

**Konsensbasierte
Behandlungsempfehlungen für
erwachsene Patienten mit
Myotoner Dystrophie Typ I (DMI)**

Konsensbasierte Behandlungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ I (DMI)

DM1 ist eine Multisystemerkrankung, für deren klinische Behandlung bislang keine evidenzbasierten Richtlinien existierten, da Studien und präzise Befunde nicht für alle betroffenen Organsysteme und Krankheitsbilder vorlagen. Um die Behandlung dieser Multiorganstörung zu verbessern und zu standardisieren, haben mehr als 65 führende Kliniker/-innen aus Westeuropa, UK, Kanada und den USA während eines zweijährigen Prozesses vom Frühjahr 2015 bis Frühjahr 2017 **Konsensbasierte Behandlungsempfehlungen für Erwachsene mit Myotoner Dystrophie Typ 1** erarbeitet. Organisation und Finanzierung dieses Projektes wurden von Myotonic übernommen.

Anhang 1 beinhaltet ein vollständiges Verzeichnis der Autoren/Autorinnen und einen Überblick über die Methodik der Konsensfindung.

Anhang 2 umfasst vollständige Literaturangaben für sämtliche Teile der Studie.

Die hier vorliegenden Empfehlungen sowie die Literaturangaben werden im Dreijahresrhythmus ergänzt und überarbeitet. Myotonic wird diese Aktualisierungen personell und logistisch unterstützen

Eine Kurzfassung der Konsensbasierten Behandlungsempfehlungen ist verfügbar unter <https://www.myotonic.org/toolkits-publications>

Weiterführende Informationen unter myotonic.org

Inhaltsverzeichnis

Lebensbedrohliche symptomatik.....	4
Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle	4
Versorgung der Atmung	6
Kardiovaskuläre Versorgung	8
Schwangerschaft und geburtshilfliche Versorgung	12
Schwere symptomatik	14
Skelettmuskelschwäche und Rehabilitation.....	14
Myotonie der Skelettmuskulatur.....	16
Augenärztliche Versorgung	18
Gastrointestinale Versorgung.....	20
Neuropsychiatrische Versorgung	23
Psychosoziale Versorgung	25
Exzessive Tagesmüdigkeit	26
Endokrinologie und Metabolismu	28
Tumore	30
Ergänzende betrachtungen.....	31
Diagnose	31
Genetische Beratung.....	33
Palliative Versorgung	34
Anhang 1: Projektüberblick und autorenverzeichnis.....	36

Anhang 2: Literaturverzeichnis.....	40
Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerz	40
Atmung und Beatmung	40
Kardiovaskuläre Thematik.....	41
Schwangerschaft und Geburtshilfe.....	43
Skelettmuskelschwäche und Rehabilitation.....	44
Myotonie der Skelettmuskulatur.....	46
Augen.....	47
Magen-Darm-Trakt	48
Neuropsychiatrische und Psychosoziale Thematik	48
Exzessive Tagesmüdigkeit	49
Endokrinologie und Metabolismus.....	50
Tumore	52
Diagnostik und Genetische Beratung	53
Palliativversorgung	54

Lebensbedrohliche Symptomatik

Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle

Hintergrund

DM1-Patienten tragen gegenüber der Normalbevölkerung ein weitaus höheres Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen bei Narkose und Analgesie. Wechselwirkungen der Medikation im kardialen, respiratorischen, muskulären und zentralnervösen System können bei diesen Patienten zu einer Vielzahl von negativen Reaktionen vor, während und nach operativen Eingriffen führen. Schwere Nebenwirkungen werden auch für Patienten mit ansonsten milder DM1-Symptomatik berichtet.

Siehe *Practical Suggestions for the Anesthetic Management of a Myotonic Dystrophy Patient* und die *Richtlinien Anesthesia Quick Reference Guide der Myotonic* unter <https://www.myotonic.org/toolkits-publications>

Zusätzlich müssen Anomalien im kognitiven Bereich sowie Verhaltensauffälligkeiten präoperativ sorgfältig geprüft und entsprechend berücksichtigt werden (sofern möglich), da solche Anomalien in Verbindung mit Hypersomnie und präoperativem Schlafmangel zu Komplikationen bei der unmittelbaren postoperativen Versorgung und der langfristigen Genesung führen können.

Narkoserisiken wie in den oben angegebenen Myotonic-Richtlinien für die Anästhesie basieren auf DM-Symptomen wie:

- Kardiale Reizleitungsstörungen und potentiell tödliche Arrhythmien
- Ateminsuffizienz und unzureichender Schutz der Atemwege
- Motilitätsstörungen des Gastrointestinaltraktes als häufige Ursache für Pseudo-Obstruktion und Aspiration
- Reaktionen auf Succinylcholin (obwohl eine tatsächliche maligne Hyperthermie durch DM1 nicht begünstigt wird, sollte Succinylcholin diesen Patienten wegen der Risiken im Hinblick auf einen Spasmus der Kiefermuskulatur und einer Hyperkaliämie nicht verabreicht werden)
- Verlängerte und erhöhte Sensitivität auf Sedativa und Analgetika, die zu schweren Komplikationen in der postnarkotischen Phase führen kann. Das postnarkotische Risiko für Aspiration und andere Komplikationen, z. B. verzögerte Apnoe und Versagen der Atmung, wird durch folgende Effekte der Medikation erhöht:
 - a. Reduzierter Bewusstseinsgrad
 - b. Verstärkte Atemschwäche
 - c. Pharyngeale Dysfunktion mit reduziertem Schutz der Atemwege
 - d. Gastrointestinale Dysmotilität und potentielle Pseudo-Obstruktion

Empfehlungen

1. Siehe *Practical Suggestions for the Anesthetic Management of a Myotonic Dystrophy Patient* und die *Anesthesia Quick Reference Guide Myotonic* unter <https://www.myotonic.org/toolkits-publications> zu Risiken der Anästhesie und für Empfehlungen vor allen chirurgischen Eingriffen und Maßnahmen, die eine Anästhesie erfordern
2. Überwachung des Patienten wegen unerwünschter Nebenwirkungen und Wechselwirkungen im kardialen, respiratorischen, skelettmuskulären und zentralnervösen System vor, während und nach operativen Eingriffen
3. Überwachung des Patienten auf schwerwiegende Nebenwirkungen auch bei schwach ausgeprägter DM1-Symptomatik
4. Sorgfältige präoperative Prüfung von Anomalien im kognitiven Bereich sowie von Verhaltensauffälligkeiten, da solche Anomalien in Verbindung mit Hypersomnie und präoperativem Schlafmangel zu Komplikationen bei der unmittelbaren postoperativen Versorgung und der langfristigen Genesung führen können
5. Achtung: die meisten schwerwiegenden Komplikationen treten nach der Narkose auf

Lebensbedrohliche Symptomatik

Versorgung der Atmung

Hintergrund

DM1-Patienten haben häufig signifikante Probleme bei der Atmung, die auf einer Muskelschwäche des Diaphragmas, der abdominalen und intercostalen Muskulatur sowie auf einer Myotonie dieser Muskeln basieren. In der Folge tritt eine schwache Atmungsleistung auf, die zu niedrigem Sauerstoffgehalt und erhöhtem Kohlendioxidgehalt im Blut führt. Eine chronische Beeinträchtigung der Atmung ist die häufigste Ursache für die Sterblichkeit und Morbidität von DM1-Patienten.

Exzessive Tagesmüdigkeit (ETM) und Ateminsuffizienz treten häufig auf und reduzieren die Lebensqualität von DM1-Patienten erheblich. Die Ursachen mögen nicht voneinander zu trennen sein, liegen aber im Falle einer ETM möglicherweise primär in einer zentralnervösen Beteiligung, im Falle von Ateminsuffizienz oder -versagen meistens in einer Schwäche der Atemmuskulatur. Abgesehen davon trägt unzureichender Atemfluss während des Schlafs möglicherweise zu gestörtem Schlaf und exzessiver Tagesmüdigkeit bei, und zentralnervöse Faktoren haben möglicherweise einen Anteil an den Atemschwierigkeiten, die bei DM1 auftreten.

Eine Schwäche der an Ein- und Ausatmung beteiligten Muskulatur senkt die Effektivität der Hustenleistung und beeinträchtigt das Abhusten von Sekreten, wodurch das Risiko für Atemwegsinfekte und für das Einatmen von Stoffen in die Lunge erhöht wird. Eine Schwäche der Schluckmuskulatur kann die Gefahr für das Einatmen von Speisen, Getränken, Speichel, Nasensekreten und Magenflüssigkeiten erhöhen.

Die üblichen Narkose- und intravenös verabreichten Schmerzmittel, insbesondere Opiate, verursachen häufig ein Versagen der Atmung bei Patienten, die bis dahin klinisch stabil waren. Daher besteht eine dringliche Notwendigkeit zu einer sorgfältigen perioperativen Versorgung von DM1-Patienten.

Empfehlungen

Überwachung von Beginn an und in regelmäßigen Abständen.

Überprüfung:

- a. Ineffektive Hustenleistung, wiederkehrende pulmonale Infektionen, bei Forcierter Vitalkapazität ein Wert $< 50\%$ des erwarteten Normwertes oder ein MIP < 60 cmH₂O; falls präsent, sind alle 6 Monate oder häufiger zu bestimmen:
 - I. Verlauf und Häufigkeit von Infektionen des Brustraumes
 - II. Respirationsrate, Auskultation, Bestimmung der Bewegung der Brustwand, Einbeziehung abdominaler Muskulatur (als Minimum einer pulmonalen Untersuchung)
 - III. Orthopnoe, Dyspnoe, schlechter Schlaf, morgendliche Kopfschmerzen, Apnoe, Müdigkeit und Schnarchen

Untersuchung:

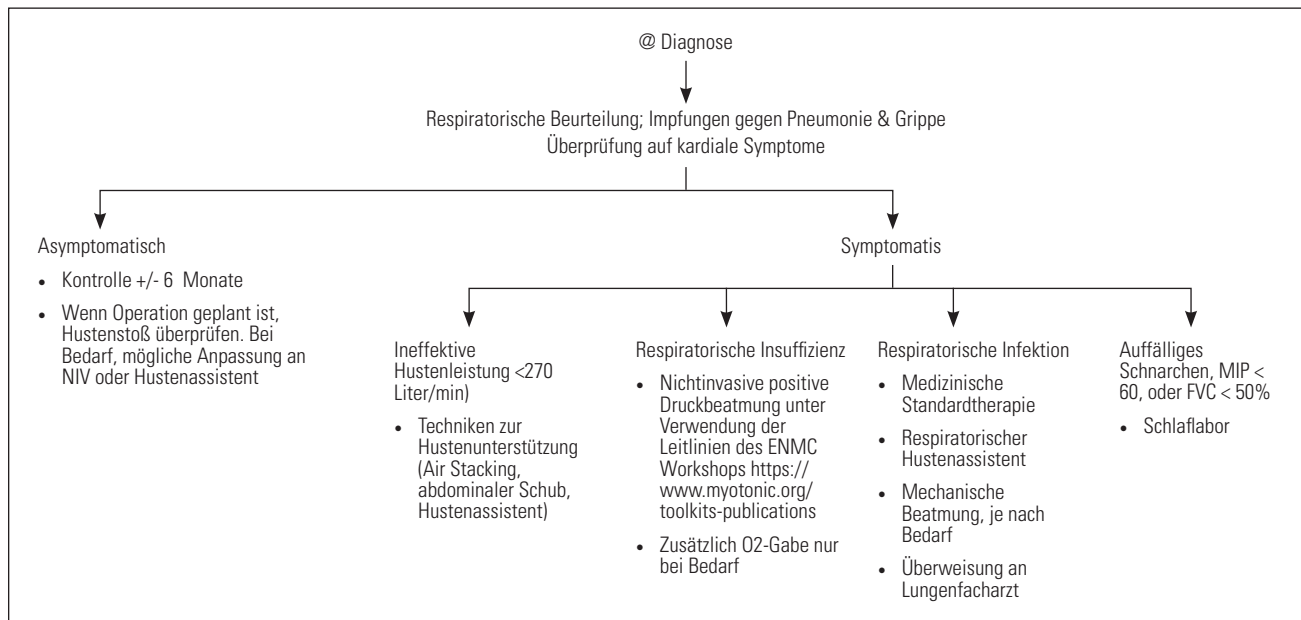
- a. Forcierte Vitalkapazität (FVC) und Forciertes Expiratorisches Volumen (FEV₁), wenn möglich im Sitzen und in Rückenlage; Bestimmung der Stärke der Atemmuskulatur mit Maximalem Einatmungs- (MIP) und Maximalem Ausatemungsdruck (MEP) im Stand und in Rückenlage; nächtliche Oxymetrie und ein Hustenspitzenfluss alle 6 Monate

- b. Starkes Schnarchen, regelmäßig unterbrochener Nachtschlaf, ein MIP-Wert < 60 oder eine FVC $< 50\%$ des erwarteten Normwertes mittels Schlafuntersuchung oder anderer respiratorischer Tests; Generell sollte eine Schlafstudie für DM1-Patienten ein niedrigschwelliges Angebot darstellen
- c. Feststellung respiratorischer Befunde vor chirurgischen Eingriffen; falls nötig, sollte vor chirurgischen Eingriffen ebenfalls eine Gewöhnung an nächtliche non-invasive Ventilation oder an Hilfsmittel, die das Abhusten fördern, erfolgen (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle)

Behandlung:

- a. Impfungen gegen Grippe und Lungenentzündung, sofern nicht kontraindiziert; Patienten mit Infektionen der Atemwege sollten so bald wie möglich die medizinische Standardtherapie erhalten, außerdem (falls nötig) respiratorische Hustenunterstützung und mechanische Ventilation. Falls erforderlich, atemtherapeutische und lungenfachärztliche Mitbetreuung.
- b. Techniken zum Freihalten der Atemwege (z.B. mechanische Beatmung) bei DM1- Patienten mit ineffektiver Hustenleistung (Husten-Spitzenfluss < 270 l/min.), Lungeninfektionen und während Operationen (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle)
- c. Nicht-invasive positive Druckventilation (NIV) bei Ateminsuffizienz von Patienten mit Schwäche der Atemmuskulatur und Atemstörungen beim Schlafen. Einige Patienten benötigen im Krankheitsverlauf nächtliche Atemunterstützung sowie Dauerbeatmung. Nicht-invasive positive Druckventilation (NIV) sollte nach den konsensualen Kriterien des ENMC (European Neuromuscular Centre) -Workshops durchgeführt werden (2014-7-21).
- d. Vorsicht bei ergänzender Sauerstoffgabe in Verbindung mit nicht-invasiver Ventilation (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle)
- e. Prophylaktisch: Notrufvorrichtung

Abb. 1 Empfehlungen Respiratorische Versorgung Übersicht



Lebensbedrohliche Symptomatik

Kardiovaskuläre Versorgung

Hintergrund

Die kardiale Pathophysiologie bei DM1 betrifft in erster Linie das Reizleitungssystem, jedoch sind alle myokardialen Gewebe betroffen. Die Störungen des Reizleitungssystems sind progressiv; sie verlaufen anfangs asymptomatisch, steigern dann das Risiko für symptomatische Arrhythmien.

Klinisch zeigen sich Präsynkope, Synkope, Palpitationen, Dyspnoe, Brustschmerz oder plötzlicher Tod durch Herzstillstand.

Die Feststellung der Schwere der kardialen Reizleitungsstörung erfolgt durch kardiale Untersuchungen einschließlich Standardelektrokardiogramm (EKG) und ambulantem Langzeit-EKG, für Patienten mit erhöhtem Risiko durch invasive elektrophysiologische Untersuchung.

Patienten mit DM1 tragen ein Risiko sowohl für Bradyarrhythmien als auch für Tachyarrhythmien. Implantation von Schrittmachern ist möglich, sowohl zur Behandlung symptomatischer Bradyarrhythmien als auch prophylaktisch bei hohem Risiko für einen AV-Block.

Die häufigsten Tachyarrhythmien sind atriale Fibrillation und atriales Flattern mit dem Risiko für kardiogene Embolie und Schlaganfall. DM1-Patienten zeigen auch ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien (Tachykardie oder Fibrillation) mit der Folge eines Herzstillstands.

DM1-Patienten, die eine ventrikuläre Tachyarrhythmie überlebt haben, können einen Implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) erhalten; ebenso kann Patienten mit hohem Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmie prophylaktisch ein solcher Defibrillator implantiert werden.

Da plötzlicher Herztod auch für DM1-Patienten mit Schrittmachern oder ICD berichtet wird, stellt sich die Frage nach einer nicht-arrhythmischen Ursache.

Bildgebende Verfahren wie Echokardiographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanz (MR) können zur Bestimmung des Herzens einschließlich linker ventrikulärer Funktion herangezogen werden. Asymptomatische Anomalien treten bei einer begrenzten Anzahl von Erwachsenen mit DM1 auf und finden sich häufiger bei Patienten mit einer Reizleitungsstörung.

Dilatierte, nicht-ischämische Kardiomyopathien kommen nicht häufig vor, können sich jedoch bei Erwachsenen mit DM1 entwickeln. Manifestierte dilatierte Kardiomyopathien zeigen typischerweise einen schnellen Verlauf zu kongestivem Herzversagen mit Todesfolge.

Empfehlungen

Allgemein:

- a. Notrufvorrichtungen sollten getragen werden

Überprüfung:

- a. Palpitationen, Präsynkope, Synkope, Dyspnoe und Brustschmerz; falls präsent, Patienten zur sofortigen Behandlung überweisen

- b. Arrhythmien einschließlich Sinusbradykardie, AV-Block, atriale Fibrillation und Flattern, ventrikuläre Tachykardie. Feststellung und Behandlung nach den Richtlinien der ACC (American College of Cardiology), AHA (American Heart Association), ESC (European Society of Cardiology) bei Patienten mit ventrikulären Arrhythmien und zur Vorbeugung gegen plötzlichen Herztod (siehe <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949478>)
- c. Veränderte Symptomatik, anomale kardiale Bildgebung, anomales EKG bei allen DM1-Patienten; Untersuchungen sollten von einem/einer Kardiologen/Kardiologin mit Erfahrung auf dem Gebiet der DM1 vorgenommen werden

Untersuchung:

- a. Bei der Diagnose einer DM1: Standard-EKG zur Abklärung kardialer Symptome, danach etwa jährlich
- b. Impuls- oder Reizleitungsanomalien mittels Standard-EKG einschließlich Sinusrate < 50 BPM, PR-Intervall > 200 ms, QRS-Dauer > 100 ms einschließlich linkem oder rechtem Schenkelblock, linkem vorderen oder hinterem faszikulären Block, AV-Block 2. oder 3. Grades, anomale Q-Wellen, atriale Tachykardie, Fibrillation oder Flattern, ventrikuläre Arrhythmien
- c. Herzversagen, falls anomales EKG eine Reizleitungsstörung nahelegt oder bei Vorliegen anderer Symptome; Echokardiographie durchführen

Behandlung:

- a. Regelmäßige kardiologische Begutachtung; kardiologische Untersuchungen sind essentiell bei Patienten mit anomalem EKG und/oder kardialer Symptomatik
- b. ICD in Betracht ziehen bei DM1-Patienten mit hohem Risiko für Herzstillstand oder plötzlichen Herztod bei anomalem Befund durch nicht-invasive oder invasive Untersuchungsmethoden, selbst bei Fehlen einer richtlinienbasierten Indikation
- c. Bei der Diagnose einer DM1 bildgebende Verfahren berücksichtigen, Wiederholung alle 3-5 Jahre, selbst bei Fehlen von Symptomen oder anomalen Untersuchungsbefunden
 - i. Außer Echokardiographie sind andere Bildgebungsverfahren sinnvolle Alternativen zur Abklärung der Befunde durch Experten
Außer echokardiographie sind andere bildgebungsverfahren sinnvolle alternativen zur abklärung der befunde durch experten
- d. Invasive Elektrophysiologie bei Verdacht auf schwere Arrhythmie wegen anomalen Befundes bei nicht-invasiver Herzuntersuchung
- e. Entsprechende Therapie, pharmakologisch und instrumentell, nach den Richtlinien der ACCF (American College of Cardiology Foundation) und AHA (American Heart Association) bei Herzversagen oder reduzierter links-ventrikulärer systolischer Funktion (siehe <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747642>)
- f. Primärer (prophylaktischer) oder sekundärer (symptomatischer) Präventions-Schrittmacher oder ICD nach den Richtlinien für gerätebasierte Therapie kardialer Rhythmus-Anomalien der ACCF (American College of Cardiology Foundation), AHA (American Heart Association) und HRS (Heart Rhythm Society) (siehe <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498951>). Diese Behandlung muss von einem Kardiologen durchgeführt und mit dem/der erstversorgenden Arzt/Ärztin und evtl. weiteren beteiligten Fachmediziner koordiniert werden

- i. Die Zustimmung des Patienten und seiner Familie sollte bei der Entscheidung, einen Schrittmacher oder ICD zu implantieren, ebenso berücksichtigt werden wie andere Risikofaktoren bzgl. Morbidität und Mortalität
- g. Ambulantes Holter-EKG - entweder Kurzzeit (24-48 Stunden) oder Langzeit (30 Tage oder mehr) - zur Bestimmung von Arrhythmien bei Patienten mit kardialen Symptomen. Periodische Wiederholung dieser Überwachung alle 3-5 Jahre, falls symptomatischer Status oder Änderung in regelmäßig wiederholten Standard-EKGs dies nahelegen

Überweisung:

- a. An kardiologisches Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung von DM1-Patienten mit kardialer Symptomatik, anomalem jährlichen oder zweijährlichen EKG mit Hinweis auf Herzbeteiligung sowie DM1-Patienten über 40 Jahre ohne vorherige Beteiligung des Herzens. Überweisung an die Kardiologie ist jedoch bei allen Patienten als Teil eines multidisziplinären Untersuchungsprogramms sinnvoll und ebenso, falls der/die erstversorgende Arzt/Ärztin keine fachliche Erfahrung auf dem Gebiet der kardialen Anamnese, Untersuchungen und Beurteilung von EKG-Befunden hat
- b. An Anästhesisten/Anästhesistin, der/die Sedierung und Überwachung bei elektrophysiologischen Untersuchungen und ICD-Implantation übernimmt. Diese Untersuchungen und die betreffenden Narkosen bzw. Sedierungen müssen in einer Klinik vorgenommen werden, in der sofortige endotracheale Intubation und Beatmung derjenigen Patienten möglich ist, bei denen es nach der Narkose zu einer Ateminsuffizienz oder einem Versagen der Atmung kommt (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle)
- c. Die klinischen Experten/Expertinnen auf dem Gebiet der DM1, die die vorliegenden Behandlungsempfehlungen verfasst haben, konnten keine übereinstimmenden Empfehlungen bzgl. der Verordnung von Mexiletin und der Überwachung von Patienten unter dieser Medikation geben

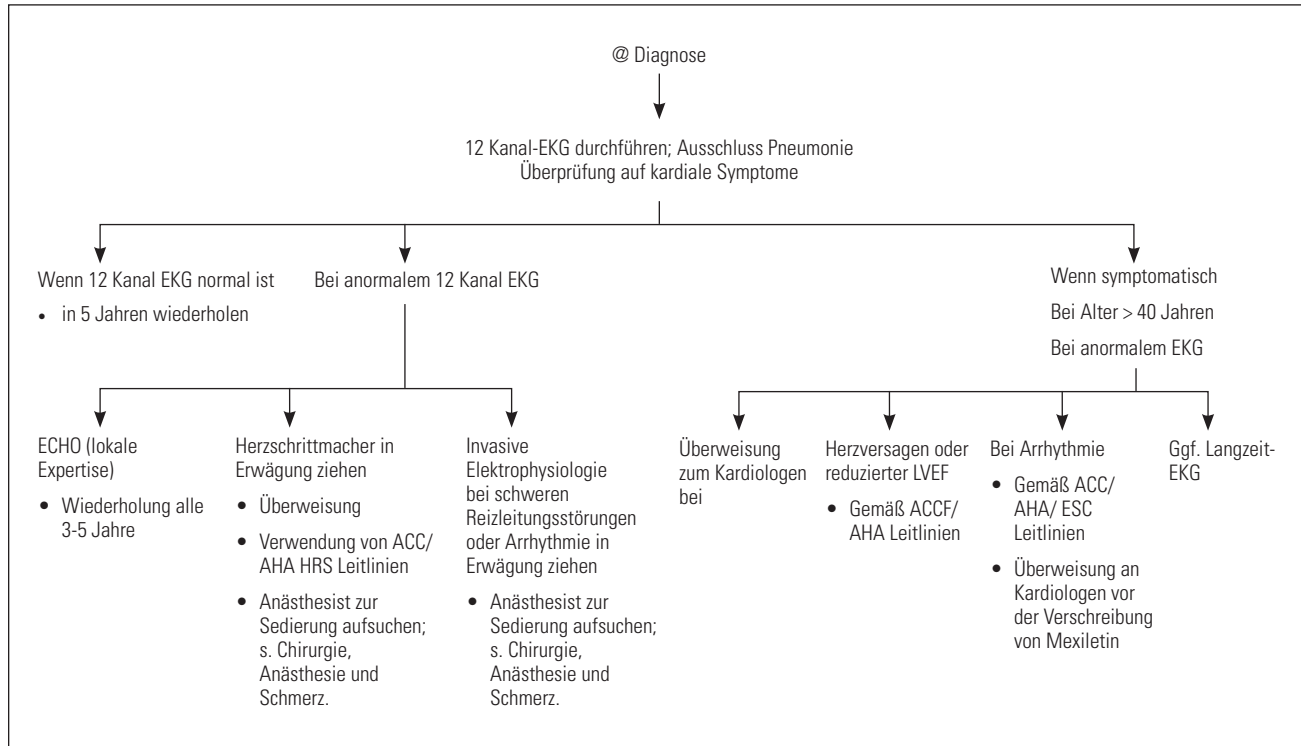
Neurologen/Neurologinnen mit Erfahrung in der Behandlung von DM1 sehen in Mexiletin ein effektives Mittel zur Behandlung der Myotonie von Patienten, die keine Anomalitäten im kardialen Bereich aufweisen, insbesondere bei kongenitaler und im Kindesalter einsetzender DM1

Sie empfehlen ein EKG vor der Gabe von Mexiletin, ein zweites EKG innerhalb von drei Monaten sowie eine regelmäßige Überwachung

Kardiologen/Kardiologinnen mit Erfahrung auf dem Gebiet der DM1 stellen fest, dass Mexiletin ein Klasse 1B Anti-Arrhythmikum ist, das Erleichterung bei Myotonie und manchmal auch bei atrialer Fibrillation bringen kann. Ihrer Empfehlung nach sollten vor der Gabe eines jeglichen anti-arrhythmisch wirkenden Medikaments zunächst strukturelle und funktionale Anomalitäten bestimmt werden, um Komplikationen zu vermeiden. Des Weiteren wird eine Überwachung während der ersten Verabreichung der Medikation empfohlen. Die Überwachung von Patienten, die Mexiletin einnehmen, sollte darüber hinaus von einem/einer Kardiologen/Kardiologin mit Erfahrung in der Behandlung von DM1-Patienten vorgenommen werden

Zur weiteren Information siehe Literaturliste zu Herz und Myotonie im Anhang 2.

Abb. 2 Empfehlungen Kardiale Versorgung Übersicht



Lebensbedrohliche Symptomatik

Schwangerschaft und Geburtshilfliche Maßnahmen

Hintergrund

Die schädlichen Auswirkungen der DM1 auf die glatte und quergestreifte Muskulatur können zu Komplikationen bei Schwangerschaft, Wehentätigkeit und Geburt führen. Zu diesen bei der Mutter auftretenden Problemen kommt die Möglichkeit, dass das Kind mit kongenitaler DM1 geboren wird und schwere neonatale Komplikationen einschließlich Anomalitäten bei der Atmung und beim Schlucken aufweist. Frauen mit DM1 haben eine gegenüber dem Durchschnitt erhöhte Rate von spontanen Fehlgeburten sowie Totgeburten. Bei den meisten Frauen jedoch kommt es zu einer normalen vaginalen Geburt.

Mütter mit DM1 tragen ein erhöhtes Risiko für: Bauchhöhlenschwangerschaft

- Frühgeburt
- Verlängerte Wehen und Geburt aufgrund dysfunktionaler Gebärmuttermuskulatur und Skelettmuskelschwäche
- Nachgeburtliche Hämorrhagien wegen unzureichender Uteruskontraktionen oder Nicht-
- Ablösung der Plazenta
- Aufdehnung der Gebärmutter durch zu viel Fruchtwasser (ein Fetus mit kongenitaler DM1 kann aufgrund seiner beeinträchtigten Schluckfähigkeit nur wenig Fruchtwasser aufnehmen), was zu vorzeitigen Wehen, unzureichenden Kontraktionen der Gebärmutter während der Wehen, vorzeitiger Ruptur der Membranen oder Blutungen nach der Geburt führen kann
- Ungünstige Reaktionen auf Analgetika und Narkosemittel während der Wehen und Geburt
- Verringerte ovarielle Reserve mit verzögertem Ausstoß von humanem Chorion-Gonadotropin (HCG) aufgrund einer Insuffizienz der Keimdrüsen

Babys mit kongenitaler DM1 können folgende Symptome zeigen:

- Schwierigkeiten beim Schlucken, in der Folge Auftreten eines Polyhydramnion während der Schwangerschaft sowie unzureichende Nahrungsaufnahme nach der Geburt, so dass künstliche Ernährung notwendig werden kann
- Anomale Atemmuskulatur, daher möglicherweise künstliche Beatmung bei der Geburt
- Niedriger Muskeltonus und Fehlen fetaler Bewegung
- Anomale Geburtslage
- Klumpfuß
- Anomale Ansammlung von Wasser im Körper
- Vergrößerte Hirnventrikel
- Arthrogrypose

Eine genetische Präimplantationsdiagnostik bietet die Möglichkeit selektiver Implantation gesunder Embryonen. Eine Pränataldiagnose durch Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie kann einerseits zu einer Entscheidung für die Beendigung der Schwangerschaft führen, andererseits kann sie es dem geburtshilflichen Team ermöglichen, sich auf die Geburt eines Kindes mit DM1 vorzubereiten (siehe Genetische Beratung).

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. Anamnetisches Auftreten von DM1 bei dem Patienten, bereits vorhandenen Kindern und in der Familie; Ausprägung der aktuellen Symptomatik
- b. Ermüdungserscheinungen während der Geburt treten schneller als üblich auf; es besteht ein erhöhtes Risiko für postpartale Blutungen (PPH). Mit PPH ist besonders bei verlängerter Eröffnungs- oder Austreibungsphase zu rechnen, vor allem bei Vorliegen eines Polyhydramnions

Untersuchung:

- a. Präimplantationsdiagnostik zur Abklärung des Vorliegens einer DM1 beim Embryo oder pränatale genetische Diagnostik zur Untersuchung des Fetus auf DM1 (siehe Genetische Beratung)

Behandlung:

- a. Geburtshelfer/-in für Risikoschwangerschaften (Spezialist/-in für Mutter und Kind) für pränatale Versorgung und Geburt
- b. Extreme Vorsicht bei Analgetika oder sedierenden Anästhetika wegen der hohen Risiken in Verbindung mit DM1, besonders während der Schwangerschaft und vor allem im letzten Drittel sowie während der Geburt (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle)
- c. Notrufvorrichtungen
- d. Hinzuziehung eines/r Facharztes/-ärztin für Kinderheilkunde/Neuropädiatrie oder Neonatologie bei mütterlicher DM1 wegen des Risikos bezüglich einer kongenitalen Vererbung
- e. Verfügbarkeit einer neonatalen Intensivversorgung einschließlich Magensonde und Atemunterstützung bei Neugeborenen mit bekannter oder möglicher DM1

Überweisung:

- a. Pädiatrische und neonatologische Beratung, selbst wenn der Fetus keine Anzeichen für DM1 aufweist
- b. Konsultation mit Geburtshelfer vor einer Entscheidung für künstliche Einleitung der Geburt
- c. Genetische Beratung und Familienplanung

Schwere Symptomatik

Skelettmuskelschwäche und Rehabilitation

Hintergrund

Die Skelettmuskelschwäche ist ein Hauptmerkmal der DM1. Die Schwäche ist verbunden mit einem dystrophen Prozess und schreitet mit einer Rate von jährlich 1-3 % relativ langsam voran. Mit der Zeit kommt es zu einer Einschränkung der Mobilität sowie bei den Aktivitäten des täglichen Lebens. Allgemein tritt die Schwäche stärker in den Flexoren als in den Extensoren auf, und distale Muskeln sind früher betroffen als die proximale Muskulatur. Üblicherweise prägt sich eine substantielle proximale Schwäche erst in einem späteren Stadium der DM1 aus, obwohl einige Patienten bereits früh eine Schulter- und Beckengürtelschwäche zeigen. Die Rücken- und abdominale Muskulatur ist ebenfalls betroffen. Knochenanomalien im Bereich des Schädels führen zu verlängerten Gesichtszügen und verursachen auch andere Beeinträchtigungen, etwa von Kiefer und Gaumen, so dass unter Umständen ein chirurgischer Eingriff notwendig sein kann (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle).

Typische Ausprägungen einer im Erwachsenenalter auftretenden DM1 sind zum Beispiel:

- Schwäche und Atrophie der Kiefer- und Gesichtsmuskulatur, die zu einer Verschmälerung der Gesichtskontur und zu einer Reduzierung der fazialen Ausdrucksfähigkeit führt
- Schwäche der Gesichts-, Zungen- und Gaumenmuskulatur, in der Folge treten undeutliche Sprache sowie Kau- und Schluckschwierigkeiten auf
- Schwäche der Augenlidmuskeln, die zu hängenden Augenlidern führt (Ptosis)
- Schwäche der Nackenflexoren, daher Schwierigkeiten beim Anheben des liegenden Kopfes
- Schwäche der Nackenextensoren, verursacht Schwierigkeiten beim Aufrechthalten des Kopfes und führt daher zu einer Körperhaltung mit hängendem Kopf
- Schwäche der Abdominal- und der Rückenmuskulatur
- Schwäche der Muskulatur des Zwerchfells und anderer an der Atmung beteiligter Muskeln, in der Folge Beeinträchtigung der Atmung
- Schwäche der distalen Muskulatur der oberen Gliedmaßen, führt zu Einschränkungen im Gebrauch der Hände, beim Schreiben und bei Aktivitäten des täglichen Lebens
- Schwäche der Fußhebermuskeln, verursacht ein Hängen des Fußes ab dem Fußgelenk und in der Folge Schwierigkeiten beim Gehen und Halten der Balance
- Schwäche der Wadenmuskulatur führt zu Problemen beim Springen, Laufen und beim Zehenspitzenstand
- Einschränkung der Gehfähigkeit beeinflusst Aktivitäten des täglichen Lebens und die Arbeitsfähigkeit mit möglichen negativen Folgen für das Beschäftigungsverhältnis

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. Schwierigkeiten beim Schlucken und Sprechen
- b. Schwierigkeiten mit Mobilität und Gleichgewicht, Stürze
- c. Beeinträchtigungen bei Verrichtungen des täglichen Lebens einschließlich Selbstversorgung
- d. Beeinträchtigungen bei Aktivitäten in Wohnung, Schule, Arbeit und Gesellschaft
- e. Notwendige Assistenzsysteme oder Umbauten in Wohnung, Schule oder am Arbeitsplatz
- f. Jährliche Überprüfung der Punkte a-e durch den Hausarzt oder entsprechende Spezialisten einschließlich Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Logopäden, Diätberater, Sozialarbeiter, Pflegekräfte, Orthopäden

Behandlung:

- a. Moderates Aerobic- und Muskeltraining mit Widerstand; wenn möglich Minimierung sitzender Aktivitäten. Eventuell Untersuchung des Herzens, bevor mit einem neuen Training begonnen wird
- b. Assistierende und adaptive Systeme wie Orthesen, Stützapparate, Gehstöcke, Gehhilfen, Handschienen usw
- c. Umbauten in häuslichem und anderem Umfeld, falls erforderlich

Überweisung:

- a. Entsprechende Spezialisten für Rehabilitation zur individuellen Beratung

Schwere Symptomatik

Steifigkeit (Myotonie) der Skelettmuskulatur

Hintergrund

Die Myotonie - Muskelkontraktion und Schwierigkeiten bei der Muskelentspannung - ist typisch für DM1 und unterscheidet diese Erkrankung von anderen Formen muskulärer Dystrophien. Nahezu 100 % aller Patienten, bei denen sich die DM1 im Erwachsenenalter ausprägt, sind von Myotonie betroffen. Obwohl die Myotonie nicht die schlimmste Beeinträchtigung bei DM1 darstellt, kann sie zu Muskelsteifigkeit, Schmerzen, verzögerter Handöffnung, Sprech- und Schluckschwierigkeiten sowie gastrointestinalen Problemen beitragen.

Bei DM1 ist die Myotonie besonders ausgeprägt im Bereich der Muskulatur der Unterarme und der Finger, wo sie zu einer verzögerten Öffnung nach Handschluss führt. Teilweise sind Zungen- und Kiefermuskulatur betroffen, wodurch Schwierigkeiten beim Sprechen und Kauen auftreten. Zu Problemen beim Schlucken kommt es, wenn die Myotonie die Muskulatur des Gesichtes, der Zunge, des Kiefers, der Speiseröhre und des Rachens beeinträchtigt. Eine Myotonie der an der Atmung beteiligten Muskulatur kann zu geringem Atemdruck und niedrigen Sauerstoffwerten im Blut führen.

Eine klinisch nachweisbare Myotonie der Augenmuskulatur ist nicht charakteristisch für DM1, obwohl sie bei anderen Formen genetischer Myotonien vorkommt.

Eine Myotonie der Hände lässt sich feststellen, indem der Patient gebeten wird, nach einem länger andauernden Handschluss seine Hand zu öffnen. Typischerweise dauert es etwas länger, bis dies gelingt, denn die Handmuskulatur benötigt einige Sekunden bis zur völligen Entspannung. Durch Perkussion bestimmter Muskeln (üblicherweise der Daumenballenmuskulatur oder der Extensoren des Handgelenks) mit einem Reflexhammer zeigt sich die Myotonie durch anhaltende Kontraktion über mehrere Sekunden oder mehr. Elektrisch nachweisbar ist die Myotonie durch anomale, spontane Muskelfaserentladungen im Nadel-Elektromyogramm (EMG).

Eine DM1-assoziierte Myotonie verschlimmert sich üblicherweise bei kaltem Wetter und ist nach Ruhephasen stärker ausgeprägt. Durch Muskelaktivität lassen sich die myotonen Symptome positiv beeinflussen; dies bezeichnet man als „warm-up“-Effekt. Bei Patienten mit Ausprägung der DM1 im Erwachsenenalter nimmt die Myotonie im Allgemeinen ab, während die Schwäche der Muskulatur zunimmt.

Medikamente wie Mexiletin, die Einfluss auf die Ionenkanäle nehmen, bewirken bei einigen betroffenen Patienten einen deutlichen Behandlungserfolg. Siehe „Behandlung“ zur weiteren Information.

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. Verzögerte Entspannung nach Handschluss oder Perkussion; Schwierigkeiten bei den Verrichtungen des täglichen Lebens

Behandlung:

- a. Für die Behandlung der Myotonie wird häufig Mexiletin empfohlen. Die klinischen Experten/Expertinnen auf dem Gebiet der DM1, die die vorliegenden Behandlungsempfehlungen verfasst haben, konnten keine übereinstimmenden Empfehlungen bzgl. der Verschreibung von Mexiletin und der Überwachung von Patienten unter dieser Medikation geben

Neurologen/Neurologinnen mit Erfahrung in der Behandlung von DM1 bewerten Mexiletin als effektives Mittel bei Myotonie von Patienten, die keine Anomalitäten im kardialen Bereich aufweisen, besonders bei kongenitaler und im Kindesalter einsetzender DM1. Sie empfehlen ein EKG vor der Gabe von Mexiletin, ein zweites EKG nach drei Monaten sowie eine regelmäßige Überwachung

Kardiologen/Kardiologinnen mit Erfahrung auf dem Gebiet der DM1 stellen fest, dass Mexiletin ein Klasse 1B Anti-Arrhythmikum ist, das Erleichterung bei Myotonie und manchmal auch bei atrialer Fibrillation bringen kann. Ihrer Empfehlung nach sollten vor der Gabe eines jeglichen anti-arrhythmisch wirkenden Medikaments zunächst strukturelle und funktionale Anomalitäten bestimmt werden, um Komplikationen zu vermeiden. Des Weiteren wird eine Überwachung während der Verabreichung der Medikation empfohlen. Die Überwachung von Patienten, die Mexiletin einnehmen, sollte darüberhinaus von einem/einer Kardiologen/Kardiologin mit Erfahrung in der Behandlung von DM1-Patienten vorgenommen werden

Für weitere Informationen siehe Literaturliste zu Herz und Myotonie in Anhang 2

Schwere Symptomatik

Augenärztliche Versorgung

Hintergrund

Bedeutsame und klinisch relevante Ausprägungen der DM1 am Auge umfassen Katarakte, Augenliderptosis und unvollständigen Schluss der Augenlider, anomale Augenbewegungen, Veränderungen der Retina und niedrigen Augeninnendruck.

Visuelle Beeinträchtigungen bei Patienten mit DM1 werden häufig durch Katarakte hervorgerufen. Hintere subkapsuläre irisierende Trübungen der Linse legen eine DM1 oder DM2 nahe, sind allerdings nicht diagnostisch. Katarakte bei DM1 können schneller fortschreiten als sonst üblich, so dass die betroffenen Patienten jünger sind. Treten Katarakte vor dem 55. Lebensjahr auf oder liegen frühzeitig auftretende Katarakte in der Familie, ist dies bei Patienten mit muskulärer Symptomatik ein Hinweis auf DM1 oder DM2.

Bei direkter Augenhintergrundspiegelung sind mit DM1 assoziierte Katarakte unspezifisch und erscheinen als punktförmige Trübungen. Bei Untersuchung mittels Spaltlampe zeigen sie sich vielfarbig irisierend und liegen in der hinteren Linsenkapsel. Hintere subkapsuläre irisierende Linsentrübungen treten als Anfangsphase der Kataraktbildung bei DM auf. Sie sind ausschließlich nachweisbar durch eine Spaltlampenuntersuchung und treten üblicherweise bei Patienten auf, die noch keine visuellen Symptome zeigen.

Blendung und Verschwimmen der Sicht entwickeln sich mit fortschreitender Linsentrübung hin zu sternförmigen und schließlich zu reifen Katarakten, die sich dann von gewöhnlichen Katarakt-Typen unter Umständen nicht mehr unterscheiden lassen. Katarakte können bei DM1-Patienten operativ entfernt werden, jedoch wird eine örtliche Betäubung vorgezogen, um Komplikationen zu vermeiden, die bei allgemeiner Anästhesie auftreten können (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle).

Eine beidseitige Ptosis der Augenlider kommt bei DM1 häufig vor. In schweren Fällen führt dies zu Sichteinschränkungen und erfordert einen chirurgischen oder auch nicht-chirurgischen Eingriff. Eine Schwäche der Augenliderschließmuskulatur kann zu Schäden an der Cornea führen.

Anomale Augenbewegungen können bei DM1 auftreten. Eine Verlangsamung der Sakkadierung ist gut dokumentiert, hat jedoch kaum klinische Auswirkungen. Beteiligte Faktoren könnten eine Myotonie der extraokularen Muskulatur und/oder Anomalitäten im Bereich des Zentralnervensystems (ZNS) sein. Rebound-Nystagmus wird beobachtet und kann mit einer Dysfunktion des Zentralnervensystems zusammenhängen. Die genannten Anomalitäten der Augenbewegung führen jedoch nur selten zu visuellen Störungen.

Veränderungen der Retina sind bei DM1 ebenfalls gut dokumentiert. Solche Anomalitäten sind etwa Degeneration der Retina-Pigmente sowie Fibroplasie der epiretinalen Membran. Die klinischen Auswirkungen der retinalen Veränderungen sind jedoch nicht ausreichend untersucht, so dass ihr Einfluss auf die Sehschärfe unterschiedlich beurteilt wird.

Eine Verringerung des Augeninnendrucks, die mit Anomalitäten der Cornea zusammenhängen kann, ist möglich.

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. Symptome von Katarakten und andere Ausprägungen der DM1 am Auge. Beratung der Patienten mit Katarakten zu Sicherheitsmaßnahmen im Hinblick auf eine Anpassung an wechselnde Lichtverhältnisse, Vorsichtsmaßnahmen beim Fahren in der Sonne und in der Nacht. Anleitung zum Schutz der Cornea, besonders bei Patienten, die wegen schwacher Schließmuskeln der Augenlider mit teilweise geöffneten Augen schlafen

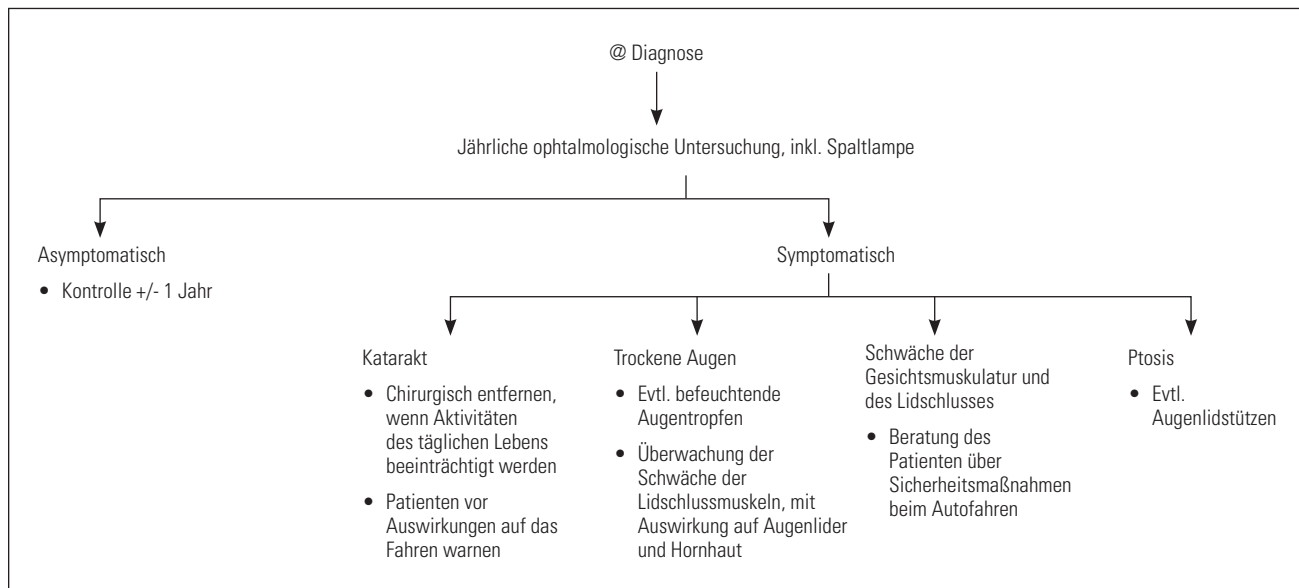
Untersuchung:

- a. Jährliche Augenuntersuchung, auch mittels Spaltlampe
- b. Ptosis der Augenlider; falls diese schwerwiegend ist und das Sehen beeinträchtigt, Verordnung von Maßnahmen wie Augenlidstützen, die in Brillen eingelassen werden können

Überweisung:

- a. Facharzt/-ärztin für Augenchirurgie, falls Katarakte sich einschränkend auf die tägliche Lebensführung auswirken und eine chirurgische Entfernung der getrübten Linse sowie Implantation einer neuen Linse indiziert sind. Sicherstellen, dass Risiken der Anästhesie dem Patienten und dem Operationsteam bekannt sind. Langfristige Wirksamkeit und Nebenwirkungen des chirurgischen Eingriffs ausführlich mit dem Patienten, seiner Familie und behandelnden Ärzten/Ärztinnen besprechen (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle)
- b. Augenfacharzt/-ärztin für regelmäßige Kontrollen auf Schwäche des Augenlidschlusses. Eventuell Augentropfen gegen trockene Augen

Abb. 3 Empfehlungen Augenärztliche Versorgung Übersicht



Schwere Symptomatik

Gastrointestinale Versorgung

Hintergrund

Da DM1 sowohl die glatte als auch die Skelettmuskulatur betrifft, sind Störungen des Gastrointestinaltraktes verbreitet. Schwäche und Myotonie der glatten Muskulatur treten auf. Häufige Probleme sind Dysphagie, Aspiration, Abdominalschmerzen und Blähungen, besonders nach dem Essen, langsame Entleerung des Magens, gastrooesophagealer Reflux, Verstopfung, Diarrhoen und Reizdarmsymptome, Gallensteine, dilatiertes Kolon, was zu Verstopfung, Megacolon und sogar Perforation des Darmes führen kann, anale Inkontinenz. Gastrointestinale Symptome treten nicht nur überraschend häufig auf, sondern können auch die anfängliche oder dominante klinische Ausprägung der DM1 sein. Jedoch werden diese Symptome von Patienten möglicherweise unterschätzt oder nicht beachtet.

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. Probleme beim Kauen oder Schlucken, mit vermehrtem Speichelfluss, Reflux, Blähungen, Abdominalschmerzen, Frequenz und Art der Darmbewegung, Diarrhoen und fekaler Inkontinenz. Anamnetisch sollte sorgfältig zwischen oropharyngealer und oesophagealer Dysphagie unterschieden werden. Oesophageale Dysphagie verursacht bisweilen Brustschmerzen aufgrund des Säurerefluxes aus dem Magen. Eine der Hauptursachen für den Tod von DM1-Patienten ist das Einatmen von Nahrungsbestandteilen mit daraus resultierender Pneumonie
- b. Unfreiwilliger Gewichtsverlust oder -zunahme; Dysphonie oder Dysphagie als Hinweis auf pharyngeale Muskelschwäche; häufiges Husten und wiederkehrende Broncho-Pneumopathien als Anzeichen von Aspiration; Abdominalschmerzen bei Palpation (allgemein oder im Bereich der Gallenblase); abdominale Blähungen während körperlicher Routine-Untersuchungen
- c. Physikalische Untersuchungen sollten bei Patienten mit entsprechender Symptomatik eine rektale Untersuchung auf Verstopfung einschließlich Spasmus des Analsphinkters und dyssynergistische Defäkation einschließen

Untersuchung:

- a. Akute abdominale Symptome:
 - i. Pseudo-Obstruktion zusätzlich zu mechanischer Obstruktion
 - ii. Bei Verdacht auf akute Obstruktion des Darmes CT Enterographie oder MR Enterographie zur Unterscheidung zwischen Pseudo-Obstruktion und echter (mechanischer) Obstruktion, die einen chirurgischen Notfall darstellt
 - iii. Ausschluss von Cholecystitis bei Patienten mit akuten Abdominalschmerzen
 - iv. Patienten ohne mechanische Obstruktion sollten konservativ auf Pseudo-Obstruktion und/oder Gallensteine behandelt werden
 - v. Röntgenuntersuchung des Abdomens zur Bestimmung anomaler Darmgase oder Stuhls sowie freier Luft im Abdomen

- b. Anomale Mengen an Wasserstoff mittels Glukose-Atemtest. Anomal bei Patienten mit Laktose-Intoleranz und bei Patienten mit übermäßigem bakteriellem Wachstum im Darmtrakt
- c. Abdominale Röntgenuntersuchung auf Zeichen anomaler Darmgasbildung, Stuhls oder freier Luft im Abdomen
- d. Dyssynergetische Bewegungen, orale und/oder pharyngeale Schwäche, Aspiration mittels Standard-Schluck-Untersuchung oder modifizierter Barium-Schluck-Untersuchung mit Konsultation eines Sprechtherapeuten
- e. Anomalitäten in der Anatomie des Magens, Dünndarms, Dickdarms und der Gallenblase mit Ultraschall oder Magnetresonanz
- f. Funktion der unteren Speiseröhre und Reflux, Magenentleerung sowie Anatomie und Funktion des Dünndarms mittels Barium-Radiographie des oberen Gastrointestinaltraktes
- g. Schwäche oder gestörte Kontraktion der Speiseröhre, des gastrooesophagealen Sphinkters, des Magens, Dünndarms, Rektums oder Anal-Sphinkters mit Manometrie oder Testen der funktionalen Motilität bei Patienten, die nicht auf eine Therapie ansprechen
- h. Anomale Struktur oder Funktion von Pharynx, Speiseröhre, Magen, Dünn- und Dickdarm mittels Endoskopie
- i. Cholestase oder Beteiligung der Leber mittels spezifischer Bluttests (Erhöhung von Phosphatase im Serum und erhöhter Bilirubin-Wert korrelieren bei DM mit Cholestase). Messung der GGT-Werte, da Erhöhungen von GOT/AST und GPT/ALT auf die von DM1 betroffene Skelettmuskulatur zurückzuführen sein können. Eine Gallenblasenentfernung ist einer der Hauptgründe für eine allgemeine Anästhesie und für die Verabreichung von Muskelrelaxantien bei DM1-Patienten; extreme Vorsicht, wenn Anästhesie zur Durchführung dieses Eingriffs nötig ist (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle)

Patienten mit Therapieresistenz sollten frühzeitig zur Konsultation an einen Gastroenterologen überwiesen werden. Vorsicht bei Untersuchungen, bei denen eine Narkose oder Sedierung nötig ist (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle)

Behandlung:

Nicht-pharmakologische Behandlungsmethoden bei gastrointestinaler Symptomatik:

- a. Ballaststoffreiche Ernährung (15-20 Gramm pro Tag) als erste Maßnahme bei Patienten mit Diarrhoen oder Verstopfung. Bei erhöhtem Konsum faserreicher Nahrung muss mehr Wasser getrunken werden, allerdings kein erhöhter Konsum koffein- und fruktosehaltiger Getränke.
- b. Ernährungsberatung für Patienten mit Dysphagie, Gewichtsverlust oder -zunahme
- c. Überweisung zur dysphagialen Therapie einschließlich Kompensationsstrategien und Änderung der Ernährungsgewohnheiten bei Patienten mit oraler pharyngealer Dysphagie

Potentielle pharmakologische Behandlung bei gastrointestinaler Symptomatik:

- a. Bei Diarrhoen Loperamid mit Vorsicht
- b. Bei Verstopfung milde Laxativa (siehe unten). Vermeidung von Ölen. Falls Patient nicht auf die untenstehenden Empfehlungen erster oder zweiter Wahl anspricht, Überweisung an Gastroenterologen zur analen Manometrie

- i. Empfehlungen erster Wahl: Polyethylenglycol, Senna, Docusat oder Lactulose
 - ii. Empfehlungen zweiter Wahl: Bisacodyl (Dulcolax), Lubiproston oder Linaclotid
 - iii. Metoclopramid kann angewendet werden, um die Symptome von Gastroparese, Pseudo-Obstruktion und gastrischem Reflux abzumildern. Langzeitanwendung wird nicht empfohlen, da dieses Medikament eine tardive Dyskinesie verursachen kann
 - iv. Falls der Atemtest ein starkes bakterielles Wachstum zeigt, können Antibiotika Diarrhoen vermindern
- c. Enterale Ernährung über einen Schlauch kann bei Patienten mit schwerer Dysphagie indiziert sein, etwa dann, wenn diese zu Gewichtsabnahme oder wiederholten Pneumonien führt. Ernährung über einen Schlauch ist üblicherweise bei DM1-Patienten nicht notwendig.
- d. Probiotische Produkte (viele sind frei verkäuflich) können unter ärztlicher Aufsicht ausprobiert werden

DM1-Patienten sollten nachdrücklich darauf hingewiesen werden, die allgemeinen Vorsorgeuntersuchungen für Darmkrebs in Anspruch zu nehmen; epidemiologische Studien zeigen bei DM1-Patienten einen erhöhten Anteil bösartiger Tumore.

Schwere Symptomatik

Neuropsychiatrische Versorgung

Hintergrund

Spezifische kognitive Defizite treten häufig bei im Erwachsenenalter beginnender DM1 auf, auch bei DM1 mit später Ausprägung sind sie beschrieben. Sie verlaufen jedoch milder als bei kongenitaler Form oder bei Beginn der DM1 im Kindesalter. Es ist davon auszugehen, dass die Genmutation, die eine DM1 verursacht, auch zu einer Änderung der Gehirnfunktion führt; zusätzlich tragen aber auch die gestörten Schlafmuster oder die hormonellen oder anderen systemischen Anomalitäten, die bei DM1 auftreten, dazu bei.

Bei im Erwachsenenalter auftretender DM1 können kognitive und Verhaltensanomalitäten Defizite in Intelligenz, Handlungsfähigkeit, visuell-räumlicher Entwicklung, Mathematik und Aufmerksamkeit zur Folge haben, wobei je nach Patient das Ausmaß dieser Beeinträchtigungen variiert. Eine Einschränkung der Handlungsfähigkeit kann zu großen Schwierigkeiten bei der Planung und Organisation des täglichen Lebens führen, zum Beispiel zum Unvermögen, Rechnungen zu bezahlen, Verabredungen einzuhalten oder planvoll vorzugehen. Ein niedriger IQ scheint ein Problem kongenitaler sowie sich im Jugendalter ausprägender DM1 zu sein, wobei es schwierig sein kann, die Grenze zwischen adulter und spät-juveniler DM1 zu ziehen.

Zusätzlich zu den kognitiven Defiziten werden bei DM1-Patienten Persönlichkeitsmerkmale wie Ängstlichkeit, Vermeidungsverhalten, Apathie, Mangel an Initiative und Inaktivität beschrieben. Einige Studien zeigen hohe Werte auf der Depressionsskala. Jedoch besteht die Möglichkeit, dass Depression und Apathie mit anderen Aspekten der DM1 verwechselt werden wie etwa Schläfrigkeit, Müdigkeit sowie ausdrucksloser Mimik, die durch eine Schwäche der Gesichtsmuskulatur hervorgerufen werden.

Bei Patienten mit DM1 sind reduzierte Durchblutung in den Frontal- und Temporallappen des Gehirns beschrieben worden, ein im Vergleich zu einer gleichaltrigen Kontrollgruppe reduziertes Gehirnvolumen sowie hohe T2-Signalanomalien in der weißen Hirnsubstanz; jedoch ist hier der Zusammenhang mit kognitiven und Verhaltensanomalitäten unklar. Des Weiteren haben Studien ein einzigartiges, anomales Muster von Tauprotein-Isoform-Expression bei DM1 gezeigt.

Die kognitiven sowie die Persönlichkeit betreffenden Aspekte der DM1 sind nicht klar bestimmbar, können allerdings einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien haben. Familienangehörige und Betreuer wie auch die Patienten selbst sollten wissen, dass DM1 auch eine Störung im Gehirn umfassen kann und das Denken und Verhalten daher betroffen sein können. Kognitive und die Persönlichkeit betreffende Aspekte weisen beträchtliche Verbindungen zu Defiziten im psychosozialen Bereich auf (siehe Psychosoziale Versorgung).

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. Schwierigkeiten beim Organisieren und Planen, Apathie

Untersuchung:

- a. Geistige Gesundheit des Patienten, auch durch Information von Familienmitgliedern und anderer beteiligter Personen (soweit aus Datenschutzgründen möglich), da Patienten mit DM1 möglicherweise nur begrenzt Einsicht bzgl. ihrer kognitiven und Verhaltensauffälligkeiten zeigen
- b. Im Rahmen der jährlichen Untersuchung psychiatrische Kontrolle, Untersuchung des Verhaltens und kognitiver Veränderungen. Bereits bei der Diagnostizierung einer DM1 wird neuropsychologische Begutachtung empfohlen, weitere Untersuchungen entsprechend dem klinischen Verlauf

Behandlung:

- a. Psychostimulantien, falls Apathie mit einem Grad an Müdigkeit oder exzessiver Tagesschläfrigkeit einhergeht, die eine Beeinträchtigung der Lebensführung zur Folge hat (siehe Exzessive Tagesschläfrigkeit)

Überweisung:

- a. Psychologische oder psychiatrische Behandlung, falls diagnostisch psychiatrische Anomalitäten oder Verhaltensauffälligkeiten erkennbar sind; bei möglicher Behandlung, etwa durch Medikation, sollte - falls machbar - Unterstützung durch Lebenspartner/-partnerin bzw. Familie oder durch Kognitive Verhaltenstherapie erfolgen

Schwere Symptomatik

Psychosoziale Versorgung

Hintergrund

Die komplexen physischen und kognitiven Aspekte sowie die Beeinträchtigungen im Bereich der Persönlichkeit können einen starken Einfluss auf Arbeit, Schule, Freizeit, Familie und Sozialleben ausüben. Die sozio-ökonomischen Bedingungen eines DM1-Patienten bzw. einer betroffenen Familie werden häufig beeinflusst durch geringe Bildung (in Verbindung mit kognitiver Beeinträchtigung), begrenzte Arbeitsmöglichkeiten, geringe Energie, Tagesschläfrigkeit, beeinträchtigte Sehfähigkeit, Muskelschwäche, durch die Wahrscheinlichkeit, dass mehrere Familienmitglieder betroffen sind sowie durch Alkohol- und Drogenkonsum aufgrund von Stress und Schlaflosigkeit.

DM1-Patienten können Schwierigkeiten bei vielen Aktivitäten des täglichen Lebens zeigen, beispielsweise bei der persönlichen Hygiene, Haushaltsführung, Essenszubereitung, beim Organisieren und Planen sowie beim Autofahren. Kinder von Eltern mit DM1 bekommen möglicherweise keine optimale emotionale und intellektuelle Unterstützung; teilweise mangelt es ihnen selbst an grundlegender Versorgung - ein besonders ernstzunehmendes Problem, wenn die Kinder ebenfalls DM1 haben. Patienten mit DM1 laufen auch Gefahr, sozial isoliert zu leben. Betreuer werden konfrontiert mit Vermeidungsstrategien der Patienten sowie immer wieder neu auszuhandelnden Rollen und Verantwortlichkeiten; zusätzlich werden sie belastet durch die komplizierte Struktur der medizinischen Versorgung von DM1-Patienten. Häufig kommt es auch bei Betreuern zu Rückzug und Isolation.

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. Problematische soziale Umstände des Patienten und seiner Familie mit besonderer Aufmerksamkeit gegenüber möglicher Kindesvernachlässigung, akuter finanzieller Bedürftigkeit, unsicherer Fahrweise, unsauberer Wohnung, Obdachlosigkeit oder Missbrauch. In Anbetracht der häufig vorkommenden kognitiven und emotionalen Auffälligkeiten und Verhaltensstörungen sowie der körperlichen Einschränkungen bei DM1 sollten Ärzte und Therapeuten an entsprechende soziale Dienste überweisen, einschließlich Erholungsmaßnahmen für Betreuer

Überweisung:

- a. Örtliche unterstützende und Selbsthilfegruppen, örtliche und internationale Lobby-Organisationen wie die Myotonic (<http://www.myotonic.org>) und die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (www.dgm.org)

Schwere Symptomatik

Exzessive Tagesmüdigkeit

Hintergrund

Schätzungsweise sind mindestens 39% der DM1-Patienten von Exzessiver Tagesmüdigkeit (ETM) betroffen. Häufig schränkt ETM die Lebensqualität der Betroffenen und ihrer Familien gravierend ein. Tritt die DM1 im Erwachsenenalter auf, kann ETM sogar das primäre Symptom und der Grund für den Patienten sein, sich ärztlich vorzustellen.

Im Gegensatz zu einer allgemeinen Müdigkeit, die bei DM ebenfalls häufig vorkommt, ist die Hypersomnie der Grund dafür, dass die betroffenen Patienten tagsüber häufig schlafen, auch unvorhergesehen einschlafen. Dies ist unabhängig von der nächtlichen Schlafdauer.

Möglicherweise existieren verschiedene Ursachen für ETM; zu nennen sind hier Anomalitäten im Verhalten, erratische Schlaf-Planung, Schwäche der Atemmuskulatur mit der Folge von Hypoventilation und somit nicht erholsamem Schlaf, Obstruktion der Atemwege aufgrund pharyngaler Schwäche und obstruktiver Schlaf-Apnoen, zentralnervös bedingte alveolare Hypoventilation sowie zentralnervös bedingte Hypersomnie. Die in einigen Studien gezeigte positive Wirkung des Psychostimulans Modafinil bewerten einige Experten dahingehend, dass gestörte Erregung der häufigste Grund für ETM bei DM1 sei.

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. Konsum von Alkohol und Koffein, Nebenwirkungen von Medikamenten sowie schlechte Schlafgewohnheiten sollten als mögliche Beiträge zu ETM in Betracht gezogen, angesprochen und abgeklärt werden

Untersuchung:

- a. Bestimmung der ETM durch Epworth Sleepiness Scale (ESS) oder ähnliche Skala oder durch Fragen wie im Myotonic Toolkit (<https://www.myotonic.org/toolkits-publications>); Verschreibung einer Polysomnographie nach Bedarf
- b. Respiratorische Muskelschwäche als Beitrag zu ETM (siehe Respiratorische Betrachtungen)
- c. Schlafuntersuchung auf ETM: Respiratorische Symptome, Schlafapnoen und zentrale Hypersomnie

Behandlung:

- a. Nicht-invasive Positive Druckventilation bei Verdacht auf nächtliche oder Tages-Hypoventilation oder Schlaf-Apnoen als Grund für Müdigkeit. Überweisung an Lungenfacharzt/-ärztin mit Erfahrung auf dem Gebiet neuromuskulärer Erkrankungen wegen eventueller Beatmung (siehe Respiratorische Betrachtungen)
- b. Therapie mit dem Psychostimulans Modafinil bei Verdacht auf zentrale Hypersomnie

Überweisung:

- a. Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) oder auf den Patienten zugeschnittenes Training zur Reduzierung der Tagesmüdigkeit
- b. Schlafspezialist/-in und/oder Lungenfacharzt/-ärztin bei Patienten mit ETM oder positiven Werten auf der ESS oder anderen Schläfrigkeitsskalen

Schwere Symptomatik

Endokrinologie und Metabolismus

Hintergrund

Bei Patienten mit DM1 sind Anomalitäten im endokrinologischen und metabolischen Bereich gut dokumentiert. Seit 50 Jahren zeigen Untersuchungen, dass nach Aufnahme von Glucose häufig Hyperinsulinämie auftritt. Es treten Werte von Glucose und dem Langzeitzuckerwert HbA1c auf, die typisch für Prädiabetes oder beeinträchtigte Glucosetoleranz sind, außerdem eine gewebespezifische Insulinresistenz (Muskel > Fett > Leber) aufgrund fehlerhaften Splicings des Insulinrezeptors in diesen Geweben. Klinisch zeigt sich, dass Diabetes Typ 1 oder 2 bei DM1-Patienten etwa gleich häufig auftritt wie bei der nicht von DM1 betroffenen Bevölkerung.

Forschungsergebnisse zeigen ein erhöhtes Auftreten thyroïdaler, parathyroidaler und gonadaler Funktionsstörungen bei anomalen Blutwerten einiger Nebennierenhormone. Beteiligt sind daran möglicherweise Anomalitäten in der Regulation der Achse Hypothalamus - Hypophyse, besonders solche, die die Regulation thyreoidaler, adrenaler und gonadaler Hormonlevel betreffen.

Gonadale Insuffizienz kann bei Männern zu erektiler Dysfunktion sowie Unfruchtbarkeit durch Oligo- und Azoospermie führen, bei Frauen zu einer verminderten Anzahl ovarieller Eizellen mit verzögerter Ausschüttung Humanen Chorion-Gonadotropins (HCG). Bei Frauen mit DM1 kann es zu einer Reduzierung der Fruchtbarkeit, zu spontanen Fehlgeburten oder Totgeburten kommen. Die Menstruation kann bedeutend schmerzhafter und unregelmäßiger sein als bei Frauen, die keine DM1 aufweisen. Da Infertilität nicht bei allen DM1-Patienten auftritt, sollten Frauen im gebärfähigen Alter mit ihrem/ihrer Gynäkologen/-in über Empfängnisverhütung sprechen.

Haarausfall wird in Zusammenhang mit DM1 häufig berichtet, allerdings fehlen kontrollierte Langzeitstudien mit Vergleichsgruppen gleichen Alters und Geschlechts.

Veränderungen von Leberenzymen sind bei vielen DM1-Patienten nachgewiesen. Im Allgemeinen sind diese Veränderungen nicht progressiv. Es ist nicht bekannt, ob sie ein Primäreffekt der DM1 auf Leberzellen sind oder ob sie in der Folge von metabolischen Störungen, Cholestase oder Fettleber auftreten. Fettleber und Hyperlipidämie treten sehr wahrscheinlich in erster Linie aufgrund einer Insulinresistenz auf, jedoch ist hier weitere Forschung nötig. Cholestase ist nicht ausreichend untersucht, könnte aber in Verbindung stehen mit einer Myotonie der glatten Muskulatur sowie mit einer Schwäche oder Veränderungen der entero-hepatischen Zirkulation.

Hinweise liegen vor auf eine anomale Regulation des Renin-Angiotensin-Systems und Levels von 25-Hydroxy-Vitamin D [25(OH)D], Dehydroepiandrosteron (DHEA), Interleukin 6 (IL6), Tumornekrosefaktor Alpha (TNF Alpha) und Insulinähnlichem Wachstumsfaktor 1 (IGF1). Nebennierenfunktionsstörungen können bei der kleinen Gruppe von DM1-Patienten mit kardialen Arrhythmien einhergehen. Diese können durch eine Hyperkalzämie begünstigt werden.

Bei einigen DM1-Patienten liegt eine anomale Calcium-Homöostase vor. Dazu tragen wahrscheinlich verschiedene Faktoren bei, etwa eine Nebenschilddrüsenfunktionsstörungen, niedrige Werte von Vitamin D und eine defizitäre Ernährung. Die klinische Bedeutung einer Calcium-Homöostase ist unklar.

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. Schmerzhaftes oder unregelmäßiges Menstruationsverhalten bei DM1-Patientinnen, Überweisung an Gynäkologen/-in
- b. Familienanamnese, Fertilität/Infertilität und Familienplanung bei männlichen und weiblichen DM1-Patienten, Überweisung zur genetischen Beratung
- c. Erektile Dysfunktion bei männlichen DM1-Patienten; falls vorhanden, entsprechende Medikation mit Vorsicht wegen möglicher kardialer Nebeneffekte (siehe Kardiovaskuläre Betrachtungen)

Untersuchung:

- a. Leberenzym- und Bilirubinwerte zu Beginn der Diagnose und danach jährlich. Chronische Erhöhung von Leberenzymen ist häufig und deutet nicht unbedingt auf die Notwendigkeit einer Leberbiopsie hin
- b. Thyreoidale Dysfunktion; Messung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) und freier T4-Level zu Beginn der Diagnose und danach alle drei Jahre. Häufigere Überprüfung bei Verdacht auf thyreoidale Dysfunktion
- c. Hyperlipidämie mittels Bestimmung der Serum-Lipid-Werte zu Beginn der Diagnose und anschließend alle drei Jahre bzw. häufiger, falls sich eine Hyperlipidämie entwickelt. Da der Einfluss von Statinen auf die Gesundheit von DM1-Patienten nicht bekannt ist, ist auf eine sorgfältige Untersuchung auf Beeinträchtigung der Muskulatur durch diese Lipidsenker zu achten

Behandlung:

- a. Minoxidil (Rogaine) für Haarausfall bei DM1
- b. Veränderungen der Lebensgewohnheiten bzgl. Ernährung und Sport; Medikation zur Normalisierung der Glucose- und Insulinwerte bei Insulinresistenz. Richtlinien der American Diabetes Association (ADA) sollten bei der oralen Untersuchung auf Glucosetoleranz berücksichtigt werden (<http://www.diabetes.org>). Jährliche Kontrolle von HbA1c und Blutzucker im Plasma nüchtern

Schwere Symptomatik

Tumore

Hintergrund

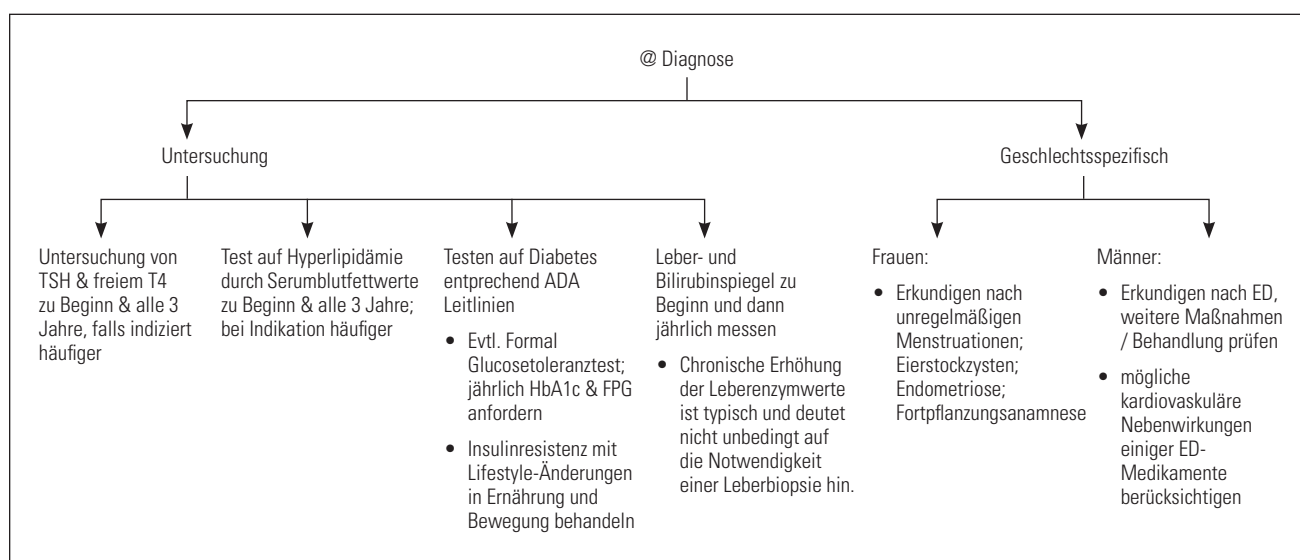
Neuere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass DM1-Patienten ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhtes Risiko für bösartige Tumore aufweisen, besonders betroffen sind Eierstöcke, Darm, Gebärmutter Schleimhaut, Hirn und Schilddrüse. Bei den Todesursachen steht Krebs an dritter Stelle nach - den weitaus häufiger vorkommenden - respiratorischen und kardiovaskulären Komplikationen.

DM1-Patienten tragen ein mehr als durchschnittliches Risiko für Pilomatrixome, seltene, normalerweise gutartige Hauttumore der Haarfollikel, die nur selten bösartig werden. Pilomatrixome treten meist auf der Kopfhaut oder in der Halsregion auf, können aber auch andere Körperstellen betreffen. Eine chirurgische Entfernung ist möglich.

Empfehlungen

- Routineuntersuchungen auf gut- und bösartige Tumore einschließlich Pilomatrixome, gegebenenfalls Überweisung an Chirurgie zur sicheren Entfernung (siehe Chirurgische Eingriffe, Narkose und Schmerzkontrolle). Anleitung der Patienten, Pilomatrixome als kleine harte Knötchen unter der Haut selbst zu ertasten, besonders im Bereich des Kopfes, speziell am Haaransatz und am Hals, aber auch an Armen, Beinen und Rumpf
- Nachdrückliche Anweisung der Patienten, Untersuchungen zur Krebsvorsorge in Anspruch zu nehmen, etwa für Darm, Brust, Hoden und Muttermund
- Abklärung auffälliger Symptome im zentralnervösen, abdominopelvikalen und thyreoidalen Bereich unter Berücksichtigung eines möglichen Vorliegens von Hirn-, Uterus-, Ovarial- und Schilddrüsentumoren

Fig. 4 Empfehlungen Endokrinologie und Metabolismus



Ergänzende Betrachtungen

Diagnose

Hintergrund

Die Diagnose einer Myotonen Dystrophie Typ 1 (DM1) mit Beginn im Erwachsenenalter ist unkompliziert, sofern ein Verdacht auf diese Erkrankung besteht. Allerdings kann es viele Jahre dauern, bis ein Patient die Diagnose DM1 erhält. Verantwortlich hierfür ist der multisystemische Charakter der Erkrankung und die daraus resultierende Anzahl der konsultierten Mediziner/-innen unterschiedlicher Fachrichtungen sowie die große Variabilität und Schwere der Symptome.

Bei Patienten, die mindestens drei der folgenden Symptome aufweisen, sollte eine DM1 in Betracht gezogen werden:

- Ptosis der Augenlider
- Schwäche der distalen Muskulatur, besonders der Finger- und Handgelenkflexoren, ohne Kontrakturen
- Myotonie oder „Steifheit“ der Muskulatur
- Vorzeitig auftretende Katarakte, besonders polychromatische

Eine DM1 liegt möglicherweise auch vor, wenn nur eines der oben genannten Symptome in Verbindung mit einem der folgenden Symptome auftritt oder die Familienanamnese DM1 aufweist:

- AV-Block I°
- Reizdarm-Syndrom (IBS) oder erhöhte Leberenzyme
- Gallensteine im juvenilen Alter
- Verzögerte Erholungsphase oder Atemstillstand nach einer Narkose
- Insulinresistenz oder Diabetes
- Hypogonadotroper Hypogonadismus
- Exzessive Tagesschläfrigkeit (ETS)
- Leichte Lernschwierigkeiten

Bei Verdacht auf Vorliegen einer DM1 wird die Diagnose durch einen genetischen Test gesichert: die Anzahl der CTG-Repeats in der 3' nicht-translatierten Region des Gens für Dystrophia-Myotonia-Proteinkinase (DMPK) auf dem Chromosom 19 ist erhöht (>50). CTG-Repeats in der Größenordnung zwischen 37 bis 50 werden als „Prämutationen“ angesehen, die in nachfolgenden Generationen eine Expansion zu einer DM1 aufweisen können.

Empfehlungen

Überprüfung:

- a. der oben genannten Symptome

Untersuchung:

- a. Genetischer Test als Basisuntersuchung bei Verdacht auf DM1. Eine Muskelbiopsie sollte zur Diagnose nicht durchgeführt werden. Eine DM1 wird diagnostiziert, wenn mehr als 50 Repeats in der 3' nicht-translatierten Region des DMPK-Gens auf Chromosom 19 vorliegen. Der genetische Test kann falsch-negative Ergebnisse zeigen - selbst bei einer Familie mit etablierter DM1, daher Durchführung des Tests durch spezialisierte Mediziner/-innen
- b. Physikalische Untersuchungen bei Verdacht auf DM1 unter besonderer Überprüfung neuromuskulärer, kardiovaskulärer und respiratorischer Befunde; Anamnese über drei Generationen

Überweisung:

- a. Genetische Beratung für Patienten mit klinischen Symptomen einer DM1 (siehe Genetische Beratung), so dass diese Patienten eine fundierte Entscheidung über die Durchführung eines genetischen Tests treffen können. Ein derartiger Test sollte durch ein anerkanntes Labor mit Erfahrung in DM1-Tests durchgeführt werden. Liegen zwischen 37 und 49 CTG-Repeats vor, werden sich sehr wahrscheinlich keine erkennbaren DM1-Symptome entwickeln. Allerdings können derartige „Prämutationen“ in nachfolgenden Generationen in den krankhaften Bereich expandieren, besonders, wenn Männer Überträger sind. Diese Männer sollten wegen ihres Risikos, die Krankheit zu übertragen, eine genetische Beratung erhalten (siehe Genetische Beratung)
- b. Spezialist/-in für Neuromuskuläre Erkrankungen, z. B. Neurologe/Neurologin oder Klinische/r Genetiker/-in mit Spezialisierung auf dem Gebiet vererbbarer neuromuskulärer Erkrankungen, der/die umfassende primäre Untersuchung aller Organsysteme des Patienten vornehmen bzw. durch Konsultationen mit weiteren Fachmedizинern veranlassen kann und auch die weitere klinische Betreuung des Patienten sicherstellt
- c. Kardiologe/Kardiologin bei Vorliegen signifikanter kardialer Symptomatik. Bei Verdacht auf DM1 sollten Patienten umgehend über ihr Risiko bei Narkose und Sedierung aufgeklärt werden und mögliche kardiale Komplikationen bestimmt werden (siehe Kardiovaskuläres System)

Ergänzende Betrachtungen

Genetische Beratung

Hintergrund

DM1 wird verursacht durch die Expansion einer instabilen CTG-Repeat Sequenz in einem nicht-translatierten, transkribierten Teil der 3' nicht-translatierten Region des Dystrophia-Myotonica-Proteinkinase (DMPK) Gens auf dem Chromosom 19q13.3.

Die normale Anzahl der CTG-Repeats in dieser Region liegt zwischen 5 und 37. Bei Vorliegen von mehr als 50 Repeats wird eine DM1 diagnostiziert. Gelegentlich treten CTG-Repeats in einer Größenordnung zwischen 37 und 49 auf; derartige Repeat-Längen können in den Seitenzweigen bekannter DM1-Familien auftreten, besonders in älteren Generationen; sie werden manchmal auch zufallsweise in der Allgemeinbevölkerung angetroffen. Bis heute wurden für Repeat-Längen zwischen 37 und 49 keine klinischen DM1-Symptome berichtet. Diese „Prämutationen“ können jedoch in nachfolgenden Generationen zu einer DM1 expandieren, besonders, wenn sie durch Männer übertragen werden.

Obwohl DNA-Tests auf DM1, einschließlich pränataler und präsymptomatischer Tests, mittlerweile leicht zugänglich sind, ist die Interpretation der Testergebnisse für die Patienten und ihre Familien häufig sehr schwierig. Eine genetische Beratung ist daher im diagnostischen Prozess nützlich und wichtig.

Die DM1-Diagnose eines Patienten hat Auswirkungen auf seine Familienmitglieder. So stellt sich die Frage, ob der betroffene Patient seine Angehörigen, bei denen keine Symptome von DM1 bemerkbar sind, von seiner Krankheit unterrichtet, und ob diese Familienmitglieder sich ebenfalls testen lassen sollten. Die Diagnose einer DM1 bei einer Person, die noch keine Symptome von DM1 zeigt (auch bei einem Kind), kann wichtige Auswirkungen auf Gesundheitsfürsorge und Familienplanung haben; sie kann aber auch zu Schwierigkeiten beim Abschluss einer Versicherung oder zu Vorurteilen am Arbeitsplatz führen.

Empfehlungen

- a. Überweisung des Patienten zur genetischen Beratung oder an eine/n auf DM1 spezialisierte/n Neurologen/Neurologin, auch, wenn kein Kinderwunsch vorliegt
- b. Jährliche Überprüfung des Familienstammbaums. Wiederholung der genetischen Beratung bei Vorliegen neuer Informationen oder Umstände, die ein erhöhtes Risiko für Familienmitglieder darstellen
- c. Genetische Beratung über die komplexen Vererbungsmuster bei DM1; besondere Aufklärung über das Risiko einer minimal betroffenen Mutter, ein schwer betroffenes Kind zu bekommen
- d. Information männlicher und weiblicher DM1-Patienten über mögliche Empfängnis-Schwierigkeiten und die Zunahme dieser Schwierigkeiten mit dem Alter
- e. Unterstützung, wenn DM1-Patient seine nahen Angehörigen darüber informieren will, dass auch sie möglicherweise die Krankheit mit ihren Auswirkungen und Risiken geerbt haben, auch wenn sie selbst oder ihre Kinder (noch) keine Symptome aufweisen

Ergänzende Betrachtungen

Palliativversorgung

Hintergrund

Es ist sehr wichtig für Patienten mit DM1, sich bewusst zu machen, dass die Krankheit fortschreiten kann und dass plötzliche und signifikante gesundheitliche Änderungen möglich sind. Weitreichende Entscheidungen, die die medizinische Versorgung betreffen, können notwendig werden, auch über lebenserhaltende Maßnahmen, und auch ohne dass eine vorherige Absprache über derartige Szenarien möglich war. Daher ist eine vorausschauende Beratung über potentielle Maßnahmen bei einem Voranschreiten der Krankheit wichtig. Es sollte über Optionen wie Ernährung über einen Schlauch, unterstützende Beatmung (NIV und IV) sowie Vermeidung kardialer Arrhythmien durch Implantation von Geräten gesprochen werden.

Solche Maßnahmen können jahrelang andauern; sie können unerwartet auftreten als Folge eines lebensbedrohlichen Vorkommnisses oder einer Veränderung der Lebenserwartung. Wenn darüber frühzeitig und auch im weiteren Verlauf der Erkrankung gesprochen wird, gewinnen sowohl die Patienten als auch ihre Betreuer und das medizinische Team eine größere Klarheit im Hinblick auf die zur Verfügung stehenden Möglichkeiten und ihre Auswirkungen auf die Patienten und ihre Angehörigen. Es sollte offen darüber gesprochen werden, dass es zu einer hohen Belastung für die Betreuer bzw. Pflegenden kommen kann.

Empfehlungen

Mediziner/-innen und andere im Gesundheitswesen tätige Betreuer/-innen von DM1-Patienten sollten im Hinblick auf eine Palliativversorgung und eine frühzeitige Entscheidungsfindung ihrer Patienten folgende Punkte berücksichtigen:

- a. Empfehlung einer Palliativversorgung bereits bei Diagnosestellung und danach in regelmäßigen Abständen. Wo nötig, sollte eine Palliativversorgung als therapeutische Option zur Behandlung der Symptomatik angesehen werden und nicht nur am Lebensende stehen
- b. Beteiligung der Patienten an der Entscheidung über therapeutische Maßnahmen - auch zukünftige. Entscheidungen müssen immer wieder überprüft werden, da eine Verschlimmerung der Krankheit dazu führen kann, dass Patienten ihre Entscheidungen ändern, z. B. bezüglich Palliativversorgung oder künstlicher Beatmung
- c. Dokumentation der dauerhaften Handlungsvollmacht für die medizinische Versorgung zeitnah nach der Diagnosestellung
- d. Beratung der Patienten, dass nicht-invasive Ventilation, Schrittmacher oder Schrittmacher/Defibrillator und Ernährung mittels Magenschlauch mögliche Bestandteile einer Sterbebegleitung bei DM1 sind. Es ist wichtig, dass Patienten verstehen, dass eine nicht-invasive Ventilation zu einer Verbesserung ihrer eingeschränkten Atmung führen kann und daher eine Verbesserung der Lebensqualität darstellt, dass die Behandlung einer Dysphagie das Risiko für Lungenentzündungen durch Aspiration reduzieren kann, was die häufigste Todesursache bei davon betroffenen Patienten ist, und dass Vorrichtungen, die das Abhusten fördern, wichtig zur Vermeidung von Erstickungen und von akutem Versagen der Atmung sein können

- e. Frühzeitige Besprechung mit Patienten wegen Anweisungen für zukünftige Maßnahmen, besonders vor chirurgischen Eingriffen, Geburten, Beginn einer Beatmung, Einsetzen eines Schrittmachers oder Defibrillatoren oder bei jedweder signifikanten Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Patientenverfügungen oder Handlungsvollmachten können als schriftliche Anweisungen niedergelegt werden
- f. Empfehlung zum Tragen von Notrufvorrichtungen
- g. Empfehlung von Lehrveranstaltungen und regelmäßigem Kontakt zu Palliativ- und Sterbebegleitern im Umfeld des Patienten
- h. Erkennen und Ansprechen der Belastung von betreuenden Personen, unabhängig davon, ob auch die Betreuer selbst eine DM1 haben; Angebot von zeitweiliger Pflege oder ähnlichen Maßnahmen zur Entlastung und Wiederherstellung der familiären Unterstützung
- i. Ansprechen des Patienten und seiner Angehörigen auf seine/ihre ganz normale Trauer, auch wegen des Verlustes von Beziehungen oder des Arbeitsplatzes; wenn nötig, Angebot einer psychologischen Begleitung

Anhang I:

Projekt-Überblick und Autorenverzeichnis

Überblick

Die *Konsensbasierten Behandlungsempfehlungen für erwachsene Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1* wurden von einer internationalen Gruppe aus 65 klinischen Experten/Expertinnen mit Erfahrung in der Behandlung und Versorgung dieser Patientengruppe erstellt. Das Projekt umfasste einen zehnköpfigen Lenkungsausschuss sowie eine Arbeitsgruppe von 58 Klinikern/Klinikerinnen mit zusätzlicher Unterstützung durch Dr. Julie Bolen, Teamleiterin Epidemiologie, und Natalie Street, Gesundheitswissenschaftlerin für seltene Erkrankungen und Gesundheitszustände/ihre Auswirkungen auf die Gesundheit, von den U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Design, Entwicklung, Management und Druck/Herausgabe des Projektes wurden durch die Myotonic, San Francisco, Kalifornien, unterstützt.

Danksagung

Dieses Projekt stellt Klinikern/Klinikerinnen wichtige Informationen zur Behandlung von Patienten, die mit einer Dystrophen Myotonie leben müssen, bereit. Die Durchführung des Projektes wäre nicht möglich gewesen ohne das unermüdliche und langfristige Engagement der internationalen Expertengruppe. Besonderer Dank gilt Dr. Tetsuo Ashizawa und Dr. Richard Moxley III für die Überwachung, Leitung, Bearbeitung/Herausgabe sowie für ihre inhaltlichen Beiträge. Ebenfalls großer Dank gebührt Dr. Nicholas Johnson, Dr. Giovanni Meola, Dr. Shree Pandya und Dr. Mark Rogers für ihr Feedback und ihre Unterstützung zur Verbesserung des Entwicklungsprozesses des Projektes. Ein vollständiges Verzeichnis der Autoren und Autorinnen folgt untenstehend. Größter Dank für die deutsche Übersetzung gilt Frau Karin Colpan, Essen, Dr. Kristina Stahl, und Professor Benedikt Schoser, München, Deutschland.

Autorenverzeichnis

Mitglieder der Arbeitsgruppe, die die Vollständigen Empfehlungen als auch deren Kurzfassung über einen Zeitraum von anderthalb Jahren entwickelt, verfeinert und verabschiedet haben:

Ocular, Malignancy & Endocrine

Chairs: Tetsuo Ashizawa, M.D., Houston Methodist Neurological Institute & Richard Moxley, III, M.D., University of Rochester

Guillaume Bassez, M.D., Ph.D., Institut de Myologie
Baziel van Engelen, M.D., Ph.D., Radboud University Medical Centre
Shahinaz M. Gadalla, M.D., Ph.D., National Institutes of Health
Todd Goodglick, M.D., Georgetown University Hospital / Medstar Washington Hospital Center
Chad Heatwole, M.D., University of Rochester
James Hilbert, M.S., University of Rochester
Jack Puymirat, M.D., Ph.D., CHUQ-site Enfant-Jésus
Cuixia Tian, M.D., Cincinnati Children's Hospital

Skeletal Muscle, Rehabilitation & Speech

Chairs: Cynthia Gagnon, Ph.D., Université de Sherbrooke & Shree Pandya, D.P.T., University of Rochester

Guillaume Bassez, M.D., Ph.D., Institut de Myologie
Edith Cup, Ph.D., Radboud University Medical Centre
Tina Duong, M.P.T., Ph.D., Stanford University
Kate Eichinger, D.P.T., University of Rochester
Marie Kierkegaard, Ph.D., Karolinska Institutet
Wilma J. Koopman, N.P., Ph.D., Western University of Canada
Daphne Maas, P.T., M.Sc., Radboud University Medical Centre
Laurie Sterling, M.S., Houston Methodist Hospital
Shannan Venance, M.D., Ph.D., London Health Services Centre, University Hospital

Cardiac

Chair: William J. Groh, M.D., MPH, Medical University of South Carolina

Deepak Bhakta, M.D., Indiana University
Denis Duboc, M.D., Cochin Hospital, Paris-Descartes University
Saman Nazarian, M.D., Ph.D., University of Pennsylvania
Subha Raman, M.D., Ohio State University
Gordon Tomaselli, M.D., Albert Einstein College of Medicine

Neuropsychiatry & Central Nervous System

Chair: Giovanni Meola, M.D., University of Milan

Nathalie Angeard, Ph.D., Institut de Myologie
Marco Bozzali, M.D., University of Sussex
Baziel van Engelen, M.D., Ph.D., Radboud University Medical Centre
Anne-Berit Ekstrom, M.D., Queen Silvia Children's Hospital
Bruno Eymard, M.D., Institut de Myologie
Benjamin Gallais, Ph.D., Cégep de Jonquiére
David Moser, Ph.D., University of Iowa
Peg Nopoulos, M.D., University of Iowa
Louis Richer, Ph.D., Université du Québec à Chicoutimi
Chris Turner, M.D., Ph.D., National Hospital for Neurology and Neurosurgery
Stefan Winblad, Ph.D., University of Gothenburg

Diagnosis, OBGYN & Family Management

Chair: Mark T. Rogers, M.D., University Hospital of Wales

Janice L.B. Byrne, M.D., University of Utah

Craig Campbell, M.D., University of Western Ontario

John W. Day, M.D., Ph.D., Stanford University

Katherine D. Mathews, M.D., University of Iowa

Darren G. Monckton, Ph.D., University of Glasgow

Richard Petty, M.D., NHS Greater Glasgow and Clyde, Southern General Hospital

Janel Phetteplace, M.S., University of Iowa

Benedikt Schooser, M.D., Ludwig-Maximilians-University

Respiratory, Excessive Daytime Sleepiness & Anesthesia

Chair: Ericka Simpson, M.D., Houston Methodist Neurological Institute

Belen Esparis, M.D., Mount Sinai Medical Center

Marla Ferschl, M.D., University of California, San Francisco

Venessa Holland, M.D., MPH, Houston Methodist Neurological Institute

Elisa De Mattia, P.T., Fondazione Serena

Valeria Sansone, M.D., Ph.D., University of Milan

Aparajitha Verma, M.D., Houston Methodist Neurological Institute

Palliative Care & End of Life Counseling & Management

Chair: Laurie Gutmann, M.D., University of Iowa

Ann Broderick, M.D., M.S., Iowa City VA Medical Center

Elisabetta Roma, M.D., Fondazione Serena

Jacinda Sampson, M.D., Ph.D., Stanford University

Caren Trujillo, R.N., M.S.N., University of Utah

Gastrointestinal, Myotonia & Pain

Chair: Nicholas E. Johnson, M.D., Virginia Commonwealth University

Kiera N. Berggren, M.A., M.S., University of Utah

Kari Lane, R.D., University of Utah

Ami Mankodi, M.D., NINDS, National Institutes of Health

Linda Nguyen, M.D., Stanford University

Jacinda Sampson, M.D., Ph.D., Stanford University

Jeffrey Statland, M.D., University of Kansas Medical Center

S. H. Subramony, M.D., University of Florida

Myotonic team leads included Molly White, Paul Formaker and Pam Lewis.

Margaret Wahl, R.N., aggregated information from the Myotonic Toolkit and other resources to coordinate the single text procedure document.

Projekt-Methodik

Um die Zeitdauer des Projektes zu straffen und Kosten zu senken, entwickelte die Myotonic eine spezielle Methode der Konsensfindung. Dafür wurden *Single Text Procedure* und *Nominal Group Technique* miteinander verknüpft.

In der *Single Text Procedure* wurde anfänglich ein Papier erstellt, in das dann weitere Beiträge eingearbeitet wurden. Margaret Wahl, R.N., verfasste diese erste Dokumentation unter Verwendung der folgenden Veröffentlichungen:

- a) Myotonic. MyotonicToolkit. April 15, 2015 (Toolkit, 2015)
- b) Thornton, C. Myotonic dystrophy, *Neurologic Clinics*. Aug 2014 (Thornton, 2014)
- c) Gagnon, C., et al. Integrated care pathway tool for DM1. 2015 (Gagnon, 2015)
- d) Turner, C., and D. Hilton-Jones. Myotonic dystrophy: diagnosis, management and new therapies (review), *Current Opinion in Neurology*, Oct 2014 (Turner & Hilton-Jones, 2014)
- e) Day, J., Ferschl, M, Gropper, M, Moxley, R., Practical Suggestions for the Anesthetic Management of a Myotonic Dystrophy Patient, 2015 revision

Der Lenkungsausschuss prüfte diesen single text und genehmigte ihn. Anschließend wurde er an die Arbeitsgruppe weitergegeben. Die Arbeitsgruppe wurde unterteilt in 8 Untergruppen, die sich mit 20 spezifischen Symptomen bzw. Krankheitsgebieten befassten. Diese Untergruppen prüften und überarbeiteten den Text in mehreren Arbeitsrunden, die von der Myotonic koordiniert wurden. Auf diese Weise entstand ein Schlussskizzenentwurf, der in den Gruppen diskutiert wurde. Die *Single Text Procedure* begann mit dem Kick-off-Meeting auf der Myotonic-Jahreskonferenz 2015 in WA, DC, und wurde im April 2016 abgeschlossen.

Auf die *Single Text Procedure* folgte ein zweitägiges Projekttreffen, auf dem die *Nominal Group Technique* angewendet wurde. 53 der 66 Mitglieder der Arbeitsgruppe trafen sich im Juni 2016 in Miami, Florida, USA. Zunächst wurde unter der Anleitung professioneller Moderatoren in den Untergruppen abschließend diskutiert und jeweils ein letzter Entwurf verabschiedet. Aus diesen letzten Entwürfen wurde ein Dokument erstellt, das dann der kompletten Arbeitsgruppe vorgelegt wurde.

Die Arbeitsgruppe ordnete unter der Anleitung eines Moderators Beiträge und Empfehlungen zu einem Schlussskizzenentwurf. Dafür wurden alle letzten Entwürfe der Untergruppen besprochen. Außerdem bewertete jedes Mitglied der Arbeitsgruppe die Entwürfe vertraulich auf einer Skala von 1-5. Die Entwürfe mit dem höchsten Ranking wurden behalten, die niedriger bewerteten verworfen.

Auf dieses Junitreffen folgten im Herbst 2016 weitere Runden der Überarbeitung. Im Sommer 2017 lag das endgültige Schlussskizzenentwurf fertig zur Veröffentlichung vor. Zu dieser Zeit wurden auch der Quick Reference Guide und die Abbildungen für einen schnellen Überblick erstellt.

Anhang 2:

Literaturverzeichnis

Surgery, anesthesia, and pain

1. Mathieu J, Allard P, et al: Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997; 49:1646-1650.
2. Barash PG, et al. *Clinical Anesthesia*. 4th edition. pgs. 32-34, 493-494, 1997.
3. Catena V, et al. Anesthesia and myotonic dystrophy (Steinert's syndrome). The role of intravenous anesthesia with propofol, cis-atracurium, and remifentanyl. A case report. *Minerva Anesthesiol.* 2007 Sept; 73(9) 475-9.
4. Bennum M, Goldstein B, et al. Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. *Br J of Anaesth* 2007; 85(3):407-9.
5. Groh WJ, Groh MR, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type I. *N Engl J Med* 2008; 358:2688-97.
6. Payne B, Ashizawa T. Practical recommendation for surgery and anesthesia in myotonic dystrophy and Empfehlungen for surgery and anesthesia (previous version). *Myotonic*. Aug 2006. 7 Jan 2009. <<https://www.myotonic.com/toolkits-publications>>
7. Aquilina A, Groves J. A combined technique utilizing regional anesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy. *Anaesthesia* 2002; 57:385.
8. Veyckemans F, Scholtes J. Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care. *Ped Anesth* 2013; 23: 794-803.
9. Kinney MAO, Harrison BA. Propofol-induced myotonia in myotonic dystrophy. *Anesth Analg* 2009; 83:665-6.
10. Weingarten TN, Hofer RE, Milone M, Sprung J. Anesthesia and myotonic dystrophy type 2: a case series. *Can J Anesth* 2010; 57: 248-55

Respiratory

11. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol.* 2012;160:82-88.
12. Bégin R, Bureau MA, Lupien L, Bernier JP, Lemieux B. Pathogenesis of respiratory insufficiency in myotonic dystrophy: the mechanical factors. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Mar;125(3):312-8.
13. Anita K. Simonds. Chronic hypoventilation and its management. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 325–332
14. Sansone VA, Gagnon C; participants of the 207th ENMC Workshop. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2015 May;25(5):432-42
15. S Ward, M Chatwin, S Heather, A K Simonds. Randomised controlled trial of non-invasive

ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005;60:1019-1024

16. Nitz J, Burke B. A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy. *Physiotherapy Research International* 2002;7:228–238.
17. Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest*. 2002 Feb;121(2):459-64.
18. Laberge L , Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime Sleepiness and Myotonic Dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep* (2013) 13:340.
19. Kang S.W., Bach J.R. Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79(3):222–7.
20. Kaminska M, Browman F, Trojan DA, Genge A, Benedetti A, Petrof B.J. Feasibility of Lung Volume Recruitment in Early Neuromuscular Weakness: A Comparison Between Amyotrophic Lateral Sclerosis, Myotonic Dystrophy, and Postpolio Syndrome. *PM R*. 2015 Jul;7(7):677-84. doi: 10.1016/j.pmrj.2015.04.001. Epub 2015 Apr 3.
21. Shneerson JM, Simonds AK. Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders. *Eur Respir J*. 2002 Aug;20(2):480-7.
22. Benditt JO. Novel uses of noninvasive ventilation. *Respir Care*. 2009 Feb;54(2):212-19; discussion 219-22.
23. Giorgio Coccagna, Madga Mantovani, Claudio Parchi, Filippo Mironi, and Elio Lugaresi. Alveolar hypoventilation and hypersomnia in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 1975, 38,977-984.
24. AJ Finnimore, RV Jackson, A Morton, E Lynch. Sleep hypoxia in myotonic dystrophy and its correlation with awake respiratory function. *Thorax* 1994;49:66-70.
25. Joshua Benditt and Louis J. Boitano. Pulmonary Issues in Patients with Chronic Neuromuscular Disease. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 187, Iss 10, 1046-1055, May 15, 2013.
26. Paul Begin, Jean Mathieu, Jose Almirall, Alejandro Grassino. Relationship Between Chronic Hypercapnia and Inspiratory Muscle Weakness in Myotonic Dystrophy. *American J of Respiratory and Critical Care Medicine*. Vol. 156, No. 1: Jul 01, 1997.

Cardiovascular

1. Fernande Freyermuth, Frédérique Rau, Yosuke Kokunai, Thomas Linke, Nicolas Charlet, et al. "Splicing misregulation of SCN5A contributes to cardiac conduction delay and heart arrhythmia in myotonic dystrophy." *Nature Communication*
2. Wahbi K, Meune C, Porcher R, Bécane HM, Duboc D, et al. Electrophysiological study with prophylactic pacing and survival in adults with myotonic dystrophy and conduction system disease. *JAMA*. 2012 Mar 28;307(12):1292-301.
3. Lazarus A, Varin J, Babuty D, Anselme F, Coste J, Duboc D. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing: a multicenter diagnostic pacemaker study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Nov 6;40(9):1645-52.

4. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Pascuzzi RM, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008 Jun 19;358(25):2688-97. doi: 10.1056/NEJMoa062800.
5. Bhakta D, Groh MR, Shen C, Pascuzzi RM, Groh WJ. Increased mortality with left ventricular systolic dysfunction and heart failure in adults with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J*. 2010 Dec;160(6):1137-41, 1141.
6. Reeves WC, Griggs R, Nanda NC, Thomson K, Gramiak R. Echocardiographic evaluation of cardiac abnormalities in Duchenne's dystrophy and myotonic muscular dystrophy. *Archives of Neurology* 1980;37:273-277.
7. Forsberg H, Olofsson BO, Andersson S, Backman C, Henriksson A. Echocardiographic features of myotonic dystrophy. *American Journal of Noninvasive Cardiology* 1989;3:354-358.
8. Tokgozoglul LS, Ashizawa T, Pacifico A, Armstrong RM, Epstein HF, Zoghbi WA. Cardiac involvement in a large kindred with myotonic dystrophy. Quantitative assessment and relation to size of CTG repeat expansion. *JAMA* 1995;274:813-819.
9. Child JS, Perloff JK. Myocardial myotonia in myotonic muscular dystrophy. *American Heart Journal* 1995;129:982-990.
10. Dahlbom K, Ahlstrom G, Barany M, Kihlgren A, Gunnarsson LG. Muscular dystrophy in adults: a five-year follow-up. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine* 1999;31:178-184.
11. Olofsson BO, Forsberg H, Andersson S, Bjerle P, Henriksson A, Wedin I. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. *Br Heart J* 1988;59:47-52.
12. Breton R, Mathieu J. Usefulness of clinical and electrocardiographic data for predicting adverse cardiac events in patients with myotonic dystrophy. *Canadian Journal of Cardiology* 2009;25:e23-27.
13. Morner S, Lindqvist P, Mellberg C, et al. Profound cardiac conduction delay predicts mortality in myotonic dystrophy type 1. *Journal of Internal Medicine* 2010;268:59-65.
14. Flachenecker P, Schneider C, Cursiefen S, Ricker K, Toyka KV, Reiners K. Assessment of cardiovascular autonomic function in myotonic dystrophy type 2 (DM2/PROMM). *Neuromuscular Disorders* 2003;13:289-293.
15. Groh WJ. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2011 Jan 25;76(4):409; author reply 409.
16. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Køber L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol*. 2012;160:82-88.
17. Otten RF, Scherschel JA, Lopshire JC, Bhakta D, Pascuzzi RM, Groh WJ. Arrhythmia exacerbation after sodium channel blockade in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve*. 2009 Nov;40(5):901-2.
18. Lazarus A, Varin J, Ounnoughene Z, Radvanyi H, Duboc D, et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation*. 1999 Mar 2;99(8):1041-6.
19. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Duboc D, et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1939-41. Review.

20. Wahbi K, Algalarrondo V, Bécane HM, Fressart V, Duboc D, et al. Brugada syndrome and abnormal splicing of SCN5A in myotonic dystrophy type 1. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:635-643.
21. Lazarus A, Varin J, Jauvert G, Alonso C, Duboc D. Relationship between cardiac arrhythmias and sleep apnoea in permanently paced patients with type I myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2007 May;17(5):392-9.

Pregnancy and obstetrics

1. Amicucci, P, Gennarelli, M., Novelli, G., & Dallapiccola, B. (2000). Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using fetal DNA obtained from maternal plasma. *Clinical Chemistry*, 46(2), 301-302. PMID: 10657396.
2. Rudnik-Schöneborn, S., & Zerres, K. (2004). Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 114(1), 44-53. PMID: 15099870.
3. Arulkumaran S, Rauff M, Ingemarsson I, Gibb DM, Ratnam SS. Uterine activity in myotonia dystrophica. Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 Jun;93(6):634-6. PMID: 3755353
4. Boyle R. Antenatal and preoperative genetic and clinical assessment in myotonic dystrophy. *Anaesth Intensive Care.* 1999 Jun;27(3):301-6. PMID: 10389568
5. Erikson A, Forsberg H, Drugge U, Holmgren G. Outcome of pregnancy in women with myotonic dystrophy and analysis of CTG gene expansion. *Acta Paediatr.* 1995 Apr;84(4):416-8. PMID: 7795352
6. Esplin MS, Hallam S, Farrington PF, Nelson L, Byrne J, Ward K. Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Oct;179(4):974-7. PMID: 9790382
7. Fall LH, Young WW, Power JA, Faulkner CS 2nd, Hettleman BD, Robb JF. Severe congestive heart failure and cardiomyopathy as a complication of myotonic dystrophy in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1990 Sep;76(3 Pt 2):481-5. PMID: 2381631
8. Fossen D, Gjerstad L. Obstetric complications as the first sign of myotonic dystrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(6):667-8. PMID: 3799165
9. Nasu K, Sugano T, Yoshimatsu J, Narahara H. Rhabdomyolysis caused by tocolysis with oral ritodrine hydrochloride in a pregnant patient with myotonic dystrophy. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;61(1):53-5. PMID: 16192734
10. Nazir MA, Dillon WP, McPherson EW. Myotonic dystrophy in pregnancy. Prenatal, neonatal and maternal considerations. *J Reprod Med.* 1984 Mar;29(3):168-72. PMID: 6726694
11. Owen PM, Chu C. Emergency caesarean section in a patient with myotonic dystrophy: a case of failed postoperative extubation in a patient with mild disease. *Anaesth Intensive Care.* 2011 Mar;39(2):293-8. PMID: 21485681
12. Rudnik-Schöneborn S and de Die-Smulders C. Pregnancy and perinatal problems in myotonic dystrophy. In: *Myotonic Dystrophy, present management, future therapy* Eds: Harper PS, van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE Oxford University Press 2004
13. Rudnik-Schöneborn S, Nicholson GA, Morgan G, Röhrig D, Zerres K. Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus. *Am J Med Genet.* 1998 Dec 4;80(4):314-21. PMID: 9856556

14. Rudnik-Schöneborn S, Röhrig D, Zerres K. Increased risk for abnormal placentation in women affected by myotonic dystrophy. *J Perinat Med.* 1998;26(3):192-5. PMID: 9773377
15. Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Mar;29(3):284-8. PMID: 17238150

Skeletal muscle weakness and rehabilitation

1. Raymond, K., L. P. Auger, M. F. Cormier, C. Vachon, S. St-Onge, J. Mathieu and C. Gagnon (2015). "Assessing upper extremity capacity as a potential indicator of needs for rehabilitation services in people with myotonic dystrophy type 1." *Neuromuscul Disord* Jun;25(6):522-9.
2. Petitclerc E, Hebert LJ, Desrosiers J, Gagnon C. Lower limb muscle impairment in myotonic dystrophy type 1: the need for better guidelines. *Muscle Nerve* 2015;51:473-8.
3. Morihara R, Hishikawa N, Yamashita T, Deguchi K, Kurata T, Abe K. Selective disappearance of medial back muscles in a case of myotonic dystrophy type 1. *Journal of the Neurological Sciences* 2015;353:185-6.
4. Hammarén E, Lindberg C, Kjellby-Wendt G. Effects of a balance exercise programme in myotonic dystrophy type 1: A pilot study. *European Journal of Physiotherapy* 2015;17:123-31 9p.
5. Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Lindberg C. Muscle force, balance and falls in muscular impaired individuals with myotonic dystrophy type 1: a five-year prospective cohort study. *Neuromuscul Disord* 2015;25:141-8.
6. Geirdal AØ, Lund-Petersen I, Heiberg A. Understanding the experience of Myotonic Dystrophy. Mixed method study. *Journal of Genetic Counseling* 2015;24:169-78.
7. Smith AE, McMullen K, Jensen MP, Carter GT, Molton IR. Symptom burden in persons with myotonic and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:387-95.
8. Khoshbakht R, Soltanzadeh A, Zamani B, et al. Correlation between distribution of muscle weakness, electrophysiological findings and CTG expansion in myotonic dystrophy. *J Clin Neurosci* 2014;21:1123-6.
9. Hammaren E, Kjellby-Wendt G, Kowalski J, Lindberg C. Factors of importance for dynamic balance impairment and frequency of falls in individuals with myotonic dystrophy type 1 - a cross-sectional study - including reference values of Timed Up & Go, 10m walk and step test. *Neuromuscul Disord* 2014;24:207-15.
10. Brady LI, MacNeil LG, Tarnopolsky MA. Impact of habitual exercise on the strength of individuals with myotonic dystrophy type 1. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:739-46; quiz 47-8.
11. Voet NB, van der Kooi EL, Riphagen, II, Lindeman E, van Engelen BG, Geurts AC. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003907.
12. Peric S, Stojanovic VR, Basta I, et al. Influence of multisystemic affection on health-related quality of life in patients with myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:270-5.
13. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, et al. Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. *Can J Neurol Sci* 2013;40:42-7.

14. Aldehag A, Jonsson H, Lindblad J, Kottorp A, Ansvet T, Kierkegaard M. Effects of hand-training in persons with myotonic dystrophy type 1--a randomised controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil* 2013;35:1798-807.
15. Mizuno T, Komaki H, Sasaki M, et al. Efficacy and tolerance of gastrostomy feeding in Japanese muscular dystrophy patients. *Brain Dev* 2012;34:756-62.
16. Hammarén E, Ohlsson JA, Lindberg C, Kjellby-Wendt G. Reliability of static and dynamic balance tests in subjects with myotonic dystrophy type 1. *Advances in Physiotherapy* 2012;14:48-54 7p.
17. Galli M, Cimolin V, Crugnola V, et al. Gait pattern in myotonic dystrophy (Steinert disease): a kinematic, kinetic and EMG evaluation using 3D gait analysis. *J Neurol Sci* 2012;314:83-7.
18. Boerio D, Lefaucheur JP, Bassez G, Hogrel JY. Central and peripheral components of exercise-related fatigability in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurol Scand* 2012;125:38-46.
19. Sjogreen L, Lohmander A, Kiliaridis S. Exploring quantitative methods for evaluation of lip function. *J Oral Rehabil* 2011;38:410-22.
20. LaDonna KA, Koopman WJ, Venance SL. Myotonic dystrophy (DM1) and dysphagia: the need for dysphagia management guidelines and an assessment tool. *Can J Neurosci Nurs* 2011;33:42-6.
21. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Holmqvist LW, Tollback A. Functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1. *Disabil Rehabil* 2011;33:1826-36.
22. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Edstrom L, Widen Holmqvist L, Tollback A. Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study. *J Rehabil Med* 2011;43:695-702.
23. Missaoui B, Rakotovo E, Bendaya S, et al. Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program. *Ann Phys Rehabil Med* 2010;53:387-98.
24. Minis MA, Kalkman JS, Akkermans RP, et al. Employment status of patients with neuromuscular diseases in relation to personal factors, fatigue and health status: a secondary analysis. *J Rehabil Med* 2010;42:60-5.
25. Gagnon C, Chouinard MC, Lavoie M, Champagne F. Analysis of the nursing role in the care of patients with neuromuscular disorders. *Can J Neurosci Nurs* 2010;32:22-9.
26. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, et al. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2010;20:847-51.
27. Umemoto G, Nakamura H, Oya Y, Kikuta T. Masticatory dysfunction in patients with myotonic dystrophy (type 1): a 5-year follow-up. *Spec Care Dentist* 2009;29:210-4.
28. Minis MA, Heerkens Y, Engels J, Oostendorp R, van Engelen B. Classification of employment factors according to the International Classification of Functioning, Disability and Health in patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2009;31:2150-63.
29. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Widen Holmqvist L, Tollback A. Perceived functioning and disability in adults with myotonic dystrophy type 1: a survey according to the International Classification of Functioning, Disability and Health. *J Rehabil Med* 2009;41:512-20.

30. Chouinard MC, Gagnon C, Laberge L, et al. The potential of disease management for neuromuscular hereditary disorders. *Rehabil Nurs* 2009;34:118-26.
31. Gagnon C, Mathieu J, Jean S, et al. Predictors of disrupted social participation in myotonic dystrophy type 1. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1246-55. Balasubramaniam R, Sollecito TP, Stoopler ET. Oral health considerations in muscular dystrophies. *Spec Care Dentist* 2008;28:243-53.
32. Aldehag AS, Jonsson H, Littorin S, Ansved T. Reliability of hand function testing instruments in patients with muscular dystrophies. *International Journal of Therapy & Rehabilitation* 2008;15:211-8 8p.
33. Kierkegaard M, Tollback A. Reliability and feasibility of the six minute walk test in subjects with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007;17:943-9.
34. Gagnon C, Noreau L, Moxley RT, et al. Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:800-6.
35. Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. Life habits in myotonic dystrophy type 1. *J Rehabil Med* 2007;39:560-6.
36. de Swart BJ, van Engelen BG, Maassen BA. Warming up improves speech production in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Commun Disord* 2007;40:185-95.
37. Cup EH, Pieterse AJ, Ten Broek-Pastoor JM, et al. Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1452-64.
38. Wiles CM, Busse ME, Sampson CM, Rogers MT, Fenton-May J, van Deursen R. Falls and stumbles in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:393-6.
39. Whittaker RG, Ferenczi E, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1282-3.
40. Trenell MI, Thompson CH, Sue CM. Exercise and myotonic dystrophy: a 31P magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging case study. *Ann Neurol* 2006;59:871-2.
41. Berard C, Payan C, Fermanian J, Girardot F. [A motor function measurement scale for neuromuscular diseases - description and validation study]. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:485-93.

Skeletal muscle myotonia

1. Heatwole C, Bode R, Johnson N, et al. Patient-reported impact of symptoms in myotonic dystrophy type 1 (PRISM-1). *Neurology*. 2012;79(4):348-357. doi:10.1212/WNL.0b013e318260cbe6.
2. de Swart BJ, van Engelen BG, Maassen BA. Warming up improves speech production in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Commun Disord*. 2007;40(3):185-195. doi:10.1016/j.jcomdis.2006.06.005.
3. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2010;74(18):1441-1448. doi:10.1212/WNL.0b013e3181dc1a3a.

Ocular

1. Rakocevic-Stojanovic V, Peric S, Basta I, Dobricic V, Ralic V, Kacar A, Peric M, Novakovic I. Variability of multisystemic features in myotonic dystrophy type 1--lessons from Serbian registry. *Neurol Res.* 2015 Nov;37(11):939-44. doi:10.1179/1743132815Y.0000000068. Epub 2015 Jul 17. PubMed PMID: 26184384.
2. Gattey D, Zhu AY, Stagner A, Terry MA, Jun AS. Fuchs endothelial corneal dystrophy in patients with myotonic dystrophy: a case series. *Cornea.* 2014 Jan;33(1):96-8. doi: 10.1097/ICO.0000000000000018. PubMed PMID: 24270677; PubMed Central PMCID: PMC3898337.
3. Velazquez-Martin JP, Pavlin CJ, Simpson ER. Association between uveal melanoma and myotonic dystrophy: a series of 3 cases. *JAMA Ophthalmol.* 2013 Feb;131(2):246-9. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.581. PubMed PMID: 23411896.
4. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, De Bernardo M, Palladino A, Di Gregorio MG, Pascotto F, Politano L. Low intraocular pressure resulting from ciliary body detachment in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology.* 2011 Feb;118(2):260-4. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.06.020. PubMed PMID: 20801513.
5. Rosa N, Lanza M, Borrelli M, Filosa ML, De Bernardo M, Ventriglia VM, Cecio MR, Politano L. Corneal thickness and endothelial cell characteristics in patients with myotonic dystrophy. *Ophthalmology.* 2010 Feb;117(2):223-5. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.003. Epub 2009 Dec 6. PubMed PMID: 19969362.
6. Ajroud-Driss S, Sufit R, Siddique T, Hain TC. Oculomotor involvement in myotonic dystrophy type 2. *Muscle Nerve.* 2008 Oct;38(4):1326-9. doi:10.1002/mus.21113. PubMed PMID: 18785188.
7. Osanai R, Kinoshita M, Hirose K. Eye movement disorders in myotonic dystrophy type 1. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007 Dec;(559):78-84. doi:10.1080/03655230701597192. PubMed PMID: 18340575.
8. Bollinger KE, Kattouf V, Arthur B, Weiss AH, Kivlin J, Kerr N, West CE, Kipp M, Traboulsi EI. Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy. *J AAPOS.* 2008 Feb;12(1):69-71. Epub 2007 Oct 29. PubMed PMID: 18029209.
9. Baig KM, Discepolo M. Recurrent capsular opacification after Nd:YAG laser treatment in myotonic dystrophy. *Can J Ophthalmol.* 2007 Jun;42(3):489-90. PubMed PMID: 17508060.
10. Verhagen WI, Huygen PL. Abnormalities of ocular motility in myotonic dystrophy. *Brain.* 1997 Oct;120 (Pt 10):1907-9. PubMed PMID: 9365380. 50:
11. Giordano M, Comoli AM, De Angelis MS, Mutani R, Sebastiani F, Richiardi PM. Reassessment of the specificity of lens opacities in myotonic dystrophy. *Ophthalmic Res.* 1996;28(4):224-9. PubMed PMID: 8878185.
12. Cobo AM, Poza JJ, Blanco A, López de Munain A, Saénz A, Azpitarte M, Marchessi J, Martí Massó JF. Frequency of myotonic dystrophy gene carriers in cataract patients. *J Med Genet.* 1996 Mar;33(3):221-3. PMID: 8728695
13. Kidd A, Turnpenny P, Kelly K, Clark C, Church W, Hutchinson C, Dean JC, Haites NE. Ascertainment of myotonic dystrophy through cataract by selective screening. *J Med Genet.* 1995 Jul;32(7):519-23. PMID: 7562963

14. Kimizuka Y, Kiyosawa M, Tamai M, Takase S. Retinal changes in myotonic dystrophy. Clinical and follow-up evaluation. *Retina*. 1993;13(2):129-35. PubMed PMID: 8337494.
15. ter Brugge JP, van Meel GJ, Paridaens AD, Tijssen CC, van Norren D. Foveal photopigment kinetics--abnormality: an early sign in myotonic dystrophy? *Br J Ophthalmol*. 1992 Oct;76(10):594-7. PubMed PMID: 1420041; PubMed Central PMCID:PMC505228.

Gastrointestinal

1. Brunner HG, Hamel BC, Rieu P, Höweler CJ, Peters FT. Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. *J Med Genet*. 1992;29(11):791-793. (GI)
2. Pilz W, Baijens LWJ, Kremer B. Oropharyngeal dysphagia in myotonic dystrophy type 1: a systematic review. *Dysphagia*. 2014;29(3):319-331. doi:10.1007/s00455-013-9510-9.
3. Tarnopolsky MA, Pearce E, Matteliano A, James C, Armstrong D. Bacterial overgrowth syndrome in myotonic muscular dystrophy is potentially treatable. *Muscle Nerve*. 2010;42(6):853-855. doi:10.1002/mus.21787.
4. Modolell I, Mearin F, Baudet JS, Gámez J, Cervera C, Malagelada JR. Pharyngo-esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(9):878-882. (GI)
5. Motlagh B, MacDonald JR, Tarnopolsky MA. Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2005;31(6):713-718. doi:10.1002/mus.20317. (GI)

Neuropsychiatric and psychosocial

6. Bosco G, Diamanti S, Meola G; DM-CNS Group. Workshop Report: consensus on biomarkers of cerebral involvement in myotonic dystrophy, 2-3 December 2014, Milan, Italy. *Neuromuscul Disord* 2015;25:813-23
7. Caillet-Boudin ML, Fernandez-Gomez FJ, Tran H, Dhaenens CM, Buee L, Sergeant N. Brain pathology in myotonic dystrophy: when Tauopathy meets spliceopathy and RNAopathy. *Front Mol Neurosci*. 2014 Jan 9;6:57. doi: 10.3389/fnmol.2013.00057. Review.
8. Gagnon C, Meola G, Hébert LJ, Laberge L, Leone M, Heatwole C. Report of the second Outcome Measures in Myotonic Dystrophy type 1 (OMMYD-2) international workshop San Sebastian, Spain, October 16, 2013. *Neuromuscul Disord*. 2015 Jul;25(7):603-16
9. Gomes-Pereira M, Cooper TA, Gourdon G. Myotonic dystrophy mouse models: towards rational therapy development. *Trends Mol Med*. 2011;17(9):506-17.
10. Hernández-Hernández O, Guiraud-Dogan C, Sicot G, Huguet A, Gomes-Pereira M, et al. Myotonic dystrophy CTG expansion affects synaptic vesicle proteins, neurotransmission and mouse behaviour. *Brain*. 2013 Mar;136(Pt 3):957-70.
11. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve*. 2007 Sep;36(3):294-306, Review
12. Ono S, Kanda F, Takahashi K, Fukuoka Y, Jinnai K, Kurisaki H, Mitake S, Inagaki T, Nagao K. Neuronal loss in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy: a clinicopathological study. *Neurology*. 1996;46(1):228-31.

13. Serra L, Mancini M, Silvestri G, Petrucci A, Bozzali M, et al. Brain Connectomics' Modification to Clarify Motor and Nonmotor Features of Myotonic Dystrophy Type 1. *Neural Plast.* 2016;2016:2696085.
14. Serra L, Silvestri G, Petrucci A, Basile B, Bozzali M, et al. Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type 1. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):603-11.
15. Winblad S, Samuelsson L, Lindberg C, Meola G. Cognition in myotonic dystrophy type 1: a 5-year follow-up study. *Eur J Neurol* 2016 Sep;23(9):1471-6.
16. Gallais B, Montreuil M, Gargiulo M, Eymard B, Gagnon C, Laberge L. Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurol.* 2015;15:148.
17. Gallais B, Gagnon C, Mathieu J, Richer L. Cognitive Decline over Time in Adults with Myotonic Dystrophy Type 1: A 9-year Longitudinal Study. *Neuromuscular Disorders.* doi:2016.10.1016/j.nmd.2016.10.003.
18. Bertrand, J.-A., Jean, S., Laberge, L., Gagnon, C., Mathieu, J., Gagnon, J.-F., & Richer, L. (2015). Psychological characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurologica Scandinavica*, 132(1), 49-58. doi: 10.1111/ane.12356.
19. Jean, S., Richer, L., Laberge, L., & Mathieu, J. (2014). Comparisons of intellectual capacities between mild and classic adult-onset phenotypes of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9, 186. doi: 10.1186/s13023-014-0186-5.

Excessive daytime sleepiness

1. MacDonald JR et al. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-80.
2. Luc Laberge et al. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J. Sleep Res.* (2004) 13, 95-100.
3. Lam, Erek et al. Restless legs syndrome and daytime sleepiness are prominent in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 2013;81:157-164.
4. Annane D, Moore DH, Miller RG. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3.
5. Romigi, M et al. Sleep-Wake Cycle and Daytime Sleepiness in the Myotonic Dystrophies. *Journal of Neurodegenerative Diseases* Volume 2013.
6. Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 2003;13:357-364.
7. MacDonald JR et al. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59:1876-1880.
8. Orlikowski D, Chevret S, Quera-Salva MA, et al. Modafinil for the treatment of hypersomnia associated with myotonic muscular dystrophy in adults: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week trial. *Clinical Therapeutics* 2009;31:1765-1773.
9. Di Costanzo A, Mottola A, Toriello A, Di Iorio G, Tedeschi G, Bonavita V. Does abnormal neuronal excitability exist in myotonic dystrophy? II. Effects of the antiarrhythmic drug hydroquinidine on apathy and hypersomnia. *Neurological Sciences* 2000;21:81-86.

10. Laberge L, Gagnon C, Dauvilliers Y. Daytime sleepiness and myotonic dystrophy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013 Apr;13(4):340.
11. FGA van der Meche, J M Bogaard, J C M van der Sluys, R J Schimsheimer, CCM Ververs, HFM Busch. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994; 57:626-628.

Endocrine and metabolic

Insulin resistance

1. Harper PS, Myotonic Dystrophy, ed. Harper P S. 2001, London: W.B. Saunders Company.
2. Dahlqvist JR, Orngreen MC, Witting N, Vissing J. Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol* 2015;22:116-22.
3. Matsumura T, Iwahashi H, Funahashi T, et al. A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *Journal of the neurological sciences* 2009;276:60-5.
4. Moxley RT, Corbett AJ, Minaker KL, Rowe JW. Whole body insulin resistance in myotonic dystrophy. *Ann Neurol* 1984;15:157-62.
5. Moxley RT, Griggs RC, Forbes GB, Goldblatt D, Donohoe K. Influence of muscle wasting on oral glucose tolerance testing. *Clinical science (London, England : 1979)* 1983;64:601-9.
6. Moxley RT, 3rd, Griggs RC, Goldblatt D, VanGelder V, Herr BE, Thiel R. Decreased insulin sensitivity of forearm muscle in myotonic dystrophy. *The Journal of clinical investigation* 1978;62:857-67.

Thyroid and parathyroid

1. LeFevre ML, Force USPST. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;162:641-50.
2. Orngreen MC, Arlien-Soborg P, Duno M, Hertz JM, Vissing J. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *Journal of neurology* 2012;259:912-920.
3. Steinbeck KS, Carter JN. Thyroid abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982;17:449-56.
4. Passeri E, Bugiardini E, Sansone VA, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *J Neurol Sci* 2013;331:132-5.

Gonadal insufficiency

1. Peric S, Nisic T, Milicev M, et al. Hypogonadism and erectile dysfunction in myotonic dystrophy type 1. *Acta Myol* 2013;32:106-9.
2. Srebnik N, Margalioth EJ, Rabinowitz R, et al. Ovarian reserve and PGD treatment outcome in women with myotonic dystrophy. *Reproductive biomedicine online* 2014;29:94-101.
3. Feyereisen E, Amar A, Kerbrat V, et al. Myotonic dystrophy: does it affect ovarian follicular status and responsiveness to controlled ovarian stimulation? *Human reproduction (Oxford, England)* 2006;21:175-82.

4. Passeri E, Bugiardini E, Sansone VA, et al. Gonadal failure is associated with visceral adiposity in myotonic dystrophies. *European journal of clinical investigation* 2015;45:702-10.
5. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012;162:153-159.
6. Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:44-53.

Alopecia

1. Finsterer J, Fellingner J. Alopecia as a prominent feature of myotonic dystrophy type 1. *Rev Invest Clin* 2011;63:322-4.

Liver enzyme alterations

1. Heatwole CR, Miller J, Martens B, Moxley RT, 3rd. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Archives of Neurology* 2006;63:1149-1153.
2. Shieh K, Gilchrist JM, Promrat K. Frequency and predictors of nonalcoholic fatty liver disease in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve* 2010;41:197-201.
3. Franzini M, Fornaciari I, Siciliano G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase fractions in myotonic dystrophy type I: differences with healthy subjects and patients with liver disease. *Clin Biochem* 2010;43:1246-8.
4. Achiron A, Barak Y, Magal N, et al. Abnormal liver test results in myotonic dystrophy. *Journal of clinical gastroenterology* 1998;26:292-5.

DHEA, vitamin D, and IGF-1

1. Sugino M, Ohsawa N, Ito T, et al. A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy. *Neurology* 1998;51:586-589.
2. Penisson-Besnier I, Devillers M, Porcher R, et al. Dehydroepiandrosterone for myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008;71:407-12.
3. Carter JN, Steinbeck KS. Reduced adrenal androgens in patients with myotonic dystrophy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1985;60:611-614.
4. Terracciano C, Rastelli E, Morello M, et al. Vitamin D deficiency in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 2013;260:2330-4.
5. Heatwole CR, Eichinger KJ, Friedman DI, et al. Open-label trial of recombinant human insulin-like growth factor 1/recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 in myotonic dystrophy type 1. *Archives of Neurology* 2011;68:37-44.
6. Vlachopapadopoulou E, Zachwieja JJ, Gertner JM, et al. Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy--a clinical research center study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1995;80:3715-3723.
7. Screening for impaired glucose tolerance and type 2 diabetes

8. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007;30:753-9. American Diabetes A. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S8-S16.

Tumors

1. Bianchi ML, Leoncini E, Masciullo M, Modoni A, Silvestri G, et al. Increased risk of tumor in DM1 is not related to exposure to common lifestyle risk factors. *Journal of neurology*. 2016. Epub 2016/01/08. doi: 10.1007/s00415-015-8006-y. PubMed PMID: 26739382.
2. Zampetti A, Silvestri G, Manco S, Khamis K, Feliciani C, et al. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma, and other skin neoplasms in patients with myotonic dystrophy type 1: a cross-sectional study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(1):85-91. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.038. PubMed PMID: 25440959.
3. Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Bjorkholm M, Landgren O, Greene MH. Brain tumors in patients with myotonic dystrophy: a population-based study. *European journal of neurology*. 2015. Epub 2015/10/29. doi: 10.1111/ene.12886. PubMed PMID: 26508558.
4. Lund M, Diaz LJ, Gortz S, Feenstra B, Duno M, Juncker I, Eiberg H, Vissing J, Wohlfahrt J, Melbye M. Risk of cancer in relatives of patients with myotonic dystrophy: a population-based cohort study. *European journal of neurology*. 2014;21(9):1192-7. Epub 2014/05/20. doi: 10.1111/ene.12466. PubMed PMID: 24838088.
5. Velazquez-Martin JP, Pavlin CJ, Simpson ER. Association between uveal melanoma and myotonic dystrophy: a series of 3 cases. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(2):246-9. Epub 2013/02/16. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.581. PubMed PMID: 23411896.
6. Gadalla SM, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Bjorkholm M, Hilbert JE, Moxley RT, 3rd, Landgren O, Greene MH. Quantifying cancer absolute risk and cancer mortality in the presence of competing events after a myotonic dystrophy diagnosis. *PloS one*. 2013;8(11):e79851. Epub 2013/11/16. doi: 10.1371/journal.pone.0079851. PubMed PMID: 24236163; PMCID: Pmc3827449.
7. Win AK, Perattur PG, Pulido JS, Pulido CM, Lindor NM. Increased cancer risks in myotonic dystrophy. *Mayo Clinic proceedings*. 2012;87(2):130-5. Epub 2012/01/13. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.09.005. PubMed PMID: 22237010; PMCID: Pmc3498332.
8. Das M, Moxley RT, 3rd, Hilbert JE, Martens WB, Letren L, Greene MH, Gadalla SM. Correlates of tumor development in patients with myotonic dystrophy. *Journal of neurology*. 2012;259(10):2161-6. Epub 2012/05/24. doi: 10.1007/s00415-012-6476-8. PubMed PMID: 22619053; PMCID: Pmc3469723.
9. Gadalla SM, Lund M, Pfeiffer RM, Gortz S, Greene MH, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *Jama*. 2011;306(22):2480-6. Epub 2011/12/15. doi: 10.1001/jama.2011.1796. PubMed PMID: 22166607; PMCID: Pmc3286183.
10. Mueller CM, Hilbert JE, Martens W, Thornton CA, Moxley RT, 3rd, Greene MH. Hypothesis: neoplasms in myotonic dystrophy. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(10):2009-20. Epub 2009/07/31. doi: 10.1007/s10552-009-9395-y. PubMed PMID: 19642006; PMCID: Pmc3110730.
11. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 1999;52(8):1658-62. Epub 1999/05/20. PubMed PMID: 10331695.

12. Jinnai K, Sugio T, Mitani M, Hashimoto K, Takahashi K. Elongation of (CTG)_n repeats in myotonic dystrophy protein kinase gene in tumors associated with myotonic dystrophy patients. *Muscle & nerve*. 1999;22(9):1271-4. Epub 1999/08/24. PubMed PMID: 10454725.
13. Geh JL, Moss AL. Multiple pilomatricomata and myotonic dystrophy: a familial association. *British journal of plastic surgery*. 1999;52(2):143-5. Epub 1999/08/06. doi: 10.1054/bjps.1998.3036. PubMed PMID: 10434894.
14. Julian CG, Bowers PW. A clinical review of 209 pilomatricomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1998;39(2 Pt 1):191-5. Epub 1998/08/15. PubMed PMID: 9704827.
15. Fernández-Torrón R, García-Puga M, Emparanza JI, Maneiro M, López de Munain A, et al. Cancer risk in DM1 is sex-related and linked to miRNA-200/141 downregulation. *Neurology* 2016;87(12):1250-7.

Diagnosis and genetic counseling

1. Ashizawa, T., Dubel, J. R., & Harati, Y. (1993). Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. *Neurology*, 43(12), 2674–2678.
2. Ashizawa, T., Dubel, J. R., Dunne, P. W., Dunne, C. J., Fu, Y. H., Pizzuti, A., et al. (1992). Anticipation in myotonic dystrophy. II. Complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat. *Neurology*, 42(10), 1877–1883.
3. Ashizawa, T., Dunne, C. J., Dubel, J. R., Perryman, M. B., Epstein, H. F., Boerwinkle, E., & Hejtmancik, J. F. (1992b). Anticipation in myotonic dystrophy. I. Statistical verification based on clinical and haplotype findings. *Neurology*, 42(10), 1871–1877.
4. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(2):153-9. Epub 2012/03/31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.02.020. PubMed PMID: 22459654.
5. Braidia, C., Stefanatos, R. K. A., Adam, B., Mahajan, N., Smeets, H. J. M., Niel, F., et al. (2010). Variant CCG and GGC repeats within the CTG expansion dramatically modify mutational dynamics and likely contribute toward unusual symptoms in some myotonic dystrophy type 1 patients. *Human Molecular Genetics*, 19(8), 1399–1412. <http://doi.org/10.1093/hmg/ddq015>
6. Harley, H. G., Rundle, S. A., MacMillan, J. C., Myring, J., Brook, J. D., Crow, S., et al. (1993). Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *American Journal of Human Genetics*, 52(6), 1164–1174.
7. Martorell L, Cobo AM, Baiget M, Naudo M, Poza JJ, Parra J. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat Diagn*. 2007;27(1):68-72. Epub 2006/12/13. doi: 10.1002/pd.1627. PubMed PMID: 17154336.
8. Martorell, L., Monckton, D. G., Sanchez, A., Lopez De Munain, A., & Baiget, M. (2001). Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation. *Neurology*, 56(3), 328–335.
9. Monckton, D. G., Wong, L. J., Ashizawa, T., & Caskey, C. T. (1995). Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses. *Human Molecular Genetics*, 4(1), 1–8.

10. Morales, F, Couto, J. M., Higham, C. F, Hogg, G., Cuenca, P, Braida, C., et al. (2012). Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Human Molecular Genetics*, 21(16), 3558–3567. <http://doi.org/10.1093/hmg/dds185>
11. Thornton, C. A., Johnson, K., & Moxley, R. T. (1994). Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes. *Annals of Neurology*, 35(1), 104–107. <http://doi.org/10.1002/ana.410350116>
12. Wong, L. J., Ashizawa, T., Monckton, D. G., Caskey, C. T., & Richards, C. S. (1995). Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *American Journal of Human Genetics*, 56(1), 114–122.
13. Verpoest W, De Rademaeker M, Sermon K, De Rycke M, Liebaers I, et al. Real and expected delivery rates of patients with myotonic dystrophy undergoing intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod*. 2008 Jul;23(7):1654-60.PMID: 18408243
14. Verpoest W, Seneca S, De Rademaeker M, Sermon K, Liebaers I, et al. The reproductive outcome of female patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) undergoing PGD is not affected by the size of the expanded CTG repeat tract. *J Assist Reprod Genet*. 2010 Jun;27(6):327-33. PMID: 20221684

End of life counseling and management

1. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. Caregiver burden: a clinical review. *JAMA* 2014; 311(10):1052-9
2. Arias R, Andrews J, Pandya S, Petit K. Palliative care services in families of males with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2011; 44:93-101
3. Carter GT, Joyce NC, Abresch AL, Smith AE, VandeKeift GK. Using palliative care in progressive neuromuscular disease to maximize quality of life. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012; 23:903-9
4. Clark JK, Fasciano K. Young adult palliative care: challenges and opportunities. *Am J Hospice Pall Med* 2015; 32(1):101-11
5. Dallara A, Meret A, Saroyan J. Mapping the literature: palliative care within adult and child neurology. *J Child Neuro* 2014;29(12): 1728-38
6. Lampert R, Hayes DL, Annas GJ, Farley MA, et al. HRS expert consensus statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs) in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Heart Rhythm* 2010;7(7):1008-26
7. Merluzzi TV, Philip EJ, Vachon DO, Heitzmann CA. Assessment of self-efficacy for caregiving: the critical role of self-care in caregiver stress and burden. *Palliative and Supportive Care* 2011; 9:15 – 24
8. Nolan MT, Hughes MT, Kub J, Terry PB, et al. Development and validation of the family decision-making self-efficacy scale. *Palliat Support Care* 2009; 7(3):315-26
9. Tripodoro VA, De Vito EL. What does end stage in neuromuscular diseases mean? Key approach-based transitions. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9:361-8
10. Vaszar LT, Weinacker AB, Henig NR, Raffin TA. Ethical issues in the long-term management of progressive degenerative neuromuscular diseases. *Seminars Respiratory and Critical Care Medicine* 2002; 23(3):307- 314
11. Weidner NJ. Care plan for the patient with muscular dystrophy. *Pediatric Annals* 2005; 34 (7):547-52

Myotonics Mission ist es, die Lebensqualität der Menschen zu verbessern Leben mit myotoner Dystrophie und beschleunigen die Forschung konzentrierte sich auf Behandlungen und eine Heilung.



1004A O'Reilly Avenue, San Francisco, CA 94129
415.800.7777 | info@myotonic.org | www.myotonic.org