenk	Fußgelenk/Knöchel	Hand/Arm/Ellenbogen	Fuß/Bein/Knie	Andere
% aller Brüche	6,2	17,5	20,6	35,1	20,6
% Anteil DM1	0	23,5	20	11,8	30
% Anteil DM2	100	76,5	80	88,2	70

Tabelle Nr.8 stellt die Knochenbrüche aufgeteilt nach Lokalisation, sowie die entsprechenden Anteile der DM1 und DM2 Patientengruppen prozentual dar.

#### 4.1.11 Symptome der Myotonen Dystrophie / Alter des Beschwerdebeginns

Tabelle Nr. 9

	Durchschnittsalter bei Auftritt/Auftreten in %			
	DM2		DM1	
Arrhythmie (p=0,284)	45,5±14,4 (12;72)	35,8%	43±7 (34;53)	24,1%

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

Tabelle Nr. 9 gibt jeweils für DM1 und DM2 die Häufigkeit des Vorkommens in Prozent an, sowie das mittlere Alter des Symptombeginns mit Standardabweichung, Maximum und Minimum. Auch der p-Wert der statistischen Untersuchung wird angegeben, ob zwischen DM1 und DM2 bei dem jeweiligen Symptom ein signifikanter Unterschied besteht.

Die häufigsten Symptome sowohl bei DM2 als auch DM1 Patienten sind Steifigkeit der Hände, Probleme beim Faustschluss, Probleme beim Aufstehen aus dem Sitzen, Probleme beim Zehenstand und Probleme beim Treppensteigen. Die größten Abweichungen zwischen DM1 und DM2 Patienten finden sich bei den Symptomen Atemprobleme und Schluckbeschwerden, die bei DM1 Patienten durchschnittlich 20 Jahre eher beginnen. Auch bei Katarakten, Schwäche der Gesichtsmuskulatur, Sprachproblemen, Unfähigkeit die Hand zu schließen und auf den Zehen zu stehen besteht ein Unterschied des Auftretens der Symptome von ca. 10 Jahren.

#### 4.1.12 Andere multisystemische Organmanifestationen

Tabelle Nr. 10

	DM2 Patienten	DM1 Patienten
Bluthochdruck	38,8 %	3,4 %
Diabetes	18,7 %	13,8%
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 und OP	14,2 %	24,1 %
Schilddrüsenbeschwerden	30,6 %	27,6 %
Tumorerkrankung	20,9 %	3,4 %
Hautkrebs	4,5 %	-
Brustkrebs und OP	8,9 %	-
Fehlgeburt	7,4 %	-
Chronische Infektion	9,7 %	-
Obstipation	21,6 %	3,4 %
Ulkus	8,3 %	6,9 %
Blasenschwäche/Prostatabeschwerden	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 %

Tabelle Nr. 10 ist eine Synopsis der verschiedenen anderen Leiden der Patienten mit Häufigkeitsangaben für DM1 und DM2 getrennt.

Diese Ergebnisse werden im nächsten Kapitel diskutiert.

#### 4.1.13 Behandlungen

Tabelle Nr. 11

	psychologische Beratung	Atemtherapie	Physikalische Therapie	genetische Beratung	Sprachtherapie
DM2	15,67	11,19	46,27	11,94	12,69
DM1	20,69	10,34	62,07	31,03	24,14

Tabelle Nr. 11 demonstriert die Häufigkeit der Inanspruchnahme von Therapieangeboten der einzelnen Patientengruppen.

DM1 Patienten nehmen häufiger genetische Beratungen ( $p=0,021$ ), Sprachtherapie ( $p=0,151$ ) und physikalische Therapie ( $p=0,164$ ) in Anspruch.

Auch die psychologische Beratung ( $p=0,586$ ) wird häufiger von DM1 Patienten konsultiert.

Das Angebot der Atemtherapie ( $p=1,0$ ) nutzen beide Gruppen ähnlich häufig.

## 4.2. Fragebogenauswertung des Fettstoffwechsellteils

### 4.2.1 Fettstoffwechsel

Die Daten stammen von 170 Patienten ( $55y\pm 14; 82; 18$ ).

Das Patientengut setzt sich geringfügig anders zusammen als das des allgemeinen Teils.

Es besteht aus 134 DM2 ( $57y\pm 13; 82; 18$ ) (90 Frauen, 44 Männer) und 36 DM1

Patienten ( $47\pm 14; 72; 18$ ) (15 Frauen, 21 Männer).

113 Patienten (94 DM2 und 19 DM1) haben eine Fettstoffwechselstörung, was 66,5% (70,1% DM2; 52,8% DM1) beträgt. Bei einer der DM1 Patientin wurden noch nie Blutfettwerte bestimmt und nur von 64 DM2 und 10 DM1 Patienten liegen alle Werte (Chol ges, HDL, LDL, TG) vor.

Abbildung Nr. 2

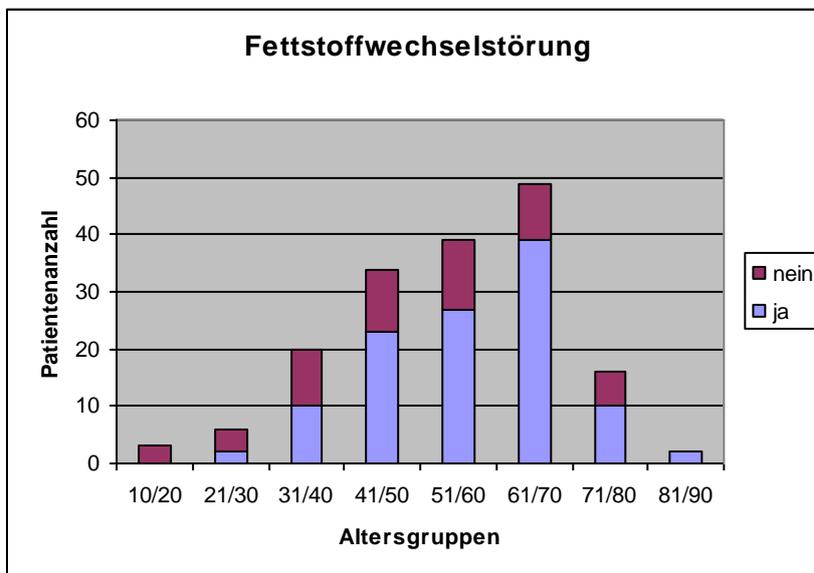


Abbildung Nr. 2 stellt die Anteile der Patienten mit und ohne Fettstoffwechselstörung dar.

Von 63 Patienten ist genau bekannt, mit welchem Alter die Fettstoffwechselstörung zum ersten Mal aufgetreten ist. Im Schnitt von DM1 und 2 ist das ein Alter von 47,3 Jahren. Die DM2 Patienten separat betrachtet haben 50 Patienten diese Angabe machen können und somit

konnte für diese Gruppe ein Durchschnittsalter von (47,6y ± 15,1; 79; 18) ermittelt werden. Entsprechend bei den DM1 Patienten waren es 13 mit einem Schnitt von (46,2y ± 9,7; 64; 25).

Tabelle Nr. 12

Angaben in mg/dl	Cholesterin ges.	HDL	LDL	Triglyceride
DM1+DM2	259,4 ± 40,7 (407;149)	73,1 ± 23,8 (141;31)	156,6 ± 38,9 (294;42)	164,3 ± 89,5 (474;43)
DM1	241,9 ± 36,2 (316;174)	71,8 ± 30,9 (137;31)	134,6 ± 49,8 (210;42)	217,5 ± 118,3 (474;57)
DM1(40-69J)	248,3 ± 35,5 (316;174)	69,6 ± 24,2 (132;44)	151,5 ± 35,9 (210;102)	192,7 ± 83 (331;57)
DM2	262,6 ± 40,6 (407;149)	73,4 ± 22,3 (141;39)	160 ± 35,7 (294;63)	154,2 ± 79 (411;43)
DM2(40-69J)	260 ± 43,9 (407;149)	71,9 ± 21 (117;39)	158,4 ± 39,7(294;63)	162,7 ± 87,4 (411;43)

Tabelle Nr. 12 zeigt die Mittelwerte der Blutfettparameter ± Standardabweichung, sowie den größten und den kleinsten aufgetretenen Wert der DM Patienten.

Diese Beobachtungen wurden für die Gruppe der 40-69 jährigen statistisch geprüft. DM1 und DM2 Patienten unterscheiden sich in allen Kategorien nicht signifikant (Chol: p=0,358; HDL: p=0,758; LDL: p=0,613; TG: p=0,286). Alle Altersstufen berücksichtigt, zeigt sich: Chol: p=0,835; HDL: p=0,055; LDL: p=0,126; TG: p=0,072.

In folgender Tabelle Nr. 12 stimmt die Gesamtsumme der Patienten nicht mit der Patientenzahl überein, weil nicht von allen Patienten die Fettstoffwechselwerte vom Hausarzt erhoben wurden. Außerdem hatten zwei Patienten Cholesterinwerte, die kleiner als 200mg/dl waren. Eine gleiche Tabelle wurde für DM1 Patienten nicht angefertigt, da diese zahlenmäßig zu schwach vertreten sind.

Tabelle Nr. 13

DM2 Cholesterin	200 – 249 mg/dl		250 -299 mg/dl		>=300 mg/dl	
	DM2 %	Anzahl	DM2 %	Anzahl	DM2 %	Anzahl
<b>Frauen</b>						
18-19		0		0		0
20-29		0	100,0	1		0
30-39		0	50,0	4	12,5	1
40-49	23,5	4	17,6	3	11,8	2
50-59	36,8	7	22,2	4	5,6	1
60-69	33,3	9	25,9	7	21,4	6
70-79	14,3	2	42,9	6	21,4	3
gesamt	26,1	23	29,5	26	14,8	13
<b>Männer</b>						
18-19		0				0
20-29		0				0
30-39		0	25,0	1	25,0	1
40-49	14,3	1	57,1	4		0
50-59	30,8	4	30,8	4	7,7	1
60-69	30,8	4	15,4	2	15,4	2

70-79	50,0	3	16,7	1		0
gesamt	27,3	12	27,3	12	9,1	4

Tabelle Nr. 13 gibt für die Bereiche 200-250 mg/dl, 250-300 mg/dl und größer 300 mg/dl die Prozent und die Zahl der Patienten der jeweiligen Altersstufen nach Geschlecht separiert an.

DM2 Patienten haben seltener Cholesterinwerte zwischen 200mg/dl und 249 mg/dl, als im Bereich zwischen 250mg/dl bis 299mg/dl. Frauen liegen häufiger über 300 mg/dl als Männer.

Tabelle Nr. 14

DM2		Diabetes Typ 2 ja	Diabetes Typ 2 nein	Summe
	Fettstoffwechselstörung ja	17	77	94
	Fettstoffwechselstörung nein	4	36	40
	Summe	21	113	134
DM1		Diabetes Typ 2 ja	Diabetes Typ 2 nein	Summe
	Fettstoffwechselstörung ja	2	17	19
	Fettstoffwechselstörung nein	2	15	17
	Summe	4	32	36

Tabelle Nr. 14 gibt die Anzahl der Patienten wieder, die sich in den jeweiligen Untergruppen befinden.

Aus dem Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten für Fettstoffwechselstörung und Diabetes Typ2 für jeweils DM1 und DM2 verglichen mit der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten beider Merkmale ergibt sich folgendes:

$$\text{DM1: } 4/36 * 19/36 \approx 0,059 \quad \Leftrightarrow \quad 2/36 \approx 0,056$$

$$\text{DM2: } 21/134 * 94/134 \approx 0,11 \quad \Leftrightarrow \quad 17/134 \approx 0,13$$

Die jeweils sehr gute Übereinstimmung der gerundeten Werte deutet auf die stochastische Unabhängigkeit von Fettstoffwechselstörung und Diabetes Typ2 sowohl für DM1 als auch für DM2 Patienten hin. Die statistische Berechnung zwischen Diabetes Typ 2 und Fettstoffwechselstörung zeigt mit einem Koeffizienten von  $r = 0,084$  keine Korrelation der beiden Größen an. Werden alle Typ 2 Diabetiker aus dem Kollektiv herausgenommen und wird dann die Fettstoffwechselstörungsprävalenz ermittelt, so ergibt sich für DM1 eine Rate von 53,1%, für DM2 eine Rate von 68,1%.

#### 4.2.2 Fettstoffwechselprofile

Von 32 DM2 Patienten und 10 DM1 Patienten, die im Friedrich-Baur-Institut behandelt werden und sich bereit erklärt haben an der Studie teilzunehmen, liegt ein kompletter Fettstoffwechselbefund vor.

Tabelle Nr. 15

Angaben in mg/dl		DM1	DM2
	Normwerte	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (max;min)	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung (max;min)
Cholesterin ges.	120 bis 240	234,7 $\pm$ 40,8 (313;160)	256,4 $\pm$ 57,3 (413;169)
Triglyceride	50bis 200	238,9 $\pm$ 57,2 (314;123)	155,5 $\pm$ 73,8 (352;26)
LDL	60 bis 190	130 $\pm$ 44,2 (188;26)	158,3 $\pm$ 53,2 (328;88)
VLDL	7 bis 30	38,7 $\pm$ 11,3 (57;20)	25,2 $\pm$ 10,6 (54;2)
HDL	35 bis 75	55,6 $\pm$ 17,4 (82;31)	71,4 $\pm$ 20,9 (120;40)
LDL/HDL	1 bis 4	2,7 $\pm$ 0,9 (4,3;1,6)	2,4 $\pm$ 1,1 (4,6;0,8)
Lp a	<30	34,5 $\pm$ 39,8 (147;9)	27,9 $\pm$ 23,2 (83;4)

Tabelle Nr. 15 zeigt für die jeweiligen Parameter die Normwerte (übernommen vom IFKCG), sowie Mittelwerte und die Standardabweichung für DM1 und DM2 Patienten. In Klammern jeweils der höchste und der niedrigste aufgetretene Wert.

DM1 Patienten liegen bezüglich der TG, dem VLDL und Lp(a) über der Norm, DM2 Patienten bezüglich des Cholesterins.

Bezüglich des kardiovaskulären Risikos wurde vom Labor für 6 DM1 Patienten eine Diät empfohlen, um die Fettstoffwechselwerte zu senken. Davon war bei 5 Patienten ein leicht erhöhtes Risiko und einmal ein nicht erhöhtes Risiko angegeben worden. Ein Patient zeigte ein erhöhtes Risiko (Chol: 259mg/dl, TG:314mg/dl, LDL:145mg/dl, VLDL:57mg/dl, HDL:53mg/dl, LDL/HDL:2,7, Lp(a): 147mg/dl) und wurde angehalten Fibrate einzunehmen, um die Triglyceride zu senken.

DM2 Patienten wurde öfter zu Statinen geraten. Bei 8 Patienten bestand ein leicht erhöhtes Risiko, wobei in 6 Fällen eine Diät und wenn nötig eine Statineinnahme empfohlen wurde. Die anderen beiden Patienten erhielten den Rat nur bei Präsenz weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren eine Therapie in Betracht zu ziehen. 7 Patienten mit erhöhtem Risiko wurde geraten Statine ergänzend zu einer diätetischen Einstellung der Blutfettwerte einzunehmen. Insgesamt wurde 46,7% der DM2 Patienten, deren Lipidprofile ein erhöhtes Risiko barg, eine Statintherapie als erste Wahl empfohlen, da eine rein diätische Einstellung als nicht ausreichend erachtet wurde. 21,8% aller Lipidprofil-DM2 Patienten wurde dies nahegelegt.

Tabelle Nr. 16

Angaben in mg/dl	Cholesterin ges.	HDL	LDL	Triglyceride
DM1 Q	241,9 $\pm$ 36,2 (316;174)	71,8 $\pm$ 30,9 (137;31)	134,6 $\pm$ 49,8 (210;42)	217,5 $\pm$ 118,3 (474;57)
DM1(40-69J) Q	248,3 $\pm$ 35,5 (316;174)	69,6 $\pm$ 24,2 (132;44)	151,5 $\pm$ 35,9 (210;102)	192,7 $\pm$ 83 (331;57)
DM1 P	234,7 $\pm$ 40,8 (313;160)	55,6 $\pm$ 17,4 (82;31)	130 $\pm$ 44,2 (188;26)	238,9 $\pm$ 57,2 (314;123)
DM2 Q	262,6 $\pm$ 40,6 (407;149)	73,4 $\pm$ 22,3 (141;39)	160 $\pm$ 35,7 (294;63)	154,2 $\pm$ 79 (411;43)
DM2(40-69J) Q	260 $\pm$ 43,9 (407;149)	71,9 $\pm$ 21 (117;39)	158,4 $\pm$ 39,7(294;63)	162,7 $\pm$ 87,4 (411;43)
DM2 P	256,4 $\pm$ 57,3 (413;169)	71,4 $\pm$ 20,9 (120;40)	158,3 $\pm$ 53,2 (328;88)	155,5 $\pm$ 73,8 (352;26)

Tabelle Nr. 16 stellt die Ergebnisse, die per Fragebogen(Q) erhoben wurden, denen der Profile(P) gegenüber.

DM1 Profilpatienten verglichen mit den Durchschnittswerten der Fragebogenauswertung, zeigen nur bezüglich der TG höhere Mittel. Bei DM2 verhält es sich anders. Profilmittelwerte sind stets geringfügig unter den Durchschnitten des Fragebogenkollektivs gelegen.

#### 4.2.3 Häufigkeit der Fredrickson Typen

DM1: 70% haben einen als nicht normal beurteilten Fettstoffwechsel aufzuweisen, der Typ 4 mit 40% ist der häufigste. DM2: 46,9% haben einen als nicht normal eingestuften Fettstoffwechsel. Mit 28,1% liegt der Typ 2a am häufigsten vor.

Tabelle Nr. 17

	Normaler Fettstoffwechsel	Typ2a	Typ2b	Typ4	Typ5	Einteilung nicht möglich
DM2 absolut	17	9	2	1	0	5
DM2 in %	53,1	28,1	6,3	3,1	0	15,6
DM1 absolut	3	0	2	4	1	0
DM1 in %	30	0	20	40	10	0

In Tabelle Nr. 17 sind jeweils für DM1 und DM2 die Absolutwerte und die prozentualen Angaben für die Häufigkeit der einzelnen Fredrickson Typen angegeben.

#### 4.2.4 Statine

35 Patienten mit Fettstoffwechselstörung haben Statine eingenommen, wovon 18 diese wieder abgesetzt haben, 14 aber nicht. Drei Patienten (2 DM2 Patienten, 1 DM1 Patient), die Statine eingenommen haben, machten keine Aussage bezüglich des Absetzens. Prozentual gesehen haben 31% der Patienten mit Fettstoffwechselstörung schon einmal Statine eingenommen. Insgesamt nehmen 23,1% der DM2 und 11,1% der DM1 Patienten einmal Statine ein. Von 70,1% DM2 / 52,8% DM1 Patienten, die an einer Fettstoffwechselstörung leiden, haben 32,9% DM2/ 21,1% DM1 Patienten schon einmal Statine eingenommen. 50% der DM1 und 51,6% der DM2 Patienten setzten diese wieder ab. In der Altersgruppe der 40-69 Jährigen haben DM1 Patienten zu 18,2% Statine eingenommen, für die DM2 sind es 24,7%.

Tabelle Nr. 18

Angaben in %	DM1	DM2
Fettstoffwechselstörung vorhanden	52,8%	70,1%
Patienten mit Fettstoffwechselstörung, die Statine einnahmen	21,1%	32,9%
Patienten, die Statine wieder abgesetzt haben, nachdem sie welche eingenommen haben.	50%	51,6%

Tabelle Nr. 18 beinhaltet Information über die Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen, Statineinnahme und des Absetzens dieser Medikation für DM1/2 getrennt betrachtet.

Die Gründe für das Absetzen werden für DM2 Patienten unterteilt in Angst (1 mal), körperliche Beschwerden (Muskelschwäche oder Muskelschmerzen; 6 mal), CK- Erhöhung (8 mal) und andere Gründe (5 mal), die nicht genauer betitelt wurden. CK- Erhöhung sowie körperliche Beschwerden stellten die häufigsten Gründe für das Absetzen dar. Vier der Patienten gaben CK- Erhöhung und gleichzeitig Muskelschmerzen an, was zur Summe von 20 Gründen führt, obwohl nur 16 Patienten die Statintherapie abbrachen. Beide DM1 Patienten, die das Statin absetzten, gaben eine Verschlimmerung der Schmerzen in Armen und Beinen bzw. nur in der unteren Extremität an.

Nun seien nicht die Gründe, sondern die Patientenanzahl betrachtet. So haben 12 Patienten (DM1 und 2) wegen Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Muskelkrämpfen (Körperliche Symptome: 37,5% der DM2 Patienten, die die Statine wieder abgesetzt haben) und CK- Erhöhung (50% der DM2 Patienten, die die Statintherapie abbrachen) die Statintherapie abgebrochen. (Folgende zwei Seiten beinhalten Tabelle Nr. 18, eine Auflistung dieser 12 Patienten.) Tabelle nun in Anhang verschoben.

36% der an Diabetes Typ 2 erkrankten Patienten nahmen Statine ein.

Im Folgenden sind die verschiedenen Statine aufgelistet, die von den DM Patienten eingenommen wurden.

Tabelle Nr. 19

Einnahmen der verschiedenen Statine		
Wirkstoff	Anzahl Einnahmen gesamt	davon abgesetzt
Simvastatin	23	9 (39,1%)
Atorvastatin	8	6 (75%)
Pravastatin	4	3 (75%)
Fluvastatin	1	1 (100%)
Cerivastatin	1	1 (100%)
Lovastatin	1	1 (100%)

Tabelle Nr. 19 enthält die genauen Zahlenwerte, welches Statin wie oft eingenommen wurde.

Die allermeisten Patienten erhielten Simvastatin in der Dosierung 20mg oder 40mg. Höhere Dosierungen wurden nicht eingenommen. Einige wechselten im Laufe der Zeit den Wirkstoff. Ein Patient, der sowohl Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin und Atorvastatin testete, jedoch stets unter vermehrten Muskelschmerzen litt, setzte diese wieder ab.

Viermal wurde Pravastatin in verschiedenen Dosen, maximal aber 40mg verordnet, wobei drei dieser Patienten (40mg, 20mg, unbekannt) diese wieder absetzten, im Gegensatz zu dem Patient, der nur 10 mg erhielt.

Atorvastatin wurde 8 mal verordnet und es wurde von sechs Patienten wieder abgesetzt, einmal aus Angst vor Nebenwirkungen bei Dosierung von 20mg, dreimal wegen Muskelschmerzen bei unbekannter Dosierung, einmal ohne Begründung und einmal wegen CK-Erhöhung von 400 auf 2500 U/l bei unbekannter Dosierung, wobei sich in diesem Fall der Cholesterinwert auch nicht gesenkt hat. Bei den anderen beiden Patienten ist nichts weiter bekannt.

Ein Patient erhielt Fluvastatin 40mg, setzte dieses jedoch wegen CK-Erhöhung wieder ab. Der Neurologe des Patienten, der Cerivastatin, Atorvastatin und Simvastatin einnahm, beendete die fettsenkende Medikation aus Vorsicht.

Lovastatin wurde von einem Patienten eingenommen, der auch Pravastatin, Atorvastatin und Simvastatin einnahm, diese jedoch wegen vermehrten Schmerzen im Oberschenkel absetzte. Vier Patienten nahmen eine Kombination aus Simvastatin und Ezetimib, einem Cholesterinaufnahmehemmer, ein. Drei dieser setzten das Statin aufgrund vermehrter Muskelschmerzen wieder ab. Der Patient, der es nicht absetzte, nahm zusätzlich Nicotinsäure ein, aber beklagte dennoch vermehrte Muskelschwäche. Es liegen jedoch keine Informationen darüber vor, ob die Patienten auch die zusätzlichen Fettsenker abgesetzt haben, oder die Einnahme fortsetzten. 4 Patienten wussten nicht, welches Statinpräparat sie einnahmen, wovon 3 dieses absetzten (zweimal wegen CK-Erhöhung, einmal kein Grund bekannt). In diesen Fällen konnte vom Hausarzt die Statineinnahme bestätigt werden, jedoch kein Präparatname genannt werden.

Von 6 der 8 Patienten, die eine CK-Erhöhung beklagten, ist diese mit konkreten Zahlenangaben bekannt. Diese bewegen sich im Spektrum der Verdoppelung bis Versechsfachung, der höchste durch Statine verursachte Wert liegt bei 2500U/l.

Patient 1:	>900U/l	Statin nicht bekannt
Patient 2:	von 119U/l auf 220U/l	Simvastatin 20mg
Patient 3:	von 400U/l auf 2500U/l	Atorvastatin

Patient 4: von 569U/l auf 1189U/l Simvastatin 40mg/ Pravastatin 40mg  
 Patient 5: bis auf 756U/l Simvastatin  
 Patient 6: auf 610U/l bzw. 827U/l Statin nicht bekannt

Ein Patient beklagte eine CK-Erhöhung von 140U/l auf 457U/l ohne jedoch das Statin (Simvastatin 20mg) abzusetzen.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Lipidparametermittelwerte (Chol, LDL, HDL, TG) zwischen Patienten mit und ohne Statintherapie.

Alle  $t_s > - .624$ ,  $p_s < .867$

#### 4.2.5 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Bei der Betrachtung der gefäßstatusrelevanten Größen fiel auf, dass 20 Patienten an Arteriosklerose leiden, 18 an KHK erkrankt sind, 9 einen Herzinfarkt hatten, 5 eine Schlaganfall, 3 an Pankreatitis litten, 16 eine Leberverfettung als gesundheitliches Problem aufführten, 16 schon einmal Xanthelasmen/Xanthome (im Folgenden unter Xanthelasmen zusammengefasst) hatten oder haben, 27 an Diabetes leiden, 53 Bluthochdruck haben und 24 Patienten rauchen.

Tabelle Nr. 20

	Arteriosklerose	Koronare Herzerkrankung	Herzinfarkt	Schlaganfall	Pankreatitis
DM1	2,78%	5,56%	2,78%	0,00%	0,00%
DM2	14,18%	11,94%	5,97%	3,73%	2,24%
	Leberverfettung	Xanthelasmen	Diabetes	Bluthochdruck	Rauchen
DM1	8,33%	11,11%	11,11%	5,56%	25,00%
DM2	9,70%	8,96%	17,16%	38,06%	11,19%

Tabelle Nr. 20 enthält Angaben in % bezüglich der einzelnen klinischen Diagnosen bzw. kardiovaskulären Risikofaktoren, jeweils aufgeteilt in die Untergruppen der DM Patienten.

Tabelle Nr. 21

Symptomkombinationen	Anzahl der Patienten
DM1 + Diabetes Typ 1 + Fettleber	0
DM1 + Diabetes Typ 2 + Fettleber	0
DM2 + Diabetes Typ 1 + Fettleber	0
DM2 + Diabetes Typ 2 + Fettleber	2
Xanthelasmen + Fettstoffwechselstörung	8
Xanthelasmen + Diabetes	0
Xanthelasmen+ Pankreatitis	1
Xanthelasmen + Fettleber	1

Tabelle Nr. 21 beschreibt die Zusammenhänge zwischen Diabetes, Fettleber, Pankreatitis und Xanthelasmen.

Zwei Patienten mit Diabetes Typ 2 gaben an, eine Fettleber zu haben, und ein Patient, der der DM2 Gruppe angehört, hat die Symptomkombination Xanthelasmen, Pankreatitis und Fettleber. 50% der Patienten, die Xanthelasmen angeben, haben zusätzlich eine Fettstoffwechselstörung.

Eine genaue Auflistung der DM1 und DM2 Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten, ist im Anhang zu finden.

Zwei der Herzinfarktpatienten mit DM2 sind fettleibig (BMI>30).

Patient 1, der Herzinfarkt und Schlaganfall erlitt, nahm keine Statine ein, Patient 2 hat Simvastatin bereits vor dem Herzinfarkt eingenommen. Patienten 3, 4 und 8 haben erst nach dem Herzinfarkt Statine eingenommen, diese jedoch wegen körperlichen Beschwerden und CK-Erhöhung wieder abgesetzt. Patient 7 nimmt Statine seit seinem Herzinfarkt und hat keine Probleme durch die Medikation. Patient 4 und 5 nehmen beide Statine ein. Hier ist nicht bekannt, ob sie dies schon vor den Herzinfarkt taten oder nicht.

Zwei der Patienten hatten einen Schlaganfall und einen Herzinfarkt.

Zwei der fünf Patienten, die einen Schlaganfall hatten, haben keine Statine eingenommen.

Patienten, die einen Herzinfarkt in der Anamnese angegeben haben, werden unter verschiedenen Gesichtspunkten in Tabelle Nr. 23 genauer betrachtet:

Tabelle Nr. 22

Herzinfarkt + Fettstoffwechselstörung	9
Herzinfarkt + Raucher	1
Herzinfarkt + Bluthochdruck	5
Herzinfarkt + Raucher + Bluthochdruck	0
Herzinfarkt + HDL<=45mg/dl	3

Herzinfarkt + LDL<160mg/dl	1
Herzinfarkt + Diabetes	3

Tabelle Nr. 22 beinhaltet Information über das Auftreten von Herzinfarktfällen aus der Sicht der Risikofaktoren (nach Aussagen der Patienten) betrachtet.

Hier ist die Beobachtung zu machen, dass die meisten Herzinfarkte in Kombination mit Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und Diabetes auftraten. Die Fettstoffwechselformparameter der HI Patienten, an den Normwerten des IFKCG gemessen, zeigen nur bei Patient 1 und Patient 8 keine Abweichungen von den Standards, Patient 9 zeigt lediglich einen zu hohen TG Wert.

Tabelle Nr. 23

	Anzahl HI gesamt	Anzahl HI + Raucher	Anzahl HI + RR hoch	Anzahl HI + Raucher + RR hoch	Anzahl HI +HDL <=35mg/dl (♂) bzw. <=45mg/dl (♀)	Anzahl HI + LDL >160mg/dl	Anzahl HI+ Diabetes
♂	5	1	3	0	0	1	1
♀	3	0	2	0	0	0	1

Tabellen Nr. 23 werden die DM2 HI Patienten auf ausgewählte Risikofaktoren hin untersucht.

Im Patientengut besteht keine signifikante Korrelation zwischen den Größen BMI, Diabetes mellitus Typ 2 und Fettstoffwechselstörung. Es ergaben sich die Korrelationskoeffizienten  $r = 0,050$  für BMI und Fettstoffwechselstörung,  $r = 0,164$  für BMI und Diabetes mellitus Typ 2, sowie  $r = 0,084$  für Diabetes mellitus Typ 2 und Fettstoffwechselstörung.

## **5. Diskussion**

### **5.1 Bewertung der Ergebnisse**

#### 5.1.1 Allgemeiner Teil

##### 5.1.1.1 Klinisches Bild im Vergleich DM1/2

Das Patientengut betrachtet, entspricht die unterschiedliche zeitliche und qualitative Ausprägung der muskulären Symptomatik der üblichen Krankheitsentwicklung. DM2 Patienten leiden an einer, vor allem proximal beginnenden Muskelschwäche mit Beeinträchtigung der Nackenflexoren, Hüftflexoren und Hüftextensoren [19, 106]. Dies äußert sich klinisch z.B. in Schwäche beim Treppensteigen und Aufstehen aus dem Sitzen. Selten tritt eine Schwäche distaler Hand- und Fußmuskulatur auf [19]. Dieses Symptomverteilungsmuster spiegelt sich auch in den klinischen Angaben unserer DM2 Patienten wieder, bei denen eine Schwäche der Hüftmuskulatur als häufigstes Symptom (ca.80%) auftritt. Allerdings beklagen nicht selten Patienten zusätzlich eine Schwäche der Fingermuskulatur (ca. 65%) oder der Unterschenkelmuskulatur (40%), was das klinische Spektrum der DM2 über die proximalen Muskelbeschwerden hinaus erweitert. Dies unterstützen immerhin 11,9% der DM2 Patienten mit Gesichtsmuskelschwäche. Die Beeinträchtigung peripherer Muskulatur wie Fingerflexoren und Fußextensoren gilt als typisch für die DM1 [3]. Oft tritt im Verlauf der Erkrankung auch eine Schwäche der proximalen Extremitätenmuskulatur und eine Beeinträchtigung der mimischen Muskulatur auf [107]. In der DM1 Patientengruppe stellt, dem Krankheitsbild entsprechend, die Schwäche der Fingermuskulatur das prominenteste Symptom dar. Gleichzeitig zeigt sich eine zusätzliche Schwäche der Hüftmuskulatur bei ca. 55% der Patienten. Der Befall der Gesichtsmuskulatur tritt mit 38% bei DM1 Patienten häufig auf. Die Tatsache, dass Muskelschmerz als häufiges Symptom bei DM2, seltener bei DM1 Patienten auftritt [21], deckt sich ebenfalls mit unseren Ergebnissen.

Der Gebrauch der Hilfsmittel entspricht, wie erwartet, größtenteils dem klinisch bekannten Beschwerdespektrum der Erkrankung. DM2 Patienten, insgesamt leichter betroffen, benutzen eher unterstützende Hilfen für die proximale Muskulatur wie Hüftbeuger und Strecker. DM1 Patienten benutzen häufiger Fußgelenkorthesen zur Kompensation der distalen Muskelschwäche.

### 5.1.1.2 Altersstruktur der Patientengruppen

Verschiedene Ursachen für die unterschiedliche Altersstruktur der beiden Patientengruppen können in Betracht gezogen werden: Bekannt ist, dass sich die DM1 wesentlich früher manifestiert als die DM2 [21], was den höheren Anteil an jüngeren Patienten in der DM1 Gruppe im Vergleich zur DM2 Gruppe erklären könnte. Außerdem ist der Verlauf der DM1 schwerwiegender, so dass in fortgeschrittenem Alter die Sterblichkeit bei DM1 Patienten beispielsweise durch Herzrhythmusstörungen [19, 107] höher sein könnte. Der frühere Beginn der Erkrankung und die damit verbundene frühere Diagnosestellung bei DM1 Patienten, so wie es bei dem hier vorliegenden Patientengut der Fall war, sind bereits bekannt und neonatale Manifestationen finden sich nur für DM1 in der Literatur beschrieben [31]. Vergleichbare Studien für DM2 Patienten [15] zeigen ein ähnliches Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn ( $37 \pm 15$  (13,67)). Als zusätzliche Erklärung für die unterschiedliche Altersstruktur kann die Antizipation herangezogen werden [17, 18], die bei DM1 bekannt ist, jedoch bei DM2 kaum bzw. sehr schwach ausgeprägt gefunden werden kann [108, 109].

### 5.1.1.3 Intellekt und Karriere DM1/2

DM1 Patienten haben deutlich schlechtere Schulabschlüsse als der deutsche Bundesdurchschnitt [110] und als die DM2 Patienten. Die Rate an Hauptschulabschlüssen ist stark erhöht, die der allgemeinen Hochschulreife stark vermindert.

Kein DM1 Patient erreichte einen akademischen Titel, wohingegen ca. 17% der DM2 Patienten diesen erlangten. 6,9% der DM1 Patienten haben keinen Schulabschluss, gegenüber 0,8% der DM2 Patienten und 3,3% der Deutschen [110]. Magnetresonanzuntersuchungen und kognitiven Tests bei DM1 Patienten haben bereits eine intellektuelle Leistungsminderung [111] und Läsionen im anterior-temporalen Bereich der weißen Substanz, den Amygdala, der Insel und des orbitofrontalen Kortex [112] festgestellt. Eine kürzlich publizierte Neuroimaging-Studie zeigte ebenfalls, dass bei DM1 das Gehirn stärker betroffen ist als bei DM2 [113] und fand zusätzlich einen Zusammenhang zwischen der Schwere der auffälligen Befunde und der CTG-Expansionslänge der Betroffenen [113]. Auch DM2 Patienten zeigten in dieser Studie Läsionen der weißen Substanz [113], die jedoch als sehr schwach ausgeprägt bezeichnet wurden [113]. Unsere Ergebnisse unterstützend fand auch Day keinen evidenten Zusammenhang zwischen mentaler Retardierung und DM2 [15]. Die DM 2 Patienten unserer Studie haben leicht bessere Schulabschlüsse als die Durchschnittsbevölkerung, was sich in der

Rate an Abiturienten von 28,2% der DM2 gegenüber 23,5% in der Allgemeinbevölkerung [110] widerspiegelt. Dies ist bemerkenswert, denn neue Ergebnisse zeigen ebenfalls Veränderungen des Gehirns bei DM1 und DM2, beispielsweise eine bilaterale hippocampale Volumenreduktion, welche eine Korrelation mit verminderter psychomotorischer Geschwindigkeit und episodischem Gedächtnis zuließen [114]. Doch wurde auch hier bestätigt, dass DM1 Patienten schwerer betroffen sind [114].

Laut RKI sind psychische Erkrankungen bei Männern mit 24,5%, bei Frauen mit 35,5% in Deutschland der häufigste Grund für Frühberentung [115]. Muskuloskeletale Leiden, zu denen auch die Klinik der DM Patienten zählen würde, werden mit 20,9% für Männer bzw. 19,3% für Frauen angegeben und stellen den zweitgrößten Anteil der Frührentengründe dar [115]. Da die Prävalenz von psychischen Leiden bei DM Patienten nicht höher als beim Bundesdurchschnitt ist, wie im Teil Ergebnisse bereits gezeigt, kann nicht davon ausgegangen werden, dass die psychischen Faktoren die Arbeitsfähigkeit der Patienten stärker beeinträchtigt als die körperlichen. In der Auswertung der Daten wurden die Hausfrauen nicht als Frührentner mitgerechnet, denn nicht alle Frauen gaben ihren Beruf bzw. ihre Tätigkeit an und somit konnte die Hausfrauenquote nicht sicher bestimmt werden. Somit ist von einer noch höheren Quote der Frühberentung bei DM Patienten auszugehen.

#### 5.1.1.4 Erste Krankheitshinweise DM1/2

Muskelkrämpfe als erste Krankheitshinweise treten bei DM1 Patienten nicht signifikant häufiger auf, was allerdings an der geringen Gruppengröße dieser liegen könnte. Die Augen betreffend sind posteriore, subkapsuläre Katarakte für DM1 und DM2 mit einer Häufigkeit von 75%(DM1) bzw. 58%(DM2) angegeben und das Manifestationsalter wird für DM2 mit ca. 50 Jahren benannt [107, 116]. Im hier vorliegenden Patientengut kommen Katarakte oder schon operierte Personen bei DM2 nur in 22,4% und bei DM1 nur in 24,1% vor. Allerdings stimmt das Alter des Auftretens von 47 Jahren wieder mit der Literaturangabe überein. Schluckbeschwerden, verwaschene und näseld klingende Sprache durch Schwäche der pharyngealen Muskulatur sind für DM1 häufig und für DM2 als sehr seltene Klinik beschrieben [4, 107]. Somit entspricht die hohe Prävalenz der Schluckprobleme von 20,7% bei unseren DM1 Patienten dem Erwarteten, jedoch 20% der DM2 Patienten mit diesem Symptom überschreiten dieses bei weitem.

In der Literatur ist eine Schwäche der Atemmuskulatur und eine damit verbundene alveoläre Hypoventilation überwiegend für die DM1 beschrieben [117]. Inwieweit DM2 Patienten

davon beeinträchtigt sind, ist kaum erforscht. Unsere Studie zeigt für das Auftreten von Atemproblemen in beiden Patientengruppen ähnliche prozentuale Anteile Betroffener (24,6% der DM2 Patienten und 20,6% der DM1 Patienten). Der Gebrauch von respiratorischen Hilfen (3,7% DM2; 6,9% DM1) suggeriert, dass DM1 Patienten häufiger betroffen sind. Die Teilnahme an Atemtherapien (beide ca.10%) und der nicht signifikante Unterschied zwischen DM1 und DM2 bezüglich der Atemprobleme relativiert dies jedoch.

Arrhythmien treten bei etwa 20% der DM Patienten auf [3]. Dies trifft auch auf unsere DM1 Patienten zu, bei denen 24,1% Arrhythmien angeben. DM2 Patienten vermelden jedoch mit 35,8% wesentlich häufiger Herzrhythmusstörungen als in der Literatur beschrieben. Dies kann vielleicht dadurch erklärt werden, dass zwar bei DM1 Patienten die Kardiomyopathie meist stärker ausgeprägt ist, jedoch in klinisch unauffälligen DM2 Herzen bereits morphologische Veränderungen sichtbar sind [118], was auch die etwa gleich hohe Rate an Herzschrittmachern in beiden Gruppen impliziert.

Vergleicht man die DM2 Daten mit Ergebnissen aus der Studie von Day [15], stellt sich der Symptomenkomplex aus Muskelschwäche (proximale Muskulatur, Extremitätenmuskulatur, Gesichtsmuskulatur), Katarakten, Herzrhythmusstörungen und endokriner Beteiligung in gleicher Weise dar. Insgesamt berichten unsere Patienten aber häufiger über diese Beschwerden, als es bei Day der Fall ist. Als Beispiele seien die Symptome Hüftmuskelschwäche (ca.80%, Day 64%), Schwäche der Unterschenkelmuskulatur (ca.44%, Day 16%) und Herzrhythmusstörungen (35,8%, Day 19%) genannt. Ein Grund für diesen Unterschied ist wohl, dass unsere Patienten durchschnittlich 10 Jahre älter sind als in Days Studie und somit die Erkrankung mit ihrer Symptommanifestation weiter fortgeschritten ist. Deutliche Unterschiede gibt es auch für das Auftreten von Katarakten (22,4%, Day 60%). Dies könnte dadurch erklärt werden, dass die Katarakt bei einigen Patienten noch nicht bekannt ist oder noch nicht festgestellt wurde.

Jedoch sind andere Symptome wie z.B.: Schwäche der Gesichtsmuskulatur, Haarausfall oder Diabetes mellitus bei Day in etwa gleich häufig beschrieben und das zeitliche Auftreten der Symptome wie beispielsweise Katarakte (47,7LJ, Day 45LJ) und Muskelschwäche (ca.43LJ, Day 41LJ) stimmen gut überein.

#### 5.1.1.5 Andere multisystemische Organmanifestationen

Die Kategorie „Anderen Erkrankungen“ ist aufgrund der wenigen DM1 Patienten kaum im Vergleich zwischen den zwei Gruppen auswertbar, jedoch sollen hier Auffälligkeiten hervorgehoben und erläutert werden.

Diabetes: Was den Zusammenhang der Myotonen Dystrophien mit dem Auftreten von Diabetes betrifft, ist die ursächliche Insulinrezeptorveränderung als pathologisches Korrelat identifiziert. So ist bekannt, dass ihr ein alternativer Spleißmechanismus zugrunde liegt, der schon früh zur Insulinresistenz führt [8]. Außerdem scheinen DM Patienten auch Veränderungen im Plasma Proinsulinspiegel aufzuweisen [119]. Bei Day [15] lag die Diabetesprävalenz der Befragten bei 23%. Die erhobene Prävalenz (16,5% bei DM2 und 13,8% bei DM1) für Diabetes mellitus Typ 2 unserer Daten ist als hoch zu betrachten, angesichts der Tatsache, dass sich diese Rezeptorveränderung vermutlich eher als gestörte Glukosetoleranz und später und seltener als manifester Typ 2 Diabetes ausprägt [15]. Wahrscheinlich würde die Rate an pathologischer Glukose Toleranztests sehr viel höher ausfallen. Day vermutet dies und ging von 75% der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz aus [15]. Die Diabetesprävalenz durch Übergewicht erklären zu wollen macht bei den DM Patienten keinen Sinn, zeigen die Daten doch, dass sie im Schnitt weniger fettleibig sind als der durchschnittliche Deutsche.

In anderen Literaturquellen [107] genannte Zahlen für das Auftreten des Diabetes bei DM2 Patienten von 5% und die vom RKI genannte Prävalenz des Diabetes mellitus in der deutschen Bevölkerung zwischen 18 und 78 Jahren von 4,7-5,6% [120] wird in unserer Studie weit übertroffen.

Beim Frageteil über weitere Erkrankungen sind es 18,7 % der DM2 und 13,8 % der DM1 Patienten die angeben, an Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 erkrankt zu sein, was keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ergibt.

Schilddrüse: Auch was Schilddrüsenstörungen bei Myotoner Dystrophie betrifft, wird ein aberranter Spleißmechanismus vermutet [3] und die Koinzidenz mit Hypothyreose ist bereits beobachtet [4, 121]. Exakte Werte existieren zwar nicht, die Ergebnisse unserer Studie lassen jedoch eindeutig auf einen Zusammenhang beider Patientengruppen mit Schilddrüsenproblemen schließen. Für Endokrinopathien, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten, die die Schilddrüse betreffen, gibt das RKI eine Prävalenz von 5,5% [122] und in der Altersklasse 45-64J für Männer 4,6%, für Frauen 25,8% [123] an. Somit liegen die DM1 (27,6%) und die DM2 Patienten (30,6%) deutlich über diesen Angaben.

Rheumatische Erkrankungen: Ricker berichtet, dass die Diagnose einer Polyarthritits oder eines Rheumatismus bei DM2 Patienten nicht ungewöhnlich sei [19]. In dieser Studie leiden 6,7% der DM2 bzw. 6,9% der DM1 Patienten an einer rheumatischen Erkrankung. Das RKI nennt für die Altersgruppe 45-64J eine Prävalenz für entzündliche Gelenk- und

Wirbelsäulenerkrankungen von 17,3% für Frauen und 13,5% für Männer [123]. Somit leiden DM Patienten nicht häufiger an derartigen Beschwerden.

Atopie: Alleine 40% der Deutschen weisen Atopien auf [124]. Somit ist eine Allergieprävalenz von 28,8% bei DM Patienten eher als unterdurchschnittlich anzusehen.

Hypertonie: 38,8% der DM2 und 3,4% der DM1 Patienten gaben an Bluthochdruck zu haben. Verglichen mit den Daten des RKI (Männer 40-46J: 32,2%; >65J: 52,9%; Frauen 40-64J: 28,6%; >65J: 57,2%) [125] ist dies nicht auffällig häufig.

Atmungsprobleme: Die Atmungsprobleme der DM Patienten sind auf deren Muskelschwäche zurückzuführen [4], was auch die hohe Rate an Pneumonien, verursacht durch schlechte Ventilation, erklären könnte. Die Asthmahäufigkeit in Deutschland wird in der Literatur mit 5,6% angegeben [124]. Somit liegen die DM2 Patienten mit 18,6% über diesem Wert, die DM1 Patienten mit 3,4% geringfügig darunter. Als Erklärung könnte die Tatsache herangezogen werden, dass die DM2 Patienten im Laufe ihrer Erkrankung oft Atemprobleme entwickeln [4] und diese als Asthma fehl interpretieren. Die COPD/Emphysemrate von über 20% der DM2 Patienten ist sehr hoch, verglichen mit der Prävalenz in Deutschland (Männer: 7,5% und Frauen: 3,1% [126]). So lässt sich die Vermutung anstellen, dass DM Patienten vermehrt zu COPD und Emphysembildung neigen.

Aborte: Die Abortrate, bezogen auf die weiblichen DM2 Patienten, liegt in unserer Studie bei 11,4%. Dieser Wert ist vergleichbar mit Ergebnissen einer Studie zu DM2 und Schwangerschaft [127], in der die Rate an Frühaborten mit 14,5% ähnlich war und in der kein Unterschied zwischen DM Patienten und der Normalbevölkerung festgestellt wurde.

Tumoren: Was Tumorerkrankungen betrifft, ist es schwer einen Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung anzustellen, denn es finden sich fast ausschließlich Inzidenzraten, wie auch im Tumorregister München (Alle Tumoren: ♀ 9,1%, ♂ 9,3%; Brustkrebs: ♀ 3,1%; Hauttumoren: ♀ 0,6%, ♂ 0,7%) [128]. Dennoch zeigen Studien, dass die DM mit manchen Tumorerkrankungen verknüpft zu sein scheint, wie z.B. bei einem berichteten Fall von akuter Lymphoblastischer Leukämie, wo in erkrankten Zellen eine wesentlich längere CTG Repeat Sequenz aufgefunden wurde als in den gesunden Zellen des gleichen DM1 Patienten [129]. Diese Beobachtung wurde ebenfalls in Ovarialzellkarzinomen gemacht [130]. Die DM scheint auch in Verbindung mit Hauttumoren [131, 132], Insulinome [133, 134], Larynx CA [135], Thymome [136] und Adenome der Hypophyse [137] zu stehen.

Gallenleiden: In Deutschlands Allgemeinbevölkerung ist (45-64J: ♀ 19,2%; ♂ 7,1%) [123]. Die DM2 Patienten der entsprechenden Altersgruppe zeigen eine ähnliche Häufigkeit, wohingegen die DM1 Patienten deutlich über diesem Schnitt liegen (DM2: ♀ 16,6%; ♂ 4,3%;

DM1: ♀ 40%; ♂ 28,6%). Geht man davon aus, dass DM Patienten durch die Genmutation in allen Organen, deren Funktion von glatter Muskulatur abhängt, Probleme haben, so würden die Daten mit einer schon vermuteten Dysfunktion der Gallenblase [138] konform sein. Die Funktion glatter Muskelzellen in DM1 wird durch nukleäre Ansammlung von MBNL1 und ribonukleären Einschlüssen beeinträchtigt und die Kontraktilität der Muskelfasern nimmt ab [28]. Dies erklärt vielleicht auch die Probleme der Patienten bezüglich Reflux [139], Obstipation [140] und evtl. auch Ulkus und Blasenschwäche. Weiterhin ist bekannt, dass Diabetes und Hypertriglyceridämie auch Risikofaktoren für die Entstehung von Gallensteinen sind [41] und dass DM häufig mit Gallenleiden einhergeht [4]. So fällt es im Hinblick auf die im nächsten Kapitel erläuterten Fettstoffwechselstörungen bei DM1 Patienten schwer zu entscheiden, welcher Faktor Ursache und welcher Wirkung ist.

Psyche: Die Ein-Jahres-Prävalenz psychischer Störungen Erwachsener von 18 bis 65 Jahren liegt laut Bundesgesundheitsbericht 2008 bei 31,1% [141]. Somit liegen die DM Patienten mit 26,1% (DM2) bzw. 6,9% (DM1) nicht höher als der Bundesdurchschnitt. Eine kürzlich publizierte Arbeit jedoch nennt für DM1 eine Depressionsrate von 51% [142], andere Daten zeigten hier ebenfalls signifikant höhere Depressionsraten verglichen mit der Kontrollgruppe [143]. Für den deutlichen Unterschied zwischen den Beobachtungen dieser Studie und anderen Daten kann sicher die geringe Gruppengröße der DM1 Patienten herangezogen werden.

Impotenz: Bei 19,2% aller Männer zwischen 30 und 80 Jahren wurde eine erektile Dysfunktion mittels Fragebogen erfasst [144]. Damit liegen die DM Patienten unter dem Schnitt. Allerdings muss auf Grund der Bias, die durch die soziale Erwünschtheit entsteht, die Frage wohl sehr differenziert betrachtet werden.

Frakturen: Frakturen der unteren Extremität kommen am häufigsten vor. Bemerkenswert ist, dass die DM1 Patienten, deren distale Muskulatur, wie oben schon erwähnt, stärker von der Krankheit betroffen ist, trotz ihrer weitaus geringeren Gruppenstärke dennoch 23,5% aller Knöchelfrakturen stellen. Ursächlich sind wohl die schwächeren Muskeln, bzw. das suboptimal funktionierende Muskel-Skelettgefüge. Es kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass durch die vielfältigen Störungen, die auf Stoffwechsel- und Hormonebene bei DM vorliegen, die Knochendichte vielleicht vermindert ist. So wird in der Literatur erwähnt, dass durch den Spleißdefekt auch das Calciumgleichgewicht beeinträchtigt ist [145], was die insgesamt sehr hoch erscheinende Bruchrate der DM Patienten erklären könnte.

Zusammenfassend kann bestätigt werden, dass die DM1 Patienten insgesamt schwerer von ihrer Krankheit betroffen sind als die DM2 Patienten. Dies steht im Einklang mit den neuesten Erkenntnissen. So wurde kürzlich ein Fall von DM2 entdeckt, der nur durch CK-Erhöhung und Muskelschwäche in einem Triceps brachii Muskel im Alter von 61 Jahren auffällig wurde [146]. Die hier erhobenen Daten spiegeln gut die Vielfältigkeit der Klinik der DM wieder und zeigen die Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf.

### 5.1.2 Fettstoffwechsel

Vermutet wurde, dass DM Patienten vermehrt unter Dyslipoproteinämien leiden und dass sie die erforderliche Statintherapie schlechter vertragen als Patienten, die nicht unter dieser Grundkrankheit leiden. Schwere Hyperlipidämien (Chol >300 mg/dl oder TG >500 mg/dL) werden in der Literatur als Indikatoren für genetische Mutationen und Xanthome fast immer als ein Zeichen für einen vorliegenden Gendefekt beschrieben [49]. Ob die genetische Veränderung, die der DM zugrunde liegt, den Fettstoffwechsel beeinträchtigt oder sogar dafür verantwortlich ist, wird im Folgenden erörtert.

#### 5.1.2.1 Fettstoffwechselstörungen

(Tabellen mit den DM Daten und Vergleichsdaten gegenübergestellt finden sich im Anhang)

Die 70,1% der DM2 und 54,3% der DM1 Patienten, die eine Dyslipoproteinämie aufweisen, lassen den Zusammenhang zwischen DM und Fettstoffwechselstörungen eindeutig bestätigt erscheinen, denn gemäß dem RKI [147] hat nur ein Drittel der deutschen Erwachsenen einen erhöhten Cholesterinwert. Diese Vermutung relativiert die sehr kleine Gruppe der DM1 Patienten und die Altersverteilung in den Gruppen, die nicht der des deutschen Durchschnitts entspricht. Außerdem stammen die Lipidstoffwechselwerte von Patienten aus ganz Deutschland und somit von unterschiedlichen Labors, was das Fehlen einer standardisierten Messmethode nach sich zieht. Aus diesem Grund sind die Werte der Patienten, die im Friedrich-Baur-Institut behandelt werden, besonders wertvoll, da diese alle im Labor des Instituts für Klinische Chemie Großhadern bestimmt wurden und somit besser miteinander verglichen werden können. Da aber die Mittelwerte der Fragebogendaten und die der Lipidprofile des Friedrich-Baur-Instituts trotz extremer Gruppengrößenunterschiede sehr

ähnlich sind, können auch die Werte, die von anderen Laboratorien bestimmt wurden, für die Auswertung der Studie herangezogen werden.

Schon 2006 wird in der Literatur beschrieben, dass DM1 Patienten eine hohe Quote an erhöhten Chol- (♀: 190,7mg/dl bei einer Norm <200mg/dl; ♂: 194,5mg/dl) und TG- Werten (♀: 202,3mg/dl bei einer Norm <200mg/dl; ♂: 214,9mg/dl) haben [148]. So waren für Chol 41% der Männer und 43% der Frauen und für TG 31% bzw. 50% über der Normgrenze gelegen [148]. In der Fragebogenauswertung haben die DM1 Patienten mit 241,9mg/dl im Durchschnitt sogar noch höhere Chol- Werte, die TG Mittel liegen mit 217,5mg/dl etwa auf dem Niveau der Männer der oben genannten Studie.

Bei der Untersuchung der verschiedenen Parameter (Chol:  $p=0,835$ ; HDL:  $p=0,055$ ; LDL:  $p=0,126$ ; TG:  $p=0,072$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DM1 und DM2. Dennoch differieren die Mittelwerte von Chol um ca. 20mg/dl, (HDL um ca. 2mg/dl), LDL um ca. 15mg/dl und TG um ca. 60mg/dl. Man kann davon ausgehen, dass nur die ungleichen Varianzen zu einem nichtsignifikanten Ergebnis führen.

So lässt sich dennoch feststellen, dass DM1 Patienten höhere TG und DM2 Patienten hingegen höhere Chol, HDL und LDL Werte aufweisen. Da der größte Teil der Patienten der Altersgruppe zwischen 40 und 69 Jahren angehört, wird dieser Teil noch einmal separat betrachtet, aber auch hierbei ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Chol:  $p=0,358$ ; HDL:  $p=0,758$ ; LDL:  $p=0,613$ ; TG:  $p=0,286$ ).

Obwohl für die kleine DM1 Gruppe nicht signifikant, lässt sich mit freilich geringer Sicherheit (Chol:  $p=0,435$ ; HDL:  $p=0,129$ ) dennoch aussagen, dass DM1 Patienten höhere Werte aufweisen als der deutsche Durchschnitt. DM2 Patienten erreichen dieses Signifikanzniveau (Chol:  $p=0,02$ ; HDL:  $p=0,00$ ). Ihre Cholesterinwerte liegen knapp 30 mg/dl höher als der deutsche Schnitt und in der Altersgruppe 40-69 Jahre ca. 13 mg/dl darüber. Patienten, die höhere Gesamtcholesterinwerte als 250mg/dl haben, wurden auf einen erhöhten HDL-Wert hin untersucht. So waren es 50,9% der DM2 und 85,7% der DM1 Patienten mit Gesamtcholesterin größer 250mg/dl und höherem HDL-Wert als der Bundesdurchschnitt (57,3mg/dl) [149]. In der Betrachtung der Chol Mittel nach Geschlecht und Alter aufgeteilt zeigt sich, dass DM2 Patienten seltener [147] Cholesterinwerte zwischen 200mg/dl und 249 mg/dl haben, im Bereich 250mg/dl bis 299mg/dl etwa 4 Prozentpunkte über dem deutschen Durchschnitt [147] liegen und dann ab 300 mg/dl den deutschen Durchschnitt [147], was die Häufigkeit angeht, übertreffen (Frauen deutlicher als Männer). Während sich die Mehrheit der Deutschen im Bereich zwischen 200 und 250 mg/dl befindet, ist es bei den DM2 Patienten der Bereich zwischen 250 und 300mg/dl. DM2 Männer und

Frauen verglichen zeigen keinen auffälligen Unterschied. Diese Beobachtung lässt sich auch bei den Vergleichsdaten machen. (Tabelle ist im Anhang zu finden)

Zwischen DM1 (71,8mg/dl) und DM2 (73,4mg/dl) unterscheiden sich die HDL Durchschnitte kaum, allerdings sind sie höher als die aller Deutschen (57,3mg/dl). DM1 Patienten (217,5 mg/dl) weisen höhere Triglyceridwerte auf als die DM2 Patienten (154,2 mg/dl) und als die durchschnittliche weiße Bevölkerung (♂152mg/dl; ♀:130mg/dl [150]). Bezogen auf die Normalwerte des Instituts für Klinische Chemie in Großhadern (Chol:120-240mg/dl, HDL:35-75mg/dl; LDL:60-190mg/dl; TG:50-200mg/dl) liegen die Durchschnittswerte von DM1 und DM2 für LDL und Triglyceride aber im Normbereich, mit der Ausnahme der DM1 Patienten bezüglich der Triglyceride.

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass besonders DM2 Patienten zu höheren Chol, HDL, und LDL Werten neigen. Bei DM1 Patienten ist diese Tendenz weniger stark ausgeprägt. Sie neigen im Gegensatz zu den DM2 Patienten zu hohen TG Werten.

Die LDL-Schnitte befinden sich im Bereich der Normalwertangaben des Institutes für Klinische Chemie Großhadern. Somit könnte man annehmen, dass der erhöhte Gesamtcholesterinwert zum Teil wirklich auf die HDL-Werte zurückzuführen ist, die sich an der oberen Normgrenze bewegen. Somit könnte eventuell auf die Statingabe verzichtet werden, wenn man die kardioprotektive Wirkung des HDLs [53] bedenkt.

#### 5.1.2.2 Lipidprofile

Beim Vergleich der Fettstoffwechselprofile mit den Patientendaten der Fragebögen fällt auf, dass die letzteren eine höhere Quote an Fettstoffwechselstörungen aufweisen. Um dies zu erklären, gilt es die geringe Anzahl der vorliegenden Profile sowie die unterschiedlichen Quellen zu nennen. Zum einen handelt es sich um Laborbefunde, zum anderen großteils um Angaben der Patienten ergänzt durch Hausarztinformationen.

Was die Lipidprofile betrifft, wurden 56,9% der DM2 und 70% der DM1 Patienten als nicht normal eingestuft. Dies ist bei der kleinen Anzahl von 10 DM1 Patienten kaum repräsentativ, aber bei den DM2 Patienten zeigt sich erneut eine hohe Quote an Fettstoffwechselstörungen. Somit unterstützt diese Beobachtung die Annahme, dass DM Patienten zu Fettstoffwechselstörungen neigen.

Wie oben schon genannt, liegen bereits bekannte DM1 Patientendaten bezüglich der abnormalen Chol- (41% für Männer, 43% für Frauen) und TG-Rate (31% bzw. 50%) wesentlich niedriger als die 70%, die in der Profilauswertung außerhalb des Normbereichs

lagen. Erklärend kann die geringe DM1 Patientenzahl angeführt werden. Vergleicht man die Chol- Mittelwerte der Profile mit denen der Fragebögen, zeigt sich für die DM1 Patienten ein um ca. 18mg/dl höherer Mittelwert in der Fragebogenruppe, wobei beide Gruppen noch im Normbereich liegen. Hier ist der Unterschied erneut durch die unterschiedliche Gruppengröße erklärbar. DM2 Fragebogenmittel des Cholesterins zeigen die gleiche Tendenz. Bei DM1 und DM2 bleibt jedoch das Verhältnis zum deutschen Durchschnitt, wie es schon für die Fragebogenwerte ermittelt wurde, auch in der Auswertung der Profile ähnlich.

Bezüglich des HDL-Cholesterins zeigen die DM1 Profile deutlich niedrigere Mittelwerte, was als auffällig wahrgenommen werden muss und vielleicht durch die geringe Gruppengröße in beiden Fällen erklärt werden kann. Bei den DM2 Patienten zeigt sich bei den Profilen bezüglich der HDL-Werte ein sehr ähnliches Bild wie in den Daten der Fragebögen. Erneut haben sie höhere HDL-Werte als der deutsche Bundesdurchschnitt.

Die Fragebogen LDL-Mittelwerte sind den Resultaten der Profile sowohl für DM1 als auch für DM2 sehr ähnlich und so bestätigt sich wiederum, dass DM2 Patienten deutlich höhere Mittelwerte aufweisen. Auch für die TG-Mittel sind sich die Daten sehr ähnlich und es wird deutlich, dass bei DM1 Patienten hier höhere Werte vorliegen.

All dies stützt die Vermutung, dass DM Patienten eine Veränderung des Fettstoffwechsels aufweisen.

### 5.1.2.3 Fredrickson Typen

Wie schon im Teil Hintergründe beschrieben, kommen die Typen 2a, 2b und 4 in der Durchschnittsbevölkerung am häufigsten vor [69], was sich auch hier beobachten lässt. Die Tendenz der DM1 Patienten zu Typ 4 und der DM2 Patienten zu Typ 2a ist auffällig. Wie schon in der Einleitung beschreiben, liegt die Ursache des Typ 2a z.B. in polygenetischen Formen, die den LDL Stoffwechsel betreffen [38]. Da LDL- Rezeptordefekte oft durch Veränderungen beim Splicing hervorgerufen werden [45], erscheint die der DM zugrunde liegende Mutation erneut für den dysregulierten Lipidstoffwechsel verdächtig. Die molekulare Ursache des Typ 4, der gekennzeichnet ist durch normale Gesamtcholesterinspiegel und isoliert erhöhte TG Spiegel infolge endogener Überproduktion, ist noch weitgehend unbekannt [41]. Eine Parallele zwischen Typ 4 und DM1 Patienten zu ziehen, gelingt nicht optimal, da diese auch erhöhte bis hochnormale Chol-Werte aufweisen und somit nicht perfekt in das typspezifische Bild passen.

Die zwei Patienten mit Typ 5, bei denen VLDL und Chylomikronen erhöht sind, stechen besonders ins Auge, da der Typ 5 als sehr selten beschrieben ist [69]. Dennoch ist vor zu schnellem Schluss auf DM1 typische Fettstoffwechselbesonderheit zu warnen, denn es ist zu überlegen, ob die Blutentnahme nüchtern erfolgte, oder nicht. Wäre dies nicht der Fall, so würde sich der Typ 4 dahinter verbergen, der mit kurz vor der Blutentnahme zugeführten Speisefetten als Typ 5 interpretiert werden würde. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass alle Ärzte in Deutschland, die die Blutentnahme durchgeführt hatten, nach den Regeln der Kunst Nüchternwerte bestimmt hatten.

Alles in allem kann trotzdem vermutet werden, dass zwischen DM1 und DM2 ein Unterschied in der Pathogenese der Fettstoffwechselstörung vorliegt, im Anbetracht der Tatsache, dass sowohl die Fredrickson Typen, als auch die Lipidstoffwechselstörung bei DM1 Patienten sehr TG-lastig und bei den DM2 Patienten hingegen Chol-lastig sind.

#### 5.1.2.4 Erstmanifestation

Interessanterweise ist sowohl bei DM1 als auch bei DM2 Patienten das Manifestationsalter für Fettstoffwechselstörungen in etwa gleich. Bei DM2 Patienten liegt es im Durchschnitt nur ca. ein Jahr später, was nicht im Verhältnis zu den anderen Krankheitssymptomen steht, die bei den DM1 Patienten wesentlich früher auftreten. Inwieweit dies jedoch durch die unterschiedliche Gruppenstärke bedingt ist, kann nicht abgeschätzt werden.

#### 5.1.2.5 BMI und gestörte Glukosetoleranz

Die in der Einleitung genannten Zusammenhänge zwischen Leibesfülle und Hypercholesterinämie können für die DM Patienten kaum als ursächlich betrachtet werden. So präsentieren die DM Patienten (DM1 und DM2) einen BMI, der deutlich unter dem deutschen Durchschnitt liegt und die DM Patienten haben geringere prozentuale Anteile an Übergewichtigen und Fettleibigen (BMI zwischen 25/30: DM1:31%, DM2:35%, deutscher Durchschnitt: 37% [94]; BMI >30: DM1:3%, DM2:13%, deutscher Durchschnitt: 19% [94]). Genetisch angelegte, subklinische Hypertriglyceridämien können durch einen schlecht eingestellten Diabetes zur Manifestation hin provoziert werden [41]. Bezogen auf die DM1 Patienten, die ja häufiger an Diabetes leiden als der deutsche Durchschnitt, könnte dies zum Beispiel ins Gewicht fallen. Angenommen, die der DM1 zugrunde liegende Mutation beeinträchtigt den TG Stoffwechsel, so könnte die gestörte Glukosetoleranz bzw. der Diabetes

erst die Dyslipoproteinämie triggern und klinisch manifest werden lassen. Ähnliches könnte auch für die anderen Lipidstoffwechselfparameter vermutet werden, sowie für die Mutation der DM2 Patienten. Die These, DM Patienten haben vermehrt Fettstoffwechselstörungen, sowie die These, DM Patienten leiden häufiger an Diabetes Typ 2, wurden mit stochastischer Berechnung untersucht und als voneinander unabhängig befunden. Denn die multiplizierten Einzelwahrscheinlichkeiten entsprechen sehr gut der Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient beide untersuchten Merkmale aufweist. Somit ist es wahrscheinlich, dass die Causa der Fettstoffwechselstörungen in der genetischen Mutation der Myotonen Dystrophien zu suchen ist. Weiterhin wurde eine Umkehrprobe angefertigt. Hierzu wurde die Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen innerhalb des Patientenkollektivs ausschließlich der Diabetiker berechnet. Durch ähnliche Häufigkeiten im selektierten Kollektiv (DM1: 53,1%; DM2: 68,1%) verglichen mit dem Gesamtkollektiv (DM1: 55,2%; DM2: 71,6%), wird ebenfalls die Unabhängigkeit untermauert. Zusätzlich wurde per Korrelationsberechnung eine signifikante Korrelation zwischen BMI, Diabetes mellitus Typ 2 und Fettstoffwechselstörung widerlegt.

#### 5.1.2.6 Anzeichen für generelle Stoffwechselstörungen und Folgen

Xanthome und Xanthelasmen sind im Fragebogen als „gelbe, knubbelige Fetteinlagerungen in der Unterhaut, wie z.B. an den Augen, an Sehnen der Hände oder Füße, zwischen den Fingern“ beschrieben. Da beides Hautveränderungen sind, die durch Dyslipoproteinämien bedingt sein können [44], werden sie zusammengefasst und im Ergebnisteil stellvertretend für beide, der Einfachheit halber, nur von Xanthelasmen gesprochen. Interessanterweise haben doch immerhin ca. 10% der DM Patienten (8,96% DM2; 11,11% DM1) angegeben Xanthelasmen zu haben, was als weiterer Hinweis für den Zusammenhang zwischen DM und Fettstoffwechselstörungen herangezogen werden könnte. 50% der Patienten, die Xanthelasmen angeben, haben zusätzlich eine Fettstoffwechselstörung. In der Literatur wird die Häufigkeit des Auftretens von Xanthomen und Xanthelasmen bei etwa der Hälfte der Patienten mit LDL Rezeptordefekten beschrieben [44]. So könnte vermutet werden, dass die Mutation bei DM Patienten evtl. den LDL Rezeptor verändert und somit die Entstehung dieser Hautveränderungen begünstigt wird.

Verstärkend könnte der Hypothyreoidismus wirken, der ja für DM Patienten vermutet wurde [4] und mit den Fetteinlagerungen der Haut und Hypertriglyceridämien eng verknüpft ist [151]. So wird von einem Kind berichtet, das keine kongenitale Hypercholesterinämie,

dennoch aber sehr hohe TG- und Cholesterinwerte aufweist sowie multiple Xanthelasmata an den Extremitäten, die sich durch Therapie der Grunderkrankung Hashimoto zurückbildeten [152]. Auch wenn nicht eindeutig gezeigt werden konnte, dass DM mit Hypothyreoidismus einhergeht [4], produzieren DM Patienten auf TRH Gabe hin eine verminderte TSH Antwort [153]. Außerdem sprechen die in dieser Studie erhobenen Daten ebenfalls für eine Störung des Schilddrüsenmetabolismus. Bezogen auf die bei DM bekannten hormonellen Dysfunktionen [15, 35, 36, 154-156] und den damit beeinflussten Stoffwechsel kann vermutet werden, dass die Fettstoffwechselstörungen auch durch hormonelle Faktoren getriggert werden könnten. Aus der Frage über „andere Erkrankungen“ geht nicht hervor, welcher Art die Schilddrüsenbeschwerden sind, und somit ist es nicht möglich den Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Lipidstoffwechsel genauer zu untersuchen. Bei Erwachsenen werden Xanthome normalerweise bei Fettstoffwechselstörungen des Typ 3 nach Fredrickson gefunden [152], können aber bei Typ 4 [157] und auch ohne vorliegende Fettstoffwechselstörung auftreten [60]. In wieweit hier ein kausaler Zusammenhang zwischen Typ 4 bei DM1 Patienten und den Schilddrüsenbeschwerden besteht, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Xanthome und Xanthelasmata können auch Indikatoren für beispielsweise die Entwicklung einer Pankreatitis während einer hyperlipämischen Krise, progredienten Insulineristenz und Dekompensation von Diabetes Typ 2 darstellen [62]. Dennoch hat nur ein Patient (DM2) angegeben eine Kombination von Xanthomen, Fettleber und Pankreatitis zu haben. Er leidet nicht an Diabetes, im Gegensatz zu den 2 Patienten die Diabetes Typ 2 und Fettleber aufweisen, jedoch weder an Pankreatitis noch an Xanthomen leiden.

#### 5.1.2.7 Pankreatitis und Fettleber und Gallenleiden und Alkohol

In der Literatur wird Fettleber oft als mit Hypertriglyceridämie, Insulinresistenz und Diabetes vergesellschaftet beschrieben [41, 63, 65], was auf die DM1 Patienten durchaus zutreffen könnte, die ja im Vergleich zu den DM2 Patienten höhere TG-Werte aufweisen. Doch scheinen DM2 Patienten etwas öfter von Leberverfettung und Diabetes betroffen zu sein. Die Häufigkeit der nichtalkoholischen Fettleber (NAFLD) in westlichen Populationen wird mit ca. 20% [158], 17-33% [67, 159], bzw. 11,5-29% [160] beschrieben. Sie ist Folge von Fettleibigkeit, erblichen Faktoren, schlecht eingestelltem Diabetes Typ 2, Alkoholkonsum, metabolischem Syndrom und Hypertriglyceridämie [161], was als Konsequenz zu Hepatitis führen kann [41]. Weiterhin ist die NAFLD mit einer mehr als verdoppelten

Wahrscheinlichkeit verknüpft, auch an Diabetes erkrankt zu sein. [64]. Verglichen mit NAFLD-Häufigkeitsangaben der Literatur kann sowohl die Leberverfettungsrate der DM1 (6,67%) als auch die der DM2 Gruppe (9,85%) als unter dem Schnitt angesehen werden und es müssen andere Ursachen als die oben genannten Faktoren für die Fettleber der Patienten in Betracht gezogen werden. Doch handelt es sich hier um Selbstauskünfte der Patienten, sodass die Richtigkeit der Antworten nur als Hinweise auf eine evtl. tatsächlich vorliegende Fettleber gewertet werden kann. Erläuternd soll auch an dieser Stelle noch einmal erwähnt werden, dass es sich um eine retrospektive Bestandsaufnahme zum Anlegen eines Patientenregisters handelt. Um an dieser Stelle prospektive und sicher validierte Information zu erhalten, ist eine Überarbeitung der Frage bzw. der Informationsgewinnung nötig.

Nur 2 Patienten (DM2) hatten zugleich Leberverfettung und Diabetes Typ 2 angegeben. Ob die Leberverfettung unabhängig vom Diabetes mit der DM zusammenhängt und ob bei allen Patienten mit Fettleber diese auch bekannt ist, bleibt jedoch offen.

Fest steht, dass neuere Studien über NAFLD und DM1 mittels serologischer, radiologischer und histologischer Recherche feststellen konnten, dass die DM1 Patienten mit 44% an abnormalen Leberenzymwerten signifikant über dem US-amerikanischen Durchschnitt sowie über dem Schnitt derer mit metabolischem Syndrom lagen [160]. Hier wird ebenfalls festgestellt, dass 87,5% der abnormalen Leberwerte der DM1 Patienten auf die NAFLD zurückzuführen sind [160]. Ein Zusammenhang zwischen DM1 und erhöhten Raten an viralen Hepatitiden, Hämochromatose, autoimmunen Lebererkrankungen sowie erblichen Erkrankungen trat nicht auf [160]. Doch relativiert sich der extreme Unterschied zwischen unseren Daten und der Literatur angesichts der Tatsache, dass die NAFLD-Rate von der Diagnostik abhängt. So differieren die Häufigkeiten, wenn für die Untersuchung des Patienten nur serologische, radiologische oder histologische Untersuchungen vorgenommen werden [160]. In der von uns durchgeführten Studie wurden folglich nur diejenigen Patienten mit Leberverfettung registriert, die selbst darüber informiert waren. Über den Hergang der Diagnosestellung ist nichts bekannt. Ergänzend zu erwähnen ist auch der mögliche Einfluss, den der erhöhte Glucokortikoidspiegel der DM Patienten auf die Leberverfettung bei DM Patienten zu haben scheint [65]. Ob der Alkoholkonsum bezüglich der Leberverfettung ebenfalls eine Rolle spielt, ist unklar. Antworten im Sinne der sozialen Erwünschtheit sind wahrscheinlich, denn keiner der Patienten gab eine tägliche Alkoholmenge an, die auf Abhängigkeit oder übermäßigen Konsum schließen lässt. Auch die erhöhten Leberenzyme stellen bei der DM1 einen Teil der Symptomatologie dar [162]. So konnten in einer Studie 66% der DM1 Patienten mit einer Erhöhung dieser Enzyme detektiert werden, ein

Zusammenhang zwischen dem Betrag des Enzymlevels und der CTG-Repeatlänge wurde jedoch nicht gefunden [163].

Das oben erläuterte Zusammenspiel vieler Faktoren kann ebenfalls den Pankreas betreffen und dessen Funktion einschränken, was als Nichtalkoholische Pankreasverfettung bezeichnet wird [164]. Abgesehen von der höheren Diabetesrate weisen die DM Patienten jedoch keine weiteren Risikofaktoren für die Entstehung einer solchen auf und die erblichen Faktoren können nicht beurteilt werden. Dennoch ist eine Pankreatitis als Folge von hohen Triglyceridwerten [41] eher bei den DM1 Patienten zu erwarten. Jedoch hatte kein DM1 Patient Pankreatitis, sondern nur ca. 3 % der DM2 Patienten. Zu bedenken ist, dass meist erst TG-Werte größer 1000mg/dl [44] zu Pankreatitis führen. Der höchste bei den DM Patienten auftretende Wert war 474mg/dl (DM1) bzw. 411mg/dl (DM2). Somit sind die TG Werte unwahrscheinlich als Ursache für Pankreatitis bei den DM Patienten anzusehen. Alles in allem kann man davon ausgehen, dass die vielseitigen Folgen der genetischen Veränderungen der DM, die den Metabolismus von Kohlenhydraten und Fetten, die hormonellen Regelkreise und viele andere Organsysteme betreffen, zusammenwirken, sich gegenseitig begünstigen und somit das komplexe Krankheitsbild und die vielfältige Manifestation, wie die Dyslipoproteinämie, bewirken.

#### 5.1.2.8 Statintherapie

DM Patienten nehmen häufiger Statine ein (DM2 23,1%; DM1 11,1%; 40bis69y: DM2 24,7%, DM1 18,2%) als der deutsche Durchschnitt (1998: 3,30% aller Altersgruppen; 40 bis 69y (Die hier genannten % Angaben sind Mittelwerte der Altersgruppen 40-49, 50-59 und 60-69): ♂:4,34%, ♀:2,23%) [165].

Von 70,1% DM2 / 52,8%DM1 Patienten, die an einer Fettstoffwechselstörung leiden, haben 32,9% DM2/ 21,1% DM1 Patienten schon einmal Statine eingenommen. 50% der DM1 und 51,6% der DM2 Patienten setzten diese wieder ab. 21,8% der DM2 Patienten, deren Lipidprofil vorlag, wurde eine Statintherapie empfohlen. Im Anbetracht der hohen Nebenwirkungsrate bei DM2 Patienten ist dies durchaus bedenklich. Es wäre empfehlenswert die Lipidsenkung primär diätetisch sowie durch Lebensstilveränderung anzugehen, bevor man zu einem Statin greift. Um schwerwiegende Folgen der Hyperlipoproteinämien zu vermeiden sollten vor allem auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren so weit wie möglich reduziert

werden, wie es die American Heart Association empfiehlt [166]. Dass Patienten, die bereits einen HI hatten, die Statintherapie gegen ihre erhöhten Blutfettwerte aufgrund der Nebenwirkungen beendeten, zeigt, in welchem Ausmaß die Verschlimmerung der DM Symptome die Lebensqualität des Patienten herabsetzt. So leben die Patienten anscheinend lieber mit einem größeren Risiko für ein erneutes vaskuläres Ereignis als mit den Nebenwirkungen der Tabletten. Myalgie wird in der Literatur als häufigster Grund für Therapieabbruch genannt [77]. Betrachtet man die Therapieabbrecherquote auf Grund von CK-Erhöhung (50% der DM2 Patienten, die die Statine absetzten) und Muskelschmerzen oder Muskelschwäche (37,5 % der DM2, die die Statine absetzten; 50% der DM1 Patienten von denen, die Statine einnahmen), so erscheint diese enorm hoch. Die Literatur beziffert eine Myopathierate von 1:10000 als Konsequenz einer einjährigen Simvastatintherapie mit 20mg bzw. 40mg [78]. Eine andere Quelle [10] nennt eine Myopathiehäufigkeit von 1-5% aufgrund von Lipidsenkertherapie, was trotz des wesentlich höheren Wertes dennoch durch die DM Patienten weit übertroffen wird. Somit bleibt kein Zweifel, dass die Erkrankung der DM ein erhöhtes Risiko für Muskelnebenwirkungen bei Statintherapie mit sich bringt.

Die Tatsache, dass Dosis und Wirkstoff ausschlaggebend für die Häufigkeit der Statinnebenwirkungen sind [79], kann im Rahmen dieser Studie durch die geringe Patientenzahl nicht untersucht werden. Jedoch führen auch sehr geringe Dosierungen, die in der Literatur als mehr oder weniger sicher eingestuft werden [79], bei DM Patienten schon zum Auftreten von Nebenwirkungen. Rheumatische und psychische Erkrankungen, Alter, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Leberschäden, erhöhte Leberenzyme, Infektionen, Operationen, Traumata, sowie Veränderungen in sportlicher Betätigung und Lebenssituation während der Zeit der Statineinnahme konnten nicht als Erklärung für die Muskelschmerzen und Beschwerden herangezogen werden.

#### 5.1.2.9 Wechselwirkungen

Bekannt ist, dass unerwünschte Reaktionen auf Statine gehäuft bei Kombinationstherapien mit anderen Medikamenten auftreten [79]. Da keine Information vorliegt, welche Präparate parallel mit dem Statin eingenommen wurden, wurden alle vom Patienten genannten Medikamente auf Verträglichkeit mit Statin und auf evtl. auftretende Wechselwirkungen untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass vorher mit bestehender Medikation keine Probleme bestanden und diese erst durch das Statin neu auftraten. Weiterhin liegt keine exakte Information vor, ob in den 3 Fällen das Ezetimib gleichzeitig mit dem Statin

eingenommen wurde oder nicht. Die Kombination könnte nämlich eine Myopathie triggern [167]. Keiner der Patienten nahm zeitgleich Statine und Fibrate ein, die wie in der Einleitung beschrieben, als besonders nebenwirkungsträchtig gilt [84]. In vielen Fällen bleibt ungeklärt, ob evtl. Wechselwirkungen eine Rolle spielten, was aber dennoch die Häufigkeit der Nebenwirkungen bei DM Patienten nicht rechtfertigt. Denn es ist anzunehmen, dass der deutsche Durchschnittspatient, der Statine benötigt, auch nicht ausschließlich diese, sondern ebenfalls vielfältige Medikation einnimmt. Bei einigen Statinpräparaten wird hereditäre Muskelerkrankung in der Roten Liste als Anwendungsbeschränkung angeführt. Außerdem werden Leberfunktionstests vor und während der Therapie empfohlen. Als Gegenanzeigen für eine Therapie mit Statinen werden aktive Lebererkrankungen, Cholestase, persistierende Transaminasenerhöhungen ungeklärter Genese und Myopathie angeführt [167]. So sollte eine Statinverordnung für DM Patienten gut bedacht sein, erfüllen diese doch oft neben ihrer Grunderkrankung weitere Gegenanzeigen für eine solche Therapie. In den vorliegenden Daten gaben zwei der 12 Patienten, die die Statine wegen CK-Erhöpfung oder körperlichen Beschwerden abgesetzt hatten, Leberbeschwerden an. Ein weiterer nennt Gallenblasenbeschwerden, die allerdings nicht näher klassifiziert werden können. Somit könnten diese Informationen zwar als Erklärungsversuch für eventuelle Empfindlichkeit für Statinnebenwirkungen herangezogen, jedoch nicht als Beweis angesehen werden.

#### 5.1.2.10 CK-Erhöpfung

Die CK-Erhöpfung sind nur bei einem Patienten drastisch, nämlich um das 6,25fache, angestiegen. In der Zeit, in der die Patienten die Statine einnahmen, gab es keine anderen ersichtlichen Gründe, die zu einem CK-Anstieg geführt haben könnten. Somit ist diese mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Statineinnahme zurückzuführen. Referenzwerte werden bei Körpertemperatur von 37°C mit 25-270 U/l für Männer und 25-150 U/l für Frauen beziffert [73]. Folglich liegen alle erhöhten Werte unter Therapie über dieser Norm. Als Seltenheit bei DM wird ein Anstieg auf Werte größer als 2000 U/l betitelt [73], was bei einem Patienten auftrat. Als Ausblick sei noch einmal die genetische Prädispositionen für die Entwicklung von CK-Erhöpfung als Folge von körperlicher Arbeit [74] genannt. In wie weit dies auf die DM Patienten zutrifft, bzw. die DM Mutationen für einen CK-Anstieg bei Statintherapie prädisponieren, kann im Moment noch nicht beantwortet werden.

### 5.1.2.11 Kardiovaskuläres Risiko

„Mehr als die Hälfte der Patienten mit angiographisch bestätigter KHK vor dem 60. Lebensjahr haben familiäre Dyslipoproteinämien“ [168]. Diese Aussage stößt die Überlegung an, ob auch DM Patienten durch ihre genetische Mutation und die oben vermutete Veranlagung für Fettstoffwechselstörungen zu häufigem Auftreten von KHK und Infarkten neigen. Insgesamt sind es 2,78% der DM1 und 5,97% der DM2 Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten. Mit der Lebenszeitprävalenz Deutscher von 2,5% [169] verglichen, scheinen nur DM2 Patienten öfter an Herzinfarkten zu leiden. Der jüngere Altersdurchschnitt der DM1 Patienten relativiert dies jedoch, denn die LZP für Herzinfarkte steigt mit dem Alter deutlich an [169].

Von den untersuchten Risikofaktoren bei DM Patienten, die schon einmal einen HI hatten, wurden Fettstoffwechselstörungen am häufigsten angegeben. Das RKI gibt an, dass 75% der HI-Patienten im Krankenhaus eine Fettstoffwechselstörung aufgewiesen hätten [170]. Die an den Normwerten des IFKCG gemessenen Fettstoffwechselfparameter der HI Patienten zeigen nur bei zwei Patienten keine Abweichungen von den Standards, ein weiterer zeigt lediglich einen zu hohen TG Wert. Von allen 9 Patienten die einen Herzinfarkt hatten, war nur einer jünger als das geschlechtsabhängige Risikoalter ( ♀: 45Jahre; ♂: 55 Jahr [166]). Ein Patient weist einen LDL-Wert größer 160mg/dl auf und dreimal trat der HI mit niedrigen HDL-Werten auf. Jedoch wurde die für Männer (diese 3 Patienten sind männlich) niedriger angesetzte HDL-Grenze von 35mg/dl [166] bei keinem der HI Patienten unterschritten. Es ist bekannt, dass DM Patienten in Autopsien nicht mehr Anzeichen für koronare Herzerkrankung aufweisen als andere Patienten ihres Alters [4, 171], was den kausalen Zusammenhang zwischen den Fettstoffwechselstörungen als Trigger für KHK und Herzinfarkten in Frage stellt.

Nach den Fettstoffwechselstörungen nennen HI DM Patienten Diabetes und Bluthochdruck als zweithäufigste Risikofaktoren. Die Datenlage des RKIs zeigt ein etwas anderes Bild. Patienten mit Diabetes mellitus haben die höchste Herzinfarktinzidenz, gefolgt von denen, die zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung regelmäßig Zigaretten rauchten und denen mit erhöhten Cholesterinwerten [170]. Der Blutdruck kann im Vergleich mit der deutschen Bevölkerung bei DM Patienten als durchschnittlich angesehen werden [125]. Somit könnte die höhere Diabetesrate, die bei DM Patienten vorherrscht, bezüglich des kardiovaskulären Risikos eher ins Gewicht fallen. Die geschlechtsabhängig höhere HI Inzidenz bei Männern [170] findet sich auch bei den DM Patienten.

Nur einer der HI DM Patienten war Raucher und da der Anteil der Raucher bei den DM Patienten im Vergleich zum deutschen Durchschnitt (36,5% der westdeutschen Männer und 29% der westdeutschen Frauen [170]) geringer ist, ist dieser Risikofaktor bei den DM Patienten nicht besonders hervorzuheben. In der Literatur wird Depression als weitere Gefahr für HI genannt [170]. Diese Information wurde nicht konkret mit dem Fragebogen erfasst, doch liegen die DM Patienten bezüglich psychischer Probleme unter dem Bundesdurchschnitt (siehe oben). Darum kann davon ausgegangen werden, dass dieser Faktor bezüglich der Herzinfarkte nicht sonderlich schwer ins Gewicht fällt. Eine Wichtung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei DM Patienten kann im Rahmen dieser Studie nicht vorgenommen werden.

#### 5.1.2.12 Ausblicke

Eine Aussage über die Wirksamkeit der Statine bei DM Patienten und die Senkung des HI Risikos durch die Medikation zu treffen, ist im Rahmen dieser Studie nicht möglich und war auch nicht als Ziel vorgegeben. So war bei kaum einem Patienten der Cholesterinwert vor und nach Statintherapie klar ersichtlich vorliegend. Was die Anwendung dieser Medikamente bei DM betrifft, wirft die erst kürzlich publizierte Arbeit über genetische Ursachen der Steroidmyopathie nun aber die Frage auf, ob die genetische Mutation der DM Patienten nicht ebenfalls zum Auftreten von Muskelbeschwerden durch Statine prädisponiert. So wurde ein SNP im SLCO1B1 Gen entdeckt, das für ein Transporterprotein kodiert, welches an der Regulierung der Statinaufnahme der Leber beteiligt ist. Liegt bei einem Patienten dieses zweimal als Allel C vor, so hat dieser ein erhöhtes Risiko für Statinmyopathie [78]. DM Patienten vor der Verordnung von Statinen auf dieses CC Homozygotie zu testen um Nebenwirkungsraten zu senken, wäre ein weiterer interessanter Ansatz.

Im Unterschied zu monogenetisch primären Hypercholesterinämien, die in der Regel sehr hohe Cholesterinwerte aufweisen, haben die DM Patienten beider Gruppen wesentlich niedrigere Werte. Somit muss von einem Vergleich mit diesen Erkrankungen Abstand genommen werden. Dennoch scheint die Mutation der DM in gewisser Weise einen Einfluss auf den Fettstoffwechsel zu haben, was angesichts der Kenntnis über die vielen Proteine, deren alternatives Splicing durch die Folgen der DM1 und 2 Mutation verändert wird, durchaus plausibel erscheint. So treibt die Forschung der letzten Jahre die Erkenntnisse voran, die den Einfluss von nucleären Foci mutierter RNA, MBNL und CUG-BP1 auf den Splicingvorgang untersuchen [5]. Somit könnte schon in naher Zukunft eine Erklärung für die Pathogenese der Fettstoffwechselstörungen und der Statinunverträglichkeit vorliegen.

## 5.2 Methodendiskussion

### 5.2.1 Fragebogen

Bei den planenden Überlegungen für die vorliegende Studie erschien ein Fragebogen am sinnvollsten, weil man viele DM Patienten in ganz Deutschland erreichen wollte um eine möglichst große Datenbank anlegen zu können und um alle wichtigen Informationen zu den einzelnen Patienten und Krankheitsverläufen zu sammeln. Dies soll in Zukunft die Erhebung weiterer Daten vereinfachen und als Grundstock für neue Fragestellungen in der Forschungsarbeit über DM verwendet werden können.

Der allgemeine Teil des Fragebogens nach dem US-amerikanischen Vorbild sollte vergleichbare Daten mit bereits erhobenen liefern. Darum wurde das Muster von Richard T. Moxley der University of Rochester möglichst genau übersetzt. Mit diesem ist die Anamnese des Patienten ausführlich abgedeckt und der Krankheitsverlauf einzusehen.

Der selbst entworfene Fettstoffwechsellteil des Fragebogens ist kritisch zu hinterfragen. Einige Fragen wurden von den Patienten offensichtlich falsch aufgefasst und beantwortet, obwohl versucht wurde, die abgefragten Symptome möglichst präzise und verständlich in Laiensprache zu formulieren, wie zum Beispiel die Frage nach der Gehstrecke, die nicht auf die pAVK, sondern auf die Muskelschmerzen und –schwäche bezogen wurde. Da es unseres Wissens nach aber keinen vorgefertigten Fragebogen für Fettstoffwechselstörungen bei Myotonen Dystrophien gibt, war es nötig durch eigenständige Ergänzungen diese Informationen zu vervollständigen. Wichtig ist auch die Tatsache, dass es sich hier um eine retrospektive Studie zur Bestandsaufnahme handelt. Somit ist unser Fettstoffwechselfragebogen als Basisfragebogen zu sehen, der für zukünftige prospektive Studien nun natürlich überarbeitet werden muss.

Der Grund, warum nicht zusätzlich nach VLDL und Chylomikronen gefragt wurde, war praktischer Art. Bestimmen doch die Hausärzte nur selten diese Parameter. Dennoch wäre es interessant gewesen, auch die Patienten, die nur den Fragebogen ausgefüllt haben, auf deren Fredrickson Typ hin zu untersuchen zu können.

Als weitere Kritik könnte angeführt werden, dass eine altersverteilungsgleiche Kontrollgruppe hätte befragt werden müssen. Dies ist aber bewusst nicht geschehen, da es primär um die Datensammlung von DM Patienten ging und darum, den Verdacht der Fettstoffwechselstörungen bei DM erst einmal ausreichend anhand vorhandener Lipidprofile

der Patienten des FBI und ergänzender Fragebogeninformation zu untersuchen. Es sollte geklärt werden, ob dieser Verdacht überhaupt berechtigt war.

### 5.2.2 Auswertung der Fettstoffwechselprofile

Durch die geringe Patientenzahl sind bei der Auswertung der Fettstoffwechselprofile statistische Aussagen kaum möglich. Die Auswertung der Profile erwies sich teilweise schwierig, denn obwohl die Befunde von Laborärzten des Institutes für Klinische Chemie des Klinikums Großhadern erstellt wurden, waren oft keine klaren Aussagen über den jeweiligen Fredrickson Typ gemacht worden. In diesen Fällen wurden nach Rücksprache mit dem Institut, die Einteilungen selbst vorgenommen und somit können diese als valide angesehen werden.

### 5.2.3 Auswertung der Fettstoffwechselfragebögen

Die Abweichungen der Prozentsätze bei einigen Parametern, wie z.B. Leberverfettung und Diabetes, die sowohl im Allgemeinen Teil als auch im Fettstoffwechselteil abgefragt wurden, beruhen zum Teil auf den unterschiedlichen Angaben der Patienten in den zwei Teilen des Fragebogens, sowie auf dem geringfügig anderen Patientenkollektiv. Zusätzlich erschweren die unterschiedliche Gruppenstärke und Altersverteilung der DM1 und DM2 die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse. So wurden die 40-69 Jährigen DM2 Patienten und alle DM1 Patienten für den Vergleich der Cholesterin- und HDL-Werte mit dem deutschen Vergleichsdaten herangezogen, um die Altersverteilung mit der jeweiligen DM Gruppe möglichst gut abzustimmen. Obwohl weder der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie, noch dem Statistischen Bundesamt, dem Verband der privaten Krankenversicherung e.V., der Kassenärztliche Bundesvereinigung und dem Bundesministerium für Gesundheit Referenzwerte für LDL und TG in altersgesplitteter Form für den deutschen Durchschnitt vorliegen, wurde dennoch versucht die Lipidwerte sinnvoll zu interpretieren. Zum Vergleich für LDL und TG wurden Durchschnittswerte der weißen Bevölkerung herangezogen, was durchaus Sinn macht, denn so können Klinik und Symptome der DM besser eingeschätzt werden.

Laut Institut für Klinische Chemie in Großhadern, mit dem Rücksprache gehalten wurde, werden die Referenzbereiche für Lipidstoffwechselwerte aus Präventionsstrategien abgeleitet und aufgrund eigener Erfahrung modifiziert. Wesentliche Referenz hierfür seien die Strategieempfehlungen des National Cholesterol Education Program der USA in JAMA 269 (1993) 3015ff bzw. aktualisiert in JAMA 285 (2001) 2486 ff (deren Aktualisierung bezüglich HDL- Cholesterol nicht in die Referenzbereiche des Instituts übernommen wurde). Als wesentlich für die Klinik sei die komplexe Betrachtung aller Lipidparameter im Zusammenhang mit dem Risikoprofil des einzelnen Patienten.

Die Fettstoffwechselwerte der Patienten sind diejenigen, die der Hausarzt bzw. ein anderer Arzt bestimmt hat, und somit stammen die Werte der Patienten aus verschiedenen Labors, die somit auch geringfügige Unterschiede in ihren Normwerten aufweisen. Dieser Fehler wurde bewusst toleriert, hätte man sonst das jeweilige Labor der entsprechenden Arztpraxis einzeln nach Normwerten befragen müssen.

Trotzdem wurden alle Werte als gleich erhoben behandelt, unverändert in die Auswertung mit einbezogen und an der Messlatte, nämlich den Normalwerten des Institutes für Klinische Chemie der LMU in Großhadern gemessen. Dies wird auch dadurch gerechtfertigt, dass die Werte der Untergruppe der DM Profilverfahren weitgehend mit den Laborwerten, die vom Patienten bzw. dessen Hausarzt geliefert wurden, übereinstimmen.

Was den Zusammenhang zwischen dem Krankheitsbild der Myotonen Dystrophie und Cholesterinwerten angeht, müssten eine Menge versteckter Einflussgrößen berücksichtigt werden. Wichtig ist es also, die Zusammenhänge kritisch bezüglich Confoundern zu hinterfragen. Hier gilt es in allererster Linie BMI, persönliche Lebensweise, individuelle Ernährungsgewohnheiten, Abnahmebedingungen des Probenblutes, laborabhängige Unterschiede, Alter des Patienten, sportliche Betätigung, Bildungsniveau, bzw. die soziale Schicht, der der Patient angehört und natürlich Diabetes mellitus anzuführen.

Einige dieser sind oben schon erörtert worden. Die soziale Schicht könnte relevant sein bezüglich der Statineinnahme, jedoch zeigt der Bundesgesundheitsurvey keinen bedeutenden Zusammenhang zwischen Häufigkeit der Lipidsenkereinnahme und der gesellschaftlichen Schicht [165]. Aufgrund des lückenhaften Datensatzes dieser retrospektiven Studie ist die Voraussetzung für eine multivariate Regressionsanalyse (z.B.: ANOVA) nicht gegeben.

Die Vergleichsdaten des Bundesgesundheits surveys sind Werte der deutschen Durchschnittsbevölkerung, die sich altersmäßig anders zusammensetzt als das DM Patientengut, in welchem die jungen Altersgruppen schwächer vertreten sind. Somit werden die Daten den Anschein erwecken, dass die DM Patienten z.B. deutlich mehr Statine einnehmen und deutlich mehr Fettstoffwechselstörungen haben. Genau aus diesem Grund ist es wichtig die Altersgruppen der 40-69Jährigen gesondert zu betrachten, um diesen Fehler so gut es geht zu vermeiden. Dies ist aber nur bei den Fettstoffwechselwerten Chol und HDL sowie bei Statineinnahme möglich gewesen, da nur für diese Parameter auch die Vergleichsdaten altersgesplittet vorlagen.

Kritisch zu beurteilen ist auch das Abfragen kardiovaskulärer Risikofaktoren, wenn nicht alle einen Herzinfarkt beeinflussenden Einflüsse berücksichtigt werden. So wurde die Frage nach der HI-Familienanamnese außen vor gelassen.

Dazu ist zu sagen, dass es nicht Fragestellung der Arbeit war, eine Aussage über die Zusammenhänge zwischen Fettstoffwechselstörungen, Statineinnahme und Herzinfarktinzidenz zu treffen. Somit konnten keine persönlichen Risiken für die Patienten ermittelt werden und somit konnten auch die für sie angepassten Fettstoffwechselgrenzwerte bezüglich Therapieempfehlung nicht berücksichtigt werden.

Dieser Teil ist somit eine abrundende Ergänzung, die bei diesem Thema nicht komplett außen vor gelassen werden darf und sollte als Fallsammlung zeigen, dass trotz stattgehabter Herzinfarkte die Patienten auf Statineinnahme verzichten.

### **5.3. Klinische Relevanz**

Die Ergebnisse sind wichtig und im Umgang mit Fettstoffwechselstörungen bei DM richtungweisend. So sollte sich ein Hausarzt gut überlegen, ob er einem DM Patienten Statine verordnet. Er sollte darüber informiert sein, dass die Wahrscheinlichkeit für Muskelschmerzen und CK-Erhöhung bei diesen Patienten erhöht ist. Die Therapie sollte mit dem Patienten und seinem ganz persönlichen kardiovaskulären Risikoprofil abgewogen werden, denn wie die Ergebnisse zeigen, scheint die Lebensqualität der Patienten durch eine Verschlimmerung der körperlichen Symptome deutlich beeinträchtigt zu werden.

## 6. Zusammenfassung

Bei der Behandlung von Patienten mit Myotonen Dystrophien im Friedrich-Baur-Institut fiel auf, dass etliche dieser Patienten erhöhte Cholesterinwerte aufwiesen. So entstand die Idee, dies mittels Fragebogen zu untersuchen, mit dem gleichzeitigen Ziel eine Datenbank für DM Patienten aus ganz Deutschland zu erstellen. Ungeklärt war auch die Frage, ob Statine, bekannt für neuromuskuläre Nebenwirkungen, für die Behandlung von DM Patienten geeignet sind. Beim Patientenkollektiv des allgemeinen Fragebogenteils bestehend aus 163 DM (134 DM2 und 29 DM1) Patienten wurden Altersverteilung, Diagnosealter, Diagnosebeginn, Beschwerdebild, benutzte Hilfsmittel, andere Erkrankungen, BMI, Bildung, Frühberentung, benötigte Therapien, sowie erste Krankheitshinweise ermittelt und jeweils im Vergleich zwischen den beiden Gruppen untersucht. Unsere Ergebnisse bestätigen und erweitern die von anderen Autoren gemachten Beobachtungen des klinischen Bildes der DM mit neuen Daten. Auffällig war die Rate an Diabetes mellitus Typ 2 (DM2: 16,5%; DM1: 13,8%), Fettstoffwechselstörungen (DM2: 71,6%; DM1: 55,2%), Schilddrüsenfunktionsstörungen (DM2: 30,6%; DM1: 27,6%), COPD/Lungenemphysem (DM2: 23%), Gallenblasenbeschwerden (DM1: 24,1%) und Obstipation (DM2: 21,6%). Für den Fettstoffwechselteil wurden 32 DM2 und 10 DM1 Fettstoffwechselprofile, die in den Akten des Friedrich-Baur-Institutes bereits vorlagen, im Hinblick auf eine spezielle Fredrickson Typ Prävalenz untersucht. Bei DM1 war der Typ 4, bei DM2 Patienten der Typ 2a vorherrschend. 70% der DM1 bzw. 46,9 % der DM2 Befunde wurden als abnormaler Fettstoffwechsel bewertet. Weder bei den DM1 noch bei den DM2 Patienten ergab sich eine Korrelation zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und Fettstoffwechselstörung. Insgesamt wurde 21,8% der DM2 Patienten eine Statintherapie empfohlen, während den DM1 Patienten nur im Falle eines Diätversagens zu medikamentöser Intervention geraten wurde. In der Auswertung des Fettstoffwechselfragebogens wurden 134 DM2 ( $57y \pm 13; 82; 18$ ) und 36 DM1 Patienten ( $47 \pm 14; 72; 18$ ) berücksichtigt. 70,1% DM2 und 52,8% DM1 Patienten haben eine Fettstoffwechselstörung. Im Schnitt traten diese bei DM2 mit 47,6 Jahren und DM1 Patienten mit 46,2 Jahren erstmals auf. Statistisch ergibt sich in allen Kategorien (Chol, HDL, LDL, TG) keine signifikanter Unterschied zwischen DM1 und DM2, weder bei der Gesamtgruppe (Chol:  $p=0,358$ ; HDL:  $p=0,758$ ; LDL:  $p=0,613$ ; TG:  $p=0,286$ ) noch bei den 40-69 Jährigen (Chol:  $p=0,835$ ; HDL:  $p=0,055$ ; LDL:  $p=0,126$ ; TG:  $p=0,072$ ). Bei der Testung zwischen

Bundesdurchschnitt und DM1 zeigte sich für Chol ( $p=0,435$ ) und HDL ( $p=0,129$ ) kein signifikanter Unterschied, für DM2 Patienten (Chol:  $p=0,020$ ; HDL:  $p=0,000$ ) jedoch schon. Mit den deutschen Durchschnittswerten verglichen, haben DM2 Patienten auffällig höhere Cholesterinwerte, DM1 Patienten hingegen zeigen deutlich höhere TG Werte als die der Literatur entnommenen Vergleichsdaten. Die Notwendigkeit der Statintherapie für DM Patienten ist nicht von der Hand zu weisen, bedarf aber nach dieser ersten Untersuchung ausreichender klinischer und laborchemischer Kontrolle um Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.

DM Patienten werden wesentlich häufiger einmal Statine verordnet (23,1% der DM2 und 11,1% der DM1 Patienten), verglichen mit dem deutschen Durchschnitt. In unserer Studie wurden Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Cerivastatin, Fluvastatin und Lovastatin eingenommen. DM1 Patienten betrachtet, haben von 52,8% der Patienten mit Fettstoffwechselstörung 21,1% Statine eingenommen und 50% davon setzten diese wieder ab. Von den 70,1% der DM2 Patienten mit Fettstoffwechselstörung, haben 32,9% Statine eingenommen und 51,6% der Therapierten beendeten die Einnahme. Die häufigsten Gründe für das Absetzen waren CK-Erhöhung und Beschwerden im Bereich der Muskulatur, die entweder neu auftraten oder sich durch die Medikation verschlimmerten. Im Fall von CK-Erhöhungen durch Statintherapie bewegten sich diese im Bereich der Verdoppelung bis Versechsfachung. Der höchste durch Statine verursachte Wert liegt bei 2500U/l und wurde durch Atorvastatin hervorgerufen.

Insgesamt wurde von den meisten Patienten Simvastatin in niedrigen Dosierungen (20mg/40mg) eingenommen. Kein Patient nahm eine höhere Dosis als 40mg des ihm verordneten Statins ein. So lässt sich die Nebenwirkungsrate im Bereich der Muskulatur weder durch eine hohe Dosierung, noch durch spezielle Präparate, die generell nicht so gut vertragen werden, erklären.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass DM Patienten vermehrt Veränderungen in ihren Blutlipidwerten aufweisen und damit eine Statintherapie häufiger in Betracht gezogen wird. Dies sollte jedoch nicht unkontrolliert erfolgen, denn weitere Daten zeigen deutlich, dass DM Patienten vermehrt mit Entwicklung von Myopathie und Myalgie auf diese Medikation reagieren, sodass Folgestudien von Nöten sind, die die pathogenetischen Ursachen dieser Stoffwechselstörung genauer analysieren.



## 7. Literaturverzeichnis

1. Dequeker, J., E. Muls, and K. Leenders, *Xanthelasma and lipoma in Leonardo da Vinci's Mona Lisa*. *Isr Med Assoc J*, 2004. **6**(8): p. 505-6.
2. Amsellem, S., et al., *Intronic mutations outside of Alu-repeat-rich domains of the LDL receptor gene are a cause of familial hypercholesterolemia*. *Hum Genet*, 2002. **111**(6): p. 501-10.
3. Schoser, B.G.H., *Myotone Dystrophien-Aktueller Stand der molekularen Pathogenese*. *Aktuelle Neurologie*, 2005. **32**(6): p. 324-330.
4. Harper, P.S., *Myotonic Dystrophy*, in *Major Problems in Neurology*, B. Professor CP Warlow, MB, BCHIR, MD, FRCP and M. Professor J VAN GIJN, FRCPE, Editors. 2001, WB SAUNDERS: London. p. 10-226.
5. Cho, D.H. and S.J. Tapscott, *Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2*. *Biochim Biophys Acta*, 2007. **1772**(2): p. 195-204.
6. 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. **69**(2): p. 385.
7. 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.
8. Savkur, R.S., et al., *Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2*. *Am J Hum Genet*, 2004. **74**(6): p. 1309-13.
9. Stacy, T.A. and A. Egger, *Results of retrospective chart review to determine improvement in lipid goal attainment in patients treated by high-volume prescribers of lipid-modifying drugs*. *J Manag Care Pharm*, 2006. **12**(9): p. 745-51.
10. Schoser, B.G. and D. Pongratz, [*Lipid lowering drug and other toxic myopathies*]. *Internist (Berl)*, 2005. **46**(11): p. 1198-206.
11. Buxton, J., et al., *Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy*. *Nature*, 1992. **355**(6360): p. 547-8.
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. 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.
14. Bachinski, L.L., et al., *Premutation allele pool in myotonic dystrophy type 2*. *Neurology*, 2009. **72**(6): p. 490-7.
15. Day, J.W., et al., *Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum*. *Neurology*, 2003. **60**(4): p. 657-64.
16. Margolis, J.M., et al., *DM2 intronic expansions: evidence for CCUG accumulation without flanking sequence or effects on ZNF9 mRNA processing or protein expression*. *Hum Mol Genet*, 2006. **15**(11): p. 1808-15.
17. Abbruzzese, C., et al., *Instability of a premutation allele in homozygous patients with myotonic dystrophy type 1*. *Ann Neurol*, 2002. **52**(4): p. 435-41.
18. Bouhour, F., M. Bost, and C. Vial, [*Steinert disease*]. *Presse Med*, 2007. **36**(6 Pt 2): p. 965-71.
19. Ricker, K., *Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy*. *J Neurol*, 1999. **246**(5): p. 334-8.
20. Ranum, L.P. and T.A. Cooper, *RNA-mediated neuromuscular disorders*. *Annu Rev Neurosci*, 2006. **29**: p. 259-77.

21. Schoser, B.G.H., *Myotone Dystrophien – Phänotypen, Pathogenese, Diagnostik und Therapie - Zusammenfassung eines Minisymposiums im Rahmen der Neurowoche 2006, Mannheim*. Nervenheilkunde, 2007. **26(1-2)**: p. 74-78.
22. Osborne, R.J. and C.A. Thornton, *RNA-dominant diseases*. Hum Mol Genet, 2006. **15 Spec No 2**: p. R162-9.
23. Philips, A.V., L.T. Timchenko, and T.A. Cooper, *Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy*. Science, 1998. **280(5364)**: p. 737-41.
24. Charlet, B.N., et al., *Loss of the muscle-specific chloride channel in type 1 myotonic dystrophy due to misregulated alternative splicing*. Mol Cell, 2002. **10(1)**: p. 45-53.
25. Mankodi, A., et al., *Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy*. Mol Cell, 2002. **10(1)**: p. 35-44.
26. Fardaei, M., et al., *Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells*. Hum Mol Genet, 2002. **11(7)**: p. 805-14.
27. Salvatori, S., et al., *Comparative transcriptional and biochemical studies in muscle of myotonic dystrophies (DM1 and DM2)*. Neurol Sci, 2009. **30(3)**: p. 185-92.
28. Cardani, R., et al., *A putative role of ribonuclear inclusions and MBNL1 in the impairment of gallbladder smooth muscle contractility with cholelithiasis in myotonic dystrophy type 1*. Neuromuscul Disord, 2008. **18(8)**: p. 641-5.
29. Edwards, S.F., et al., *A Z-DNA sequence reduces slipped-strand structure formation in the myotonic dystrophy type 2 (CCTG) x (CAGG) repeat*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106(9)**: p. 3270-5.
30. Botta, A., et al., *Gene expression analysis in myotonic dystrophy: indications for a common molecular pathogenic pathway in DM1 and DM2*. Gene Expr, 2007. **13(6)**: p. 339-51.
31. Schara, U. and B.G. Schoser, *Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects*. Semin Pediatr Neurol, 2006. **13(2)**: p. 71-9.
32. Schoser, B.G., et al., *Homozygosity for CCTG mutation in myotonic dystrophy type 2*. Brain, 2004. **127(Pt 8)**: p. 1868-77.
33. Cobo, A., et al., *Molecular diagnosis of homozygous myotonic dystrophy in two asymptomatic sisters*. Hum Mol Genet, 1993. **2(6)**: p. 711-5.
34. Abe, T., et al., *Lens epithelial changes and mutated gene expression in patients with myotonic dystrophy*. Br J Ophthalmol, 1999. **83(4)**: p. 452-7.
35. Johansson, A., et al., *Adrenal steroid dysregulation in dystrophia myotonica*. J Intern Med, 1999. **245(4)**: p. 345-51.
36. Tevaarwerk, G.J. and A.J. Hudson, *Carbohydrate metabolism and insulin resistance in myotonia dystrophica*. J Clin Endocrinol Metab, 1977. **44(3)**: p. 491-8.
37. George, A., et al., *Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2*. Arch Neurol, 2004. **61(12)**: p. 1938-42.
38. Tulenko, T.N. and A.E. Sumner, *The physiology of lipoproteins*. J Nucl Cardiol, 2002. **9(6)**: p. 638-49.
39. Hegele, R.A., *Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism*. Am J Hum Genet, 2001. **69(6)**: p. 1161-77.
40. Havel, J. and J.P. Kane, *Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins*, in *The Metabolic Molecular Bases of Inherited Disease*, B.A.L. Scriver C.R., Sly W.S., Valle D., Barton C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Editor. 2001, McGraw-Hill: New York. p. 2705-2717.
41. Yuan, G., K.Z. Al-Shali, and R.A. Hegele, *Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment*. Cmaj, 2007. **176(8)**: p. 1113-20.

42. Rahalkar, A.R. and R.A. Hegele, *Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum*. Mol Genet Metab, 2008. **93**(3): p. 282-94.
43. Yang, T., et al., *Pathogenic mutations of the lipoprotein lipase gene in Chinese patients with hypertriglyceridemic type 2 diabetes*. Hum Mutat, 2003. **21**(4): p. 453.
44. Garg, A. and V. Simha, *Update on dyslipidemia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(5): p. 1581-9.
45. Graham, C.A., et al., *Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate*. Atherosclerosis, 2005. **182**(2): p. 331-40.
46. Linsel-Nitschke, P., et al., *Lifelong Reduction of LDL-Cholesterol Related to a Common Variant in the LDL-Receptor Gene Decreases the Risk of Coronary Artery Disease—A Mendelian Randomisation Study*. plosone, 2008. **v.3**(8)(e2986).
47. Albuquerque, E.M., et al., *High frequency of Fredrickson's phenotypes IV and IIb in Brazilians infected by human immunodeficiency virus*. BMC Infect Dis, 2005. **5**(1): p. 47.
48. Riesen, W.F., *Fettstoffwechsel*, in *Labor und Diagnose; Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, T.-B.V. mbH, Editor. 1998, L. Thomas: Frankfurt. p. 171-189.
49. Dammerman, M. and J.L. Breslow, *Genetic basis of lipoprotein disorders*. Circulation, 1995. **91**(2): p. 505-12.
50. Kuivenhoven, J.A., et al., *The molecular pathology of lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency syndromes*. J Lipid Res, 1997. **38**(2): p. 191-205.
51. Assmann, G., H. Schulte, and U. Seedorf, *Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study*. Int J Obes (Lond), 2008. **32 Suppl 2**: p. S11-6.
52. El Harchaoui, K., et al., *Value of low-density lipoprotein particle number and size as predictors of coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study*. J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(5): p. 547-53.
53. Kreuzer, J., *HDL-Cholesterin, wie gut ist die Evidenz für die Therapie eines erniedrigten HDL-Spiegels?* cardiovasc, 2007. **7**: p. 38-42.
54. Barter, P., et al., *HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events*. N Engl J Med, 2007. **357**(13): p. 1301-10.
55. Chadarevian, R., et al., *Lipoprotein lipase activity and common gene variants in severely hypertriglyceridemic patients with and without diabetes*. Horm Res, 2003. **60**(2): p. 61-7.
56. Teramoto, T., et al., *Goals of dyslipidemia management*. J Atheroscler Thromb, 2007. **14**(5): p. 209-12.
57. Simons, L.A., *Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries*. Am J Cardiol, 1986. **57**(14): p. 5G-10G.
58. Ettinger, W.H., Jr., et al., *High density lipoprotein cholesterol subfractions in older people*. J Gerontol, 1994. **49**(3): p. M116-22.
59. Pearson, T.A., et al., *A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(5): p. 587-95.
60. de Schaetzen, V., B. Richert, and M. de la Brassinne, *[Xanthomas]*. Rev Med Liege, 2004. **59**(1): p. 46-50.
61. Lugo-Somolinos, A. and J.E. Sanchez, *Xanthomas: a marker for hyperlipidemias*. Bol Asoc Med P R, 2003. **95**(4): p. 12-6.

62. Zadak, Z., [Internist's view on skin manifestations of hyperlipidemia in diabetic patients]. *Vnitr Lek*, 2006. **52**(5): p. 465-9.
63. Shakil, A., R.J. Church, and S.S. Rao, *Gastrointestinal complications of diabetes*. *Am Fam Physician*, 2008. **77**(12): p. 1697-702.
64. Seppala-Lindroos, A., et al., *Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. **87**(7): p. 3023-8.
65. Lemke, U., et al., *The glucocorticoid receptor controls hepatic dyslipidemia through Hes1*. *Cell Metab*, 2008. **8**(3): p. 212-23.
66. Gomez-Lechon, M.J., et al., *A human hepatocellular in vitro model to investigate steatosis*. *Chem Biol Interact*, 2007. **165**(2): p. 106-16.
67. Pusl, T., et al., *Free fatty acids sensitize hepatocytes to bile acid-induced apoptosis*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008. **371**(3): p. 441-5.
68. Joshi-Barve, S., et al., *Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes*. *Hepatology*, 2007. **46**(3): p. 823-30.
69. Campos, E.M., [From Fredrickson's classification of phenotypes--lipoprotein patterns--to genotype comprehension]. *Acta Med Port*, 2005. **18**(3): p. 189-98.
70. Goldstein, J.L., et al., *Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia*. *J Clin Invest*, 1973. **52**(7): p. 1544-68.
71. Walden, C.C. and R.A. Hegele, *Apolipoprotein E in hyperlipidemia*. *Ann Intern Med*, 1994. **120**(12): p. 1026-36.
72. Takagi, Y., T. Yasuhara, and K. Gomi, [Creatine kinase and its isozymes]. *Rinsho Byori*, 2001. **Suppl 116**: p. 52-61.
73. Stein, W., *Creatinkinase (Gesamtaktivität) Creatinkinase-Isoenzyme und -Varianten*, in *Labor und Diagnose; Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, T.-B.V. mbH, Editor. 1998, L. Thomas: Frankfurt. p. 73-81.
74. Heled, Y., et al., *CK-MM and ACE genotypes and physiological prediction of the creatine kinase response to exercise*. *J Appl Physiol*, 2007. **103**(2): p. 504-10.
75. Hansen, K.E., et al., *Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy*. *Arch Intern Med*, 2005. **165**(22): p. 2671-6.
76. Harley, C.R., et al., *Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and LDL-C goal attainment among elderly patients treated with rosuvastatin compared with other statins in routine clinical practice*. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007. **5**(3): p. 185-94.
77. Jacobson, T.A., *Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia*. *Mayo Clin Proc*, 2008. **83**(6): p. 687-700.
78. Link, E., et al., *SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(8): p. 789-99.
79. Kashani, A., et al., *Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials*. *Circulation*, 2006. **114**(25): p. 2788-97.
80. Williams, D. and J. Feely, *Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors*. *Clin Pharmacokinet*, 2002. **41**(5): p. 343-70.
81. Molokhia, M., et al., *Statin induced myopathy and myalgia: time trend analysis and comparison of risk associated with statin class from 1991-2006*. *PLoS ONE*, 2008. **3**(6): p. e2522.
82. Waters, D.D., *Safety of high-dose atorvastatin therapy*. *Am J Cardiol*, 2005. **96**(5A): p. 69F-75F.
83. Thompson, P.D., P. Clarkson, and R.H. Karas, *Statin-associated myopathy*. *Jama*, 2003. **289**(13): p. 1681-90.
84. Klose, G., *Medikamentöse Therapie von Fettstoffwechselstörungen Welche Kombinationen sind verträglicher?* *Cardiovasc*, 2007. **7**: p. 35-37.

85. Oh, S.J., et al., *Statins may aggravate myasthenia gravis*. Muscle Nerve, 2008. **38**(3): p. 1101-7.
86. Owczarek, J., M. Jasinska, and D. Orszulak-Michalak, *Drug-induced myopathies. An overview of the possible mechanisms*. Pharmacol Rep, 2005. **57**(1): p. 23-34.
87. Ford, E.S., et al., *Serum total cholesterol concentrations and awareness, treatment, and control of hypercholesterolemia among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2000*. Circulation, 2003. **107**(17): p. 2185-9.
88. Soinenen, K., et al., *Muscle symptoms associated with statins: a series of twenty patients*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2006. **98**(1): p. 51-4.
89. Tsiygoulis, G., et al., *Presymptomatic neuromuscular disorders disclosed following statin treatment*. Arch Intern Med, 2006. **166**(14): p. 1519-24.
90. Taylor, R.W., et al., *The diagnosis of mitochondrial muscle disease*. Neuromuscul Disord, 2004. **14**(4): p. 237-45.
91. van Meer, G., *Caveolin, cholesterol, and lipid droplets?* J Cell Biol, 2001. **152**(5): p. F29-34.
92. Vaklavas, C., et al., *Molecular basis of statin-associated myopathy*. Atherosclerosis, 2009. **202**(1): p. 18-28.
93. Oh, J., et al., *Genetic determinants of statin intolerance*. Lipids Health Dis, 2007. **6**: p. 7.
94. Benecke, A. and H. Vogel, *Übergewicht und Adipositas, Heft 16 aus der Reihe "Gesundheitsberichterstattung des Bundes"*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, R. Koch-Institut, Editor. 2003, Robert-Koch-Institut: Berlin. p. 8-18.
95. Denke, M.A., C.T. Sempos, and S.M. Grundy, *Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men*. Arch Intern Med, 1993. **153**(9): p. 1093-103.
96. Yamamoto, A., et al., *Analysis of serum lipid levels in Japanese men and women according to body mass index. Increase in risk of atherosclerosis in postmenopausal women. Research Group on Serum Lipid Survey 1990 in Japan*. Atherosclerosis, 1999. **143**(1): p. 55-73.
97. Bucher, H.C., L.E. Griffith, and G.H. Guyatt, *Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials*. Ann Intern Med, 1998. **128**(2): p. 89-95.
98. Shepherd, J., et al., *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. 1995*. Atheroscler Suppl, 2004. **5**(3): p. 91-7.
99. Bakris, G.L., *Current perspectives on hypertension and metabolic syndrome*. J Manag Care Pharm, 2007. **13**(5 Suppl): p. S3-5.
100. Smith, S.C., Jr., *Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus*. Am J Med, 2007. **120**(3 Suppl 1): p. S3-S11.
101. Geleijnse, J.M., F.J. Kok, and D.E. Grobbee, *Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations*. Eur J Public Health, 2004. **14**(3): p. 235-9.
102. Assmann, G., *Pro and con: high-density lipoprotein, triglycerides, and other lipid subfractions are the future of lipid management*. Am J Cardiol, 2001. **87**(5A): p. 2B-7B.
103. Cremer, P., et al., *Ten-year follow-up results from the Goettingen Risk, Incidence and Prevalence Study (GRIPS). I. Risk factors for myocardial infarction in a cohort of 5790 men*. Atherosclerosis, 1997. **129**(2): p. 221-30.
104. Liu, J., et al., *Joint distribution of non-HDL and LDL cholesterol and coronary heart disease risk prediction among individuals with and without diabetes*. Diabetes Care, 2005. **28**(8): p. 1916-21.

105. Freeman, D.J., et al., *Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study*. *Circulation*, 2001. **103**(3): p. 357-62.
106. Kornblum, C., et al., *Distinct neuromuscular phenotypes in myotonic dystrophy types 1 and 2: a whole body highfield MRI study*. *J Neurol*, 2006. **253**(6): p. 753-61.
107. 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.
108. Ranum, L.P. and J.W. Day, *Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus*. *Am J Hum Genet*, 2004. **74**(5): p. 793-804.
109. van Engelen, B.G., B. Eymard, and D. Wilcox, *123rd ENMC International Workshop: management and therapy in myotonic dystrophy, 6-8 February 2004, Naarden, The Netherlands*. *Neuromuscul Disord*, 2005. **15**(5): p. 389-94.
110. Statistisches Bundesamt Deutschland, Z.B.d.B., *destatis Bildungsstand; Bevölkerung nach Bildungsabschluss in Deutschland*. 2007, Destatis.
111. 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.
112. Takeda, A., et al., *Lowered sensitivity to facial emotions in myotonic dystrophy type 1*. *J Neurol Sci*, 2009. **280**(1-2): p. 35-9.
113. Romeo, V., et al., *Brain involvement in myotonic dystrophies: neuroimaging and neuropsychological comparative study in DM1 and DM2*. *J Neurol*, 2010.
114. Weber, Y.G., et al., *Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2*. *Neurology*. **74**(14): p. 1108-17.
115. Rehfeld, U.G., *Heft 30-Gesundheitsbedingte Frühberentung*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, R. Koch-Institut, Editor. 2006, Robert Koch-Institut: Berlin. p. 11, 15, 26-29.
116. Udd, B., K. Ricker, and R. Moxley. *PROMM and other proximal myotonic syndroms*. in *54th ENMC International Workshop*. 1997 10-12. Oktober. Naarden, Niederlande: Neuromuscular Disorders.
117. 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.
118. Schneider-Gold, C., et al., *Cardiac and skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): a quantitative 31P-MRS and MRI study*. *Muscle Nerve*, 2004. **30**(5): p. 636-44.
119. Perseghin, G., et al., *Contribution of abnormal insulin secretion and insulin resistance to the pathogenesis of type 2 diabetes in myotonic dystrophy*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(7): p. 2112-8.
120. Icks, A., et al., *Diabetes Mellitus*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, R. Koch-Institut, Editor. 2005, Robert-Koch-Institut: Berlin. p. 11-12.
121. Udd, B., K. Ricker, and R. Moxley. *PROMM and other proximal myotonic syndroms*. in *54th ENMC International Workshop*. 10-12. Oktober 1997. Naarden, Niederlande.
122. Melchert, H.-U., B. Görsch, and W. Thierfelder, *Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den nationalen Gesundheitssurveys*, in *Gesundheitberichterstattung des Bundes*, R. Koch-Institut, Editor. 2002, Robert-Koch-Institut: Berlin. p. 9-11.
123. Lademann, J. and P.Kolip, *Gesundheit von Frauen und Männern im mittleren Lebensalter*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, R. Koch-Institut, Editor. 2005, Statistisches Bundesamt: Berlin. p. 20-59.
124. Hermann-Kunz, E., *Häufigkeit allergischer Krankheiten in Ost- und Westdeutschland*. *Gesundheitswesen* 61 (1999) Sonderheft 2, 1999. **61**(Sonderheft 2): p. 100-102.

125. Janhsen, D.K., H. Strobe, and A. Starker, *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 43, Hypertonie*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, R. Koch-Institut, Editor. 2008, Robert Koch-Institut: Berlin. p. 10-12.
126. Oya, Y., M. Ogawa, and M. Kawai, [*Respiratory system elastance and resistance measured by proportional assist ventilation in patients with respiratory muscle weakness*]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2004. **44**(4-5): p. 268-73.
127. Rudnik-Schoneborn, S., et al., *Outcome and effect of pregnancy in myotonic dystrophy type 2*. *Neurology*, 2006. **66**(4): p. 579-80.
128. TumorregisterMünchen, *An bösartigen Neubildungen erkrankte Personen je 100.000 der Bevölkerung Inzidenzrate 2006*. 2006.
129. Akiyama, M., et al., *Differences in CTG triplet repeat expansion in leukemic cells and normal lymphocytes from a 14-year-old female with congenital myotonic dystrophy*. *Pediatr Blood Cancer*, 2008. **51**(4): p. 563-5.
130. Kinoshita, M. and K. Hirose, [*Correlation between CTG triplet repeat length and the extent of multisystemic disorders in myotonic dystrophy*]. *Nippon Rinsho*, 1999. **57**(4): p. 917-26.
131. Du-Thanh, A., et al., [*Aggressive T cytotoxic CD8+ epidermotropic cutaneous lymphoma: a case in a patient with Steinert's myotonic dystrophy*]. *Ann Dermatol Venereol*, 2006. **133**(12): p. 991-4.
132. Sherrod, Q.J., M.W. Chiu, and M. Gutierrez, *Multiple pilomatricomas: cutaneous marker for myotonic dystrophy*. *Dermatol Online J*, 2008. **14**(7): p. 22.
133. Jinnai, K., et al., *Elongation of (CTG)<sub>n</sub> repeats in myotonic dystrophy protein kinase gene in tumors associated with myotonic dystrophy patients*. *Muscle Nerve*, 1999. **22**(9): p. 1271-4.
134. Sugio, T., et al., *Myotonic dystrophy associated with insulinoma*. *Intern Med*, 1999. **38**(6): p. 504-6.
135. Osanai, R., et al., *CTG triplet repeat expansion in a laryngeal carcinoma from a patient with myotonic dystrophy*. *Muscle Nerve*, 2000. **23**(5): p. 804-6.
136. Kudva, G.C., et al., *Thymoma and myotonic dystrophy: successful treatment with chemotherapy and radiation: case report and review of the literature*. *Chest*, 2002. **121**(6): p. 2061-3.
137. Banna, M., W.G. Bradley, and G.W. Pearce, *Massive pituitary adenoma in a patient with dystrophia myotonica*. *J Neurol Sci*, 1973. **20**(1): p. 1-6.
138. Harvey, J.C., *Myotonia Dystrophica*. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 1962. **74**: p. 176-91.
139. Costantini, M., et al., *Esophageal motor function in patients with myotonic dystrophy*. *Dig Dis Sci*, 1996. **41**(10): p. 2032-8.
140. Lecointe-Besancon, I., et al., *A comparative study of esophageal and anorectal motility in myotonic dystrophy*. *Dig Dis Sci*, 1999. **44**(6): p. 1090-9.
141. Schulz, H., et al., *Themenheft 41- Psychotherapeutische Versorgung*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, R. Koch-Institut, Editor. 2008, Robert Koch-Institut: Berlin. p. 8-9.
142. Peric, S., et al., *Health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1 and amyotrophic lateral sclerosis*. *Acta Neurol Belg*, 2010. **110**(1): p. 71-7.
143. Winblad, S., et al., *Depression in Myotonic Dystrophy type 1: clinical and neuronal correlates*. *Behav Brain Funct*, 2010. **6**: p. 25.
144. Korda, J.B., M. Braun, and U.H. Engelmann, [*Sexual dysfunction at urinary incontinence*]. *Urologe A*, 2007. **46**(9): p. 1058-65.
145. 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.

146. 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.
147. Robert-Koch-Institut, *Hypercholesterinämie Kapitel 2.6.3 (Gesundheit in Deutschland, 2006)*. 2006, Gesundheitsberichterstattung des Bundes.
148. Heatwole, C.R., et al., *Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1*. Arch Neurol, 2006. **63**(8): p. 1149-53.
149. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, *Cholesterinmesswerte im Bundesgesundheitsurvey 1998 in Deutschland*. 1998, Robert Koch-Institut.
150. (NCEP), N.C.E.P., *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report*. Circulation, 2002. **106**: p. 3140-3141.
151. Retnakaran, R., P.W. Connelly, and J. Goguen, *Unmasking of type III hyperlipoproteinemia by hypothyroidism: a dramatic illustration of altered lipoprotein metabolism in a postpartum woman*. Endocr Pract, 2005. **11**(6): p. 394-8.
152. Dotsch, J., et al., *Unmasking of childhood hypothyroidism by disseminated xanthomas*. Pediatrics, 2001. **108**(5): p. E96.
153. Fukazawa, H., et al., *Thyroid function in patients with myotonic dystrophy*. Clin Endocrinol (Oxf), 1990. **32**(4): p. 485-90.
154. Johansson, A., et al., *Abnormal cytokine and adrenocortical hormone regulation in myotonic dystrophy*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(9): p. 3169-76.
155. Kuhn, E. and W. Fiehn, *[Increased insulin secretion in dystrophia myotonica]*. Fortschr Med, 1978. **96**(11): p. 577-80.
156. Cudworth, A.G. and B.A. Walker, *Carbohydrate metabolism in dystrophia myotonica*. J Med Genet, 1975. **12**(2): p. 157-61.
157. Park, J.R., et al., *A case of hypothyroidism and type 2 diabetes associated with type V hyperlipoproteinemia and eruptive xanthomas*. J Korean Med Sci, 2005. **20**(3): p. 502-5.
158. Mantena, S.K., et al., *High fat diet induces dysregulation of hepatic oxygen gradients and mitochondrial function in vivo*. Biochem J, 2008. **417**(1): p. 183-93.
159. Farrell, G.C. and C.Z. Larter, *Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis*. Hepatology, 2006. **43**(2 Suppl 1): p. S99-S112.
160. Shieh, K., J.M. Gilchrist, and K. Promrat, *Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy*. Muscle Nerve, 2009. **41**(2): p. 197-201.
161. Graesdal, A., *[Severe hypertriglyceridemia--an important cause of pancreatitis]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2008. **128**(9): p. 1053-6.
162. Syn, W.K. and A.A. Palejwala, *Anicteric cholestasis: an unusual presentation of myotonic dystrophy*. Intern Med J, 2009. **39**(3): p. 206-7.
163. Achiron, A., et al., *Abnormal liver test results in myotonic dystrophy*. J Clin Gastroenterol, 1998. **26**(4): p. 292-5.
164. Pitt, H.A., *Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly*. HPB (Oxford), 2007. **9**(2): p. 92-7.
165. Knopf, H. and H.-U. Melchert, *Bundes-Gesundheitsurvey: Arzneimittelgebrauch*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, R. Koch-Institut, Editor. 2003, Robert Koch-Institut: Berlin. p. 36, 37, 116, 117.
166. Grundy, S.M., et al., *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
167. RoteListeServiceGmbH, *Rote Liste*. Buchausgabe. (April 2009) ed, ed. R.L.S. GmbH. 2009, Frankfurt: Rote Liste Service GmbH. 2300.

168. Genest, J.J., Jr., et al., *Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease*. *Circulation*, 1992. **85**(6): p. 2025-33.
169. Müller-Nordhorn, J. and S.N. Willich, *Der Herzinfarkt*, in *Zukunft sichern: Senkung der Zahl chronisch kranker*, P. Schauder, et al., Editors. 2005, Deutscher Ärzteverlag: Köln. p. 252.
170. Löwel, H., *Heft 33-Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*, R. Koch-Institut, Editor. 2006, Robert Koch-Institut: Berlin. p. 8-22.
171. Nguyen, H.H., et al., *Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases*. *J Am Coll Cardiol*, 1988. **11**(3): p. 662-71.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

APO	Apolipoprotein
BMI	Body-Mass-Index
CE	Cholesterinester
CEPT	Cholesterin-Transpherprotein
Chol	Colesterin
CK	Kreatinkinase
COQ 10 / 2	Coenzym Q10 / 2
CUG-BP1	CUG binding protein 1
DM	Myotone Dystrophie
DM1	Myotone Dystrophie Typ 1
DM2	Myotone Dystrophie Typ 2
FBI	Friedrich-Baur-Institut
HDL	High-Density-Lipoprotein
HI	Herzinfarkt
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
IFKCG	Institut für Klinische Chemie Großhadern
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCAT	Lecethin-Cholesterin-Acyltranspherase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LJ	Lebensjahr
LZP	Lebenszeitprävalenz
MBNL1	muscleblind-like protein 1

NAFLD	Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NW	Nebenwirkung
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PROMM	Proximale Myotone Myopathie
RKI	Robert Koch-Institut
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TG	Triglyceride
VLDL	Very- Low-Density-Lipoprotein
WHO	World-Health-Organisation

## 9. Anhang

### 9.1 Tabellen

Tabelle 24:

Angaben in mg/dl	Cholesterin ges.	HDL	LDL	Triglyceride
DM1+DM2	259,4 ± 40,7 (407;149)	73,1 ± 23,8 (141;31)	156,6 ± 38,9 (294;42)	164,3 ± 89,5 (474;43)
DM1	241,9 ± 36,2 (316;174)	71,8 ± 30,9 (137;31)	134,6 ± 49,8 (210;42)	217,5 ± 118,3 (474;57)
DM1(40-69J)	248,3 ± 35,5 (316;174)	69,6 ± 24,2 (132;44)	151,5 ± 35,9 (210;102)	192,7 ± 83 (331;57)
DM2	262,6 ± 40,6 (407;149)	73,4 ± 22,3 (141;39)	160 ± 35,7 (294;63)	154,2 ± 79 (411;43)
DM2(40-69J)	260 ± 43,9 (407;149)	71,9 ± 21 (117;39)	158,4 ± 39,7(294;63)	162,7 ± 87,4 (411;43)
Deutscher Ø	232,7 ± 48,8	57,3 ± 18,3		
Deutscher Ø (40-69J)	246,9	58,1		
<sup>3</sup> Nicht hispanische, weiße Bevölkerung der USA Ø	203(Männer); 208( Frauen)	45(Männer); 56 (Frauen)	131(Männer); 126 Frauen	152(Männer); 130(Frauen)
<sup>2</sup> Weißer Bevölkerung(40-69J) Ø	215,5	51,25	148	131,1

Tabelle Nr. 24 zeigt die Mittelwerte des Fragebogenkollektivs der Blutfettparameter ± Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum. Zum Vergleich: die aus dem Bundesgesundheitsurvey 1998 zur Verfügung stehenden Vergleichswerte <sup>2</sup>[40], <sup>3</sup>[150] und Daten des RKI [149].

Tabelle Nr. 25

	Männer	Frauen
Gesamtcholesterin	0,493	0,022
HDL	0,042	0

Tabelle Nr. 25 zeigt die p-Werte, die sich beim statistischen Vergleich der DM2 Männer und Frauen mit gleichgeschlechtlichem Bundesdurchschnitt ergeben.

Tabelle Nr. 26

Vergleich zwischen DM2 und dem deutschem Durchschnitt									
	200 – 249 mg/dl			250 -299 mg/dl			>=300 mg/dl		
	DM2 %	Anzahl	deutscher Ø in %	DM2 %	Anzahl	deutscher Ø in %	DM2 %	Anzahl	deutscher Ø in %
Frauen									
18-19		0	21		0	5,4		0	0
20-29		0	41,4	100,0	1	11,3		0	0,7
30-39		0	46,3	50,0	4	11,8	12,5	1	3,4
40-49	23,5	4	47,9	17,6	3	21,6	11,8	2	4,5
50-59	36,8	7	39	22,2	4	37,6	5,6	1	13,3
60-69	33,3	9	29,4	25,9	7	43,4	21,4	6	21,4
70-79	14,3	2	34,4	42,9	6	38,9	21,4	3	17,6
gesamt	26,1	23	40	29,5	26	25,7	14,8	13	9,2

Männer									
18-19		0	15,2			0,8		0	0
20-29		0	32,2			7,6		0	1,7
30-39		0	45	25,0	1	19,9	25,0	1	5,2
40-49	14,3	1	42,7	57,1	4	29,5		0	11,5
50-59	30,8	4	42,7	30,8	4	33,2	7,7	1	9,8
60-69	30,8	4	42,6	15,4	2	31,5	15,4	2	12,8
70-79	50,0	3	36,3	16,7	1	29,8		0	14,8
gesamt	27,3	12	40,4	27,3	12	23,9	9,1	4	8,3

Tabelle Nr. 26 gibt für die Bereiche 200-250 mg/dl, 250-300 mg/dl und größer 300 mg/dl die Prozentzahl der Patienten der jeweiligen Altersstufen nach Geschlecht separiert an. Des weiteren finden sich auch die entsprechenden Durchschnittswerte der Deutschen als Vergleich angeführt [147].

Tabelle Nr. 27

Patient 1, w, 64Jahre, DM2	Bluthochdruck, Diabetes, Chol 232, HDL 55, LDL 155, TG 134, Keine Statine eingenommen Dieser Patient hatte zusätzlich einen Schlaganfall.
Patient 2, w, 53 Jahre, DM2	Bluthochdruck, Chol 246, HDL 77, LDL 144, TG 125, Unter Therapie mit Simvastatin20mg Dieser Patient hatte die Statine schon vor dem Herzinfarkt eingenommen.
Patient 3, m, 66 Jahre, DM2	Bluthochdruck, Chol 303, HDL und LDL nicht erhoben, TG 411, Statine nach dem Herzinfarkt eingenommen und wegen beträchtlicher Vermehrung körperlicher Beschwerden wieder abgesetzt
Patient 4, m, 45 Jahre, DM2	Bluthochdruck, Chol 271, HDL und LDL nicht erhoben, TG 217, Statine nach Herzinfarkt genommen und wegen CK-Erhöhung wieder abgesetzt.
Patient 5, w, 62 Jahre, DM2	Chol 273, HDL 95, LDL 125, TG 150 unter Simvastatin 20mg
Patient 6, m, 56 Jahre, DM2	Diabetes, Raucher, Chol 270, HDL 45, LDL 162, TG 271 unter Simvastatin40mg Dieser Patient hatte auch einen Schlaganfall.
Patient 7, m, 64 Jahre, DM2	Bluthochdruck, Chol 251, HDL 115, LDL 104, TG 240 unter Therapie mit Simvastatin20mg seit dem Herzinfarkt
Patient 8, m, 49 Jahre, DM2	Chol 224, HDL 39, LDL 149, TG nicht erhoben, Statine nach mehreren Herzinfarkten eingenommen und wieder abgesetzt wegen körperlichen Beschwerden
Patient 9, m, 70 Jahre, DM1	Diabetes, Arteriosklerose, Chol 188, HDL 31, LDL 58, TG 474, keine Statine eingenommen

In Tabelle Nr. 27 sind nun diejenigen DM1 und DM2 Patienten aufgelistet, die einen Herzinfarkt hatten, wobei alle Fettstoffwechselwerte in mg/dl angegeben sind. Zudem sind weitere Risikofaktoren der Patienten, Alter, Geschlecht aufgelistet, sowie die Information, ob die Statineinnahme, falls erfolgt, vor oder nach dem Herzinfarkt begonnen wurde.

Tabelle Nr. 28

Patienten, die wegen Beschwerden die Statintherapie abgebrochen haben	Art der Beschwerden	Statin	Andere Fettsenker	Risiko der Wechselwirkung zw. Statin und einem anderen Medikament
Patient 1; DM2	Muskelbeschwerden schlimmer geworden	Atorvastatin/Sortis	Ezetimib	erhöhtes Risiko der Myopathie
Patient 2; DM2	CK- Werte >900U/l	Nicht bekannt		
Patient 3; DM2	CK-Wert von 119U/l auf 220U/l gestiegen	Simvastatin 20mg		
Patient 4; DM2	Muskelschwäche in Oberschenkelstrecker und stetiger CK- Anstieg	Simvastatin		
Patient 5; DM1	Schmerzen in Armen und Beinen	Simvastatin		
Patient 6; DM2	CK- Erhöhung	Fluvastatin 40mg/Locol		
Patient 7; DM2	CK- Erhöhung von 400U/l auf 2500U/l und auch Cholesterin hat sich nicht gesenkt	Atorvastatin/Sortis		
Patient 8; DM2	CK- Erhöhung und Verschlimmerung der bisherigen Muskelbeschwerden	Simvastatin 40mg		
Patient 9; DM2	verstärkte Myopathie, CK - Anstieg von 569U/l auf 1189U/l	Simvastatin 40mg, Pravastatin 40mg	Ezetimib	erhöhtes Risiko der Myopathie
Patient 10; DM2	Schmerzen im Oberschenkel	Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin	Ezetimib	erhöhtes Risiko der Myopathie
Patient 11; DM2	Muskelschmerzen	Atorvastatin 20mg		
Patient 12; DM1	Muskelbeschwerden verschlimmert und CK-Werte angestiegen. 2004: 827U/l, 2007: 610U/l	Nicht bekannt		

Patienten, die wegen Beschwerden die Statintherapie abgebrochen haben	Weitere Medikation neben Statinen und anderen Fettsenkern	Vorliegende Transaminasenerhöhung, Leberschaden oder Cholestase
Patient 1; DM2	Bisoprolol 2,5mg, Clopidogrel 75mg, Pantozol 20mg, Zink, Mg, Ca	Leberbeschwerden
Patient 2; DM2	Bisoprolol 5mg, ASS 100mg, Jodid 200ug, Tolperison 50mg, Vit. E	
Patient 3; DM2	Bisoprolol 2,5mg, Ginko	Gallenbeschwerden
Patient 4; DM2	Clopidogrel 75mg, Enalapril 10mg, Formoterol/Budesonid 160mg/4,5mg, ASS 100mg	
Patient 5; DM1	Tolperison 50mg, Priorin (Hirse, Pantothersäure,L-Cystein), L-Thyroxin 150ug	

Patient 6; DM2	Bisoprolol 2,5mg, Candesartan 8mg, Torasemid 10mg, Pantoprazol 20mg, Phenprocoumon, Mg	
Patient 7; DM2		
Patient 8; DM2	Metformin 1000mg, Insulin, Kaliumhydrogenaspartat+Magnesiumbishydrogenaspartat, Ramipril/Hydrochlorothiazid 2,5mg/12,5mg, Phenprocoumon, Propylthiouracil 50mg	Leberverfettung
Patient 9; DM2	Enalapril 5mg, Spironolacton 50mg, Clopidogrel 75mg, Ezetrol 10mg, Esomeprazol 40mg, Nebivolol, ASS, Nitrospray, Mirtazapin 15mg	
Patient 10; DM2	Venlafaxin 75mg, L-Thyroxin 100ug, Candesartan 16mg, Tolperison 50mg, Pregabalin 150mg, Ibuprofen 600mg, ASS 100mg, Lachsöl, Vit E	
Patient 11; DM2	Ramipril/Hydrochlorothiazid 5mg/25mg, Flupirtin, Mexiletin	
Patient 12; DM1	Ramipril 2,5mg, Vit D3, Calcium 75mg, Alendronsäure 70mg, Levothyroxin/Kaliumiodid, Insulinpumpe, ASS 100mg	

Tabelle Nr. 28 enthält die Angaben der Patienten bezüglich Medikation und Nebenwirkungen, die auf die Statine zurückgeführt werden.

## 9.2 Fragebögen und Patientenanschriften

### 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, Sehestörungen 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 Krankheitszeichen) 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( <i>bitte schildern</i> ) _____ _____		

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: _____			

**Anzeichen und Symptome:**

	Ja	Nein	Alter, als die Probleme angefangen haben
Probleme mit den Händen, dem Greifen, oder Steifigkeit der Hände			
Schwierigkeiten eine feste Faust zu machen, diese zu öffnen, oder Probleme Dosen oder Gläser zu öffnen			
Probleme deutlich zu sprechen			
Probleme beim Schlucken			
Schwäche der Gesichtsmuskulatur			
Probleme auf den Zehenspitzen zu gehen, auf den Fersen zu gehen, oder Instabilität im Fußknöchel mit leichtem Umknicken			



Sprach Therapie			
Ergotherapie/ Beschäftigungstherapie			
Atemtherapie			
Andere			

**Andere Erkrankungen**

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

- Diabetes
- erhöhter Blutdruck
- Asthma
- Atemmuskelschwäche
- Schilddrüsenbeschwerden
- Rheumatische Arthritis
- Lungenemphysem (Lungenüberblähung)
- Gallenblasenbeschwerden
- Pneumonie (Lungenentzündung)
- Herzerkrankung Herzschrumpfung/Herzrhythmusstörungen
- Krebs oder Tumor, welcher \_\_\_\_\_
- chronisch Infektion
- Leberbeschwerden
- Erhöhte Cholesterinwerte
- Refluxerkrankung
- ein Kind das Symptome der Myotonen Dystrophie innerhalb der ersten vier Lebenswochen gezeigt hat
- psychologische Probleme wie Depressionen und Angststörungen
- andere: \_\_\_\_\_

- Schlaganfall
- Nierenbeschwerden
- Ateminsuffizienz
- Fehlgeburt
- Totgeburt
- Magengeschwür
- Verstopfung
- Impotenz
- Prostatabeschwerden

**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

**Fettstoffwechselfragebogen**

(Bitte alle Fragen beantworten, auch wenn es Ihnen so vorkommt als würden wir sie alles mehrfach fragen!  
Falls sie nicht genügend Platz in den Spalten haben, benützen Sie bitte die Rückseite!)

	Ja	Nein	Wenn ja, dann bitte angeben seit wann
Ist bei ihnen eine Arteriosklerose (Arterienverkalkung) bekannt?			
Ist bei ihnen eine Verkalkung der Herzkranzgefäße oder Halsschlagader bekannt?			
Ist bei ihnen schon einmal ein Herzinfarkt aufgetreten?			
Ist bei ihnen schon einmal ein Schlaganfall aufgetreten?			
Haben sie Schwierigkeiten weite Strecken zu gehen, weil ihre Beine schlecht durchblutet sind?			

(sie also Schmerzen in den Beinen bekommen)			
Wenn ja, wie viele Meter können sie gehen, ohne stehen zu bleiben?			
Hatten sie schon einmal eine Bauchspeicheldrüsenentzündung?			
Leiden sie unter einer Leberverfettung?			
Hatten sie schon einmal, bzw. haben sie gelbe, knubbelige Fetteinlagerungen in der Unterhaut, wie z.B. an den Augen, an Sehnen der Hände oder Füße, zwischen den Fingern?			

- Leiden sie unter Zuckerkrankheit(Diabetes mellitus)?  **Ja**  **Nein**

<p><b>Falls Ja:</b> <input type="checkbox"/> Typ 1 oder <input type="checkbox"/> Typ 2( Alterszucker)</p> <p><input type="checkbox"/> Insulinspritzen nötig</p> <p><input type="checkbox"/> nur Medikamente nötig</p> <p>Wie war Ihr letzter HBA1c –Wert(Langzeitzucker): _____</p> <p><b>(Fragen sie gegebenenfalls ihren Hausarzt!)</b></p>
---

- Leiden sie unter Bluthochdruck?  **Ja**  **Nein**

**Falls Ja:** Wie hoch sind die Werte, die sie normalerweise messen? \_\_\_\_\_

Haben sie Medikamente für das Problem?

**Ja**  **Nein**

Name des Medikaments	Dosierung in mg	Seit wann nehmen sie es	Wenn sie es nicht mehr nehmen, über welchen Zeitraum sie es genommen haben

Wie sind die Werte unter Therapie?  im Sollbereich

zu hoch  
 zu niedrig

- Sind bei ihnen in Blutuntersuchungen schon einmal erhöhte Fettwerte oder erhöhtes Cholesterin aufgefallen? (z.B. Cholesterin, Triglyceride, LDL, VLDL, HDL, IDL, Chylomikronen)

**Ja**  **Nein**

**Falls Ja:** - Wann zum ersten Mal? \_\_\_\_\_

- Welche Werte waren erhöht? \_\_\_\_\_

- Wie hoch genau waren diese? (gegebenenfalls beim Arzt erfragen)

\_\_\_\_\_

- Haben sie schon einmal, oder als Reaktion auf eine Blutfetterhöhung fettsenkende Medikamente von Ihrem Arzt verordnet bekommen?

Ja  Nein

- Haben sie diese Medikamente wieder abgesetzt?

Ja  Nein

Wenn ja, warum, und was für Veränderungen waren genau der Grund für das Weglassen der Tabletten?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Falls sie eines der Medikamente einnehmen oder schon einmal eingenommen haben, dann bitte ankreuzen! Falls sie sich nicht sicher sind, ob Ihr Medikament zu den unten genannten Wirkstoffgruppen gehört, bitte in der Packungsbeilage nachsehen welche Wirksubstanz enthalten ist, und diese in die leere Spalte eintragen! Vielen Dank!

(sonst einfach Name in leere Spalte eintragen und ebenfalls Dosierung angeben)

	Ja	Dosierung in mg	Seit wann nehmen sie das Medikament	Nicht mehr: für wie lange haben sie die Medikamente eingenommen?	Warum nehmen sie es nicht mehr ein?
Lovastatin bzw. Mevinacor					
Pravastatin					
Simvastatin z.B. Zocor					
Atorvastatin z.B. Sortis					
Andere HMG-CoA Reduktase-hemmer (CSE-Hemmer) z.B. Local					
Fenofibrat z.B. Lipidil					
Gemfibrozil z.B. Gefilon					
Bezafibrat z.B. Cedur					
Andere Fibrate z.B. Lipomerz					

- Zu dem Zeitpunkt, als sie die Medikamente eingenommen haben, hat einer der folgenden Punkte auf sie zugetroffen? (Bitte die Antwort aufschreiben)

1. Wie alt waren sie? \_\_\_\_\_

2. Litten sie an Schilddrüsenunterfunktion? \_\_\_\_\_

3. Litten sie an einer Lebererkrankung, oder hatten sie erhöhte Leberwerte?

\_\_\_\_\_

4. Haben ihre Nieren nicht gut gearbeitet, oder waren die Nierenwerte erhöht?

\_\_\_\_\_

5. Hatten sie einen Infekt (Durch Bakterien oder Viren hervorgerufene Krankheit)?

\_\_\_\_\_

6. Hatten sie gerade eine Operation hinter sich? \_\_\_\_\_

7. Hatten sie gerade eine größere Verletzung oder einen Unfall gehabt?

\_\_\_\_\_

8. Haben sie mehrere Fettsenker gleichzeitig verordnet bekommen? Wenn ja, welche!

\_\_\_\_\_

- Sind ihre Beschwerden der Myotonen Dystrophie durch diese Tabletten in irgendeiner Weise beeinflusst worden?  
 **Ja**                       **Nein**

Falls ja:

Beschwerden	Was hat sich verändert

- Wurden Laborwerte (Muskelspezifische Werte des Blutes, wie z.B. CK) bestimmt, seit dem sie diese Tabletten nehmen, oder in der Zeit, als sie die Fettsenker eingenommen haben?

**Ja**                       **Nein**

- Wie haben sich diese verändert? \_\_\_\_\_

- War der CK-Wert bei Einnahme der Fettsenker in ihrem Blut erhöht? (Wenn Sie das nicht wissen, fragen sie bitte Ihren Arzt, lassen sie sich die Ergebnisse geben und legen sie diese bei!)

**Ja**                       **Nein**

<b>Falls ja</b> , wie hoch war er, und wie hoch war er vor der Therapie mit Fettsenkern	
Vorher	Unter Therapie

- Haben sich das Cholesterin durch die Tabletten gesenkt?

**Ja**                       **Nein**

Falls ja, von _____ auf _____ (Bitte gegebenenfalls beim Arzt erfragen! Danke!)
--

- Haben sie Nebenwirkungen der Tabletten bekommen?

**Ja**                       **Nein**

Falls ja, welche waren das:

- Hatten sie vermehrt Muskelschmerzen?

**Ja**                       **Nein**

Falls ja, bitte ankreuzen was zutrifft:	
Vorherige Muskelbeschwerden sind schlimmer geworden	
Neue Muskelschmerzen sind dazugekommen	
Wurden daraufhin Blut und Urinuntersuchung durchgeführt? ( Falls ja, bitte angeben von welchem Arzt, damit wir gegebenenfalls die Werte einsehen können) _____	

- Ist eine Rhabdomyolyse (Muskelzersetzung) bei ihnen dadurch hervorgerufen worden?

**Ja**                       **Nein**

- Haben sie daraufhin die Therapie mit Fettsenkern beendet?

**Ja**                       **Nein**

- Hat sich die Myotone Dystrophie bei ihnen durch die Einnahme dieser Tabletten verschlechtert?

**Ja**                       **Nein**

- Hat sich sonst in der Zeit, in der sie diese Fettsenker genommen haben an ihrer Medikation, etwas verändert?

**Ja**                       **Nein**

- Hat sich an Ihren Lebensumständen (vermehrt Stress, Scheidung, Jobverlust, ...) etwas geändert, während sie die Fettsenker eingenommen haben?

**Ja**                       **Nein**

- Hatten sie einen viralen oder bakteriellen Infekt gehabt, zu der Zeit, als sie die Nebenwirkungen gemerkt haben?

**Ja**                       **Nein**

- Haben sie sich in dieser Zeit stärker Körperlich belastet als normalerweise (vermehrt Sport, viel Bewegung)?

**Ja**                       **Nein**

- Ist bei ihnen eine rheumatische Erkrankung bekannt?

**Ja**                       **Nein**

Falls ja, welche: \_\_\_\_\_

- Hatten sie in der Zeit, in der sie die Fettsenker eingenommen haben, besonders Schmerzen und Steifigkeitsgefühl im Schultergürtelbereich?

**Ja**                       **Nein**

- Haben sie Kortison von ihrem Arzt bekommen, die die Beschwerden gelindert haben?

**Ja**                       **Nein**

- Hatten sie gleichzeitig eine schmerzhaft Schläfe und Sehstörungen?

**Ja**                       **Nein**

- Leiden sie unter Fibromyalgie?

**Ja**                       **Nein**

- Falls sie mit Beschwerden auf die Fettsenkertabletten reagiert haben, wurde von Ihren Muskeln ein Stückchen (Biopsie) genommen, und feingeweblich untersucht?

**Ja**                       **Nein**

Falls ja, aus welchem Körperteil, und was war der Befund? (Den Befund bitte vom Arzt geben lassen, und beilegen! Damit ersparen sie uns viel Mühe! Vielen Dank!)

Welcher Arzt hat die Probe entnommen?  
\_\_\_\_\_

# Einverständniserklärung

## Patientenregister

## Myotone Dystrophie

München, 16. Februar 2012

### Nachrichtlich:

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Wir werden die Informationen über Ihre Gesundheit nutzen, um neue Erkenntnisse zu Ihrer Erkrankung zu erhalten, Forschungsergebnisse zu vervollständigen, um neue Tests, und Behandlungsstrategien entwickeln zu können.

Diese Informationen, die sie uns geben, werden benützt um Ergebnisse der Forschungsarbeit, die wir betreiben wollen mit Daten zu belegen, um diese Ergebnisse Sponsoren und öffentlichen Geldgebern vorzuweisen, damit die Finanzierung wissenschaftlicher Arbeiten bei dieser seltenen Erkrankung auch weiterhin gewährleistet ist. Nachdem diese Studie beendet ist, werden die Information und neuen Erkenntnisse, die aus der Studie gewonnen wurden selbstverständlich für alle Patienten zugänglich sein. Diese Studie wird von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. in Freiburg (DGM; [www.dgm.org](http://www.dgm.org)) finanziell unterstützt. Die Daten werden später an die DGM übergeben.

Wenn Sie sich entscheiden an der Studie teilzunehmen, gilt Ihre Einverständniserklärung solange für diese Studie, bis Sie diese schriftlich widerrufen. Die Informationen, die während der Studie gesammelt werden, werden auf unbestimmte Zeit gespeichert.

Sobald Sie schriftlich an PD Dr. B. Schoser einen Widerruf der Ermächtigung schicken, werden Sie umgehend aus der Studie genommen. Ihre medizinische Versorgung leidet in keiner Weise darunter. Die einzige Auswirkung, die der Widerruf nach sich zieht, ist, dass das Benützen und die Weitergabe Ihrer Daten sofort nach Eingang des schriftlichen Widerrufs gestoppt wird. Sie können den Teil der „Freiwilligen Teilnahme an der Studie“ dieses Einverständniserklärungsbogens auch einfach nicht unterschreiben, und nehmen somit nicht an der Studie teil.

Mit Unterschrift dieser Einverständniserklärung berechtigen Sie uns Ihre Daten zu benützen und evtl. wie oben erklärt weiterzugeben.

### Kontaktperson

Um weitere Informationen über diese Forschungsstudie zu erhalten, kontaktieren Sie bitte:

PD Dr. Benedikt Schoser  
Friedrich-Bauer- Institut  
Neurologische Klinik  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Ziemssenstr. 1a  
80336 München  
Tel. 089-5160-7400  
Fax: 089-5160-7402  
Email: [bschoser@med.uni-muenchen.de](mailto:bschoser@med.uni-muenchen.de)  
Homepage: [www.baur-institut.de](http://www.baur-institut.de)

### Grundsätzliches zur Einverständniserklärung

#### Wichtige Informationen zu den Fragebögen

- die Teilnahme ist absolut freiwillig
- sie können jederzeit die Löschung Ihrer im Fragebogen erteilten Angaben verlangen
- keine Informationen über Ihre Person werden an Andere weitergegeben
- niemand, eingeschlossen Ihrer Familie kann herausfinden ob Sie an der Studie teilgenommen haben
- keine Informationen werden an Versicherungen weitergegeben
- Sie werden weiterhin in Behandlung Ihres Arztes bleiben
- teilweise werden für die Studien nur allgemeine Informationen über ihre Krankheit benötigt. Falls genauere Informationen (z.B. Operationsprotokolle, Laborwerte...) benötigt werden, bitten wir Sie uns durch eine Einverständniserklärung die Erlaubnis zu geben ihren Arzt zu kontaktieren und diese Informationen abzufragen

#### Beschreibung des Fragebogens:

Das Lesen und Ausfüllen des Fragebogens wird ca. 30 Minuten in Anspruch nehmen, folgende Informationen sind beinhaltet:

1. Eine Einverständniserklärung die Sie bei Teilnahme unterschreiben müssen
2. Ihr Name, Adresse und Telefonnummer
3. Fragen zur Myotone Dystrophie, zu ihrer allgemeine Gesundheit und im speziellen zu Narkose und Fettstoffwechselstörungen
4. Eine Einverständniserklärung zur Abfrage medizinischer Informationen bei Ihrem behandelnden Arzt. Bitte geben Sie dazu den vollständigen Namen, Adresse und Telefonnummer ihres Arztes an. Diese Erklärung gibt uns die Erlaubnis ihren Arzt zu kontaktieren und medizinische Informationen über ihre Krankheit abzufragen. Ihr Arzt kann uns dadurch Information wie

beispielsweise Ergebnisse von Laborwerten mitteilen. Zudem ist es möglich Informationen von Krankenhäusern, wie beispielsweise Operations- und Narkoseprotokolle, zu erhalten.

**Bitte schicken Sie die ausgefüllten Fragebögen in dem beiliegenden vorfrankierten Rückumschlag an uns bis 15. Februar 2008 zurück!**

- wenn Sie weiteres Interesse an der Studie haben können Sie uns gerne kontaktieren und ausführlichere Informationen erfragen
- auch bei Unklarheiten in der Fragestellung oder Problemen beim Ausfüllen des Fragebogens geben wir Ihnen gerne telefonische Hilfe
- die Teilnahme von Familienmitgliedern ist sehr erwünscht. Trotzdem werden keine Informationen über Sie an Familienmitglieder weiter gegeben

#### Vorteil der Teilnahme

Durch die Teilnahme an der Studie unterstützen Sie den Informationsgewinn für die Krankheit Myotone Dystrophie/ PROMM und helfen mögliche Behandlungsrisiken und Behandlungsoptionen zu erkennen und zu verbessern. Durch Aufnahme ins Patientenregister werden Sie zu neuen Studien informiert und neue Behandlungsmöglichkeiten und ggf. -risiken können Ihnen schneller mitgeteilt werden.

#### Risiko der Teilnahme

Das einzige Risiko an der Teilnahme ist die Möglichkeit, dass vertrauliche medizinische Informationen durch unautorisierte Veröffentlichung preisgegeben werden.

#### Vertrauensvolle Datenregistrierung

Obwohl wir jede Anstrengung unternehmen werden Ihre Informationen geheim zu halten, kann dafür nie eine absolute Garantie dafür gegeben werden. Die Ergebnisse der Studie könne auf Tagungen oder in Veröffentlichungen präsentiert werden, Ihr Name wird dort aber nicht genannt.

#### **Freiwillige Teilnahme                      Patientenregister Myotone Dystrophie**

**(es sind 2 Unterschriften hier notwendig!)**

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Es ist Ihnen freigestellt daran teilzunehmen oder jeder Zeit wieder auszutreten ohne einen Grund anzugeben und ohne dass Sie dadurch irgendwelche Nachteile in Ihrer Gesundheitsversorgung in Zukunft haben.

Im Fall, dass Sie entscheiden nicht mehr registriert sein zu wollen, werden alle Informationen, die Sie uns bisher gegeben haben vernichtet.

**X**

**Datum**

**Unterschrift des Teilnehmers**

Ich habe zwei dieser Einverständniserklärungsbögen erhalten (eine zum Zurückschicken, und eine zum Aufbewahren) und habe diesen Bogen gelesen.

Wenn ich Fragen gehabt hätte, hätte ich mich bei der angegebenen Person erkundigt und diese geklärt, bzw. habe ich dies getan.

Ich bin einverstanden an der Studie teilzunehmen.

**Nachdem Sie dieses Formblatt unterschrieben haben, legen Sie es bitte dem frankiertem Rückumschlag bei.**

**Name des Teilnehmers:**

\_\_\_\_\_

**X**

**Datum**

**Unterschrift des Teilnehmers**

# ***Studie „Narkoserisiko und Fettstoffwechselstörung bei Myotoner Dystrophie***

München, 16. Februar 2012

Sehr geehrte

bei Ihnen wurde die Diagnose einer seltenen Muskelerkrankung, einer **myotonen Dystrophie**, gestellt.

Zum Teil gehören Sie zu Patienten, die von Professor Ricker aus Würzburg über Jahre betreut wurden, oder aber seit längerem im Friedrich-Baur-Institut in München behandelt werden.

Wir möchten Sie hiermit bitten,

1. an einer Untersuchung zum Narkoserisiko und zur Möglichkeit einer Fettstoffwechselstörung bei DM1 oder DM2/PROMM teilzunehmen

und

2. Mitglied eines von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) unterstützten Patienten-Register für DM1 und DM2/PROMM zu werden.

Bei der myotonen Dystrophie (DM) werden in Kenntnis der verschiedenen beteiligten Erbanlagen mindestens zwei Formen unterschieden, die DM1 und die DM2. Nach gegenwärtigem Informationsstand ist davon auszugehen, dass bei einer **klassischen myotonen Dystrophie Typ 1 (DM1)** eine erhöhte Komplikationsrate für Narkosen vorliegt. Ebenso scheint im Rahmen der Erkrankungen eine deutliche Erhöhung von Cholesterin- und Triglyceridwerten („Blutfette“) vorzuliegen. Somit liegt ein erhöhtes Gefäßrisikoprofil vor für z.B. Herzinfarkte oder Schlaganfall, das behandelbar ist.

Für die PROMM/DM2 liegen jedoch keine entsprechenden systematischen Erhebungen vor, so dass zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unklar ist, inwieweit die für die DM1 vorliegenden Daten auf eine DM2 übertragen werden können.

Wir haben uns daher entschlossen, Patienten mit der Diagnose einer DM1 und PROMM/DM2 selbst zu Erfahrungen und Verlauf von Narkosen und Fettstoffwechselstörungen sowie der bisher durchgeführten Therapien, auch in der eigenen Familie, zu befragen. Um eine möglichst große Zahl an Teilnehmerinnen und Teilnehmern zu erreichen, sind mehrere Zentren (München, Würzburg, Bonn, Bochum) an der Studie beteiligt.

Wir sind überzeugt, dass die Ergebnisse dieser Untersuchung für viele Patienten eine wertvolle Entscheidungshilfe darstellen werden. Vielleicht mussten Sie selbst auch die Erfahrung machen, dass die „sogenannten“ Experten keine Antwort auf Ihre eigenen Fragen geben konnten.

Zusätzlich für künftige Umfragen und Therapiestudien ist ein sog. freiwilliges Patienten-Register für diese seltenen Erkrankungen sehr hilfreich. Die Daten werden teilanonymisiert in Verbindung mit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) elektronisch gespeichert und nur behandelnden Ärzten zur Verfügung gestellt. Nach Aufbau des Registers wird das Register bei der DGM geführt werden.

***Wenn Sie mit der Teilnahme einverstanden sind, senden Sie bitte den beiliegenden Fragebögen ausgefüllt im vorfrankierten Freiumschlag***

***bis 15. Februar 2008***

***an die Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. Benedikt Schoser, Friedrich-Baur-Institut München, Ziemssenstr. 1a, 80336 München.***

Sofern die ehemaligen behandelnden Ärzte von der Schweigepflicht entbunden werden, können die Mitarbeiter in München Einsicht in die jeweiligen ärztlichen Befunde erlangen. Eine erneute ärztliche Untersuchung ist in der Regel nicht vorgesehen. Die Auswertung der Fragebögen und medizinischen Befundberichte erfolgt im Friedrich-Baur-Institut der LMU München.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie uns bei dieser Studie unterstützen. Der Projektleiter sichert Ihnen zu, dass keinerlei persönliche Daten an Dritte weitergegeben werden. Weitere Analysen – z. B. statistische Auswertungen – werden ausschließlich mit anonymen Daten durchgeführt.

**Bitte unterstützen Sie auch den Aufbau des Patienten Register mit Ihrer schriftlichen Zustimmung auf dem Extrablatt.**

Wir hoffen sehr auf Ihre Mitarbeit!

Ich stehe Ihnen für besondere Fragen jederzeit telephonisch unter 089-5160-7404 persönlich gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen  
Ihr

Privatdozent Dr. med. Benedikt Schoser  
Facharzt für Neurologie  
Oberarzt  
Studienleiter

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

## **Autorisierung für die Überlassung von Medizinischen Informationen**

**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, 16. Februar 2012

**Nachrichtlich:**

**Patienten-Name**

**Geburtsdatum**

**Anschrift**

Ich autorisiere das PD Dr. Schoser für das Register für Myotone Dystrophie der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) medizinische Informationen zu meiner Person und Krankheit einzuholen:

1. Arztbriefe
2. Laborbefunde
3. Muskelbiopsiebefunde/Nervenbiopsiebefunde
4. Genetische Befunde
5. Narkose- und ggf. Operationsprotokolle
6. EKG, LZ-EKG und Herzechocardiographische Befunde
7. Röntgen-Befunde

Die Unterlagen sollen an

**PD Dr. med. Benedikt Schoser**  
**Friedrich-Baur Institut**  
**Neurologische Klinik**  
**Ludwig-Maximilians Universität München**  
**Ziemssenstr. 1a**  
**80336 München**

geschickt werden.

Grund der Autorisierung: Wissenschaftliche Studien zur Myotonen Dystrophie. Ich kann diese Autorisierung jederzeit schriftlich widerrufen. Alle Daten werden nicht an Dritte weitergegeben

**X**

**Datum**

**Unterschrift des Patienten**

**Diese Studie wird von der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Freiburg  
unterstützt. [www.dgm.org](http://www.dgm.org)**

## **10. Danksagung**

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. B. Schoser für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die im Rahmen der Betreuung dieser Arbeit erbrachten Ideen, Anregungen und Hilfestellungen.

Großer Dank gebührt auch allen weiteren Personen, die mir bis zur Fertigstellung der Arbeit mit Rat und Geduld zur Seite gestanden sind.

Auch meiner Familie und Egon v. Elzenbaum möchte ich hier ganz besonders für ihre Unterstützung danken.

## **11. Ehrenwörtliche Erklärung**

Diese Dissertation wurde selbständig 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 6.6.2011

Anja Schmidt

Dissertation eingereicht am: 7.6.2011