

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

**Evaluation der Lebensqualität im Altersverlauf  
bei der Myotonen Dystrophie Typ 2**

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

vorgelegt von  
Anja Isabelle Katharina Schaal  
aus  
München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Benedikt Schoser

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Daniel Chappell  
Prof. Dr. med. Wolfgang Müller-Felber

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Stephan Wenninger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2017

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1 Historische Entwicklung und Ätiologie .....	5
1.2 Klinik und Diagnostik der myotonen Dystrophie Typ 2 .....	6
1.3 Therapie der myotonen Dystrophie Typ 2 .....	9
1.4 Aktueller Stand der Wissenschaft.....	9
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung der Studie</b> .....	<b>9</b>
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>10</b>
3.1 Auswahl der Fragebögen .....	10
3.1.1 Allgemeiner Fragebogen.....	11
3.1.2 INQoL Fragebogen .....	12
3.2 Datenerhebung.....	12
3.2.1 Studienzeitraum .....	12
3.2.2 Patientenkollektiv .....	13
3.2.3 Durchführung .....	13
3.3 Datenerfassung und Auswertung .....	14
3.4 Statistische Methoden .....	15
<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>16</b>
4.1 Patientenkollektiv.....	16
4.2 Alter bei Beschwerdebeginn und Diagnosestellung.....	21
4.3 Evaluation krankheitsspezifischer Beschwerden .....	23
4.4 Aktivitäten .....	35
4.5 Selbstständigkeit .....	38
4.6 Sozialleben.....	40
4.7 Gemütszustand .....	42
4.8 Äußeres Erscheinungsbild.....	43
4.9 Behandlungen und Therapie .....	45

4.10	Lebensqualität.....	46
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>50</b>
5.1	Diskussion der Methoden .....	50
5.2	Diskussion der Ergebnisse .....	53
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>Quellenverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>9.</b>	<b>Anhänge.....</b>	<b>72</b>
9.1	Allgemeiner Fragebogen .....	72
9.2	INQoL Fragebogen.....	81
9.3	Votum der Ethikkommission .....	97
<b>10.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>98</b>
<b>11.</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>99</b>

## 1. Einleitung

*„Das größte Problem ist, dass die Erkrankung zu wenig bekannt ist. Bei jedem Arzt erzähle ich alles von vorne – ich war über 10 Jahre bei vielen verschiedenen Ärzten.“*

*„Als Betroffener fühlt man sich auf weiter Strecke allein gelassen. Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen mit dieser Erkrankung. Und die Krankenkassen verstehen die wirklichen Probleme nicht.“*

*„Momentan sind die Beeinträchtigungen noch erträglich. Ich spüre aber deutliche Verschlechterungen und Sorge mich um die Zukunft. Wie geht es weiter?“*

(Patientenstimmen aus der vorliegenden DM2 Studie)

Die World Health Organization (WHO) definiert Lebensqualität als einen umfassenden Begriff, der in komplexen Zusammenhängen von physischer und psychischer Gesundheit, Grad der Selbstständigkeit, Sozialleben und den typischen Gegebenheiten des Umfelds eines Individuums beeinflusst wird [1]. Gesundheitsbezogene Lebensqualität tritt zunehmend mehr in den Fokus von Forschung [2]. Gerade bei chronisch kranken Patienten kommt der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität eine bedeutende Rolle zu. Denn sie müssen in der Regel über einen langen Zeitraum mit ihrer, oft auch fortschreitenden, Erkrankung leben. Häufig erfordert das von den Patienten, ihren Alltag, ihre Lebensziele und Erwartungen situativ der Erkrankung anpassen zu müssen. Sie erfahren dadurch Einschränkungen, beispielsweise ihrer Selbstständigkeit oder ihres sozialen Umfelds, die die Lebensqualität beeinträchtigen können.

Um Lebensqualität entsprechend zu optimieren, ist es zunächst von Bedeutung, Charakteristika und Verlauf einer Erkrankung möglichst genau zu erforschen. Gleichzeitig ist es notwendig zu identifizieren, welche Kriterien die Lebensqualität der Betroffenen beeinträchtigen und in welchem Umfang. Zur Evaluation der Lebensqualität eignen sich unter anderem Studien mittels Fragebogen. Dieses Werkzeug ermöglicht, ein großes Kollektiv zu erreichen und individuelle Wahrnehmungen sowie Gemeinsamkeiten der Erkrankung darzustellen.

Myotone Dystrophien (DMs) sind mit einer geschätzten Prävalenz von 1/8.000 die häufigsten Muskeldystrophien des Erwachsenenalters [3-5]. Man kennt heute zwei Formen der autosomal-dominant vererbaren Muskelerkrankung: Die myotone

Dystrophie Typ 1 (DM1) und die myotone Dystrophie Typ 2 (DM2). Es handelt sich um Multisystemerkrankungen. Betroffen sind Skelettmuskulatur, Gehirn, Auge, Herz und Endokrinum [6]. Sie gehen mit progredienter Muskelschwäche einher und führen im Verlauf daher häufig zu Einschränkungen der Erkrankten [7] bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit [8, 9].

Die genaue Prävalenz der DM2 ist bisher nicht bekannt [10]. Eine umfangreiche finnische Studie von 2011 von Suominen et al. legt nahe, dass die Prävalenz der DM2 höher sein könnte, als bisher angenommen [3]. In einigen Studien wird beschrieben, dass davon auszugehen ist, dass die Zahl der DM2 Betroffenen, vor allem im nordeuropäischen Raum, weit höher sein könnte, als bisher nachgewiesen, so dass es sich um eine nicht so seltene Erkrankung handeln könnte [11, 12]. Die DM2 ist jedoch nicht allein auf den nordeuropäischen Raum beschränkt, wie einige Studien berichten [13-16]. Das zeigt die Relevanz von weiterer Forschungsarbeit. Und auch die Tatsache, dass die DM2 noch nicht bekannt genug ist. Die DM2 ist eine historisch relativ junge Erkrankung seit ihrer Erstbeschreibung, daher ist darüber weniger bekannt als über die DM1 und in Forschungsarbeiten sind meist DM1 Patienten in größerer Zahl vertreten als DM2 Patienten [4].

DM2 Patienten haben regelmäßig damit zu kämpfen, dass ihre Erkrankung aufgrund sehr variabler und unspezifischer Symptome erst sehr spät oder möglicherweise auch gar nicht erkannt wird [3, 10, 17]. Selbst innerhalb einer Familie kann die Klinik stark variieren [18]. Die neuromuskuläre Erkrankung manifestiert sich oft erst im mittleren bis höheren Lebensalter. Einige klinische Symptome können mit üblichen Alterserscheinungen verwechselt werden [9, 19]. Die Betroffenen unterlaufen bei der meist langjährigen Diagnosefindung oft multiplen Untersuchungen [17] und konsultieren verschiedene Ärzte [8]. In Bezug auf diese diagnostische Odyssee ist es folglich sinnvoll, den Verlauf und die Charakteristiken der DM2 genauer zu untersuchen [17]. Eine verzögerte Diagnosestellung ist für Patienten belastend und kann sich daher eventuell negativ auf ihre Lebensqualität auswirken. Eine zügigere Diagnosefindung durch weitergehende Erforschung des Verlaufs der Erkrankung ist sinnvoll zur Minimierung unnötiger Untersuchungen und Arztbesuche - hauptsächlich im Sinne der Patienten, auch aber zur Reduzierung von vermeidbaren Kosten im Gesundheitswesen. Auch eventuelle Nebenwirkungen durch falsche unwirksame Therapien können damit verhindert werden [20] und es kann frühzeitiger mit einem

adäquaten Krankheitsmanagement begonnen werden. All das könnte sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten in ihrem Alltag auswirken; inwieweit muss in Studien zur Lebensqualität untersucht werden. Wie sich die Lebensqualität von DM2 Patienten verschiedener Altersklassen im Verlauf darstellt, womit sie messbar ist und ob sich Prädiktoren dafür identifizieren lassen, wird in folgender Arbeit untersucht.

## 1.1 Historische Entwicklung und Ätiologie

„Proximal myotonic myopathy: A new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts“ - so publizierten Ricker et al. 1994 in der Fachzeitschrift „Neurology“ erstmalig über die neue

Erkrankung proximale myotone Myopathie oder PROMM [21]. Die gleiche Erkrankung wurde im selben Jahr von Thornton et al. aufgezeigt und wurde myotone

### ORIGINAL ARTICLES

#### Myotonic Dystrophy with No Trinucleotide Repeat Expansion

Charles A. Thornton, MD, Robert C. Griggs, MD, and Richard T. Moxley III, MD

We report 3 patients from 2 families with myotonic dystrophy who do not show an abnormal expansion of CTG trinucleotide repeats within the myotonic dystrophy gene. Characteristic features of myotonic dystrophy in these patients were frontal balding, cataracts, cardiac conduction abnormalities, and testicular atrophy with myotonia and muscle weakness. Results of muscle histopathology were consistent with myotonic dystrophy. Genetic analysis of leukocyte and muscle DNA showed a normal number of CTG repeats. The demonstration of normal CTG repeat number for the myotonic dystrophy gene does not exclude the diagnosis of myotonic dystrophy.

Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT III. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol* 1994;35:269-272

#### Proximal myotonic myopathy: A new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts

K. Ricker, MD; M.C. Koch, MD; F. Lehmann-Horn, MD; D. Pongratz, MD; M. Otto, PhD;  
R. Heine; and R.T. Moxley III, MD

**Article abstract**—We describe three families with a dominantly inherited disorder. Affected individuals have myotonia, proximal muscle weakness, and cataracts. There was no abnormal CTG repeat expansion of the myotonic dystrophy (DM) gene in DNA from blood and muscle. The structure of the three families permitted linkage analysis, and there is no linkage to the gene loci for DM or to the loci for the muscle chloride channel disorders or muscle sodium channel disorders. The collection of symptoms in these three families seems to represent a new disorder.

NEUROLOGY 1994;44:1448-1452

Dystrophie ohne Trinukleotid-Repeat-Expansion betitelt [22]. Über die zu verwendende Nomenklatur für die neue Erkrankung war man sich zunächst nicht einig [4]. Daher standen diverse Synonyme zur Diskussion, unter anderem das

Akronym PROMM (Proximale myotone Myopathie), Ricker-Syndrom, DM2 ohne Trinukleotid-Expansion, Thornton-Griggs-Moxley-Krankheit und Mox-Pox-Syndrom [23]. Inzwischen hat sich der Name myotone Dystrophie Typ 2 etabliert.

Die bis dato bekannte klassische myotone Dystrophie war 1909 von Steinert und 1912 von Curschmann beschrieben worden [24, 25] und wurde daher auch Curschmann-Steinertsche Krankheit genannt. Als deren genetische Ursache wurde 1992 eine Trinukleotid-Repeat-Expansion im Dystrophia-myotonica-Proteinkinase-Gen (DMPK-Gen) auf Chromosom 19 ausfindig gemacht [10, 26, 27]. Im

3'untranslatierten Bereich fiel eine über die Norm erweiterte Ausprägung des Cytosin-Thymin-Guanin(CTG)-Triplett-Repeats auf [10, 27]. Diese Mutation konnte bei DNA-Tests bei einigen Patienten nicht nachgewiesen werden, obwohl ihre Erkrankung von der klinischen Präsentation her viele Gemeinsamkeiten mit der klassischen myotonen Dystrophie aufwies [10, 21, 22]. Es dauerte noch wenige Jahre, bis 1998 von Ranum et al. und Ricker et al. der für die DM2 verantwortliche Locus auf Chromosom 3q entdeckt wurde [28, 29] und dadurch Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen der DM1 (#OMIM 160900) und DM2 (#OMIM 602668) plausibler erschienen. Im Jahr 2011 wurde von Liquori et al. eine CCTG-Expansion auf Intron 1 des Zink-Finger-Protein(ZFN9)-Gen als ursächlich für die DM2 identifiziert [30]. Im Gegensatz zur DM1 wirkt sich die Repeat-Größe bei der DM2 nicht auf die Schwere der Erkrankung aus [9, 31].

**Darstellung 1: Genetische Ätiologie der DMs nach Schoser und Timchenko 2010.[8]**

	DM1	DM2
Chromosomenlocus	19q 13.3	3q 21.3
Gen	DMPK	ZFN3
Vererbung	Autosomal-dominant	Autosomal-dominant
Mechanismus	CTG-Repeat-Expansion	CCTG-Repeat-Expansion
Normale Repeat-Größe	Bis 37	Bis 27
Pathologische Repeat-Größe	> 50 CTG	> 75 CCTG?
Repeat-Expansionsumfang	50-4000	75-5000 - > 11.000 CCTG
Antizipation	Ja	-

## 1.2 Klinik und Diagnostik der myotonen Dystrophie Typ 2

Myotone Dystrophien (DMs) sind autosomal-dominant vererbare Multisystemerkrankungen und sind gekennzeichnet durch Leitsymptome wie Myotonie, also eine Relaxationsstörung der Muskulatur, Muskelschwäche, Katarakte vor dem 50. Lebensjahr, aber auch Herzrhythmusstörungen und endokrine Funktionsstörungen [10, 11, 18]. Die Symptomatik von DM1 und DM2 weist sowohl Gemeinsamkeiten als auch Unterschiede auf, wie in der folgenden Tabelle dargestellt.



**Darstellung 2: Symptomübersicht der DMs mit Gemeinsamkeiten und Unterschieden nach Meola et al. 2015 [10].**

<b>DM1 spezifisch</b> Bei Krankheitsmanifestation	<b>Gemeinsame Charakteristika der DMs</b>	<b>DM2 spezifisch</b> Bei Krankheitsmanifestation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vornehmlich distale Muskelschwäche</li> <li>• Distale Muskelatrophie</li> <li>• Gastrointestinale Beschwerden</li> <li>• Verringerte Lebenserwartung</li> <li>• Manifestation zwischen 0-50 Jahren</li> <li>Kongenitale Form:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entwicklungsstörungen</li> <li>• Hypotonie</li> <li>• Faziale Diplegie</li> <li>• „zeltförmiger“ Mund</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myotonie</li> <li>• Muskelschwäche und Atrophie</li> <li>• Katarakt in jungen Jahren</li> <li>• Herzrhythmusstörungen</li> <li>• Dilatative Kardiomyopathie</li> <li>• Kognitive Einschränkungen</li> <li>• Müdigkeit</li> <li>• Erhöhte Gamma-GT</li> <li>• Insulinresistenz</li> <li>• Hodenatrophie</li> <li>• Stirnglatze</li> <li>• Erniedrigtes Gamma Globulin</li> <li>• Muskelschmerzen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vornehmlich proximale Muskelschwäche</li> <li>• Proximale Muskelatrophie</li> <li>• Wadenhypertrophie</li> <li>• Tremor</li> <li>• Erstmanifestation nach dem 15. Lebensjahr, im Mittel um das 40. Lebensjahr</li> </ul>

Die DM2 manifestiert sich in der Regel später als die DM1 und es ist bisher keine kongenitale Form bekannt [11, 18]. Man geht bisher von einem milderem Verlauf der DM2 im Vergleich zur DM1 aus [19, 32]. Das erste Symptom vieler Betroffener ist eine Greifmyotonie, also eine Relaxationsstörung der Hand beim Greifen [10]. Myotonien können intermittierend und asymmetrisch auftreten [18, 21]. Die Frühsymptomatik der DM2 präsentiert sich häufig mit leichter Muskelschwäche der Hüftextensoren, Oberschenkelflexoren und Fingerbeuger; Patienten klagen zudem über generalisierten, fluktuierenden Schmerz [10]. Die Schmerzqualität wird als brennend, pochend, ziehend, pressend oder stechend beschrieben; Muskelatrophien zeigen sich in der Regel nicht [18]. Schwäche der Gesichtsmuskulatur tritt eher in mildem Ausmaß auf [10]. Auch das respiratorische System kann betroffen sein und in schweren Fällen resultiert im Krankheitsverlauf aus der Muskelschwäche eine Ateminsuffizienz [9]. Katarakte treten vor dem 50. Lebensjahr auf, mit der Spaltlampe sichtbar als weißliche, punktförmige Trübungen der Rinde [10, 18]. Kardiale Symptomatik tritt etwas seltener und langsamer progredient auf als bei der DM1, sollte aber ebenso stringent kontrolliert werden [33, 34]. Einige Patienten zeigen im Schädel-MRT Alterationen der weißen Substanz [9, 18, 35]. Funktionen des zentralen Nervensystems können beeinträchtigt sein, wie beispielsweise

Konzentration, Gedächtnis, Wahrnehmung und Sprache [9]. Intensive Tagesmüdigkeit und Fatigue bereiten Betroffenen im täglichen Leben oft Probleme [9]. Auch Hörschwierigkeiten wurden in seltenen Fällen mit der DM2 in Verbindung gebracht [36, 37]. Hypogonadismus und ein erhöhtes Risiko von vorzeitiger Wehentätigkeit sowie Frühgeburten bei Schwangerschaften wurden beschrieben [10, 38]. Laborchemisch zeigen sich häufig eine Erhöhung der Kreatinkinase im Serum, sowie eine Erhöhung der Transaminasen, der Gamma-Glutamyltransferase; aufgrund potentieller endokrinologischer Beteiligung sind HbA1c und Schilddrüsenwerte ebenfalls von Bedeutung [9, 18]. Heatwole et al. gaben in ihrer Arbeit in 2011 an, dass außerdem weitere Laborwerte bei DM2 Patienten verändert waren, darunter Werte für Gesamtcholesterin, Laktatdehydrogenase, absolute Lymphozyten- und Basophilenzahl und Serumglukose [39]. Störungen des Fettstoffwechsels sind bei DM2 Patienten beschrieben [40]

Die Diagnosestellung der DM2 gestaltet sich häufig langwierig und herausfordernd, da sich die Symptomatik heterogen und unspezifisch präsentiert. Das liegt daran, dass die DMs zu einer Gruppe sehr variabler Erkrankungen gehören und damit fast jedes System des menschlichen Körpers betreffen können [8]. Diese Variabilität erfordert multimodale Untersuchungen für Diagnostik und Behandlung [9]. Durch die Multisystembeteiligung kommt es leicht zu Verwechslungen mit anderen, eventuell häufigeren Krankheiten und daher wird die DM2 oft entweder spät oder eventuell nicht erkannt [4, 10, 41]. In den derzeitigen S1-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie von September 2012 zur „Diagnostik von Myopathien“ wird im Procedere zunächst eine eingängige Anamnese inklusive detaillierter Familienanamnese empfohlen [20]. Die Diagnosestellung selbst sollte primär molekulargenetisch erfolgen [9, 20]. Die Methoden der Testung sind noch zu aufwändig, um sie in der laborchemischen Standarddiagnostik integrieren zu können [10]. Der sensitivste klinische Test für Myotonie bei der DM2 ist die Perkussion der Extensoren des Unterarms und des Thenars, der aber nicht zwingend positiv sein muss [10]. Myotone Entladungen lassen sich bei der DM2 in der normalen Elektromyographie schwieriger auslösen als bei der DM1, außer in der proximalen Muskulatur wie beispielsweise dem Musculus tensor fasciae latae und dem vastus lateralis [10, 11, 36, 42]. Die Zunahme myotoner Beschwerden und Schmerzmodulierung bei Temperaturänderungen ist beschrieben worden [18, 41, 43]. Eine Muskelbiopsie ist nur in Ausnahmefällen nötig [8, 9, 44].

### **1.3 Therapie der myotonen Dystrophie Typ 2**

Eine kausale Therapie für die DM2 ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht verfügbar. Das derzeitige Krankheitsmanagement der DM2 zielt darauf ab, Betroffenen genetische Beratung anzubieten, Mobilität und Selbstständigkeit weitestgehend zu erhalten, kardiopulmonalen Komplikationen vorzubeugen und Myotonie, Fatigue und Schmerz symptomatisch zu behandeln [10]. In jedem Fall machen das Monitoring und die optimale Versorgung dieser Multisystemerkrankung eine gute Zusammenarbeit zwischen Patienten und Behandelnden, auch interdisziplinär, notwendig [9]. An Therapien auf molekulargenetischer Ebene wird derzeit geforscht, aber bis anwendbare Ergebnisse für den klinischen Alltag erscheinen, wird noch Zeit benötigt [9, 45].

### **1.4 Aktueller Stand der Wissenschaft**

In den knapp über 20 Jahren seit der Erstbeschreibung der DM2 konnten bereits viele Erkenntnisse erzielt werden. Studien der näheren Vergangenheit beschäftigen sich unter anderem mit molekulargenetischen und histopathologischen Aspekten als auch der Klinik mit Symptomcharakteristiken und dem Patientenbefinden. In diesem Rahmen rücken auch die Lebensqualität und deren geeignete Messung zunehmend in den Fokus. Häufig werden in die Studiengruppen Patienten mit verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen aufgenommen. Die Zahl der Patienten mit DM2 ist häufig entweder geringer als die der anderen Erkrankungen, insbesondere der DM1, oder es gibt keine Teilnehmer mit DM2 oder aber es erfolgt keine Differenzierung zwischen DM1 und DM2 [1, 46-50]. In der vorliegenden Arbeit wurden ausschließlich Patienten mit genetisch gesicherter DM2 untersucht. Die Ergebnisse werden in Punkt 5. detailliert mit anderen Studien im Vergleich diskutiert.

## **2. Fragestellung und Zielsetzung der Studie**

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf der Evaluation der Lebensqualität von DM2 Patienten im Altersverlauf. Die DM2 manifestiert sich häufig erst ab dem mittleren Lebensalter. In der vorliegenden Studie wurde ein Patientenkollektiv verschiedenster Altersgruppen ab 18 Jahren befragt, um so ein möglichst umfangreiches Bild des Verlaufs der Erkrankung verschieden alter Betroffener

abbilden zu können. Anhand der Angaben, die die Patienten machten, sollten folgende Fragen untersucht werden:

- Wie verhält sich die Lebensqualität von DM2 Patienten in verschiedenen Altersklassen?
- Welche Erkrankungssymptome empfinden Betroffene als besonders einschränkend?
- Gibt es Prädiktoren, mit denen sich die Lebensqualität von DM2 Patienten vorhersagen lässt?

Für die DM2 gibt es bisher keine Behandlung, die den Verlauf der Erkrankung ändern kann, lediglich eine symptomatische Therapie ist möglich [10]. Ziel dieser Studie war es, Faktoren auszumachen, die die Lebensqualität der Patienten besonders beeinflussen. Je genauer diese Faktoren bekannt sind, desto besser können Behandelnde in Zukunft bei Diagnostik, Therapie- und Hilfsmittelwahl gezielte Unterstützung bereitstellen, um so möglichst die Lebensqualität von DM2 Patienten zu erhalten oder verbessern. Nach derzeitigem Wissensstand gab es in Deutschland bislang keine Studie zum Thema Lebensqualität speziell bei DM2 Patienten.

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

Im folgenden Abschnitt werden die Auswahl des Materials, das Procedere der Erhebung und Erfassung der Studiendaten sowie die Methoden der statistischen Auswertung dieser Arbeit im Detail beschrieben.

#### **3.1 Auswahl der Fragebögen**

Wichtig war es für die Studie zunächst, geeignete Fragebögen zu wählen, um retrospektive Daten zu erheben. Beschwerden der Patienten sollten aufgrund der Symptomvielfalt der DM2 möglichst breit dokumentiert werden, auch auf lange Sicht gesehen für mögliche Folgestudien. Dabei standen das Alltagsleben und die Lebensqualität, vor allem im Alter, im Vordergrund. Es sollten sowohl physische als auch psychische Folgen der Erkrankung erfasst werden und potenzielle

Einschränkungen, die der Patient in seinem sozialen und professionellen Umfeld aufgrund der DM2 erfährt.

Bei der Recherche wurde das Für und Wider diverser Quality of Life (QoL) Fragebögen abgewogen. So waren verschiedene allgemeine geriatrische Fragebögen für die Zwecke der vorliegenden Studie nicht spezifisch genug.

Die Entscheidung fiel daher auf einen modifizierten allgemeinen Fragebogen, der bereits für frühere Studien am Friedrich-Baur-Institut verwendet wurde. Der allgemeine Fragebogen basiert auf einem von Herrn Professor Richard T. Moxley entwickelten Fragebogen, der an der University of Rochester für Forschungsprojekte im Rahmen des National Registry for Myotonic Dystrophy & Fascioscapulohumeral Dystrophy eingesetzt wird. Weiterhin fiel die Wahl auf einen Quality of Life Fragebogen spezifisch für neuromuskuläre Erkrankungen, den Individualized Neuromuscular Quality of Life (INQoL) Fragebogen. Dieser Fragebogen wurde von Herrn Dr. Michael Rose am King's College in London entwickelt. Der Fragebogen wurde für die DM2 Verlaufsstudie von einer staatlich geprüften Übersetzerin ins Deutsche übersetzt. Um Patienten die Beantwortung der Fragen zu erleichtern, wurden medizinische Fachbegriffe allgemeinverständlich formuliert oder umschrieben. Die Schriftgröße wurde im Sinne einer besseren Lesbarkeit auch für ältere Patienten, möglichst groß gewählt.

In den folgenden Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 folgt eine umfassendere Beschreibung der beiden oben erwähnten, für diese Studie gewählten Fragebögen.

### **3.1.1 Allgemeiner Fragebogen**

Der modifizierte allgemeine Fragebogen wurde von Vorstudien am Friedrich-Baur-Institut übernommen. Für die vorliegende Arbeit wurde der Bogen angepasst und auf 9 DIN A4 Seiten begrenzt, damit die Beantwortung die Patienten nicht zu viel Zeit kostete. Der Fragebogen ist wie ein sehr ausführlicher Anamnesebogen zu sehen und ist unter Punkt 9.1 im Anhang zu finden. Es waren sowohl offene Fragen als auch dichotome Ja/Nein-Fragen und Likert-Skalen enthalten. Mittels des Bogens wurden die persönlichen Daten und Informationen über Manifestation sowie Diagnose der DM2 erhoben. Der soziale Status der Probanden wurde bezüglich Ausbildungs- und Beschäftigungsstand erfasst. Weiterhin waren benötigte Hilfsmittel, Mobilität und sportliche Aktivität von Interesse. Um eine möglichst umfassende

Dokumentation der Symptomvielfalt und möglichen assoziierten Erkrankungen zu erreichen, wurden zusätzliche Symptome, Allergien und Erkrankungen abgefragt. Für die DM2 stehen noch keine kausalen Therapieoptionen zu Verfügung und manche Medikamente wirken sich bei einer myotonen Dystrophie negativ aus, daher war auch eine Erfassung der Medikamenteneinnahme sinnvoll sowie eine Aufschlüsselung von erhaltenen Therapien. Die letzte Seite des Bogens war für freie Kommentare reserviert. Insgesamt wurden umfangreich Daten abgefragt, um mit Ausblick auf die Zukunft auch für weitere Studien Langzeitergebnisse generieren zu können.

### **3.1.2 INQoL Fragebogen**

Da es kein spezifisches Werkzeug zur Abbildung der Lebensqualität von erwachsenen Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen gab, wurde im Jahr 2007 der INQoL Fragebogen Version 1.0 entwickelt und validiert [49]. Der weiterentwickelte und im Rahmen dieser Arbeit genutzte INQoL Fragebogen Version 2.0 ist in deutscher Übersetzung unter Punkt 9.2 im Anhang dieser Arbeit aufgeführt. Der Fragebogen ist standardisiert und untersucht bezogen auf neuromuskuläre Erkrankungen die 4 Dimensionen „Symptome“, „Lebensbereiche“, „Therapieeffekte“ und „Lebensqualität“. Letztere stand im Mittelpunkt der Untersuchungen der hier vorliegenden Studie. Der Fragebogen enthält nun 45 Fragen in 11 Abschnitten. Der Aufbau bestand aus 7-stelligen Likert-Skalen und dichotomen Variablen anhand von Ja/Nein-Fragen. Der INQoL Fragebogen wurde sowohl für die Befragung von Individuen als auch für größere Stichproben entwickelt [49]

## **3.2 Datenerhebung**

Der nächste Schritt, nach Auswahl der Fragebögen, war die Zusammenstellung der Unterlagen für die Postaussendung der Studienunterlagen zum Zweck der Datenerhebung.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München (Nr. 477-13) lag für diese Fragebogenstudie vor. Das Dokument ist im Anhang in Punkt 9.3 dieser Arbeit aufgeführt.

### **3.2.1 Studienzeitraum**

Die Aussendung der Fragebögen erfolgte am 03.01.2014. Teilnahme und Rückantwort waren bis 07.05.2014 möglich. Da ein sehr reges Interesse an der

Studie herrschte, wurde der Teilnahmezeitraum von ursprünglich Ende Januar auf Anfang Mai 2014 verlängert.

### **3.2.2 *Patientenkollektiv***

Die Basis für das Patientenkollektiv dieser Studie bildeten Patienten des Friedrich-Baur-Instituts der Neurologischen Klinik des Klinikums München der Ludwig-Maximilians-Universität München und Patienten, die im deutsch-schweizerischen Patientenregister für Myotone Dystrophien (<http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Friedrich-Baur-Institut/de/patientenregister/dm/index.html>) registriert sind. Überdies wurde in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V., kurz DGM, ein Teilnahmeaufruf für die vorliegende Fragebogenstudie in der Ausgabe 1/2014 der Zeitschrift „Muskelreport“ veröffentlicht. Der Muskelreport wird von der DGM mit einer Auflage von 8.800 Exemplaren deutschlandweit herausgegeben. Ziel des Aufrufs war es, weitere Betroffene auf die Studie aufmerksam zu machen und zur Teilnahme zu motivieren, um so ein größtmögliches Patientenkollektiv zu generieren.

Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie waren Volljährigkeit, mittels genetischen Befunds nachweislich gesicherte DM2-Diagnose und vollständig unterzeichnete Einverständniserklärungen in den Teilnahmebögen. Nicht von Bedeutung für die Untersuchungen war, ob sich die Krankheit bereits manifestiert hatte oder nicht.

### **3.2.3 *Durchführung***

Die Teilnehmer erhielten mit der Aussendung insgesamt 19 doppelseitig bedruckte DIN A4 Seiten. Enthalten waren ein Anschreiben von Studienleiter Herrn Prof. Benedikt Schoser mit Patienteninformation, Einverständniserklärungsbögen in zweifacher Ausführung (eine Ausführung zum Verbleib beim Patienten und eine zur Rücksendung an die Arbeitsgruppe der vorliegenden Studie), ein Rückrufformular (im Falle des Auftretens von Fragen, zur persönlichen Klärung per Telefon), der allgemeine Fragebogen, der INQoL Fragebogen, ein Informationsflyer des Patientenregisters für myotone Dystrophie und ein frankierter Rückumschlag.

Insgesamt wurden 312 Fragebögen per Post verschickt.

Die Probanden füllten die Unterlagen aus und sendeten sie ans Institut zurück. Eventuelle Rückfragen oder Unklarheiten wurden persönlich via Telefon oder Email

geklärt. Da manche Patienten durch ihre Erkrankung bedingt Schwierigkeiten bei der handschriftlichen Beantwortung der Papierbögen hatten, erfolgte an diese Teilnehmer ein nochmaliger Versand der Bögen, dieses Mal per Email, so dass sie die Möglichkeit hatten, die Antworten am Computer auszufüllen. Die Formulare mit den Einverständnisunterschriften wurden in dem Fall per Post nachgereicht.

Patienten, von denen noch kein genetischer Befund vorlag, wurden gebeten, ihrer Rückantwort einen entsprechenden Nachweis beizulegen.

### **3.3 Datenerfassung und Auswertung**

Nach Abschluss des Studienzeitraums wurden alle Daten nach Fragebogen getrennt in Microsoft Windows Excel Dateien erfasst und anschließend für die Auswertung in das Statistikprogramm SPSS importiert. Nach der Aufbereitung der Daten erfolgte anschließend die Analyse.

Für die statistische Auswertung diente die SPSS Version 22. Die Daten aus dem allgemeinen Fragebogen wurden selektiv zur Ergänzung verwendet und daher zu diesem Zeitpunkt nur teilweise ausgewertet. Die übrigen Daten sollen Folgestudien zur Verfügung stehen.

Der Schwerpunkt der Analyse für die vorliegende Arbeit lag auf dem INQoL Fragebogen, der komplett ausgewertet wurde. Die Auswertung des INQoL Fragebogens erfolgte mit einem von Herrn Dr. Michael Rose am King's College eigens dafür entwickelten Scaling and Scoring Paper. Je höher der Wert des anhand der Formeln des Scoring Papers berechneten Scores war, desto größer der Impact, also die Einschränkung im abgefragten Bereich [49]. Der jeweilige berechnete Endscore beschreibt den Prozentwert des größtmöglichen negativen Einflusses; die Wahrnehmung erhaltener therapeutischer Ansätze wird durch zwei Scores repräsentiert um den Kontrast zwischen positiven und negativen Therapieeffekten in der Gegenwart und Zukunft darzustellen [49]. Ergebnisse für den QoL-Score ergaben sich aus einer Formel, die die Lebensbereiche-Items Aktivitäten, Selbstständigkeit, Sozialleben, Gemütszustand und Wahrnehmung des äußeren Erscheinungsbilds berücksichtigte.



Für jedwede Berechnung des Alters oder der Altersklassen wurde das jeweilige Patientenalter im Jahr der Durchführung der DM2-Verlaufsstudie herangezogen, also das Jahr 2014.

### **3.4 Statistische Methoden**

Für die vorliegende Arbeit wurden zur Analyse der erhobenen Daten Verfahren der deskriptiven und der explorativen Statistik eingesetzt.

Deskriptive Methoden wurden eingesetzt, um das teilnehmende Patientenkollektiv beispielsweise hinsichtlich Alter, örtlicher Verteilung, Größe, Gewicht, Manifestationsalter und Diagnosestellung zu analysieren. Für alle Werte wurden Mittelwerte mit Standardabweichungen, Minima und Maxima und Mediane von Variablen bestimmt. Die Daten wurden in Tabellen oder Histogrammen möglichst übersichtlich dargestellt.

Um zu eruieren, welche statistischen Tests anwendbar waren, wurde zunächst die Normalverteilung der vorliegenden Daten untersucht. Für normalverteilte Daten sind parametrische Testverfahren einsetzbar, für nicht-normalverteilte Messreihen kommen nichtparametrische Verfahren zur Anwendung. Als Methode zum Test der Normalverteilung wurde der Shapiro-Wilk-Test für die in der vorliegenden Studie erfassten Daten verwendet. Der Test weist eine hohe Teststärke auf. Bei Tests auf Normalverteilung wird in der Nullhypothese  $H_0$  davon ausgegangen, dass die Daten einer Normalverteilung folgen. Die Alternativhypothese  $H_1$  besagt, dass keine Normalverteilung vorliegt. Ist im Shapiro-Wilk-Test der Signifikanzwert  $p \leq 0,05$  wird die Nullhypothese abgelehnt, die Daten gelten also nicht als normalverteilt. Konsequenterweise gilt die Messreihe ab einem Signifikanzwert  $p > 0,05$  als wahrscheinlich normalverteilt.

Ergebnisse aus den berechneten Daten wurden anschließend per explorativer Statistik analysiert. Die Stichprobengröße von  $N=177$  Teilnehmer eignete sich hierfür. Zur bivariaten Analyse eines möglichen linearen Zusammenhang zweier Variablen wurde für parametrische Daten die Pearson-Korrelation und für nicht-parametrische die Spearman-Korrelation herangezogen. Mit den Korrelationsberechnungen wurden gleichzeitig zweiseitige Signifikanztests durchgeführt. Ziel war es zu analysieren, ob Variable in einer Grundgesamtheit miteinander korreliert sind oder nicht. Mit dem zweiseitigen Signifikanztest wird die Nullhypothese  $H_0$  überprüft, die besagt, dass die

beiden untersuchten Variablen einen Korrelationskoeffizienten  $r=0$  aufweisen und somit nicht in der Grundgesamtheit miteinander korreliert sind. Ist  $p>0,05$  wird die Nullhypothese  $H_0$  angenommen und es liegt keine Korrelation der Variablen in der Grundgesamtheit vor.

Weiterhin erfolgten lineare Regressionsanalysen anhand der erhobenen Daten in verschiedenen Modellrechnungen. Abhängige Variable für die Berechnungen war stets der QoL-Score. Alter und Geschlecht wurden stets in der Analyse belassen. Zunächst wurden die Modelle mit QoL-Score, Alter, Geschlecht und allen Symptom-Scores berechnet. Anschließend wurden sukzessive im Modell Symptom-Scores mit nicht signifikanten Werten eliminiert. Ziel dieses Vorgehens war es, zu analysieren, ob sich in der linearen Regressionsanalyse allgemeingültige Prädiktoren für den QoL-Score identifizieren lassen.

Die Ergebnisse der selbstständigen Auswertung der Daten und Durchführung der statistischen Tests dieser Arbeit wurden in zwei Beratungssitzungen am Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE) der Ludwig-Maximilians-Universität kritisch besprochen.

## **4. Ergebnisse**

Nachfolgend werden die für die Studie relevanten Resultate aus dem allgemeinen Fragebogen und dem INQoL Fragebogen aufgeführt. Der Hauptfokus der Arbeit liegt hierbei auf den Ergebnissen des INQoL Fragebogens. Die einbezogenen Ergebnisse aus dem allgemeinen Fragebogen dienen der Ergänzung der Resultate des INQoL Fragebogens. Darüber hinaus erhobene Daten des allgemeinen Fragebogens können im Rahmen von Folgestudien verwendet und retrospektiv für zukünftige Langzeitstudien evaluiert werden.

### **4.1 Patientenkollektiv**

Es wurden insgesamt Fragebögen an 312 Patienten aus dem Friedrich-Baur-Institut, dem deutsch-schweizerischen Patientenregister und Teilnehmern, die mittels eines Aufrufs in der Zeitschrift Muskelreport der DGM rekrutiert wurden, versandt. Nach Ablauf des Studienzeitraums konnten in toto 177 Patienten mit genetisch gesicherter DM2 in die Studie eingeschlossen werden. Ausgeschlossen werden musste ein

Patient, der die Volljährigkeit noch nicht erreicht hatte, und 17 Patienten, die auch nach Rückfrage keinen genetischen Befund als Nachweis für eine DM2 übersandt hatten. Drei der angeschriebenen Patienten wünschten explizit keine Teilnahme. Von 65 Empfängern ging keine Antwort ein und 35 Aussendungen kamen retour, von denen die Anschrift auch nachträglich nicht ermittelbar war. 12 Patienten waren zum Zeitpunkt der Studie verstorben. Die Response der eingeschlossenen Teilnehmer zur Anzahl der Gesamtaussendungszahl betrug 56,7%.

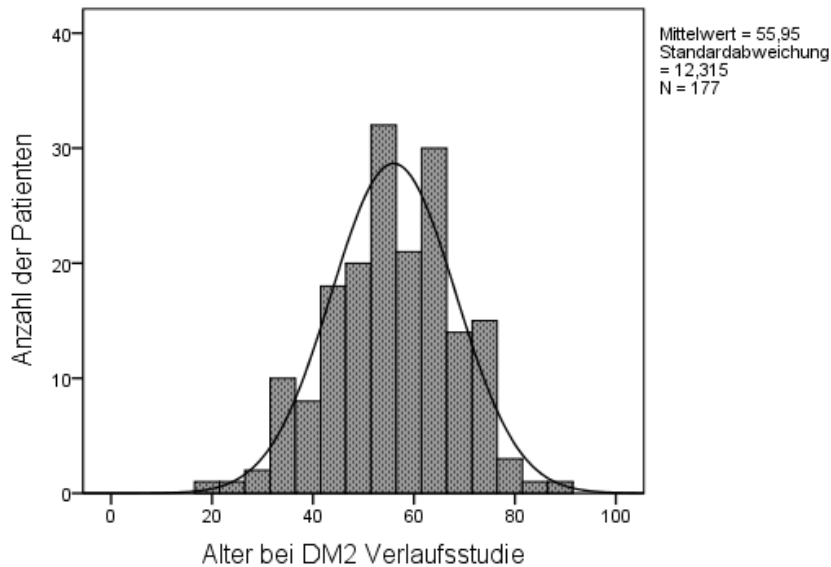
Zum Zeitpunkt der Durchführung der Fragebogenstudie im Jahr 2014 waren der jüngste Proband 19 und der älteste 88 Jahre alt. Der Median des Alters der in die Studie aufgenommenen Patienten betrug 56,0 Jahre. Die Altersaufstellung der Teilnehmer war im Gesamtkollektiv annähernd normalverteilt, wie sich aus dem Signifikanzwert  $p=0,594$  im Shapiro-Wilk-Test herleiten ließ. Das kann auch folgender Tabelle entnommen werden.

**Darstellung 3: Test auf Normalverteilung des Alters zum Zeitpunkt der DM2 Studie (2014). N=177.**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Alter bei DM2 Studie	,993	177	,594

Grafisch stellt sich die Normalverteilung des Patientenalters aus der vorliegenden Messreihe im Histogramm, wie in Darstellung 4 abgebildet, dar.

**Darstellung 4: Anzahl der Patienten nach Alter in Jahren zum Zeitpunkt der DM2 Verlaufsstudie (2014) mit Normalverteilungskurve. N=177.**



Die Patienten wurden der Übersichtlichkeit halber in verschiedene Alterskategorien eingeteilt. Hierbei diente zur Orientierung die Altersgruppenverteilung in Bundesgesundheitsveys des Robert-Koch-Instituts, damit eine bessere Vergleichbarkeit der Daten gewährleistet war.

Am häufigsten waren die Altersgruppen zwischen 50-59 und 60-69 Jahren vertreten, wie sich aus folgender Übersichtstabelle entnehmen lässt.

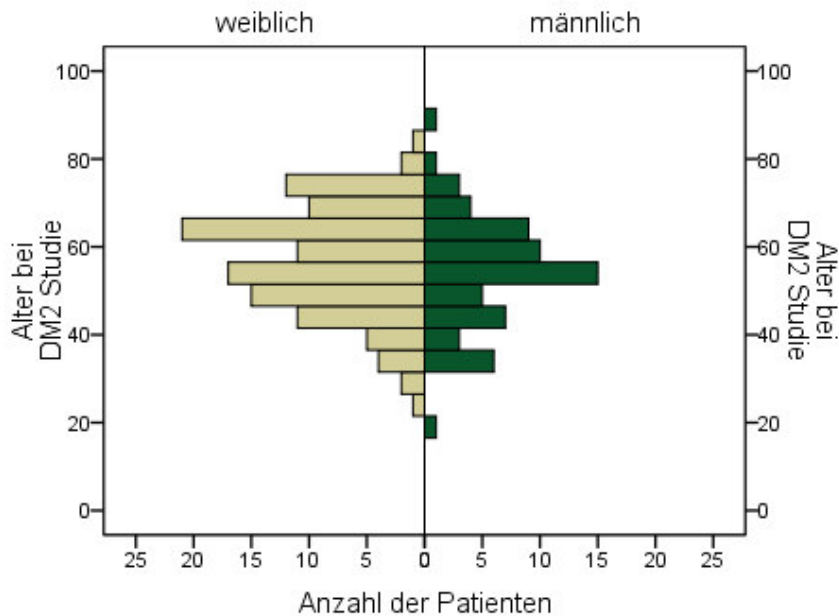
**Darstellung 5: Anzahl und Prozente der Teilnehmer pro Altersklasse. N=177.**

Altersklassen	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig 18 - 39	16	9,0	9,0	9,0
40 - 49	36	20,3	20,3	29,4
50 - 59	52	29,4	29,4	58,8
60 - 69	49	27,7	27,7	86,4
ab 70	24	13,6	13,6	100,0
Gesamtsumme	177	100,0	100,0	

Die Anzahl der gültigen Antworten setzte sich aus einem Kollektiv von 112 Patientinnen und 65 Patienten zusammen. Weibliche Teilnehmer waren mit 63,3% deutlich stärker repräsentiert als männliche Teilnehmer mit 36,7%. Diese Verteilung

unter zusätzlicher Darstellung des Alters ist in nachfolgender Bevölkerungspyramide zu sehen.

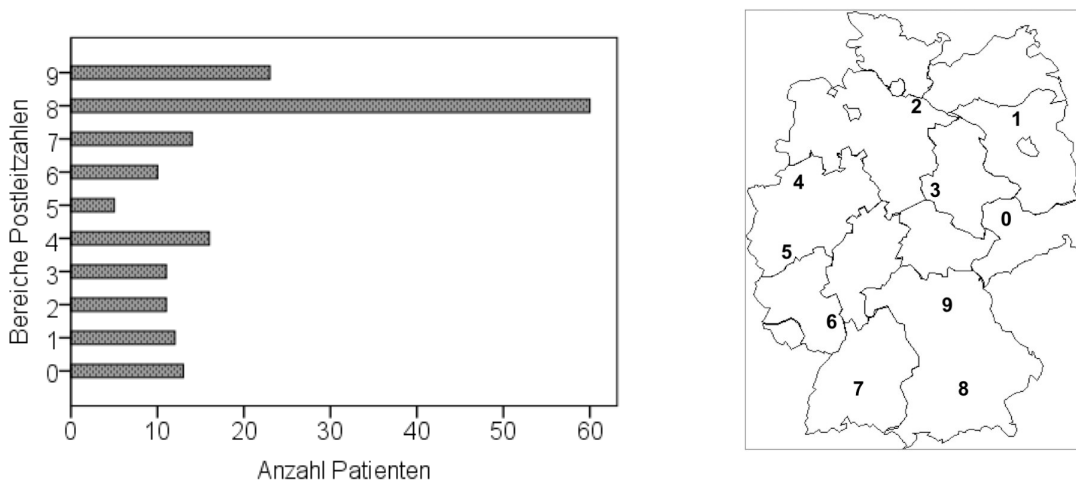
**Darstellung 6: Anzahl der Patienten nach Geschlecht und Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Studie (2014). N=177.**



Das Gros der Patienten, nämlich 54,8%, war geographisch im südlichen Bereich Deutschlands angesiedelt, also den Postleitzahlzonen 7, 8 und 9. Auf die anderen Bereiche waren die Teilnehmer annähernd gleichmäßig verteilt. Die geringste Probandenzahl war in den westlich gelegenen Postleitzahlzonen 5 und 6 zu verzeichnen. Diese Abschnitte machten 8,4% der Gesamtteilnehmer aus.

Zwei Patienten waren außerhalb Deutschlands wohnhaft (Belgien und Österreich).

**Darstellung 7: Verteilung der in Deutschland wohnhaften Probanden (n=175) und Übersichtskarte Deutschlands nach Postleitzahlbereichen.**



Mit der Aussendung wurde eine Einverständniserklärung zur Aufnahme in das deutsch-schweizerische Patientenregisters für myotone Dystrophien versandt, mit dem Ziel Patienten und Untersucher in Zukunft besser vernetzen zu können. 88 Patienten waren bereits Mitglied im Patientenregister, 85 Patienten wünschten eine Aufnahme in das Register und 4 Teilnehmer waren daran nicht interessiert.

Ferner wurden Gewicht und Größe der Patienten mittels der Fragebögen aufgenommen und daraus der Body-Maß-Index (BMI) bestimmt. Eine Übersicht der Ergebnisse ist nachfolgender Tabelle zu entnehmen.

**Darstellung 8: Gewicht, Größe und berechneter BMI der Teilnehmer. N=177.**

		Gewicht in kg	Größe in m	BMI
N	Gültig	177	177	177
	Fehlend	0	0	0
Mittelwert		76,49	1,6978	26,42
Median		75,00	1,7000	25,76
Standardabweichung		16,224	,09231	4,684
Minimum		41	1,52	17
Maximum		124	1,96	39

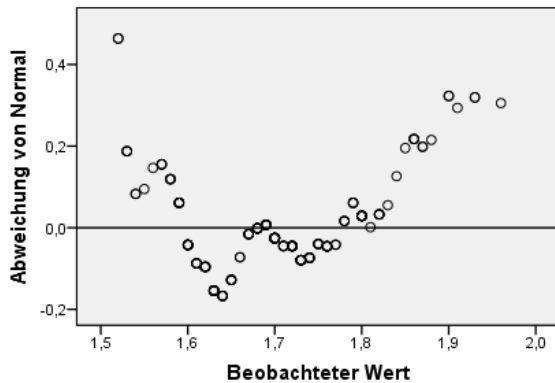
Die Daten wurden auf Normalverteilung getestet. Für die Größe ergab sich im Shapiro-Wilk-Test ein p-Wert von 0,017, für das Gewicht ein p-Wert von 0,071 und den BMI ein p-Wert von 0,001. Nur für die Messreihe des Gewichts war der Signifikanzwert  $p > 0,05$  und somit normalverteilt. Für Größe und BMI konnte im vorliegenden Kollektiv keine Normalverteilung angenommen werden. Zusätzlich wurden zur grafischen Darstellung der Datenverteilung der drei Variablen Q-Q-Plots erstellt, wie im Folgenden aufgeführt.

**Darstellung 9: Test auf Normalverteilung für Größe, Gewicht und BMI der Teilnehmer. N=177.**

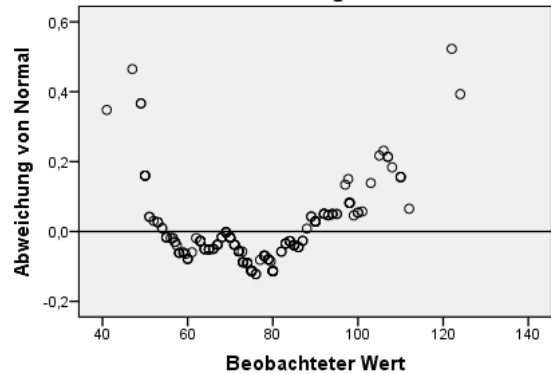
	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Größe in m	,981	177	,017
Gewicht in kg	,986	177	,071
BMI	,972	177	,001

**Darstellung 10: Trendbereinigte normalverteilte Q-Q-Diagramme für Größe, Gewicht und BMI. N=177.**

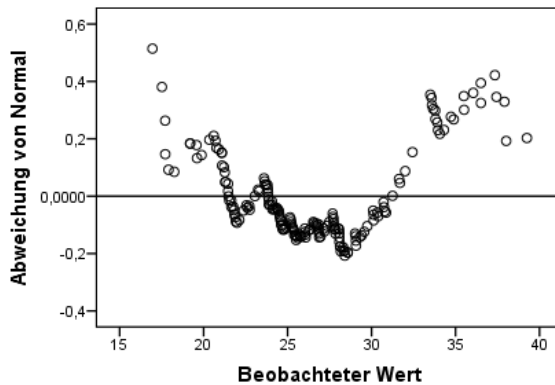
Trendbereinigtes normalverteiltes Q-Q-Diagramm von Größe in m



Trendbereinigtes normalverteiltes Q-Q-Diagramm von Gewicht in kg



Trendbereinigtes normalverteiltes Q-Q-Diagramm von BMI



## 4.2 Alter bei Beschwerdebeginn und Diagnosestellung

Die Teilnehmer wurden anhand des allgemeinen Fragebogens befragt, wann ihre ersten Symptome bemerkbar waren und wann die Diagnosestellung erfolgte. Von 177 Patienten beantworteten 166 Personen diese Frage. Die Patienten waren bei Erstmanifestation der DM2 im Mittel mit Standardabweichung  $38,4 \pm 12,9$  (3;68) Jahre alt. Der Median betrug 40,0 Jahre. Der früheste berichtete Beginn von Beschwerden eines Patienten in dieser Studie war mit 3 Jahren, die späteste angegebene Krankheitsmanifestation mit 68 Jahren.

5 Betroffene beantworteten die Frage nicht, da sie zwar selbst den genetischen Nachweis hatten und an DM2 Erkrankte in der Verwandtschaft vorwiesen, aber selbst bisher keine Symptome verspürten. 6 Personen beantworteten die Frage aus unbekanntem Gründen nicht.

**Darstellung 11: Durchschnittsalter in Jahren bei Beschwerdebeginn. n=166.**

N	Gültig	166
	Fehlend	11
Mittelwert		38,38
Median		40,00
Standardabweichung		12,851
Minimum		3
Maximum		68

Die endgültige Diagnosestellung erfolgte bei den Patienten im Mittel und SD mit  $46,8 \pm 12,2$  (12;85) Jahren. Der Median betrug an dieser Stelle 47,0 Jahre. An der Frage nach dem Zeitpunkt der Diagnosestellung beteiligten sich 170 der 177 Studienteilnehmer. 7 Probanden gaben keine Antwort auf die Frage; die Gründe dafür sind nicht bekannt. Die früheste Diagnosestellung erfolgte bei einem Patienten im Alter von 13 Jahren, die späteste Diagnostizierung der DM2 mit 77 Jahren.

**Darstellung 12: Alter in Jahren bei Diagnosestellung. n=170.**

N	Gültig	170
	Fehlend	7
Mittelwert		46,76
Median		47,00
Standardabweichung		12,181
Minimum		12
Maximum		85

Für Patienten, die diese Frage beantwortet hatten, ergab sich hinsichtlich Erstmanifestationsalter und Alter bei Diagnosestellung ein Zeitraum von im Mittel mit SD  $8,2 \pm 8,6$  (-3;35) Jahren; Median 5,0 Jahre.

**Darstellung 13: Jahre bis zur Diagnosestellung. n=162.**

N	Gültig	162
	Fehlend	15
Mittelwert		8,23
Median		5,00
Standardabweichung		8,644
Minimum		-3
Maximum		35

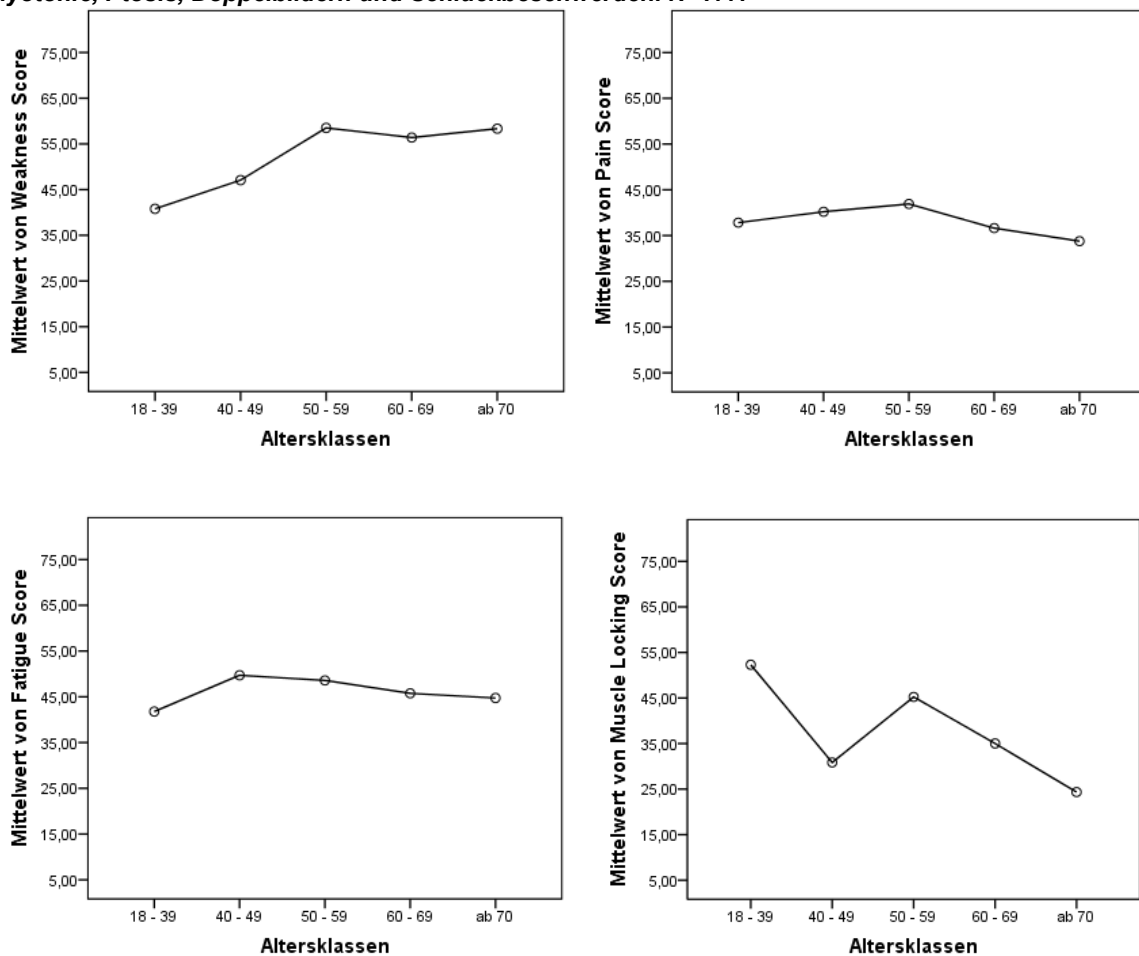


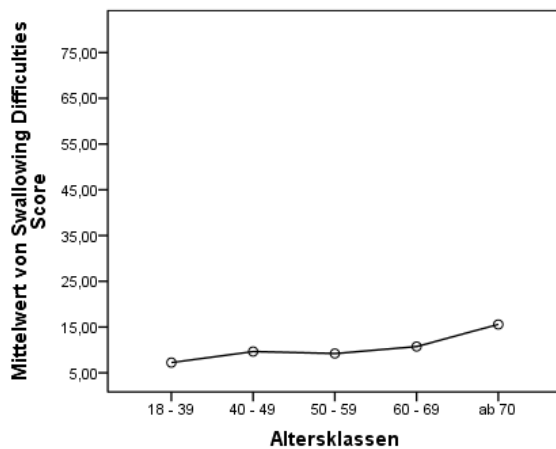
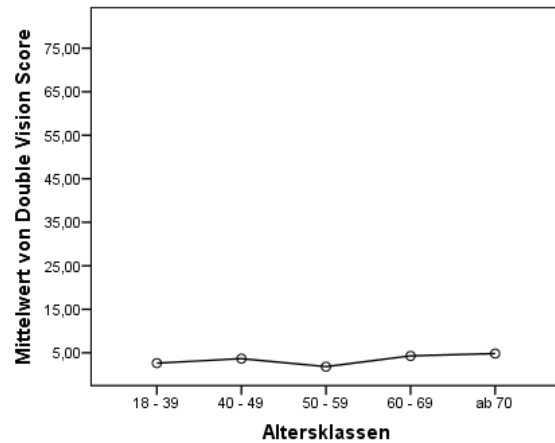
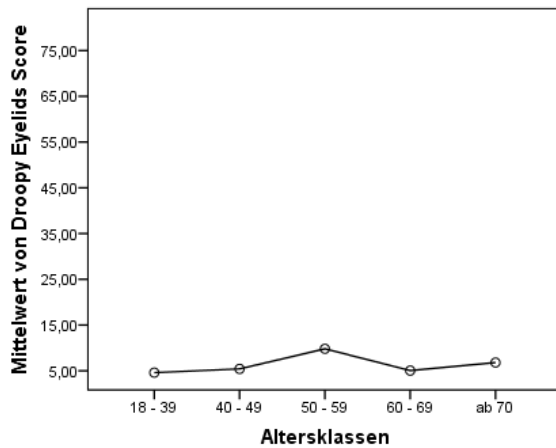
### 4.3 Evaluation krankheitsspezifischer Beschwerden

Bei der Evaluation lag der Hauptfokus auf den im INQoL Fragebogen thematisierten Symptomen und den daraus berechneten Scores: Muskelschwäche, Schmerzen, Fatigue, Myotonie, Ptosis, Doppelbilder und Schluckbeschwerden. Je höher ein Score für ein Symptom ausfiel, desto größer war die von den Patienten empfundene Beeinträchtigung hierdurch. Der folgende Abschnitt behandelt nur Daten der Erhebungen aus dem INQoL Fragebogen. In den nachstehenden Grafiken sollte übersichtlich dargestellt werden, welche der genannten Symptome die Patienten als besonders einschränkend empfanden. Hierzu wurde für jeden Symptom-Score je ein Mittelwertdiagramm erstellt.

Die meisten Beschwerden gaben die Patienten bei Muskelschwäche, Fatigue, Myotonie und Schmerzen an. Ptosis, Doppelbilder und Schluckbeschwerden bereiteten nur wenigen Probanden Probleme.

**Darstellung 14:** Diagramme der Mittelwerte der INQoL-Scores von Muskelschwäche, Schmerz, Fatigue, Myotonie, Ptosis, Doppelbildern und Schluckbeschwerden. N=177.





**Darstellung 15: Tabelle der Mittelwerte mit Standardabweichung, Minima/Maxima und Median der Symptom-Scores. N=177.**

Score	Mittelwert des Scores mit Standardabweichung	Minimum; Maximum	Median
Muskelschwäche (Weakness)	54,0 ± 24,1	(0;100)	57,9
Fatigue	46,9 ± 30,2	(0;100)	52,6
Schmerzen (Pain)	38,6 ± 29,9	(0;100)	42,1.
Myotonie (Muscle Locking)	37,3 ± 29,2	(0;100)	42,1
Ptosis (Droopy Eyelids)	6,7 ± 17,0	(0;100)	0,0
Doppelbilder (Double Vision)	3,4 ± 10,9	(0;68)	0,0
Schluckbeschwerden (Swallowing Difficulties)	10,4 ± 20,6	(0;100)	0,0

Ein Kennzeichen myotoner Dystrophie ist die progrediente Schwäche der Muskulatur. Von 177 Patienten gaben 75, also 42,4%, als eines ihrer ersten Symptome bei Krankheitsmanifestation Schwächegefühle ihrer Muskulatur an. Mittels des INQoL Bogens wurde die Frage erhoben, ob die Probanden Schwäche

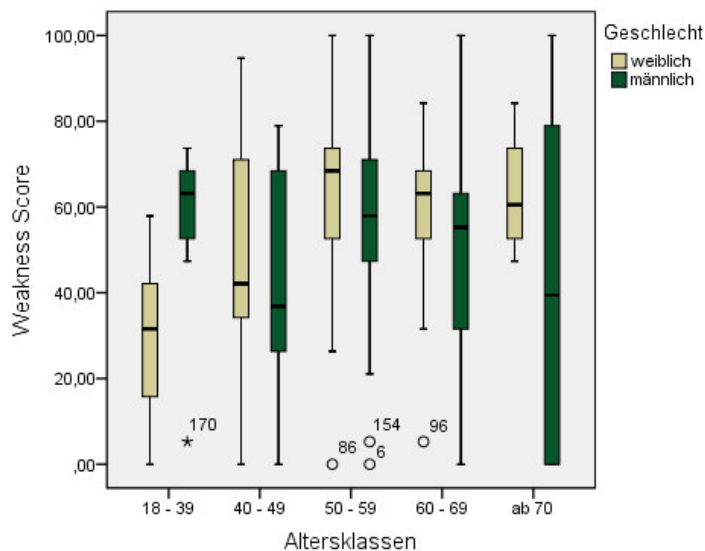
insbesondere im Bereich des Gesichts, der Arme, der Hände, Beine oder Füße verspürten. Hierbei gaben 11 Patienten an, keine Muskelschwäche zu verspüren. Eine Mehrzahl von 166, also 93,8 % des teilnehmenden Kollektivs, bejahte Beschwerden.

**Darstellung 16: Verteilung der Häufigkeit für Muskelschwäche. N=177.**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	11	6,2	6,2	6,2
	Ja	166	93,8	93,8	100,0
Gesamtsumme		177	100,0	100,0	

Der Mittelwert mit SD für den Muskelschwäche-Score betrug  $54,0 \pm 24,1$  (0;100). Der Median war bei 57,9. Die Beschwerden durch Muskelschwäche stiegen im Gesamtkollektiv bis zu einem Peak in der Altersgruppe der 50- bis 59-jährigen an. Anschließend blieb das Symptom im Durchschnitt nahezu auf einem konstanten Niveau. Frauen empfanden die Muskelschwäche ab der Altersklasse zwischen 40-49 Jahren als zunehmend beeinträchtigend. Männliche Patienten erlebten schon in jüngeren Altersgruppen die Beschwerden als stark einschränkend.

**Darstellung 17: Verteilung des Muskelschwäche-Score nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177**



Anhand der Antworten auf die einzelnen Items des Fragebogens wurden der Muskelschwäche-Score und die Normalverteilung der Score-Ergebnisse berechnet. Es resultierte ein Wert für die Signifikanz  $p < 0,001$ . Daher ist von keiner Normalverteilung der Werte für den Muskelschwäche-Score auszugehen.

**Darstellung 18: Test auf Normalverteilung des Muskelschwäche-Score. N=177**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Weakness Score	,953	177	,000

Da der Muskelschwäche-Score nach dem Shapiro-Wilk-Test keiner Normalverteilung unterliegt, wurde zur Untersuchung eines linearen Zusammenhangs zwischen dem Score und dem Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2 Studie die Spearman-Korrelation für nicht-parametrische Daten herangezogen. Der Korrelationskoeffizient betrug  $r=0,216$  ( $p=0,004$ ). Da der zugehörige Signifikanzwert  $p \leq 0,05$  war, konnte die Nullhypothese  $H_0$  (= es besteht keine Korrelation zwischen den beiden Variablen) verworfen werden. Demnach ließ sich für das Beschwerdeempfinden durch Muskelschwäche und das Alter der Patienten signifikant eine schwach positive Korrelation erkennen.

**Darstellung 19: Spearman-Korrelation für den Muskelschwäche-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). N=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Weakness-Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	,216
		Sig. (2-seitig)	.	,004
		N	177	177
	Weakness Score	Korrelationskoeffizient	,216**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,004	.
		N	177	177

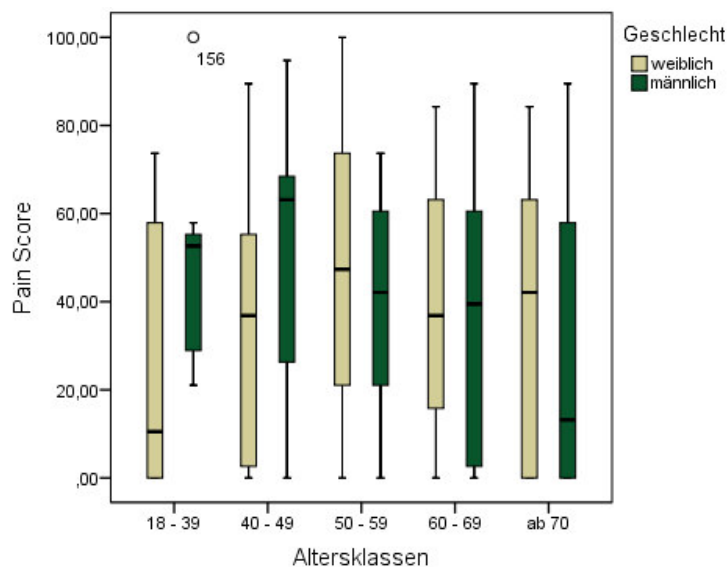
Ein weiteres prominentes Symptom der DM2 sind Schmerzen. Insgesamt 132 Patienten, also mit 74,6% die Mehrheit, gaben an, dass ihnen die Muskelerkrankung Schmerzen bereitete. 40 Patienten der 177 Teilnehmer sagten aus, dass Schmerzen zu den ersten Symptomen bei Krankheitsbeginn gehörten. Darunter Schmerzen in den Armen und Händen, dem Oberkörper, Schultern und Rücken, der Leiste, den Oberschenkeln, Waden aber auch in Kopf- und Augenregion.

**Darstellung 20: Verteilung der Häufigkeit für Schmerzen. N=177.**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	45	25,4	25,4	25,4
	Ja	132	74,6	74,6	100,0
	Gesamtsumme	177	100,0	100,0	

Mittels des INQoL Fragebogens sollte eruiert werden, inwieweit die Patienten von mit der Muskelerkrankung assoziierten Schmerzen beeinträchtigt waren. Bei 177 gültigen Teilnehmern ergab sich ein Mittelwert des Schmerz-Scores von  $38,6 \pm 29,9$  (0;100) und ein Median von 42,1. Eine Betrachtung der Altersklassen nach Männern und Frauen zeigte, dass die stärkste Wahrnehmung von Schmerz und Einschränkung beider Geschlechter im mittleren Lebensalter lag. Insgesamt aber breit über die verschiedenen Altersgruppen verteilt war.

**Darstellung 21: Verteilung des Schmerz-Score nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177**



Wieder wurden die Score-Ergebnisse auf ihre Normalverteilung hin analysiert. Im Shapiro-Wilk-Test zeigte sich ein Resultat von  $p < 0,001$  für den Wert der Signifikanz des Schmerz-Scores. Das bedeutet, dass auch hier nicht von einer Normalverteilung auszugehen war.

**Darstellung 22: Test auf Normalverteilung Schmerz-Score. N=177**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Pain Score	,919	177	,000

Zur Untersuchung des linearen Zusammenhangs zwischen Schmerzbeeinträchtigung und Alter der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Umfrage, wurde die Spearman-Korrelation für nicht-parametrische Daten verwendet. Der Korrelationskoeffizient war  $r=-0,046$  ( $p=0,541$ ). Der Wert für die zweiseitige Signifikanz war damit  $p>0,05$ , was zur Annahme der Nullhypothese  $H_0$  führt, dass keine signifikant eher keine Korrelation für die Variablen vorlag. Daher konnte nicht von einem linearen Zusammenhang zwischen Belastung der DM2-Patienten durch Schmerzsymptomatik und ihrem Alter ausgegangen werden.

**Darstellung 23: Spearman-Korrelation für den Schmerz-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). N=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Pain-Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	-,046
		Sig. (2-seitig)	.	,541
		N	177	177
Pain Score	Pain Score	Korrelationskoeffizient	-,046	1,000
		Sig. (2-seitig)	,541	.
		N	177	177

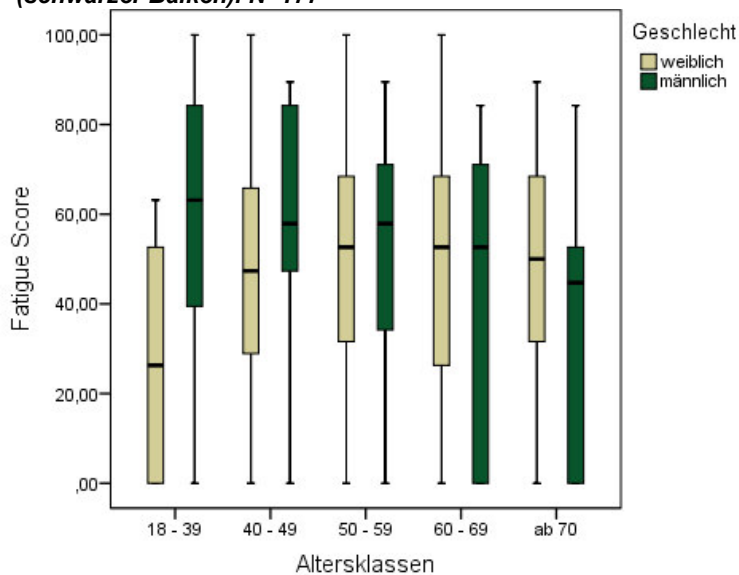
Müdigkeit und Erschöpfungszustände werden im Verlauf der Erkrankung bei manchen DM2-Patienten beschrieben. Von 177 Probanden vermerkten 145 Personen, an Müdigkeit und Erschöpfung zu leiden. 32 Patienten verneinten das. Und 8 Patienten beschrieben Fatigue als eines ihrer Erstsymptome bei Krankheitsmanifestation.

**Darstellung 24: Verteilung der Häufigkeit von Fatigue. N=177.**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	32	18,1	18,1	18,1
	Ja	145	81,9	81,9	100,0
Gesamtsumme		177	100,0	100,0	

Die Teilnehmer der vorliegenden Studie fühlten sich im Mittel und SD mit einem Score von  $46,9 \pm 30,2$  (0;100) durch Fatigue-Symptomatik im Rahmen ihrer Muskelerkrankung eingeschränkt. Der Median des Scores lag bei 52,6. Männliche Patienten empfanden Müdigkeit und Erschöpfung vermehrt bereits in jüngeren Jahren. Weniger damit zu kämpfen hatten Männer in höheren Altersklassen. Bei weiblichen Patienten war das Symptom zum Großteil in jungen Jahren geringer ausgeprägt, die höheren Altersklassen gaben zunächst leicht ansteigend mehr Beschwerden in diesem Bereich an und ab 40-49 Jahren eine relativ konstante Belastung.

**Darstellung 25: Verteilung des Fatigue-Score nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177**



Eine Normalverteilung der Werte des Fatigue-Scores konnte im Shapiro-Wilk-Test nicht bestätigt werden. Der Wert für die Signifikanz ergab  $p < 0,001$ .

**Darstellung 26: Test auf Normalverteilung des Fatigue Scores. N=177**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Fatigue Score	,930	177	,000

Demzufolge musste die Testung eines linearen Zusammenhangs von Patientenalter und Fatigue-Score erneut mittels Spearman-Korrelation erfolgen. Wie anhand nachfolgender Tabelle zu sehen, war der Korrelationskoeffizient  $r=0,015$  ( $p=0,847$ ). Somit resultierte weder eine Signifikanz noch ein linearer Zusammenhang zwischen den Variablen Patientenalter und Fatigue-Score.

**Darstellung 27: Spearman-Korrelation für den Fatigue-Score und Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). n=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Fatigue-Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	,015
		Sig. (2-seitig)	.	,847
		N	177	177
	Fatigue Score	Korrelationskoeffizient	,015	1,000
		Sig. (2-seitig)	,847	.
		N	177	177

Betroffen von einer Myotonie, also der Schwierigkeit, die Muskulatur nach einer Anspannung wieder zu entspannen (Dekontraktionshemmung), zeigten sich Probanden in einem Score-Mittel von  $37,3 \pm 29,2$  (0;100) und einem Median von 42,1.

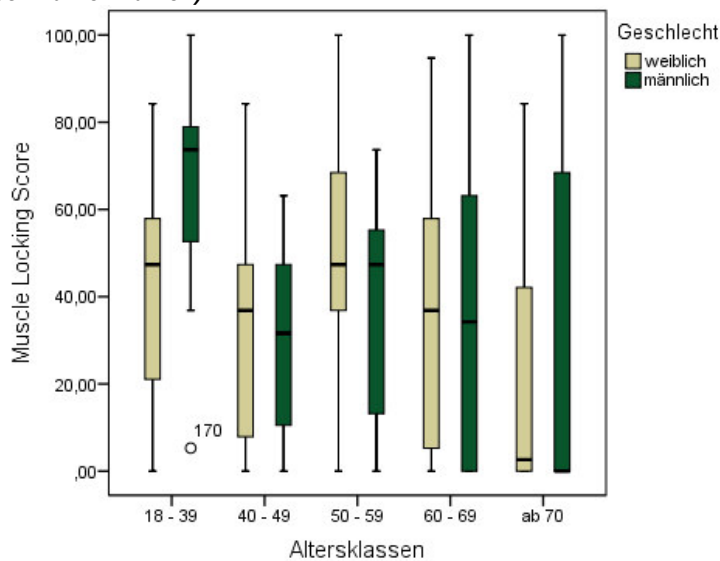
**Darstellung 28: Verteilung der Häufigkeit von Myotonie. N=177.**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	41	23,2	23,2	23,2
	Ja	136	76,8	76,8	100,0
Gesamtsumme		177	100,0	100,0	

In den Altersgruppen zwischen 40 und 49 Jahren und über 69 gaben die Patienten nur geringe Beschwerden und Beeinträchtigungen an. Männliche Patienten gaben mit zunehmendem Alter vermehrt Beeinträchtigungen durch Myotonie an. Bei weiblichen Patienten zeigte sich ein Peak des Scores in der Gruppe der 50 bis 59-jährigen.



**Darstellung 29: Verteilung des Myotonie-Scores nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177**



Die Testung auf Normalverteilung demonstrierte einen Signifikanzwert  $p < 0,001$  im Shapiro-Wilk-Test. Die Nullhypothese  $H_0$  (=Score-Werte für Myotonie unterliegen einer Normalverteilung) musste also verworfen werden.

**Darstellung 30: Tests auf Normalverteilung des Myotonie-Scores. N=177**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Muscle Locking Score	,921	177	,000

Da die Daten des Myotonie-Scores keiner Normalverteilung unterlagen, kam zur Analyse des linearen Zusammenhangs wieder die Spearman-Korrelation zum Einsatz. Der berechnete Korrelationskoeffizient ergab  $r = -0,155$  ( $p = 0,040$ ) für den Myotonie-Score und das Patientenalter. Da in diesem Fall der Signifikanzwert  $p \leq 0,05$  war, war das Ergebnis signifikant. Es bestand eine signifikante, schwache negative Korrelation zwischen Beschwerden durch Myotonie und dem Alter der Patienten.

**Darstellung 31: Spearman-Korrelation für den Myotonie-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). N=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Muscle Locking-Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	-,155*
		Sig. (2-seitig)	.	,040
		N	177	177
	Muscle Locking Score	Korrelationskoeffizient	-,155*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,040	.
		N	177	177

Der INQoL Fragebogen fragt standardisiert nach einer Schwäche der Augenlider (Ptosis). Dies ist bislang nicht als klassisches Symptom der DM2 bekannt. Die vorliegenden Antworten der Teilnehmer untermalen das. Nur 34 Patienten des Gesamtteilnehmerkollektivs, also 19,2%, gaben an, unter hängenden oder schweren Augenlidern zu leiden.

**Darstellung 32: Verteilung der Häufigkeit des Ptosis-Scores. N=177.**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	143	80,8	80,8	80,8
	Ja	34	19,2	19,2	100,0
Gesamtsumme		177	100,0	100,0	

Die Beeinträchtigung durch hängende Augenlider wurde als gering angegeben mit einem Durchschnittsscore von  $6,7 \pm 17,0$  (0;100). Der Median betrug 0,0.

Die Normalverteilungsberechnung mit dem Shapiro-Wilk-Test zeigte einen Signifikanzwert  $p < 0,001$ . Das sprach nicht für eine Normalverteilung des Ptosis-Scores in den vorliegenden Messreihen.

**Darstellung 33: Test auf Normalverteilung des Ptosis-Scores. N=177**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Droopy Eyelids Score	,463	177	,000

Die Korrelation nach Spearman zeigte anschließend einen Koeffizienten  $r = -0,030$  ( $p = 0,693$ ). Das Ergebnis führte mit einem Signifikanzwert  $p > 0,05$  somit zur Aussage,

dass kein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem Ptosis-Score und dem Alter der Patienten angenommen werden konnte.

**Darstellung 34: Spearman-Korrelation für den Ptosis-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). N=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Droopy Eyelids Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	-,030
		Sig. (2-seitig)	.	,693
		N	177	177
	Droopy Eyelids Score	Korrelationskoeffizient	-,030	1,000
		Sig. (2-seitig)	,693	.
		N	177	177

Einschränkungen beim Sehen, genauer Doppelbilder, sollten im INQoL Fragebogen mittels der Frage nach dem Auftreten dieses Symptoms erörtert werden. Nur 20 Probanden beziehungsweise 11,3% der Gesamtteilnehmer beantworteten diesen Punkt mit Ja. Der Durchschnittswert des Scores und damit die Beeinträchtigung waren folglich sehr gering.

**Darstellung 35: Verteilung der Häufigkeit von Doppelbildern. N=177.**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	157	88,7	88,7	88,7
	Ja	20	11,3	11,3	100,0
Gesamtsumme		177	100,0	100,0	

Der Mittelwert für den berechneten Doppelbilder-Score betrug mit SD  $3,4 \pm 11,0$  und der Median 0,0.

Der Signifikanzwert im Shapiro-Wilk-Test war  $p=0,000$ . Es lag demzufolge keine Normalverteilung des Scores vor.

**Darstellung 36: Test auf Normalverteilung des Doppelbilder-Scores. N=177.**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Double Vision Score	,350	177	,000

Die daraufhin erfolgte nicht-parametrische Testung mit der Spearman-Korrelation führte zu einem Ergebnis des Korrelationskoeffizienten von  $r=-0,037$  ( $p=0,622$ ). Das sprach für keine Signifikanz und keinen linearen Zusammenhang zwischen Doppelbilder-Score und Alter der Patienten.

**Darstellung 37: Spearman-Korrelation für den Doppelbilder-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014).  $n=177$ .**

			Alter bei DM2 Studie	Double Vision-Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	-,037
		Sig. (2-seitig)	.	,622
		N	177	177
	Double Vision Score	Korrelationskoeffizient	-,037	1,000
		Sig. (2-seitig)	,622	.
		N	177	177

Beschwerden beim Schlucken sind für die DM2 nicht als typisches Symptom vorbeschrieben. Der INQoL Fragebogen enthält diese Frage standardmäßig im Rahmen der möglichst breiten Evaluierung der Symptomausprägung neuromuskulärer Erkrankungen. Den Fragebogenabschnitt Schluckbeschwerden bejahten in der Teilnehmergruppe der vorliegenden Studie 53 der 177 Teilnehmer. Das sind 30,0 % des Probandenkollektivs.

**Darstellung 38: Verteilung der Häufigkeit von Schluckbeschwerden.  $N=177$ .**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	124	70,1	70,1	70,1
	Ja	53	29,9	29,9	100,0
Gesamtsumme		177	100,0	100,0	

Die Beeinträchtigung dadurch wurde im Durchschnitt als mäßig angesehen. So ergab sich für den Score für Schluckbeschwerden ein Mittelwert von  $10,4 \pm 20,6$  (0;100). Der Median betrug 0,0. Patienten in jüngeren Jahren fühlten sich weniger durch Schluckbeschwerden beeinträchtigt. Die Beschwerden wurden in höheren Altersgruppen als latent stärker empfunden.

Eine Normalverteilung der Werte des Scores für Schluckbeschwerden war mit einem Signifikanzwert  $p < 0,001$  im Shapiro-Wilk-Test nicht gegeben.

**Darstellung 39: Test auf Normalverteilung des Schluckbeschwerden-Scores. N=177**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Swallowing Difficulties Score	,583	177	,000

Der errechnete Korrelationskoeffizient für nicht-parametrische Daten ergab  $r=0,103$  ( $p=0,173$ ). Die Spearman-Korrelation mit zugehöriger zweiseitiger Signifikanz wies also auf keinen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen der Beeinträchtigung durch Schluckbeschwerden und dem Patientenalter hin.

**Darstellung 40: Spearman-Korrelation für den Schluckbeschwerden-Score und das Patientenalter bei der DM2-Studie (2014). N=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Swallowing Difficulties-Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	,103
		Sig. (2-seitig)	.	,173
		N	177	177
	Swallowing Difficulties Score	Korrelationskoeffizient	,103	1,000
		Sig. (2-seitig)	,173	.
		N	177	177

#### 4.4 Aktivitäten

Die DM2 kann je nach Ausprägung ihrer Symptome die Aktivitäten eines Betroffenen einschränken. Diesen Aspekt betreffend wurden mehrere Themen mittels des allgemeinen und des INQoL Fragebogens evaluiert.

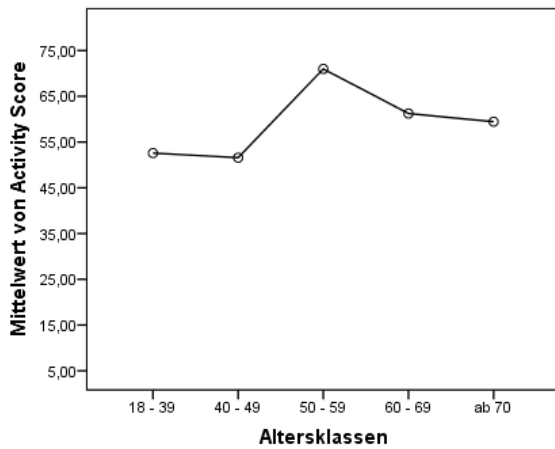
Aus dem allgemeinen Fragebogen wurde die Frage nach dem aktuellen Beschäftigungsstand zum Zeitpunkt der Durchführung der DM2-Studie einbezogen und ausgewertet. 176 von 177 Patienten beantworteten die Frage. Die Mehrheit der Probanden war entweder berufstätig (39,0%) oder berentet (30,5). Arbeitsunfähigkeit als Folge der DM2 Erkrankung gaben 16,4% der Patienten an.

**Darstellung 41: Aktueller Beschäftigungsstatus der DM2 Patienten zum Zeitpunkt der Studie (2014). n=176.**

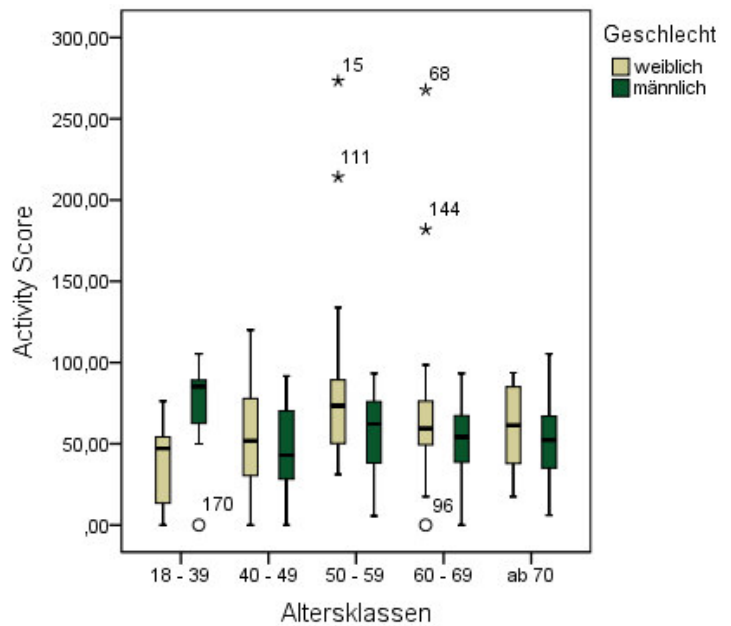
		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Arbeitslos	3	1,7	1,7	1,7
	Student	1	,6	,6	2,3
	Berufstätig	69	39,0	39,2	41,5
	Hausfrau/Hausmann	17	9,6	9,7	51,1
	in Rente	54	30,5	30,7	81,8
	Arbeitsunfähig aufgrund DM2	29	16,4	16,5	98,3
	Arbeitsunfähig aufgrund anderer Ursache	3	1,7	1,7	100,0
	Gesamtsumme	176	99,4	100,0	
Fehlend	1	,6			
Gesamtsumme		177	100,0		

Wie schwer der Aspekt der Einschränkung der Aktivitäten für das vorliegende Teilnehmerkollektiv wog, wurde mittels eines Scores des INQoL Fragebogens untersucht. Die Frage betraf sowohl eventuelle Schwierigkeiten im privaten Umfeld bei Alltagsaktivitäten, wie beispielweise Hausarbeiten und selbstständiges Ankleiden, als auch jegliche Aktivität in der Freizeit und am Arbeitsplatz. Für den Aktivitäts-Score ergab sich ein Mittelwert von  $61,1 \pm 38,5$  (0;273). Der Median lag bei 58,2. Aber auch Patienten in jüngeren Jahren gaben an, aufgrund der Erkrankung limitiert in ihrem täglichen Leben zu sein. Ein Peak war in der Gruppe der 50- bis 59-jährigen Teilnehmer zu verzeichnen. Insbesondere weibliche Patienten gaben in dieser Altersgruppe die meisten Beschwerden an. In höheren Altersgruppen nahm das Beeinträchtigungsgefühl bei beiden Geschlechtern im Durchschnitt wieder etwas ab.

**Darstellung 43: Mittelwerte des Aktivitäts-Scores nach Altersklassen. N=177.**



**Darstellung 42: Verteilung des Aktivitäts-Scores nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177**



Im Test auf Normalverteilung nach Shapiro-Wilk ergab sich ein Signifikanzwert von  $p < 0,001$  für den Aktivitäts-Score. Das bedeutete, dass nicht davon auszugehen war, dass der Score in der Grundgesamtheit normalverteilt war.

**Darstellung 44: Test auf Normalverteilung für den Aktivitäts-Score. N=177.**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Activity Score	,831	177	,000

Da wie im vorangehenden Abschnitt dargestellt, keine Normalverteilung für den Aktivitäts-Score vorlag, wurde die Spearman-Korrelation berechnet. Hierbei zeigte sich ein Korrelationskoeffizient  $r = 0,083$  ( $p = 0,273$ ). Mit  $p > 0,05$  lag demnach kein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem Score für die Beeinträchtigung der Aktivität und dem Patientenalter zum Umfragezeitpunkt vor.

**Darstellung 45: Spearman-Korrelation für den Aktivitäts-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). N=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Activity Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	,083
		Sig. (2-seitig)	.	,273
		N	177	177
	Activity Score	Korrelationskoeffizient	,083	1,000
		Sig. (2-seitig)	,273	.
		N	177	177

Mittels des allgemeinen Fragebogens wurde zusätzlich evaluiert, ob die DM2-Patienten einer regelmäßigen sportlichen Betätigung, nachgingen, egal in welcher Form. 175 von 177 Probanden beantworteten die Frage. 45,2% der Teilnehmer bejahten regelmäßige Bewegung, 44,6% verneinten, Sport in regelmäßiger Form zu betreiben. 2 Patienten gaben aus unbekanntem Gründen keine Antwort.

**Darstellung 46: Regelmäßige sportliche Betätigung der DM2 Patienten. n=175.**

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozent	Kumulative Prozente
Gültig	Nein	79	44,6	45,1	45,1
	Ja	96	54,2	54,9	100,0
	Gesamtsumme	175	98,9	100,0	
Fehlend	System	2	1,1		
Gesamtsumme		177	100,0		

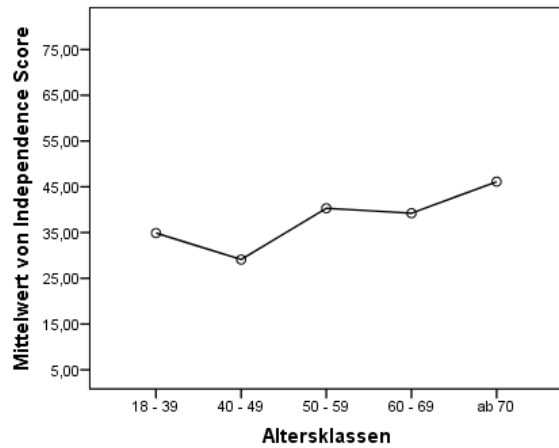
#### 4.5 Selbstständigkeit

Mit steigendem Alter und möglicher Verschlechterung der Symptome steigt häufig der Bedarf an Unterstützung. Um dieses Thema zu evaluieren, wurden die Patienten befragt, inwiefern sie bei der Ausübung von Aktivitäten (Alltagsaufgaben daheim und außer Haus) auf Unterstützung anderer Personen angewiesen waren und wie sie persönlich ihren Grad der Selbstständigkeit beurteilten. Ab der Altersklasse der 40- bis 49-jährigen stiegen die Mittelwerte des Selbstständigkeit-Scores an mit einer etwas gleichbleibenden Tendenz zwischen der Gruppe der 50- bis 59-jährigen und der Gruppe der 60- bis 69-jährigen. Ein steigender Score-Wert bedeutete eine größere Einschränkung. Vor allem ältere Patienten fühlten sich eingeschränkt in ihrer



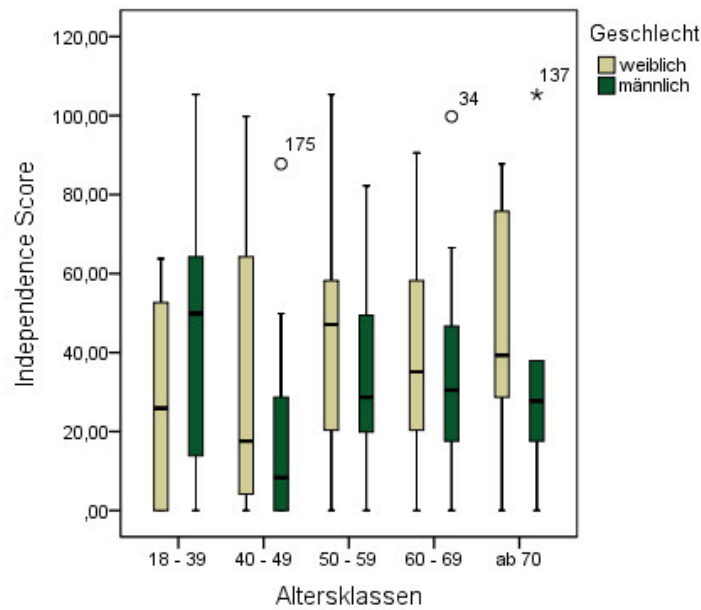
Selbstständigkeit. Für den Score ergab sich insgesamt ein Mittelwert von  $38,0 \pm 28,9$  (0;105). Der Median lag bei 35,1.

**Darstellung 47: Mittelwerte des Selbstständigkeit-Scores nach Altersklassen. N=177**



Weibliche Patienten fühlten sich in ihrer Selbstständigkeit größtenteils mehr eingeschränkt als männliche Patienten, wie in der folgenden Darstellung abgebildet.

**Darstellung 48: Verteilung des Selbstständigkeit-Scores nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177**



Für den Selbstständigkeit-Score wurde der Shapiro-Wilk-Test auf normalverteilte Daten durchgeführt. Der Signifikanzwert  $p < 0,001$  deutete darauf hin, dass keine Normalverteilung für die Werte bestand.

**Darstellung 49: Test auf Normalverteilung des Selbstständigkeit-Scores. N=177.**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Independence Score	,944	177	,000

Die Spearman-Korrelation mit dem zugehörigen zweiseitigem Signifikanztest zeigte einen Korrelationskoeffizienten  $r=0,186$  ( $p=0,013$ ). Für die Werte des Selbstständigkeit-Scores und das Patientenalter lag demzufolge eine signifikante, schwache positive Korrelation vor.

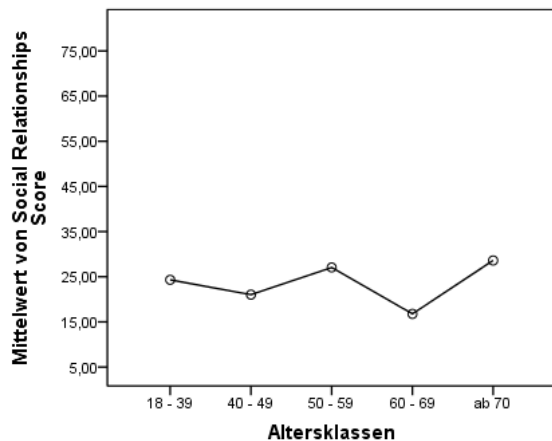
**Darstellung 50: Spearman-Korrelation für den Selbstständigkeit-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). N=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Independence Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	,186*
		Sig. (2-seitig)	.	,013
		N	177	177
	Independence Score	Korrelationskoeffizient	,186*	1,000
		Sig. (2-seitig)	,013	.
		N	177	177

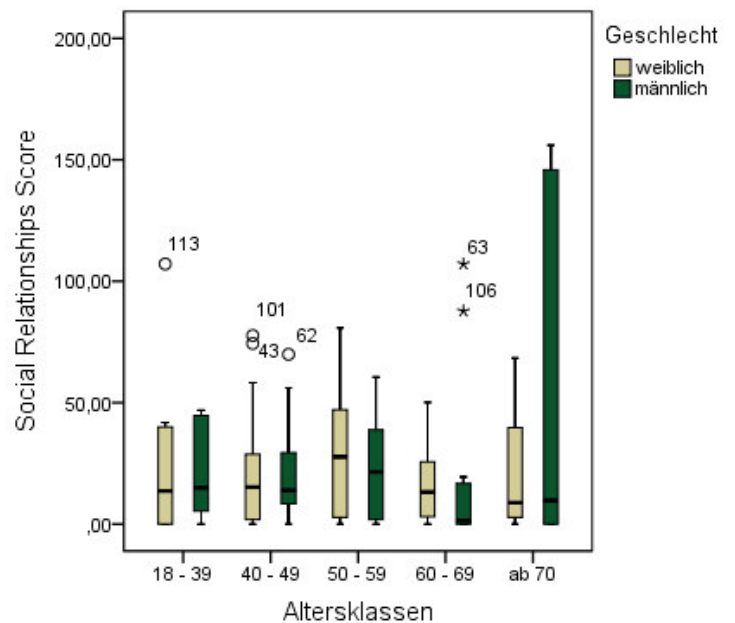
#### 4.6 Sozialleben

Der INQoL Fragebogen behandelt weiterhin das Thema Sozialleben, das bei chronisch kranken Menschen in Mitleidenschaft gezogen sein kann. Die Patienten wurden befragt, wie sie ihre Beziehung zu Partnern, Familienmitgliedern, Freunden und anderen Personen, wie beispielsweise Bekannten oder Kollegen, in Anbetracht ihrer Muskelerkrankung beurteilten. Im Durchschnitt war das Ergebnis des Scores  $22,9 \pm 27,0$  (0;156,0). Der Median lag bei 15,6. Besonders im Alter fühlten sich die Patienten in ihrem sozialen Leben eingeschränkt. Es zeichnete sich ab, dass sich die Altersgruppe der 60- bis 69-jährigen im Verhältnis zu allen anderen Altersgruppen ihr Sozialleben betreffend am wenigsten eingeschränkt fühlte. Ein Peak der Beeinträchtigung war dagegen bei den Patienten ab 70 Jahren, insbesondere männlichen, zu erkennen.

**Darstellung 52: Mittelwerte des Sozialleben-Score nach Altersklassen. N=177.**



**Darstellung 51: Verteilung des Sozialleben-Scores nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177**



Der Shapiro-Wilk-Test für die Normalverteilung des Sozialleben-Score erbrachte einen Signifikanzwert  $p < 0,001$ . Es bestand keine Normalverteilung.

**Darstellung 53: Test auf Normalverteilung für den Sozialleben-Score. N=177.**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Social Relationships Score	,802	177	,000

Die Spearman-Korrelation für den Sozialleben-Score und das Patientenalter zeigte keinen signifikanten linearen Zusammenhang, weil der Korrelationskoeffizient für die beiden Variablen einen Wert  $r = -0,035$  ( $p = 0,642$ ) ergab.

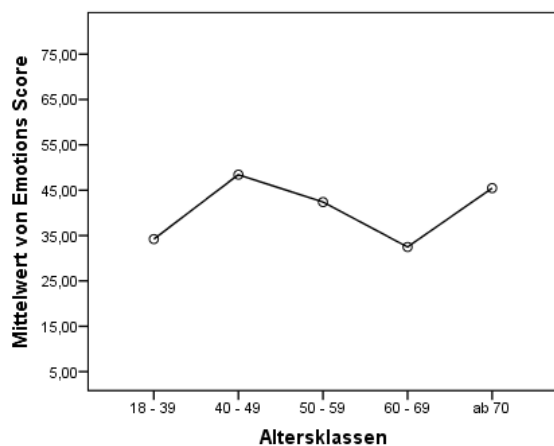
**Darstellung 54: Spearman Korrelation für den Sozialleben-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). N=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Social Relationships Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	-,035
		Sig. (2-seitig)	.	,642
		N	177	177
	Social Relationships Score	Korrelationskoeffizient	-,035	1,000
		Sig. (2-seitig)	,642	.
		N	177	177

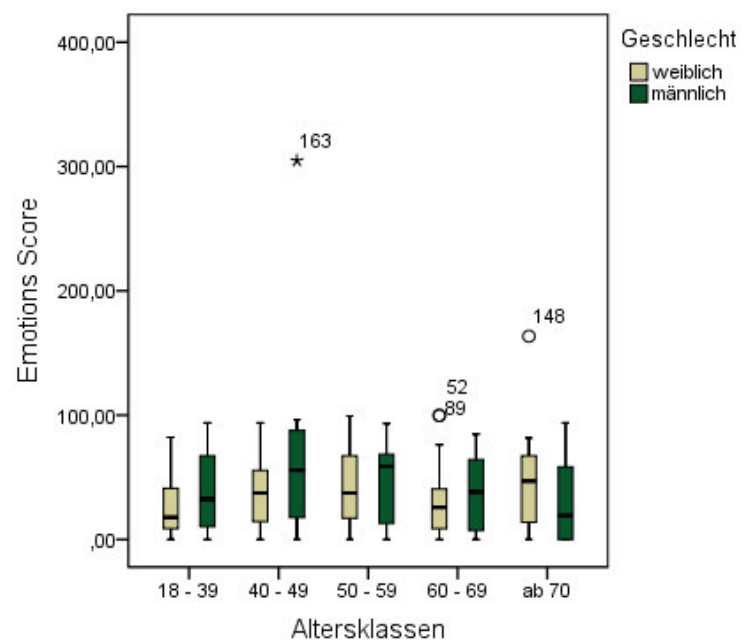
## 4.7 Gemütszustand

Die nächste Frage beschäftigte sich mit dem Gemütszustand der teilnehmenden Personen. Hierzu sollte mittels des Fragebogens in Erfahrung gebracht werden, ob sich die Patienten im Rahmen ihrer Muskelerkrankung nervös/besorgt, freudlos, niedergeschlagen, ohne Zuversicht fühlten oder einem Mangel an Selbstwertgefühl ausgesetzt sahen. Der Mittelwert für den Score ergab  $40,6 \pm 37,0$  (0;305). Der Median lag bei 32,6. Ein Peak zeigte sich in der Altersgruppe zwischen 40 und 49, ein weiterer im Kollektiv ab 70 Jahren. Die Gruppe der 60- bis 69-jährigen zeigte sich am wenigsten emotional durch ihre Muskelerkrankung beeinträchtigt. Im Mittel zeigten sich Männer, außer in der Altersgruppe der ab 70-jährigen, häufiger emotional betroffen als Frauen.

**Darstellung 55: Mittelwerte des Gemütszustand-Scores nach Altersklassen. N=177.**



**Darstellung 56: Verteilung des Gemütszustand-Scores nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177**



Wieder wurde zunächst auf eine Normalverteilung der Score-Werte untersucht. Der Shapiro-Wilk-Test zeigte eine Signifikanz  $p < 0,001$ . Für den Gemütszustand-Score wurde daher die Nullhypothese  $H_0$  (=Es liegt eine Normalverteilung der Variablen vor.) abgelehnt. Es lag keine Normalverteilung vor.

**Darstellung 57: Test auf Normalverteilung des Gemütszustand-Scores. N=177.**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Emotions Score	,820	177	,000

Die Spearman-Korrelation für nicht-parametrische Daten ergab einen Korrelationskoeffizienten  $r=0,000$  ( $p=0,995$ ). Damit konnte mit einer hohen Signifikanz davon ausgegangen werden, dass die Scorewerte für den Gemütszustand und das Patientenalter nicht miteinander korrelierten.

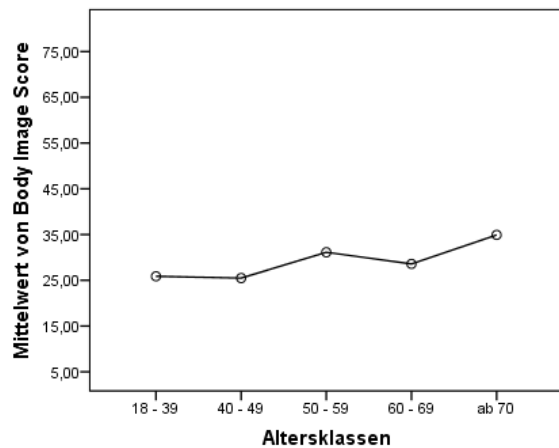
**Darstellung 58: Spearman-Korrelation für den Gemütszustand-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). N=177.**

			Alter bei DM2 Studie	Emotions Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	,000
		Sig. (2-seitig)	.	,995
		N	177	177
	Emotions Score	Korrelationskoeffizient	,000	1,000
		Sig. (2-seitig)	,995	.
		N	177	177

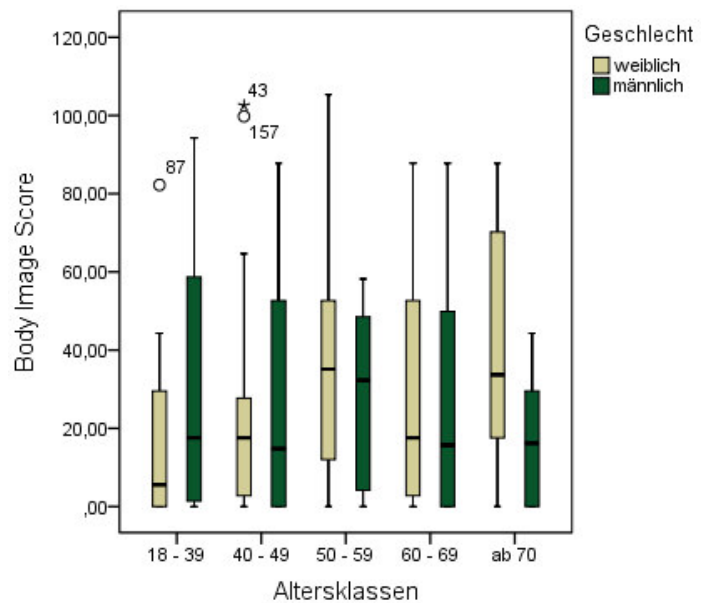
#### 4.8 Äußeres Erscheinungsbild

Hier war von Interesse, ob die Muskelerkrankung Auswirkungen auf die Zufriedenheit mit dem äußeren Erscheinungsbild (Aussehen des Körpers, des Gesichts oder der Haut oder einer eventuell eingeschränkten Fortbewegungsart) und somit dem Attraktivitätsgefühl der Probanden hatte. Und weiterhin, ob die Patienten Unzufriedenheit mit ihrem Äußeren der Muskelerkrankung attribuierten. Mit zunehmendem Alter stieg der Score und die Unzufriedenheit mit dem Erscheinungsbild. Eine mäßige Verbesserung gab es in der Gruppe der 60- bis 69-jährigen. Besonders bei Frauen nahm die Unzufriedenheit im Altersverlauf tendenziell zu. Im Durchschnitt ergab sich für das Gesamtkollektiv ein Score von  $29,3 \pm 28,0$  (0;105). Der Median lag bei 20,3.

**Darstellung 60: Mittelwerte des Erscheinungsbild-Scores nach Altersklassen. N=177.**



**Darstellung 59: Verteilung des Erscheinungsbild-Scores nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177**



Bei der Bestimmung der Normalverteilung für den Score zeigte sich im Shapiro-Wilk-Test ein Signifikanzwert  $p < 0,001$ . Es bestand also keine Normalverteilung.

**Darstellung 61: Test auf Normalverteilung des Erscheinungsbild-Scores. N=177.**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Body Image Score	,893	177	,000

Die im Anschluss durchgeführte Analyse auf einen linearen Zusammenhang, zeigte einen Korrelationskoeffizienten  $r = 0,089$  ( $p = 0,240$ ). Die Spearman-Korrelation ergab also keinen signifikanten linearen Zusammenhang zwischen dem Score für das wahrgenommene äußere Erscheinungsbild und das Alter der Patienten.

**Darstellung 62: Spearman-Korrelation für den Erscheinungsbild-Score und das Patientenalter zum Zeitpunkt der DM2-Studie (2014). N=177.**

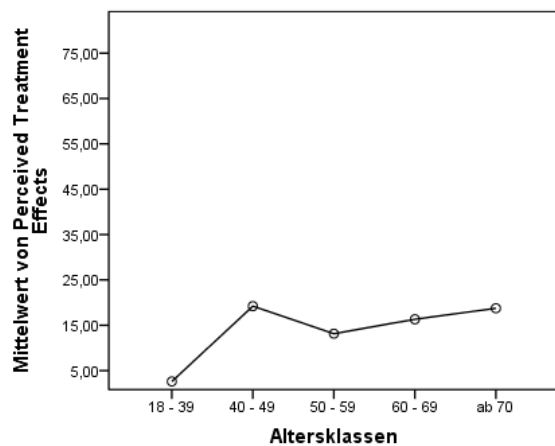
			Alter bei DM2 Studie	Body Image Score
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient	1,000	,089
		Sig. (2-seitig)	.	,240
		N	177	177
	Body Image Score	Korrelationskoeffizient	,089	1,000
		Sig. (2-seitig)	,240	.
		N	177	177

## 4.9 Behandlungen und Therapie

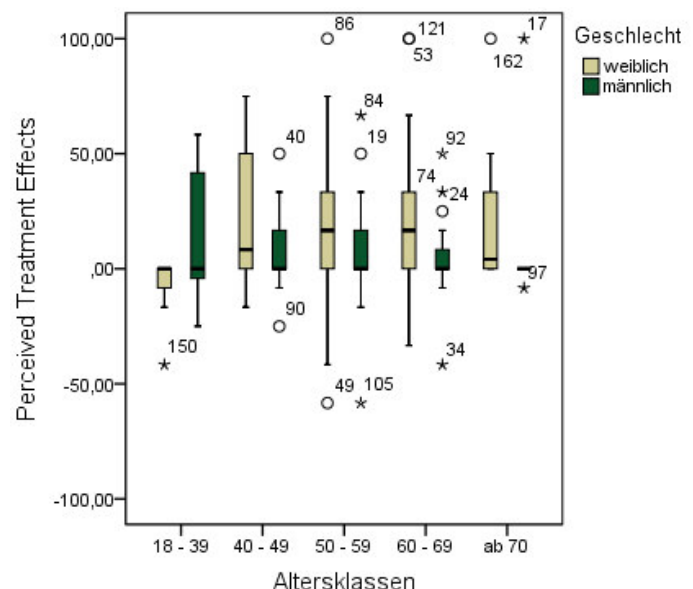
Ein weiterer Abschnitt des INQoL Fragebogens beschäftigte sich mit Behandlungen und Therapien, die die Patienten in Anspruch nahmen. Diesbezüglich sollte die Bedeutung evaluiert werden, die Patienten in Anspruch genommener Behandlungen und möglicherweise damit verbundener Nebenwirkungen zuordneten. 92 Patienten bejahten, dass sie sich bereits einer Therapie im Rahmen ihrer Muskelerkrankung unterzogen oder es in Kürze vorgesehen hatten. Mit Behandlung waren hierbei Operationen, Medikamente, Infusionen oder physikalische Therapien gemeint.

Die berechneten Mittelwerte des Score für bereits stattgehabte Behandlungen ergab  $15,1 \pm 28,9$  (-58;100). Der Median betrug 0,0. Die Probanden waren folglich bezüglich ihrer bisherigen Therapieerfolge wenig optimistisch. Denn der Score zeigte zum Teil negative Ergebnisse, was so zu interpretieren war, dass aus Sicht der Patienten die Nebenwirkungen im Vergleich zu den positiven Effekten ihrer erhaltenen Behandlungen für sie überwogen. Frauen hatten in höheren Altersgruppen höhere Scores als Männer.

**Darstellung 64: Mittelwerte des Scores für erhaltene Behandlungen nach Altersklassen. N=177.**



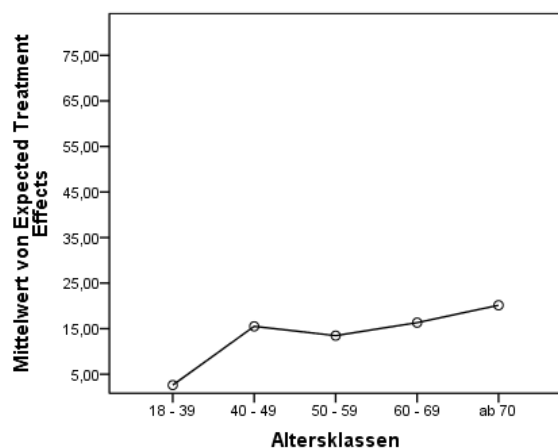
**Darstellung 63: Verteilung des-Scores für erhaltene Behandlungen nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177.**



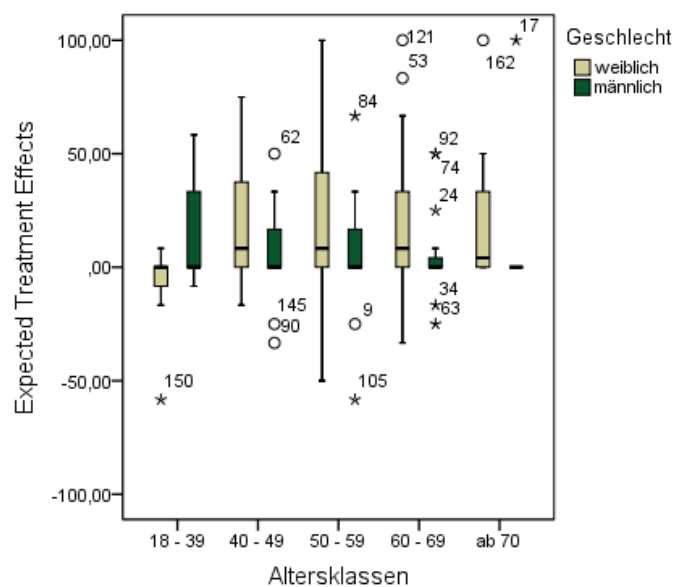
In einem weiteren Schritt sollte mittels des INQoL Fragebogens ermittelt werden, welche Einstellung die Patienten gegenüber zukünftiger Therapieerfolge unter Berücksichtigung von ihnen erwarteter Nebenwirkungen hatten. Auch hier zeigte

sich, dass Betroffene eher verhalten auf zukünftige Therapieerfolge reagierten. Der Mittelwert des Scores betrug  $14,6 \pm 28,2$  (0;100), der Median 0,0. Patienten versprachen sich demzufolge wenig Erfolge bei zukünftigen Therapien mit Berücksichtigung der von ihnen erwarteten Nebenwirkungen. Das zeigte sich abermals darin, dass negative Score-Werte auftraten. Weibliche Patienten hatten tendenziell höhere Score-Werte als Männer. Im Verlauf der Altersgruppen nahmen die Score-Werte der Männer zunehmend ab und wurden kaum negativ.

**Darstellung 66: Mittelwerte des Scores für erwartete Behandlungserfolge nach Altersklassen. n=177.**



**Darstellung 65: Verteilung des -Scores für erwartete Behandlungseffekte nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). n=177**



#### 4.10 Lebensqualität

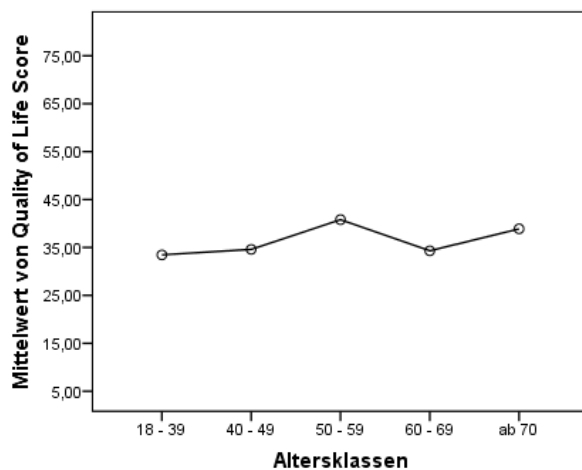
Zentraler Punkt der vorliegenden Studie war die Evaluation der Lebensqualität im Verlauf des Alters der DM2 Patienten. Der Score für die Lebensqualität berechnete sich aus Punkten zuvor aufgeführter Fragebogenitems des INQoL Fragebogens, nämlich den Lebensbereichen: Aktivitäten, Selbstständigkeit, Sozialleben, Gemütszustand und Erscheinungsbild.

Aus den Antworten der Teilnehmer auf die verschiedenen Scores berechnete sich der Score für die Lebensqualität und ergab innerhalb des Patientenkollektivs einen Mittelwert von  $36,8 \pm 21,4$  (0;91). Der Median lag bei 34, 4. Patienten waren also durchschnittlich insgesamt mäßig bis mittelmäßig mit ihrer Lebensqualität im Hinblick auf ihre Muskelerkrankung zufrieden. Der höchste Impact und damit die höchste

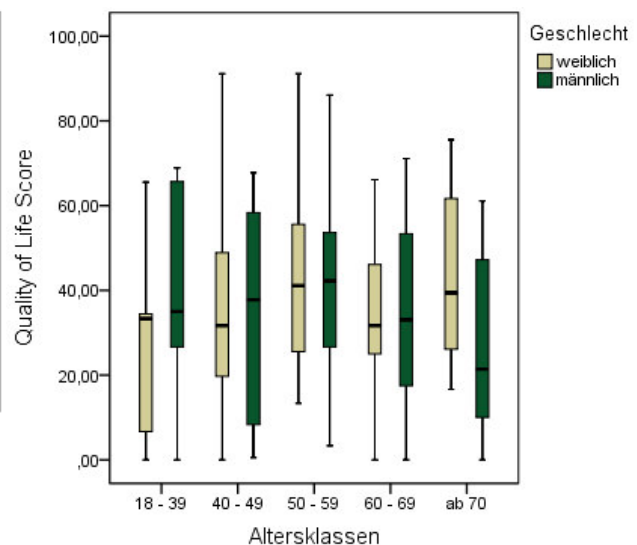


Unzufriedenheit ergab sich in der Altersgruppe der 50- bis 59-jährigen. Bei Frauen war ein Anstieg des Scores und damit der erlebten Beeinträchtigung im Verlauf der Altersgruppen zu sehen, mit einer Senke in der Gruppe der 60-69-jährigen. Männer hingegen schienen in jüngeren Altersklassen eine stärkere Beeinträchtigung zu empfinden, die in älteren Gruppen aber abnahm.

**Darstellung 67: Mittelwerte des Lebensqualität-Scores nach Altersklassen. N=177**



**Darstellung 68: Verteilung des Lebensqualität-Scores nach Geschlecht und Altersklassen mit Median (schwarzer Balken). N=177.**



Der Normalverteilungstest nach Shapiro-Wilk ergab eine Signifikanz von  $p=0,008$ . Damit war  $p \leq 0,05$  und konsequenterweise muss die Nullhypothese  $H_0$  (=Es besteht eine Normalverteilung der Werte) verworfen werden. Für die Werte Lebensqualität-Score in vorliegender Arbeit bestand keine Normalverteilung.

**Darstellung 69: Test auf Normalverteilung des Lebensqualität-Scores. N=177.**

	Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Sig.
Quality of Life Score	,979	177	,008

Die Lebensqualität, QoL, kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden. Zur Untersuchung wurden das Alter und das Geschlecht der Teilnehmer, sowie die einzelnen Symptom-Scores des INQoL Fragebogens jeweils mit dem QoL-Score einer Korrelationsanalyse unterzogen. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wie in obigen Abschnitten bereits dargestellt, kam für die Berechnung einheitlich die

Spearman-Korrelation zur Verwendung. Der Übersichtlichkeit halber, sind in der folgenden Gesamttabelle alle errechneten Daten zusammengefasst.

**Darstellung 70: Spearman Korrelationen für den QoL-Score und Alter, Geschlecht und Symptom-Scores. N=177. Signifikant korrelierte Scores fettgedruckt.**

		Quality of-Life Score	
Spearman-Rho	Alter bei DM2 Studie	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) n	,048 ,526 177
	Geschlecht	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) n	-,007 ,926 177
	<b>Muskelschwäche- Score</b> (Weakness)	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) n	,755 ,000 177
	<b>Schmerz-Score</b> (Pain)	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) n	,603 ,000 177
	<b>Fatigue-Score</b>	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) n	,634 ,000 177
	<b>Myotonie-Score</b> (Muscle-Locking)	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) n	,473 ,000 177
	<b>Ptosis-Score</b> (Droopy-Eyelids)	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) n	,220 ,003 177
	<b>Doppelbilder-Score</b> (Double-Vision)	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) n	,238 ,001 177
	<b>Schluckbeschwerden-Score</b> (Swallowing-Difficulties)	Korrelationskoeffizient Sig. (2-seitig) n	,328 ,000 177

Aus den Daten folgte der Schluss, dass keine Korrelation zwischen dem QoL-Score und Alter oder Geschlecht bestand. Dagegen bestanden hohe signifikante, positive Korrelationen zwischen dem QoL-Score und jeweils dem Muskelschwäche-Score, dem Schmerz-Score, dem Fatigue-Score und dem Myotonie-Score. Mit je dem

Ptosis-Score, dem Doppelbilder-Score und dem Schluckbeschwerden-Score war der QoL-Score signifikant, schwach positiv korreliert.

Zur weiteren statistischen Analyse des QoL-Score wurde eine komplexere Regressionsanalyse durchgeführt, um zu ermitteln, inwiefern sich von Patientenalter, Geschlecht oder den Werten der einzelnen krankheitsspezifischen Symptom-Scores des INQoL auf die Lebensqualität schließen ließ. Es wurden mehrere Modelle durchgerechnet. Nicht signifikante Symptom-Scores wurden sukzessive aus der Analyse herausgenommen. Alter und Geschlecht wurden immer belassen. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse (wie in den nachfolgenden Tabellen detailliert dargestellt) ließen schließen, dass das Modell mit einem Bestimmtheitsmaß  $R\text{-Quadrat}=0,644$  eine hohe Güte aufwies. In der vorliegenden Studie ließen sich die Werte der abhängigen Variablen ‚QoL-Score‘ folglich zu 64% durch die erklärenden Variablen ‚Alter bei DM2-Studie‘, ‚Geschlecht‘, ‚Muskelschwäche-Score‘, ‚Schmerz-Score‘ und ‚Fatigue-Score‘ schätzen.

**Darstellung 71: Regressionsanalyse für den QoL-Score mit Alter, Geschlecht, Weakness-/Pain-/Fatigue-Score. N=177.**

**Modellübersicht**

Modell	R	R-Quadrat	Angepasstes R-Quadrat	Standardfehler der Schätzung
1	,802 <sup>a</sup>	,644	,633	12,94653

a. Prädiktoren: (Konstante), Fatigue Score, Alter bei DM2 Studie, Geschlecht, Weakness Score, Pain Score

**ANOVA<sup>a</sup>**

Modell	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1 Regression	51772,637	5	10354,527	61,776	,000 <sup>b</sup>
Residuum	28661,777	171	167,613		
Gesamtsumme	80434,414	176			

a. Abhängige Variable: Quality of Life Score

b. Prädiktoren: (Konstante), Fatigue Score, Alter bei DM2 Studie, Geschlecht, Weakness Score, Pain Score

Koeffizienten<sup>a</sup>

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	t	Sig.
		B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	2,131	5,787		,368	,713
	Alter bei DM2 Studie	-,083	,083	-,048	-,998	,320
	Geschlecht	1,015	2,049	,023	,496	,621
	Weakness Score	,476	,055	,537	8,669	,000
	Pain Score	,109	,044	,152	2,454	,015
	Fatigue Score	,171	,043	,242	3,974	,000

a. Abhängige Variable: Quality of Life Score

## 5. Diskussion

Mit der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie wurden deutschlandweit gezielt Patienten mit genetisch gesicherter DM2 ab 18 Jahren retrospektiv per Fragebogen über Manifestations- und Diagnosealter, ihre persönliche Krankheitswahrnehmung bezüglich Symptomen und der Beurteilung ihres Alltagslebens befragt. Von 312 angeschriebenen Patienten konnte eine Kohorte von 177 Teilnehmern gewonnen werden. Es wurden ein allgemeiner und der standardisierte INQoL Fragebogen verwendet. Aus Ergebnissen des INQoL Fragebogens wurde statistisch die Lebensqualität berechnet. Hinsichtlich der Lebensqualität schienen bei dem teilnehmenden Patientenkollektiv als Resultat Alter, Geschlecht, Muskelschwäche, Schmerz und Fatigue mit einer Modellgüte von 64% in einer multiplen Regressionsanalyse als Prädiktoren geeignet zu sein.

Im folgenden Abschnitt werden die für die vorliegende Arbeit angewandten Methoden diskutiert und die Ergebnisse hinsichtlich Gemeinsamkeiten und Unterschieden mit Erkenntnissen anderer Studien betrachtet.

### 5.1 Diskussion der Methoden

Für die vorliegende DM2-Verlaufsstudie wurden zwei verschiedene Fragebögen verwendet, ein allgemeiner adaptierter Fragebogen nach Vorbild eines Fragebogens der Universität Rochester und ein standardisierter Fragebogen, der INQoL. Der Vorteil dieser Art der Datenerhebung lag darin, dass in einem relativ kurzen

Zeitraum und mit einem relativ geringen Kostenaufwand ein großes Patientenkollektiv erreicht werden konnte. Patienten waren bei der Komplettierung der Fragebögen keinem Zeitdruck ausgesetzt.

Bei Datenerhebungen per Fragebogen muss kritisch bedacht werden, dass die Antworten der Patienten subjektive Bewertungen darstellen, dass Fragen missverstanden werden können und dass externe Einflüsse oder Umstände bei Beantwortung des Fragebogens nicht beurteilt werden können.

Um möglichem Fehlverständnis vorzubeugen, war die Sprache der Fragebögen möglichst allgemeinverständlich formuliert. Fachbegriffe wurden umschrieben. Teilnehmer der vorliegenden Studie erhielten das Angebot, bei aufkommenden Fragen die Studiengruppe telefonisch oder per Email jederzeit zu kontaktieren. Das nahmen einige Patienten auch gerne in Anspruch. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass Fragen falsch aufgefasst und daher nicht korrekt beantwortet wurden.

Zu Beginn wurden die Teilnehmer der Studie für die statistische Auswertung in Altersklassen mit Zehnerschritten eingeteilt. Der Grund dafür war, dass mit einer identischen Kategorisierung wie im Bundesgesundheitsurvey eine bessere Vergleichbarkeit mit Normalpopulationen erreicht werden sollte. Da aber die daraus resultierende Verteilung der 177 Probanden der DM2-Verlaufsstudie zu ungleichmäßig wurde (wenige ganz junge und wenige ganz alte Patienten), wurden die Altersklassen zuletzt anders kategorisiert.

Einige Fragethemen konnten nicht sinnvoll ausgewertet werden. Das betraf vornehmlich den allgemeinen Fragebogen, der im Gegensatz zum INQoL Fragebogen wesentlich offener formulierte Items enthielt. So beispielsweise, wie viele Patienten sich physiotherapeutischer Behandlung unterziehen. Obwohl bei der Ausdrucksweise insgesamt auf eine möglichst allgemeinverständliche Sprache geachtet worden war, war der Terminus „physikalische Therapie“ im Fragebogen zu fachsprachlich formuliert worden. „Krankengymnastik“ wäre vorrausichtlich eine idealere Wahl gewesen. Viele Patienten verstanden diese Frage vermutlich daher nicht. In zukünftigen Studien mit der Version des allgemeinen Fragebogens am Friedrich-Baur-Institut sollte die Sprachwahl des Fragebogens erneut kritisch analysiert werden, damit alle Fragen allgemeinverständlich sind.

Der INQoL wurde in Großbritannien zur Untersuchung der Lebensqualität neuromuskulär erkrankter Patienten entwickelt und validiert [49]. Für die vorliegende Studie wurde der INQoL Fragebogen durch eine staatlich geprüfte Übersetzerin ins Deutsche übersetzt. Dabei wurde auf eine möglichst genaue Übernahme der Wortlaute des englischen Originals geachtet und gleichzeitig auf eine patientenfreundliche Ausdrucksweise. Die hier verwendete Fassung des INQoL Version 2.0 wurde in der deutschen Übersetzung noch nicht validiert. Validiert wurde der INQoL Version 1.0 Fragebogen bisher für Patienten in Italien, USA, Serbien und Niederlande mit jeweils guten Ergebnissen [46, 47, 51, 52]. Der Fragebogen wurde also bereits für den Einsatz bei europäischen Populationen validiert, noch nicht aber speziell für Deutschland. Für weitergehende Forschung ist eine Validierung bei Patienten mit anderen neuromuskulären Erkrankungen in Deutschland sinnvoll.

Für die Items des INQoL wurden 7-stellige Likert-Skalen verwendet. Bei Likert-Skalen ist grundsätzlich zu bedenken, dass es eine Verfälschung durch Antworttendenzen geben kann. So tendieren manche Probanden dazu statt der Extrema, mittlere Skalenwerte zu präferieren, selbst wenn diese Wahl nicht die Realität abbildet.

Bei einigen Scores des INQoL ergab sich ein Median von 0,000 (Ptosis-, Doppelbilder-, Schluckbeschwerden-Score). Das wies darauf hin, dass mehr als 50% der Befragten diese Frage verneint und damit einen Score von 0 erreicht hatten. Für diese Scores wurden dennoch der Vollständigkeit halber Korrelationsanalysen durchgeführt, wobei aufgrund der geringen Belastung nur sehr weniger Teilnehmer zu erwarten war, dass kein linearer Zusammenhang zwischen den getesteten Variablen nachweisbar wäre. Das bestätigte sich.

In der vorliegenden Studie konnten signifikante Korrelationen festgestellt werden. Hierbei ist kritisch zu erwähnen, dass selbst hohe Korrelationen nicht automatisch Kausalität bedeuten. Korrelationen bieten nur einen ersten Hinweis darauf, dass Variablen in einem kausalen Zusammenhang stehen können.

Eine mögliche Verbesserung für zukünftige Studien wäre der Einsatz von Onlineformularen statt Postaussendungen. Mehrere Teilnehmer dieser Studie erkundigten sich nach dieser Möglichkeit. Onlineformulare bedeuten geringeren Aufwand für Patienten, da sie nicht zur Post oder zum Briefkasten gehen müssten.

Zudem hatten einige DM2 Patienten aufgrund ihrer Muskelschwäche Schwierigkeiten mit dem handschriftlichen Beantworten der Fragebögen. Sie merkten an, dass ihnen die Beantwortung am Computer leichter fallen würde. Bei einer Online-Fragebogenstudie muss aber bedacht werden, dass eventuell für ältere Teilnehmer der Umgang mit Computer und Internet keine Selbstverständlichkeit darstellt. Zudem muss vermehrt auf die Sicherheit der sensiblen Daten bei der Übertragung geachtet werden.

## **5.2 Diskussion der Ergebnisse**

In dieser DM2-Verlaufsstudie lag der Schwerpunkt der Auswertung auf dem INQoL Fragebogen. Ergebnisse aus dem allgemeinen Fragebogen wurden lediglich ergänzend ausgewertet.

Der INQoL Fragebogen wurde für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in Großbritannien, Italien, USA, Serbien und Niederlande validiert [46, 47, 49, 51, 52]. In Großbritannien waren Patienten mit DMs eingeschlossen ohne Differenzierung zwischen DM1 und DM2. An der niederländischen Studie nahmen keine Patienten mit DM2 teil. Seesing et al. gingen jedoch davon aus, dass es die Validierung des INQoL Fragebogen für neuromuskuläre Erkrankungen generell nicht beeinträchtigt, selbst wenn nicht alle Erkrankungen vertreten sind [47]. Denn auch die Validierungsstudien an italienischen und US-amerikanischen Patienten zeigten im Zuge der Validierung keine signifikanten Unterschiede zwischen den spezifischen neuromuskulären Erkrankungen [47]. Somit kann man davon ausgehen, dass die Anwendung an einer Kohorte DM2 Patienten in Deutschland, wie in dieser Arbeit, repräsentative Ergebnisse hervorbringt. Eine umfangreiche Validierung des INQoL für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen in Deutschland ist für zukünftige Studien dennoch in Erwägung zu ziehen.

In der aktuellen amerikanischen PRISM-2 Studie wurden anhand von Interviews mit 74 DM2 Patienten Themen ermittelt, die besonders für die DM2 relevant sind: Physische und psychische Gesundheit, Sozialleben und spezifische DM2 Beschwerden (Gestörtes Schlafverhalten, Tagesmüdigkeit, Fatigue, Schmerz, Myotonie, Seh-, Riech- oder Hörstörungen, gastrointestinale Beschwerden, Schluckbeschwerden, Fertilitätsprobleme Kommunikationsprobleme, Medikamentennebenwirkungen) [53]. Der Großteil der oben genannten Aspekte

wurde auch in der hier vorliegenden Studie mittels des INQoL Fragebogens untersucht.

Das Patientenkollektiv dieser DM2-Verlaufsstudie gehört mit einer Zahl von N=177 eingeschlossenen Patienten im Vergleich zu QoL-Studien bei neuromuskulären Erkrankungen der letzten Jahre zu den mittelgroßen Studien [50]. In anderen QoL-Studien wurde meist eine gemischte Population von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen untersucht. In die vorliegende Studie wurden ausschließlich DM2 Patienten aufgenommen. Einige Probanden wiesen zum Zeitpunkt der Studie noch keine Krankheitsmanifestation auf, trotz genetischen Befundes einer DM2 Erkrankung. Hierbei wird deutlich, dass selbst bei nicht apparenter Klinik eine Untersuchung bei Familienmitgliedern von Betroffenen hinsichtlich einer DM2 Erkrankung sinnvoll ist [18].

Bei der vorliegenden Studie mussten Patienten ein Mindestalter von 18 Jahren aufweisen und einen genetischen Nachweis für ihre Erkrankung erbracht haben. Im Vergleich dazu wurden in der PRISM-2 Studie aktuell Patienten ab 21 Jahren berücksichtigt und der Nachweis der DM2 konnte genetisch oder klinisch erfolgen [53].

Die Teilnehmer der DM2-Verlaufstudie waren deutschlandweit angesiedelt. Der Großteil (54,8%) kam aber aus dem südlichen Teil Deutschlands. Das liegt vermutlich daran, dass die Probanden hauptsächlich über das Friedrich-Baur-Institut in München und das deutsch-schweizerische Patientenregister akquiriert wurden. Ob sich durch die regionale Verteilung ein Ergebnis-Bias ergab, kann nicht ausgeschlossen werden.

Thornton et al. bezeichneten in ihrer Studie 2011 die Implementierung von großen Patientenregistern als Chance für Patienten, Forscher und Therapeuten gleichermaßen; anhand derer an größeren Populationen Krankheitsprogression, Therapieansätze und Lebensqualität leichter verfolgt werden können [7]. Knapp 50% des Probandenkollektivs (N=177) der hier vorliegenden DM2-Studie waren bereits registrierte Mitglieder im deutsch-schweizerischen Patientenregister. 48% der Patienten wünschten im Anschluss an die Studie die Aufnahme in das Register und nur 2% hatten kein Interesse daran. Dieses Ergebnis ist sehr erfreulich. Denn gerade auf dem Gebiet seltener Erkrankungen sollte eine bessere Vernetzung zwischen



Patienten und Untersuchenden durch die Etablierung von Registern angestrebt werden, um Forschungsarbeit zu beschleunigen [7]

In der DM2-Verlaufsstudie wurden Probanden nach Größe und Gewicht gefragt. Patienten gaben im Mittel ein Gewicht von  $76,5 \pm 16,2$  (41;124) Kilogramm an; Median 75,0 Kilogramm. Die Größe betrug im Mittel  $1,70 \pm 0,1$  (1,52;1,96) Meter; Median 1,70 Meter. Für den BMI ergab sich daraus ein Mittelwert von  $26,4 \pm 4,6$  (17;39); Median 25,8.

Als Einschränkungen dieser DM2-Verlaufsstudie muss angemerkt werden, dass die Möglichkeit besteht, dass das Patientenkollektiv trotz genetisch gesichertem DM2 Befund die Gesamtpopulation an DM2 Betroffenen nicht perfekt repräsentiert. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich durch die Nichtteilnehmer an dieser Studie oder die hohe Anzahl von weiblichen Teilnehmern (63,3%) ein Bias ergab.

In dieser Arbeit überwogen mit einem Anteil von  $n=112$  und 63,3% weibliche Probanden im Vergleich zu männlichen Teilnehmern mit  $n=62$  und 36,7%. In der PRISM-2-Studie fand sich eine sehr ähnliche Verteilung mit einem Frauenanteil von  $n=48$  und 64,9% im Gegensatz zu einem Anteil männlicher Probanden von  $n=26$  und 35,1% [53]. Auch in einer Studie von Tieleman et al. im Jahr 2008 war der Frauenanteil erhöht (79%). Der Grund für eine vermehrte Teilnahme von weiblichen Probanden ist unklar.

In Anlehnung an den Bundesgesundheitsurvey des RKI von 1999 wurden in dieser Studie einige Daten zusätzlich aufgeschlüsselt nach Männern und Frauen dargestellt. Zum einen um eventuelle Trends besser identifizieren zu können, zum anderen um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu erreichen. Eine Aufschlüsselung nach Geschlechtern ist sowohl beim Krankheitsmanagement als auch bei klinischen Studien sinnvoll [54]. So zeigten sich bei der Normalpopulation im Bundesgesundheitsurvey über alle Altersklassen verteilt fast durchgehend Geschlechtsunterschiede in den Skalenwerten des SF-36 [2]. Auch in dieser DM2-Verlaufsstudie zeigten sich teilweise deutlich Unterschiede in der Krankheitswahrnehmung zwischen Frauen und Männern. Weitergehende Forschung in diesem Bereich kann eventuell genauere Ergebnisse erzielen. Auch in der PRISM-2 Studie ergaben sich Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden. So litten weibliche Patienten stärker unter Fatigue, Tagesmüdigkeit,

Schluckbeschwerden und gastrointestinalen Problemen als Männer [53]. In der DM2-Verlaufsstudie zeigte sich in den Scores des INQoL-Fragebogens, dass Männer in jüngeren Jahren mehr von Fatigue beeinträchtigt waren mit einer Abnahme im Alter. Bei weiblichen Probanden war es eher umgekehrt. Sonstige Unterschiede in der geschlechtsspezifischen Prävalenz von Fatigue konnten in dieser Arbeit jedoch nicht identifiziert werden. Insgesamt gaben 82% der Patienten der DM2-Verlaufsstudie an, unter Müdigkeit und Fatigue zu leiden. Patienten mit DM empfinden besonders Tagesmüdigkeit und Fatigue als besonders einschränkend [9]. Daher stellen Verbesserung von Tagesmüdigkeit und Fatigue einen Hauptfokus der Versorgung dar [9].

Schluckbeschwerden können anhand dieser Studie nicht beurteilt werden, da lediglich um die 30% der Probanden Probleme und in nur sehr geringem Ausmaßangaben. Es konnte lediglich eine latente Zunahme von Schluckbeschwerden bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren herausgearbeitet werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie von Tieleman et al. im Jahr 2009 [55]. Gastrointestinale Symptome wurden in der DM2-Verlaufsstudie mittels INQoL nicht erhoben, wären aber im Rahmen von weiterführenden klinischen Untersuchungen durchaus relevant, da sie eine hohe Prävalenz aufweisen [56].

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten ab einem Mindestalter von 18 Jahren berücksichtigt. Einige Probanden beschrieben, schon im Kinder- und Jugendalter Symptome verspürt zu haben. Tatsächlich gab es in Studien klinische Evidenz dafür, dass bei Kindern erkrankter Eltern frühzeitiger Symptome auftraten, wenn auch in milderem Ausmaß; eine genaue Erklärung dafür wurde noch nicht gefunden [57]. Das Auftreten von Antizipation, also die frühere Manifestation und raschere Progredienz der Symptomatik bei nachfolgenden Generationen, ist bei der DM2 im Gegensatz zur DM1 noch nicht ausreichend belegt [18, 57]. In der vorliegenden Studie gaben einige Patienten in den persönlichen Kommentaren an, dass ihnen die Erkrankung bei ihren Kindern schwerwiegender erschien. Dies kann Gegenstand weiterer Forschung sein.

Die PRISM-2 Studie, deren Ergebnisse aktuell veröffentlicht wurden, wurde mit 74 Patienten durchgeführt. Der Mittelwert des Alters der teilnehmenden Patienten betrug in der PRISM 2-Studie  $57,0 \pm 12,0$  Jahre [53]. In der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie war der Altersmittelwert von  $56,0 \pm 12,0$  Jahren fast identisch.

Die Lebenserwartung ist bei DM2 aufgrund der in der Regel langsamen Progredienz schwer in Follow-Up-Studien zu untersuchen [58]. Die-Smulders et al. untersuchten diese Fragestellung bei 180 Patienten mit Adult-onset-DM1 in den Niederlanden; hierbei wurde eine mittlere Überlebenszeit von 60 Jahren bei Männern und 59 Jahren bei Frauen ermittelt – also im Vergleich zur Normalpopulation deutlich reduziert [58]. Bei DM1 Patienten waren die Haupttodesursache Pneumonien und Herzrhythmusstörungen [58]. In der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie zeigte sich, dass DM2 Patienten hohe Alter erreichen können. Der älteste Proband war zum Zeitpunkt der Studie 88 Jahre alt. Thornton et al. kamen in ihrer Studie 2012 auf eine durchschnittliche Lebenserwartung von  $70,8 \pm 6,5$  Jahren bei DM2 Patienten [7].

Ricker et al. berichteten 1994 bei der Erstbeschreibung der DM2 bei dem Großteil ihrer Probanden eine Krankheitsmanifestation zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [21]. Day et al. berichteten bei ihrer Studie mit 209 Probanden ein Manifestationsalter zwischen dem 13. und 67. Lebensjahr; der Median betrug 48 Jahre, Mittelwert mit SD  $37 \pm 15$  Jahre [11]. Bei Hilbert et al. war das Manifestationsalter bei DM2 Patienten  $34,0 \pm 14,1$  Jahre [17]. Meola et al. beschrieben, dass aktuell von einer Krankheitsmanifestation zwischen der 20. und 60. Lebensdekade auszugehen ist mit einem Median von 48 Jahren [10]. In einer großen Kohorte in einer Untersuchung von Thornton et al. gaben DM2 Patienten eine Erstmanifestation von durchschnittlich 33 Jahren an [7]. Bei der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie beantworteten 166 der 177 Probanden diese Frage. Frühester Krankheitsbeginn eines Patienten wurde mit 3 Jahren angegeben, spätester mit 68 Jahren. Daraus errechnete sich ein Mittelwert mit SD von  $38,4 \pm 12,9$  Jahren für die Erstmanifestation und ein Median von 40,0 Jahren. Das Manifestationsalter korrespondiert also in etwa mit anderen Arbeiten.

Hilbert et al. untersuchten 2013 an einer Kohorte von 679 DM1 Patienten und 135 DM2 Patienten das Manifestationsalter der Erkrankungen und im Vergleich dazu den Zeitpunkt der Diagnosestellung. Es ergab sich eine diagnostische Odyssee, insbesondere für DM2 Betroffene, bei denen der Zeitraum bis zur Diagnosestellung fast doppelt so lang war wie bei DM1 Patienten, im Durchschnitt nämlich 14 Jahre [17]. In der DM2-Verlaufsstudie war die früheste Diagnosefindung bei einem Patienten im Alter von 13 Jahren, die späteste mit 77 Jahren. An der Frage nach dem Zeitpunkt der Diagnose beteiligten sich 170 der 177 Studienteilnehmer der DM2-Verlaufsstudie. Die Diagnosestellung erfolgte bei den Probanden im Mittel mit

SD mit  $46,8 \pm 12,2$  (12;85) Jahren. Der Median betrug an dieser Stelle 47,0 Jahre. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich für die Jahre bis zur Diagnosestellung ein Mittelwert von  $8,2 \pm 8,6$  (-3;35) Jahren; Median 5,0 Jahre. Im Vergleich zur Studie von Hilbert et al. erfolgte die Diagnosestellung im Hinblick auf den Zeitpunkt der Erstmanifestation schneller. Mit durchschnittlich circa 8 Jahren ergibt sich für die Patienten dennoch eine zu lange Phase der Ungewissheit, in der wertvolle Zeit verloren geht.

Die Diagnosestellung der DM2 ist klinisch auch daher so herausfordernd, weil viele Symptome typischen multisystemischen Alterserscheinungen ähneln, wie zum Beispiel Katarakte, Muskelschwäche, kognitive Einschränkungen und ein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von Tumorerkrankungen; dieser Aspekt kann zur Annahme führen, dass der Betroffene vorzeitig altert [19].

Einschränkungen durch Symptome wie Ptosis oder Doppelbilder, die auch altersbedingt auftreten können und Items des INQoL Fragebogens waren, konnten bei der Population der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie kaum festgestellt werden.

DM2 Patienten suchten in der Regel einen Arzt auf wegen Muskelschmerzen, Steifigkeit, Müdigkeit oder wenn sie Schwächen der unteren, proximalen Extremität entwickelten [11]. Symptome sind vielfältig. Daher werden Beschwerden der DM2 oft auf andere Ursachen zurückgeführt, beispielsweise Überanstrengung, Arthritis, Fibromyalgie, Nervenwurzelkompressionen, Lumbago oder auch Nebenwirkungserscheinungen wie beispielsweise bei der Einnahme von Statinen [10, 59].

Eine Veröffentlichung von Heatwole et al. im Rahmen der PRISM-2 Studie bestätigt, dass die Symptomvielfalt der DM2 Erkrankten groß ist und jedes einzelne Symptom eine unterschiedliche Gewichtung und Prävalenz hat [53]. Bisher konnte noch nicht differenziert werden, welches Symptom DM2 Patienten jeweils wie stark belastet [53]. Um aber klinische Studien planen zu können, klinische Versorgung zu optimieren und ein besseres Verständnis für DM2 Patienten erreichen zu können, ist es von besonderer Bedeutung die Aspekte zu identifizieren, die Patienten im Alltag am meisten belasten [53].

Day et al. beschrieben 2003, dass muskuläre Symptomatik - also Schmerz, Steifigkeit, Myotonie und Schwäche - das vorherrschende Symptom von

erwachsenen DM2 Patienten aller Altersklassen war [11]. Sowohl bei DM1 als auch bei DM2 wird Muskelschwäche als mit das häufigste Symptom beschrieben [6]. In der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie gaben 75% der Patienten Schmerzen an, 77% Myotonie, und 42% der Patienten litten an Muskelschwäche.

Muskelschmerzen wurden als fluktuierend oder episodisch auftretend bei DM2 Patienten vorbeschrieben, vor allem bei Altersgruppen älter als 50 Jahre (63%) [11]. Schmerzen gehören zur Symptomatik, die DM2 Patienten als besonders belastend angeben [41]. Die Ursache der Schmerzsymptomatik ist ungeklärt [18]. Körperliche Schmerzen zeigten sich bei der Normalpopulation des Bundesgesundheits surveys wenig altersabhängig [2]. Das zeigte sich auch bei DM2 Patienten in der PRISM-2 Studie: Patienten über 60 Jahren waren weniger schmerzgeplagt als Probanden zwischen 18 und 60 Jahren [53]. Zu einem annähernd identischen Ergebnis kam es bei der Auswertung des Schmerz-Scores des INQoL dieser DM2-Verlaufsstudie: Bis zu einem Alter von 59 Jahren fand sich ein leichter Anstieg der empfundenen Beeinträchtigung durch Schmerzsymptomatik. Ab einem Alter von 60 Jahren kam es dagegen zu einem Abfall und damit einer Verbesserung der Schmerzproblematik. Dieser Effekt kann möglicherweise mit einer verminderten Muskelmasse im Alter zusammenhängen, einem besseren Schmerz-Coping älterer Patienten oder mag auch völlig unabhängig von der DM2 sein und nur eine Besonderheit des Alters sein [53].

Kurativ ist die DM2 bisher nicht behandelbar, wohl aber lassen sich Symptome, Krankheitsverlauf und dadurch die Lebensqualität durch geeignete lindernde Therapiemaßnahmen verbessern [9]. Patienten der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie waren in der Auswertung des INQoL bezogen auf schon erhaltene Therapien wenig optimistisch und maßen ihnen entweder wenig Wirksamkeit oder ein Überwiegen der Nebenwirkungen bei. Auch zukünftigen Therapien standen die Probanden skeptisch aufgrund von möglichen Nebenwirkungen oder wenig hoffnungsvoll in Hinblick auf positive Effekte gegenüber.

Durch gezielte Vorsorgeuntersuchungen und frühzeitige Maßnahmen kann das Risiko von Komplikationen gesenkt werden [9]. In diesem Zusammenhang sollten Monitoring der Augen, des kardiopulmonalen Systems, der besonders für die DM2 relevanten Laborparameter und eventuell logopädische und psychologische Unterstützung berücksichtigt werden [9]. Zu frühzeitigem Management kann man

auch die Ausstellung eines Muskelnotfallausweises zählen (beispielsweise über die DGM erhältlich) und der vor operativen Eingriffen nützlich sein kann als Prophylaxe gegen respiratorische Komplikationen oder eine Verschlechterung der Muskelerkrankung durch Triggersubstanzen [9]. Auch wenn bei der DM2 das Risiko von Komplikationen im Rahmen von Operationen geringer ist, als bei der DM1, sollte ein sorgfältiges perioperatives Management erfolgen [60].

Zentrales Thema der DM2-Verlaufsstudie war die Evaluation der Lebensqualität der DM2 Patienten. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen wünschen sich einen verstärkten Fokus der Forschung auf Symptombehandlung, Lebensqualität und eine vermehrte Aufklärung über NMD sowie eine Verbreitung des Wissens im klinischen Versorgungsalltag [61].

In der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie ergab sich bei der Auswertung des INQoL Fragebogens, dass sich mit einer Modellgüte von 64% Alter, Geschlecht, Muskelschwäche, Schmerz und Fatigue in der Zusammenschau als statistische Prädiktoren für die Lebensqualität von DM2 Patienten eignen. Es konnten keine Studien gefunden werden, die aktuell eine vergleichbare Aussage treffen. Das mag zum einen daran liegen, dass der Einsatz des INQoL Fragebogens im Vergleich zu anderen QoL-Fragebögen noch nicht so häufig zum Einsatz kommt [50], zum anderen, dass viele Studien nicht mit Populationen von ausschließlich DM2 Patienten arbeiten. Weiterführende Studien zu dieser These sind sicherlich sinnvoll.

Graham et al. verglichen 2011 verschiedene Studien, die die Lebensqualität von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen untersucht hatten. Dabei zeigte sich, dass die Lebensqualität dieser Patienten im Vergleich zu Normalpopulationen eingeschränkt war [50]. Ergebnisse mit Normalpopulationen im Bundesgesundheitssurvey zeigten die Lebensqualität bezüglich physischer Aspekte positiver, je jünger das Probandenalter war [2]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich im Bundesgesundheitssurvey in den Skalen des SF-36 besonders bei Vorliegen körperlicher Behinderung deutlich eingeschränkt [2]

In der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie zeigte der berechnete QoL-Score aus dem INQoL eine mäßige Einschränkung der Lebensqualität der Probanden, obwohl sie an einer chronischen Erkrankung litten. Die höchste Beeinträchtigung ergab sich in den Altersklassen der 50-59-jährigen und der ab 70-jährigen. Eine Erklärung hierfür

könnte das „Disability-Paradox“ sein, das gezeigt hat, dass chronische Erkrankungen nicht zwangsläufig in einer negativeren Beurteilung der Lebensqualität resultieren müssen [50]. Zufriedenheit mit der Gesundheit ist nicht gleichzusetzen mit einem tadellosen Gesundheitszustand; Zufriedenheit ergibt sich auch aus dem Vergleich des Machbaren und dem in diesem Rahmen Erreichten [2].

Die Veröffentlichung von Graham et al. von 2011 verglich 26 Studien, in denen die Lebensqualität von Erwachsenen mit Muskelerkrankungen evaluiert wurde [50]. Nur zwei der darin untersuchten Studien verwendeten als Messwerkzeug für die QoL den INQoL Fragebogen. Graham et al. beschrieben, dass Schwere der Erkrankung, Schmerz, Fatigue und Gemütszustand die QoL signifikant mit einem hohen Evidenzgrad beeinflussen, aber zwischen einzelnen Muskelerkrankungen der gemischten Probandenpopulation kein signifikanter Unterschied in der QoL erkennbar ist [50]. Ein moderater Evidenzgrad ergab sich für die Beeinflussung der QoL durch individuelle Krankheitswahrnehmung, Coping-Strategien, Alter und Geschlecht der Patienten [50].

Dass Schmerz bei DM2 Patienten negative Auswirkungen auf die Lebensqualität haben kann beschrieben auch Suokas et al. im Jahr 2011 [62]. Symptome mit der höchsten Prävalenz müssen allerdings nicht automatisch die größte Bedeutung in einer Kohorte haben; in der PRISM-2-Studie beurteilten Patienten die häufige Mobilitätseinschränkung und Schwäche weniger gravierend für ihr Leben als Schmerz und Fatigue, die eine niedrigere Prävalenz aufwiesen [53]. Diese Erkenntnisse weisen Ähnlichkeit mit Ergebnissen dieser DM2-Verlaufsstudie auf. Auch hier ergab sich in der statistischen Berechnung, dass Schmerz und Fatigue ein hohes Gewicht für die Lebensqualität haben. Muskelschwäche beurteilten die Probanden in der DM2-Verlaufsstudie allerdings im Gegensatz zur PRISM-2 Studie als ähnlich bis etwas stärker limitierend wie Fatigue-Symptomatik. Myotonie als eines der Leitsymptome der DM2 wurde hingegen in beiden Studien von Patienten als geringer einschränkend empfunden. In der Arbeit von Sansone et. al im Jahr 2012 zeigte sich hingegen der mit dem INQoL gemessene Myotonie Score bei 40 DM2 Patienten als das limitierendste Symptom, vor Muskelschwäche, Schmerz und Aktivitäten [48].

Als weitere Einschränkung der vorliegenden DM2-Verlaufsstudie ist zu nennen, dass nicht alle verglichenen Daten mithilfe der gleichen Instrumente zur Messung der

Lebensqualität gewonnen wurden. Der Bundesgesundheitsurvey bediente sich beispielsweise des universal anwendbaren SF-36 Fragebogens für die groß angelegte Untersuchung der Normalpopulation. Das macht bei inhomogenen, unspezifischen Populationen Sinn. In dieser DM2-Studie fiel die Entscheidung dagegen auf den INQoL Fragebogen, der spezifisch für neuromuskuläre Erkrankungen entwickelt wurde. Der INQoL ist noch ein relativ neues Instrument zur Messung der Lebensqualität [49] und kam noch nicht so häufig zum Einsatz, wie beispielsweise der SF-36 Fragebogen [50]. Auch bei vielen hier zitierten Studien wurde besonders häufig der SF-36 als Messwerkzeug verwendet. Für die spezifischen Belange neuromuskulärer Erkrankungen ist ein Einsatz des INQoL nach sorgfältiger Abwägung jedoch sinnvoll und idealerweise kommt dieser Fragebogen in Zukunft zunehmend zur Anwendung. Das kann sich beispielsweise bei Evaluationen der Lebensqualität durch zukünftige Therapieansätze der DM2 in Probandengruppen mit homogenem Profil, also wie hier nur genetisch gesicherter DM2, als wertvoll erweisen [2]. Universelle, für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen irrelevante Items, wie beispielsweise im SF-36 enthalten, werden dadurch nicht abgefragt und somit wird der Einfluss unwesentlicher Faktoren auf Untersuchungen minimiert [49]. Eine serbische Studie von Peric et al. zur Lebensqualität von DM1 Patienten ergab, dass sich trotz einer Progression der Erkrankung die resultierenden QoL-Werte im SF-36 verbesserten; somit sollte der SF-36 bei der DM1 nur unter kritischer Betrachtung verwendet werden [63]. Da jedoch noch viele Fragen hinsichtlich der DM2 unbeantwortet sind, ist eine breit aufgestellte Forschung sowohl mit generellen, aber eben auch mit spezifischen Fragebögen eventuell ein guter Weg, um nichts zu übersehen und dennoch gleichzeitig krankheitsspezifische Aspekte besser herausarbeiten zu können [48].

In der PRISM-2- Studie präsentierten sich Probleme bei der Ausführung von Aktivitäten (94,4%), Mobilitätseinschränkungen (89,2%), Schwäche der Hüft-, Oberschenkel- oder Kniemusculatur (89,2%), Fatigue (89,2%) und Schmerz (79,7%) als konstanteste und lebeenseinschränkendste Themen für die teilnehmende Population von DM2 Patienten. Mittels des INQoL wurden in der DM2-Verlaufsstudie zusätzlich zu Symptom-Scores (und der daraus errechneten Lebensqualität) ebenfalls Aktivitäten, Unabhängigkeit, Sozialleben, Gemütszustand und Zufriedenheit mit dem äußeren Erscheinungsbild im Rahmen der Erkrankung erfragt. Bei den Aktivitäten resultieren höhere INQoL-Scores entsprechend einer größeren



empfundenen Einschränkung im Alltag. In Bezug auf die Selbstständigkeit fühlten sich Patienten zwar ebenfalls eingeschränkt mit einer steigenden Tendenz im Alter. Aber der Impact war geringer als bei der Zufriedenheit bei Aktivitäten. Da bisher kurative Therapieoptionen fehlen, ist die möglichst lange Erhaltung der Unabhängigkeit und Selbstständigkeit der Patienten anzustreben [9]. In Ihrem Sozialleben fühlten sich die Patienten der DM2-Studie mäßig eingeschränkt. Am zufriedensten war die Altersklasse zwischen 60-69, am unzufriedensten die Altersklassen der 50-59-jährigen und der ab 70-jährigen. Der Gemütszustand der Probanden zeigte sich eingeschränkt was Nervosität, Freudlosigkeit, Niedergeschlagenheit, Hoffnungslosigkeit und Selbstwertgefühl betraf. Eine denkbare Möglichkeit ist psychotherapeutische Unterstützung für diese Patienten, für deren Effizienz es bislang kaum Forschungsarbeiten bezüglich neuromuskulärer Erkrankungen gibt, wohl aber bei anderen chronischen Erkrankungen [64]. Mit ihrem Erscheinungsbild im Rahmen ihrer Erkrankung zeigten sich Patienten der DM2-Verlaufsstudie mittelmäßig zufrieden. Eine Patientin schickte der Studiengruppe Fotos mit den Fragebögen mit, um ihre Unzufriedenheit mit dem Äußeren aufgrund ihrer Erkrankung zu unterstreichen. Im Altersverlauf stieg die Unzufriedenheit mit dem Äußeren zunehmend, insbesondere bei Frauen. Mit einer kurzzeitigen Verbesserung in der Altersklasse der 60-69-jährigen Männer und Frauen. Es ist nicht eindeutig zu differenzieren, ob die Unzufriedenheit mit dem Erscheinungsbild wirklich nur der DM2 Erkrankung geschuldet ist oder ob es ein Umstand ist, den das Altern generell mit sich bringt.

Insgesamt konnten mit der vorliegenden Studie Aussagen getroffen werden, die möglicherweise zur Ergänzung des klinischen Bildes der DM2 beitragen können und besonders zur besseren Einschätzung der Lebensqualität. Dennoch bleiben viele Fragen offen. Sowohl Patienten als auch behandelnde Ärzte sind sehr daran interessiert, welche Eigenschaften für die DM2 spezifisch sind [4], so dass weitergehende Forschung vonnöten ist.

## 6. Zusammenfassung

Die DM2 ist eine historisch junge Erkrankung mit Erstbeschreibung im Jahr 1994. Sie gehört gemeinsam mit der DM1 zu den häufigsten Muskeldystrophien des Erwachsenenalters und ist eine autosomal-dominant vererbliche, komplexe Multisystemerkrankung. Im Bereich dieser Erkrankung ist folglich noch viel Forschungsarbeit notwendig. Nach derzeitigem Wissensstand wurde zum Thema Lebensqualität ausschließlich bei DM2 Patienten in Deutschland bislang keine Studie durchgeführt. Der Großteil der Studien zum Thema Lebensqualität wird an Populationen mit gemischten neuromuskulären Erkrankungen durchgeführt. DM2 Patienten stellen dabei meist eine Minorität dar.

Die zentrale Frage der vorliegenden Arbeit war, die Lebensqualität von Patienten mit genetisch gesicherter DM2 verschiedener Altersklassen zu evaluieren und zusätzlich möglichst Prädiktoren für die Lebensqualität zu identifizieren.

Die Daten wurden nach Aussendung zweier Fragebögen (allgemeiner Fragebogen und standardisierter INQoL Fragebogen) an eine Stichprobe von insgesamt 312 Patienten erhoben. 177 volljährige Patienten mit genetisch gesicherter DM2 konnten in die vorliegende DM2-Verlaufsstudie eingeschlossen werden. Die Probanden stammten zum größten Teil aus dem Friedrich-Baur-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München und dem deutsch-schweizerischen Patientenregister für myotone Dystrophien. Das Alter der Patienten war normalverteilt. Schwerpunkte der Fragebögen waren eine detaillierte Anamnese, Wahrnehmung von Symptomen und dem Alltagsleben mit physischen und psychischen Aspekten. Die Daten wurden sowohl mittels deskriptiver als auch explorativer Statistik retrospektiv ausgewertet.

Bezüglich Symptomcharakteristiken bestätigten sich größtenteils Ergebnisse vorangehender Studien. Patienten der DM2-Verlaufsstudie empfanden insbesondere Muskelschwäche, Müdigkeit und Fatigue, Schmerzen und Myotonie als limitierende Faktoren, weniger hingegen Schluckbeschwerden, Ptosis und Doppelbilder. Vorbekannt war auch, dass Patienten mit DM2 häufig einer diagnostischen Odyssee ausgesetzt sind. Auch das Ergebnis dieser Studie korrespondierte mit Vorarbeiten: Patienten warteten im Mittel 8 Jahre auf die endgültige Diagnosestellung. Aus den zugrundeliegenden Daten der DM2-Verlaufsstudie wurde ein Score für die Lebensqualität berechnet. Es ergab sich bei der Auswertung im Regressionsmodell mit einer Güte von 64 % eine Assoziation von Alter, Geschlecht, Muskelschwäche,

Fatigue und Schmerz als Prädiktoren für die Lebensqualität. Die Lebensqualität der Probanden war insgesamt trotz ihrer chronischen Erkrankung nur mittelmäßig eingeschränkt.

Bei der DM2 konnten seit ihrer Erstbeschreibung in den 90er-Jahren bereits einige Fragen beantwortet werden, gleichzeitig besteht noch deutlich Forschungsbedarf. Auch die hier aufgestellte These bezüglich der Prädiktoren der Lebensqualität bedarf sicher noch weiterer Prüfung. Als positiv zu werten ist, dass zunehmend Studien spezifisch für die DM2 durchgeführt werden und die Erkrankung dadurch hoffentlich mehr in den Fokus im klinischen Alltag rückt, so dass betroffene Patienten aber auch Behandelnde davon profitieren können.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Maß-Index
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DM1	Myotone Dystrophie Typ 1
DM2	Myotone Dystrophie Typ 2, entspricht PROMM
DMPK-Gen	Dystrophia-myotonica-Proteinkinase-Gen
DMs	Myotone Dystrophien (DM1 und DM2)
IBE	Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie
INQoL	Individualized Neuromuscular Quality of Life
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Stichprobengröße
N	Teilstichprobengröße
NMD	Neuromuscular Diseases, neuromuskuläre Erkrankungen
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PRISM-2	Patient-Reported Impact of Symptoms in Myotonic Dystrophy Type 2
PROMM	Proximale Myotone Myopathie, entspricht DM2
QoL	Quality of Life, Lebensqualität
r	Korrelationskoeffizient
RKI	Robert Koch Institut
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SF-36	Short Form (36) Health Survey
WHO	World Health Organization

## 8. Quellenverzeichnis

1. Burns, T.M., et al., *Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders*. Muscle & Nerve, 2012. **46**(1): p. 9-25.
2. Bellach, B.-M., U. Ellert, and M. Radoschewski, *Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2000. **43**(3): p. 210-216.
3. Suominen, T., et al., *Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland*. European Journal of Human Genetics, 2011. **19**(7): p. 776-782.
4. Ulane, C.M., S. Teed, and J. Sampson, *Recent Advances in Myotonic Dystrophy Type 2*. Current Neurology and Neuroscience Reports, 2014. **14**(2): p. 1-7.
5. Liquori, C.L., et al., *Myotonic dystrophy type 2: Human Founder Haplotype and Evolutionary Conservation of the Repeat Tract*. The American Journal of Human Genetics, 2003. **73**(4): p. 849-862.
6. Schoser, B., *Myotone Dystrophien - Aktueller Stand der molekularen Pathogenese*. Aktuelle Neurologie, 2005. **32**(06): p. 324-330.
7. Hilbert, J.E., et al., *If you build a rare disease registry, will they enroll and will they use it? Methods and data from the National Registry of Myotonic Dystrophy (DM) and Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy (FSHD)*. Contemporary Clinical Trials, 2012. **33**(2): p. 302-311.
8. Schoser, B. and L. Timchenko, *Myotonic dystrophies 1 and 2: complex diseases with complex mechanisms*. Current genomics, 2010. **11**(2): p. 77-90.
9. Montagnese, F., et al., *Multimodales Monitoring und Therapie der Myotonen Dystrophien*. DNP-Der Neurologe und Psychiater, 2016. **17**(1): p. 42-50.
10. Meola, G. and R. Cardani, *Myotonic Dystrophy Type 2: An Update on Clinical Aspects, Genetic and Pathomolecular Mechanism*. Journal of Neuromuscular Diseases, 2015. **2**(s2): p. 59-71.
11. Day, J., et al., *Myotonic dystrophy type 2: Molecular, diagnostic and clinical spectrum*. Neurology, 2003. **60**(4): p. 657-664.
12. Ricker, K., et al., *Proximal myotonic myopathy: clinical features of a multisystem disorder similar to myotonic dystrophy*. Archives of neurology, 1995. **52**(1): p. 25-31.
13. Bachinski, L.L., et al., *Confirmation of the type 2 myotonic dystrophy (CCTG) n expansion mutation in patients with proximal myotonic myopathy/proximal myotonic dystrophy of different European origins: a single shared haplotype indicates an ancestral founder effect*. The American Journal of Human Genetics, 2003. **73**(4): p. 835-848.

14. Coenen, M.J., et al., *Dutch myotonic dystrophy type 2 patients and a North-African DM2 family carry the common European founder haplotype*. European Journal of Human Genetics, 2011. **19**(5): p. 567-570.
15. Saito, T., et al., *Myotonic dystrophy type 2 in Japan: ancestral origin distinct from Caucasian families*. Neurogenetics, 2008. **9**(1): p. 61-63.
16. Nakayama, T., et al., *Clinical and genetic analysis of the first known Asian family with myotonic dystrophy type 2*. Journal of Human Genetics, 2014. **59**(3): p. 129-133.
17. Hilbert, J.E., et al., *Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy*. Journal of Neurology, 2013. **260**(10): p. 2497-2504.
18. Eger, K., W. Schulte-Mattler, and S. Zierz, *Proximale myotone Myopathie (PROMM), Klinische Variabilität innerhalb einer Familie*. Der Nervenarzt, 1997. **68**(10): p. 839-844.
19. Mateos-Aierdi, A.J., et al., *Muscle wasting in myotonic dystrophies: A model of premature aging*. Frontiers in aging neuroscience, 2015. **7**: p. 1-16.
20. *Diagnostik von Myopathien*. Erkrankungen der Muskulatur, DGN Leitlinie 2012 22.11.2015]; Available from: [http://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2012/pdf/ll\\_64\\_2012\\_diagnostik\\_von\\_myopathien.pdf](http://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2012/pdf/ll_64_2012_diagnostik_von_myopathien.pdf).
21. Ricker, K., et al., *Proximal myotonic myopathy A new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts*. Neurology, 1994. **44**(8): p. 1448-1448.
22. Thornton, C.A., R.C. Griggs, and R.T. Moxley, *Myotonic Dystrophy with no Trinucleotide Repeat Expansion*. Annals of neurology, 1994. **35**(3): p. 269-272.
23. Rowland, L.P., *Thornton-Griggs-Moxley Disease: Myotonic Dystrophy Type 2*. Annals of Neurology, 1994. **36**(5): p. 803-804.
24. Steinert, H., *Myopathologische Beiträge*. Journal of Neurology, 1909. **37**(1): p. 58-104.
25. Curschmann, H., *Über familiäre atrophische Myotonie*. Journal of Neurology, 1912. **45**(3): p. 161-202.
26. Schoser, B. and T. Grimm, *Myotone Dystrophien – und ihre Differenzialdiagnosen*. medizinische genetik, 2009. **21**(3): p. 381-392.
27. Brook, J.D., et al., *Molecular basis of Myotonic Dystrophy: Expansion of a Trinucleotide (CTG) Repeat at the 3' End of a Transcript Encoding a Protein Kinase Family Member*. Cell, 1992. **68**(4): p. 799-808.
28. Ranum, L.P., et al., *Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus*. Nature genetics, 1998. **19**(2): p. 196-198.

29. Ricker, K., et al., *Linkage of proximal myotonic myopathy to chromosome 3q*. *Neurology*, 1999. **52**(1): p. 170-171.
30. Liquori, C.L., et al., *Myotonic Dystrophy Type 2 Caused by a CCTG Expansion in Intron 1 of ZNF9*. *Science*, 2001. **293**(5531): p. 864-867.
31. Timchenko, L., D.G. Monckton, and C.T. Caskey, *Myotonic dystrophy: an unstable CTG repeat in a protein kinase gene*. *Seminars in Cell Biology*, 1995. **6**(1): p. 13-19.
32. Ricker, K., *Myotonic dystrophy and proximal myotonic myopathy*. *Journal of neurology*, 1999. **246**(5): p. 334-338.
33. Sansone, V., et al., *The frequency and severity of cardiac involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): Long-term outcomes*. *International Journal of Cardiology*, 2013. **168**(2): p. 1147-1153.
34. Schoser, B., et al., *Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2*. *Neurology*, 2004. **63**(12): p. 2402-2404.
35. Franc, D.T., et al., *Cerebral and muscle MRI abnormalities in myotonic dystrophy*. *Neuromuscular Disorders*, 2012. **22**(6): p. 483-491.
36. Phillips, M., et al., *PROMM: the expanding phenotype. A family with proximal myopathy, myotonia and deafness*. *Neuromuscular Disorders*, 1998. **8**(7): p. 439-446.
37. Udd, B., et al., *Proximal myotonic dystrophy—a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes?* *Neuromuscular Disorders*, 1997. **7**(4): p. 217-228.
38. Rudnik-Schöneborn, S., et al., *Outcome and effect of pregnancy in myotonic dystrophy type 2*. *Neurology*, 2006. **66**(4): p. 579-580.
39. Heatwole, C., et al., *Laboratory abnormalities in patients with myotonic dystrophy type 2*. *Archives of Neurology*, 2011. **68**(9): p. 1180-1184.
40. Schmidt, A., *Fettstoffwechselstörungen und Statinunverträglichkeit bei myotonen Dystrophien*, in *Friedrich-Baur-Institut*. 2012, Ludwig-Maximilians-Universität: München.
41. George, A., et al., *Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2*. *Archives of Neurology*, 2004. **61**(12): p. 1938-1942.
42. Young, N.P., et al., *Absent, unrecognized, and minimal myotonic discharges in myotonic dystrophy type 2*. *Muscle & Nerve*, 2010. **41**(6): p. 758-762.
43. Sander, H.W., G.P. Tavoulareas, and S. Chokroverty, *Heat-sensitive myotonia in proximal myotonic myopathy*. *Neurology*, 1996. **47**(4): p. 956-962.
44. George, A., et al., *Muskuloskelettaler Schmerz als Hauptsymptom bei myotoner Dystrophie Typ 2*. *Der Schmerz*, 2006. **20**(5): p. 388-397.

45. Mulders, S.A., et al., *Molecular Therapy in Myotonic Dystrophy: Focus on RNA Gain-of-Function*. Human Molecular Genetics, 2010. **19**(R1): p. R90-R97.
46. Sansone, V., et al., *Italian validation of INQoL, a quality of life questionnaire for adults with muscle diseases*. European Journal of Neurology, 2010. **17**(9): p. 1178-1187.
47. Seesing, F.M., et al., *The individualized neuromuscular quality of life questionnaire: Cultural translation and psychometric validation for the Dutch population*. Muscle & Nerve, 2015. **51**(4): p. 496-500.
48. Sansone, V., et al., *Measuring quality of life impairment in skeletal muscle channelopathies*. European Journal of Neurology, 2012. **19**(11): p. 1470-1476.
49. Vincent, K., et al., *Construction and validation of a quality of life questionnaire for neuromuscular disease (INQoL)*. Neurology, 2007. **68**(13): p. 1051-1057.
50. Graham, C.D., et al., *A systematic review of quality of life in adults with muscle disease*. Journal of Neurology, 2011. **258**(9): p. 1581-1592.
51. Sadjadi, R., et al., *Validation of the individualised neuromuscular quality of life for the USA with comparison of the impact of muscle disease on those living in USA versus UK*. Health Qual Life Outcomes, 2011. **9**: p. 114.
52. Peric, S., et al., *Serbian validation of the Individualized Neuromuscular Quality of Life Questionnaire (INQoL) in adults with myotonic dystrophy type 1*. Journal of Neurology Research, 2011. **1**(4): p. 153-160.
53. Heatwole, C., et al., *Patient-Reported Impact of Symptoms in Myotonic Dystrophy Type 2 (PRISM-2)*. American Journal of Neurology, 2015(85): p. 1-11.
54. Dogan, C., et al., *Gender as a Modifying Factor Influencing Myotonic Dystrophy Type 1 Phenotype Severity and Mortality: A Nationwide Multiple Databases Cross-Sectional Observational Study*. PloS one, 2016. **11**(2): p. 1-12.
55. Tieleman, A., et al., *Dysphagia is present but mild in myotonic dystrophy type 2*. Neuromuscular Disorders, 2009. **19**(3): p. 196-198.
56. Tieleman, A.A., et al., *Gastrointestinal involvement is frequent in myotonic dystrophy type 2*. Neuromuscular Disorders, 2008. **18**(8): p. 646-649.
57. Schneider, C., et al., *Proximal myotonic myopathy; Evidence for anticipation in families with linkage to chromosome 3q*. Neurology, 2000. **55**(3): p. 383-388.
58. de Die-Smulders, C., et al., *Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy*. Brain, 1998. **121**(8): p. 1557-1563.
59. Auvinen, S., et al., *Myotonic Dystrophy Type 2 Found in Two of Sixty-Three Persons Diagnosed as Having Fibromyalgia*. Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(11): p. 3627-3631.



60. Kirzinger, L., et al., *Side effects of anesthesia in DM2 as compared to DM1: a comparative retrospective study*. European Journal of Neurology, 2010. **17**(6): p. 842-845.
61. Nierse, C.J., et al., *Research priorities of patients with neuromuscular disease*. Disability and Rehabilitation, 2013. **35**(5): p. 405-412.
62. Suokas, K.I., et al., *Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: A postal survey in Finland*. Muscle & Nerve, 2012. **45**(1): p. 70-74.
63. Peric, S., et al., *Five-year study of quality of life in myotonic dystrophy*. Acta Neurologica Scandinavica, 2015: p. 1-6.
64. Graham, C.D., et al., *The potential of psychological interventions to improve quality of life and mood in muscle disorders*. Muscle & Nerve, 2015: p. 131-136.

## 9. Anhänge

### 9.1 Allgemeiner Fragebogen

#### Allgemeiner Patienten-Fragebogen für Myotone Dystrophie 2/PROMM

Bitte beantworten Sie alle Fragen so gut Sie können. Falls der Platz nicht ausreichen sollte, können Sie gerne die Rückseite für Ergänzungen verwenden. Ihre Daten werden vertraulich behandelt. Wir danken Ihnen für Ihre Mühe und Ihre Zeit!

Datum: \_\_\_\_\_

#### Persönliche Daten

Nachname,Vorname: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_

Telefonnummer: \_\_\_\_\_

E-Mail: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Geschlecht: weiblich männlich

Name Ihres Hausarztes: \_\_\_\_\_

Anschrift des Hausarztes: \_\_\_\_\_

Telefonnummer des Hausarztes bzw. des betreuenden Arztes: \_\_\_\_\_

Ihre Größe: \_\_\_\_\_ cm Ihr aktuelles Gewicht: \_\_\_\_\_ kg

#### Information über Ihre Diagnosestellung:

1. Wegen welcher Beschwerden haben Sie sich bei einem Arzt vorgestellt, als er Ihre Myotone Dystrophie Typ 2/ PROMM diagnostiziert hat? Was waren Ihre ersten Krankheitsanzeichen?

Keine Beschwerden, aber bei einem Verwandten hatte man die Krankheit festgestellt

Körperliche Symptome (zum Beispiel Muskelschwäche, Herzbeschwerden, Sehstörungen oder andere Auffälligkeiten). Wenn ja, welche?

\_\_\_\_\_

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

---

---

2. Wie alt waren Sie, als Sie zum ersten Mal Beschwerden (erste Krankheitsanzeichen) hatten?  
\_\_\_\_\_ Jahre
3. Wie alt waren Sie, als die Erkrankung bei Ihnen festgestellt wurde?  
\_\_\_\_\_ Jahre
4. Sind Sie der/die Erste in Ihrer Familie, bei dem die Krankheit aufgetreten ist?
- Ja                      Nein

Falls nein, wer in Ihrer Familie ist betroffen?

	Ja	Nein	Nicht sicher	Anzahl der Erkrankten
Bruder / Schwester				
Mutter				
Vater				
Großeltern				
Onkel / Tante				
Cousinen / Cousins / andere Verwandte				

## Soziales

1. Ihre aktuelle Beschäftigung:

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

Kommentar: \_\_\_\_\_

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

Ja                      Nein

Falls ja:

	Ja	Nein
Wurde die Arbeit auf die neuen Bedürfnisse abgestimmt?		
Haben Sie ihren Arbeitsplatz dadurch verloren?		
Sind Sie in Frührente gegangen?		
Anderes( <i>bitte schildern</i> ):		

3. Bitte geben Sie an, welchen Abschluss Sie erworben haben

- Ausbildung
  - Universitätsabschluss
  - Hauptschulabschluss
  - Realschulabschluss
  - Abitur
  - keinen
  - Anderes:
- 

4. Benötigen Sie Hilfsmittel aufgrund der Myotonen Dystrophie?

	Immer	Manchmal	Nein	Ihr Alter, ab dem das Hilfsmittel das erste Mal nötig wurde
Fußgelenksstütze				
Lange Stützschiene für die Beine				
Gehstock				
Gehwagen/ Rollator				
Rollstuhl				
Elektrischer Rollstuhl				
Atemhilfe ( CPAP oder BIPAP)				
Beatmungsgerät				
Herzschrittmacher				
Andere:				

5. Wie weit können Sie ohne Hilfsmittel aktuell gehen?

\_\_\_\_\_

6. Wie viele Stockwerke können Sie hochgehen?

\_\_\_\_\_

### **Sport**

Treiben Sie regelmäßig Sport?

Ja

Nein

*Falls ja, welche Sportart/en und wie häufig?*

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### **Symptome/ weitere Erkrankungen**

1. Leiden Sie unter Zuckerkrankheit(Diabetes mellitus)?

Ja

Nein

2. Leiden Sie unter Bluthochdruck (Hypertonie)?

Ja

Nein

*Falls ja, nehmen Sie Medikamente gegen den Bluthochdruck ein?*

Ja

Nein

*Falls ja, welche*

Name des Medikaments	Dosierung in Milligramm	Seit wann nehmen Sie es ein?	Wenn sie es nicht mehr einnehmen, über welchen Zeitraum haben Sie es eingenommen?





Haarausfall			
Schlaganfall			
Schilddrüsenbeschwerden Genauer: _____			
Herzerkrankung, Herzrasen, unregelmäßiger Herzschlag, Herzklopfen Genauer: _____			
Asthma			
Überblähung der Lunge (Lungenemphysem)			
Lungenentzündung (Pneumonie)			
Nierenprobleme Genauer: _____			
Refluxkrankung			
Magengeschwür			
Verstopfung			
Lebererkrankung Genauer: _____			
Gallenblasenbeschwerden			
Autoimmunerkrankung Genauer: _____			
Rheumatische Erkrankungen Genauer: _____			
Hautkrankheiten (Psoriasis, ...) Genauer: _____			

Impotenz			
Prostatabeschwerden			
Krebs/Tumorerkrankung Genauer: _____			
Chronische Infektionskrankheit Genauer: _____			
Psychologische Probleme (Ängste, Depressionen,...) Genauer: _____			
Demenz Genauer: _____			
Andere: _____			

### Medikamente

Nehmen Sie Medikamente ein?

Ja

Nein

*Falls ja*, geben Sie bitte den Namen aller rezeptpflichtigen und rezeptfreien Medikamente an, sowie alle natürlichen Präparate und Nahrungsergänzungsmittel.

Name des Medikaments	Seit wann nehmen Sie das Medikament ein	Milligramm pro Tablette	Tabletten pro Tag




**Allergien**

Haben Sie Allergien oder Unverträglichkeiten gegen Lebensmittel oder Medikamente?

*Falls ja, gegen was:*

---



---

**Genussmittel**

Rauchen Sie?                      Ja                                      Nein

*Falls ja, seit wann und wie viele Zigaretten pro Tag:*

---

Trinken sie Alkohol?              Ja                                      Nein

*Falls ja, wie häufig und wie viel in etwa:*

---

**Behandlungen**

Haben Sie schon einmal eine der folgenden Behandlungen bekommen?

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



## 9.2 INQoL Fragebogen

VERSION 2.0 Full dt

### INQoL Fragebogen

Datum:

#### Persönliche Daten

Nachname, Vorname (in Druckbuchstaben): \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

#### UNTERSUCHUNG DER BEEINTRÄCHTIGUNGEN DURCH IHRE MUSKELERKRANKUNG

Dieser Fragebogen wurde speziell für den Zweck entwickelt herauszufinden, wie sehr Ihre Muskelerkrankung Sie beeinträchtigt.

Die Fragen beziehen sich auf Ihre Symptome und wie diese sich auf Ihren Alltag auswirken. Es müssen NICHT zwangsläufig alle Symptome auf Ihren Gesundheitszustand zutreffen. In diesem Falle kreuzen Sie bitte "Nein" an und fahren Sie mit dem nächsten Thema fort.

Weitere Fragen werden Ihre körperliche Leistungsfähigkeit, Ihre Selbstständigkeit, Ihr soziales Leben, Ihren Gemütszustand und Ihr äußeres Erscheinungsbild behandeln. Der letzte Abschnitt erörtert Behandlungen, die Sie möglicherweise erhalten. Sie werden zu tatsächlichen und von Ihnen erwarteten Behandlungsergebnissen befragt.

All diese Informationen, die Sie uns zur Verfügung stellen, werden dazu beitragen, dass behandelnde Ärzte die Schwierigkeiten besser verstehen, die Ihre Erkrankung mit sich bringen kann.

Das bedeutet, dass in Zukunft die Beratung und Behandlung von Muskelerkrankungen weiterhin verbessert werden können.

Bitte lesen Sie die Fragen daher aufmerksam durch und beantworten Sie die Einzelpunkte so gut es Ihnen möglich ist.

Vielen Dank für Ihre Mühe!

## THEMA 1: MUSKELSCHWÄCHE

**1) Leiden Sie aufgrund Ihrer Muskelerkrankung an Muskelschwäche?**

Mit Schwäche ist jede Schwäche im Bereich des Gesichts, der Arme, der Hände, Beine und Füße gemeint.

BITTE KREUZEN SIE NUR EIN KÄSTCHEN AN

NEIN	
JA	

→ BITTE WEITER MIT THEMA 2 (NÄCHSTE SEITE)

↘

**a) Wie stark schätzen Sie die Schwäche Ihrer Muskulatur im Rahmen Ihrer Erkrankung ein?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Sehr gering	Ein wenig	Mäßig	Mittelstark	Erheblich	Stark	Sehr stark
1	2	3	4	5	6	7

**b) Beeinträchtigt Ihre Muskelschwäche Sie aktuell in Ihrem Alltag?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelstark	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

**c) Als wie schwerwiegend empfinden Sie durch die Muskelschwäche bedingte, mögliche Probleme?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

## THEMA 2: SCHMERZEN

**2) Haben Sie aufgrund Ihrer Muskelerkrankung Schmerzen?**

BITTE KREUZEN SIE NUR EIN KÄSTCHEN AN

<b>NEIN</b>	
<b>JA</b>	

→ BITTE WEITER MIT THEMA 3 (NÄCHSTE SEITE)

↘

**a) Wie stark sind Ihre Schmerzen im Moment?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Schwach	Ein wenig	Mäßig	Mittelstark	Erheblich	Stark	Sehr stark
1	2	3	4	5	6	7

**b) Gestaltet sich Ihr Alltag durch die Schmerzen aktuell schwierig?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Deutlich	Sehr
0	1	2	3	4	5	6

**c) Als wie schwerwiegend empfinden Sie mögliche, durch Schmerz verursachte Probleme?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6



**THEMA 3: MÜDIGKEIT/ERSCHÖPFUNG****3) Fühlen Sie sich bedingt durch Ihre Muskelerkrankung müde/erschöpft?**

BITTE KREUZEN SIE NUR EIN KÄSTCHEN AN

NEIN	<input type="checkbox"/>	→ BITTE WEITER MIT THEMA 4 (NÄCHSTE SEITE)
JA	<input type="checkbox"/>	

**a) Wie stark ist aktuell Ihre Müdigkeit/Erschöpfung?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Sehr gering	Ein wenig	Mäßig	Mittelstark	Erheblich	Stark	Sehr stark
1	2	3	4	5	6	7

**b) Ist Ihr Alltag durch die Müdigkeit/Erschöpfung momentan beeinträchtigt?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Deutlich	Sehr
0	1	2	3	4	5	6

**c) Als wie schwerwiegend empfinden Sie mögliche, durch die Müdigkeit/Erschöpfung verursachte Probleme?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

**THEMA 4: MUSKELBLOCKADE**

- 4) Leiden Sie im Rahmen Ihrer Muskelerkrankung an "Blockaden" der Muskeln? Damit ist ein spezifisches Zeichen für so genannte Myotonie gemeint. Nämlich, dass Sie Ihre Muskeln nach einer gewollten Anspannung nur langsam wieder entspannen können.

Ihre eigene Muskelerkrankung muss nicht unbedingt mit einer Myotonie einhergehen. In diesem Fall kreuzen Sie einfach NEIN an und gehen Sie zum nächsten Thema über.

BITTE KREUZEN SIE NUR EIN KÄSTCHEN AN

NEIN	<input type="checkbox"/>	→ BITTE WEITER MIT THEMA 5 (NÄCHSTE SEITE)
JA	<input type="checkbox"/>	

- a) Wie stark sind Ihre "Muskelblockaden" im Moment?

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Sehr gering	Ein wenig	Mäßig	Mittelstark	Erheblich	Stark	Sehr stark
1	2	3	4	5	6	7

- b) Beeinträchtigen die "Muskelblockaden" momentan Ihren Alltag?

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Deutlich	Sehr
0	1	2	3	4	5	6

- c) Als wie schwerwiegend empfinden Sie die Schwierigkeiten, die möglicherweise durch die "Muskelblockaden" entstehen?

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

## THEMA 5:HÄNGENDE AUGENLIDER

- 5) **Leiden Sie aufgrund Ihrer Muskelerkrankung an hängenden oder schweren Augenlidern?**

BITTE KREUZEN SIE NUR EIN KÄSTCHEN AN

NEIN	
JA	

→ BITTE WEITER MIT THEMA 6 (NÄCHSTE SEITE)

↘

- a) **Wie stark hängen Ihre Augenlider momentan?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Sehr gering	Ein wenig	Mäßig	Mittelstark	Erheblich	Stark	Sehr stark
1	2	3	4	5	6	7

- b) **Beeinträchtigen Sie die hängenden oder schweren Lider momentan im Alltag?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Deutlich	Sehr
0	1	2	3	4	5	6

- c) **Als wie schwerwiegend empfinden Sie die Schwierigkeiten, die möglicherweise durch die hängenden/schweren Augenlider entstehen?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6



## THEMA 6: DOPPELBILDER

6) **Leiden Sie aufgrund Ihrer Muskelerkrankung an Doppelbildern?**

BITTE KREUZEN SIE NUR EIN KÄSTCHEN AN

NEIN	
JA	

→ BITTE WEITER MIT THEMA 7 (NÄCHSTE SEITE)

↓

a) **Wie stark treten bei Ihnen momentan Doppelbilder beim Sehen auf?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Sehr gering	Ein wenig	Mäßig	Mittelstark	Erheblich	Stark	Sehr stark
1	2	3	4	5	6	7

b) **Beeinträchtigen die Doppelbilder im Moment Ihren Alltag?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Deutlich	Sehr
0	1	2	3	4	5	6

c) **Als wie schwerwiegend empfinden Sie möglichen Probleme, die durch das Sehen von Doppelbildern entstehen?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

## THEMA 7: SCHLUCKBESCHWERDEN

7) **Leiden Sie aufgrund Ihrer Muskelerkrankung an Schluckbeschwerden?**

BITTE KREUZEN SIE NUR EIN KÄSTCHEN AN

NEIN	
JA	



BITTE WEITER MIT THEMA 8 (NÄCHSTE SEITE)

a) **Wie stark sind Ihre Schluckbeschwerden momentan?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Sehr gering	Ein wenig	Mäßig	Mittelstark	Erheblich	Stark	Sehr stark
1	2	3	4	5	6	7

b) **Beeinträchtigen die Schluckbeschwerden Sie momentan im Alltag?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Deutlich	Sehr
0	1	2	3	4	5	6

c) **Als wie schwerwiegend empfinden Sie die möglichen Probleme, die durch Ihre Schluckbeschwerden entstehen?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

### THEMA 8: AKTIVITÄTEN

8) (A) Wie stark beeinträchtigt Ihre Muskelerkrankung Sie momentan bei der Ausführung folgender Tätigkeiten?

BITTE KREUZEN SIE JEWELNS EINE ZAHL AN	Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
<b>I Alltagsaktivitäten</b> (z.B. Hausarbeit, Wäschewaschen, Anziehen)	0	1	2	3	4	5	6
<b>II Freizeitaktivitäten</b>	0	1	2	3	4	5	6
<b>III Arbeit</b>	0	1	2	3	4	5	6
↓							
Wenn Sie keiner bezahlten Tätigkeit nachgehen, bitte kreuzen Sie das folgende Kästchen an (wenn Sie beispielsweise arbeitslos sind, sich ausschließlich um den Haushalt kümmern oder in Rente sind) <input type="checkbox"/>							
Wenn Sie aufgrund Ihrer Erkrankung nicht arbeiten, bitte hier ankreuzen <input type="checkbox"/>							

(B) I. In Anbetracht meiner Erkrankung ist meine Fähigkeit, gewünschte Tätigkeiten auszuüben:

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Genau nach meiner Vorstellung	Gut, aber nicht ganz nach meiner Vorstellung	Okay, aber nicht so wie ich es mir vorstelle	Weder noch	Eher schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlechter könnte es nicht sein
0	1	2	3	4	5	6

II. Als wie schwerwiegend empfinden Sie die Beeinträchtigung gewünschte Tätigkeiten im Rahmen Ihrer Muskelerkrankung auszuüben?

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

ODER kreuzen Sie das folgende Kästchen an, wenn Ihre Leistungsfähigkeit genau Ihren Vorstellungen entspricht

**THEMA 9: SELBSTSTÄNDIGKEIT**

- 9) (A) Wie stark sind Sie momentan bei der Ausübung von Aktivitäten auf die Unterstützung anderer Personen angewiesen? (Beispielsweise bei Alltagsaufgaben daheim und außer Haus)

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

- (B) I. In Anbetracht meiner Erkrankung empfinde ich meinen Selbstständigkeitsgrad:

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Genau nach meiner Vorstellung	Gut, aber nicht ganz nach meiner Vorstellung	Okay, aber nicht so wie ich es mir vorstelle	Weder noch	Eher schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlechter könnte es nicht sein
0	1	2	3	4	5	6

- II. Als wie schwerwiegend empfinden Sie die mögliche Einschränkung Ihrer Selbstständigkeit durch Ihre Muskelerkrankung?

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

ODER kreuzen Sie das folgende Kästchen an, wenn der Grad Ihrer Selbstständigkeit genau Ihren Vorstellungen entspricht



**THEMA 10: SOZIALLEBEN**

10) (A) Führt Ihre Muskelerkrankung momentan zu Schwierigkeiten in der Beziehung zu folgenden Personen?

BITTE KREUZEN SIE JEWELNS EINE ZAHL AN		Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
I	Partner/ Ehepartner ↓ Falls Sie weder verheiratet oder in einer Beziehung sind oder falls Sie verwitwet sind, bitte hier ankreuzen <input type="checkbox"/>	0	1	2	3	4	5	6
II	Andere Familienmitglieder	0	1	2	3	4	5	6
III	Freunde	0	1	2	3	4	5	6
IV	Andere Personen (z.B. Bekannte, Kollegen, Fremde)	0	1	2	3	4	5	6

(B) I. In Anbetracht meiner Muskelerkrankung ist mein engster Familienkreis:

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Genau nach meiner Vorstellung	Gut, aber nicht ganz nach meiner Vorstellung	Okay, aber nicht so wie ich es mir vorstelle	Weder noch	Eher schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlechter könnte es nicht sein
0	1	2	3	4	5	6

II. Welche Bedeutung messen Sie den Auswirkungen Ihrer Muskelerkrankung auf Ihren engsten Familienkreis bei?

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar keine	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Starke	Sehr starke
0	1	2	3	4	5	6

ODER kreuzen Sie folgendes Kästchen an, wenn die Beziehung zu Ihrem engsten Familienkreis genau Ihrer Vorstellung entspricht

**III. In Anbetracht meiner Muskelerkrankung sind meine engen Freundschaften:**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Genau nach meiner Vorstellung	Gut, aber nicht ganz nach meiner Vorstellung	Okay, aber nicht so wie ich es mir vorstelle	Weder noch	Eher schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlechter könnte es nicht sein
0	1	2	3	4	5	6

**IV. Welche Bedeutung messen Sie den Auswirkungen Ihrer Muskelerkrankung auf Ihren engsten Freundeskreis bei?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar keine	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Starke	Sehr starke
0	1	2	3	4	5	6

ODER kreuzen Sie folgendes Kästchen an, wenn die Beziehung zu Ihren engsten Freunden genau Ihrer Vorstellung entspricht

**V. In Anbetracht meiner Muskelerkrankung sind meine Beziehungen zu anderen Personen (beispielsweise Bekanntschaften, Fremden oder Kollegen):**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Genau nach meiner Vorstellung	Gut, aber nicht ganz nach meiner Vorstellung	Okay, aber nicht so wie ich es mir vorstelle	Weder noch	Eher schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlechter könnte es nicht sein
0	1	2	3	4	5	6

**VI. Welche Bedeutung messen Sie den Auswirkungen Ihrer Muskelerkrankung auf diesen Personenkreis bei?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar keine	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Starke	Sehr starke
0	1	2	3	4	5	6

ODER kreuzen Sie folgendes Kästchen an, wenn der Kontakt zu diesem Personenkreis genau Ihrer Vorstellung entspricht

**THEMA 11: GEMÜTSZUSTAND****11.) (A) Wie fühlen Sie sich momentan mit Ihrer Erkrankung:**

BITTE KREUZEN SIE JEWEILS EINE ZAHL AN	Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittel- mäßig	Erheb- lich	Stark	Sehr stark
I Nervös/besorgt	0	1	2	3	4	5	6
II Freudlos	0	1	2	3	4	5	6
III Niedergeschlagen	0	1	2	3	4	5	6
IV Wenig Zuversicht/ geringes Selbstwertgefühl	0	1	2	3	4	5	6

**(B) I. Im Rahmen meiner Muskelerkrankung ist mein Gemütszustand:**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Genau nach meiner Vorstellung	Gut, aber nicht ganz nach meiner Vorstellung	Okay, aber nicht so wie ich es mir vorstelle	Weder noch	Eher schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlechter könnte es nicht sein
0	1	2	3	4	5	6

**II. Welche Bedeutung messen Sie den Auswirkungen Ihrer Muskelerkrankung auf Ihren Gemütszustand bei?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar keine	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Starke	Sehr starke
0	1	2	3	4	5	6

ODER kreuzen Sie folgendes Kästchen an, wenn Ihr Gemütszustand völlig Ihrer Vorstellung entspricht



**THEMA 12: ÄUßERES ERSCHEINUNGSBILD****12.) (A) Beeinträchtigt Ihre Muskelerkrankung momentan Ihr Aussehen?**

Ihre Erkrankung kann Auswirkungen auf das Aussehen Ihres Körpers, Ihres Gesichts oder Ihrer Haut haben oder auf die Art, wie Sie sich bewegen und ob Sie eine Gehhilfe oder einen Rollstuhl benutzen müssen

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erheblich	Stark	Sehr stark
0	1	2	3	4	5	6

**(B) I. In Anbetracht meiner Erkrankung ist mein äußeres Erscheinungsbild:**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Genau nach meiner Vorstellung	Gut, aber nicht ganz nach meiner Vorstellung	Okay, aber nicht so wie ich es mir vorstelle	Weder noch	Eher schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlecht, aber es könnte schlimmer sein	Schlechter könnte es nicht sein
0	1	2	3	4	5	6

**II. Welche Bedeutung messen Sie den Auswirkungen Ihrer Muskelerkrankung auf Ihr Aussehen bei?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar keine	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Starke	Sehr starke
0	1	2	3	4	5	6

ODER kreuzen Sie folgendes Kästchen an, wenn Ihr äußeres Erscheinungsbild genau Ihrer Vorstellung entspricht



**THEMA 13: BEHANDLUNGEN/THERAPIE**

- 13.) (A) Bekommen Sie bereits eine Therapie für Ihre Muskelerkrankung oder beginnen Sie in Kürze damit?  
(Zum Beispiel Operationen, Medikamente, Infusionen/Spritzen oder Bewegungstherapie)

BITTE KREUZEN SIE NUR EIN KÄSTCHEN AN

NEIN	<input type="checkbox"/>
JA	<input type="checkbox"/>



- I. Hatten Sie das Gefühl, dass die Therapie Ihrer Erkrankung bisher einen Erfolg gebracht hat?

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar keine	Wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Große	Sehr große
0	1	2	3	4	5	6

Wenn Sie sich noch keiner Behandlung unterziehen, kreuzen Sie bitte folgendes Kästchen an

Wenn Sie sich nicht sicher sind, kreuzen Sie bitte hier an

- II. Haben Sie das Gefühl, dass die Therapie Ihrer Muskelerkrankung positive Auswirkungen auf die Zukunft haben wird?

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Deutlich	Sehr
0	1	2	3	4	5	6

Wenn Sie sich unsicher sind oder noch nie darüber nachgedacht haben, bitte hier ankreuzen

- III. Welche Bedeutung messen Sie den Erfolgen Ihrer Therapie bei?

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar keine	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Starke	Sehr starke
0	1	2	3	4	5	6

**(B) I. Haben Sie den Eindruck, dass die Therapie, die Sie im Rahmen Ihrer Muskelerkrankung erhalten, Nebenwirkungen hat?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar keine	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Starke	Sehr starke
0	1	2	3	4	5	6

Wenn Sie sich noch keiner Behandlung unterziehen, kreuzen Sie bitte folgendes Kästchen an

Wenn Sie sich nicht sicher sind, kreuzen Sie bitte hier an

**II. Befürchten Sie, dass durch die Therapie Ihrer Muskelerkrankung in Zukunft Nebenwirkungen auftreten?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar nicht	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Deutlich	Sehr
0	1	2	3	4	5	6

Wenn Sie sich unsicher sind oder noch nie darüber nachgedacht haben, bitte hier ankreuzen

**III. Welche Bedeutung messen Sie den Nebenwirkungen Ihrer Therapie bei?**

BITTE KREUZEN SIE EINE ZAHL AN

Gar keine	Ein wenig	Mäßig	Mittelmäßig	Erhebliche	Starke	Sehr starke
0	1	2	3	4	5	6

---

**Ergänzende Kommentare**

Falls Sie Anmerkungen zu Ihrer Erkrankung und daraus folgenden Beeinträchtigungen haben, vermerken Sie das bitte im Kästchen unterhalb.

**VIELEN HERZLICHEN DANK FÜR IHRE UNTERSTÜTZUNG!**

### 9.3 Votum der Ethikkommission



Ethikkommission · Pettenkoferstr. 8 · 80336 München

Prof. Dr. med. Benedikt Schoser  
Friedrich-Baur-Institut-LMU  
Ziemssenstr. 1  
80336 München

Vorsitzender:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Telefon+49 (0)89 5160 - 5191  
Telefax+49 (0)89 5160 - 5192  
Ethikkommission@  
med.uni-muenchen.de  
[www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de](http://www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de)

Anschrift:  
Pettenkoferstr. 8a  
D-80336 München

München, 29.11.2013 Hb/ sc

Unser Zeichen: **477-13** (bitte bei Schriftwechsel angeben)

#### Beratung nach § 15 Berufsordnung für Ärzte in Bayern

Titel: Verlaufsuntersuchung zum Altern bei  
Myotoner Dystrophie Typ 2

Antragsteller: Prof. Dr. med. Benedikt Schoser, FBI-LMU, Ziemssenstr. 1, 80336 München

Sehr geehrter Herr Kollege Schoser,

besten Dank für Ihr Schreiben vom 25.11.2013 mit der Beantwortung unserer Fragen bzw. Erfüllung der Auflagen und den noch ausstehenden bzw. überarbeiteten Unterlagen (Einverständniserklärung Patientenregister Myotone Dystrophie).

Die Ethikkommission (EK) kann Ihrer Studie nun die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit zuerkennen.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung des Vorhabens durch die EK die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Änderungen des Studienprotokolls sind der EK mitzuteilen. Für Ihre Studie wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. W. Eisenmenger  
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:  
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender)  
PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. H. Müller, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeifer, Dr. Ch. Zach

## **10. Danksagung**

Besonders großer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Benedikt Schoser für die Überlassung des Dissertationsthemas und die sehr gute, immer zuverlässige Betreuung.

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Friedrich-Baur-Instituts, insbesondere Frau Thiele, für die Unterstützung während der Anfangsphase meiner Arbeit bedanken. Ebenso bei den Mitarbeitern des IBE für die statistische Beratung.

Mein Dank gilt auch allen Patienten, die zahlreich und so motiviert an der Studie teilgenommen haben.

Dankeschön außerdem an meine Familie und meine Freunde, die mir in allen Belangen während des Medizinstudiums und der Anfertigung dieser Arbeit zur Seite standen. Asante sana insbesondere an Annemarie und Herbert, Tomas und Valentina, Gabriele und Gustl, Leonie und Patricia, sowie Annette und Patrick mit Philip und Ella.

In jeder Phase war mir seit dem ersten Tag des Studiums mein Partner Jonas eine unersetzbare Hilfe und Unterstützung. Danke dafür und für die Vorstellung der Steinlaus.

## 11. Eidesstattliche Versicherung

Schaal, Anja Isabelle Katharina

---

Name, Vorname

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

### **Evaluation der Lebensqualität im Altersverlauf bei der Myotonen Dystrophie Typ 2**

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

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorand/in