



# MYOTONIC DYSTROPHY FOUNDATION

Toolkit  
Deutsche Version



**Myotonic  
Dystrophy**  
FOUNDATION

#### ANMERKUNGEN DES ÜBERSETZERS

Diese nicht-professionelle Übersetzung dient dem besseren Verständnis für die deutschsprachigen Leser und entspricht dem amerikanischen Toolkit der MDF, welches unter [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org) heruntergeladen werden kann. Bei Unklarheiten, die aufgrund des übersetzten Textes entstehen können, ist ausschließlich der amerikanische Originaltext maßgebend.

Zur besseren Lesbarkeit wird bei geschlechtsspezifischen Bezeichnungen (Arzt, Therapeut etc.) durchgehend die männliche Form verwendet. Fachbegriffe werden gemäß den vermuteten Bedürfnissen des Zielpublikums übersetzt.

Die verwendete Grammatik entspricht der gängigen deutschen Rechtschreibung. Anredepronomen werden hingegen groß geschrieben.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Teil 1: Einführung</b> .....	1
Einleitung durch die Geschäftsführerin .....	1
Wissenswertes über die Myotonic Dystrophy Foundation .....	3
Selbstbestimmung: Shannon Lord's Perspektive zwanzig Jahre nach ihrer Diagnose .....	4
Paradigma der Zusammenarbeit: Träume im Grossen .....	6
Myotonic Dystrophy Foundation: Beratungskomitee Medizin und Forschung .....	8
<b>Teil 2: Informationen für Betroffene und Familien, die mit DM leben</b> .....	11
Myotone Dystrophie verstehen .....	11
Wie sich DM auf Ihren Körper auswirkt .....	12
Die Arten Myotoner Dystrophien .....	13
Genetik der Myotonen Dystrophie .....	17
Leben mit DM .....	19
Informationsquellen für Betroffene und deren Familien .....	23
MDF Videoakademie .....	24
Glossar .....	25
<b>Teil 3: Informationen für medizinische Fachkräfte</b> .....	31
Übersicht .....	31
Genetische Ursachen der Myotonen Dystrophie .....	33
Multisystemische Merkmale der Myotonen Dystrophie .....	42
<b>Teil 4: Quellen für medizinische Fachkräfte</b> .....	67
DM1 Checkliste zur Bestandaufnahme und zum Verlauf der Symptome .....	68
Praxisbezogene Vorschläge für das Narkose-Management bei Patienten mit DM .....	69
Ergotherapie: Vorschläge für die Begleitung von Patienten mit Myotoner Dystrophie .....	77
Die Rolle der Physiotherapie in der Beurteilung und in der Behandlung von Patienten mit DM .....	87
Medizinische Quellen .....	96



# TEIL I: EINFÜHRUNG

## EINLEITUNG DURCH DIE GESCHÄFTSFÜHRERIN



Liebe Leserin, lieber Leser

Willkommen bei der Myotonic Dystrophy Foundation (MDF) und beim MDF Toolkit. Sie lesen diese Seite, weil Sie entweder neu mit Myotoner Dystrophie (DM) konfrontiert sind oder weil Sie sich seit vielen Jahren mit dieser beschäftigen und sich vermutlich der Herausforderungen dieser Erkrankung sehr bewusst sind.

Wir Mitarbeitende der MDF setzen uns dafür ein, Sie und weitere Betroffene im Umgang mit diesen Herausforderungen zu unterstützen. Das Verständnis der Mechanismen der Myotonen Dystrophie kann Ihnen helfen, mit Ihren gesundheitlichen Einschränkungen besser umzugehen und aktiv mit Ihren behandelnden Ärzten zusammenzuarbeiten.

Zu diesem Zweck haben wir in enger Zusammenarbeit mit den Mitgliedern des Beratungskomitees Medizin und Forschung der MDF dieses Informationspaket zusammengestellt. Dieses Werk beinhaltet das aktuelle Wissen führender Experten für Myotone Dystrophie, welche gemeinsam über hundert Jahre der Erforschung und der Behandlung von DM gewidmet haben.

Hier einige der hilfreichen Inhalte, die Sie in unserem **MDF-Toolkit** finden werden:

- **Durch die MDF zusammengestellte wertvolle Informationen** für die Orientierung Betroffener und deren Familien sowie detaillierte Ressourcen für medizinische Dienstleister.
- **Myotone Dystrophie: Die Fakten.** Ein leicht zu verstehendes Buch für Betroffene und deren Familien des Genetikers Dr. Peter Harper, dem herausragenden Experten für DM.
- **Medizinische Notfallkarte.** Ein Patientenausweis im Kreditkartenformat mit wichtigen Informationen für medizinische Leistungserbringer über die Erkrankung und im Speziellen über das erhöhte Narkoserisiko.
- **Checkliste zur Bestandaufnahme und zum Verlauf der Symptome.** Ein Verlaufsprotokoll über Behandlungen, Medikation und weiterführenden Angaben, welches Betroffene medizinischen Leistungserbringern zur Verfügung stellen können.
- **Informationsbroschüre über die Mitgliedschaft bei MDF** und der Anmeldung beim Myotonic Dystrophy Family Registry. Ferner ein Wegweiser zu weiteren Informationsquellen auf unsere Website ([www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)), zu unserem Forum ([www.community.myotonic.org](http://www.community.myotonic.org)), zu unserer Online-Gemeinschaft via [www.facebook.com/careandcureMDF](http://www.facebook.com/careandcureMDF) sowie zu anderen Möglichkeiten, Unterstützung durch die Gemeinschaft zu erhalten und an dieser teilzunehmen.

Unser höchstes Ziel bei der MDF besteht darin, betroffenen Familien und medizinischen Dienstleistern das notwendige Wissen über DM zu vermitteln, um die Lebensqualität Betroffener zu verbessern und die heutigen Anstrengungen in Bezug auf die Behandlung und auf die Heilung von DM wirkungsvoll zu unterstützen. Willkommen in unserer Gemeinschaft! Wir freuen uns darauf, mit Ihnen gemeinsam gegen die Myotone Dystrophie zu kämpfen und Sie bei Ihren Bemühungen um ein besseres Leben mit DM heute und auch in Zukunft zu unterstützen.

Ihre

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Molly White'. The signature is stylized and written in a cursive-like font.

Molly White



## WISSENSWERTES ÜBER DIE MYOTONIC DYSTROPHY FOUNDATION

Die Myotonic Dystrophy Foundation (MDF) ist die weltweit größte Patientenorganisation, die sich ausschließlich mit Myotoner Dystrophie beschäftigt. Die Mission von MDF, Care and Cure, besteht darin, die Lebensqualität Betroffener zu verbessern und die Forschung nach Behandlungsmöglichkeiten und nach einer Heilung voranzutreiben.

### **Was wir tun**

*Unterstützung & Information.* MDF bietet emotionale Unterstützung, Informationen und Ressourcen für Betroffene sowie für deren Familien. Sie betreibt Öffentlichkeitsarbeit, um die Wahrnehmung von DM in der medizinischen Gemeinschaft und in der allgemeinen Bevölkerung zu verbessern. Die Ressourcen bestehen aus der MDF Annual Conference, aus monatlichen online-Webinars, einer Digitalen Akademie auf unserer Website, einer telefonischen Hotline und aus vielem mehr.

*Forschung.* MDF setzt sich dafür ein, die Forschung im Bereich DM voranzutreiben. Das MDF Forschungsprogramm beinhaltet:

- Jährliche Post-Dok-Stipendien und andere Unterstützungen zur Förderung der DM-Forschung
- Das Myotonic Dystrophy Family Registry, eine online-Datenbank, welche Patienteneingaben in Bezug auf Krankheitssymptome, demografische Verteilung und Lebensqualität abbildet. Die Angaben in dieser Datenbank werden für klinische Studien sowie für Forschungsstudien eingesetzt und unterstützen zudem die Lobbyarbeit, um die Lebensumstände Betroffener zu verbessern.

Das Myotonic Dystrophy Family Registry ist die erste DM-Datenbank, welche es Mitgliedern der Gemeinschaft ermöglicht, sich aufgrund anonymisierter Daten ein Bild der Gemeinschaft zu machen und zu erfahren, was andere Betroffene mit DM erleben. Mehr dazu finden Sie unter [www.myotonicregistry.org](http://www.myotonicregistry.org).

*Lobbyarbeit.* MDF betreibt Kampagnen und Lobbyarbeit in den Bereichen Gesetzgebung, Forschungsförderung und Infrastrukturinitiativen, um die Lebensqualität der Patienten mit DM zu verbessern, die Forschung zu intensivieren und um Patienten mit DM bei klinischen Studien und bei Forschungsstudien eine Stimme zu geben. Zudem arbeitet MDF partnerschaftlich mit der Wissenschaft, mit Pharmaunternehmen sowie mit weiteren Organisationen zusammen, welche neuromuskuläre Erkrankungen in ihrem Fokus haben, um Ressourcen zu bündeln und um das Gewicht der gemeinsamen Anstrengungen zu verstärken.

**Lesen Sie mehr** Sie erhalten mehr Informationen über die Myotonic Dystrophy Foundation unter [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org) oder unter 866-968-6642.



**Shannon Lord** war Gründungsvorsitzende der MDF und Vorstandmitglied von 2006 bis 2009. Sie litt an der milden Form DM1 und ihre beiden erwachsenen Söhne leben mit kongenitaler DM. Während fast fünfzehn Jahren war sie Sprecherin, Botschafterin und Fundraiserin für die Anliegen von durch Myotone Dystrophie Betroffenen und zudem verantwortlich für die Teilnahme der Amerikanischen Familienmitglieder am International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC) im Jahr 2005. Die Myotonic Dystrophy Foundation (MDF) mit Shannon an ihrer Spitze ist in Folge dieses Anlasses entstanden. Sie hat den nachfolgenden Brief verfasst, um neu diagnostizierte Familienmitglieder zu unterstützen, sich in ihrem Leben mit Myotoner Dystrophie zurechtzufinden.

Shannon ist am 4. Juni 2013 verstorben was für die Myotonic Dystrophy Foundation einen enormen Verlust darstellt. Obwohl sie schmerzlich vermisst wird, lebt die Erinnerung an sie weiter: Hier in der Myotonic Dystrophy Foundation und in den vielen Leben, welche sie berührt hat.

### **SELBSTBESTIMMUNG: SHANNON LORD'S PERSPEKTIVE ZWANZIG JAHRE NACH IHRER DIAGNOSE**

Nach der Erstdiagnose von Myotoner Dystrophie fällt es Ihnen vermutlich schwer, diese zu akzeptieren. Ein Gefühl der Ablehnung dieser Tatsache wird Sie vielleicht eine Weile begleiten, bis sie sich langsam, Stück für Stück damit abfinden. Vielleicht verspüren Sie Wut und schieben anderen die Schuld zu. Danach beginnen Sie zu rätseln: Wenn nur... dann vielleicht. Und zum Schluss scheinen Traurigkeit sowie Depressionen übermächtig zu werden und Sie fühlen sich frustriert und hilflos. Wenn Sie diese einzelnen Entwicklungsschritte bewusst zulassen, erreichen Sie schlussendlich den Punkt, an dem Sie die Wahrheit akzeptieren können. Diese einzelnen Verarbeitungsschritte werden aus psychologischer Sicht oft beschrieben.

Diesen Verarbeitungsprozess zu durchleben ist enorm wichtig, um zu Ihrer eigenen Integrität zu finden. Wenn Sie dieser Trauerverarbeitung ausweichen, werden Sie sich den Gefühlen von Trauer und Verzweiflung nicht entziehen können. Egal, wie sehr Sie diese zu unterdrücken versuchen. Selbsthilfegruppen oder eine psychologische Begleitung können hilfreich sein und Sie auf diesem Weg begleiten. Ein sehr wichtiger Punkt hierbei ist, aktiv um Unterstützung zu bitten.

Mit der Zeit werden Sie realisieren, dass Sie nicht die personifizierte Krankheit sind. Sie, als betroffene Person, ein betroffenes Familienmitglied oder jemand Drittes sind so viel mehr! Es ist ungemein wichtig, dass Sie lernen, diese vererbte Erkrankung – die Sie sich gewiss nicht aus eigenem Verschulden zugezogen haben - zu akzeptieren. Es ist wichtig, dass Sie sich bewusst für Dinge und für Tätigkeiten entscheiden, die Ihnen gut tun und die Ihnen Spaß machen. Gärtnern. Malen. Hören Sie sich Ihre Lieblings-CD an oder genießen Sie im Kino einen guten Film. Gehen Sie joggen oder fahren Sie Rad. Ernähren Sie sich gesund und ausgewogen. Füttern Sie Vögel und: Bewahren Sie – wo immer möglich – Ihren guten Sinn für Humor.

Ebenfalls wichtig ist, dass Sie willigen Zuhörern von Ihren Erfahrungen berichten. Seien dies Familienmitglieder, Freunde, Therapeuten oder Selbsthilfegruppen. Mit der Zeit werden Sie feststellen, dass die Gefühle von Trauer und Verlust weniger werden, wenn Sie Ihre Geschichte genügend oft mit



Menschen geteilt haben, die bereit waren, Ihnen zuzuhören. Und irgendwann werden Sie zur Erkenntnis gelangen dass Sie eine gewisse Kontrolle über Ihre Einstellung erlangen und für Sie fassbarer wird, was mit Ihnen geschehen ist.

Es ist wichtig, dass Sie die Verantwortung für Ihre bestmögliche Versorgung übernehmen

- Lernen Sie so viel wie möglich über DM und geben Sie Ihr Wissen Ihrer Familie weiter.
- Notieren Sie Fragen an Ihre behandelnden Ärzte und bringen Sie Ihre Notizen in die Sprechstunden mit.
- Stellen Sie Ihren medizinischen Dienstleistern die Informationen aus dem Abschnitt "Informationen für medizinische Fachpersonen" dieses Toolkits zur Verfügung. Viele von ihnen werden über die Krankheit nicht so viel wissen, wie Sie selbst.
- Übernehmen Sie Verantwortung bei der Festlegung des Behandlungsprozesses für sich selbst oder für Angehörige. Der Arzt hat womöglich zuvor nie einen Patienten mit dieser Grunderkrankung behandelt.
- Seien Sie sich Ihren Fähigkeiten bewusst und setzen Sie diese ein!

Nach der Diagnosebewältigung verspüren viele Familien, die mit DM leben, den Wunsch, etwas zu bewegen. Mit enormer Freude – und Erfolg! – arbeiten sie als Fundraiser von Geldern, mit denen die Erforschungen von Behandlungs- und Heilungsmöglichkeiten dieser Erbkrankheit unterstützt werden. Besonders in Zeiten, in denen staatliche Unterstützungsgelder massiv gekürzt werden, finden sie neue Wege, um die Forschung mit Mitteln aus dem Privatsektor voranzutreiben. Obwohl sie wissen, dass es für sie selbst oder für die ihnen Nahestehenden heute keine Heilungsmöglichkeit gibt, können sie mit dem Erlös aus Fundraising-Anlässen das Bestmögliche beschleunigen: Wissenschaftliche Forschung durch Experten. Eine wundervolle Gewissheit! Viele von uns sind sich bewusst, dass wir für das, was wir geben, die größte Belohnung erhalten: Unsere Zeit, unsere Fähigkeiten und unsere Ressourcen.

Ein Mann hatte sich dazu entschlossen, im Alter von 40 Jahren seinen täglichen Arbeitsweg für ein Jahr mit dem Fahrrad zurückzulegen. Dies entspricht rund 51.5 Kilometer pro Tag und 8046.7 Kilometer im Jahr. Von Familie und Freunden erhielt er für diese Leistung \$ 20 pro 1.6 Kilometer zugesagt und generierte auf diese Weise über \$ 100,000. Ein großartiger Erfolg! Jemand anderes organisierte am Arbeitsplatz einen Kuchenverkauf und bat Kollegen eigene Backwaren beizusteuern. Zusammen mit einigen zusätzlichen Spenden kamen über \$ 700 zusammen. All diese Menschen setzen Ihre Kreativität ein und dies mit großem Erfolg. Hinzu kommen die Befriedigung und der völlig unerwartete Zuspruch sowie die Unterstützung, die sie erhalten. Und zu guter Letzt bringen sie die Forschung mit ihrem Einsatz ein Stück weiter auf dem Weg, eine Heilungsmöglichkeit zu finden.

Auch nachdem Sie sich mit der Tatsache abgefunden haben, an DM zu leiden und sich entsprechend wieder stärker fühlen, werden Sie ab und zu auch düstere Zeiten erleben. Diese Wellen von Trauer sind normal. Streiten Sie diese nicht ab. Lassen Sie diese zu im Wissen dass sie vorübergehen. Mit der Zeit werden sie weniger werden und die zeitlichen Abstände zwischen den Wellen länger.

Und denken Sie immer daran: Um Unterstützung zu bitten ist ein Zeichen von Stärke. Nicht von Schwäche. Sie sind auf diesem Weg nicht alleine.

*Shannon Ford*

## “PARADIGMA DER ZUSAMMENARBEIT: TRÄUME IM GROSSEN”

**Eric Wang, Ph.D.**

Harvard-MIT Health Sciences and Technology

MDF Fund-A-Fellow Postdoctoral Fellow

Mitglied einer Familie, die durch Myotone Dystrophie betroffen ist



“Ich heiße Eric Wang und es ist mir eine große Ehre, als Botschafter für die Myotone Dystrophie dienen zu dürfen. Dies sowohl als Forscher auf dem Gebiet dieser Krankheit, aber auch als jemand, der die Auswirkungen von DM von Kindesbeinen an kennt. Ich habe selbst erfahren, wie sich diese Erkrankung sowohl auf betroffene als auch auf nicht betroffene Mitglieder meiner Familie ausgewirkt hat.

Wenn ich auf die letzten fünfzehn Jahre meines Lebens zurückschaue, erkenne ich einen klaren Wendepunkt, der mein Verhältnis zu DM, deren Auswirkung auf meine Familie und die Art, wie ich mit dieser Erkrankung umgegangen bin geprägt hat. Während meiner Zeit an der Junior High School und später an der High School beobachtete ich, wie mein Vater Schritt für Schritt seine feinmotorischen Fähigkeiten einbüßte, das Treppensteigen nicht mehr bewältigen konnte und mehre Notfälle im Zusammenhang mit Stürzen und Herzfunktionsstörungen erlebte. Jedes Mal, wenn ich während meiner College-Zeit für die Ferien nach Hause kam, sah ich, wie sich mein Vater von Mal zu Mal aufgrund der Myotonen Dystrophie verändert hatte. Diese Erkrankung hat sowohl mich als auch alle anderen Mitglieder unserer Familie negativ geprägt: Wir fühlten uns dem Verlauf dieser schlimmen Krankheit hilflos ausgesetzt und unfähig, diesen zu verlangsamen.

Nach dem College arbeitete ich in einem Labor und studierte kardiovaskuläre Biologie. Während dieser Zeit bewarb ich mich bei einer weiterführenden Schule und musste mich für eine Forschungsrichtung entscheiden, in der ich meinen Dokortitel erreichen wollte. Ich unterhielt mich mit anderen Studenten in diesem Labor intensiv über mögliche interessante Forschungsgebiete. Ich erinnere mich sehr lebhaft an diesen Abend, an dem ich mit einem Mitkommilitonen zu Abend aß. Wir saßen im Untergeschoss des John Harvard’s Pub in Cambridge, Massachusetts. Ich erinnere mich, dass wir beide einen Swiss Burger mit Champignons bestellt hatten, der übrigens hervorragend geschmeckt hat. Indessen erinnere ich mich nicht wegen des guten Geschmacks daran, sondern weil mir während dem Essen ganz plötzlich ein Licht aufgegangen ist: „Ich studiere DM, um ein Champion für diese Krankheit zu werden!“ In gewisser Weise war diese Idee, mein Biologiestudium für die Erforschung einer Krankheit zu nutzen, die sich in unserer Familie befindet, wirklich sehr naheliegend. Ich hatte sie einfach bis dahin aus irgendeinem Grund nie ernsthaft in Betracht gezogen. Vielleicht aus der engstirnigen Überlegung heraus, dass ich sowieso nichts Wesentliches erreichen könnte. Genau diese Engstirnigkeit sollten wir vielleicht gemeinsam hinter uns lassen.

Genau in jener Nacht hat meine Reise zum Empowerment begonnen. Später traf ich David Housman bei MIT, der – zusammen mit anderen Mitgliedern dieses Publikums - 1992 das Gen von DM1 entdeckt hatte. Ich traf auch Chris Burge, einen Experten auf dem Gebiet der Computational Biology und dem Studium genetischer Zusammenhänge, dessen neuste Forschungsergebnisse im Bereich von DM wesentlich zu einem besseren Verstehen dieser Erkrankung beigetragen haben.

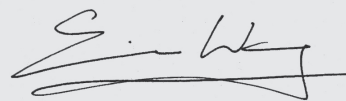
Zudem habe ich viele führende Kräfte auf dem Gebiet von DM kennengelernt, die mir während den vergangenen fünf Jahren als informelle Mentoren zur Verfügung gestanden sind. In diesem Zusammenhang möchte ich betonen, dass ich in diesem großartigen Forschungsgebiet hervorragende Kollegialität, Überzeugung und Zielorientierung angetroffen habe. Zusammenfassend habe ich, mit der Unterstützung all dieser Kollegen, einen Betrag leisten können, der sich hoffentlich hilfreich auf die Geschichte der Erforschung auswirken wird.

Wir brauchen mehr Mitspieler in diesem Gebiet! Menschen mit ergänzendem Expertenwissen, welches wir benötigen. Damit meine ich Ihre Kollegen, die andere Aspekte der Biologie erforschen. Auch Partner aus der Industrie und aus Regierungsbehörden. Wie viele von Ihnen während der letzten Tage beschrieben haben, müssen wir gemeinsam mit unseren Patienten als Team zusammenarbeiten, um diese Krankheit zu besiegen.

Viele Familien, die von DM betroffen sind, gehen durchs Leben ohne etwas zu finden, was sie antreibt. Etwas, wofür sie Herzblut entwickeln. Wegen ihren schrecklichen Auswirkungen ist DM für meine Familie ein Fluch gewesen. Andererseits hat DM meinem Leben einen unglaublichen Sinn gegeben: Eine Herausforderung und gleichzeitig ein Hindernis. Zum Überwinden von Hindernissen geben wir alle unser Bestes und entwickeln uns dadurch weiter zu besseren Menschen. Ich fordere Sie dazu auf, sich für einen Moment eine Welt vorzustellen, in der Sie oder Ihre Familie nach wie vor an DM leiden. In dieser Welt gäbe es aber weder Hindernisse noch finanzielle Sorgen. Wie wäre eine solche Welt? Wäre es eine Welt, in der alle Ärzte DM und die Besonderheiten in der Behandlung kennen? Wäre es eine Welt, in der die meisten Passanten wissen, wie Patienten mit DM aussehen und welche speziellen Bedürfnisse sie haben? Wäre es eine Welt, in der Lehrer wissen, wie sie mit den Bedürfnissen eines Kindes mit DM umgehen sollen? Wäre es eine Welt, in der genetische Untersuchungen kostenlos sind? Was können wir tun, um näher an die Vorstellung einer solchen Welt zu kommen. Dies ist die Sichtweise, die wir gemeinsam entwickeln sollten: Dream big! Und wenn wir wieder auf dem Boden der Tatsachen angelangt sind, wollen wir uns den Mut bewahren, zu träumen.

Die Fortschritte auf dem Gebiet der DM sind gewaltig. Noch sind wir aber nicht am Ziel. Es wird weitere Berge und Täler geben sowie zahlreiche Stürme und Schönwetterphasen. Auf all das müssen wir vorbereitet sein. Aber auch auf den unausweichlichen Tag an dem erfolgreiche Therapien zur greifbaren Realität werden. Gemeinsam, Schritt für Schritt, müssen wir uns vorwärts bewegen. Wir müssen uns gegenseitig ermutigen um die zukünftigen Herausforderungen in einem Stück zu überstehen und es soll unser gemeinsames Ziel sein, trotz aller Widerstände weiterzukämpfen.

Wir werden diese Krankheit besiegen. Aber dies erfordert die Kräfte von uns allen. DM wird als Paradigma im Kampf gegen genetische Erkrankungen dienen. Lasst uns der Welt unser Paradigma zeigen, wie wir zusammen arbeiten und diese schlimme Krankheit gemeinsam besiegen!"



*Abschrift der Rede, 2011 MDF Annual Conference*

## MYOTONIC DYSTROPHY FOUNDATION:

### BERATUNGSKOMITEE MEDIZIN UND FORSCHUNG



#### **Dr. med. Tetsuo Ashizawa**

Geschäftsführer des McNight Brain Institute und Professor sowie Vorsitzender des Neurology Department an der University of Florida. Dr. Ashizawa promovierte 1973 an der Keio University School of Medicine in Tokyo. Er absolvierte seine Pflichtassistenzenzeit in Pittsburgh, seine Facharztausbildung zum Spezialisten in Neurologie am Baylor College of Medicine in Houston und absolvierte danach ein Universitätsstipendium für Neuromuskuläre Studien und

Neurochemie bei der Muscular Dystrophy Association in Baylor. Während dieser Zeit unterstützte er eines von vielen Teams auf der ganzen Welt bei der Isolierung des DMPK-Gens der Myotonen Dystrophie. Er hat zahlreiche Zuschüsse erhalten, im Besonderen für seine Arbeit auf den Gebieten der Myotonen Dystrophie und der Ataxie. 1997 gründete er zusammen mit Dr. Claudine Junien das International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC), ein Forschungs-Biennale für Ärzte und Forscher, mit dem Ziel, die Ursachen von DM zu bestimmen und eine effektive Behandlung oder ein Heilverfahren zu entwickeln. In Fachzeitschriften der Medizin und der Forschung hat Dr. Ashizawa Artikel über Myotone Dystrophie publiziert. Weitere Informationen über Dr. Ashizawa finden Sie auf der Website der University of Florida unter <http://movementdisorders.ufhealth.org/team/faculty-fellows/tetsuo-ashizawa>



#### **Dr. med. John W. Day, Ph.D.**

Dr. Day kam 2011 als Professor der Neurologie, der Pädiatrie und der Pathologie an die Stanford University. Als Leiter des Stanford's Neuromuscular Medicine Program der Abteilung Neurologie und neurologische Forschung widmet er sich der Aufgabe, ein umfassendes Zentrum für das Verständnis und für die Behandlung der Myotonen Dystrophie aufzubauen. Dr. Day ist aktives Mitglied der Kooperation der University of Minnesota und hat

als Direktor Wesentliches zum Minnesota's Paul and Sheila Wellstone Muscular Dystrophy Center beigetragen. Er setzt sich dafür ein, die Ressourcen in Kalifornien und in Minnesota mit dem internationalen Forschungsnetzwerk für Myotone Dystrophie zu verbinden mit dem Ziel, diese häufigste Form der Muskeldystrophie so rasch als möglich zu besiegen. Dr. Day hat seine medizinische Ausbildung an der University of Minnesota absolviert und 1977 promoviert. Danach besuchte er das Albert Einstein College of Medicine und schloss seine Pflichtassistenzenzeit in Innerer Medizin in New York ab. Seine Facharztausbildung zum Spezialisten für Neurologie sowie sein Universitätsstipendium in Klinischer Neurophysiologie und in Neurologischen Erkrankungen absolvierte er an der University of California in San Francisco. 2001 gelang ihm, zusammen mit Dr. Laura Ranum, Ph.D. und ihrem Team, die Identifizierung und die genetische Charakterisierung der Myotonen Dystrophie des Typs 2, welche durch eine Mutation des dritten Chromosoms verursacht wird. Er hat zahlreiche Artikel in Fachzeitschriften publiziert und leitet gegenwärtig eine bildgebende Gehirn-Studie an betroffenen Personen. Weitere Informationen über Dr. Day finden Sie auf der Website der Stanford University unter <http://med.stanford.edu/profiles/John-Day/>



**Dr. Richard Lymn, Ph.D.**

Dr. Lymn ist Bio-Physiker und hat seine ganze berufliche Karriere der Muskelforschung gewidmet. Nach seinem Abschluss in Mathematik an der Johns Hopkins University studierte er an der University of Chicago, wo er bahnbrechende Entdeckungen für die Grundlagenforschung der chemischen Abläufe beim Aufbau von Muskelkraft erzielte. Nach dem Studium arbeitete er am Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, England, und erforschte die chemischen und die strukturellen Veränderungen der Muskelkontraktion. Danach setzte er seine Studien über die molekularen Veränderungen während des muskulären Kraftaufbaus am National Institutes of Health (NIH) fort. Dr. Lymn verließ das Gebiet der aktiven Forschung und arbeitete stattdessen als gesundheitswissenschaftlicher Administrator für das NIH. Er baute ein Muskelbiologieprogramm auf und erreichte mit Forschungsgeldern und Aufträgen ein Budget von über 70 Millionen Dollar. Mit diesem Budget unterstützte er gezielt bestehende Bereiche und investierte gleichzeitig in neue. 2005 organisierte er an der NIGH die „Burden of Muscle Disease conference“, welche sich drei Muskelkrankheiten widmete. Eine davon war die Myotone Dystrophie. Nach beinahe dreißig Jahren verließ Dr. Lymn die NIH und übernahm die Leitung nationaler Projekte zu einem besseren Verständnis der Muskelbiologie und deren Erforschung. Auch heute arbeitet er eng mit Forschungsgremien und mit dem Privatsektor mit dem Ziel, die Erforschung muskulärer Erkrankungen zu fördern. Zusätzliche Informationen über seine Tätigkeiten finden Sie auf der Website [www.lymnfoundation.org](http://www.lymnfoundation.org). „The non-profit Lymn Foundation“ wurde 1999 gegründet. 2006 wurden erstmals Stipendien an Studenten und Forscher unter 35 Jahren abgegeben, die sich durch ihre erfolgsversprechenden Leistungen in Muskelbiologie und Muskelerkrankungen auszeichnen. Weitere Informationen über Dr. Lymn finden Sie auf der Website seiner Stiftung: [http://www.lymnfoundation.org/Richard\\_W\\_Lymn\\_Profile.html](http://www.lymnfoundation.org/Richard_W_Lymn_Profile.html)



**Dr. Darren Monckton, Ph.D.**

Dr. Monckton ist Professor in Humangenetik am Institute of Molecular Cell and Systems Biology an der University of Glasgow. Nach seinem Abschluss an der University of Bath mit einem B.Sc. in Biochemie absolvierte er seinen Ph.D. an der University of Leicester mit der Untersuchung genetischer Instabilität auf der Stufe des Minisatellite Repeat Loci, welches beim DNA-Profilung eingesetzt wird. Danach erhielt er ein Stipendium der Muscular Dystrophy Association (MDA) für das Baylor College of Medicine, wo er sich zu Beginn dem Thema Myotone Dystrophie Typ 1 widmete. Nach seinem Stipendium am MD Anderson Cancer Center wechselte er an die University of Glasgow, wo er sein eigenes Forschungsteam aufbaute. Er genießt internationale Anerkennung für seine Arbeit zum Verständnis molekularer Verschiebungen und der Rolle tandem-repetitiver DNA-Sequenzen im menschlichen Genom, sowie deren Verhältnis zu einer Erbkrankheit mit einem besonderen Fokus auf den CTG-Repeat innerhalb des Gens, welches Myotone Dystrophie Typ 1 verursacht. Während den letzten fünfzehn Jahren hat Dr. Monckton zu vielen Publikationen über genetische Instabilitäten beigetragen und zahlreiche Forschungsgelder erhalten. Heute ist er weltweit ein gefragter Redner an Konferenzen zum Thema Myotone Dystrophie und Mitglied zahlreicher Beiräte und Ausschüsse. Mehr über Dr. Monckton und über seine Forschungen finden Sie auf der Website der University of Glasgow unter [http://www.gla.ac.uk/news/media/expertsdirectory/medicalveterinaryandlifesciences/name\\_56481\\_en.html](http://www.gla.ac.uk/news/media/expertsdirectory/medicalveterinaryandlifesciences/name_56481_en.html)



**Dr. med. Richard Moxley III**

Dr. Moxley ist Professor der Neurologie und der Pädiatrie in der Abteilung Medizin an der University of Rochester in Rochester, New York, und Leiter des Wellstone Muscular Dystrophy Center. Nach seinen Abschlüssen in Harvard und an der University of Pennsylvania Medical School absolvierte er seine Pflichtassistenzzzeit in Pennsylvania und danach am Heart Disease and Stroke Control Program am Hauptsitz der NASA. Seine Facharztausbildung in Neurologie absolvierte er am Harvard Medical Center. Danach folgte ein Universitätsstipendium in Medizin an der Johns Hopkins University und später – an derselben Universität – ein zusätzliches Universitätsstipendium an der NIH in Endokrinologie und Metabolismus. Als Leiter des Wellstone Muscular Dystrophy Center ist er zusätzlich

Mitvorsitzender der Abteilung Neurologie sowie früherer Leiter des EMG/Nerve Conduction Laboratory am Strong Memorial Hospital. Mit der Unterstützung der NIH hat er das National Registry for DM und FSHD (Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie) gegründet. Dieses Register ermöglicht es, Familienmitglieder, die durch DM betroffen sind, in Forschungsprojekte einzubeziehen. Er hat eine Vielzahl von Artikeln über Myotone Dystrophie in Fachzeitschriften veröffentlicht und ist Mitglied in vielen Beratungsausschüssen und –komitees. Dr. Moxley hat eine umfangreiche Studie über Mexiletine durchgeführt (ein Medikament, welches Myotonie oder versteifte Muskeln löst), und führt gegenwärtig eine klinische Versuchsstudie mit Somatokine an Betroffenen durch. Weitere Informationen über Dr. Moxley finden Sie auf der Website der URMC unter <http://www.urmc.rochester.edu/people/?u=23115880>



**Dr. med. Charles Thornton**

Dr. Thornton ist Professor der Neurology an der University of Rochester. Gemeinsam mit Dr. Moxley ist er Co-Direktor der MDA-Klinik der URMC. An der University of Iowa absolvierte er seinen Bachelor (B.A.) und schloss sein Medizinstudium ab. Seine Pflichtassistenzzzeit in Innerer Medizin absolvierte im Los Angeles-San Fernando Valley Program der University of California. Seine Facharztausbildung in Neurologie absolvierte er 1985 an der Oregon Health Sciences University. Danach folgte ein Universitätsstipendium in Neuromuscular Disease am Strong Memorial Hospital in Rochester auf dem Fachgebiet Experimental Therapeutics. Er hat eine Reihe von Zuschüssen für seine Forschungen auf dem Gebiet der DM erhalten und

zahlreiche Artikel in Fachzeitschriften veröffentlicht. Heute konzentriert er seine Bemühungen auf die Behandlungsphase der Forschung Myotoner Dystrophie. Sie finden weitere Informationen über Dr. Thornton auf der Website der URMC unter <http://www.urmc.rochester.edu/people/?u=20909840&s=researchers>

## TEIL 2: INFORMATIONEN FÜR BETROFFENE UND FAMILIEN, DIE MIT DM LEBEN

### MYOTONE DYSTROPHIE VERSTEHEN

Myotone Dystrophie (DM) ist eine genetische Krankheit, welche viele Teile des Körpers betreffen. Es existieren verschiedene Formen mit unterschiedlich starken Auswirkungen. Bis heute gibt es keine Heilungsmöglichkeit. Hingegen können Sie vieles dazu beitragen, Ihre Lebensqualität zu verbessern, indem Sie Ihre gesundheitliche Versorgung selbstbewusst mitgestalten und sich mit Ihren Symptomen aktiv auseinandersetzen. Fast täglich entstehen neue Erkenntnisse in Bezug auf diese Erkrankung und deren Behandlungsmöglichkeiten. Im Allgemeinen fehlt aber medizinischen Fachpersonen das nötige Wissen über Myotone Dystrophien. Deshalb ist es äußerst wichtig, dass Sie selbst möglichst viel über Ihre Erkrankung lernen. Dieses Wissen unterstützt Sie im Gespräch mit Ihren behandelnden Ärzten und auch mit Ihrem Umfeld. Halten Sie dieses Wissen aktuell! Dadurch stellen Sie sicher, dass Sie jederzeit die bestmögliche Unterstützung erhalten.

#### ANDERE BEZEICHNUNGEN FÜR MYOTONE DYSTROPHIE

- **Dystrophia myotonica (DM).** Die lateinische Bezeichnung und zugleich die gebräuchlichste Abkürzung
- **Steinert's Disease (Steinertsche Krankheit).** Genannt nach einem der Forscher, welche diese Erkrankung identifiziert haben (auch Curschmann-Batten-Steinert Syndrom)
- **Myotonic Muscular Dystrophy oder Myotone Muskeldystrophie (MMD).** Eine gelegentlich verwendete Bezeichnung
- **DM1.** Gebräuchliche Abkürzung für Myotone Dystrophie des Typs 1
- **DM2:** Gebräuchliche Abkürzung für Myotone Dystrophie des Typs 2
- **Proximale Myotonische Myopathie (PROMM).** Eine gelegentlich verwendete Bezeichnung für DM2

# WIE SICH MYOTONE DYSTROPHIE AUF IHREN KÖRPER AUSWIRKT

Myotone Dystrophie ist eine sehr komplexe Veranlagung. Sowohl die Symptome als auch der Verlauf der Krankheit können sehr unterschiedlich sein. Selbst innerhalb der gleichen Familie können die Auswirkungen ganz unterschiedlich sein, was eine Vorhersage über die Entwicklung sehr schwierig macht. Während ein Familienmitglied nur durch schwache Muskelschmerzen oder mit fortschreitendem Alter durch den Grauen Star (Katarakt) betroffen ist, kann ein Kind derselben Familie mit schweren Atmungsdefiziten zur Welt kommen.

Die häufigsten Auswirkungen von DM sind jedoch muskuläre Probleme, besonders die Muskelschwäche (Myopathie), die Schwierigkeit, angespannte Muskeln zu entspannen (Myotonie) und der Verlust an Muskelmasse (Atrophie), der sich im Verlauf der Zeit verschlimmert. Es ist jedoch falsch, DM lediglich als muskuläre Erkrankung zu betrachten. DM wirkt sich auch auf eine Vielzahl weiterer Körperfunktionen aus, einschließlich auf Herz, Lungen und auf das Verdauungssystem. Die Krankheit kann ferner Auswirkungen auf die kognitiven Funktionen, die Persönlichkeit und auf das Sehvermögen haben. Nicht alle Betroffenen werden alle oder auch nur einen Großteil dieser Beschwerden aufweisen.

Körperteil / System	Mögliche Auswirkungen
Skelettmuskulatur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskelschwäche (Myopathie)</li> <li>• Muskelschwäche, Mühe, Muskeln zu entspannen (Myotonie)</li> <li>• Progressiver Verlust von Muskelmasse (Atrophie)</li> <li>• Schwere Muskelschwäche sowie verzögerte Entwicklung bei Kindern</li> </ul>
Herz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herz-Rhythmusstörungen (Arrhythmie)</li> <li>• Vergrößerter Herzmuskel</li> <li>• Tiefer Blutdruck</li> <li>• Plötzlicher Herztod</li> </ul>
Atemorgane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atemschwierigkeiten bei Neugeborenen</li> <li>• Häufige Lungeninfektionen</li> <li>• Aspirieren beim Essen und beim Trinken</li> <li>• Atmungsbedingtes Sauerstoffdefizit</li> <li>• Schlafapnoe (nächtliche Atemaussetzer)</li> </ul>
Verdauungssystem (Gastrointestinales System)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schluckschwierigkeiten</li> <li>• Schmerzen und Blähungen nach Mahlzeiten</li> <li>• Verstopfung, Durchfall, Reizdarm, gastrointestinale Schwierigkeiten, Reflux</li> <li>• Gallensteine</li> <li>• Darmerweiterung</li> </ul>
Gehirn und Zentrales Nervensystem (ZNS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwierigkeiten bes. beim lösungsorientierten Denken</li> <li>• Emotionale und verhaltensorientierte Schwierigkeiten</li> <li>• Exzessive Tagesmüdigkeit</li> <li>• Nervenschädigungen in Füßen und Händen</li> </ul>
Fortpflanzungsorgane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkleinerte Hoden, verringerte Spermienanzahl, tiefer Testosteronwert</li> <li>• Höheres Risiko für Fehl- und Totgeburten, frühere Menopause</li> <li>• Probleme während der Schwangerschaft und bei der Geburt</li> <li>• Komplikationen bei Neugeborenen</li> </ul>
Hormonhaushalt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinresistenz</li> <li>• Frühzeitige Stirnglatze bei Männern</li> </ul>
Immunsystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiefere Anzahl von Antikörpern im Blut</li> </ul>
Tumore / Tumorbildung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhtes Risiko für gutartigen Hauttumor (Pilomatrixom)</li> </ul>
Sehvermögen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grauer Star (Katarakt)</li> <li>• Schäden an der Netzhaut</li> <li>• Schlupflider (Ptosis)</li> </ul>



## DIE ARTEN MYOTONER DYSTROPHIE

**DM1.** Dies ist die häufigste Art dieser Erkrankung und zugleich diejenige mit den schwerwiegendsten Auswirkungen. Weltweit leidet rund eine von achttausend Menschen an dieser Erkrankung. Die Dunkelziffer dürfte weit grösser sein. Abhängig von der Ersterscheinung von Symptomen wird DM1 in drei Kategorien eingeteilt:

**Kongenitale Form:** Lebensbedrohliche Schwierigkeiten bei der Geburt.

**Auftreten im Kindesalter:** Erste Anzeichen sind intellektuelle Beeinträchtigungen und Lernschwierigkeiten.

**Auftreten im Erwachsenenalter:** Charakteristisch sind Muskelschwäche, distale Atrophie und Steifheit.

**DM2.** Dieser zweite Typ von DM wurde 2001 entdeckt. Bis heute ist ungewiss, wie viele Menschen von dieser Erkrankung betroffen sind. Sie wird auch Proximale myotone Myopathie (PROMM) genannt. Bei DM2 handelt es sich um eine mildere Form Myotoner Dystrophie. Symptome äußern sich im Erwachsenenalter. Die häufigsten geschilderten Beschwerden sind kommende und gehende Muskelschmerzen. Zusätzliche mögliche Arten von Myotoner Dystrophie, die durch andere genetische Veränderungen ausgelöst werden, sind momentan Ziel weiterer Untersuchungen.

Form der Myotonic Dystrophie	Betroffenes Gen	gesund	Repeat Count	Pre-Mutation	betroffen
DM1	<i>DMPK</i> (dystrophia-myotonica protein kinase) Gen auf Chromosom 19	<37 repeats	38 – 49 repeats	50 – >4000 repeats	
DM2	<i>Znf9</i> (zinc finger protein 9) Gen auf Chromosom 3.	10 – 26 repeats	27 – 74 repeats	75 – >11,000 repeats	

### Test und Diagnose von DM

Für die Erstdiagnose wird eine komplette Familienanamnese aufgenommen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Zudem muss sich der Patient – abhängig von Symptomen – einer ganzen Reihe von Tests unterziehen. Einen grundlegenden Bestandteil dieser Tests bildet das Elektromyogramm (EMG). Dieser Test liefert bei den meisten Patienten mit DM1 oder mit DM2 durch den Nachweis einer Myotonie schlüssige Resultate. Weisen diese Ergebnisse auf das Vorhandensein einer Myotonen Dystrophie hin, kann die Diagnose durch eine genetische Untersuchung bestätigt werden.

Die genetische Untersuchung wird anhand einer Blutprobe durchgeführt. Aus dieser Probe wird die DNA isoliert um festzustellen, ob sie die Mutation aufweist, welche die Myotone Dystrophie verursacht. Eine pränatale Untersuchung, bei welcher die DNA des Fötus auf das Vorhandensein dieser Mutation untersucht wird, wird ebenfalls angeboten.

Bei entsprechenden Hinweisen ist das Diagnostizieren der Myotonen Dystrophie relativ einfach. Der Weg bis zu einer gesicherten Diagnose kann hingegen lang und komplex sein. Verzögerungen und lange Wartezeiten sind nicht ungewöhnlich. Bei DM1 muss typischerweise mit einer Wartezeit von sechs Monaten, bei DM2 sogar mit bis zu 11 Jahren gerechnet werden, bis eine gesicherte Diagnose vorliegt.

## *Genetische Untersuchung*

Die genetische Untersuchung – auch DNA-Test genannt – ist ein diagnostisches Verfahren, welches definitiv bestätigt, ob ein Patient Träger dieser Mutation ist oder nicht. Dabei wird die DNA, die genetische Information im Nukleus einer Zelle, aus einer Blutprobe oder aus einem anderen Körpergewebe auf das Vorhandensein der Mutation analysiert.

Zum Nachweis von DM1 steht ein Gentest nach dem Standard DNA-Diagnose Protokoll (PCR und Southern Blot) zur Verfügung.

Zum Nachweis von DM2 steht ebenfalls ein Gentest nach dem Standard der DNA-Diagnose zur Verfügung. In einigen Fällen kann jedoch die Repeat Expansion für DM2 zu groß sein, um mittels PCR erfasst zu werden. In diesen Fällen wird zur Diagnostizierung auf die Southern Blot Technik zurückgegriffen.

### *Überlegungen, die für eine genetische Untersuchung sprechen:*

In folgenden Fällen kann eine genetische Untersuchung von Vorteil sein:

- Nach einer gesicherten Diagnose kann auf weitere medizinische Testverfahren verzichtet werden. Gleichzeitig mindert diese die Unsicherheit des Patienten über den Ursprung der beklagten Symptome.
- Die Patienten werden sich des erhöhten Risikos einer Narkose bewusst und können ihren Arzt vor einer Operation darüber unterrichten.
- Paare können dieses genetische Risiko in ihre Familienplanung einbeziehen.
- werdende Mütter mit DM1 können während der Schwangerschaft speziell überwacht werden und sich auf die möglichen Geburtsrisiken eines Kindes mit kongenitaler DM vorbereiten.

### *Hindernisse, die Ihnen auf dem Weg zur Diagnose begegnen können*

Da viele Symptome von DM denen häufiger vorkommender Krankheiten gleichen, müssen solche durch medizinische Tests zuerst ausgeschlossen werden. Ärzte sind mit DM oft nicht vertraut, weil sie dieser Erkrankung in ihrer beruflichen Praxis weniger häufig begegnen. Die Wahl der korrekten genetischen Untersuchung drängt sich nicht von selbst auf, da über dreißig genetisch unterschiedliche Formen von Muskeldystrophie bekannt sind. Im Falle von Myotoner Dystrophie ist die Diagnose aufgrund der ganz unterschiedlichen Ausprägungen umso schwieriger. Hier einige der verwirrenden Gegebenheiten:

- **Myotone Dystrophie kann unterschiedliche Formen haben und ein breites Spektrum von Körpersystemen betreffen.** Patienten können aufgrund verschiedener Symptome mehrere Spezialisten aufsuchen, beispielsweise einen Augenarzt wegen verschwommenen Sehens, einen Gastroenterologen wegen Magenschmerzen und einen Herzspezialisten wegen Herzrhythmus-Störungen. Diese Spezialisten sind sich unter Umständen der weiteren Gesundheitsprobleme ihres Patienten nicht bewusst und deshalb auch nicht in der Lage, aufgrund eines Puzzle-Teils das Gesamtbild der Erkrankung zu erkennen und eine genaue Diagnose zu stellen.
- **Die Schwere der Symptome kann selbst innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich sein.** Ziemlich häufig suchen Patienten mit einer Vielzahl von Beschwerden ihren Hausarzt auf, die jedoch so allgemein sind, dass der Arzt keinen Anlass für weiterführende Untersuchungen erkennt. Ohne rechtzeitige Diagnose kann sich die Krankheit weiter entwickeln, bis schwerwiegendere Symptome auftreten.

## Umgang mit DM

Die Schwere der Symptome der Myotonen Dystrophie nimmt tendenziell über den Verlauf mehrere Jahrzehnte hinweg zu. Obwohl heute noch keine Möglichkeit besteht, den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, kann durch eine Symptombehandlung die Lebensqualität deutlich positiv beeinflussen. Durch frühzeitige Vorsorge und die Behandlung von Symptomen können weitere Komplikationen vermieden werden.

Behandlung	Symptom
<b>Medikamente</b>	
Anti-Diabetika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung von Überzuckerung</li> <li>• Behandlung milder Diabetes-Symptome</li> </ul>
Medikamente gegen Myotonie (z. B. Mexiletin)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung von im Alltag störender Myotonie</li> </ul>
Nicht-sterioide Entzündungshemmer	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung von Muskelschmerzen</li> </ul>
Wachsamkeitssteigernde Mittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung übermäßiger Tagesmüdigkeit</li> </ul>
<b>Rehabilitative Therapie</b>	
Physiotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung von Muskelschwäche, Myotonie und Kontraktionen</li> </ul>
Logopädie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterstützung bei Schluckbeschwerden sowie bei Schwierigkeiten mit der Aussprache</li> </ul>
Psychotherapie / psychiatrische Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zum besseren Umgang mit Verhaltensveränderungen und mit der Problembewältigung (beispielsweise mit Aufmerksamkeitsstörungen, Depressionen und Angststörungen)</li> </ul>
Individuelle Therapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hilfe beim Umgang mit gesundheitlichen Einschränkungen und mit kognitiven Verzögerungen</li> </ul>
<b>Hilfsmittel</b>	
Unterstützende Hilfsmittel (u. a. Nackenstützen, Arm – und Fuss-Schienen, Geh- und Wanderstöcke, Scooters oder Rollstühle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherstellung der Fortbewegung</li> </ul>
Augenlidstützen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterstützung bei Schlupfliedern (Ptosis)</li> </ul>
Herzschrittmacher, implantierbarer automatisch arbeitender Defibrillator	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterstützung bei unregelmäßigen Herzschlägen</li> </ul>
Atmungs- und hustenunterstützendes Gerät	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbessert die Atmungsfunktion</li> </ul>
Beatmungsgerät	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stellt die genügende Sauerstoffzufuhr sicher</li> </ul>
<b>Operationen</b>	
Orthopädische Operationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrigiert das Gangbild und Kontrakturen</li> </ul>
Operation des Grauen Stars (Katarakt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbesserung der Sehfähigkeit</li> </ul>
Schlupflied-Operation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrektur von Schlupfliedern</li> </ul>

**Unabhängig von der Form der DM und der Schwere der Symptome können bei einem Patient mit Myotoner Dystrophie bei einer Anästhesie schwerwiegende Komplikationen auftreten. Daher ist er während einer Narkose sorgfältig zu überwachen. Mehr Informationen zu diesem Thema finden Sie in unseren Narkose-Richtlinien.**

*Umgang mit der kongenitalen Form, der Form mit Auftreten im Kindesalter und bei Schwangerschaften*

Sowohl die kongenitale Form von DM als auch die Form mit Auftreten im Kindesalter äußern sich früher und mit schwerwiegenderen Symptomen. Verglichen mit der Form im Erwachsenenalter sind die Herausforderungen somit wesentlich grösser. Die Schwangerschaft betroffener Mütter bedeutet sowohl für die Mutter als auch für das Neugeborene ein großes Risiko. Bei der Geburt sind oft spezielle Intensiv-Maßnahmen nötig.

# GENETIK DER MYOTONEN DYSTROPHIE

Myotone Dystrophie ist eine Krankheit, die aufgrund eines genetischen Defekts über Generationen vererbt wird. Es handelt sich somit nicht um eine Infektionskrankheit wie beispielsweise durch ein Virus oder durch ein Bakterium.

## **So funktionieren Gene**

---

Die DNA ist das genetische Material, welches im Nukleus fast jeder Körperzelle vorhanden ist. Ein Gen besteht aus einem Strang aus DNA mit einer Reihe von Informationen, oder einem Bauplan, für das Protein. Die Proteine wiederum sind die Grundbausteine unserer Körperfunktionen. Forscher gehen davon aus, dass der menschliche Körper rund 25'000 unterschiedliche Gene besitzt. Darunter befinden sich beispielsweise Gene, welche die Augenfarbe des Menschen bestimmen, Gene, welche Verdauungsproteine bilden und Gene, welche Enzyme kodieren, welche ihrerseits das Zellwachstum bestimmen.

Ist die DNA eines Gens verändert, spricht man von einer Mutation. Einige solcher Veränderungen haben wenig Einfluss auf das Funktionieren unseres Körpers. Andere wirken sich schwerwiegender aus: Verursachen sie die Bildung defekter Proteine, entstehen daraus Krankheitssymptome.

## **So wird Myotone Dystrophie vererbt**

---

Sowohl DM1 als auch DM2 werden durch die Eltern als sogenannte „autosomal dominante Mutationen“ übertragen. Dies bedeutet, dass das defekte Gen nicht auf einem der nicht-geschlechtsspezifischen Chromosomen sitzt (es ist somit autosom) und dass eine einzige Kopie des mutierten Gens ausreicht, um die Krankheit zu verursachen (somit ist es dominant). Da dieses Gen weder auf einem der beiden geschlechtsbestimmenden X- und Y-Chromosomen sitzt, kann es gleichermaßen an männliche und auch an weibliche Nachkommen vererbt werden.

In beinahe allen Fällen besitzen beide Eltern, die an DM leiden, sowohl eine normale Kopie dieses Gens als auch eines mit der entsprechenden Mutation. Die Wahrscheinlichkeit eines betroffenen Elternteils, das mutierte Gen zu vererben, beträgt somit 50%.

Kinder, welche diese Mutation erben, werden die Krankheit haben, obwohl sich vielleicht über viele Jahre hinweg keine Symptome bemerkbar machen. Kinder, welche das mutierte Gen nicht erben, werden nie an DM erkranken.

Kürzlich durchgeführte Studien haben zu dem Schluss geführt, dass alle betroffenen Patienten gemeinsame Vorfahren haben, da die ursprüngliche Mutation lediglich bei einer oder zwei Personen entstanden sein muss, welche vor tausenden von Jahren gelebt haben. Anders als bei anderen genetisch bedingten Erkrankungen, welche beispielsweise durch eine radioaktive Verstrahlung oder durch giftige Chemikalien entstehen, tritt die Genmutation, welche DM verursacht, nicht spontan auf.

## **Ursachen der DM**

---

Bei Patienten mit Myotoner Dystrophie besteht das Problem eines spezifischen Gens darin, dass es falsche Informationen vermittelt. Diese falschen Informationen ihrerseits verursachen die Symptome der DM. Beide Formen der Myotonen Dystrophie werden durch Mutationen auf unterschiedlichen Genen verursacht. Obwohl DM1 und DM2 unterschiedliche Symptome zeigen, haben sie doch einen gänzlich unterschiedlichen Ursprung. Gegenwärtig untersuchen Wissenschaftler die Möglichkeit, ob weitere Formen von DM aufgrund von Mutationen auf weiteren Genen existieren.

- **DM1.** Das Gen, welches für die Myotone Dystrophie des Typs 1 (DM1) verantwortlich ist, befindet sich auf Chromosom 19. Jedes Chromosom besteht aus einer langen Kette chemischer Bausteine, welche zusammen die DNA bilden. Diese einzelnen Bausteine werden Nukleotide genannt. Die Krankheit charakterisiert sich in Abschnitten der DNA (abgekürzt werden diese CTG genannt) auf dem Gen namens DMPT (Dystrophia Myotonica Protein Kinase). Diese Abschnitte wiederholen sich mehrmals. Die Wiederholungen werden Repeats genannt. Wegen den Repeats dieser drei DNA Basis-Paare wird die Krankheit manchmal auch „Trinucleotide Repeat Disease“ genannt. Bei gesunden Menschen liegt der Repeat dieser CTG-Sequenz zwischen 5 und 37. Bei Patienten mit Myotoner Dystrophie des Typs 1 kann der Repeat irgendwo zwischen 50 und über 4'000 liegen.
- **DM2.** Das Gen, welches für die Myotone Dystrophie des Typs 2 (DM2) verantwortlich ist, befindet sich auf dem Chromosom 3. Die Repeat-Sequenz beinhalten DNA-Strecken, innerhalb derer vier chemische Bausteine (abgekürzt CCTG) auf dem Gen Znf9 (Zink Finger Protein 9) wiederholt werden. Wie bei DM1 tritt die Krankheit ab einer bestimmten Überschreitung der normalen Repeats auf. Gesunde Menschen zeigen einen CCTH Repeat von unter 75. Bei Patienten mit DM2 kann dieser irgendwo zwischen 75 und 11'000 liegen.

## Unverwechselbare genetische Mechanismen von DM

Myotone Dystrophie ist einer der komplexesten Krankheiten, die bekannt sind. Neben der unglaublichen Vielfalt und der Ausprägung ihrer Symptome weist sie zusätzlich einzigartige mechanische Merkmale auf:

- **Autosomal-dominante Vererbung:** Die für DM1 und DM2 verantwortlichen Gene sind dominant, können also auch durch lediglich einen betroffenen Elternteil vererbt werden. Für das Kind ist unerheblich, ob Vater oder Mutter Träger dieses Gens ist.
- **Variable Durchdringung:** Dieser Begriff erläutert die Tatsache, dass Anzahl und Schweregrad der Symptome äußerst unterschiedlich sind. Dies trifft sowohl bei Patienten mit der gleichen Form von DM zu als auch bei Betroffenen derselben Familie.
- **Somatischer Mosaizismus:** Als Schlüsselcharakter der DM weisen unterschiedliche Körperzelle in unterschiedlichen Gewebetypen eine abweichende Anzahl genetischer Repeats auf. Dies erklärt sich – zumindest teilweise – dadurch, dass die Anzahl der Repeats in verschiedenen Zellen unterschiedlich ist und sich diese im Laufe des Lebens erhöht. Die Anzahl der Repeats, welche in einer diagnostischen Untersuchung festgestellt werden, sind somit sowohl abhängig vom Alter des Patienten als auch von der Art des Gewebes, welches untersucht wurde. Die Messergebnisse zeigen somit lediglich einen Durchschnittswert der Repeats auf.
- **Antizipation:** Tendenziell nimmt die Anzahl der Repeats des durch DM betroffenen Gens von Generation zu Generation zu. Als Folge davon erscheinen Symptome von DM1 bei der nächsten Generation früher und fallen schwerwiegender aus. Diese Entwicklung kann teilweise dramatisch sein: Beispielsweise kann es vorkommen, dass eine Patientin, welche im fortschreitenden Alter lediglich einen Katarakt entwickelt, ein Kind zur Welt bringt, welches bei der Geburt an lebensbedrohlichen Symptomen leidet. Dies bedeutet, dass die Anzahl Repeats einen Einfluss auf den Schweregrad der Symptome hat. Eine vergleichbare Vorhersage scheint bei DM2 nicht gegeben zu sein.
- **Übertragung der kongenitalen Form durch die Mutter:** Bei der kongenitalen Myotonen Dystrophie DM1 handelt es sich um die schwerste Form der Krankheit. In den meisten Fällen wird diese Form durch die ebenfalls betroffene Mutter vererbt. Wissenschaftler vermuten als Ursache, dass sich die Anzahl der wiederholten Sequenzen während der Bildung der weiblichen Eizellen beträchtlich erhöht.

### **Was zu erwarten ist**

---

Myotone Dystrophie ist eine Krankheit mit einem progressiv-degenerativen Verlauf. Die Symptome entwickeln sich im Verlauf mehrere Jahrzehnte und nehmen dabei tendenziell zu. Während zur Zeit noch keine Behandlungsmöglichkeit besteht, um den Krankheitsverlauf Myotoner Dystrophie zu verlangsamen, so kann doch der richtige Umgang mit den Symptomen die Lebensqualität des Patienten wesentlich verbessern. Durch frühzeitige Maßnahmen können auftretende Komplikationen vermindert oder sogar vermieden werden.

DM2 hat tendenziell einen weniger gravierenden Verlauf als DM1 und beeinflusst auch in geringerem Ausmaß die Lebenserwartung des Patienten. DM2 ist in ihrer Ausprägung sehr viel unterschiedlicher, was die Prognose für einen Patienten weit schwieriger macht. Manche Betroffene leiden beispielsweise lediglich an milden Versteifungen oder im fortschreitenden Alter an Katarakt. In anderen, schwerwiegenderen Fällen können bereits in jungen Jahren Atem- und Herzprobleme lebensbedrohlich werden. Mit größerer Wahrscheinlichkeit kann jedoch festgestellt werden, dass die Entwicklung der Symptome umso gravierender verläuft, je früher diese im Laufe des Lebens des Patienten sichtbar werden.

Trotzdem ist die Prognose so unterschiedlich wie die Symptome dieser Krankheit. In welcher Weise Myotone Dystrophie einen Menschen beeinträchtigt, ist nicht mit anderen Betroffenen, nicht einmal bei Mitgliedern derselben Familie, vergleichbar. Eine schlüssige Prognose für den einzelnen Patienten ist somit nicht möglich.

### **DM als Familienkrankheit**

---

Da es sich bei DM um eine Erbkrankheit handelt, hat die (positive) Diagnose Auswirkungen auf die ganze Familie. Es entstehen auch Fragen, ob ein Betroffener Angehörige informieren soll, die selbst keine Symptome zeigen. Entschließt er sich dazu, müssen sich Angehörige entscheiden, ob sie sich ebenfalls testen lassen sollen. Da die genetische Mutation auch zu keinen oder zu nur sehr geringen Symptomen führen kann, ist es gut möglich, dass sich Angehörige bis anhin nie mit der Möglichkeit beschäftigt hatten, selbst Träger Myotoner Dystrophie zu sein.

#### *Vorbehalte bezüglich asymptomatischer Testuntersuchung*

- Die Symptome sind so gering, dass sie der Betroffene nicht im Zusammenhang mit dieser Krankheit erkennt.
- Die Krankheit bricht erst im späteren Verlauf des Lebens aus und verläuft bisher symptomlos.
- Es kann eine Prä-Mutation vorliegen (eine geringfügigere Form der Mutation im Vergleich zu Patienten, welche Symptome aufweisen). Solche Patienten werden vermutlich selbst keine Krankheitssymptome entwickeln. Trotzdem besteht das Vererbungsrisiko an die nächste Generation, welche danach an Myotoner Dystrophie erkranken kann.

Bei fehlenden Symptomen sprechen auch einige Gründe gegen die Durchführung eines Tests auf DM:

- Schwierigkeiten, einen Versicherungsschutz zu erhalten (Kranken-, Invaliden- und Lebensversicherung)
- Vorurteile und Nachteile u. a. am Arbeitsplatz
- Die psychologische Auswirkung der Tatsache, an einer bis heute unheilbaren Krankheit zu leiden, deren Verlauf nicht verlangsamt werden kann

#### *Familienplanung mit DM*

Paare mit Myotoner Dystrophie können berechtigte Befürchtungen haben, eine Familie zu gründen, da sie sich bewusst sind, dass sie diese Krankheit vererben können. Hier kann die Besprechung mit einem genetischen Berater hilfreich sein, um zu einer breit abgestützten Entscheidung zu gelangen.

Paaren mit einem Kinderwunsch stehen viele Optionen zur Verfügung u. a. :

- **Genetische Diagnose vor der Präimplantation (abgekürzt PGD).** Hierbei handelt es sich um die Diagnose einer genetischen Veranlagung vor der Schwangerschaft. Der Test wird im Rahmen einer In-vitro-Befruchtung an einer weiblichen Eizelle vorgenommen. Dazu wird durch den Arzt eine unbefruchtete Eizelle entnommen und außerhalb der Gebärmutter im Labor befruchtet. Die Embryonen werden zwischen dem 6. und dem 8. Zellteilungsstadium auf DM untersucht. Nur nicht DM-tragend Eizellen werden in den Uterus implantiert.
- **Pränatale Diagnose.** Werdende Eltern können im Verlauf der Schwangerschaft abklären, ob der Fötus das Gen der Myotonen Dystrophie geerbt hat. Hierfür stehen zwei verschiedene Testverfahren zur Verfügung:

**Amnioszentese.** Bei dieser Fruchtwasserpunktion werden Hautzellen des Fötus entnommen. Diese Hautzellen werden in einem Labor gezüchtet um DNA zur Untersuchung zu gewinnen. Dieser Test wird ungefähr in der 15. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Die Resultate liegen 2 bis 3 Wochen nach der Punktion vor.

**Chorionzottenbiopsie (CVS).** Mit einer Nadel entnimmt der Arzt durch die Bauchdecke oder vaginal Gewebe der Plazenta. Dieses Gewebe enthält die identischen genetischen Informationen wie der Fötus. Aus dieser wird die DNA isoliert, welche danach auf Vorhandensein der DM-Mutation untersucht wird. Dieser Test wird im ersten Trimester der Schwangerschaft, normalerweise um die 10. Schwangerschaftswoche herum durchgeführt. Die Testresultate liegen normalerweise innerhalb einer bis zweier Wochen vor.

Werdende Mütter mit DM1 sollten während der Schwangerschaft speziell überwacht werden, da bei ihnen das erhöhte Risiko besteht, ein Kind mit kongenitaler DM1 zur Welt zu bringen. Übermäßige Fruchtwasserbildung (Hydramniose) etwa kann normalerweise durch eine Ultraschall-Untersuchung bestätigt werden. Häufig werden auch verringerte Bewegungen des Fötus beobachtet. Zusätzlich können Beckenendlage sowie zu schwache Uterus-Kontraktionen zu einer lange dauernden und schwierigen Niederkunft führen, die unter Umständen einen Kaiserschnitt erforderlich machen.

Säuglinge, die mit kongenitaler Myotoner Dystrophie geboren werden, benötigen unverzüglich intensiv-medizinische Betreuung. Aus diesem Grund kann ein auf Risikogeburten spezialisiertes Spital empfehlenswert sein. Unabhängig davon, ob vorgängig ein Test durchgeführt worden ist, sollten werdende Eltern, die entweder Symptome Myotoner Dystrophie zeigen oder in deren Familie diese Krankheit vorkommt, die Geburtshelferin informieren, damit sich das medizinische Team auf mögliche Komplikationen vorbereiten kann, welche bei solchen Kindern beobachtet worden sind.



## Zusammenarbeit mit Ihrem Arzt

Da sich Beschwerden in ganz unterschiedlichen Bereichen manifestieren können, suchen Patienten mit DM eventuell mehrere Spezialisten auf, welche mit der Gesamtheit der diagnosebedingten Beschwerden ungenügend vertraut sind. Gut informierte Patienten kennen daher die unterschiedlichen Aspekte der DM oft besser als der Spezialist, den sie aufsuchen. Die Vielfältigkeit der Symptome stellen zudem eine ganz besondere Herausforderung in Bezug auf Diagnose und Behandlung dar. Gerade aus diesem Grund ist es besonders wichtig, dass sich Patienten und deren Angehörige möglichst viel Wissen über diese Erkrankung und deren Symptome aneignen.

Oft ist eine polydisziplinäre Beurteilung und Begleitung notwendig, um eine effektive und gut koordinierte medizinische Behandlung sicherzustellen. Übernimmt der Patient bei der Diagnostizierung und bei der Behandlungsplanung eine aktive Rolle, kann er diesen Prozess mitgestalten. Dadurch hilft er, sicherzustellen, dass mögliche Komplikationen rechtzeitig erkannt und bereits im Anfangsstadium gezielt behandelt werden können.

### Behandlungsansätze: Symptome und Spezialisten

Medizinischer Spezialist	Beschwerden
Hausarzt	Erschöpfung, Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Ohnmachts- und Schwächeanfälle
Pädiater (Kinderarzt)	Hypotonie (krankhaft schlaffe Muskulatur eines Neugeborenen) oder Kind mit Lern- und/oder Verhaltensauffälligkeiten
Augenarzt	Verschwommenes oder undeutliches Sehen (Verdacht auf Katarakt), schwache Augenmuskulatur, Schlupflider
Kardiologe (Herzspezialist)	Anormaler Herzrhythmus, Herzfehler (Kardiomyopathie), Ohnmachtsanfälle
Lungenspezialist	Chronische Atmungsschwierigkeiten, Schlafapnoe, häufige langandauernde Erkältungen, Lungenentzündungen durch Aspiration von Nahrung bzw. durch Schluckschwierigkeiten
Endokrinologe	Insulinresistenz, gutartige Schilddrüsenvergrößerung
Dermatologe	Gutartige Tumore im Zusammenhang mit Haar-Follikeln (Pilomatrixom)
Gastroenterologe	Chronische Durchfälle, Verstopfung, unklare Bauchschmerzen, Gallensteine, Schluckschwierigkeiten
Urologe/Endokrinologe	Eileiterschwangerschaften, tiefer Testosteronwert, Unfruchtbarkeit, Fehlgeburt, Totgeburt
Psychiater	Depression, Persönlichkeitsstörungen, z. B. ausgeprägte Apathie, Sozialisierungsprobleme, Aufmerksamkeitsdefizits
Neurologe	Neurologische und muskuläre Probleme, z. B. Schwäche, Versteifung, chronische Muskelschmerzen, kognitive Verlangsamung, reduzierte Reaktionsfähigkeit
Anästhesist	Atemstillstand vor oder nach einer Narkose
Orthopädischer Chirurg	Fußdeformationen, Verkrümmung der Wirbelsäule
Orthopäde	Gangbild, Muskelschwäche
Plastischer Chirurg/Kieferchirurg	Kiefer- und Mundknochendeformationen, welche zu Kau- und Sprechbeschwerden führen
Ohrenarzt	Hörverlust
Sprach-Pathologe/Logopäde	Sprachverzögerungen, Sprachstörungen, Schluckschwierigkeiten
Physiotherapeut	Unregelmäßigkeiten des Gangbildes, Muskelschwäche

## Unterstützung finden

---

Unterstützung bieten können Familie, Freunde, die Kirchen, Psychotherapeuten, Ärzte und Therapeuten, aber auch andere Mitglieder der DM-Gemeinschaft, welche mit dieser Krankheit leben und ähnliche Erfahrungen wie Sie gesammelt haben. MDF umfasst zahlreiche Familien, welche mit Myotoner Dystrophie leben. Wir laden Sie herzlich ein, als Mitglied an dieser Gemeinschaft teilzunehmen.

Sicherlich passen Sie mit Ihren Bedürfnissen in eine der folgenden Kategorien:

- Ich lebe mit Myotoner Dystrophie.
- Ich bin Vater/Mutter eines Kindes, eines Jugendlichen oder eines Erwachsenen mit Myotoner Dystrophie.
- Ich bin Ehemann/Ehefrau eines/einer Betroffenen.
- Ich bin ein nicht selbst betroffenes Familienmitglied einer Person, die mit Myotoner Dystrophie lebt.
- Ich bin Großmutter/Großvater und damit Erbträger/in der Myotonen Dystrophie in unserer Familie..
- Ich bin Witwe/Witwer einer Person, die mit Myotoner Dystrophie gelebt hat.
- Ich bin Freund/Freundin einer Person, die mit Myotoner Dystrophie lebt.

Sowohl für Betroffene als auch für Familienmitglieder und für Freunde von Betroffenen ist es sehr wichtig, die Symptome dieser Krankheit zu kennen, um richtig und qualitätsbestimmend damit umgehen zu können. Selbsthilfegruppen können Ihnen helfen, sowohl die körperlichen als auch die psychologischen und die emotionalen Aspekte dieser Krankheit besser zu verstehen. In diesen Gruppen werden Sie auch Menschen begegnen, die sich in einer vergleichbaren Lebenssituation wie Sie befinden und mit denen Sie sowohl Wissen austauschen als auch weiter verbreiten können. Während Sie Ihr Wissen und Ihre Erfahrungen mit anderen teilen, werden auch Sie wertvolle Unterstützung erhalten. Seien Sie sich dabei bewusst, dass die Symptome der Myotonen Dystrophie sowie deren Auswirkung bei jeder Person anders sein können. Selbst bei Personen der gleichen Familie.

Die meisten Familien, die mit dieser Erkrankung leben, wissen, wie schwierig es ist, eine lokale Selbsthilfegruppe zu finden. Verschiedene Organisationen bieten Selbsthilfegruppen an. Diese sind aber nicht spezifisch auf Myotone Dystrophie ausgerichtet. Aus diesem Grund sind sowohl in den Vereinigten Staaten, auf der ganzen Welt und auch im Internet eigenständige kleine Selbsthilfegruppen entstanden

Auf der Internetseite der Myotonic Dystrophy Foundation Community ([www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)) finden Sie Links zu Selbsthilfegruppen, Veranstaltungen und Diskussionsforen in Ihrer Umgebung. Besuchen Sie auch das MDF Community Forum ([www.community.myotonic.org](http://www.community.myotonic.org))! Auf dieser Plattform treffen sich über 2'000 Personen auf der Suche nach Informationen, um sich gegenseitig zu unterstützen oder um sich gegenseitig kennen zu lernen.

# INFORMATIONSQUELLEN FÜR BETROFFENE UND DEREN FAMILIEN

## BÜCHER

**Myotonic Dystrophy – The Facts**, von Prof. Peter Harper, herausgegeben durch Oxford University Press, 2002. Ein leicht verständlich geschriebenes Buch von 100 Seiten für Familien, die mit Myotoner Dystrophie leben. Eine gute Möglichkeit, Wissensgrundlagen zu erarbeiten. Der Titel ist auch online erhältlich bei [oup.org/usa](http://oup.org/usa) oder [amazon.com](http://amazon.com).

**Myotonic Dystrophy – Present Management, Future Therapy**, redigiert durch Prof. Peter Harper, herausgegeben durch Oxford University Press, 2004. Das Buch umfasst auf 240 Seiten fundiertes Wissen führender DM-Experten der ganzen Welt und richtet sich an ärztliche Fachpersonen. Mit seinen sehr fachspezifischen Beschreibungen ein hervorragendes Buch, das Sie besitzen und bei Bedarf bzw. bei spezifischen Symptomen Ihrem Arzt vorlegen können.

**Myotonic Dystrophy, 3rd Edition**, von Prof. Peter Harper, herausgegeben von W.B. Saunders, 2001. Das Buch umfasst 400 Seiten und richtet sich mit seinen sehr fachspezifischen Beschreibungen an medizinische Fachpersonen.

**Disabled and Challenged: Reach for Your Dreams**, von Terry Scott Cohen und Barry M. Cohen, herausgegeben durch WishingUwell Publishing, 2005. Ein Buch mit 130 Seiten, geschrieben durch einen jungen Erwachsenen, der mit Myotoner Dystrophie lebt, in Begleitung durch seinen Vater, der Psychologe ist.

**Genetic Instabilities and Neurological Diseases, 2nd ed.**, geschrieben durch Robert D. Wells und Tetsuo Ashizawa, herausgegeben von Elsevier Academic Press, 2006. Sehr fachspezifische Beschreibungen.

**Helping Friends: Helpful Hints for Persons Living with Myotonic Muscular Dystrophy**, herausgegeben von The Myotonic Dystrophy Assistance and Awareness Support Group (MDAASG). Ein hilfreicher Leitfaden, verfasst von einer Selbsthilfegruppe in Los Angeles für Familien, die mit DM leben. Der Leitfaden kann von der Website der MDF heruntergeladen werden (<http://www.myotonic.org>).

## MEDIZINISCHE FACHLITERATUR

### *PubMed*

PubMed ist eine Datenbank publizierter medizinischer Forschungen der National Library of Medicine. PubMed ist mit einer Suchfunktion sowie mit einer Gebrauchsanweisung ausgestattet. Besucher können nach englischen Begriffen wie „myotonic dystrophy“, „Steinert’s disease“, „proximal myotonic myopathy“ oder „PROMM“ suchen und entsprechende Forschungsartikel lesen. Die Adresse lautet: [www.ncbi.nlm.nih.gov/s](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/s)

## GRUPPEN UND ORGANISATIONEN

In den Vereinigten Staaten und auf der ganzen Welt existieren eine Vielzahl von Gruppen, welche Menschen unterstützen, die mit Myotoner Dystrophie leben. Weitere Informationen sowie Links und Organisationen in Ihrer Umgebung finden Sie auf der MDF Website <http://www.myotonic.org/>, indem Sie im Suchfeld oben rechts den Begriff “find support” eingeben.

## MDFVIDEOAKADEMIE

### LISTE DER BILDUNGSVIDEOS AUF WWW.MYOTONIC.ORG

Nach Kategorie geordnet stehen über 250 Stunden an weiterbildenden sowie inspirierenden Videos und Webinars zur Verfügung:

- DM1
- DM2
- Forschung
- Genetik
- Kinder und DM
- Lobbyarbeit
- Persönliche Geschichten
- Verwaltung DM
- Webinars

# GLOSSAR

## **AFO (ankle-foot-orthosis), Fussheberorthese**

Ein Hilfsmittel, welches das Sprunggelenk stützt und in korrekter Position hält. Es korrigiert Missbildungen bzw. beugt diese präventiv vor oder verbessert die Bewegungen des Sprunggelenks und des Fußes.

## **Amnioszentese**

Eine Methode der pränatalen Diagnostik, für die in der 15. Schwangerschaftswoche eine Fruchtwasserpunktion durchgeführt wird. Daraus werden im Labor Zellkulturen angelegt. Das genetische Testergebnis liegt nach 2 – 3 Wochen vor.

## **Antizipation**

Die Tendenz gewisser genetischer Erkrankungen – wie bei der Myotonen Dystrophie - bei Nachfahren früher und/ oder mit schwerwiegenden Beschwerden in Erscheinung zu treten. Diese Tendenz wird oft bei Erkrankungen beobachtet, denen eine Trinukleid Repeat Mutation zugrunde liegt. Dieser Repeat neigt dazu, sich von Generation zu Generation zu vergrößern, wodurch auch das Beschwerdebild entsprechend zunimmt.

## **Apnoe**

Atempause oder –Aussetzer während des Schlafs.

## **Arrhythmie**

Unregelmäßige Herzschläge.

## **Armodafinil**

Ein medizinischer Wirkstoff zur Behandlung der Tagesmüdigkeit. Markenname: Nuvigil

## **Aspirations-Pneumonie**

Schwerwiegende Form einer Lungenentzündung, die durch das Eindringen von Fremdstoffen, normalerweise Nahrungsmittel oder Erbrochenes, in die Bronchien ausgelöst wird.

## **Asymptomatisch**

Symptomlos, keine erkennbaren Krankheitszeichen

## **Arterielle Fibrillation / Vorhofflimmern**

Anormaler Herzrhythmus, bei welchem an Stelle der regelmäßigen Kontraktionen der oberen Herzkammer (Atrium) ein schnelles, unregelmäßiges Zucken der Muskelwand tritt.

## **Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHS)**

Verhaltensstörung mit Ursprung im Kindesalter. Wesentliche Merkmale sind entwicklungsunangepasste Unachtsamkeit, Impulsivität und Hyperaktivität. Obwohl diese Symptome bei den meisten Menschen vorkommen, steht bei Betroffenen eines dieser Merkmale im Vordergrund. Diese Verhaltensstörung tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen. Oft verschwindet diese Störung im Verlaufe der Adoleszenz. Wenige Betroffene leben mit diesen jedoch bis zum mittleren Lebensalter.

## **Autosomal dominant**

Ein Elternteil verfügt über ein mutiertes Gen. Die Wahrscheinlichkeit der Nachkommen, diese zu erben (und selbst zu erkranken) liegt bei 50% .

## **Barium Schluck-Test**

Testverfahren, bei welchem dem Patient Barium verabreicht wird. Der Schluckvorgang wird bildgebend aufgezeichnet und macht mögliche (krankhafte) Unregelmäßigkeiten sichtbar.

## **Blepharoplastik (Augenlidkorrektur)**

Sammelbegriff für Operationen am Augenlid mit dem Ziel, das Sehfeld zu verbessern.

## **Bradyarrhythmie**

Sammelbegriff für Herzrhythmusstörungen, bei denen die Anzahl der Herzschläge unter 60 pro Minute abfällt.

## **Bulbäre Schwäche**

Muskuläre Schwäche der Zunge, der Lippen, des Gaumens, des Rachens und des Kehlkopfs.

## **Cataracts / Katarakt**

Ein Film, der sich in den Augen bilden kann und zur teilweisen/vollständigen Eintrübung der Linse oder zu verschwommenem Sehen führt. Häufig treten bei Patienten mit Myotoner Dystrophie die sog. „hinteren subkapsulären Katarakte schillernder Form“ auf. Diese werden oft auch „Weihnachtsbaum-Katarakte“ genannt.

## **Cardiac conduction / Erregungsbildungssystem des Herzens (Sinusknoten)**

Knoten, in welchem elektrische Impulse gebildet werden, die über das Reizleitungssystem zum Schlagen des Herzens führen.

**Cardiomyopathie / Kardiomyopathie**

Beschädigung des Herzmuskels, welche zu einer Schwächung der Pumpbewegung des Herzens führt.

**Cardiotoxicity / Kardiotoxizität**

Begriff für eine Substanz, welche sich schädigend auf das Herz auswirkt.

**CCTG**

Die Abkürzung für "cytosine, cytosine, thymidine, guanine." Dies sind chemischen Bausteine auf dem Chromosom 3 in der DNA. Wenn ihr Repeat über dem Normwert liegt, führen dies beim Betroffenen zu Myotoner Dystrophie des Typs 2.

**Cholinesterasehemmer**

Einer der medizinischen Wirkstoffe (beispielsweise Neostigmin), welches Patienten mit Myotoner Dystrophie vermeiden sollten. Er kann den Durchmesser der Blutgefäße, die Darmfunktionen sowie die Teile des Nervensystems beeinflussen, welche die glatte Muskulatur, den Herzmuskel sowie Drüsenzellen steuern.

**Chorionzottenbiopsie (CVS)**

Eine Methode der pränatalen Diagnostik, die ca. in der 10. Schwangerschaftswoche durchgeführt wird. Mit einer Nadel wird durch die Bauchdecke oder vaginal Gewebe der Placenta entnommen. Normalerweise liegt das genetische Testergebnis nach 1 – 2 Wochen vor.

**Chromosom**

Einer der Körper (normalerweise sind dies 23 Paare) im Nukleus der Zelle, welcher die Gene enthält.

**Cisapride**

Prokinetischer Wirkstoff (beispielsweise mit dem Markennamen Propulsid), der bei Patienten mit Myotoner Dystrophie vermieden werden sollte.

**CK-Wert oder Kreatin Kinase-Wert**

Wert eines wichtigen Enzyms für die Muskelkontraktion.

**Club foot / Klumpfuß**

Inversion des Fußes, bei welcher lediglich die Außenseite der Fußsohle den Boden berührt. Anderer medizinischer Fachbegriff: talipes equinovarus.

**CNS / ZNS**

Abkürzung für Zentrales Nervensystem (Gehirn)

**Cognitive problems / Kognitive Probleme**

Denk-, Lern- und Gedächtnisschwierigkeiten

**Conduction defects / Leitungsstörungen**

Störungen der elektrischen Impulse, welche das Schlagen des Herzens regulieren.

**Congenital / Kongenital**

Angeboren.

**Contractures / Kontrakturen**

Permanente Muskelversteifungen, welche zu nicht normaler Gelenksteifigkeit führen.

**CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)**

Bezeichnung für ein Beatmungsgerät, welches über die Nase Sauerstoff zuführt und dadurch die Atmung des Patienten unterstützt. Es wird häufig bei nächtlicher Schlaf-Apnoe eingesetzt.

**CTG**

Abkürzung für "cytosine, thymidine, guanine." Dies sind die drei chemischen Bausteine auf dem Chromosom 19 in der DNA welche – wenn ihr Repeat über dem Normalwert von 5-37 liegt - Myotone Dystrophie des Typs 1 verursachen.

**Degenerativ**

Verschlechternd, verschlimmernd.

**Depolarisierende neuromuskuläre Blocker**

Gruppe von Medikamenten (beispielsweise Suxamethonium Chloride), welche zu Muskelentspannung und kurzfristiger Muskellähmung führen.

**Distal**

Dem Rumpf abgewandte Gliedmaßen in Richtung der Füße bzw. der Hände.

**DM1**

Abkürzung der lateinischen Bezeichnung der Myotonen Dystrophie (dystrophia myotonica) des Typs 1. Dies ist die schwerere Form der Myotonen Dystrophie, verursacht durch eine Mutation auf dem Chromosom 19.

**DM2**

Abkürzung der lateinischen Bezeichnung der Myotonen Dystrophie (dystrophia myotonica) des Typ 2. Diese wird verursacht durch eine Mutation auf dem Chromosom 3.

**DMPK**

Abkürzung für das Myotone Dystrophie-Gen auf Chromosom 19 (Dystrophia Myotonica Protein Kinase), welches DM1 verursacht.

**Doppelhelix**

Zwei DNA-Stränge, welche durch Verbindungen aus Wasserstoffbrücken zusammengehalten werden. Vergrößert sehen diese Stränge wie eine gleichmäßig verdrehte Leiter mit vielen Sprossen aus. Entlang dieser Sprossen verlaufen die chemischen Repeats. Liegen diese über dem Normwert, führen sie zu der Mutation bzw. zur Veränderung im Gen, die Myotone Dystrophie verursacht.

**Dominante Vererbung**

Ausdruck der Genetik: Wenn ein Elternteil die genetische Mutation besitzt, beträgt die Chance des Kindes, diese zu erben, 50%.

**Dysphagie**

Schluckschwierigkeiten / Schluckstörungen.

**Dysphasie**

Sprechschwierigkeiten / Sprechstörungen.

**Dyspnoe**

Kurzer Atem.

**Dystrophie**

Muskuläre Erbkrankheit, bei welcher die Muskeln schwächer werden.

**EDS**

Tagesmüdigkeit (Excessive Daytime Sleepiness).

**EKG oder ECG**

Elektrokardiogram. Eine Untersuchung, bei welcher die Herzschläge eines Patienten grafisch dargestellt bzw. ausgedruckt werden.

**Ektopisch**

Am falschen Ort im Körper vorkommend. Beispielsweise eine Eileiterschwangerschaft oder ein Herzschlag, der ausserhalb des Sinus-Knotens ausgelöst wird.

**Endokrines System**

Das Körpersystem, welches Hormone ausschüttet und damit eine Vielzahl von Körperfunktionen ermöglicht.

**Epidemiologie**

Die Untersuchung der Verteilung von Gesundheitszuständen (beispielsweise die Verteilung einer spezifischen Erkrankung wie Myotone Dystrophie) oder Ereignisse in einer bestimmten Bevölkerungsgruppe.

**Esophagus / Ösophagus**

Der Abschnitt des Verdauungskanals zwischen dem Rachen und dem Magen.

**Expansion**

Bezeichnung für die Vergrößerung der genetischen Mutation der Myotonen Dystrophie oder die Normabweichung durch die Vererbung. Der Begriff bezeichnet zudem die Vergrößerung der Mutation innerhalb eines bestimmten Organs oder Systems im Verlauf des Lebens eines Betroffenen (vgl. Somatischer Mosaizismus). Wird bei Myotoner Dystrophie häufig beobachtet.

**Fussheberschwäche**

Teilweise oder völlig fehlende Fähigkeit einer dorsalen Flexion des Fußes (= den Fuß anzuheben).

**Gangbild, Gangart**

Art zu gehen.

**Gastroenterologe**

Magen-Darm-Spezialist

**Gen**

Erbeigenschaft (prägt Augen- und Haarfarbe, Körpergröße und viele weitere Charakteristika, inklusive Erbkrankheiten), welche einem spezifischen Platz auf einem Chromosom zugeordnet werden kann. Diese reproduziert sich bei jeder Zellteilung und steuert die Bildung eines Enzyms oder eines Proteins.

**Genetisch**

Durch Gene bedingt, vererbt.

**Genetic counseling / Genetische Beratung**

Besprechung mit einem Arzt, oft mit einem Genetiker, um zu eruieren, wie eine möglicherweise ererbte Krankheit Ihr Leben beeinflussen kann und wie vermieden werden kann, eine solche an die nächste Generation zu vererben.

**Genomischer Hintergrund**

Bezeichnung für den kompletten Genpool, welcher von beiden Eltern geerbt wurde.

**GI-Trakt (Gastrointestinaltrakt)**

Körpersystem, welches Magen, Darm und zugehörige Organe umfasst.

**Gonadale (oder testikuläre) Atrophie bei Männern**

Erkrankung, bei welcher die Fortpflanzungsorgane des Mannes, die Hoden, schrumpfen und versagen.

**G-Tube**

Implantierte Magensonde zur Nahrungsverabreichung. Gelangt zur Anwendung, wenn der Patient nicht in der Lage ist, sicher und selbständig zu schlucken.

**Haplotypenanalyse**

Molekular-genetischer Untersuchung zur Identifizierung eng verknüpfter DNA-Segmente.

**Heterotrophie**

Unfähigkeit zu binokularem Sehen aufgrund einer Unausgewogenheit der Augenapfelmuskulatur des einen Auges. Diese Beeinträchtigung wird auch Strabismus oder Schielen genannt.

**Hydramnie**

Übermäßige Fruchtwasserbildung in der Fruchtblase während der Schwangerschaft.

**Hyperkaliämie**

Erhöhte Konzentration von Kaliumionen im Blutkreislauf.

**Hyperostose**

Übermäßiges Wachstum von Knochengewebe.

**Hypersomnia**

Übermäßige Tagesmüdigkeit.

**Hypertrophie**

Allgemeine Zunahme an Masse oder eines Organs oder eines Teils des Organs.

**Hypothermie**

Die Körpertemperatur liegt deutlich unter 37 Grad Celsius.

**Hypotonie**

Tiefer Muskeltonus bei Neugeborenen mit kongenitaler Myotoner Dystrophie (floppy baby).

**Implanted Cardioconverter Defibrillator (ICD)**

Ein in die Brust implantiertes Gerät. Eine Kombination von Herzschrittmacher und Defibrillator zur Regulierung der Herzrhythmus. Das Gerät hindert das Herz daran, zu schnell oder zu langsam zu schlagen.

**Impuls-Hemmung**

Unfähigkeit, die Impulse zu kontrollieren.

**Invitro-Fertilisation**

Nachdem die Ovarien mit fruchtbarkeitshemmenden Mitteln stimuliert worden sind, werden der Frau Eizellen entnommen. Unter Sedierung wird unter Ultraschallkontrolle eine Nadel in die Ovarien eingeführt und es werden Eizellen aspiriert. Diese Eizellen werden danach im Labor (in vitro) mit den Spermien des Partners befruchtet. Die sich daraus entwickelnden Embryos werden während drei bis sechs Tagen kultiviert.

**Induktions-Medikamente**

Intravenös verabreichte Medikamente, die vor einer Operation oder vor gewissen anderen Eingriffen rasch eine Bewusstlosigkeit einleiten.

**Insulinresistenz**

Verminderte Wirksamkeit von Insulin bei der Senkung des Blutzuckerspiegels.

**Intubation**

Das Einführen eines Schlauches in die Lunge, um die Lungenventilation zu ermöglichen oder um die Atmung zu unterstützen.

**Inzentive Spirometrie**

Ein Atmungsgerät zum Trainieren der Atmungsmuskulatur und zur Maximierung der Lungenkapazität.

**Mexiletin**

Ein Wirkstoff zur Behandlung von Myotonie (verzögerte Muskelentspannung nach einer Kontraktion) bei Muskelerkrankungen wie bei der Myotonen Dystrophie und bei der kongenitalen Myotonie. Markenname: Mexitil.

**Modafinil**

Ein Medikament zur Behandlung der Tagesmüdigkeit. Markenname: Provigil.

**Motilität**

Fähigkeit zu spontaner Bewegung.

**Multisystemerkrankung**

Krankheit, die viele verschiedene Organe und Körpersysteme betreffen kann.

**Mutation**

Die Veränderung der normalen Chemie eines Gens.

**Myotonie**

Unfähigkeit, angespannter Muskeln, sich auf „Kommando“ zu entspannen. Bezeichnet zusätzlich eine spezielle Form von Muskelsteife.

**Myopathie**

Muskelschwäche.

**NICU (Neonatal Intensive Care Unit)**

Intensiv-Station für Neugeborene.

**Opiate**

Alle Zubereitungen aus Opium oder aus Derivaten von Opium.

**Oro/oral**

Im Zusammenhang mit dem Mund.

**Oropharyngeale Muskelschwäche**

Reduzierte Kraft im oberen erweiterten Abschnitt des Verdauungstraktes zwischen dem weichen Gaumen und dem Kehldeckel.

**PCR (polymerase chain reaction)**

Ein Verfahren, durch das Millionen Kopien einer kurzen Sequenz der DNA hergestellt werden. Das Ergebnis, bei dem jeder Zyklus dreissigfach verdoppelt ist, kann danach für weiteren Testverfahren verwendet werden. In der molekularen genetischen Untersuchung ist dies ein übliches Verfahren, um genügend DNA-Testmaterial herzustellen. Bei Patienten, die möglicherweise Myotone Dystrophie DM1 haben, wird dieses Verfahren angewendet, um die Anzahl der Trinukleotid-Repeats im DMPK-Gen auf dem Chromosom 19 zu bestimmen.



**PGD**

Abkürzung für „Preimplantation Genetic Diagnosis.“ Bei diesem Verfahren werden nach der In-vitro-Fertilisation (die Gene der) Embryos analysiert, bevor sie durch den Arzt in den Uterus der Patientin implantiert werden.

**Pacemaker (Herzschrittmacher)**

Implantierter Schrittmacher, der zu langsame oder unregelmäßige Herzschläge korrigiert.

**Perioperativ**

Vor, während oder unmittelbar nach einem chirurgischen Eingriff.

**Pharynx (Rachen)**

Die Passage zwischen den Hohlräumen der Nase und des Mundes, dem Kehlkopf und der Speiseröhre. Über die Pharynx gelangt die Atemluft in die Lungen aber auch die Nahrung auf ihrem Weg in die Speiseröhre.

**Phänotyp**

Die sichtbaren Zeichen, Symptome und andere Aspekte der Wirkung und des Verhaltens einer Person gegen außen.

**PICU**

Intensiv-Station für Kinder.

**Pilomatrixom**

Gutartige Tumore unter der Haut, die im Zusammenhang mit Haar-Follikeln (ent-)stehen.

**Plazenta (Mutterkuchen)**

Ein Organ, das sich im Innern der Gebärmutter bildet. Es versorgt den Fötus mit Nahrung und entsorgt Abfallprodukte.

**Placenta accreta**

Zustand während der Schwangerschaft, in welchem sich die Plazenta (anormal) durch die Gebärmutterschleimhaut hindurch im Myometrium (die mittlere Schicht der Uteruswand) festsetzt. Dies führt zu einem teilweisen oder zu einem vollständigen Verbleib der Plazenta nach der Geburt. Dieser Zustand erfordert normalerweise einen chirurgischen Eingriff, bei dem die verbleibende Plazenta entfernt wird, um Nachgeburtsblutungen zu vermeiden. Schwerwiegende Fälle können lebensbedrohlich sein und/oder eine Hysterektomie (Entfernung der Gebärmutter) erforderlich machen.

**Placenta previa**

Zustand während der Schwangerschaft, bei welchem sich die Plazenta (vgl. oben) im tieferen Bereich der Gebärmutter, nahe dem Gebärmutterhals, festsetzt und manchmal den Geburtskanal vollständig verschließt.

**Polyhydramnion**

Übermäßige Fruchtwasserbildung während der Schwangerschaft.

**Postoperative Apnoe**

Atemstillstand nach einer Operation.

**Postpartum Hämorrhagie (Blutung)**

Heftige Blutungen im Gebärmutterkanal nach einer vaginalen Geburt.

**Prämutation**

Geringfügig erhöhte Anzahl der Nukleotid-Repeats in einer genetischen Mutation (entspricht bei DM1 zwischen 38 und 50 CTG-Repeats). Der Patient zeigt selbst keine Symptome. Es besteht jedoch das Risiko, dass er die Erkrankung vererbt.

**Pränatale Diagnose**

Vorgang um zu bestimmen, ob das heranwachsende ungeborene Kind an einer spezifischen (Erb-) Krankheit leidet.

**Prognose**

Voraussicht des wahrscheinlichen Verlaufs und der Auswirkungen einer Erkrankung oder einer Belastung.

**PROMM (Proximale Myotone Myopathie)**

Eine andere Bezeichnung für Myotone Dystrophie des Typs 2 (DM2).

**Proximal**

Der medizinische Begriff bezeichnet Gliedmaßen, die sich in Rumpfnähe befinden, beispielsweise Oberschenkel und Oberarme

**Ptosis/Ptose**

Teilweise oder vollständiges Herunterhängen eines oder beider oberen Augenlider als Folge muskulärer Atrophie.

**Pulsoxymetrie**

Test zur Bestimmung des Sauerstoffgehalts im Blut

**Respiratory function test**

Atemfunktionstest. Bestimmt die Luftmenge beim Ausatmen

**Smooth muscles / Glatte Muskulatur**

Muskeln, die Teil innerer Organe sind oder diese umgeben, beispielsweise die Muskeln des Verdauungstrakts.

**Somatisch**

Körperlich.

### **Somatischer Mosaizismus**

Das Vorliegen unterschiedlicher Anzahlen von Repeats (im CTG bei DM1 und im CCTG bei DM2) in verschiedenen Organen und Systemen einer Person, welche mit überwiegender Wahrscheinlichkeit zur gewebespezifischen progressiven Natur der Symptome bei Myotoner Dystrophie führt.

### **Sonogramm**

Bildgebendes Untersuchungsverfahren durch Ultraschall. Das Verfahren bildet Innenteile des Körpers ab, beispielsweise die Schilddrüse oder einen Fötus in der Gebärmutter.

### **Steinert's disease (Steinertsche Krankheit)**

Der erste Name für Myotone Dystrophie, als sie 1909 durch den deutschen Arzt Dr. Hans Steinert als Krankheit identifiziert wurde.

### **Strabismus**

Unfähigkeit eines Auges, zusammen mit dem anderen Auge ein binokulares Bild zu erzeugen. Dies entsteht durch eine Unausgewogenheit der Augenapfelmuskulatur, welche auch Heterotropie oder Schielen genannt wird.

### **Sudden death / Plötzlicher Herzblock (Herztod)**

Zustand, bei welchem der elektrische Impuls (für das Schlagen des Herzens) entweder vorübergehend oder permanent teilweise oder vollständig unterbrochen ist.

### **Tachyarrhythmie (Vorhofflimmern)**

Sehr schnelle Herzschläge.

### **Talipes equinovarus (Klumpfuß)**

Inversion des Fußes, bei welcher nur die äußere Sohle den Boden berührt.

### **Testikuläre (or gonadale) Atrophie**

Zustand beim Mann, in welchem die Reproduktionsorgane (Hoden) schrumpfen und eventuell ihre Funktion verlieren.

### **Tetranukleotide Repeats**

In Bezug auf die Myotone Dystrophie bezeichnet dies die Serie von vier chemischen Bausteinen (abgekürzt heißen diese CCTG und befinden sich in der DNA des auf dem Gen ZNF9 liegenden Chromosom 3). Liegt ihr Repeat über dem Normwert, verursacht dies Myotone Dystrophie des Typs 2.

### **Trachealkanüle**

Kanüle, welche in die Luftröhre eingeführt wird, um die Öffnung zum Atmen freizuhalten. Wird verwendet, wenn der Patient Schwierigkeiten hat, selbständig zu atmen.

### **Tracheotomie**

Unmittelbar unterhalb der Schilddrüse wird von vorne eine Kanüle in die Luftröhre des Patienten eingebracht, um seine Atmung zu unterstützen bzw. zu erleichtern.

### **Trinukleotide Repeats**

In Bezug auf die Myotone Dystrophie bezeichnet dies die drei chemischen Bausteine (abgekürzt heißen diese CTG und befinden sich in der DNA des auf dem DMPK-Gen liegenden Chromosom 19). Der Repeat liegt über dem Normwert und verursacht Myotone Dystrophie des Typs 1.

### **ZNF9**

Bezeichnet das mutierte Gen auf Chromosom 3, welches DM2 verursacht. Gelegentlich wird dieses auch Zink-Finger-Gen genannt.

### **Zwischenrippenmuskulatur**

Muskeln zwischen den Rippen.

# TEIL 3: INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHE FACHKRÄFTE

## ÜBERSICHT

Myotone Dystrophie (DM) ist eine multisystemische Erkrankung mit progressivem Verlauf. Von insgesamt neun Formen der Muskeldystrophie ist Myotone Dystrophie die am häufigsten vorkommende Art der Muskeldystrophien, welche im Erwachsenenalter in Erscheinung treten. Myotone Dystrophie ist eine Triple-Repeat-Erkrankung und wird durch eine autosomal-dominante Mutation verursacht. Andere Triple-Repeat-Erkrankungen sind die Huntington-Krankheit, die spinale und bulbäre Muskelatrophie (SBMA) und das fragile X-Syndrom.

### Arten von DM

---

Unterschieden werden zwei gut definierte aber symptomatisch überlappende Arten Myotoner Dystrophie:

- DM1. Der erste Typus (auch Steinertsche Krankheit genannt) ist die häufigste und zugleich die schwerwiegendste Form. Betroffen ist 1 von 8000 Personen weltweit oder 40'000 Personen allein in den Vereinigten Staaten. Hierzu ist anzumerken, dass von einer signifikanten Dunkelziffer auszugehen ist. Bei DM1 werden aufgrund des Alters des Patienten, in dem Symptome in Erscheinung treten, drei Untertypen unterschieden:

**Kongenitale Form:** Kann bei der Geburt zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen.

**Kindheitsform:** Typische Frühzeichen in Form von Intelligenzminderung und Lernschwierigkeiten.

**Erwachsenenform:** Wird charakterisiert durch distale Muskelschwäche, Atrophie, Myotonie und durch eine Vielzahl weiterer multisystemischer Beschwerden.

- DM2. Der zweite Typ, auch Proximale Myotone Myopathie oder PROMM genannt. Es handelt sich hierbei um eine mildere Form der Myotonen Dystrophie, bei welcher vorübergehende Muskelschmerzen die hauptsächlichen Beschwerden darstellen. Bei DM2 ist ausschließlich die Erwachsenenform bekannt. Bis heute liegen keine breit angelegten und schlüssigen Studienergebnisse über die Häufigkeit des Vorkommens von DM2 vor.

Nach weiteren Unterarten, welche durch andere genetische Mutationen verursacht werden, wird gegenwärtig intensiv geforscht.

### Klinische Präsentation

---

Obwohl die am stärksten ausgeprägte Charakteristik der Myotonen Dystrophie in der Funktionsstörung der Skelettmuskulatur und der glatten Muskulatur erkennbar ist (Schwäche, Versteifung, Schmerzen), kann eine Vielzahl weiterer Beschwerden in Erscheinung treten: Reduzierte kognitive Funktion, Fehlsichtigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Hormonmangel, reduzierte Fruchtbarkeit, kardiovaskuläre Beschwerden, Persönlichkeitsstörungen, Ateminsuffizienz.

Der Bereich der betroffenen Systeme und die Schwere der beobachteten Symptome können von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein und dies auch bei betroffenen Mitgliedern derselben Familie. Eine betroffene Person wird jedoch kaum alle oder die meisten der möglichen Symptome aufweisen. Oft ist der Krankheitsverlauf mild und es treten erst im höheren Alter geringe Muskelschwäche oder Katarakte auf. Auf der anderen Seite der Bandbreite können bei der kongenitalen Form in schweren Fällen lebensbedrohliche neuromuskuläre, kardiale und pulmonale Komplikationen auftreten.

## Diagnose

---

### *Genetische Tests*

Verfügbar ist ein genetischer Test auf Myotone Dystrophie DM1. Mit den Standard DNA-Diagnose Protokollen (PCR und Southern Blot) wird definitiv bestimmt, ob der Patient Träger der Myotonen Dystrophie ist.

Ebenfalls verfügbar ist ein genetischer Test für DM2 mit dem Standard DNA-Diagnose Protokoll. Die Repeat Expansion kann in einigen Fällen für die PCR-Testmethode zu hoch sein. In diesen Fällen wird zur Diagnoseerstellung auf Verfahren nach Southern Blot zurückgegriffen.

### *Systemische Probleme*

Eine breite Anzahl von Testverfahren wird eingesetzt, um Beschwerden im Zusammenhang mit einem betroffenen Körpersystem zu identifizieren. Steht kein genetisches Testverfahren zur Verfügung, bietet sich bei einem hohen Anteil der Patienten mit DM1 oder mit DM2 das Elektromyogramm (EMG) als sehr effizientes diagnostisches Mittel an (vgl. Neuromuskuläre Bewertung, Seite 50).

## Verwaltung

---

Myotone Dystrophie ist eine Erkrankung mit einem progressiven, degenerativen Verlauf. Tendenziell nimmt die Schwere der Symptome über eine Zeitspanne von mehreren Jahrzehnten nach und nach zu. Obwohl keine Behandlung zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs führt, kann der richtige Umgang mit den Symptomen die Lebensqualität des Patienten wesentlich verbessern. Frühzeitige Intervention kann das Auftreten möglicher Komplikationen vermindern oder gar abwenden.

Sowohl die Kindheitsform als auch die kongenitale Form der Myotonen Dystrophie unterscheiden sich deutlich von der Erwachsenenform und erfordern ein spezielles Management. Schwangerschaft und Geburt stellen sowohl für die betroffene Mutter als auch für das Kind ein besonderes Risiko dar und erfordern oft eine intensive Intervention.

Aufgrund der großen Bandbreite der betroffenen Körpersysteme suchen Patienten evtl. mehrere Fachspezialisten auf, welche jedoch nicht über die vollen Kenntnisse der Beschwerden verfügen, unter denen ihr Patient leidet. Gerade diese Unterschiedlichkeit (möglicher Beschwerden) stellt eine einmalige Herausforderung sowohl in Bezug auf die Diagnosestellung als auch in Bezug auf die Behandlung dar. Oftmals ist hierzu eine multi-disziplinäre Zusammenarbeit erforderlich, um dem Patienten umfassende und koordinierte klinische Behandlung zu bieten.

**Unabhängig von der Form der DM und der Schwere der Symptome können bei einem Patienten mit Myotoner Dystrophie bei einer Anästhesie schwerwiegende, lebensbedrohliche Komplikationen auftreten. Daher ist er während einer Narkose sorgfältig zu überwachen.**

# GENETISCHE URSACHEN DER MYOTONEN DYSTROPHIE

Myotone Dystrophie (DM) ist die erste autosomal-dominante Krankheit, als deren Ursache eine in die RNA transkribierte aber nicht in Proteine übertragene Repeat-Erweiterung entdeckt worden ist. Die Transkriptionen der Repeat-Erweiterungen häufen sich an und unterbrechen - als toxische RNA – die Funktion von bis zu zwanzig Genen, wodurch die vielfachen Symptome der Erkrankung entstehen.

Obwohl die zwei Typen der Myotonen Dystrophie eine vergleichbare Symptomatik aufweisen, haben sie fundamental unterschiedliche Ursprünge. Die beiden Typen (DM1 und DM2) werden durch verschiedene Mikrosatellit-Erweiterungen ausgelöst, welche in nicht-kodierenden Regionen unterschiedlicher Gene auftreten. (Nach weiteren Formen, welche durch Mutationen an anderen Stellen entstehen, wird gegenwärtig geforscht.)

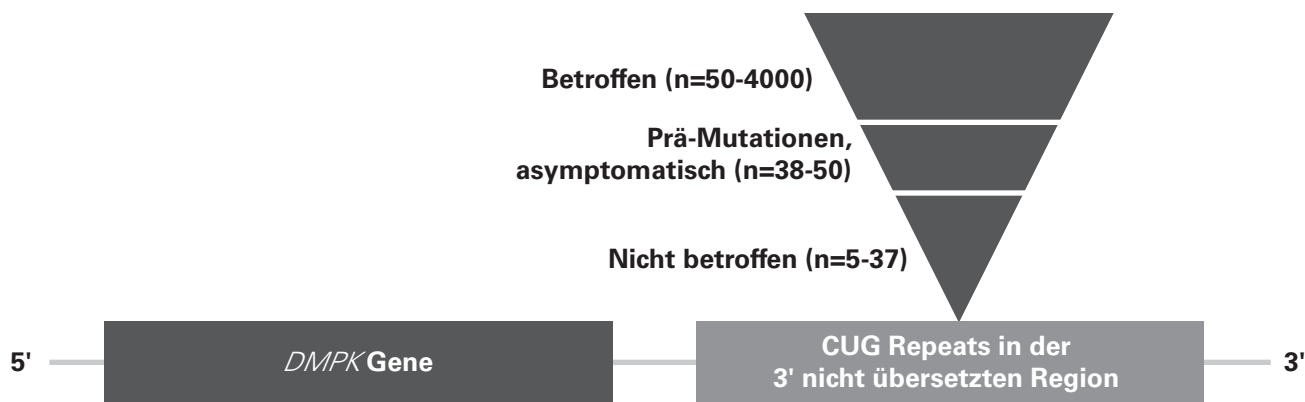
## **Ursachen der DM1**

---

Der genetische Defekt für diese Krankheitsform resultiert aus einem expandierten und instabilen (CTG) Trinukleotid-Repeat, welcher der 3'übersetzten (UTR) Region des Dystrophia Myotonica-Protein Kinase (DMPK)-Gens auf dem Chromosom 19q13.3 zugeordnet wird. Sobald mehr als 37 Triplet Repeats im DMPK-Gen auftreten, wird die expandierte Sequenz instabil und Abweichungen werden häufiger. Beim Patienten manifestieren sich Krankheitssymptome wenn die CTG-Expansion 50 Repeats übersteigt. Die Schwere der Erkrankung korreliert grosso modo mit der Anzahl der Repeats:

- Patienten mit 5 bis 37 Repeats in der 3' UTR Region sind nicht betroffen.
- Patienten mit 38-50 Repeats sind (wahrscheinlich) Träger der Prä-Mutation, sind aber asymptomatisch. Es scheint unwahrscheinlich, dass sie Krankheitssymptome entwickeln werden. Gleichwohl sind die Repeats instabil und werde im Laufe der Meiose höchst wahrscheinlich expandieren. Daraus resultiert für die Patienten das Risiko, betroffene Kinder zu haben.
- Patienten mit >50 und bis zu 4000 Repeats haben Myotone Dystrophie. Diese Patienten sind symptomatisch oder werden voraussichtlich im Laufe ihres Lebens Krankheitssymptome entwickeln. Eine lockerere Korrelation zwischen der Krankheit und der Anzahl der Repeats wird bei folgenden Patienten gesehen:
  - 50 bis 150 Repeats entsprechen der milden Erwachsenenform der Myotonen Dystrophie.
  - 100 bis 1000 Repeats entsprechen der klassischen Erwachsenen- oder der Kindheitsform der Myotonen Dystrophie.
  - 750 Repeats entsprechen der kongenitalen Form der Myotonen Dystrophie, bei welcher oft schwere neonatale Komplikationen auftreten.

Die folgende Darstellung vermittelt eine Übersicht über die Ursachen von DM1.

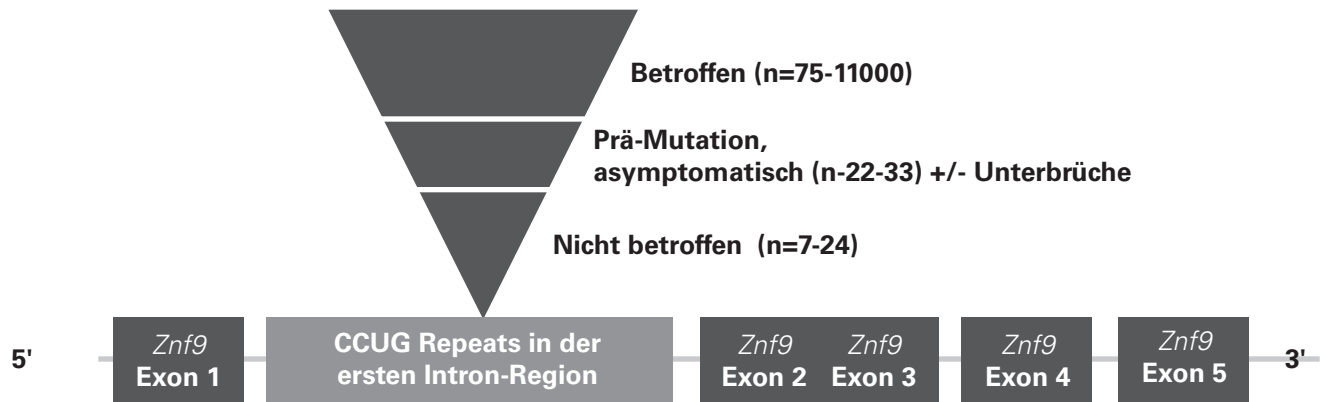


## Ursachen von DM2

Diese Form – sie wird auch Proximale Myotonische Myopathie, kurz PROMM genannt – wird verursacht durch einen expandierten und instabilen (CCTG)<sub>n</sub> Tetranukleotid-Repeat im ersten Intron des Zinc Finger 9 (Znf9, auch Cnbp genannt)-Gens auf dem Chromosom 3. Die Repeat-Struktur bei DM2 ist komplexer als der Triplet Repeat, welcher bei DM1 beobachtet wird:

- Die normale Repeat-Struktur umfasst ungefähr 10-20 Repeats eines komplexen Motivs, welches eine Länge von 104 bis 176 Nukleotide aufweist ((TG)<sub>12-26</sub>(TCTG)<sub>7-12</sub>(CCTG)<sub>3-9</sub>(g/tCTG)<sub>0-4</sub>(CCTG)<sub>4-15</sub>).
- Patienten mit 22-33 ununterbrochenen CCTG-Repeats sind (vermutlich) Träger einer Prä-Mutation. Diese Patienten sind asymptomatisch und werden vermutlich nie Krankheitssymptome entwickeln. Gleichwohl sind diese Repeats instabil und werden im Laufe der Meiose höchst wahrscheinlich expandieren. Daraus resultiert für die Patienten das Risiko, betroffene Kinder zu haben.
- Nicht betroffene Patienten weisen typischerweise einen Repeat unter 75 auf. Sobald mehr als 75 Repeats auftreten, wird die expandierte Sequenz instabil und Abweichungen werden häufiger. Betroffene Patienten können zwischen 75 und 11'000 Kopien der Repeat Sequenzen aufweisen.
- Die pathogene Mindestlänge der expandierten Region scheint bei 75 ununterbrochenen CCTG-Repeats zu liegen. Die Anzahl der Repeats kann bei Betroffenen bis zu 11000 erreichen und liegt im Durchschnitt bei ~5000 Repeats. Untersuchungen haben ergeben, dass die expandierte Region eine noch größere Instabilität aufweist als bei der DM1-Mutation.
- Im Gegensatz zu DM1 scheint bei DM2 die Länge der wiederholten DNA-Expansionen nicht mit dem Erscheinungsalter oder mit der Schwere der Symptome zu korrelieren.

Die folgende Darstellung vermittelt eine Übersicht über die Ursachen von DM2.



## Andere Formen

Das Vorhandensein zusätzlicher Formen (DM3, DM4) wurde vermutet, da eine kleine Anzahl Patienten untersucht worden ist, welche die charakteristischen Anzeichen Myotoner Dystrophie, nicht aber die krankheitsverursachende genetische Mutation aufweisen. Es besteht Uneinigkeit über die Frage, ob diese Patienten wirklich an einer neuen, bisher unbekannt Form Myotoner Dystrophie leiden oder ob sie lediglich in Bezug auf die Diagnostik eine einmalige Herausforderung darstellen.

## Ursprünge der DM

Die mit DM1 im Zusammenhang stehende Mutation entsteht nicht spontan. Es liegt nahe, dass alle Betroffenen von einem gemeinsamen Vorfahren abstammen. Mit Ausnahme einer Sub-Sahara-Familie wurde das Vorkommen von DM1 einem einzigen innerhalb und das DMPK-Gen flankierenden Haplotypen zugeordnet. Die vermutete Prädisposition für eine CTG-Instabilität hat ihren Ursprung in einem einzigen Mutationsereignis, welches nach der Migrationsbewegung vom Afrikanischen Kontinent nach Europa stattgefunden hat.

Dazu gibt es eine zweite Alternative, die davon ausgeht, dass die Prädisposition der CTG-Instabilität auf Elemente innerhalb des Haplotypen zurückzuführen ist. Personen, welche nicht über dieses spezielle Set des genetischen Allels verfügen, würden eine stabile Anzahl Repeats aufweisen und folge dessen nicht erkranken.

## Gemeinsamkeiten von DM1 & DM2

	DM1	DM2
<b>Hauptmerkmale</b>		
Myotonie	++	(+) bis + (auf dem EMG)
Muskelschwäche	++	(+) bis ++
Katarakt	++	- bis +
<b>Lokalisierung der Muskelschwäche</b>		
Fasziale Schwäche, Kiefermuskulatur	++	- bis +
Muskelschwäche der distalen Extremitäten	++	- bis +
Muskelschwäche der proximalen Extremitäten	(+)	+ bis ++
Grosser Kopfwendermuskel (M. sternocleidomastoideus)	++	+ bis ++
<b>Muskuläre Symptome</b>		
Muskel-/Gelenkschmerzen und Steife	-	- bis ++
Schwankende Muskelkraft	-	- bis +
Muskelatrophie	++ (distal)	- bis +
Muskelkrämpfe	- bis +	- bis +
Wadenhypertrophie	-	- bis ++
<b>Muskelbiopsie</b>		
Faseratrophie	- bis + (Typ1-Fasern)	+ bis ++ (Typ 2-Fasern)
<b>Herzrhythmusstörungen</b>		
	++	- bis ++
<b>Erhöhte CK-Werte im Blutserum</b>		
	(+) bis ++	(+) bis ++
<b>GGTase-Erhöhung</b>		
	+	- bis +
<b>Hypoimmunoglobulinanemie IgG</b>		
	+	- bis +
<b>Hyperhydrose</b>		
	-	- bis +
<b>Gehirn</b>		
Tremor	-	- bis ++
Späte Änderung des mentalen Zustandes	++	- bis (+)
Hypersomnia	+	- bis (+)
Mentale Retardierung	+ kongenitale Form	-
<b>Insulinresistenz/Glukoseintoleranz/Diabetes</b>		
	+	- bis (+)
<b>Hypogonadismus beim Mann</b>		
	+	- bis +
<b>Stirnglatze</b>		
	++	- bis (+)
<b>Genetik</b>		
Vererbung	AD	AD
Antizipation	++	- bis (+)
Locus	DMPK	ZNF9
Chromosom	19q13.3	3q21.3
Expansions-Mutation	(CTG) <sub>n</sub>	(CCTH) <sub>n</sub>
Kongenitale Form	+	-

+ vorhanden; ++ verstärkt; (+) variabel vorhanden; - nicht vorhanden  
AD = autosomal-dominant

Bjarne Udd, MD, PhD, Professor, Neuromuscular Center, Tampere University Hospital, Tampere, Finland  
Ralf Krahe, PhD, Associate Professor, Department of Genetics, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Abbildung mit der Bewilligung der Autoren Bjarne Udd und Ralf Krahe, letztmals aktualisiert am 5.08.2009



## Unterschiede in der klinischen Erscheinung zwischen DM1 & DM2

	DM1	DM2
<b>Genetik</b>		
Vererbung	autosomal-dominant	autosomal-dominant
Antizipation	verstärkt	aussergewöhnlich
Kongenitale Form	ja	nein
Chromosom	19a13.3	3q21.3
Locus	DMPK	ZNF9
Expansions-Mutation	(CTG) <sub>n</sub>	(CCTG) <sub>n</sub>
Ort der Mutation	3' UTR	Intron 1
<b>Hauptmerkmale</b>		
Klinische Myotonie	offensichtlich bei der Erwachsenenform	präsent bei <50%
EMG Myotonie	generell vorhanden	abwesend oder schwach ausgeprägt
Muskelschwäche	Invaldisierung unter dem 50. Lebensjahr	später Beginn, mit Alter 60-70
Katarakt	in der Regel vorhanden	bei einer Minderheit vorhanden
<b>Lokalisierung der Muskelschwäche</b>		
Fasziale Schwäche, Kiefermuskulatur	in der Regel vorhanden	normalerweise nicht vorhanden
Bulbäre Schwäche - Dysphagie	in der Regel im späteren Verlauf des Lebens vorhanden	nicht vorhanden
Atemmuskulatur	in der Regel im späteren Verlauf des Lebens vorhanden	in Ausnahmefällen vorhanden
Muskelschwäche der distalen Extremitäten	in der Regel prominent	Kann bei einigen Patienten durch genauere Untersuchung am Flexor Digitorum Profundus festgestellt werden
Muskelschwäche der proximalen Extremitäten	kann fehlen	im späteren Verlauf hauptsächlich Beeinträchtigung bei den meisten Patienten
Grosser Kopfwendemuskel	in der Regel prominent	in einigen Fällen prominent
<b>Muskuläre Symptome</b>		
Myalgische Schmerzen	fehlend oder wenig ausgeprägt	Die schwerwiegendste Beeinträchtigung bei vielen Patienten
Schwankende Muskelkraft	Keine Schwankungen	Beachtliche Schwankungen möglich
Sichtbare Muskelatrophie	Gesicht, Musculus Temporalis, distal (Hände und Beine)	normalerweise nicht präsent
Wadenhypertrophie	fehlt	Präsent bei ≥ 50%
<b>Muskelbiopsie</b>		
Faseratrophie	Geringe Grösse der Typ1-Fasern	Hohe Atrophie der Typ2-Fasern
Büschel-Fasern	Nur im Endstadium	Früh von der Schwächung verstreut vorkommend
Sarkoplastische Massen	In der distalen Muskulatur sehr häufig	äusserst selten
Ring-Fasern	häufig	kann vorkommen
Innenkerne	Massiv (vorkommend) in distalen Muskeln	unterschiedlich und v. a. in Typ2-Fasern
<b>Herzrhythmusstörungen</b>		
	in der Regel vorhanden	Sehr unterschiedlich: Verteilung zwischen abwesend bis schwerwiegend
<b>Gehirn</b>		
Tremor	Nicht vorhanden	bei vielen Patienten prominent
Verhaltensveränderungen	Frühzeitig bei den meisten Betroffenen	nicht vorhanden
Hypersomnia	prominent	nicht ersichtlich
Kognitiver Abbau	prominent	nicht ersichtlich
<b>Manifestierter Diabetes</b>		
	häufig	selten
<b>Stirnglatze bei Männern</b>		
	in der Regel vorhanden	in seltenen Fällen
<b>Andere Merkmale</b>		
ZNS-Probleme bei der kongenitalen Form	häufig	fehlt
Erhöhte Frequenz der co-segregierten mischerbig rezessiven CLCN1-Mutationen	fehlt	präsent
<b>Einschränkungen (Arbeitsfähigkeit, Alltag)</b>		
	Immer < 30-35%	selten, <6% v. a. bei starken Schmerzen
<b>Lebenserwartung</b>		
	reduziert	normal

Bjarne Udd, MD, PhD, Professor, Neuromuscular Center, Tampere University Hospital, Tampere, Finland  
Ralf Krahe, PhD, Associate Professor, Department of Genetics, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX

Die obigen Tabellen wurden mit Erlaubnis der Autoren abgedruckt und entsprechen dem gegenwärtigen Stand der Forschung. Die fortlaufenden Arbeiten zielen auf das Verständnis der klinischen Merkmale dieser beiden Krankheiten.

## Molekulare Grundlage der Myotonen Dystrophie

---

Myotone Dystrophie ist eine der komplexesten bis heute bekannten Erkrankungen. Neben der unglaublichen Variabilität der klinischen Symptome weist sie zudem einzigartige mechanistische Merkmale auf:

- **Reine autosomale Vererbung.** Der Krankheits-Phänotyp der Patienten, die homozygot sind für die Myotone Dystrophie, ist im Wesentlichen die gleiche wie bei denjenigen, die heterozygot sind.
- **Variable Durchdringung.** Im Vergleich von Patienten, selbst solchen derselben Familie, wird eine beachtliche Variabilität beobachtet. Somatischer Mosaizismus ist weit verbreitet, wobei der genetische Defekt in verschiedenen Geweben ein und desselben Patienten signifikant unterschiedliche sein und sich im Laufe der Zeit verändern kann.
- **Antizipation.** Die Krankheitssymptome sind in nachfolgenden Generationen tendenziell schwerwiegender und treten früher auf.
- **Mütterliche Vererbung der kongenitalen Form:** Die schwerwiegendste Form der Myotonen Dystrophie (kongenitale Myotone Dystrophie: DM1) wird fast ausschließlich durch die Mutter vererbt und scheint nicht im Zusammenhang mit der Schwere der mütterlichen Erkrankung zu stehen. Nur in ganz seltenen Fällen wird das mutierte Gen eines Neugeborenen mit Myotoner Dystrophie durch den Vater vererbt.

## RNA Toxizität

---

Es wurden Studien durchgeführt, um festzustellen, wie diese nicht-codierenden Mutationen einen trans-dominanten Effekt haben können (beispielsweise wie diese Auswirkungen auf andere Gene haben können, die nicht demselben Locus der Mutation zugeordnet sind). Diese Forschung legt nahe, dass ein Gain-of-function RNA-Mechanismus den gemeinsamen klinischen Merkmalen beider Krankheitsformen zu Grunde liegt. In beiden Formen der Myotonen Dystrophie weisen die von den Genen transkribierten RNAs ungewöhnlich hohe Repeats auf (CUG bei DM1 bzw. CCUG bei DM2). Die Nukleotid-Repeats führen dazu, dass die RNA-Stränge abnorme Harpin Folds (Haarnadel-Falten) bilden. Diese missgebildeten RNA-Strukturen binden daraufhin spleiß-regulierende Proteine, woraus RNA-Proteinkomplexe entstehen, welche sich im Nukleus sammeln. Diese Kernherde können biologische Funktionen unterbrechen, indem sie die zur Verfügung stehende Menge/Anzahl der beiden RNA-verbindenden Spleiß-Regulatoren verändern:

- **Muscleblind-like (Mbnl) proteins (Mbnl1, Mbnl2 and Mbnl3).** Mbnl Spleiß-Regulatoren werden im Zellkern abgesondert, was zu einem Kernabbau und zu einem Funktionsverlust führt.
- **Cugbp und ETR-3 Like Factors (CELF).** Der Ausdruck des Cugbp1 wird erhöht durch ein Signalereignis, welches zu einer Phosphorylierung und einer Stabilisierung führt.

Die Störung dieser Spleiß-Regulatoren stört die Verarbeitung von Transkripten in über 20 anderen Genen. In allen Fällen führt dieser anormale Spleiß da zur fehlerhaften Entwicklung, wo sich embryonale Isoforme der daraus entstehenden Proteine im Gewebe erwachsener DM-Patienten ausdrücken. Hier scheinen die unreifen Proteine die klinischen Symptome zu verursachen, welche beiden Krankheitsformen gemeinsam sind. Eine Übersicht über die betroffenen Gene und die daraus resultierenden klinischen Symptomen bildet die nachfolgende Tabelle ab:

Klinisches Symptom	genetische Anomalie
Funktionsstörung des Gehirns	Erhöhte Aufnahme von NMDA NR1-Rezeptor Exon 5
	Verminderte Aufnahme von Amyloid Precursor Protein Exon 7
	Verminderte Aufnahme von Tau Exon 2, 3 und 10
Herzfehler	Erhöhte Aufnahme von Cardiac Troponin T (cTNT oder TNNT2) Exon 5
Insulinresistenz in Muskeln und Leber	Verminderte Aufnahme von Insulin Receptor (IR) Exon 11
Muskel-Ionenkanal, Membran-Übererregbarkeit, Myotonie	3 defekte Spleiß-Isoformen des muskelspezifischen Chlorid-Kanals CLCN1, von welchen jedes ein vorzeitiges Stop-Codon enthält
Muskelatrophie	Erhöhte Aufnahme von fötalen Isoformen A und B des Myotubularin zugehörigen Gens (MTMR1)
	Verminderte Aufnahme von Dystrophin Exon 71 oder 78

## Somatischer Mosaizismus

Gewebe von Patienten können instabile expandierte Regionen aufweisen. Erreicht die Anzahl der Repeats einen bestimmten Schwellenwert (> 35 Repeats bei DM1 und >75 bei DM2), werden diese Sequenzen sowohl in der Keimbahn als auch in der Soma hoch instabil. In der Folge kann ein Patient Körperzellen und Körpergewebe mit unterschiedlichen Repeat-Anzahlen aufweisen (dies wird „Somatischer Mosaizismus“ genannt.) Somatischer Mosaizismus hängt sowohl vom Alter als auch von der Körpergröße des Patienten ab und ist ein wahrscheinlicher Faktor für die gewebespezifischen und progressiven Symptome der Myotonen Dystrophie.

Einige (der folgenden) Merkmale von somatischem Mosaizismus sind bisher beobachtet worden:

- Repeats weisen eine Expansions-Neigung auf. Beispielsweise nimmt die Anzahl der Repeats tendenziell zu statt ab.
- Änderungen in der Anzahl der Repeats nehmen mit der Zeit zu, wodurch sich die betroffenen Zell- und/oder Geweberegionen im Laufe des Lebens des Patienten mit Myotoner Dystrophie vergrößern.
- Geschwindigkeit und Umfang der Veränderung hängen primär vom Ausmaß der vererbten Mutation ab. Je höher die Anzahl der Repeats ist, desto instabiler werden sie und nehmen umso schneller weiter zu.
- Das Niveau des Mosaizismus in den Geweben variiert. Im Speziellen in Muskelzellen ist die Anzahl Repeats typisch höher als in zirkulierenden Lymphozyten.
- Das Niveau des Mosaizismus kann innerhalb desselben Gewebes variieren (beispielsweise können unterschiedliche Zellarten im selben Gewebe eine unterschiedliche Anzahl Repeats aufweisen).

Obwohl der Mutations-Mechanismus noch nicht befriedigend verstanden wird, scheinen die DNA-Replikation und die DNA-Reparatur für die Veränderung der Repeat-Anzahl bei DM-Patienten vorhanden zu sein. Es ist somit möglich, dass spezifische individuelle (genetische und/oder umweltbedingte) Faktoren eine wichtige Rolle in der somatischen Dynamik

der Repeats spielen und dass der Prozess der somatischen Expansion sehr wahrscheinlich mit der klinischen Progression der Krankheit korreliert.

## Antizipation

---

Da die Expansion der CTG-Repeats gewöhnlich während der Meiose auftritt, nimmt die Anzahl der Repeats bei nachfolgenden Generationen tendenziell zu. Dem zufolge zeigen Kinder betroffener Eltern (inklusive der Träger einer Prä-Mutation) tendenziell schwerere Symptome und im Lebensverlauf früher als ihre Eltern. Diese Eltern-zu-Kind-Verstärkung wird als Antizipation bezeichnet.

Die molekulare Ursache der Antizipation liegt in der Instabilität der langen Abschnitte der wiederholten Nukleotid-Sequenzen. Diese Repeats weisen auch gesunde Personen auf, sie kommen jedoch bei Patienten mit Myotoner Dystrophie in größerer Anzahl vor. Überschreitet die Anzahl Repeats eine bestimmte Schwelle (>38 Repeats bei DM1 und >75 Repeats bei DM2), werden die Sequenzen höchst instabil. Der zelluläre Mechanismus der DNA-Replikation beginnt, über den expandierten Bereich zu verlaufen und zusätzliche Kopien der Repeat-Sequenz zu produzieren. Die dadurch entstehenden Längenveränderungen sind relativ groß und erreichen eine Zunahme von 100 Repeats oder mehr.

Diese Expansionen treten sowohl in der Keimbahn als auch in der Soma auf. Da die expandierten Repeats in Zellen während der Meiose besonders instabil sind, ist die „Slippage“ während der Gametogenese häufig. Die daraus entstehenden Eizellen oder Spermien weisen eine drastisch höhere Anzahl Repeats auf als somatische Eltern-Zellen. Resultierend daraus nimmt die Anzahl der Repeats bei nachfolgenden Generationen tendenziell zu. Fast sämtliche Nachfahren weisen diese progressive Expansion auf, obwohl in seltenen Fällen auch von einer Abnahme der Kopie-Anzahl berichtet wurde.

Zu den wenigen Fällen, in denen von einer solchen Abnahme berichtet wurde, ist anzumerken, dass diese zumindest teilweise auf folgende Umstände zurückzuführen sind: Die Anzahl Repeats variiert je nach Zell-Typ und nimmt im Laufe des Lebens eines Patienten zu. Aus diesem Grund hängt die Anzahl gemessener Repeats, die diagnostisch erfasst wird, vom Alter des Patienten und von der Art des untersuchten Gewebes ab. Letzteres zeigt letztlich lediglich einen Durchschnittswert der vorhandenen Repeats.

### *Symptomatische Konsequenzen der Antizipation*

**DM1.** Die Länge des Repeats weist eine positive Korrelation mit der Schwere der Erkrankung auf. Die Anzahl der Repeats weist eine negative Korrelation mit dem Alter des Ausbruchs auf. Da die Anzahl der Repeats im Generationenverlauf zunimmt, treten bei den Nachkommen schwerere Symptome und in einem jüngeren Alter auf. Diese Korrelationen sind jedoch nicht sehr präzise und eine genaue Auskunft darüber, wann und wie schwer eine Person tatsächlich betroffen sein wird, ist nicht möglich.

Aus diesen Gründen sollte ein (genetischer) Test vor dem Vorliegen von Symptomen sorgfältig überlegt werden. Die Größe der Repeat-Expansion in den weißen Blutkörpern (welche durch die Standard-Methode gemessen wird) sollte nicht als aussagekräftige Methode zur Bestimmung der Erkrankungsalters und der Schwere der zu erwartenden Symptome betrachtet werden. Für solche Aussagen sind neue Testverfahren notwendig, welche gegenwärtig entwickelt werden.

**DM2:** Die Repeat-Expansionen sind hier tendenziell höher als bei der DM1. Indessen ist die Antizipation weniger ausgeprägt, da die Länge der Repeats weniger stark mit einer zunehmenden Schwere der Symptome oder deren früherem Auftreten korrelieren. Der Grad der Antizipation kann aber gleichwohl unterschätzt werden, da der ausgeprägte somatische Mosaizismus bei DM2-Patienten zu Verwechslungen bei der Beurteilung des Phänomens führen kann.

### *Mütterliche Vererbung der kongenitalen Form von DM1*

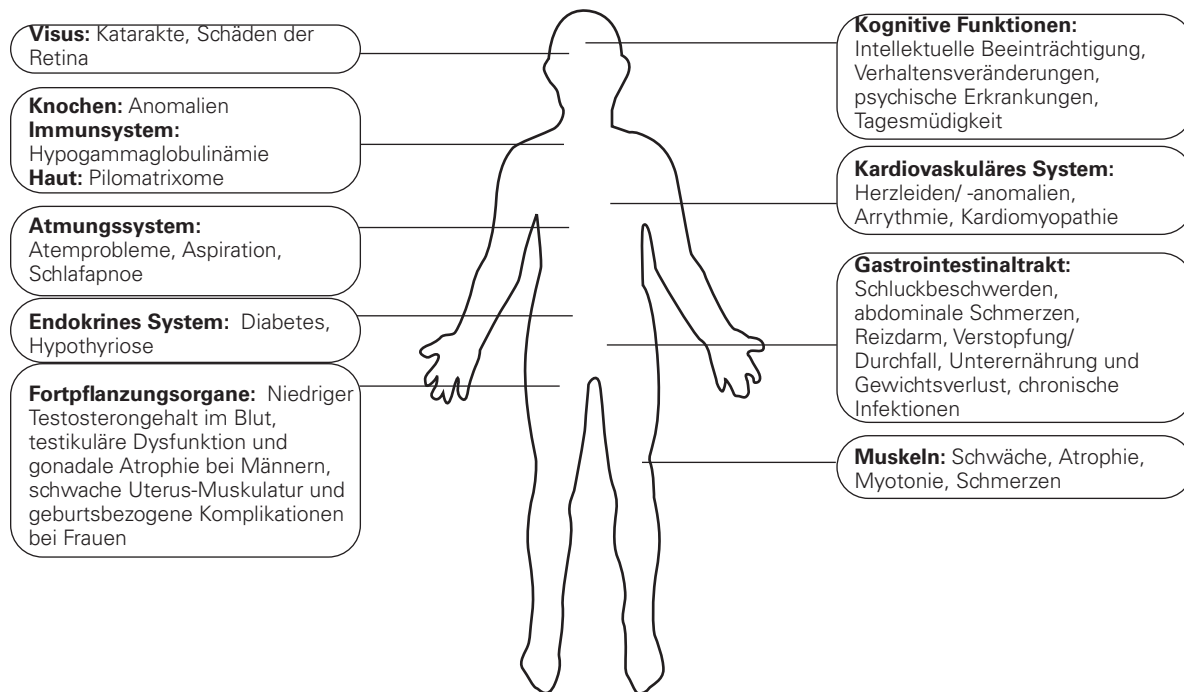
Antizipation scheint bei Männern und Frauen unterschiedlich zu sein. Extreme Verstärkungen werden während der

Gametogenese bei Frauen mit DM1 beobachtet, was zu einer Erhöhung des Risikos führt, ein Kind mit kongenitaler DM1 zur Welt zu bringen. Vergleichbar große Verstärkungen der Repeats werden bei Männern nur selten beobachtet. Es wird angenommen, dass die mütterliche genomische Prägung bei diesen Beobachtungen eine wichtige Rolle spielt, obwohl nur ein minimaler Methylations-Beweis diese Schlussfolgerung unterstützt.

Aufgrund dieser Antizipations-Annahme sind Neugeborene mit der schweren kongenitalen Form der Myotonen Dystrophie fast immer Kinder betroffener Mütter. Da die Zunahme der Repeats drastisch sein kann, ist es möglich, dass die Mutter selbst asymptomatisch ist oder so schwache Symptome zeigt, dass sie sich selbst der Krankheit nicht bewusst ist. In solchen Fällen ist das Neugeborene oft der Indexfall der ganzen Familie und in der Folge kann sich herausstellen, dass noch weitere Familienmitglieder davon betroffen sind.

# MULTISYSTEMISCHE MERKMALE DER MYOTONEN DYSTROPHIE

Myotone Dystrophie (DM) ist eine multisystemische Krankheit, die alle Altersgruppen betreffen kann. Aufgrund der große Anzahl betroffener Systeme, erfordert der Umgang einen expansiveren Umgang als andere Krankheiten und die bestmögliche Versorgung wird durch ein gut koordiniertes multidisziplinäres Team erreicht.



## Skeletale Muskeln

### Symptome

#### Myotonie

Anhaltende Muskelkontraktion (Myotonie) ist ein markanter Aspekt der Myotonen Dystrophie. Myotonie ist nicht Kernpunkt der Beschwerden von DM-Patienten, gilt aber als anerkanntes Kennzeichen dieser Erkrankung und als Unterscheidungskriterium gegenüber anderen Formen von Muskeldystrophien.

Myotonie ergibt sich aus einer Anomalie der Muskelfasermembran (Sarkomen): Sie äußert sich in einer längeren Verzögerung des angespannten Muskels, bis er sich nach einer Kontraktion entspannt. Die Kontraktionsbewegung des Muskels beginnt aufgrund eines Nervensignals. Die elektrische Aktivität, die während der Kontraktion stattfindet, dauert indes an, nachdem das Nervensignal geendet hat. Dies führt zu einer Steifheit oder zu einem „Blockieren“ des Muskels.

Myotonie kann bei einem Patienten während eines festen Händedrucks beobachtet werden: Die Handmuskeln können bis zu 20 Sekunden benötigen, um sich nach einem anhaltenden Griff komplett zu entspannen (Griff-Myotonie). Das Vorhandensein der Myotonie kann auch aufgezeigt werden, indem mit einem Reflexhammer auf einen Muskel geklopft wird (Perkussions-Myotonie). Gegenwärtige Studien legen nahe, dass Myotonie möglicherweise im Zusammenhang mit einer verringerten Chlorionenleitung über das Sarkomen steht.

<b>Myotonie bei DM1</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Am prominentesten in der Unterarm- sowie in der Fingermuskulatur, führt zu „Grip-Lock“</li> <li>• Betrifft manchmal Zungen- und Kiefermuskulatur und führt zu Sprech- und Kauschwierigkeiten</li> <li>• Üblicherweise Verschlimmerung bei tiefen Umgebungstemperaturen</li> </ul>
<b>Myotonie bei DM2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betrifft Fingergriffmuskeln</li> <li>• Auch Vorkommen in der Beinmuskulatur, speziell in den Unterschenkeln, in der Rücken- und in der Schultermuskulatur</li> <li>• Schnelle Bewegungen können Muskelsteifheit auslösen (beispielsweise Basketball-Spielen, Treppen hochrennen)</li> </ul>

### **Muskelschwäche und Atrophie**

Muskelschwäche ist die häufigste invalidisierende Ursache der Myotonen Dystrophie. Tendenziell betrifft diese Problematik einige Muskeln stärker als andere. Häufig sind einige Muskeln stark geschwächt, während andere normal stark ausgebildet sind. Muskelschwäche wirkt sich oft auf die Mobilität, auf die Handgeschicklichkeit (Feinmotorik) sowie auf die Hebekraft aus. Schwerwiegende Probleme bei DM1, wie Schwierigkeiten beim Atmen und beim Schlucken, werden durch die Schwächung der Muskulatur in der Kehle und in der Brust verursacht.

Generell nimmt die Muskelschwäche im Laufe der Zeit zu. Die Verschlechterungsrate ist jedoch langsam. Die Schwere der Muskelatrophie sowie der Schwäche variiert von Patient zu Patient beträchtlich, selbst bei Mitgliedern derselben Familie. (vgl. auch „Muster der Muskelschwäche bei DM1“ auf Seite 48). Bei einigen Patienten ist die Schwäche bereits im Kindesalter deutlich erkennbar, bei anderen bleiben sie bis in die sechste Lebensdekade schwach ausgeprägt. Das Ausmaß der Muskelschwäche liegt bei den meisten Patienten in der Bandbreite zwischen diesen beiden Extremen.

In den meisten Fällen ist eine Zunahme der Schwäche von Jahr zu Jahr oder von Jahreszeit zu Jahreszeit (vierteljährlich) feststellbar. Eine raschere Zunahme der Schwäche, beispielsweise von Woche zu Woche oder von Monat zu Monat, ist bei Myotoner Dystrophie nicht typisch. In solchen Fällen sollte nach anderen Ursachen gesucht werden wie beispielsweise nach Nebenwirkungen von Medikamenten oder eine andere Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit Myotoner Dystrophie steht. Viele Patienten werden zudem längere Zeitabschnitte erleben, während der ihr Zustand relativ stabil bleibt.

Die Forschung kann heute noch keine klare Aussage darüber machen, welche Gründe bei der Myotonen Dystrophie zu Muskelschwäche und zu Muskelatrophie führen. Obwohl gerade auf diesem Gebiet intensiv geforscht wird, existiert noch keine Behandlungsmethode, um die Muskelschwächung zu verhindern oder deren Verlauf zu verlangsamen. Hilfsmittel wie beispielsweise Stützen, Stöcke, Rollatoren oder Rollstühle können Unabhängigkeit und Mobilität der Patienten unterstützen.

### **Muskelschmerzen**

Myotone Dystrophie kann mit Schmerzen verbunden sein. In einigen Fällen entsteht der Schmerz im Innern des Muskels, in anderen Fällen in Gelenken, Ligamenten oder in der Wirbelsäule. Muskelschwäche kann in den betroffenen Körperregionen zu arthritische Veränderungen oder anderen Belastungserscheinungen führen.

## Muster der Muskelschwäche bei DM1

<b>Kongenitale DM1</b>
<p><i>Pränatal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fötale Bewegung unter der Norm.</li> <li>• Flüssigkeitsansammlung (Ödem-Bildung) in den Fötus-Organen und im Gewebe (Hydrops Fetais).</li> <li>• Erhöhte Fruchtwasserbildung (Polyhydramnion). Beckenendlage und Plazentaablösung, was zu einem Nabelschnurvorfal führen kann.</li> </ul>
<p><i>Neugeborene</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Muskelschwäche bei Neugeborenen.</li> <li>• Substanzielle Verbesserung bei Neugeborenen, welche die ersten sechs Monate überleben, oft mit gleichzeitig verzögerter Entwicklung der Motorik im Kinder- und im Jugendalter.</li> <li>• Entwicklung von Symptomen, welche denen der Erwachsenenform von DM1 in späteren Jahren gleichen.</li> </ul>
<p><i>Kindheit/Adoleszenz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schrittweise Verbesserung der Neugeborenen-Hypotonie und der Ernährungsschwierigkeiten (bei 3-4-jährigen kaum mehr vorhanden).</li> <li>• Verzögerte Entwicklung der grobmotorischen Fähigkeiten. Fast alle Kinder lernen selbständig zu gehen, wobei es grosse Unterschiede gibt, wann dieser Meilenstein der Entwicklung erreicht wird.</li> <li>• Verzögerte Entwicklung der feinmotorischen Fähigkeiten: Ein Spielzeug oder einen Finger zu fassen, einen kleinen Gegenstand von einer Hand in die andere zu nehmen, einen Gegenstand zu zeigen, einer Bewegung mit den Augen zu folgen, selbständig essen.</li> <li>• Myotonie ist nach der Geburt typischerweise nicht vorhanden, zeigt sich jedoch während der Adoleszenz oder zu Beginn der zweiten Lebensdekade.</li> <li>• Muskelschwäche (insbesondere in den Händen, den Füßen und im Gesicht) kann Auswirkungen auf die Mobilität haben und Hilfsmittel wie Sprunggelenkstützen oder Gehstöcke erforderlich machen.</li> <li>• Ausdrucksloses Gesicht aufgrund faszialer Muskelschwäche.</li> <li>• Muskelminderung in Mund, Gaumen und Kiefer, welche zu einer Verzögerung der Sprechentwicklung und zu Schwierigkeiten bei der Betonung führen (letzteres kann durch Hörverlust/-minderung verschlimmert werden).</li> </ul>
<p><i>Erwachsenalter</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allmähliche Verschlimmerung der Symptome, symptomatische Progression vergleichbar mit der Erwachsenenform von DM1.</li> </ul>
<b>DM1 im Kindesalter</b>
<p><i>Kindheit/Adoleszenz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normale oder leicht verzögerte Entwicklung der motorischen Fähigkeiten.</li> <li>• Probleme der Gesichts- und der Nackenmuskulatur, typischerweise mit dem Fehlen des auffälligen Gesichtsausdruckes, welcher von der kongenitalen Form bekannt ist.</li> <li>• Fußheberschwäche (Unterschenkel-, Fuß- und Sprunggelenkschwäche erschweren/verunmöglichen eine dorsale Flexion) führen zu einer kennzeichnenden staksigen, die Zehen nachziehenden oder schlurfenden Gangart, welche zu einer erhöhten Sturzgefahr führt.</li> <li>• Die Schwäche der distalen Muskulatur (insbesondere der Hände, der Füße und des Gesichts) kann Auswirkungen auf die Mobilität haben und Hilfsmittel wie Sprunggelenkstützen und Gehstöcke erforderlich machen.</li> <li>• Myotonie, besonders bei intrinsischen Muskeln der Hand, kann – besonders bei Kälte - zu Schwierigkeiten führen, einen festen Handgriff zu lösen. Myotonie in der Zungenmuskulatur kann zu verwaschener und langsamer Aussprache führen, was durch die Schwächung der faszialen Muskulatur zusätzlich erschwert wird.</li> <li>• Zusätzliche Symptome der Erwachsenenform der DM1 treten in späteren Lebensjahren auf.</li> </ul>
<p><i>Erwachsenalter</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allmähliche Verschlimmerung der Symptome, symptomatische Progression vergleichbar mit der Erwachsenenform der DM1.</li> </ul>



## Erwachsenenform der DM1

### *Klassische Form*

- Erste Anzeichen (Myotonie des Handgriffs) zeigen sich im späteren Kindesalter, Anfang zwanzig oder dreissig.
- Die Symptome weiten sich aus auf die Fähigkeit, mit den Fingern zu greifen oder zu kneifen oder auf die Bewegungsfähigkeit der Sprunggelenke.
- Untersuchungen zu diesem Zeitpunkt zeigen normalerweise eine Schwächung und einen Verlust an Muskelmasse in den langen Finger-Flexoren sowie der Gesichts- und der Schulter-Flexoren.
- Typische Effekte der Erwachsenenform von DM1 beinhalten:
  - Schwäche und Atrophie des Kiefers (Muskuli masseter und temporalis).sowie der Gesichtsmuskeln, was zu einer Verdünnung der Gesichtskontur sowie zu einer Verminderung des Gesichtsausdrucks führt.
  - Undeutliche Sprechweise und Mühe bei Betonungen wegen der Schwächung der faszialen Muskulatur, der Muskulatur der Zunge und des Gaumens sowie wegen der Myotonie der Zunge.
  - Schlußlider (Ptosis) wegen der Schwächung des Musculus levator palpebrae und des Musculus tarsalis (Müller Muskel).
  - Einschränkung der lateralen und der vertikalen Augenbewegung wegen der Schwächung der anderen Augenmuskeln.
  - Schwächung der distalen Muskeln, was sich auf die Feinmotorik, die Handschrift und die Mobilität auswirkt. Die Kombination von Fingerschwäche und Myotonie ist besonders bei Arbeiten einschränkend, bei denen rasche, repetitive Fingerbewegungen mit Kraftaufwand erforderlich sind.
  - Charakteristischer staksiger, die Zehen nachziehende oder schlurfende Gangart, da Zehen und Fuß nicht (richtig) angehoben werden können (Fussheberschwäche).
  - Schwierigkeit, beim Hüpfen und beim Zehenstand aufgrund der Schwäche der Wadenmuskulatur. In Kombination mit der Fussheberschwäche kann dies zu einer Instabilität der Sprunggelenke führen und zu Einschränkungen im Stillstand. Stürze sind daher häufig.
  - Schwäche der Nacken-Flexoren: Dem Patienten fällt es schwer, den Kopf vom Kopfkissen zu heben.
  - Vorn über gebeugte Kopfhaltung sowie die Schwierigkeit, den Kopf gerade zu halten, aufgrund der Schwäche der Nacken-Extensoren.
  - Kurzatmigkeit aufgrund der Schwächung des Zwerchfells sowie weiteren Muskeln des Atmungsapparats. Atemnot kann bei sportlichen Betätigungen auftreten, sind aber während des Schlafens sehr verbreitet. Vor einem operativen Eingriff ist es somit äußerst wichtig, die Funktion der Atmungsmuskulatur zu überprüfen.
  - Reduzierte Muskeldehnungsreflexe.
  - Rückgang der Myotonie, während die Muskelschwäche zunimmt.

### *Milde Form*

- Geringe Schwäche und sehr geringe Myotonie ab dem Alter 50, 60 oder 70. Diese Form der Erkrankung kann so unauffällig verlaufen, dass der Patient nie eine ärztliche Beratung in Anspruch nimmt um abzuklären, wie er diese Krankheit geerbt haben könnte, obwohl beide Elternteile davon nicht betroffen gewesen sind.

## DM2

- Muskuläre Symptome von DM2 können im teenage-Alter auftreten, sie entwickeln sich jedoch häufiger zwischen der 20. und der 50. Lebensdekade. Eine kongenitale Form und ein Auftreten im Kindesalter sind bei DM2 nicht bekannt.
- Beginnende Symptome können sich in der Griff-Myotonie äußern. Diese kann aber auch unauffällig bleiben und Symptome äußern sich in Muskelschwächen im Bereich der Hüfte und der Schultern.
- Häufige äussern sich jedoch Symptome durch die Schwierigkeit, von einem niedrigen Stuhl, vom Boden oder aus den Knien aufzustehen oder beim Treppensteigen. Die Arme hochzuheben oder Arbeiten über Kopf auszuführen kann ebenfalls erschwert sein. Patienten mit DM2 zeigen oft ungewöhnliche Ermüdungserscheinungen bei körperlicher Arbeit.
- Muskelatrophie ist weniger stark ausgeprägt und äußert sich erst später im Verlauf des Lebens.
- Muskelschmerzen im Nacken, Rücken, den Schultern, den Hüftflexoren und in den Oberschenkeln können prominente Symptome sein.
- Die Schmerzstärke kann von Tag zu Tag fluktuieren.

## Diagnose

### Neuromuskuläres Beurteilung

Ein sorgfältiges neurologisches und manchmal auch ophthalmologisches Assessment ist Kernstück bei der Diagnostizierung von DM1. Liegen die charakteristischen Veränderungen der Myotonie und der Muskelschwäche vor, kann die Untersuchung klare Hinweise zum Vorhandensein von DM1 liefern und der Arzt kann bezüglich der Diagnose recht zuversichtlich sein.

Eine Untersuchung auf Myotonie ist für die meisten Allgemeinpraktiker kein Routinevorgang. Neuromuskuläre Spezialisten suchen im allgemeinen nach diesen Symptomen, indem sie den Patienten zu einem festen Handgriff auffordern oder indem sie mit dem Reflex-Hammer die Muskeln der Hand oder des Vorderarms abklopfen.

Verzögerungen bei der Diagnosestellung sind üblich, das sich viele Patienten mit DM1 nicht im Klaren darüber sind, dass Symptome mit dieser Krankheit im Zusammenhang stehen. Es kommt oft vor, dass der Patient verschiedene Spezialisten konsultiert, bevor die Möglichkeit überhaupt erwogen wird, dass er an DM1 erkrankt sein könnte. Die kongenitale Form der DM1 ist zudem schwierig zu erkennen, weil mehrere Gründe bei Neugeborenen zu Schwäche und zu Hypotonie führen können. DM2 wiederum, ist schwer von anderen Formen der Muskeldystrophie mit spätem Erscheinen abzugrenzen, besonders wenn Anzeichen einer Myotonie nicht klar erkennbar sind und keine Katarakte auftreten. Weitere Untersuchungsmethoden können hilfreich sein, um eine definitive Diagnose zu erstellen:

### Elektromyografie (EMG)

Mit einer Nadelelektrode können myotone Entladungen im Muskel aufgezeichnet werden. Verlängerte Ausbrüche elektrischer Entladungen in einem sägezahn-ähnlichen Muster zeigen als Indikator anormale elektrische Signale auf, die im Zusammenhang mit der verlangsamt Muskelentspannung entstehen. Diese Untersuchung weist Myotonie bei einer großen Anzahl von Patienten mit DM1 und mit DM2 nach.

### Muskelbiopsie

Werden bei einer Muskelbiopsie pathologische Merkmale beobachtet, kann dies ein deutlicher Hinweis auf DM sein. Sie reichen jedoch nicht aus, um die Diagnose zu festigen. Jedoch bieten pathologischen Laboratorien ohne Forschungsauftrag zunehmend Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die äußerst genaue Analysen ermöglichen. Muskelbiopsien werden bei der Diagnostizierung von DM1 weniger häufig vorgenommen, da Gen-Tests heute besser verfügbar sind.

Die Diagnostizierung von DM2 kann weitaus schwieriger sein. Hier kann eine Muskelbiopsie mit anormalen Werten ein wichtiger erster Indikator sein.

### Serum CK-Konzentration

Das Enzym Kreatinkinase (CK) tritt in das Blutstrom aus, wenn Muskelgewebe verletzt wird. Die Serum CK-Konzentration kann bei DM1-Patienten mit Schwäche im Vergleich zu nicht betroffenen Personen leicht erhöht sein.

### Blutuntersuchungen

Enzyme wie ALT oder AST können bei einer Muskelverletzung in den Blutstrom gelangen. Diese Substanzen kann der Allgemeinpraktiker mit einem Routine-Testverfahren nachweisen, mit dem normalerweise die Leberwerte bestimmt werden. Wenn kein Verdacht auf eine muskuläre Erkrankung vorliegt, indiziert der positive Nachweis von ALT oder AST eine Leberschädigung anstelle einer muskulären Anomalität. Dies kann zu Unsicherheiten führen, wenn der Patient an DM2 leidet.

### Gentest

Durch einen molekular-genetischen Test kann die Diagnose DM1 oder DM2 bestätigt werden. Der Nachweis der charakteristischen Gene bestätigt, dass der Patient Träger von DM ist und dass die Gefahr besteht, dass er an DM erkranken wird. Können die charakteristischen Gene nicht nachgewiesen werden, bedeutet dies, dass die Mutation beim Patienten nicht vorhanden ist.

## Behandlung

### Muskelschwäche

Gegenwärtig existiert keine Medikation zur Behandlung von Muskelschwäche, welche durch Myotone Dystrophie verursacht wird. Symptomatische Behandlungsmethoden bestehen aus:

- Ergotherapie und Physiotherapie
- Sprunggelenkstützen und Beinschienen zur Verminderung der Fußheberschwäche und zur Verbesserung der Gangstabilität
- Halskrause zum Ausgleich einer Schwäche der Nackenmuskulatur
- Niederschwelliges Krafttraining, welches den Möglichkeiten des Patienten angepasst ist und keine unnötige körperliche oder kardiale Belastung darstellt (vgl. „Problemmuster des Herz-Kreislauf-Systems“ Seite 52)

### Schmerzen

Konventionelle Schmerzmittel können bei der Behandlung schmerzhafter Aspekte der Myotonen Dystrophie sinnvoll sein.

### Myotonie

Medikamente, welche die Ionen-Kanäle beeinflussen, wie beispielsweise Mexiletine, können die myotonen Erscheinungen positiv beeinflussen. Obwohl weitere Tests dieser Behandlungsmethode notwendig sind, kann deren Einsatz bei Patienten mit moderaten bis starken myotonen Beschwerden sinnvoll sein, wenn sie diese bei alltäglichen Tätigkeiten stärker beeinträchtigen. Möglichen Nebenwirkungen sollten jedoch sorgfältig berücksichtigt werden. Zu einer symptomatischen Erleichterung können auch normale sowie gewärmte Handschuhe führen, um die Hände bei kalten Temperaturen warm zu halten.

### Zukünftige Richtungen in der Behandlung

Ein wesentlicher Schwerpunkt der gegenwärtigen Forschung - auch der Forschungen, welche durch die Myotonic Dystrophy Foundation unterstützt werden – besteht darin, zu verstehen, wie die Muskelschwächung verursacht wird und darin, eine Behandlung zu finden, welche den Beginn der Schwächung verhindern oder die Kraft in bereits geschwächten Muskeln wieder herstellen kann.

Während der letzten Dekade hat das Forschungstempo enorm zugenommen. Erstmals beschäftigen sich nun Forscher mit Möglichkeiten, die chemischen Unregelmäßigkeiten in den Muskelzellen von Patienten mit Myotoner Dystrophie zu behandeln. Obwohl erste Studien auf diesem Gebiet vielversprechend aussehen, ist schwer abzuschätzen, wann den Betroffenen entsprechende Therapien zur Verfügung stehen werden. Die Myotonic Dystrophie Foundation wird alles unternehmen, um diese Bemühungen zu unterstützen und deren Fortschritte zu verfolgen

## Herz-Kreislauf-System

---

### Symptome

#### Plötzlicher Herztod

Die höchste Priorität bei der Behandlung von Patienten mit DM1 hat die Vorbeugung (Verhinderung) plötzlicher Todesfälle. Ein plötzlicher Herztod bei DM1-Patienten steht meist im Zusammenhang mit einem vollständigen Herzleitungsblock und mit Kammerflimmern (Tachykardie) bei einer bestehenden Kardiomyopathie.

## Synkopen und Präsynkopen

Kardiogene Synkopen sollten beim Management von Patienten mit DM1 besonders beachtet werden. Kardiogene Synkopen und Präsynkopen können einem plötzlichen Herztod vorausgehen. Mildere Beschwerden, z. B. Schwindel (ohne Drehschwindel) und Benommenheit sollten ebenfalls als potentielle kardiogene Ereignisse berücksichtigt werden.

## Herzleitungsstörungen

Während Patienten mit einem schweren Herzleitungsblock die obigen Symptome aufweisen können, können Patienten mit einem milderen Leistungsblock asymptomatisch sein. Besonders wenn der Leitungsblock keine signifikante hämodynamischen Veränderungen verursacht. Hingegen sollten Leitungsverzögerungen im AV-Knoten, im His-Bündel und in der Herzkammer im Hinblick auf eine potentielle Intervention sorgfältig untersucht werden.

## Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie)

Bei Patienten mit DM1 besteht die häufigste Form der Arrhythmie aus einem arteriellen Kammerflimmern, welches ein potentielles Risiko für eine kardiogene Embolie darstellt. Verschiedene Tachyarrhythmien und Bradyarrhythmien sind oft symptomatisch und können zu Herzklopfen, Müdigkeit, einem Druck auf der Brust oder Schmerzen, Dyspnoe, Synkopen, Präsynkopen, Benommenheit und Schwindel führen. Als mögliche Ursache für eine Bradykardie bei DM1-Patienten sollte als erstes ein hochgradiger AV-Block in Betracht gezogen werden. Episoden ventrikulärer und supraventriculärer Tachyarrhythmien können Synkopen oder Präsynkopen verursachen.

## Hypotonie (niedriger Blutdruck)

Hypotonie kommt bei Patienten mit DM1 oder DM2 häufig vor. Obwohl Hypotonie einer autonomen Dysfunktion zugeschrieben wird, ist der genaue Mechanismus noch nicht bekannt.

## Herzinsuffizienz

Dilatative Kardiomyopathie kann im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung zu Herzinsuffizienz führen. Pulmonale Hypertonie führt bei Neugeborenen mit der kongenitalen Form von DM1 oft zu einem Cor pulmonale (Lungenherz).

Patienten mit der Erwachsenen Form von DM1 entwickeln normalerweise – aber nicht in allen Fällen – eine kardiale Beeinträchtigung, nachdem sich neuromuskuläre Symptome gebildet haben. Bei einigen asymptomatischen Kindern, die Träger von DM sind, besteht ebenfalls das Risiko eines plötzlichen Herztods.

## Problemmuster des Herz-Kreislauf-Systems

<b>Kongenitale Form von DM1</b>
<i>Neugeborene</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pulmonale Hypertonie und Cor pulmonale (Lungenherz)</li><li>• In seltenen Fällen Kardiomyopathie</li></ul>
<i>Kindheit/Adoleszenz</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mögliche frühe Entwicklung von Kardiomyopathie und Herzleitungsstörungen</li></ul>
<i>Erwachsenenalter</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dilatative Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz mit Beginn im frühen Erwachsenenalter. Diese Herzprobleme stellen eine der Hauptursachen für frühe Mortalität bei erwachsenen Patienten dar, die an der kongenitalen Form der Myotonen Dystrophie DM1 leiden</li></ul>

<b>DM1 im Kindesalter</b>
<i>Kindheit/Adoleszenz</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mögliche Kardiomyopathie und Herzleitungsstörungen mit Beginn in der zweiten Lebensdekade</li> </ul>
<i>Erwachsenenalter</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatative Kardiomyopathie und Herzleitungsstörungen mit Beginn im frühen Erwachsenenalter kommen vor</li> <li>• Bei schweren Fällen können selbst bei asymptomatischen Patienten Herzstillstand und plötzlicher Herztod vorkommen</li> <li>• Hypotonie</li> </ul>
<b>Erwachsenenform von DM1</b>
<i>Hypotonie</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dilatative Kardiomyopathie und Herzleitungsstörungen kommen vor. In schweren Fällen können selbst bei asymptomatischen Patienten Komplikationen zu Herzstillstand und plötzlichem Tod führen</li> </ul>
<b>DM2</b>
<i>Hypotonie</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Milde Arrhythmien und andere (Herz-)Leitungsschwierigkeiten können auftreten</li> <li>• Dilatative Kardiomyopathie und Herzleitungsstörungen kommen vor, sind aber weniger häufig als bei Patienten mit DM1. In schweren Fällen können selbst bei asymptomatischen Patienten Komplikationen zu Herzstillstand und plötzlichem Tod führen</li> </ul>

### Diagnose

- Jährliche kardiologische Anamnese und körperliche Untersuchung
- Jährliches 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG)
- 24h-Elektrokardiogramm wenn Symptome auf Arrhythmien oder auf Synkopen hinweisen oder wenn das EKG Arrhythmien oder Leitungsstörungen anzeigt
- 2D / M-Mode Echokardiografie alle 2 bis 5 Jahre
- Invasive Elektrophysiologie-Untersuchung (EP), wenn Verdacht auf massiven Leitungsblock oder Arrhythmie besteht. Wegen der Möglichkeit eines plötzlichen Herztods sollte eine EP bereits bei niederschwelliger Indikation durchgeführt werden.

### Behandlung

#### Herzimplantate

Aufgrund des Befundes aus der EP-Untersuchung kann die Verwendung implantierbarer Herzschrittmacher oder Kardioverter-Defibrillatoren gerechtfertigt sein. Es besteht die Möglichkeit, dass sich Symptome rasch und fortschreitend entwickeln. Bei der gleichzeitigen Gefahr wiederkehrender kardialer Ereignisse erhalten DM-Patienten eine Klasse I-Indikation für Herzschrittmacher mit zweitem und drittem Grad AV-Block sowie eine Klasse II b-Indikation für Herzschrittmacher sogar mit erstem Grad AV-Block und dies unabhängig von den Symptomen (vgl. die Richtlinien Europace 2007 9(10):959-998 bezüglich Herzschrittmacher- und Herzresynchronisationstherapie). Es bestehen jedoch einige Differenzen bezüglich des Einsatzes dieser Geräte, da diese nicht für alle Patienten geeignet sind.

## Medikation

Für die Behandlung milderer Symptome werden Antiarrhythmika eingesetzt. Klasse 1-Antiarrhythmika sind jedoch kontraindiziert, da sie zu einem Pro-Arrhythmie-Effekt führen können. Plötzliche körperliche Anstrengungen sollten vermieden werden, da plötzliche Todesfälle mit rasch erhöhtem Herzschlag in Verbindung gebracht worden sind. Herzinsuffizienz sollte mit herkömmlichen Methoden behandelt werden.

Die vorsichtige Verwendung von anti-myotonische Medikamenten und Narkosemitteln ist auch deswegen wichtig, weil sie das Risiko von Herz-Lungen-Komplikationen erhöhen können.

## Atmungssystem

---

### *Symptome*

#### **Schwäche der Atemmuskulatur**

Patienten mit Myotoner Dystrophie haben häufig signifikante Probleme mit der Atmung, welche zu Atemversagen führen können oder in schweren Fällen eine (künstliche) Beatmung erfordern. Diese Probleme können aufgrund der Schwächung der Muskulatur im Zwerchfell, im Abdomen und im Bereich der Zwischenrippen sowie aufgrund von Myotonie der Atemmuskulatur entstehen, welche zu einer verminderten Atemkraft und folge dessen zu einem geringen Blutsauerstoffgehalt bzw. zu einem erhöhten Kohlendioxidgehalt führen.

#### **Aspiration**

Aufgrund anormalen Schluckverhaltens kann es zu einem Einatmen von Fremdkörpern (Aspiration), inklusive fester und flüssiger Nahrung, Speichel, Nasensekrete und Magensaft kommen. Da die adäquate Muskelkraft im Zwerchfell, im Abdomen und in der Brustwand fehlt, um solche Fremdkörper auszuhusten, kann die Aspiration acidischen Materials chemische Verletzungen und Entzündung in den Lungen und in den Bronchien verursachen. Verletzte Lungen sind daraufhin anfällig für Infektionen, welche ihrerseits zu Atemnot führen können.

#### **Schlafapnoe**

Ungenügende Sauerstoffzufuhr durch Schlafapnoe (zeitweilige Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr aufgrund verengter Atemwege und durch Atemaussetzer) kann zu einem bedrohlich niedrigen Blutsauerstoffgehalt und zu hohen Kohlendioxidwerten im Blut führen. In mildereren Fällen kann Apnoe zu Schlafunterbrüchen, übermäßiger Müdigkeit und zu morgendlichen Kopfschmerzen führen. In schwereren Fällen kann Apnoe Bluthochdruck, Herzarrhythmie und Herzstillstand verursachen.

Die Probleme des Atmungssystems, die bei Myotoner Dystrophie beobachtet werden, variieren in Abhängigkeit von der Form der Erkrankung.

#### **Problemmuster des Atmungssystems**

Kongenitale Form von DM1
<p><i>Pränatal</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ausfall der pränatalen zerebralen Atemkontrolle, welches zu fötalem Stress führen kann</li><li>• Unterentwicklung der Lungen, was durch einer Frühgeburt kompliziert werden kann</li></ul>

### *Neugeborene*

- Ateminsuffizienz aufgrund der Kombination schwacher Muskeln (Zwerchfell- und Zwischenrippenmuskulatur). Unterentwicklung der Lungen und Ausfall der zerebralen Atemkontrolle. In schweren Fällen kann über längere Zeiträume eine künstliche Beatmung erforderlich sein. Atemprobleme bilden die häufigste Todesursache bei Neugeborenen mit der kongenitalen Form der Myotonen Dystrophie DM1
- Schwache Muskulatur in den Bereichen Gesicht und Oesophagus, welche zu Saug- und Schluckbeschwerden führen können. Dadurch können Flüssigkeiten in die Lunge gelangen, was wiederum zu chemischen Verletzungen der Atemwege, chronische Lungenentzündungen und Aspirationsapnoe führen kann.

### *Kindheit/Adoleszenz*

- Schwäche des Zwerchfells, des Abdomens und der Brustwand-Muskulatur mit Auswirkung auf die Fähigkeit zu husten. Dies kann zu Lungeninfektionen, chronischer Bronchitis und zu Bronchiektasie (eine anormale Erweiterung und Vergrößerung der Bronchien, welche chronisch entzündet sind) führen.
- Chronische Infektionen der oberen Luftwege, welche in jungen Jahren zu Hörverlust führen können
- Muskelschwäche im Gesicht und im Oesophagus, welche zu Schluckstörungen führen kann. Dadurch können Flüssigkeiten in die Lungen gelangen, was wiederum zu chemischen Verletzungen der Atemwege, chronischen Lungenentzündungen und Aspirationspneumonie führen kann.

### *Erwachsenenalter*

- Schwäche des Zwerchfells, des Abdomens und der Brustwand-Muskulatur mit Auswirkung auf die Fähigkeit zu husten. Dies kann zu Lungeninfektionen, chronischer Bronchitis und zu Bronchiektasie (eine anormale Erweiterung und Vergrößerung der Bronchien, welche chronisch entzündet sind) führen.
- Muskelschwäche im Gesicht und im Oesophagus, welche zu Saug- und Schluckstörungen führen kann. Dadurch können Flüssigkeiten in die Lungen gelangen, was wiederum zu chemischen Verletzungen der Atemwege, chronischen Lungenentzündungen und Aspirationspneumonie führen kann.
- Schwäche und Myotonie des Zwerchfells und anderer Muskeln des Atmungssystems, welche zu einem ungenügenden Gasaustausch in den Lungen führen kann (Hypoventilation)
- Schlafapnoe, welche zu gefährlich tiefen Blutsauerstoffwerten und zu erhöhten Kohlendioxidwerten im Blut führen kann. In milderer Fällen kann Apnoe zu Schlafunterbrüchen, übermäßiger Müdigkeit und zu morgendlichen Kopfschmerzen führen. In schwereren Fällen kann Apnoe Bluthochdruck, Herzrhythmie und Herzstillstand verursachen.
- Schwere Atemnot wird bei einigen Patienten mit Myotoner Dystrophie, besonders im fortgeschrittenen Alter, beobachtet. Diese Lungenprobleme bilden die häufigste Todesursache bei Erwachsenen mit der kongenitalen Form der Myotonen Dystrophie DM1

## **DM1 im Kindesalter**

### *Kindheit/Adoleszenz*

- Schwäche des Zwerchfells, des Abdomens und der Brustwand-Muskulatur mit Auswirkung auf die Fähigkeit zu husten. Dies kann zu Lungeninfektionen, chronischer Bronchitis und zu Bronchiektasie führen.
- Chronische Infektionen der oberen Luftwege, welche in jungen Jahren zu Hörverlust führen können
- Muskelschwäche im Gesicht und im Oesophagus, welche zu Schluckstörungen führen kann. Dadurch können Flüssigkeiten in die Lungen gelangen, was wiederum zu chemischen Verletzungen der Atemwege, chronischen Lungenentzündungen und Aspirationspneumonie führen kann.

### *Erwachsenenalter*

- Schwäche des Zwerchfells, des Abdomens und der Brustwand-Muskulatur mit Auswirkung auf die Fähigkeit zu husten. Dies kann zu Lungeninfektionen, chronischer Bronchitis und zu Bronchiektasie führen.
- Muskelschwäche im Gesicht und im Oesophagus, welche zu Schluckstörungen führen kann. Dadurch können Flüssigkeiten in die Lungen gelangen, was wiederum zu chemischen Verletzungen der Atemwege, chronischen Lungenentzündungen und Aspirationspneumonie führen kann.
- Schwäche und Myotonie des Zwerchfells und anderer Muskeln des Atmungssystems, welche zu einem ungenügenden Gasaustausch in den Lungen führen kann (Hypoventilation)
- Schlafapnoe, welche zu gefährlich tiefen Blutsauerstoffwerten und zu erhöhten Kohlendioxidwerten im Blut führen kann. In milderer Fällen kann Apnoe zu Schlafunterbrüchen, übermäßiger Müdigkeit und zu morgendlichen Kopfschmerzen führen. In schwereren Fällen kann Apnoe Bluthochdruck, Herzrhythmie und Herzstillstand verursachen.
- Schwere Atemnot, besonders im fortgeschrittenen Alter. Lungenprobleme bilden die häufigste Todesursache bei Erwachsenen mit der Kindheitsform der Myotonen Dystrophie DM1

<b>DM1 im Erwachsenenalter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwäche des Zwerchfells, des Abdomens und der Brustwand-Muskulatur mit Auswirkung auf die Fähigkeit zu husten. Dies kann zu chronischen Lungeninfektionen führen.</li> <li>• Muskelschwäche im Oesophagus, welche zu Schluckstörungen führen kann. Dadurch können Flüssigkeiten in die Lungen gelangen, was wiederum zu chemischen Verletzungen der Atemwege, chronischen Lungenentzündungen und Aspirationspneumonie führen kann.</li> <li>• Schwäche und Myotonie des Zwerchfells und anderer Muskeln des Atmungssystems, welche zu einem ungenügenden Gasaustausch in den Lungen führen kann (Hypoventilation)</li> <li>• Schlafapnoe, welche zu gefährlich tiefen Blutsauerstoffwerten und zu erhöhten Kohlendioxidwerten im Blut führen kann. In milderer Fällen kann Apnoe zu Schlafunterbrüchen, übermäßiger Müdigkeit und zu morgendlichen Kopfschmerzen führen. In schwereren Fällen kann Apnoe Bluthochdruck, Herzarrhythmie und Herzstillstand verursachen.</li> <li>• Schwere Atemnot, besonders im fortgeschrittenen Alter. Lungenprobleme bilden die häufigste Todesursache bei der Erwachsenenform der Myotonen Dystrophie DM1</li> </ul>
<b>DM2</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atemprobleme sind unüblich.</li> </ul>

## Diagnose

### Klinische Beobachtungen des Gasaustauschs

- Messen der Atemfrequenz und des Atemvorgangs; übliche Atmung; Tachypnoe
- Assessment der Bewegung der Brustwandmuskulatur sowie der Bauchmuskelrekrutierung
- Untersuchung auf Hinweise auf Zwerchfelllähmungen
- Untersuchung der Atemgeräusche mit dem Stethoskop um den Lufteingang in die Lungenbasis zu bewerten

### Untersuchung auf Pneumonie

Geschwächte Atemmuskulatur stellt für den Patienten ein Risiko für Lungeninfektionen dar. Die Überwachung entsprechender Symptome ist daher äußerst wichtig.

### Schlafstörungen

Symptome wie nächtliche Rastlosigkeit, unerklärliches nächtliches Erwachen, lautes Schnarchen unterbrochen durch gelegentliches Erwachen und nach Luft schnappen können auf das Vorliegen einer schlafbezogenen Erkrankung der Atemwege hindeuten. Treten solche Symptome auf, werden weiterführende Untersuchungen mit einer polysomnographischen Bewertung empfohlen.

### Lungenfunktionstests

Mit folgenden vorsorglichen Maßnahmen wird die Anfälligkeit für ein Atemversagen und damit ein möglicher Bedarf nach einer künstlichen Beatmung überprüft.

- FVC (forced vital capacity). Die Gesamtmenge an Luft in Litern, die nach voller Inspiration ausgeblasen werden kann.
- FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 Second). Die Gesamtmenge an Luft in Litern, die innerhalb einer Sekunde ausgeblasen werden kann.
- Die maximale Einatemungskraft. Die Kraft, mit welcher Sauerstoff in die Lunge gezogen wird
- Gasdiffusions-Studie
- Arterielle Blutgasanalyse
- Kohlenmonoxyd Diffusions-Kapazität (auch Transfer-Faktor oder TF genannt)



## **Bildgebende Untersuchungen**

- Thorax-Röntgen zur Feststellung wiederkehrender oder chronischer Infektionen
- Hochauflösende computertomographische Scans (HRCT) zur Feststellung von Lungenanomalitäten (z. B. pulmonale Fibrosen, Bronchiektasen, parenchyme Narbenbildung und Brustfell-Verdickungen) bei Patienten mit Atemschwäche bei oder ohne Hypogammaglobulinämie. HRCT-Scans erzeugen detailliertere Bilder als Thorax-Röntgenaufnahmen und sind besser geeignet, um stille oder asymptomatische Strukturveränderungen der Luftwege und des Lungen-Parenchyms nachzuweisen, die manchmal vorkommen.

## *Behandlung*

### **Nächtliche Beatmung**

Nichtinvasive Überdruckbeatmung oder „Bilevel Positive Airway Pressure Ventilation“ können die Symptome chronischer hypoventilationsbedingter Symptome und Schlafapnoe-Hypopnoe lindern. In späteren Entwicklungsstadien können Patienten aufgrund der fortschreitenden Muskelschwäche trotz nächtlicher Beatmung mit alveolärer Hypoventilation symptomatisch werden. Dadurch kann eine permanente Beatmung notwendig werden.

### **Manuelle Unterstützung beim Husten und/oder Husten-Unterstützungssysteme**

Bei Patienten, denen es nachweislich schwer fällt, die Atemwege durch selbständiges Husten zu reinigen, können manuelle Unterstützung beim Husten und/oder Husten-Unterstützungssysteme helfen, das Risiko einer Lungenentzündung zu vermindern.

### **Incentive Spirometrie**

Atmungsübungen, beispielsweise incentive Spirometrie, können ebenfalls dazu beitragen, Mucus aus den Lungen zu entfernen und die Lungen besser und tiefer zu ventilieren. Eine Lungenentzündung wird konventionell behandelt.

### **Kontinuierliche endotracheale mechanische Beatmung**

In häufigen Fällen benötigen Kinder mit der kongenitalen Form der Myotonen Dystrophie DM1 diese unterstützende Maßnahme.

### **Kontinuierliche nasale Überdruckbeatmung (N-CPAP)**

Diese Maßnahme kann die Entwöhnung von Kleinkindern von einer Intubations-Beatmung erleichtern und die Gefahr der Morbidität und der Mortalität nach einer längeren Zeit (>4 Wochen) mit Intubation minimieren.

### **PEG-Sonde**

Probleme bei der Nahrungsaufnahme und die Gefahr von Aspirationen sind bei Kindern mit der kongenitalen Form der Myotonen Dystrophie DM1 häufig. Zum Schutz der Atemwege kann im ersten Lebensabschnitt eine enterale Ernährung mit einer PEG-Sonde hilfreich sein.

## **Gastrointestinal-Trakt**

---

### *Symptome*

Gastrointestinale (GI) Symptome, die aufgrund einer Fehlfunktion der skeletalen oder der glatten Muskulatur des Verdauungstrakts entstehen, sind häufig. Sie können behindernd und ein potentiell schwerwiegendes Merkmal der Myotonen Dystrophie (DM) sein. Verbreitete GI-Symptome sind:

- Kau- und Schluckbeschwerden aufgrund von Muskelschwäche oder Myotonie in Mund, Zunge oder Kehle

- Reflux wegen Schwäche des Magenschließmuskels (Laxheit des Speiseröhren-Sphinkters)
- Abdominale Schmerzen oder Brustschmerzen (Dyspepsie), Übelkeit, Erbrechen, Blähungen oder Darmpseudo-Obstruktion aufgrund ineffektiver Peristaltik
- Cholelithiasis (Gallensteine) aufgrund ineffektiv arbeitender Gallenblasen- oder Gallengangmuskulatur.
- Verstopfung, Durchfall oder Malabsorption wegen Motilitätsstörungen (aufgrund sekundärer bakteriellen Überwucherung), was ein Risiko für Impaktbildung, Megacolon, Darmperforation und Sepsis darstellt.
- beeinträchtigter oder schmerzhafter Stuhlgang (Dyschezie)
- Anale Inkontinenz wegen Schwächung des Schließmuskels und der Beckenbodenmuskulatur

## Problemmuster der gastrointestinalen Symptome

<b>Kongenitale Form von DM1</b>
<p><i>Pränatal</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übermäßige Fruchtwasserbildung im Mutterleib durch ungenügende Fruchtwasseraufnahme durch den Fötus (Polyhydramnion)</li> </ul>
<p><i>Neugeborene</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungenügende Ernährung und dadurch verursachte Entwicklungsstörungen aufgrund der reduzierten Saugkraft des Neugeborenen</li> <li>• Ungenügendes Schlucken aufgrund von Gesichtsschädelskelettanomalien und aufgrund der Schwäche der Gesichts-, Zungen- und Kiefermuskulatur</li> <li>• Inhalation eingenommener Flüssigkeiten oder Sekreten aufgrund der Schwäche des Rachens und unkoordinierter Schluckbewegung, was potentiell zu einer Aspirationspneumonie führen kann</li> </ul>
<p><i>Kindheit/Adoleszenz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungenügendes (dysphagiales) Schlucken aufgrund von Gesichtsschädelskelettanomalien oder aufgrund von Schwäche und unkoordinierter Schluckbewegung und Myotonie in der Gesichts-, Zungen-, Kiefer, Speiseröhre- und Kehlmuskulatur</li> <li>• Aspiration aufgrund der Schwäche der Muskulatur der Speiseröhre, was potentiell zu Lungenentzündungen führt</li> <li>• Wiederkehrende postprandiale Bauchschmerzen und Blähungen wegen ineffektiver Peristaltik oder Darmpseudoobstruktion</li> <li>• Verstopfung, Durchfall und/oder Reizdarm-Beschwerden aufgrund ineffektiver Peristaltik oder einer sekundären bakteriellen Überwucherung</li> <li>• Gallensteine aufgrund anomaler Gallenblasen-, Gallengang- oder Sphinkter-Muskulatur</li> <li>• Geweiteter Darm, was potentiell zu einem Stuhl-Impakt, einer Darm-Perforation oder zu einem Megacolon führen kann</li> </ul>
<b>DM1 im Kindes- und im Erwachsenenalter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungenügendes (dysphagiales) Schlucken aufgrund von Gesichtsschädelskelettanomalien oder aufgrund von Schwäche und unkoordinierter Schluckbewegung und Myotonie in der Gesichts-, Zungen-, Kiefer, Speiseröhre- und Kehlmuskulatur</li> <li>• Aspiration aufgrund der Schwäche der Muskulatur der Speiseröhre, was potentiell zu Lungenentzündungen führt</li> <li>• Wiederkehrende Blähungen und speziell postprandiale Bauchschmerzen</li> <li>• Verstopfung, Durchfall und/oder Reizdarm-Beschwerden</li> <li>• Gallensteine aufgrund anomaler Funktion der Gallenblasen-, Gallengang- oder Sphinkter-Muskulatur</li> <li>• Geweiteter Darm, was potentiell zu einem Stuhl-Impakt führen kann, welcher wiederum einen Megacolon, eine Darm-Perforation oder eine Sepsis verursachen kann</li> </ul>

## DM2

- Verbreitete Symptome umfassen Verstopfung, Durchfall, Reizdarmbeschwerden, postprandiale Blähungen, Bauchschmerzen oder Reflux
- Es sind weitere Untersuchungen notwendig um festzustellen, ob diese Symptome und deren molekulare und zelluläre Ursachen vergleichbar sind

### *Diagnose*

Äußerst wichtig ist eine sorgfältige Untersuchung des Verdauungstrakts. Dadurch können symptomatische Beschwerden gelindert, sekundäre Auswirkungen und mögliche Komplikationen verhindert werden. Gastrointestinale Symptome entwickeln sich oft schleichend, sodass der Patient diese gut kompensiert und dadurch mögliche notwendige Untersuchungen vermeidet. Patient und Arzt können somit eine gastrointestinale Dysfunktion nicht erkennen, bis ein akuter Vorfall zu einer Notfallbehandlung führt. Beispielsweise können milde Motilitätsstörungen übersehen werden, bis der Patient mit Symptomen einer fortgeschrittenen Pseudoobstruktion den Arzt aufsucht. Werden zu diesem Zeitpunkt die schweren Bauchschmerzen und Blähungen fälschlicherweise als vollständige Obstruktion erkannt, kann dies potentiell mit verheerenden Folgen zu einer unzureichenden abdominalen Operation führen. Eine solche Situation kann nur vermieden werden, indem der Patient während den routinemäßigen Untersuchungen bewusst und detailliert über gastrointestinale Beschwerden befragt, diese untersucht und behandelt werden. Dazu gehört auch die frühzeitige Aufklärung und die Information des Patienten und nicht erst dann, wenn die Symptome in einem akuten Abdomen gipfeln.

### **Routinemäßiges gastrointestinales Assessment**

Geschichte und Beurteilung der Symptome sollten folgende Punkte beinhalten: Kaubeschwerden (Myotonie oder Ermüdung), Schluckbeschwerden (Dysphagie bei fester Nahrung, Aspiration von Flüssigkeiten oder häufiger trockener Husten als Hinweis auf aspirierte Sekrete), Reflux, Essgewohnheiten, postprandiale Blähungen oder Schmerzen, Art und Vorkommen abdominaler Schmerzen, Häufigkeit und Art des Stuhlgangs, Stuhl- oder Urininkontinenz.

### **Routinemäßige körperliche Untersuchung**

Speziell beachtet werden sollten Hinweise auf ungewollten Gewichtsverlust, Dysphonie (Stimmstörung) als Hinweis auf eine mögliche Muskelschwäche des Rachens, häufiger Husten als Hinweis auf Aspiration, abdominale Schmerzen beim Palpieren – entweder verteilt oder im Bereich der Gallenblase – und abdominale Blähungen.

### **Untersuchung asymptomatischer Patienten**

Zusätzliche Untersuchungen können folgende Punkte beinhalten:

- Abdominale Röntgenuntersuchung auf anomale Gas- oder Stuhlvorkommen oder Luftblasen.
- Schluck-Test zur Charakterisierung dyssynergischer Bewegungen, Muskelschwäche des Rachens, Rachen- und Speiseröhre-Verengung oder Aspiration.
- Abdominale Ultraschall- oder MRI-Untersuchung zur Abbildung der Magen-, Dün- und Dickdarm sowie der Gallenblasenanatomie
- Barium-Radiografie-Untersuchung des oberen GI-Trakts auf Unterfunktion der Speiseröhre und Reflux, Magenentleerung sowie auf Dünndarmfunktion und deren Anatomie. Bei Verdacht auf einen akuten Darmverschluss

kann eine Barium-Radiografie-Untersuchung mit Einbezug des Dünndarms einen Pseudo-Verschluss gegenüber einem echten Verschluss, der notfallmäßig chirurgisch behandelt werden muss, abgrenzen.

- Manometrie zur Abbildung der Schwächung oder der beeinträchtigten Kontraktion der Speiseröhre, des Magenschließmuskels, des Magens, des Dünndarms, des Rektums und des analen Schließmuskels.
- Endoskopische Untersuchung auf anormale Struktur oder Funktion des Rachens, der Speiseröhre, des Magens, des Dünndarms oder des Dickdarms.
- Blutuntersuchungen auf Gallensteine oder auf Leberfunktionsstörungen. Die entsprechenden Resultate sollten vorsichtig interpretiert werden, da erhöhte Werte von AST und ALT bei vorhandener Myotonen Dystrophie eher auf Muskelschädigungen als auf Leberfunktionsdefizite hinweisen. Auch der Blutwert der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) weist bei vorhandener Myotonen Dystrophie nicht zwangswise auf eine Leberschädigung hin, da dieser Wert bei Patienten mit DM1 und DM2 oft erhöht ist. Gallensteine können bei bestehender Myotonen Dystrophie alternativ aufgrund der Erhöhung der alkalische Phosphatase und des Bilirubins im Blutserum nachgewiesen werden.

### *Behandlung*

Bei der Behandlung gastrointestinaler Symptome bei Patienten mit Myotoner Dystrophie ist eine genaue Diagnostizierung entscheidend. Beispielsweise kann eine bei Myotoner Dystrophie vorkommende schmerzhafte Darmerweiterung in Form einer Pseudo-Obstruktion fälschlicherweise als akute (echte) Obstruktion diagnostiziert werden, was den Patienten unnötigerweise den Risiken eines operativen Eingriffes, der damit zusammenhängenden Narkose und postoperativen Komplikationen aussetzt. Alternativ kann eine Pseudo-Obstruktion nach einer klinischen oder radiografischen Überprüfung durch Medikamente und andere geeignete Maßnahmen konservativ behandelt werden.

### **Pharmakologische Ansätze zur Behandlung von GI-Symptomen**

- Mexiletine zur Reduzierung einer Myotonie der Kaumuskulatur, welche den Kauvorgang selbst oder die Muskeln des Schlundes und der proximalen Speiseröhre beeinträchtigt und zu einer Störung des Schluckvorgangs führt.
- In zeitlichen Abständen prokinetische Medikamente (z. B. Metoclopramide und Erythromycin), um Symptome wie Hypomotilität (Blähungen, abdominale Schmerzen, Verstopfung) zu lindern. Dabei ist zu beachten, dass die Wirksamkeit dieser Medikamente mit der Zeit nachlässt und dass sich diese deshalb nicht für eine Langzeitbehandlung eignen. (Prokinetika können manchmal bei der Behandlung von Durchfall helfen, der aufgrund einer durch Hypomotilität und Malabsorption entstehende bakterielle Überwucherung auftritt).
- Cholestyramin zur Behandlung von Durchfall, Inkontinenz und Schmerzen

### **Behandlung von Dysphagien**

- Diätanpassung (weiche Nahrung ist leichter zu schlucken)
- Beiziehen eines Logopäden zum Erlernen einer verbesserten Körperhaltung (z. B. gebeugter Nacken beim Schlucken, kleine statt große Bisse, abwechselndes Essen und Trinken, Verwendung geeigneter Hilfsmittel (wie beispielsweise einen Becher, einen Strohhalm oder einen Löffel zur Verbesserung des Schluckvorgangs)
- Gastrostomie-Ernährung um einerseits die Ernährung sicherzustellen und um andererseits die Atemwege zu schützen. (Magensonden sind bei Patienten mit Myotoner Dystrophie kontraindiziert, da sie das Aspirationsrisikos erhöhen.

## Zentrales Nervensystem (ZNS)

---

### *Symptome*

#### **Kognitive Beeinträchtigung**

Bei Patienten, bei denen Myotone Dystrophie bei Geburt klinisch augenscheinlich ist, ist eine geistige Beeinträchtigung zu erwarten. In weniger schweren Fällen können kognitive und verhaltensspezifische Anomalien in unterschiedlich starker Ausprägung den IQ, die Exekutivfunktionen, die visuell-räumliche Wahrnehmung, die Rechenfähigkeit, die Aufmerksamkeit und die Persönlichkeit beeinträchtigen. Eine intellektuelle Behinderung entsteht aufgrund einer statischen Fehlentwicklung des Gehirns. Inwiefern DM auch eine progressive, degenerative Erkrankung auslösen oder gar zu einer Demenz führen kann, ist umstritten. Zusätzlich zu den primären Veränderungen der Gehirnfunktionen, welche durch die Myotone Dystrophie direkt verursacht werden, können hormonale oder andere systemische Störungen eventuell aufgrund ihrer Auswirkungen auf das ZNS eine intellektuelle Dysfunktion auslösen oder verstärken.

#### **Übermäßige Tagesmüdigkeit**

Übermäßige Tagesmüdigkeit (Hypersomnia) kommt bei Patienten mit Myotoner Dystrophie häufig vor und erscheint altersunabhängig. Im Gegensatz zu generalisierter Müdigkeit, die bei Myotoner Dystrophie häufig vorkommt, führt Hypersomnia dazu, dass Patienten im Tagesverlauf häufig, oft unvorhersehbar schlafen, obwohl sie einen genügend langen oder über einen längeren Nachtschlaf verfügen. Hypersomnia kann bei Myotoner Dystrophie aufgrund folgender deutlicher Mechanismen entstehen:

- Verhaltensanomalien mit unregelmäßigem Schlafrhythmus und schlechter Schlafhygiene
- Atemmuskelschwäche mit schlafbezogener Hypoventilation und mangelnder Erholung im Schlaf
- Verengung der Luftwege wegen Rachenschwäche und obstruktiver Schlafapnoe
- Ursachen im ZNS, welche zu einer zentralen alveolären Hypoventilation führen
- Ursachen im ZNS, welche durch zentrale Hypersomnia, ausgelöst durch ungeordnete Erregung (Aufwachen aus dem Delta-Schlaf) entstehen

#### **Gemüts-, Verhaltens- und Sozialisierungsschwierigkeiten**

- Verhaltensphänotypen wie beispielsweise vermeidende Persönlichkeit, sind bei Patienten mit geringeren kognitiven Fähigkeiten und fortgeschrittenen körperlichen Beeinträchtigungen häufiger, wurden aber auch bei Patienten mit DM1 und DM2 beschrieben, die über einen normalen IQ verfügen.
- Körperliche Beeinträchtigungen bei schwer betroffenen Patienten (beispielsweise mit kraniofazialen Anomalien, Dysarthrie und anormaler Gesichterscheiung) beeinflussen ebenfalls das Verhalten, den Gemütszustand und die Sozialisierung
- Abusus ist bei einer Untergruppe von Patienten mit Myotoner Dystrophie häufig, bedarf jedoch zusätzliche Untersuchungen, um die Hintergründe zu erkennen.
- Häufigkeit und Schwere von Depressionen sind bei Patienten mit Myotoner Dystrophie oft schwierig zu beurteilen, da solche in Konkurrenz zu einer scheinbar unzusammenhängenden apathischen oder vermeidenden Persönlichkeit, Schlaf- und Essstörungen sowie einer – durch die Gesichtsmuskulatur verursachte – Ausdruckslosigkeit stehen.

#### **Periphere Neuropathie**

Nervenleitungsstudien haben minimale Abweichungen der peripheren Nervenfunktionen bestätigt. Hingegen blieben früher aufgrund von Muskelbiopsien vermutete signifikante Normabweichungen unbestätigt. Symptome im Zusammenhang mit dem peripheren Nervensystem sind selten und klinisch äußerst selten bedeutsam.

## Problemmuster des ZNS

<b>Kongenitale Form der DM1</b>
<p><i>Kindheit/Adoleszenz</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Geistige Beeinträchtigung aufgrund einer potentiell schweren geistigen Behinderung. Sprech anomalies, dysmorphe Gesichtszüge und Fehlen des mimischen Ausdrucks können normale oder mit leicht reduzierte kognitive Fähigkeiten deutlicher auffallen</li><li>• Verzögerte Entwicklungen und Lernschwächen im Zusammenhang mit einer geistigen Beeinträchtigung, welche sich in kraniofazialen Anomalien (beispielsweise durch Dysarthrie und Fehlen des mimischen Ausdrucks) und in distaler Muskelschwäche (mangelnde Geschicklichkeit, generalisierte Müdigkeit) äußern</li><li>• Auftretende Apathie und Trägheit können durch vielerlei Faktoren verstärkt werden. Dazu gehören kognitive Beeinträchtigung, vermeidende Persönlichkeit, Tages-Hypersomnia, neuromuskuläre Ermüdung oder ein ausdrucksloses Gesicht aufgrund geschwächter Gesichtsmuskulatur.</li><li>• Psychische Krankheiten (inklusive Aufmerksamkeitsstörungen, Sozialisierungsschwierigkeiten, Angststörungen, Abusus und Depression)</li><li>• Visuell-räumliche sowie konstruierende Schwierigkeiten aufgrund kognitiver Defizite werden durch motorische Beeinträchtigungen verstärkt</li></ul>
<p><i>Erwachsenenalter</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anomalien der Exekutivfunktionen, Tagesmüdigkeit und psychische Erkrankungen werden mit zunehmendem Alter deutlicher bemerkbar</li></ul>
<b>DM1 im Kindesalter</b>
<p><i>Kindheit/Adoleszenz</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Unterschiedliche geistige Beeinträchtigung. Patienten, die während der Kindheit aber nach der neonatalen Phase begutachtet werden, können angeborene Beeinträchtigungen wie beispielsweise geistige Behinderungen aufweisen, die aber milder sind als die bei der Geburt diagnostizierten Behinderungen. Dysarthrie, dysmorphe Gesichtszüge und Fehlen des mimischen Ausdrucks können Patienten mit einer geringfügigen Verminderung der kognitiven Fähigkeiten stärker beeinträchtigt erscheinen lassen, als sie dies tatsächlich sind. Dieser fälschliche Eindruck kann sowohl bei kausalen Wechselwirkungen als auch bei einem neuropsychologischen Test entstehen, wenn der Tester die körperlichen Beeinträchtigungen des Patienten nicht entsprechend berücksichtigt.</li><li>• Auftretende Apathie und Trägheit können durch vielerlei Faktoren verstärkt werden. Dazu gehören kognitive Beeinträchtigung, vermeidende Persönlichkeit, Tages-Hypersomnia, neuromuskuläre Ermüdung oder ein ausdrucksloses Gesicht aufgrund geschwächter Gesichtsmuskulatur.</li><li>• Verzögerte Entwicklungen und Lernschwächen</li><li>• Psychische Krankheiten inkl. Aufmerksamkeitsstörungen, Sozialisierungsschwierigkeiten, Angststörungen, Abusus und Depression</li><li>• Visuell-räumliche sowie konstruierende Schwierigkeiten aufgrund kognitiver Defizite werden durch motorische Beeinträchtigungen verstärkt</li></ul>
<p><i>Erwachsenenalter</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mit zunehmendem Alter werden Anomalien der Exekutivfunktionen, die Zunahme der Tagesmüdigkeit und das Auftreten psychischer Erkrankungen deutlicher bemerkbar</li></ul>

## Erwachsenenform der DM1

### *Klassische Form*

- Die Entwicklung einer geistigen oder einer statisch kognitiven Beeinträchtigung ist bei Patienten, die bis zum Erwachsenenalter keine Symptome Myotoner Dystrophie gezeigt haben, NICHT zu erwarten. (Dies im Gegensatz zu Patienten, mit Krankheitssymptomen während der Kindheit, die nicht korrekt diagnostiziert wurden)
- Progressiver kognitiver Verlust kann bei Patienten mit der klassischen Erwachsenenform von DM1 auftreten und steht meist im Zusammenhang mit dem multisystemischen Abbau, obwohl der genaue Zusammenhang zu diesem scheinbaren Demenzprozess mit dem Verlust der Exekutivfunktionen und psychischen Erkrankungen, die beide mit dem Alter deutlicher bemerkbar werden, weiter untersucht werden muss
- Psychische Krankheiten inkl. Aufmerksamkeitsstörungen, Sozialisierungsschwierigkeiten, Angststörungen, und Depressionen nehmen mit dem Alter zu und werden durch Hypersomnia und multisystemische Erkrankungen zusätzlich verstärkt
- Exzessive Tagesmüdigkeit kann bei einigen Patienten mit der klassischen Erwachsenenform das Primärsymptom eines Befundes sein.
- Visuell-räumliche sowie konstruierende Schwierigkeiten können bei Patienten mit der klassischen Erwachsenenform von DM1 auftreten. Die Zusammenhänge müssen aber noch genauer untersucht werden.
- Die mit dem Alter zunehmende Reduzierung der Exekutivfunktionen bei der Erwachsenenform führt zu größeren Schwierigkeiten bei der Organisation des täglichen Lebens und bei der Wahrnehmung von Verantwortung (Rechnungen bezahlen, vereinbarte Treffen einhalten, Terminplanung etc.)

## DM2

- Hier sind weitere Forschungsanstrengungen nötig, weil Beeinträchtigungen des ZNS bei DM2 insgesamt weniger bekannt sind
- Wie bei Patienten mit DM1 sind geistige und statische kognitive Beeinträchtigungen bei DM2 NICHT zu erwarten
- Wie bei der klassischen Erwachsenenform bei Patienten mit DM1 kann ein progressiver kognitiver Abbau auftreten. Dies üblicherweise in Verbindung mit multisystemischem Abbau, dem Verlust der Exekutivfunktionen und mit psychischen Erkrankungen
- Psychische Krankheiten inklusive Aufmerksamkeitsstörungen, vermeidende Persönlichkeit und Depressionen nehmen mit dem Alter zu und werden durch Hypersomnia und multisystemische Erkrankungen zusätzlich verstärkt
- Die mit dem Alter zunehmende Reduzierung der Exekutivfunktionen bei der Erwachsenenform von DM2 führt zu größeren Schwierigkeiten bei der Organisation des täglichen Lebens und bei der Wahrnehmung von Verantwortung (Rechnungen bezahlen, vereinbarte Treffen einhalten, Terminplanung etc.)

## Diagnose

### **Evaluation übermäßiger Tagesmüdigkeit (excessive daytime sleepiness, EDS)**

Übermäßige Tagesmüdigkeit führt zu einer erheblichen Morbidität und Mortalität aufgrund von Unfällen beim Autofahren, am Arbeitsplatz oder zu Hause. Aus diesem Grund ist wichtig, das Problem richtig zu erkennen und die zugrunde liegende Ursache zu bestimmen. Ist eine Quantifizierung notwendig, kann der Grad der Tagesmüdigkeit formell mit Müdigkeits-Skalen evaluiert werden (eine Untergruppe der Stanford Sleepiness Scale ist für DM1 validiert worden). Das folgende Fragenset kann bei Klinikpatienten zur einfachen Identifizierung einer Hypersomnia verwendet werden:

- Wann gehen Sie abends zu Bett und wie viele Stunden schlafen Sie?
- Nehmen Sie im Tagesverlauf ein oder mehrere Nickerchen?
- Verspüren Sie im Tagesverlauf zeitweise ein plötzliches Schlafbedürfnis?
- Schlafen Sie beim Fernsehen, im Kino oder bei einer Show oft ein?
- Haben Sie Mühe, für längere Zeit inaktiv zu sein?
- Fühlen Sie sich im Verlauf des Tages generell gut in Form und wach?

Die folgenden Screening-Maßnahmen können genutzt werden um festzustellen, ob eine Maßnahme oder eine Überweisung an ein Schlaflabor indiziert ist:

- Schlaf-Tagebuch: Hilft dem Patienten und dem Arzt, ein Gefühl der Müdigkeit zu objektivieren
- Aktigrafie: Liefert eine quantitative Messung des Schlafverhaltens, indem es Bewegungen aufzeichnet und über mehrere Tagen Stunden mit Inaktivität und Schlaf dokumentiert.
- Nächtliche Oxymetrie: Der Test wird zu Hause durchgeführt. Es misst nächtliche Hypoventilation und hilft zu bestimmen, ob Atemversagen, Schlafapnoe oder zentrale Hypoventilation für gestörten Schlaf und folge dessen für eine übermäßige Tagesmüdigkeit verantwortlich sind.

Die Evaluationsmethoden eines umfassenden Schlafzentrums beinhalten:

- Polysomnagramm: Mit diesem Testverfahren werden elektro-enzephalographische Aktivitäten zur Bestimmung der Schlafstadien und deren Dauer bestimmt und mit dem Atmungsvorgang sowie mit der Sauerstoffversorgung verglichen. Die Auswertung dieser Daten können mögliche Ursachen für eine Sauerstoffunterversorgung (Hypoxie) während des Schlafes aufzeigen. Da bei Myotoner Dystrophie eine Tagesmüdigkeit auf mehrere mögliche Ursachen zurückgeführt werden kann, ist eine umfassende und qualifizierte Auswertung durch ein Schlaflabor notwendig um zu bestimmen, ob eine Parasomnie, eine Schlafapnoe, eine zentral- oder neuromuskulär bedingte Hypoventilation oder eine zentrale Schlafsucht vorliegt. Jede dieser Erscheinungen hat eine spezifische Bedeutung und erfordert eine ebenso spezifische Behandlung. Leider fokussieren viele Schlaflabors lediglich auf Schlafapnoe, weil sie sich der Komplexität von Schlafstörungen nicht bewusst sind, welche durch Myotone Dystrophie verursacht werden. Die Standard-Behandlung einer Schlafapnoe, wie sie bei Patienten ohne diese Grunddiagnose zur Anwendung gelangt, ist bei DM-Patienten oft kontraindiziert. Deshalb sind Kenntnisse der unterschiedlichen Gründe, welche bei Myotoner Dystrophie zu Schlafstörungen führen, essentiell.
- Multipler Schlaf-Latenz Test (Multiple Sleep Latency Test, MSLT): Misst die benötigte Zeit, um wiederholt einzuschlafen. Um eine vergleichbare Geschichte des Schlafverhaltens zu erhalten, wird dieser Test möglichst nach einer standardisierten Überwachung des nächtlichen Schlafes durch ein Polysomnagramm durchgeführt. Ein MSLT ist bei Myotoner Dystrophie oft entscheidend für die Diagnose einer zentralen Hypersomnia.
- Strukturelles Assessment. Mit einem MRI (Magnetic resonance imaging) kann die High-T2-Signal Anomalie identifiziert werden, die in der weißen Hirnsubstanz von Patienten mit DM1 und DM2 häufig vorkommt. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Anomalie ist umstritten. Deshalb ist heute primär die Erkenntnis wichtig, dass diese (Anomalie) bei Myotoner Dystrophie häufig vorkommt, wodurch eine Fehldiagnose verhindert werden kann. Bei MRI-Untersuchungen wurden Patienten mit der kongenitalen Form sowie solche mit DM1 im Kindesalter mit einer generalisierten Atrophie verbunden. Erste Studien weisen zudem bei erwachsenen Patienten mit DM1 und DM2 – im Vergleich zu Personen derselben Altersgruppe - auf einen Hirnvolumenverlust hin. Bei Patienten mit DM1 und mit DM2 kann mit einem PET-Untersuchung (Positronen-Emissions-Tomografie) eine reduzierte Durchblutung des frontalen und des temporalen Lappens nachgewiesen werden. Allerdings muss ein kausaler Zusammenhang zwischen einem solchen Untersuchungsergebnis und einer kognitiven oder exekutiven Funktionsstörung noch bestätigt werden.
- Neuropsychologisches Assessment: Die Auswertung dient dazu, kognitive Stärken und Schwächen zu beurteilen. Besonders bei Kindern mit DM1 sollte ein regelmäßiges Testing in Erwägung gezogen werden, wenn Frühzeichen auf kognitive Einschränkungen oder auf Entwicklungsstörungen hinweisen. Jede Auswertung sollte dabei möglicherweise vorhandene körperliche Beeinträchtigungen, wie beispielsweise Hörverlust oder Sprachdefizite, entsprechend berücksichtigen und zwischen körperlichen und geistigen Schwierigkeiten, welche als kognitive Funktionsstörung wahrgenommen werden, unterscheiden. Diese Tests beinhalten:



## Untersuchungen der kognitiven Fähigkeiten

- Altersgemässer IQ (beispielsweise WPPSI und WISC)
- Exekutivfunktionen und höhere Kognition
- Visuell-räumliche Orientierung
- Visuelle Wahrnehmung/konstruierende Fähigkeiten/Gedächtnisfähigkeiten
- Aufmerksamkeit / Geschicklichkeit
- Mündlich-abstraktes Denkvermögen
- Temporal-sequenzieller Ordnungssinn

## Untersuchung zusätzlicher neuropsychologischer Funktionen

- Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Energieniveaus
- Soziale Fähigkeiten und allgemeines Verhalten
- Emotionale Anlage (Untersuchung auf Angststörungen, Rückzug, Depressionen, Verhaltensstörungen)

## Behandlung

### **Exzessive Tagesmüdigkeit (Excessive Daytime Sleepiness, EDS)**

Wachheit fördernde Mittel zur Behandlung von Narkolepsie, wie beispielsweise Modafinil, werden manchmal off-label auch für die Behandlung von ADHS und exzessive Tagesmüdigkeit verschrieben. Diese Medikamente haben auf der Epworth Sleepiness Scale (ESS) einen bescheidenen Nutzen gezeigt.

### **Kognitive Dysfunktion**

Die genaue Identifizierung kognitiver Fehlfunktionen ist entscheidend, um dem Patienten entsprechende personalisierte Behandlungs- und Verhaltenstherapie anbieten zu können. Eine frühzeitige Behandlung bei kognitiven Schwächen, akademischen Leistungsproblemen, bei Problemen im Verhalten, der Aufmerksamkeit und im sozialen Umgang können einen signifikanten Einfluss auf den späteren Erfolg eines Kindes haben. Erhalten Lehrer und Erzieher die notwendigen Informationen über spezifische Defizite und darüber, wie sich medizinische Probleme auf die Arbeiten des Schülers auswirken können, sind sie in der Lage, Unterstützung zu bieten.

## **Reproduktiv-System**

---

### *Symptome*

#### **Testikuläre Atrophie**

Primärer Hypogonadismus (Hodenatrophie) bei Männern wird in der Regel erst im Erwachsenenalter erkannt. Symptome können beinhalten:

- Kleine Hoden, verbunden mit verminderter oder fehlender Spermienproduktion. Fruchtbarkeitsprobleme kommen bei Patienten mit DM1 häufiger vor.

- Schwache sekundäre Geschlechtsmerkmale, einschließlich verringerter Energie, Libido, Schambehaarung, Muskelmasse und Knochendichte
- Niedriges Serum-Testosteron (niedriger oder niedrig-normal Harn- 17-Ketosteroid (17-KS) Ausscheidung, Prohormon, Vorläufer von Testosteron und Östrogen/Östradiol)
- Erhöhte Serum- FSH- und LH-Konzentration
- Erhöhte FSH-Werte können zu hohen Östradiol-Testosteron-Werten und damit zu Gynäkomastie führen

### **Weibliche Unfruchtbarkeit**

Reduzierte Fruchtbarkeit wird bei weiblichen Patienten mit Myotoner Dystrophie oft beobachtet. Es gibt jedoch wenige Beweise für eine Funktionsstörung der Ovarien oder auf Hypogonadismus. Fruchtbarkeitsstörungen umfassen:

- Erhöhte Rate von Abort und an Fehlgeburten
- In seltenen Fällen vorzeitige Menopause

### **Schwangerschaftskomplikationen**

Komplikationen bei der Mutter während der Schwangerschaft können beinhalten:

- Längere Wehen, länger dauernde Geburt aufgrund von Uterusdysfunktion, mütterliche Schwäche und Mangel an freiwillig bezogener Unterstützung
- Uterus-Überdehnung aufgrund einer Polyhydramniose, welche zu Frühgeburt, unzureichenden Kontraktionen der Gebärmutter (atonischer Uterus), oder zu einem vorzeitigen spontanen Platzen der Fruchtblase führen kann.
- Myotonische Spasmen nach der Verabreichung depolarisierender Medikamente; Atemdepression nach der Verabreichung von Barbituraten
- Nachgeburtsblutungen aufgrund ungenügender Uterus-Kontraktionen (atonischer Uterus) oder nicht ausgeschiedener Plazenta

### **Neonatale Komplikationen**

Fötale und neonatale Komplikationen bei Säuglingen mit der kongenitalen Form von Myotoner Dystrophie des Typs DM1 können beinhalten:

- Polyhydramniose, welche ein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt darstellt
- Nabelschnurvorfall oder Abriss der Plazenta
- Fötale Fehlstellung aufgrund reduzierter fötaler Bewegungen
- vorzeitige Wehen
- Hydrops fetalis
- Fötale Akinese

### *Diagnose*

### **Fortpflanzungsprobleme**

Die Diagnose von Fortpflanzungsproblemen (bei Männern und bei Frauen mit Myotoner Dystrophie) können folgende Maßnahmen beinhalten:

- Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Hormonmengen im Blutkreislauf (beinhaltend Testosteron, Östradiol, FSH, LH und Schilddrüsenhormone)
- Sperma-Analyse (wo möglich)

### **Schwangerschaftskomplikationen**

Polyhydramniose wird üblicherweise durch eine Ultraschalluntersuchung diagnostiziert. Eine Zunahme der Fruchtwassermenge kann qualitativ oder quantitativ sein. Wiederholte Untersuchungen können potentielle Probleme identifizieren, auch wenn Sensitivität und positive Voraussagenkraft eines einzelnen Tests gering sind.

### **Fötaler Hydrops**

Fötaler Hydrops wird üblicherweise durch eine Ultraschalluntersuchung diagnostiziert.

### *Behandlung*

### **Fortpflanzungsprobleme**

Obwohl oft keine effektiven Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen, um die Fruchtbarkeit wieder herzustellen, können Technologien der assistierten Reproduktion mit oder ohne Eizelle/Samenspende hilfreich sein. Eine pränatale genetische Untersuchung bietet sich ebenfalls an, um festzustellen, ob dem Embryo ein expandiertes DM-Allel vererbt worden ist.

### **Schwangerschaftskomplikationen**

Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Komplikationen während der Schwangerschaft mit einem Kind, welches Träger der kongenitalen Form Myotoner Dystrophie des Typs 1 ist, werden intensive Geburts- und Perinatalhilfe empfohlen.

### **Neonatale Komplikationen**

- Polyhydramniose: Eine Reduzierung der Fruchtwassermenge sollte nur im Falle einer Frühgeburt oder bei erheblichen Beschwerden bei der werdenden Mutter in Betracht gezogen werden. Die Methoden zur Reduzierung der Fruchtwassermenge beinhalten:
  - Amnioreduktion: Zur Reduzierung des sichtbaren Ödems wird Fruchtwasser abgesogen. Diese Maßnahme kann wiederholt werden, wenn sich eine neue erhebliche Polyhydramniose aufbaut. Durch diesen Eingriff wird der Fötus wiederholt den Risiken einer invasiven Maßnahme ausgesetzt. Solche sollten deshalb nur vorgenommen werden, wenn dies die Symptome rechtfertigen.
  - Maternale Verabreichung von Prostaglandin-Synthase-Hemmern. Diese Medikamente stimulieren die fötale Sekretion von Arginin-Vasopressin, welche die Nierendurchblutung und den fötalen Urinfluss senken. Beobachtungen haben gezeigt, dass dies zu einer Beeinträchtigung der Flüssigkeitsproduktion und/oder zu einer Resorptionsverbesserung der Lungenflüssigkeit führt. Nebenwirkungen dieser Medikamente auf das ungeborene Kind und auf die werdende Mutter, wie die Verengung des Ductus arteriosus, Reflux, Gastritis sowie Erbrechen müssen sorgfältig überwacht werden.
- Fötaler Hydrops: Während der Schwangerschaft sind die Behandlungsmöglichkeiten eines Hydrops begrenzt. Bei Neugeborenen können die Möglichkeiten beinhalten:
  - Unterstützung bei Atemnot durch zusätzliche Sauerstoffgabe oder durch künstliche Beatmung
  - Entfernen exzessiver Flüssigkeit im Lungenbereich und im Abdomen
  - Medikamente zur Unterstützung der Nierenfunktion, um die exzessive Flüssigkeit zu verarbeiten

## Endokrine System

---

### *Symptome*

#### **Insulinresistenz**

Bei Patienten mit Myotoner Dystrophie ist die insulin-stimulierte Aufnahme von Glukose aufgrund einer Beeinträchtigung der Insulin-Rezeptoren reduziert. Um diese unterdrückte Reaktionsfähigkeit (Insulinresistenz) auszugleichen, kann die Insulin-Sekretion erhöht sein. Im Blut können erhöhte Insulin- und Serum-Glukosewerte sowie Hinweise auf eine Fettstoffwechselstörung vorliegen. Obwohl Symptome einer Diabetes vorliegen können, sind die Beschwerden aufgrund einer Insulinresistenz tendenziell mild und führen bei DM1 kaum zum Vollbild von Diabetes. Die Diabetes-Häufigkeit ist bei DM2 höher.

#### **Stirnglatze**

Vorzeitige Muster einer Stirnglatzenbildung bei Männern kommen sowohl bei DM1 als auch bei DM2 vor.

### *Diagnose*

#### **Insulinresistenz**

Die Diagnose einer Insulinresistenz bei Patienten mit Myotoner Dystrophie wird normalerweise durch eine Blutuntersuchung gestellt. Gemessen werden dabei:

- Serum-Insulinspiegel beim nüchternen Patienten
- Serum-Glukosekonzentration beim nüchternen Patienten
- Serum-glycosylierte Hämoglobin-Konzentration

### *Behandlung*

#### **Insulinresistenz**

Insulinresistenz kann wie folgt behandelt werden:

- Änderung des Lebensstils: Durch die Anpassung der Lebensgewohnheiten (beispielsweise Sport, ausgewogene Ernährung, Verzicht auf zuckerhaltige Lebensmittel) kann der Insulinbedarf gesenkt werden.
- Medikamente: Blutglukose- und Insulinspiegel können durch Medikamente normalisiert werden, die entweder die Glukose-Freisetzung durch die Leber verhindern oder die Empfindlichkeit von Muskel- und Fettzellen auf Insulin erhöhen.

## Immunsystem

---

Bei Myotoner Dystrophie besteht ein Zusammenhang mit einer geringen Reduktion der Immunglobuline im Blut (Hypogammaglobulinämie). Die Produktion der Antikörper ist normal. Da diese jedoch weniger lang im Blutkreislauf zirkulieren, ist ihre Anzahl immer leicht reduziert. Diese Reduktion bei Myotoner Dystrophie wird aber offenbar gut toleriert. Soweit bestehen keine klaren Hinweise, dass diese Veränderung im Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit von Infekten steht.

## **Tumore**

Bei Patienten mit Myotoner Dystrophie DM1 kommen Pilomatrixome, ein Typ eines gutartigen Hautkrebses, häufiger vor. Dieser Tumortyp ist in der übrigen Bevölkerung relativ selten, bei Patienten mit Myotoner Dystrophie DM1 aber relativ häufig (ein Zusammenhang zwischen Pilomatrixom und DM2 wurde bis heute nicht festgestellt).

Pilomatrixome bilden sich oft in der Umgebung des Kopfs oder des Nackens und fühlen sich wie feste Knoten unmittelbar unter der Haut an. Diese Tumore sind gutartig und können chirurgisch entfernt werden. Einige Studien haben drauf hingewiesen, dass DM1 auch im Zusammenhang mit einer erhöhten Häufigkeit anderer Tumor-Typen stehen könne, beispielsweise mit Tumoren der Nebenschilddrüse, der Hirnanhangdrüse oder der Thymusdrüsen. Diese Hinweise sind jedoch gegenwärtig noch nicht bestätigt.

## **Sehvermögen**

---

### *Anzeichen und Symptome*

#### **Verschwommenes Sehen**

Visuelle Beeinträchtigungen bei Patienten mit DM1 und D2 sind meistens auf Katarakte zurückzuführen. Posteriore subkapsuläre irisierende Linsentrübungen entstehen in der Anfangsphase der Katarakt-Bildung und können nur mit einer Spaltlampenuntersuchung festgestellt werden. Diese Linsentrübungen werden oft bei Patienten festgestellt, die noch keine Symptome einer visuellen Beeinträchtigung zeigen. Solche Linsentrübungen und reifere Katarakte können die einzigen Zeichen dieser Erkrankung sein. Posteriore subkapsuläre irisierende Linsentrübungen sind bei DM1 und DM2 gut zu diagnostizieren aber nicht pathognomisch. Blendung und verschwommenes Sehen entwickeln sich während sich aus den Linsentrübungen Stern- und schlussendlich reife Katarakte entwickeln, die von normalen Katarakten nicht zu unterscheiden sind. Katarakte können sich bei DM1 und bei DM2 schneller und früher entwickeln als normale Katarakte.

#### **Retinopathie**

Retinopathie wird oft durch ein Elektretinogramm (ERG) entdeckt, führt aber selten zu klinisch signifikanten visuellen Beeinträchtigungen. In seltenen Fällen können mit einer indirekten Augenspiegeluntersuchung schrittweise progressive Veränderungen im Pigmentepithel der Netzhaut festgestellt werden.

#### **Bilaterale Blepharoptosis (Ptosis)**

Bilaterale Ptosis kommt bei DM1 häufig, bei DM2 selten vor. Sie wird oft bei DM1-Patienten mit charakteristischen „Beilgesicht“ gesehen. In schweren Fällen kann eine Ptosis die Sicht beeinträchtigen und muss behandelt werden.

#### **Augenhypotonie**

Ein reduzierter Augeninnendruck wird während einer Routineuntersuchung durch eine Augentonometrie erkannt.

#### **Okulare Myotonie (Myotonie des Auges)**

Im Gegensatz zu anderen myotonen Erkrankungen, welche durch Muskelchloride (Myotonia congenita, Thomsen und Becker) und Natrium-Kanal-Gen-Mutation (Paramyotonie) entstehen, führen DM1 und DM2 nicht zu einer Overt Ocular Myotonia (oft beschrieben als verzögertes Öffnen der Augenlider nach festem Zukneifen). In der Regel kommt bei diesen Patienten auch kein Lid Lag vor. Obwohl sakkadische Augenbewegungen durch Myotonie beeinflusst werden können, kommt diesem im Allgemeinen keine klinische Bedeutung zu.

### **Jährliche ophthalmologische Untersuchung**

Patienten mit Myotoner Dystrophie DM1 und DM2 sollten im Hinblick auf die oben genannten Probleme jährlich eine Kontrolluntersuchung durchführen lassen.

### **Spaltlampenuntersuchung**

Zur Diagnose der beschriebenen frühzeitig auftretenden Linsentrübungen muss eine Spaltlampenuntersuchung durchgeführt werden. Eine allgemeine Untersuchung auf Linsentrübungen und Kataraktbildungen kann auch während einer Routineuntersuchung durchgeführt werden. Oft erkennen aber Augenarzt und Optiker irisierende Trübungen nicht korrekt, wenn sie nicht ausdrücklich auf diese Möglichkeit hingewiesen werden.

### **Elektroretinogramm (ERG)**

Ein Katarakt, der sich zwischen dem milden und dem fortgeschrittenen Entwicklungsstadium befindet, kann die Diagnose einer Retinopathie erschweren. Ein ERG wird nicht routinemäßig durchgeführt. Es ist erst angezeigt, wenn bei einer Kontrolluntersuchung Hinweise auf eine Retinopathie entstehen.

## *Behandlung*

### **Vorbeugung von Linsentrübungen**

Es gibt keine anerkannte Therapie, um die Entwicklung einer einmal entstandenen Linsentrübung zu verlangsamen oder zu stoppen. Generell zu empfehlen ist jedoch das Tragen von Sonnenbrillen, wodurch die Belastung durch UV-Strahlen reduziert wird.

### **Kataraktoperation**

Der chirurgische Ersatz der getrübten Linse durch eine intraokular implantierte Kunstlinse ist angezeigt, wenn der Patient durch die Sehbeeinträchtigung im Alltag behindert ist. Heute ist es nicht mehr nötig, abzuwarten, bis der Katarakt „reif“ ist bzw. dass die Beeinträchtigungen einen Schweregrad erreichen, welcher den Eingriff unbedingt notwendig machen. Gleichzeitig besteht auch keine Veranlassung, einen Katarakt vorzeitig chirurgisch zu beseitigen. Die Verschiebung des Eingriffes auf einen späteren Zeitpunkt führt zu keinem nachteiligen Ergebnis, da die präoperative Sehschärfe keinen Einfluss auf das Ergebnis Katarakt-Operation hat.

### **Moderne mikrochirurgische Techniken**

Techniken wie beispielsweise die standardisierte extrakapsuläre Katarakt-Extraktion und Phakomulsifikation (auch Mikroeinschnitt-Chirurgie genannt) ermöglichen eine ambulante Operation unter lokaler Betäubung. Die Operation selbst ist risikoarm. Trotzdem ist die vorsichtige prä- und die postoperative Behandlung wichtig, da bei Patienten mit Myotoner Dystrophie ein erhöhtes Anästhesierisiko besteht und er oft unter zusätzlichen Erkrankungen leiden. Eine Vollnarkose ist hingegen nur bei Patienten angezeigt, deren Kooperationsfähigkeit unter lokaler Anästhesie nicht gegeben ist, beispielsweise bei Patienten mit kognitiven Behinderungen oder bei sehr jungen Patienten.

### **Blepharoplastik**

Die folgenden Behandlungsmethoden können angezeigt sein, wenn eine Ptosis so stark ausgeprägt ist, dass sie die Sicht einschränkt. (Ein operativer Eingriff wird bei Patienten mit einer Muskelkrankheit oft so lange als möglich herausgeschoben, da der Eingriff aufgrund der progressiven Entwicklung der Krankheit mit großer Wahrscheinlichkeit wiederholt durchgeführt werden muss).

- **Stützen.** Bevor eine Blepharoplastik in Erwägung gezogen wird, sollten an der Brille angebrachte Augenlidstützen ausprobiert werden.
- **Frontalis-Suspension des Augenlids.** Bei schwerer beidseitiger Ptosis und gleichzeitiger reduzierter Fähigkeit, die Augenlider zu heben, kann eine Frontalis-Suspensions-Operation durchgeführt werden. Unter der Hautoberfläche wird eine Schlinge angelegt, welche das obere Augenlid mit dem Frontalis-Muskel verbindet.
- **Kosmetische Operation.** Eine Operation kann auch aus kosmetischen Gründen durchgeführt werden. Der Patient sollte sich aber der möglichen Komplikationen bewusst sein. Die häufigste Komplikation bei der Operation einer Ptosis ist der sogenannte „Lagophthalmos“ oder die Unfähigkeit, das Auge vollständig zu schließen. Dies wiederum kann zu trockenen Augen und zu einer Expositions-Keropathie führen.

# TEIL 4: QUELLEN FÜR MEDIZINISCHE FACHKRÄFTE

## MEDIZINISCHE RICHTLINIEN

MDF unterstützt die folgenden Informationsbrochüren. Sie dienen dem Zweck, Sie im Umgang mit Myotoner Dystrophie zu unterstützen. MDF wird auch in Zukunft Initiativen für eine bessere Aufklärung von Patienten und medizinischen Fachpersonen über diese komplexe Erkrankung fördern. Besuchen Sie die Seite [www.myotonic.org](http://www.myotonic.org) und melden Sie sich an, um regelmässig die neusten Informationen zu erhalten.

- 1. Checkliste zur Bestandaufnahme und zum Verlauf der Symptome.** Neuauflage von **Neuromuscular Disorders, Health Supervision and Anticipatory Guidance in Adult Myotonic Dystrophy Type 1**. 20(12), Gagnon, C., Chouinard, M.C., Laberge, L., Veillette, S., Bégin, P., Breton, R., Jean, S., Brisson, D., Gaudet, D., Mathieu, J. Appendix 1. Copyright (2011), with permission from Elsevier.
- 2. Praxisbezogene Vorschläge für das Narkose-Management bei Patienten mit DM.**
  - 1 - Neal Campbell, M.D., Fellow, Pediatric Anesthesiology, Department of Anesthesiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA
  - 2 - Barbara Brandom, M.D., Professor, Department of Anesthesiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA
  - 3 - John W. Day, M.D., Ph.D., Professor, Departments of Neurology and Pediatrics, Stanford Hospitals and Clinics and Lucile Packard Children's Hospital, Stanford, CA
  - 4 - Richard Moxley, M.D., Professor, Department of Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY
- 3. Ergotherapie: Vorschläge für die Begleitung von Patienten mit Myotoner Dystrophie.** Cynthia Gagnon, erg, Ph.D., Professeur adjoint, École de réadaptation, Faculté de médecine et des sciences de la santé Université de Sherbrooke, Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires
- 4. Die Rolle der Physiotherapie in der Beurteilung und der Behandlung von Patienten mit Myotonen Dystrophie.** Shree Pandya, PT, DPT, MS, Katy Eichinger, PT, DPT, NCS. Department of Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, University of Rochester, Rochester, NY

# DMI CHECKLISTE ZUR BESTANDAUFNAHME UND ZUM VERLAUF DER SYMPTOME

Übersetzter Nachdruck aus Neuromuscular Disorders, Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1, 20(12), Gagnon, C, Chouinard, M.C., Laberge, L., Veillette, S., Bégin, P., Breton, R., Jean, S., Brisson, D., Gaudet, D., Mathieu, J. Appendix 1. Copyright (2011), with permission from Elsevier.

EINSCHÄTZUNG		INTERVENTION
<b>Zentrales Nervensystem</b>		
Kognitive Beeinträchtigung	<input type="checkbox"/> Normaler IQ	<input type="checkbox"/> Niedriger IQ <input type="checkbox"/> Intellektuelle Behinderung <input type="checkbox"/> Beurteilung erforderlich
Depressionen	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Beurteilung / Behandlung erforderlich
Exzessive Tagesmüdigkeit	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Milde Symptome <input type="checkbox"/> Beurteilung erforderlich
Müdigkeit/Fatigue	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Milde Symptome <input type="checkbox"/> Beurteilung erforderlich
<b>Visus / Sehvermögen</b>		
Ptosis	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Mild, Verlauf beobachten <input type="checkbox"/> Moderat <input type="checkbox"/> Beurteilung erforderlich
Katarakte	<input type="checkbox"/> Abwesend oder Aphakie	<input type="checkbox"/> Präsent <input type="checkbox"/> Beurteilung erforderlich
<b>Atmungssystem</b>		
Pneumonien	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> eine oder mehrere in den letzten sechs Monaten
Chron. respirator. Insuffizienz	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> arterielle Blutgas-Untersuchung und Spirometrie erforderlich
Schlafstörungen	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Schlaflosigkeit
Impfungen	<input type="checkbox"/> jährliche Grippeimpfung	<input type="checkbox"/> Anzeichen von Schlafapnoe <input type="checkbox"/> Oxymetrie/PSG erforderlich
Anaesthesierisiko	<input type="checkbox"/> Informationen abgegeben	<input type="checkbox"/> Pneumovax-Impfung <input type="checkbox"/> Jahr
<b>Kardiovaskuläres System</b>		
Leitungsstörungen	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Asymptomatische EKG-Anomalien <input type="checkbox"/> Kardiologische Evaluation erforderlich
	<input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Jahr <input type="checkbox"/> Pacemaker/Defibrillator <input type="checkbox"/> Jahr
Arterielle Hypotension	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Asymptomatisch <input type="checkbox"/> Symptomatisch AT/
<b>Muskulatur</b>		
Myotonie	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> mild, keine Beeinträchtigungen <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Muskelschwäche	MIRS-Grad	
Einschränkungen beim Gehen	<input type="checkbox"/> k. Sturzgefahr	<input type="checkbox"/> Physiotherapeutische Evaluation/Hilfsmittelabklärung erforderlich
Transfer-Schwierigkeiten	<input type="checkbox"/> k. Probleme	<input type="checkbox"/> Ergotherapeutische Evaluation/Hilfsmittelversorgung erforderlich
Rollstuhlabhängigkeit	<input type="checkbox"/> kein Bedarf	<input type="checkbox"/> bestehend <input type="checkbox"/> Abklärung/Versorgung erforderlich
<b>Gastrointestinal-Trakt</b>		
Dysphagie	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Präsent aber ohne Behandlungsbedarf <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Gastroparese	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Mild, gelegentliche N/V <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Gallenblase	<input type="checkbox"/> Abwesend/St. n.	<input type="checkbox"/> Cholezystektomie <input type="checkbox"/> Beurteilung erforderlich
		<input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Abdominale Schmerzen	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Mild, gelegentliche Schmerzen <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Verstopfung/Durchfall	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Mild, gelegentliche Verstopfung oder Durchfälle <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Anale Inkontinenz	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Mild, gelegentliche Inkontinenz <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Unterernährung	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Milder/geringer Gewichtsverlust <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
<b>Urogenitale und sexuelle Beschwerden</b>		
Urin-Inkontinenz	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Inkontinenz ≤ einmal im Monat <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Erektionsstörungen	<input type="checkbox"/> Abwesend/NA	<input type="checkbox"/> Präsent aber nicht beeinträchtigend <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Männl. Unfruchtbarkeit	<input type="checkbox"/> Abwesend/NA	<input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
Gynäkolog. Probleme	<input type="checkbox"/> Abwesend/NA	<input type="checkbox"/> Milde Menstruationsbeschwerden/Dysmenorrhoe <input type="checkbox"/> Behandlung erforderlich
<b>Metabolismus und endokrines System</b>		
Fettleibigkeit	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> BMI ≥30 <input type="checkbox"/> BMI >45 <input type="checkbox"/> Gewicht (kg) <input type="checkbox"/> Grösse (cm)
Diabetes	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Präsent <input type="checkbox"/> Letzte Kontrolle / Jahr
Hypothyreose	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Präsent <input type="checkbox"/> Letzte Kontrolle / Jahr
Hypogonadismus	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Präsent <input type="checkbox"/> Letzte Kontrolle / Jahr
Dyslipidämie	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Präsent <input type="checkbox"/> Letzte Kontrolle / Jahr
Chron. Leberfunktionsstörung	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Präsent
<b>Genetische Fragen</b>		
Genetische Beratung	<input type="checkbox"/> Informationen abgegeben	<input type="checkbox"/> Familien Stammbaum vervollständigt
Familienplanung	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> geeignete Verhütung <input type="checkbox"/> Genetische Beratung erforderlich
Risiken für Familienangehörige	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> Genetische Beratung erforderlich
<b>Andere Gesundheitsfragen</b>		
Medikamentenmissbr.	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Zweifel <input type="checkbox"/> Überwachung erforderlich
Drogenmissbrauch	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> gelegentlicher Gebrauch <input type="checkbox"/> alltagsbeeinflussender Missbrauch
Rauchen	<input type="checkbox"/> Nichtraucher	<input type="checkbox"/> ≤ 40 Packungen pro Jahr <input type="checkbox"/> > Packungen pro Jahr
Hyg.	<input type="checkbox"/> k. Probleme	<input type="checkbox"/> mit Mühe aber ohne fremde Hilfe <input type="checkbox"/> Beurteilung erforderlich
Schmerzen	<input type="checkbox"/> Abwesend	<input type="checkbox"/> Beurteilung und Behandlung erforderlich
Fragen zum Lebensende	<input type="checkbox"/> kein Gesprächsbedarf	<input type="checkbox"/> Gespräch über Patientenverfügung hat stattgefunden
Informationsbedarf	<input type="checkbox"/> Informationen über die Krankheit, Forschungsbemühungen und Support-Gruppen abgegeben	
<b>Soziales</b>		
Erziehung (Berufsbildung)	Höchste Ausbildung/Abschluss	
Arbeit	<input type="checkbox"/> nie gearbeitet <input type="checkbox"/> arbeitet	<input type="checkbox"/> hat gearbeitet, Unterstützung/Begleitung erforderlich
Einkommen/Finanzbeihilfen	<input type="checkbox"/> kein Problem	<input type="checkbox"/> Unterstützung/Begleitung erforderlich
Haushaltsführung	<input type="checkbox"/> k. Problem/NA	<input type="checkbox"/> schlechter Unterhalt aber akzeptabel <input type="checkbox"/> Unterstützung erforderlich
Familiäres und soz. Umfeld	<input type="checkbox"/> Normales soziales Umfeld	<input type="checkbox"/> Unzufrieden mit Sozialleben <input type="checkbox"/> sozialer Rückzug
Vernachl. elterl. Pflichten	<input type="checkbox"/> Abwesend/NA	<input type="checkbox"/> fraglich <input type="checkbox"/> Beurteilung erforderlich
Autofahren	<input type="checkbox"/> NA	<input type="checkbox"/> problemlos <input type="checkbox"/> Beurteilung erforderlich
Freizeitaktivitäten	<input type="checkbox"/> unauffällig	<input type="checkbox"/> unzufrieden <input type="checkbox"/> entsprechende Unterstützung erforderlich



# PRAXISBEZOGENE VORSCHLÄGE FÜR DAS NARKOSE-MANAGEMENT BEI PATIENTEN MIT DM

Neal Campbell, M.D.<sup>1</sup>, Barbara Brandom, M.D.<sup>2</sup>, John W. Day, M.D., Ph.D.<sup>3</sup>, Richard Moxley, M.D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Fellow, Pediatric Anesthesiology, Department of Anesthesiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA

<sup>2</sup>Professor, Department of Anesthesiology, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh, UPMC, Pittsburgh, PA

<sup>3</sup>Professor, Departments of Neurology and Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford Hospitals and Clinics and Lucile Packard Children's Hospital, Stanford, CA

<sup>4</sup>Professor, Department of Neurology, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY

---

## VORWORT:

Bei Patienten mit Myotoner Dystrophie (dystrophia myotonica, abgekürzt DM) kann das Narkose-Management eine besondere Herausforderung darstellen: "Komplikationen sind nicht proportional zur Schwere der Erkrankung. Sie entstehen oft (auch) bei nur geringfügig betroffenen Patienten" (15). Tatsächlich finden sich in der medizinischen Literatur mehrere Berichte über schlechte Ergebnisse, welche im Zusammenhang mit den folgenden Komplikationen stehen: Ausfall der Atmung nach einer medikamenteninduzierten Atmungsdepression. Aspiration von Mageninhalten. Plötzlicher Herztod, oft infolge von Herzleitungsverzögerungen und Rhythmusstörungen. „Unter dem Aspekt dieser möglichen Komplikationen muss sorgfältig abgewogen werden, ob eine Lokalanästhesie eine praktikable Alternative darstellt oder ob eine Operation tatsächlich notwendig ist“ (15).

Die folgenden Ausführungen zum Thema Myotone Dystrophie in diesem Vorwort sollen den aufmerksamen Anästhesisten dabei unterstützen Komplikationen zu verhindern und für den DM-Patienten die sicherst möglichen Narkosebedingungen zu schaffen:

- 1. Allgemeines:** "Myotonie" wird als willentliche oder anderweitig ausgelöste Muskelkontraktion mit anormal verlängerter Entspannung beschrieben (3). Als Auslöser für Myotonie gelten bestimmte Medikamente, Kalium, Hypothermie, Zittern sowie jede Form mechanischer oder elektrischer Stimulation (2, 3, 4). Sekundär zur Muskeldegeneration weisen Patienten auch tiefgreifende Skelettmuskelschwäche auf.
- 2. Medikation:** DM-Patienten reagieren äußerst sensibel auf die atemdepressive Wirkung von Narkose-Medikamenten (3). Achten Sie darauf, dass geeignete Überwachungsgeräte zur Überwachung der Atemwege (Funktion) zur Verfügung stehen und bereiten Sie sich auf die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen künstlichen Beatmung vor, bis die strengen Kriterien für die Extubation erfüllt sind. Zudem sollten zur postoperativen Schmerzbehandlung wenn möglich nicht-steroiden Entzündungshemmen (NSID), lokal verabreichte Anästhetika und Azetaminophen eingesetzt werden. Werden systemisch oder neuraxial Opiode verwendet, muss in Anbetracht des hohen Risikos einer Atemdepression eine Intensiv-Überwachung mit kontinuierlicher Puls-Oxymetrie erwogen werden.

3. **Atemwege:** Empfohlen ist eine Blitzeinleitung mit Krikkodruck. Schwache Rachenmuskulatur und eine verzögerte Magenentleerungszeit prädisponiert DM-Patienten zu Aspiration (3, 21). Die Reaktion von DM-Patienten auf Succinylcholin ist unvorhersehbar: In einem Fall wird nach der Verabreichung von Succinylcholin von einer Kieferversteifung berichtet, welche eine Intubation nicht mehr zuließ (19). Im Zusammenhang mit einer myotonica congenita wird von verlängerten Laryngospasmen und Zyanosen berichtet. Solche könnten theoretisch auch bei der klassischen Form von DM auftreten. Wo möglich sollte deshalb auf den Einsatz von Succinylcholin verzichtet werden.
  4. **Atmungssystem:** Auswirkungen der Myotonen Dystrophie auf das Atmungssystem sind schwerwiegend und weit verbreitet (1, 24). Die schwache Atemmuskulatur prädisponiert DM-Patienten für restriktive Lungenerkrankungen mit konkurrierender Dyspnoe und ungenügendem Abhusten (3). Darüber hinaus stellen eine arterielle Hypoxämie und eine verminderte Atemantwort auf Hypoxie und auf Hyperkapnie eine häufig vorkommende Verbindung dar (3). Dem entsprechend besteht bei DM-Patienten aufgrund dieser Faktoren ein erhöhtes Risiko für die Bildung einer Pneumonie oder anderer perioperativer pulmonaler Komplikationen (1). Die Atemschwäche ist Bestandteil der komplexen Schlafstörungen von Patienten mit DM. Diese wiederum führen oft zu einem tiefen präoperativen Schlafentzug, was die postnarkotische Behandlung zusätzlich kompliziert.
  5. **Herzsystem:** DM-Patienten könne Herzanomalien aufweisen, die als Folge verschiedener Reizleitungsstörungen oder anderen Rhythmusstörungen zu einem plötzlichen Tod führen können (3, 6). Vor einer Narkose muss das Herzsystem umfassend untersucht werden. Dazu gehören ein Echokardiogramm, ein 12-Punkt-EKG sowie die Überprüfung eines eventuell vorhandenen Herzschrittmachers.
  6. **Zentrales Nervensystem (ZNS):** Die Vielzahl der Auswirkungen, welche Myotone Dystrophie auf das ZNS hat, erschweren die perioperative Versorgung zusätzlich. Beispielsweise können kognitive oder Verhaltensprobleme des Patienten und der Familienmitglieder die präoperative Vorbereitung erschweren. Hypersomnia ist bei DM-Patienten weit verbreitet und manchmal das einzige Anzeichen dieser Erkrankung. Gründe hierfür können in einer narkolepsie-ähnlichen zentralen Hypersomnia liegen aber auch in einer Sauerstoffunterversorgung im Schlaf oder in einer obstruktiven Schlafapnoe. All diese Ursachen können in der präoperativen Phase zu einem massiven Schlafentzug und zu einer Vielzahl von Behandlungsschwierigkeiten während der postoperativen Phase führen. Hinzu kommt, dass DM-Patienten eine erhöhte ZNS-Sensibilität auf Sedative, Anxiolytika und Analgetika aufweisen, was weiter zum behinderten Atemantrieb und zu Schwierigkeiten mit den Atemwegen beiträgt. Perioperative Zwischenfälle ereignen sich oft einige Tage postoperativ infolge von Aspiration oder einer ungenügenden Überwachung einer Hypoxie während der Zeit, in der DM-Patienten in der Folge von Schlafentzug oder wegen unbeabsichtigten Wirkungen von Medikamenten zunehmend enzephalopatisch reagieren
- 

## PRE-OPERATIV:

1. **Multi-disziplinäres medizinisches Team:** Dass die medizinische und die chirurgische Versorgung von Patienten mit Myotoner Dystrophie (DM) anspruchsvoll und komplikationsbehaftet sind, ist gut dokumentiert (1, 3, 4, 6, 21). Aus diesen Gründen sollte die prä- und die postoperative Planung durch ein multidisziplinäres Team spätestens 1 – 4 Wochen vor dem Eingriff vorgenommen werden. Im Idealfall besteht dieses Team aus dem Chirurgen, dem Anästhesisten, dem Hausarzt, dem Arzt der Intensiv-Abteilung und – wenn erforderlich – dem Lungenspezialisten sowie dem Kardiologen (vgl. 'Beratungen' weiter unten). Die Mitwirkung eines neuromuskulären Spezialisten (beispielsweise eines Neurologen) mit Fachkenntnissen auf den Gebieten der Pathophysiologie und natürlich DM wäre von großem Vorteil.
2. **Beurteilung vor der Narkose:** Zusätzlich zur umfassenden präoperativen Beurteilung durch den Hausarzt (primary care physician, PCP), sollte der Anästhesist 1-4 Wochen vor der Narkose ein sorgfältiges und detailliertes Assessment durchführen. Durch eine solche Beurteilung können schwerwiegende Komplikationen

mit möglichen Todesfolgen für DM-Patienten verhindert werden. Deren anormale und unberechenbare Reaktion auf gebräuchliche Narkosemittel werden in der Fachliteratur gut beschrieben und sind zudem im Vorwort zusammengefasst (2, 3, 5, 7, 8, 11, 18, 19, 20). Die frühzeitige Erstellung eines gewissenhaften und umfassenden Anästhesieplans vor dem Tag des operativen Eingriffs ist somit absolut gerechtfertigt. Das Fehlen einer solchen präoperativen Beurteilung durch den PCP (Minimalanspruch) und des Anästhesisten könnten als Ursache für die Nichtdurchführung des Eingriffes betrachtet werden.

Bei der Beurteilung vor der Narkose sollte der Anästhesist ein besonderes Augenmerk auf das kardiopulmonale System richten. Es ist nicht unüblich, dass bei DM-Patienten eine Hypoxie, Dyspnoe, eine durch CPAP behandelte Schlafapnoe oder aufgrund der Schwächung der Atemmuskulatur eine BIPAP-Versorgung vorliegt. Im Hinblick auf die Auswirkungen dieser Beschwerde auf die Narkose, ist die Beurteilung deren Ausmaß (Schwere) angezeigt. Zusätzlich sollte der DM-Patient darüber befragt werden, ob er an Arrhythmie oder an Herzinsuffizienz leidet oder nicht und/oder ob er einen implantierten Herzschrittmacher trägt. Bei allen solchen implantierten Geräten ist eine Befragung durch einen Elektrophysiologen erforderlich. Weiter sollte präoperativ ein Basislinien-Echokardiogramm, ein 12-Punkt-EKG und ein Thorax-Röntgen durchgeführt werden (vgl. 'Beratungen' weiter unten)

3. **Beratungen:** Basierend auf die präoperativen Beurteilungen durch den PCP und durch den Anästhesisten kann wegen dem häufigen Vorkommen von Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit diesen Systemen mindestens 3 Wochen vor dem geplanten operativen Eingriff eine sorgfältige kardiopulmonale Untersuchung durch einen Kardiologen und durch einen Lungenspezialisten notwendig sein (1, 6). Bei allen DM-Patienten sollte präoperativ ein Basislinien-Echokardiogramm, ein 12-Punkt-EKG und ein Thorax-Röntgen durchgeführt und jedes Ergebnis durch eine Fachperson beurteilt werden. Außerdem ist beim Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers vor dem Betreten des Operationssaals eine Beurteilung durch einen Elektrophysiologen erforderlich. Die Durchführung eines Lungenfunktionstests (inkl. Vitalkapazitäten im Liegen und im Sitzen) und einer präoperativen Blutgasanalyse kann ebenfalls sinnvoll sein und sollte vor dem operativen Eingriff durch den PCP oder durch einen der konsultierenden Ärzte in eigenem Ermessen veranlasst werden.
4. **Prämedikation:** DM-Patienten können auf die atemdepressive Wirkung üblicherweise verwendeter Mittel zur Prämedikation (beispielsweise auf Opioide und Benzodiazepine) ungewöhnlich reagieren. Deshalb ist sicherzustellen, dass die Instrumente für eine Überwachung und für eine rasche Intubation vor der Prämedikation oder vor der Verabreichung eines Sedativs zur Verfügung stehen. DM-Patienten leiden zudem häufig unter Gastroparesen, wodurch sie für Episoden einer akuten Pseudo-Obstruktion prädisponiert sind. Diese Prädisposition kann durch die Verabreichung von Opioiden verschärft werden, welche zusätzlich die Atemfunktion und die Atemwege belasten.
5. **Lokalanästhesie:** Die Literatur beschreibt Lokalanästhesien und neuraxiale Anästhesien bei DM-Patienten als erfolgreiche Primärbehandlungsmethoden (3, 22). Durch deren Verwendung können die häufigsten Komplikationen, welche eine Vollnarkose bei DM-Patienten auslösen können, vermieden werden. Es wurden jedoch Fälle beschrieben, in denen „unter Epidural-Anästhesie ein inkompletter Motor-Block mit Zittern in einer ausreichenden Stärke entstand, um myotone Kontraktionen auszulösen.“ (Übersetztes Zitat aus 12], 13, 14). Die Festlegung der adäquaten Technik sollte nach einer sorgfältigen Abwägung von Chance und Risiko vorgenommen werden.

## INTRA-OPERATIV:

1. **Umgebung:**
  - a. Hypothermie und Zittern können myotone Kontraktionen auslösen (2). Deshalb sollte Operationssaal und Tisch warm sein, damit die normale Körpertemperatur des Patienten nicht beeinträchtigt wird.
  - b. Während dem chirurgischen Eingriff sollen erwärmter IV-Lösungen sowie luftgefüllte Decken verwendet werden.

## 2. Überwachung:

- a. Einsatz standardisierter American Society of Anesthesiologists (ASA)-Überwachung inkl. Thermometer (3).
- b. Das Anbringen eines externen Pacemakers/Defibrillator am Patienten wird dringend empfohlen. Bei DM-Patienten besteht ein hohes Risiko für Arrhythmien und plötzlichen Tod. (6).
- c. Das Lege einer arteriellen Leitung sollte überlegt werden, um den Blutsauerstoffgehalt via Blutgasanalyse sowie den Blutdruck zu überwachen.
- d. Überwachung auf neuromuskuläre Blockaden mit einem peripheren Nervenstimulator. Hierbei ist Vorsicht geboten: Elektrostimulation kann eine Myotonie auslösen, was fälschlicherweise als anhaltende Tetanie und als Hinweis auf eine vollständige Aufhebung einer muskulären Blockade interpretiert werden kann. (2).
- e. Invasive Herzüberwachung (TEE, PA-Katheder, CVP-Leitung) sollte nur bei DM-Patienten angewendet werden, die an einer signifikanten kardiopulmonalen Dysfunktion leiden. Die präoperative Beurteilung durch den Kardiologen kann beim Entscheid helfen, ob diese Überwachungsmaßnahmen notwendig sind oder nicht.

## 3. Einleitung der Narkose:

Es gibt keinen Wirkstoff, den in den Verwendung als Narkoseeinleiter anderen Wirkstoffen überlegen ist. Etomidat, Thiopental und Propofol werden alle für eine sichere Narkoseeinleitung angewendet. Es ist jedoch naheliegend, Wirkstoffe mit einer kurzen Beta-Halbzeit zu verwenden, um die Möglichkeit einer längeren postoperativen künstlichen Beatmung zu minimieren.

- a. Sicherstellung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung.
- b. Wegen Dysphagie und veränderter Magen-Motilität besteht bei DM-Patienten ein Aspirationsrisiko (21). Aus diesem Grund kann vor der Einleitung die Verabreichung von Natriumzitat, eines H<sub>2</sub>-Antagonisten und/oder Metoclopramid erwogen werden. Zuletzt ist Blitzeinleitung mit Krikkodruck zu empfehlen.
- c. Blitzeinleitung:
  - i. Krikkodruck aufrecht halten
  - ii. Aufgrund der möglichen (überschießenden) Apnoe-Verhalten, welches für DM-Patienten charakteristisch ist, wird ein Hypnotikum mit einer kurzen Beta-Halbwertszeit (z. B. Propofol) empfohlen. Abstimmung des Hypnotikums auf die Wirkung – bei DM-Patienten reicht wahrscheinlich eine geringere Dosis aus.
  - iii. Die Verabreichung von Succinylcholin ist zu vermeiden. Die Reaktion von DM-Patienten auf diese Substanz ist unvorhersehbar und kann eine Intubation erschweren oder verunmöglichen, weil sie starke Spasmen, speziell Masseter- und Laryngospasmen auslösen kann (2, 19, 20). Zusätzlich „ist es möglich, dass durch Dystrophie veränderte Muskeln in fortgeschrittenen Stadien auf Succinylcholin heftig hyperkalämisch reagieren“ (9).
  - iv. Eine tracheale Intubation kann bei DM-Patienten (auch) ohne Relaxantien gelingen (9). Werden solche eingesetzt, sollte ein nicht-polarisierender Wirkstoff mit einem kurzen Erholungsindex ausgewählt werden. (beispielsweise Rocuronium oder Cis-atracurium) (7)..
  - v. Das Kiefergelenk eines DM-Patienten hat eine erhöhte Tendenz zur Dislokation. Eine Laryngoskopie und Kiefermanipulationen sollten daher mit Vorsicht durchgeführt werden (15).
- d. Schwierigkeiten der Atemwege: Befolgung der ASA Difficult Airway Algorithm-Richtlinien (23).

#### 4. Aufrechterhaltung der Narkose:

- a. **Volatile Mittel:** DM-Patienten sind anfälliger für eine maligne Hyperthermie als andere Patienten (16, 17). Volatile Anästhetika sind effektiv in der Aufrechterhaltung der Anästhesie, können aber bei Patienten aufgrund ihres depressiven myocardialen Effekte die Verstärkung einer bestehenden Kardiomyopathie verursachen. Außerdem kann die Verwendung von Desfluran aufgrund seines theoretischen Vorteils rascherer Emergenz nach Abschluss der Operation eine gute Alternative sein (3).
- b. **Muskelrelaxanten:** Wenn möglich, sollte auf den Einsatz sämtlicher muskelentspannender Mittel verzichtet werden. Die Akinesie sollte mit tief inhalativen/intravenösen Anästhetika erhalten werden. Der Chirurg kann auch das skeletale Muskelgewebe im Operationsbereich mit lokalen Anästhetika infiltrieren. Ist eine weitere Entspannung der Muskulatur erforderlich, sollten nicht-depolarisierende Mittel eingesetzt werden. Dies unter Berücksichtigung, dass der DM-Patient darauf übermäßig stark reagieren wird. Deshalb sollte mit einer reduzierten Dosis begonnen und deren Effekt und Wirkung mit dem peripheren Nervenstimulator abgestimmt werden (2).
- c. **Intravenöse Wirkstoffe:** In der medizinischen Literatur werden Profol und Remifentanyl als sichere und effektive Mittel für eine vollständige intravenöse Anästhesie beschrieben (4, 5).
- d. **Intravenöse Flüssigkeiten:** Es sollten kristalloide Flüssigkeiten ohne beigefügtes Kalium verwendet werden, da bei DM-Patienten die Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> -Pumpleistung reduziert ist und sie daher anfällig für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind (10). Gegenwärtig besteht keine Kontraindikation für die Verwendung von Kolloiden.

#### 5. Beenden der Narkose:

- a. **Umkehrmittel:** Neostigmin kann angeblich eine Myotonie auslösen (18). Daher sollte es nicht verwendet und stattdessen abgewartet werden, bis die Wirkung der nicht-polarisierenden Muskelrelaxantien aufhört.
- b. **Extubation:** : In Anbetracht der multisystemischen Auswirkungen bei DM (kardiopulmonale Pathologie, weitreichende periphere Schwäche, veränderte Magen-Motilität, pharyngale Schwäche mit reduziertem Schutz der Atemwege, erhöhte Sensitivität auf sämtliche Anästhetika) sind die strikten Extubations-Kriterien genau einzuhalten. Der Patient muss möglicherweise postoperativ künstlich beatmet und in der ICU überwacht werden, bis die Kriterien zur Extubation erfüllt sind. Zusätzlich besteht nach der Extubation in den 24 Stunden postoperativ oder sogar länger ein erhöhtes Risiko einer spät auftretenden Apnoe, wenn postoperativ opioide Analgetika verabreicht worden sind. Während dieser Zeit ist eine enge und durchgehende Überwachung der kardiopulmonalen Funktion (SpO<sub>2</sub> und EKG) notwendig.
- c. **Disposition:** Eine Verlegung auf die ICU ist zu erwägen, wenn eine künstliche Beatmung oder eine signifikante opioide Analgesie erforderlich werden könnte oder wenn andere Kriterien eine ICU-Überwachung erforderlich machen.

#### POST-OPERATIV:

In Anbetracht der Komplikationen, welche bei DM-Patienten entstehen können, ist eine Weiterbetreuung durch die ICU immer in Betracht zu ziehen. Im Sinne eines Minimal-Standards sollten diese Patienten während den ersten 24 Stunden postoperativ mit einer kontinuierlichen Pulsoxymetrie und einem EKG überwacht werden. Nachfolgend spezifische Punkte dieser Empfehlung:

##### 1. Schmerzbehandlung:

- a. An erster Stelle sollte für die postoperative Schmerzbehandlung die Verabreichung lokaler Anästhetika erwogen werden (NSAIDs und oral oder rektal verabreichtes Paracetamol). Sind diese Mittel/Maßnahmen kontraindiziert, sollten Opiode nur mit größter Vorsicht und unter strenger Beobachtung verabreicht werden (vgl. weiter unten).
- b. Die besondere Empfindlichkeit von DM-Patienten auf den atmungsdepressiven Effekt von Opioiden (bei

systemischer und bei neuraxialer Verabreichung) kann postoperativ zu fatalen Folgen führen. Das größte Risiko für eine Atemdepression birgt bei DM-Patienten die intravenöse Verabreichung von Opioiden. In einem Fall wurde aber auch von einer Atemdepression nach der epiduralen Verabreichung einer kleinen Morphin-Dosis berichtet (8). Ein anderer Fall berichtet von einer adäquaten Analgesie und ohne Atemdepression nach der epiduralen Verabreichung von Opioiden (11). Letztendlich müssen diese Patienten aufmerksam überwacht werden. Die sicherste Umgebung hierfür bietet die ICU, wo postoperativ Opiode in der bedarf-/wirkungsbestimmenden Menge verabreicht werden können. Zuletzt ist auch zu beachten, dass Opiode eine der gängigen Neigungen von DM-Patienten verschärfen können: Eine gastrointestinale Paresis. Abhängig vom Schweregrad könnte eine Gastroparese das Risiko von Reflux und Aspiration erhöhen.

## 2. Lungen:

In einer retrospektiven Situationsanalyse von 219 DM-Patienten, welche unter Vollnarkose operiert worden waren, stellte Mathieu et al fest, dass die meisten der postoperativen Komplikationen das Lungensystem betrafen (1). Im Besonderen wiesen symptomatische DM-Patienten, bei denen ein operativer Eingriff im oberen Abdomen vorgenommen wurde oder die eine schwerwiegende muskuläre Behinderung aufweisen, ein höheres Risiko auf. Deshalb „ist eine sorgfältige Überwachung während der frühen postoperativen Phase, der Schutz der oberen Atemwege, Brust-Physiotherapie und incentive Spirometrie Pflicht“ (1).

Es kann nicht genug betont werden, wie wichtig die kontinuierliche postoperative Überwachung eines DM-Patienten ist. Dies ganz besonders, wenn die Atmung durch eine Operation im Bereich der Brust oder des Abdomens, durch Schmerzen oder aufgrund einer bestehenden Muskelschwäche beeinträchtigt wird. Eine verzögerte postoperative Apnoe bildet sich mit größter Wahrscheinlichkeit während den ersten 24 Stunden und die Verstärkung einer Basislinien-Hypersomnia könnte zu Todesfolgen führen. Die ICU bietet die bestmögliche Umgebung, um solche Komplikationen bei deren Auftreten zu erkennen und zu behandeln.

## ZUSAMMENFASSUNG:

1. Durchführung einer extensiven präoperativen Evaluation. Einbezug eines multi-disziplinären Teams.
2. Verwendung einer Lokalanästhesie, falls anwendbar.
3. Besondere Vorsicht ist bei der Prämedikation geboten (Benzodiazepine und Opiode).
4. Den Patienten warm halten.
5. Die Verwendung von Defibrillations-/Pacer-Pads in Erwägung ziehen.
6. Während der Einleitung besteht besondere Gefahr für Aspiration und Komplikationen der Atemwege. Die Verabreichung von Succinylcholin wenn möglich vermeiden.
7. Die strikten Extubations-Kriterien genau einhalten. Aufgrund der Auswirkungen, welche DM auf das Lungensystem hat, sollte vorausplanend eine künstliche Beatmung in Erwägung gezogen werden, bis die Kriterien der Extubation erfüllt sind.
8. Planung einer postoperativen kontinuierlichen SpO<sub>2</sub>- und EKG-Überwachung.
9. Postoperative Schmerzbehandlung mit NSAIDs, lokalen Anwendungen und Paracetamol, wenn erforderlich. Einsatz von Opioiden nur unter größter Vorsicht.
10. Postoperative unterstützende (aggressive) Lungenpflege (Lungentoilette).

## REFERENZEN:

1. Mathieu J, Allard P, et al: **Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy.** 1997; 49:1646-1650.
2. Azar I: **The Response of Patients with Neuromuscular Disorders to Muscle Relaxants: A Review.** 1984; 61:173-187.
3. Barash PG, et al. **Clinical Anesthesia.** 4<sup>th</sup> edition. pgs. 32-34, 493-494, 1997.
4. 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.** 2007 Sept; 73(9) 475-9.
5. Bennum M, Goldstein B, et al. **Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy.** 2007; 85(3):407-9.
6. Groh WJ, Groh MR, et al. **Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type I.** 2008; 358:2688-97.
7. Diefenbach C, Lynch J, et al. **Vecuronium for muscle relaxation in patients with dystrophica myotonica.** 1993; 76:872-4.
8. Ogawa K, Iranami H, et al. **Severe respiratory depression after epidural morphine in a patient with myotonic dystrophy.** 1993; 40:968-970.
9. Baum VC, O'Flaherty J. **Anesthesia for Genetic, Metabolic, and Dysmorphic Syndromes of Childhood.** Lippencott Williams and Wilkens. 2006: 212-214.
10. Torben C. **Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump regulation and skeletal muscle contractility.** 2003; 83:1269-1324.
11. Takeda T, Tohmatsu T, et al. **Postoperative continuous epidural infusion of morphine in a patient with myotonic dystrophy.** 1996; 45(11):1384-7.
12. Cope DK, Miller JN. **Local and spinal anesthesia for cesarean section in a patient with myotonic dystrophy.** 1986; 65:687-90.
13. Harris MN. **Extradural analgesia and dystrophica myotonica.** 1984; 39:1032-3.
14. Paterson RA, Tousignant M, et al. **Caesarian section for twins in a patient with myotonic dystrophica.** 1985; 32:418-421.
15. Payne B, Ashizawa T. **Practical recommendation for surgery and anesthesia in myotonic dystrophy and Recommendations for surgery and anesthesia (previous version).** Myotonic Dystrophy Foundation. Aug 2006. 7 Jan 2009. <<http://www.myotonic.com/go/mdf/disease-information/medical-resources/anesthesia-guidelines>>
16. Moulds RFW, Denborough MA: **Myopathies and malignant hyperpyrexia (Correspondence)** 1974; 3:520.
17. Britt BA, Kalow W: **Malignant hyperthermia: A statistical review.** 1970; 17: 293-315.
18. Kennedy F, Wolf A. **Experiments with quinine and prostigmine in treatment of myotonia and myasthenia.** 1937; 37:68-74.
19. Thiel RE. **The myotonic response to suxamethonium.** 1967; 39:815-820.
20. Paterson IS. **Generalized myotonia following suxamethonium.** 1962; 34:340-342.
21. Ishizawa Y, et al. **A serious complication due to gastrointestinal malfunction in a patient with myotonic dystrophy.** 1986; 65:1066-1068.

22. Aquilina A, Groves J. **A combined technique utilizing regional anesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy.** 2002; 57:385.
23. American Society of Anesthesiologists Task Force on Management of the Difficult Airway.
24. Harper PS. **Myotonic dystrophy.** 2<sup>nd</sup> ed. London: WB Saunders, 1989.



# ERGOTHERAPIE: VORSCHLÄGE FÜR DIE BEGLEITUNG VON PATIENTEN MIT MYOTONER DYSTROPHIE

**Cynthia Gagnon, erg, Ph.D.**

*Professeur adjoint, École de réadaptation, Faculté de médecine et des sciences de la santé  
Université de Sherbrooke, Groupe de recherche interdisciplinaire sur les maladies neuromusculaires*

---

## DAS ZIEL DER ERGOTHERAPIE

Ergotherapie ist ein Beruf des Gesundheitswesens mit dem Ziel, Gesundheit und Wohlbefinden durch Beschäftigung zu fördern. Beschäftigung bezieht sich auf sämtliche Tätigkeiten, welche Menschen in ihrem Tagesverlauf verrichten (CAOT Position Statement on Everyday Occupations and Health, 2003) und an denen sie teilnehmen. Der primäre Ziel besteht darin, Menschen zur Teilnahme an den Beschäftigungen zu befähigen, welche ihrem Leben Sinn und Inhalt geben 1. Ergotherapeuten verfügen über ein breites berufliches Können und Wissen, welches es ihnen ermöglicht, gemeinsam mit Menschen mit unterschiedlichem Alter zusammen zu arbeiten, welche Hindernisse haben, zu partizipieren. Diese Hindernisse können aufgrund einer Krankheit oder einer Behinderung durch funktionelle Einschränkungen entstanden sein (denken, handeln, fühlen) und/oder aufgrund von Hindernissen in ihrer sozialen, institutionellen und/oder physischen Umwelt (sinnweise übernommen von der World Federation of Occupational Therapists, 2004)

## MYOTONE DYSTROPHIE TYP 1: KLINISCHE EIGENHEITEN, WELCHE DIE ERGOTHERAPIE BEEINFLUSSEN

Da es sich bei DM um eine komplexe multisystemische Erkrankung handelt, werden die klinischen Einflüsse auf die ergotherapeutische Begleitung nur in kurzer Form dargestellt. Weiterführende Informationen sind an anderer Stelle ausreichend vorhanden 2. Dieses Portrait bezieht sich auf einen erwachsenen Phenotypen. Die allgemeinen Empfehlungen könne aber auch auf alle anderen Phenotypen übertragen werden.

---

## TÄGLICHE TÄTIGKEITEN

---

Kategorie	Soziale Partizipation
-----------	-----------------------

---

	Mahlzeitenzubereitung: 27,5 % berichten, dass sie menschliche Unterstützung benötigen oder die Tätigkeit nicht ausführen. <sup>3</sup>
<b>Ernährung</b>	Mahlzeiten: Das Einnehmen einer Mahlzeit ist normalerweise adäquat, eine Dysphagie kann jedoch vorhanden sein. Bei 40 Patienten berichten 45 % von entsprechenden Symptomen 4. In einer radiologischen Studie wurde bei 20% (3/15) Aspirationen mit oder ohne Anzeichen von Dysphagie festgestellt 5. Die Ursachen des Schluckdefekts bei DM1 sind komplex und Untersuchungen haben dafür erklärenden Anomalien in der glatten und auch in der quergestreiften Muskulatur festgestellt. <sup>5</sup>

	Baden: 17% - 42% berichten von Problemen (haben Mühe, benötigen menschliche Unterstützung und/oder benutzen technische Hilfsmittel) 6.
<b>Hygiene</b>	Benutzung der Toilette: 22% berichten von Problemen (haben Mühe, benötigen menschliche Unterstützung und/oder benutzen technische Hilfsmittel) {Mathieu, Submitted #3826}.  Anziehen: 15% berichten von Problemen (haben Mühe, benötigen menschliche Unterstützung und/oder verwenden technische Hilfsmittel) {Mathieu, Submitted #3826}.
	Die (eingeschränkte) allgemeine Mobilität zählt zu den häufigsten Einschränkungen im Alltag.  Rollstuhl: Eine Studie berichtet, dass von 51 Patienten 6% einen Rollstuhl benutzen. <sup>#5117</sup> In einer größeren Stichprobe (n = 200) benutzen 17.5% einen Rollstuhl{Mathieu, Submitted #3826}.
<b>Mobilität</b>	Autofahren: Über 50% fahren immer noch Auto. Symptome, welche die Fahrtüchtigkeit beeinflussen, sollten aufmerksam beobachtet werden: Myotonie, Hypersomnolenz, kognitive Funktionen und Griffstärke{Mathieu, Submitted #3826}.  Die Schwäche der unteren Extremitäten, Bildungsstand, technische Hindernisse, Unterstützung und Haltung von Familie und Freunden, polizeiliche Auflagen, Müdigkeit und auch Geschlecht können teilweise dazu führen, dass eine Teilnahme am Straßenverkehr nicht mehr möglich ist <sup>8</sup> .  Ein sozialer Rückzug als Folge Myotoner Dystrophie, geistiger Abbau und Antriebsminderung wurden erstmals 1948 durch Thomasen beschrieben. 9 Caughey und Myriantopoulos definierten den Begriff "myotonic's home" weil "es möglich war, ein Haus aufgrund seiner Verwahrlosung, dem offensichtlichen Reparaturbedarf, dem ungepflegten Hof und dem durch Gras und Unkraut überwucherten Garten zu erkennen, welches in lebhaftem Kontrast zu den gut unterhaltenen Häusern der Umgebung steht" <sup>10</sup>
<b>Haushalt und Unterhalt</b>	Größere Arbeiten im Haushalt: 68% berichten von Problemen (haben Mühe, benötigen menschliche Unterstützung und/oder verwenden technische Hilfsmittel) <sup>3</sup> . Natterlund berichtete, dass 32.6% der DM1-Patienten keine Unterhaltsarbeiten durchführen und 25.8% haben damit Mühe <sup>3</sup> .  Unterhaltsarbeiten: 50% berichten von Problemen (haben Mühe, benötigen menschliche Unterstützung und/oder verwenden technische Hilfsmittel) <sup>3</sup>  Die Schwäche der unteren Extremitäten, Müdigkeit, Unterstützung und Haltung von Familie und Freunden, Bildungsniveau und Einkommen können teilweise dazu führen, dass Unterhaltsarbeiten nicht mehr wahrgenommen werden können <sup>8</sup> .

## SOZIALE ROLLEN

---

Kategorie	Soziale Partizipation
<b>Gemein-schafts-leben</b>	Zugang zu öffentlichen Gebäuden oder zu Geschäften: 24.7% berichten von Problemen (haben Mühe, benötigen menschliche Unterstützung und/oder verwenden technische Hilfsmittel) <sup>3</sup>  Verschiedene Studien <sup>12; 13</sup> zeigen, dass zwischen 12% und 31% der DM1-Patienten eine berufliche Stelle haben und dass zwischen 52% und 66% (früher) gearbeitet haben. 2007 zeigte eine Neubewertung der DM1-Bevölkerung der Saguenay-Lac-Saint-Jean-Region, dass 20% gegenwärtig arbeiten, 66% gearbeitet haben und 14% nie gearbeitet hatten.
<b>Arbeit</b>	<sup>14</sup> Viele Aspekte von DM1, wie beispielsweise Muskelminderung, tiefer Bildungsstand, übermäßige Tagesmüdigkeit, Apathie, Zugangshindernisse sowie Probleme in Bezug auf die Ausrüstung und auf den Transport können sowohl berufliche Möglichkeiten als auch Möglichkeiten der Freizeitgestaltung einschränken.  Technische Gründe, die Schwäche der unteren Extremitäten, Müdigkeit und Schmerzen können dazu führen, dass ein Partizipieren am Arbeitsleben (bezahlt und unbezahlt) nicht mehr möglich ist <sup>9</sup> .

Freizeitaktivitäten (Sport, handwerkliche Arbeit, Outdoor- oder touristische Aktivitäten) sind bei zwischen 22% und 26% der DM1-Patienten schwerwiegend eingeschränkt und bei 24% der Befragten führt dies zu großer Unzufriedenheit<sup>3</sup>. Eine andere Studie belegt, dass die Einschränkungen bei der Teilnahme an Freizeitaktivitäten bei 63% liegt<sup>6</sup>.

## Freizeit

Folgende Hinderungsgründe zur Teilnahme an Freizeitaktivitäten werden genannt: Physische Einschränkungen (29% der Patienten), Geldmangel (28%), Müdigkeit (25%), Entfernung (18%), Aktivitäten, die nicht ihrem Gesundheitszustand entsprechen (14%), Unterstützung erforderlich (13%), keine Transportmöglichkeit verfügbar (11%)

Technologische Gründe, die Schwäche der unteren Extremitäten, Müdigkeit und Schmerzen können teilweise (R2 42%) dazu führen, dass ein Partizipieren am Arbeitsleben (bezahlt und unbezahlt) nicht mehr möglich ist<sup>8</sup>.

## KONZEPTIONELLER RAHMEN DER REHABILITATION

Rehabilitations-Profis werden sich zunehmend bewusst, dass bei Patienten mit einer neuromuskulären Erkrankung und speziell bei Patienten mit DM1 neben der Reduzierung der mentalen und physischen Fähigkeiten auch der Beschränkung der Partizipation eine große Bedeutung zukommt. Gemäß dem Modell der International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) wird Partizipation (früher Handicap genannt) als Beteiligung in einer Lebenssituation definiert, und Beschränkung der Partizipation als Probleme, welche sich einer Person stellen können, sich an/in einer Lebenssituation zu beteiligen<sup>15</sup>. Art, Qualität und/oder Dauer des Partizipierens können begrenzt sein und werden im Vergleich zu einer Person ohne ähnliche gesundheitliche Einschränkung dargestellt<sup>16</sup>. Dies entspricht dem Konzept der durch die Gesellschaft im Gegensatz zur durch den Patienten wahrgenommenen Beteiligung. Dieser Ansatz, obwohl er beim einem Bevölkerungsvergleich manchmal sinnvoll sein kann, kann in der Rehabilitation eine limitierte Aussagekraft haben, da er die Tendenz aufweist, die Möglichkeit von Menschen, autonome Entschiede zu ihrer Lebensführung zu treffen, nicht zu berücksichtigen. Dieser Umstand ist darauf zurückzuführen, dass die Bewertung auf einer gesellschaftlichen und normativen Perspektive beruht, welche einer optimalen gesellschaftlichen Beteiligung entspricht. Auf der anderen Seite hat das Modell des Disability Creation Process „soziale Partizipation“ über das Lebensgewohnheits-Konzept operationalisiert, welcher wie folgt definiert wird: „Eine alltägliche Aktivität oder eine soziale Rolle, welche durch die Person oder durch ihren soziokulturellen Kontext aufgrund ihrer Eigenschaften (Alter, Geschlecht, soziokulturelle Identität etc.) bewertet wird und ihr Überleben und Wohlbefinden in der Gesellschaft im Laufe des Lebens sicherstellt“<sup>17</sup>. Diese Definition liegt näher bei der durch die Person selbst wahrgenommenen Partizipation. Dies ist bei einer chronischen Erkrankung besonders wichtig, da hier die Anpassung der Lebensziele und der Erwartungen Teil des Rehabilitationsprozesses sind.<sup>18</sup> Unter mehreren Themen sollten die verschiedenen Phänotypen, die bei DM1 vorkommen, bei der Erstellung eines Partizipations-Portraits berücksichtigt werden. Klinisch betrachtet zeigen Patienten mit einem milden und mit erwachsenen Phänotypen deutlich unterschiedliche Auswirkungen und benötigen unterschiedliche Rehabilitationsmaßnahmen sowie gesellschaftliche Integrationsunterstützungen. Befriedigung als Folge der Partizipation findet in der Literatur zunehmend Beachtung, weil diese stärker mit subjektiv erlebter Lebensqualität als mit Leistungsdenken verbunden wird<sup>19</sup>. Das Gefühl oder die Bewertung des Patienten seiner Partizipation wird deshalb im Gesundheitswesen und auch im Sozialwesen als vielversprechender Ansatz für die Bewertung der Lebensqualität angesehen<sup>20</sup>. Das Anpassen der Maßnahmen in Bereichen, welche weniger Befriedigung beinhalten, kann die Lebensqualität stärker fördern, als das alleinige Festhalten an gewohnten Rehabilitationsinhalten wie etwa an den alltäglichen Verrichtungen, welche bei der Bevölkerung mit einer neuromuskulärer Erkrankung nur einen kleinen Gewinn an Lebensqualität bringen<sup>11</sup>.

## **BEWERTUNGSRAHMEN DER ERGOTHERAPIE**

Ergotherapeuten bewerten die Leistung des Patienten (soziale Partizipation), die Leistungskomponenten (persönliche Faktoren) und den Performance-Kontext (Umweltfaktoren)<sup>21</sup>. In der Bewertung sollte die Problemstellung des Patienten aufgelistet sein <sup>21</sup>.

A) Bewertung der sozialen Partizipation Für die Bewertung der sozialen Partizipation stehen mehrere Interviewverfahren zur Verfügung. Kürzlich wurden einige Instrumente entwickelt, um die (soziale) Partizipation aus Sicht des Patienten zu bewerten. Dazu gehört auch „Impact on Participation and Autonomy Questionnaire (IPA)“<sup>22</sup>, das „Late Life Function and Disability Instrument (Late-Life FDI)“<sup>23</sup> und das „Assessment of Life Habits (LIFE-H)“<sup>24</sup>. Das „Canadian Occupational Performance Measure“ wird in der klinischen Praxis ebenfalls oft verwendet. Nur LIFE-H definiert indessen Messtechniken für die DM1-Bevölkerung (Zuverlässigkeit zwischen der Bewertung und zwischen den Bewertenden). LIFE-H dokumentiert die Art und Weise, wie Patienten alltägliche Verrichtungen durchführen und sozialen Rollen. Es handelt sich hier um ein generisches Hilfsmittel, welches die subjektive Wahrnehmung des Patienten in Bezug auf die durch die gesundheitsbedingte Beeinträchtigung verursachte Erschwerung/Verhinderung einer spezifischen alltäglichen Tätigkeit, beispielsweise der Zubereitung einer Mahlzeit oder der Ausführung freiwilliger Arbeit, berücksichtigt <sup>25</sup>. Obwohl es auf einer anderen konzeptionellen Grundlage beruht, gehört LIFE-H <sup>24</sup> zu den Instrumenten, welche im Vergleich zu anderen Bemessungstools die meisten Punkte der ICF-Teilnahmebereiche berücksichtigt <sup>26</sup>. LIFE-H hat somit hinreichende Gültigkeit bewiesen <sup>27</sup>. In der Anwendung bei DM1-Patienten weist LIFE-H eine hohe bis durchschnittliche Test-retest- und Inter-Rater-Zuverlässigkeit auf <sup>28</sup>.

B) Bewertung der persönlichen Faktoren

Da DM1 eine Krankheit mit progressivem Verlauf ist, sollte die Bewertung der persönlichen Faktoren während einem gleichbleibenden geistigen Zustand und im engen Zusammenhang mit dem durch den DM1-Patienten definierten ergotherapeutischen Schwerpunkt durchgeführt werden.

### **Bewertung der sensorischen und der neuromuskulären Faktoren**

Reduzierte Muskelkraft ist das Kennzeichen aller neuromuskulären Krankheiten. Hingegen gehen bei DM1 oft andere Symptome der Reduzierung der Muskelkraft voraus. Bei DM1 liegt eine sich langsam entwickelnde Muskelschwäche mit einem distalen und proximalen Verteilmuster vor. Gesichtsmuskel-Schwäche, Atrophie, Ptosis, Schwäche des Hals- und Nackenmuskels, der langen Fingerflexoren und der Fuß-Dorsiflexoren gehören zu den früheren Symptomen von DM1 <sup>29</sup>. Myotonie ist ein häufig präsent Symptom (36 -75.9%) <sup>29, 30</sup>. Der Bewegungsradius der oberen Extremitäten wird durch die reduzierte Muskelkraft oft eingeschränkt. Bis heute gibt es dafür keine effektive Behandlungsmöglichkeit. Ebenso betroffen sind Ausdauer, Koordination, Körperhaltungskontrolle, Feinkoordination und Geschicklichkeit. Auch hierfür gibt es bis heute keine effektive Behandlungsmöglichkeit. Die Reflexe sind bei DM1 ebenfalls betroffen. Ein sensorisches Testing ist selten notwendig, das bei Myotoner Dystrophie kein sensorischer Zusammenhang beobachtet worden ist. Ausgenommen davon ist die Sensitivität auf Kälte. Diesbezüglich kann der Patient beraten werden <sup>29</sup>. Eine Bewertung der Weichteile ist selten von Belang.

### **Bewertung von Wahrnehmung und Kognition**

Die Bewertung von Wahrnehmung und Kognition wird üblicherweise durch den Neurologen durchgeführt. Durch die Bewertung der Auswirkungen einer kognitiv-perspektiven Beeinträchtigungen auf die täglichen Aktivitäten und die sozialen Rollen des Patienten kann der Ergotherapeut einen wichtigen Beitrag dazu leisten <sup>21</sup>. Bei DM1 sollten die Themen Fatigue, Hypersomnolenz, die Exekutivfunktionen und Apathie speziell beobachtet werden.

### **Bewertung der psychologischen Fähigkeiten und der psychologischen Komponenten**

Die Bewertung der psychologischen Fähigkeiten und der psychologischen Komponenten beinhaltet die Fähigkeit, mit der Gesellschaft zu interagieren und Emotionen zu verarbeiten <sup>21</sup>. Es ist notwendig, Kenntnisse über diese Komponenten zu erlangen, um den Patienten dabei zu unterstützen, diese zu maximieren. Dies beinhaltet die psychologischen Fähigkeiten

(Werte, Interessen, Selbstkonzept), soziale Fähigkeiten (Rollenverhalten, soziales Verhalten, soziale Kompetenz und Selbstdarstellung) und Eigenverantwortung (Bewältigungsstrategien, Zeitmanagement und Eigenkontrolle). Im Zusammenhang mit DM1 sollten Kenntnisse über diese Fähigkeiten erlangt werden, um die soziale Partizipation im Zusammenhang mit den bekannten Eigenschaften von DM1, wie beispielsweise vermeidende Persönlichkeitsmerkmale<sup>31</sup>, verminderter Affekt und wenige Interessen, richtig zu interpretieren.

#### C) Bewertung des Performance-Kontexts (Umweltfaktoren)

Da DM1 eine Krankheit mit progressivem Verlauf ist, sollte die Rolle der Umweltfaktoren und speziell das Implementieren gesellschaftlicher Unterstützungsmaßnahmen (Haushaltshilfe, Mahlzeitendienst, Hauspflege, Budgetverwaltung etc.) nicht unterbewertet werden, da sie wohl die effektivsten Maßnahmen darstellen, um einige der Konsequenzen und Lasten zu lindern, welche im Zusammenhang mit dieser Erkrankung stehen<sup>3</sup>. Als Gruppe verfügen DM1-Patienten über einen niedrigen Bildungsstand, eine hohe Arbeitslosenrate, ein geringes Einkommen und eine hohe Abhängigkeit von sozialer Unterstützung. Der Vergleich mit der allgemeinen Referenzbevölkerung bestätigt somit einen sozioökonomischen Nachteil<sup>13; 14</sup>. Bei einer sozial-räumlichen Modellierung einer urbanen Gegend von Saguenay-Lac-Saint-Jean wurde festgestellt, dass Patienten mit DM1 sechsmal häufiger in benachteiligter als in privilegierter Nachbarschaft leben<sup>32</sup>. Solche Muster der Wohnsegregation legen eine Doppelbelastung für benachteiligte Menschen nahe: Sie haben nicht nur mit Problemen zu kämpfen, die aufgrund ihres Mangels an Einkommen entstehen, sondern zusätzlich mit den sozialen Auswirkungen, in einer Gegend zu wohnen, in der die meisten Nachbarn ebenfalls arm sind<sup>33</sup>. Ein solches Phänomen kann dazu führen, dass DM1-Patienten arm bleiben, was wiederum zu einem sozialen Ausschluss und zu Isolation führen kann<sup>33</sup>. Bewohner extrem armer Wohngegenden berichten oft, dass der Zugang zur regulären sozialen Unterstützung fehlt und dass sie weder einen Ehepartner noch enge Freunde haben. Menschen, welche weniger soziale und emotionale Unterstützung von anderen erhalten, tendieren dazu, sich weniger gut zu fühlen, vermehrt unter Depressionen zu leiden und durch chronische Erkrankungen stärker behindert zu sein<sup>34</sup>. Die Wahrnehmung negativer Unterstützung und Haltung von Familie und Freunden war ein erklärender Faktor für das Ausmaß der Partizipation auf den Gebieten Arbeit, Freizeitgestaltung und Mobilität<sup>8</sup>.

## ERGOTHERAPEUTISCHS ARBEITSFELD

Empfehlungen basieren üblicherweise auf der klinischen Praxis, da ganz wenige Studien über Ergotherapie vorliegen. Gestützt auf Befunde qualitativer Studien empfiehlt eine Literaturbeurteilung<sup>1</sup> einen Klienten-zentrierten Ansatz, welcher folgende Aspekte beinhaltet: Aufklärung des Patienten über die Krankheit, da Aufklärung für ihn eine wichtige Rolle in seinem Verständnis führt, adaptive Strategien zu erlernen (Jönsson et al., 1999; Nätterlund & Ahlström, 1999; Young, 1989). Bewertung der Wahrnehmung der Lebensgeschichte durch den Patienten, persönliche Werte, Ziele und Probleme (Jönsson et al., 1999). Information des Patienten über verfügbare adaptive Strategien. Identifizierung der adaptiven Strategien des Patienten. Diese können in der ergotherapeutischen Behandlung dazu verwendet werden, um den Patienten zu Veränderungen seiner Leistung (sozialer Partizipation) zu befähigen (Jönsson et al., 1999). Die ergotherapeutische Begleitung beinhaltet das Training alltäglicher Verrichtungen, Training der Fähigkeiten (Feinmotorik), Beratung und Instruktion für den Umgang mit Hilfsmitteln, Abgabe von Schienen und (Arm-)Schlingen, Beratung über kraftsparende Strategien, die Krankheitsaufklärung des Patienten, der Familie, der Betreuer oder eine Kombination dieser Punkte.

#### A) Behandlungsansätze für die Leistung des Patienten (soziale Partizipation)

Der Sinn der ergotherapeutischen Behandlung besteht darin, den Patienten dabei zu unterstützen, notwendige Fähigkeiten im Bereich der sozialen Partizipation zu erlernen oder wieder zu erlangen, um so unabhängig wie möglich leben zu können<sup>21</sup>. Die Behandlungsstrategie richtet sich hauptsächlich auf die Kompensation und auf die Aufklärung über die Krankheit. Beim Kompensations-Ansatz können mit dem Patienten drei Möglichkeiten ausprobiert werden: 1) Anpassung der Aufgabe 2) Verwendung eines Hilfsmittels oder 3) Anpassung der Umgebung der Arbeit<sup>21</sup>. Die Aufklärung kann bei DM1 im Verhältnis zu den kognitiven Fähigkeiten eine echte Herausforderung darstellen. Aus einer Großstudie geht hervor, dass die höchste Unzufriedenheit (40%-25% sind höchst unzufrieden) bei der Partizipation bei der Arbeit und in der Freizeit dann entsteht, wenn sie mit Fitness-Aktivitäten verbunden ist.

Körperpflege: Häufige festgestellte Probleme können im Zusammenhang mit der Funktion der oberen Extremitäten (beispielsweise das Heben eines Becher, Haare waschen, Po abwischen nach dem Toilettengang, Knöpfe) oder der unteren Extremitäten (Gehen zur Toilette, Stehen unter der Dusche) oder beidem (Hosen anziehen, Transfer von/in die Badewanne) stehen. Multisystemische Komplikationen wie Durchfall, anale Inkontinenz und Dysphagie, können diese Erscheinungen verstärken. Verbesserungsmaßnahmen können somit bei der Körperpflege unterstützen. Diese Aspekte werden üblicherweise problemorientiert abgegangen, in dem adaptive Techniken, spezielle Einrichtungen und/oder hauspflegerische Unterstützung vorgeschlagen werden <sup>35</sup>.

Mobilität: Bei manchen Patienten sind in einem frühen Stadium die Knie-Extensoren in starkem Umfang betroffen und führen rasch zu einer Rollstuhlabhängigkeit. Patienten, die auf einen Rollstuhl angewiesen sind, weisen oft eine moderate bis schwere proximale Schwäche oder Rumpfschwäche auf. Wird ein Rollstuhl verwendet, ist folglich besonders auf die Stabilität und auf die Körperhaltung im Sitzen, auf die Fähigkeit, aus dem Rollstuhl aufzustehen und auf die Transferfähigkeiten zu achten <sup>35</sup>. Der Bedarf nach einem elektrischen Rollstuhl oder nach einem vierrädrigen Scooter kommt ebenfalls vor, ist aber weniger häufig.

Arbeit: Für dieses Gebiet sind keine spezifischen Behandlungsansätze bekannt.

Freizeitgestaltung: Für dieses Gebiet sind keine spezifischen Behandlungsansätze bekannt.

#### B) Behandlungsansätze für die Leistungskomponenten (Persönliche Faktoren)

Muskelstärke: In einer Studie mit fünf Patienten wurde ergotherapeutisch ausschließlich die Stärkung der Handmuskulatur versucht. Die geringe Anzahl der Testpersonen reicht nicht als Basis für klinische Richtlinien aus <sup>36</sup>. Eine kürzlich durchgeführte Cochrane Collaboration Review kam zum Schluss, dass ein moderat-intensives Krafttraining bei Patienten mit Myotoner Dystrophie keinen Schaden verursacht. Hingegen gibt es unzureichende Beweise, dass dieses Vorteile bietet <sup>37</sup>.

Myotonie : Eine kürzlich durchgeführte Cochrane Collaboration Review kam zum Schluss, dass es aufgrund ungenügender Qualität von Daten und wegen dem Fehlen von Random-Studien nicht möglich ist, zu bestätigen, ob eine medikamentöse Behandlung von Myotonie sicher und effektiv ist <sup>38</sup>.

Dysphagie: Eine Cochrane Review kommt zum Schluss, dass keine Testuntersuchung adäquate Behandlungsmöglichkeiten für die Behandlung von Dysphagien bei chronischen Muskelkrankheiten untersucht hat.<sup>39</sup> Sie berichtet, dass sich die hauptsächlichen Behandlungsmethoden auf Patienten mit Schlaganfall beziehen und Diätanpassungen, die Anpassung an sichere Schlucktechniken, operative Eingriffe und enterale Ernährung beschreiben. Bisher wurde keine einzige universell einsetzbare effektive Behandlungsmethode für Dysphagie bei DM1 beschrieben. Dies spiegelt vermutlich die Tatsache wider, dass der Dysphagie bei DM1 viele unterschiedliche Mechanismen zugrunde liegen<sup>40</sup>. . Strategien zur Erleichterung der Rachenfunktionen bei DM1 Patienten beinhalten: 1) Strikte Einhaltung der Maßnahmen zur Verhinderung von Reflux. 2) Instruieren von Freunden und Familienmitglieder über die Anwendung des Heimlich-Manövers 3) Ernährungsberatung mit einer Betonung der Nahrungsdichte innerhalb eines begrenzten Konsistenzbereichs (dies wird als die sicherste effektivste Methode beschrieben). 4) Strategien zur Erleichterung der Pharynx-Entleerung, beispielsweise sorgfältiges Kauen, im Mund kleine weiche Portionen bilden, wiederholtes Schlucken, abwechseln zwischen fester und flüssiger Nahrung (Aspirations-Risiko beachten!) und 5) bei erhöhtem Aspirationsrisiko Strategien zum Schutz der Atemwege <sup>41</sup>.

#### C) Behandlungsansätze Performance-Kontext (Umweltfaktoren)

Das Bereitstellen von Wissen und Informationen hat sich bei der Unterstützung von Familien und Angehörigen im Umgang mit neuromuskulären Krankheiten bewährt<sup>42</sup>. . Ein unterstützende Beziehungen, sei dies in Form praktischer oder emotionaler Unterstützung oder das Teilen von Wissen, können das gesundheitsfördernde Verhalten von DM1-Patienten fördern und sollten unterstützt werden <sup>14</sup>. Auf Gemeindeebene kann das Schaffen von Begegnungseinrichtungen die soziale Isolation von Patienten mit DM1 reduzieren. In diesem Zusammenhang führt die Zugehörigkeit von DM1-Patienten zu einem Verein zu einer Zunahme des Wohlbefindens <sup>43</sup>.

## **WIRKSAMKEIT DER ERGOTHERAPEUTISCHEN BEHANDLUNG**

Cup & al, (2008)<sup>1</sup> haben eine weitreichende Review der Literatur durchgeführt um zu beurteilen, ob es ergotherapeutische Anhaltspunkte für die Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Krankheiten gibt. Die anfängliche Suchstrategie ergab 3'534 Zitate. Nach der Sichtung der Mehrheit dieser Studien (3,528) wurde festgestellt, dass diese nicht den vordefinierten Kriterien entsprachen. Nur sechs Volltext-Artikel wurden beibehalten und von diesen befasste sich lediglich einer mit Myotoner Dystrophie Typ 1<sup>1</sup>. Dessen Inhalt bestand aus der Bewertung eines individualisierten Handtrainingsprogramms mit einem auf Silikon basierenden Kitt bei fünf Patienten mit DM1. In der Eigenbewertung wurde eine Verbesserung festgestellt und Zufriedenheit mit der Verbesserung unter Anwendung des Canadian Occupational Performance Measure<sup>36</sup>. Die Verbesserung bezog sich sowohl auf die Muskelstärke als auch auf die Feinmotorik, nicht aber auf die Griff- und auf die Kneifstärke. Diese Studie liefert einige Hinweise auf die Wirksamkeit eines Hand-Trainings bei Muskelkrankheiten mit mindestens 3 von 5 Muskeltests am Handgelenk und an der Hand. Die Bewertung umfasste 12 Wochen mit einem 45 minütigen Programm, welches dreimal pro Woche durchgeführt wurde. Die Methode umfasste Übungen mit einem auf Silikon basierenden Kitt und ein Stretching-Programm.

## **BEWERTUNG DER NOTWENDIGKEIT EINER ERGOTHERAPEUTISCHEN BEGLEITUNG**

Mit dem Test „Perceived Limitations in Activities and Needs Questionnaire (PLAN-Q)<sup>44,45</sup> werden Patienten mit einer neuromuskulären Krankheit ausgewählt, welche zu einer einmaligen Beratung an den Ergotherapeuten, den Physiotherapeuten und den Logopäden überwiesen werden sollen. Der PLAN-Q erfasst lediglich die Meinung des Patienten und die Auswertungen zeigen, dass die Resultate von mal zu mal voneinander abweichen. Tatsächlich ist es so, dass sich das Bedürfnis der Patienten nach einer Überweisung innerhalb zweier Wochen verändert.

## REFERENZEN:

1. Cup EHC, Sturkenboom IHW, Pieterse AJ, et al. **The evidence for occupational therapy for adults with neuromuscular diseases: a systematic review.** *OTJR: Occupation, Participation & Health* 2008;28:12-8.
2. 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.
3. Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. **Life habits in myotonic dystrophy type 1.** *J Rehabil Med* 2007;39:560-6.
4. Ronnblom A, Forsberg H, Danielsson A. **Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy.** *Scand J Gastroenterol* 1996;31:654-7.
5. Marcon M, Briani C, Ermani M, et al. **Positive correlation of CTG expansion and pharyngoesophageal alterations in myotonic dystrophy patients.** *Ital J Neurol Sci* 1998;19:75-80.
6. Natterlund B, Ahlstrom G. **Problem-focused coping and satisfaction with activities of daily living in individuals with muscular dystrophy and postpolio syndrome.** *Scand J Caring Sci* 1999;13:26-32.
7. Nitz JC, Burns YR, Jackson RV. **Sit-to-stand and walking ability in patients with neuromuscular conditions.** *Physiotherapy* 1997;83:223-7.
8. 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.
9. Thomasen E. **Myotonia:** Aarhus: Universitetsforlaget; 1948.
10. Caughey JE, Myriantopoulos NC. **Dystrophia Myotonica and Related Disorders:** Springfield. Ill: Charles C Thomas; 1963.
11. Natterlund B, Ahlstrom G. **Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy.** *J Rehabil Med* 2001;33:206-11.
12. Andries F, Wevers CWJ, Wintzen AR, et al. **Vocational perspectives and neuromuscular disorders.** *International Journal of Rehabilitation Research* 1997;20:255-73.
13. Perron M, Veillette S, Mathieu J. **La dystrophie myotonique: I. Caracteristiques socio-economiques et residentielles des malades.** *Can J Neurol Sci* 1989;16:109-13.
14. Laberge L, Veillette S, Mathieu J, Auclair J, Perron M. **The correlation of CTG repeat length with material and social deprivation in myotonic dystrophy.** *Clin Genet* 2007;71:59-66.
15. WHO. **International Classification of Functioning, Disability and Health** : ICF. Geneva: WHO; 2001.
16. Cardol M, Brandsma JW, de Groot IJ, van den Bos GA, de Haan RJ, de Jong BA. **Handicap questionnaires: what do they assess?** *Disabil Rehabil* 1999;21:97-105.



17. Fougeyrollas P, Cloutier R, Bergeron H, Côté J, St-Michel G. **The Quebec classification: Disability Creation Process. Lac-St-Charles, Quebec:** International Network on the Disability Creation Process; 1999.
18. Sivaraman Nair KP. **Life goals: the concept and its relevance to rehabilitation.** *Clin Rehabil* 2003;17:192-202.
19. Levasseur M, Desrosiers J, Noreau L. **Is social participation associated with quality of life of older adults with physical disabilities?** *Disabil Rehabil* 2004;26:1206-13.
20. Johnston M, Nissim EN, Wood K, Hwang K, Tulsy D. **Objective and subjective handicap following spinal cord injury: interrelationships and predictors.** *J Spinal Cord Med* 2002;25:11-22.
21. Neistadt ME, Crepeau Blesedell E. **Occupational Therapy.** 9th ed. Philadelphia: Lippincott; 1998.
22. Cardol M, de Haan RJ, de Jong BA, van den Bos GA, de Groot IJ. **Psychometric properties of the Impact on Participation and Autonomy Questionnaire The development of a handicap assessment questionnaire: the Impact on Participation and Autonomy (IPA).** *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:210-6.
23. Jette AM, Haley SM, Coster WJ, et al. **Late life function and disability instrument: I. Development and evaluation of the disability component.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M209-16.
24. Fougeyrollas P, Noreau L. **Life Habits Measure - General Short Form LIFE-H 3.1).** Lac St-Charles, Québec, Canada: INDCP; 2003.
25. Noreau L, Fougeyrollas P, Vincent C. **The LIFE-H : Assessment of the quality of social participation.** *Technology and Disability* 2002;14:113-8.
26. Dijkers MP, Whiteneck G, El-Jaroudi R. **Measures of social outcomes in disability research.** *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:S63-80.
27. Fougeyrollas P, Noreau L, Bergeron H, Cloutier R, Dion SA, St-Michel G. **Social consequences of long term impairments and disabilities: conceptual approach and assessment of handicap.** *Int J Rehabil Res* 1998;21:127-41.
28. Gagnon C, Mathieu J, Noreau L. **Measurement of participation in myotonic dystrophy: reliability of the LIFE-H.** *Neuromuscul Disord* 2006;16:262-8.
29. Harper P. **Myotonic dystrophy.** 3rd ed. London: WB Saunders; 2001.
30. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C, Boily C. **Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation.** *Neurology* 1992;42:203-8.
31. Meola G, Sansone V, Perani D, et al. **Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2).** *Neuromuscul Disord* 2003;13:813-21.

32. Veillette S, Perron M, Mathieu J, Prévost C, Hébert G. **Socio-cultural factors influencing the spread of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of the province of Quebec (Canada).** In: Genetics, Demography and Health, Minority Populations. London: The Macmillan Press Ltd; 1992:83-101.
33. Wilson WJ. **The truly disadvantaged.** Chicago: University of Chicago Press; 1987.
34. Wilkinson R, Marmot M. **Social determinants of health: the solid facts.** Geneva: World Health Organization; 1998.
35. Phillips MF, Mathieu J. **Physical disability in myotonic dystrophy.** In: Harper P, van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE, eds. Myotonic Dystrophy: Present Management, Future Therapy. New York: Oxford University Press; 2004.
36. Aldehag AS, Jonsson H, Ansved T. **Effects of a hand training programme in five patients with myotonic dystrophy type 1.** *Occup Ther Int* 2005;12:14-27.
37. van der Kooi EL, Lindeman E, Riphagen I. **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003907.
38. Trip J, Drost G, van Engelen BGM, Faber CG. **Drug treatment for myotonia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
39. Hill M, Hughes T, Milford C. **Treatment for swallowing difficulties (dysphagia) in chronic muscle disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD004303.
40. van Engelen BGM, Brunner HG. **Gastrointestinal dysfunction in myotonic dystrophy.** In: **Myotonic Dystrophy: Present Management, Future Therapy.** New York: Oxford University Press; 2004.
41. Leonard RJ, Kendall KA, Johnson R, McKenzie S. **Swallowing in myotonic muscular dystrophy: a videofluoroscopic study.** *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:979-85.
42. Sigford BJ, Lanham RA, Jr. **Cognitive, psychosocial, and educational issues in neuromuscular disease.** *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 1998;9:249-70.
43. van Haastregt JC, de Witte LP, Terpstra SJ, Diederiks JP, van der Horst FG, de Geus CA. **Membership of a patients' association and well-being. A study into the relationship between membership of a patients' association, fellow-patient contact, information received, and psychosocial well-being of people with a neuromuscular disease.** *Patient Educ Couns* 1994;24:135-48.
44. Pieterse AJ, Cup EH, Knuijt S, et al. **Development of a tool to guide referral of patients with neuromuscular disorders to allied health services. Part one.** *Disabil Rehabil* 2008;30:855-62.
45. Pieterse AJ, Cup EH, Knuijt S, et al. **Development of a tool to guide referral of patients with neuromuscular disorders to allied health services. Part two.** *Disabil Rehabil* 2008;30:863-70.

# DIE ROLLE DER PHYSIOTHERAPIE IN DER BEURTEILUNG UND DER BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT MYOTONER DYSTROPHIE

Shree Pandya, PT, DPT, MS, Katy Eichinger, PT, DPT, NCS

Department of Neurology, School of Medicine and Dentistry, University of Rochester, Rochester, NY

---

Physiotherapeuten sind Fachleute des Gesundheitswesens, welche über ein Post-Abitur eines Colleges oder einer Universität verfügen (Master of Physical Therapy, MPT oder Doctor of Physical Therapy, DPT). Zusätzlich können sie über einen weiterführenden Abschluss auf einem Spezialgebiet verfügen, beispielsweise in der Pädiatrie (PCS), in der Geriatrie (GCS), der Neurologie (NCS) der Kardiologie/Pulmologie (CCS) oder der orthopädischer Physiotherapie (OCS). Physiotherapeuten arbeiten in einem breiten Gebiet u. a. in Spitälern und Pflegeheimen, Tageskliniken, Hauspflegeverbänden und Schulen.<sup>1</sup> Die meisten Patienten mit Myotoner Dystrophie werden einem Physiotherapeuten erstmals in einer multidisziplinären Klinik begegnen, in welcher ihre Krankheit symptombezogen behandelt wird. In diesem Umfeld übernimmt der Physiotherapeut eine konsultative Rolle, in welcher er Bewertungen durchführt und den Bedürfnissen des Patienten angepasste Übungen, Instruktionen und Empfehlungen vermittelt. Der Physiotherapeut kann auch als Bindeglied handeln und die Zusammenarbeit der Therapeuten in den Bereichen Schule oder Gemeinde unterstützen, welche den Patienten bereits bedarfsorientiert begleiten. Einige der physiotherapeutischen Schwerpunkte umfassen körperliche Übungen/Aktivitäten, Schmerz- und/oder Fatigue-Management sowie (den korrekten Umgang mit) Orthesen, Stützen und weiteren assistierenden/adaptiven Hilfsmitteln. Das Ziel der physiotherapeutischen Behandlung besteht in der Maximierung der funktionellen Fähigkeiten, der Verzögerung sekundärer Komplikationen und der Verbesserung der Lebensqualität des DM-Patienten

Myotone Dystrophie ist die häufigste Form der Muskeldystrophie bei Erwachsenen. Es handelt sich hierbei um eine autosomal-dominante Krankheit was bedeutet, dass bei einem Träger des Gens eine Chance von 50-50 % besteht, dieses zu vererben. Diese multisystemische Krankheit mit progressivem Verlauf wirkt sich auf die Systeme der Muskeln, der Atmung, des Herzes sowie auf das neurologische und auf das endokrine System aus. Gegenwärtig sind zwei Varianten von DM bekannt: DM1, welche durch einen Defekt im Chromosom 19 entsteht und DM2 aufgrund eines Defekts auf Chromosom 3.2. DM1 wurde erstmals im frühen 19. Jahrhundert beschrieben und ist weit besser erforscht, während DM2 erst im letzten Jahrzehnt beschrieben worden ist. Dieser Phänotyp muss noch deutlich besser erforscht werden.<sup>3</sup> DM1 und DM2 weisen einige Gemeinsamkeiten, aber auch signifikante Unterschiede auf. Bei DM1 beschreibt die Fachliteratur vier klinische Phänotypen. Bei diesen Patienten können Symptome in unterschiedlichen Lebensabschnitten auftauchen: Bei der Geburt (die kongenitale Form), im Kindesalter, im Erwachsenenalter oder im späteren Lebensabschnitt. Der kongenitale Phänotyp ist bei DM2 bisher nicht bekannt und bei den meisten Betroffenen äußert sich die Erkrankung im Erwachsenenalter. Schwäche und der Verlust an Muskelmasse (Atrophie) stehen bei DM1-Patienten im Vordergrund, wogegen Muskelschmerzen und Myotonie bei DM2-Patienten die häufigsten Symptome darstellen. Patienten mit DM1 weisen in erster Linie eine Schwäche der Gesichtsmuskeln und eine distale Schwäche der Gliedmaßen auf. Im Gegensatz dazu besteht bei DM2-Patienten eine proximale Schwäche. Muskuläre Schwierigkeiten – Schwäche, Massenverlust und funktionelle Probleme – bilden oft den Hauptgrund, weshalb Patienten die Hilfe und die Unterstützung eines Physiotherapeuten in Anspruch nehmen. Trotzdem ist zu beachten, dass es sich bei DM um eine multisystemische Krankheit handelt. Es ist deshalb wichtig, die ganze Bandbreite systemischer Beschwerden zu erfassen, um die muskelbezogenen Symptome im gesamten Zusammenhang des Patienten zu behandeln.<sup>2, 3, 4</sup> Die kongenitale Form von DM1 und die Form mit Auftreten im Kindesalter weisen nicht vergleichbare Eigenschaften auf. Aus diesem Grund haben wir uns entschieden, die physiotherapeutischen Behandlungsansätze dieser Formen weiter unten speziell zu beschreiben.

## PHYSIOTHERAPEUTISCHES BEWERTUNG

In einer ersten Bewertung erfasst der Physiotherapeut die detaillierte Geschichte der Symptome und/oder Schwierigkeiten, wie sich diese mit der Zeit verändert haben, Faktoren, welche diese lindern oder verstärken und wie sie sich auf die täglichen Aktivitäten und auf den Alltag des Patienten auswirken. Angaben zur beruflichen Beschäftigung, zum Lebensstil, zu Freizeitaktivitäten und zur familiären Rolle des Patienten sind essentielle Bestandteile dieses Evaluations-Prozesses.

Wie erwähnt handelt es sich bei Myotoner Dystrophie um eine systemische Krankheit. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass der Physiotherapeut eine Systembewertung nach den Richtlinien des „Guide to Physical Therapy“<sup>5</sup> sowie eine Bewertung der Kognition/Kommunikationsfähigkeit, des muskuloskeletalen, des neuromuskulären und des kardiovaskulären/pulmonalen Systems sowie des Integuments und der Haut durchführt.

Patienten mit DM können sowohl kognitive als auch kommunikative Probleme aufweisen.<sup>2,3,4</sup> Symptome umfassen Somnolenz, Apathie, spezifische Persönlichkeitsmerkmale, Defizit der Exekutivfunktionen, Depressionen und Fatigue. Diese kognitiven Einschränkungen können die Fähigkeiten des Patienten, Empfehlungen zu befolgen, beeinträchtigen und sind daher bei der Erstellung eines Therapieplans oder eines Behandlungsprogramms zu berücksichtigen. Kommunikationsprobleme können sowohl aufgrund einer Gesichtsmuskelschwächung als auch aufgrund einer Myotonie im Kiefer und Zunge entstehen. Diese erschweren nicht nur die Kommunikation zwischen Patient und Therapeuten sondern hat auch einen Einfluss auf die soziale Kommunikation, was zu einigen der früher beschriebenen psychosozialen Probleme führt.

Die neuromuskulären und die muskuloskeletalen Systeme stehen oft im Vordergrund bei der Untersuchung, das deren Schwächung oft die am stärksten behindernden Auswirkungen dieser Krankheit ist. Das am häufigsten beobachtete Verteilmuster der Muskelschwäche bei DM1-Patienten beinhaltet die Gesichtsmuskulatur (Masseter und Temporalis), den Nackenmuskel (Sternokleidomastoideus), die langen Fingerflexoren der Hand sowie den dorsalen und/oder plantaren Knöchelflexor<sup>4</sup>. Der Befall der Muskulatur beginnt üblicherweise in der zweiten, dritten oder vierten Lebensdekade und ist langsam progredient. Die Schwächung entwickelt sich von der distalen zur proximalen Muskulatur. Bei der kongenitalen Form der Myotonen Dystrophie äußert sich diese während der neonatalen Periode in einer generalisierten Hypotonie. Bei DM2 sind vornehmlich die proximalen Muskeln betroffen. Der progressive Verlauf ist ebenfalls langsam und beginnt im mittleren Lebensabschnitt des Erwachsenen<sup>2</sup>. Es ist wichtig, dass der Physiotherapeut über die Kompetenz verfügt, sämtliche Muskeln manuell zu testen, da das Verteilmuster sowohl für den Krankheitsverlauf als auch für möglicherweise entstehende Mobilitätseinschränkungen prädikativ sein kann. Eine objektivere Kraftmessung kann sowohl durch Hand-Dynamometer als auch durch kostenintensivere Geräte, wie beispielweise das Quantitative Muscle Assessment (QMA)-System durchgeführt werden. QMA-Systeme werden oft in der Forschung eingesetzt. Normative Daten stehen sowohl für Kinder als auch für Erwachsene zur Verfügung.<sup>6-10</sup>

Myotonie ist die andere muskuloskeletale Erscheinung bei Myotoner Dystrophie. Unter Myotonie versteht man die Unfähigkeit eines Muskels, sich nach einer kräftigen Kontraktion zu entspannen. Patienten, bei denen die Handmuskulatur durch Myotonie betroffen ist, berichten oft von Schwierigkeiten, den Griff nach einem kräftigen Händeschütteln zu lösen, was bei sozialen Kontakten zu peinlichen Situationen führen kann. Ebenfalls beschrieben werden myotone Beschwerden der Kiefermuskulatur und der Zunge, welche zu Sprachstörungen sowie Behinderungen beim Kauen und Schlucken führen<sup>2,3,4</sup>. Myotonie der Beinmuskulatur kann bei Bewegungen wie dem Treppensteigen, Rennen etc. zu Schwierigkeiten führen. Symptome von Myotonie können sich auch in anderen Körperregionen äußern. Patienten berichten oft davon, dass sich myotone Symptome bei kälteren Temperaturen verstärken. Myotonie wird mit Medikamenten wie beispielsweise Mexilitene behandelt.<sup>11</sup>

DM1 ist eine Krankheit mit langsam progressivem Verlauf. Bewegungseinschränkungen aufgrund zunehmender Muskelschwäche können manche Patienten durch den Einsatz weniger betroffener Muskeln oft kompensieren. Trotzdem ist es sehr wichtig, einfache funktionelle Aktivitäten, wie etwa das Aufstehen von einem Stuhl, das Umhergehen und das Treppensteigen, zu beobachten. Diese funktionellen Aufgaben können in zeitlichen Abständen überprüft und als Grundlage für die Bewertung der Unterstützung oder für den Verlauf der Krankheit verwendet

werden. Bei diesen Patienten wichtig ist außerdem die Bewertung der Handfunktionen, beispielsweise der Griff- und der Kneifstärke. Detaillierte Informationen über Funktionstests der Hand und Behandlungsansätze sind im Abschnitt Ergotherapie aufgeführt. .

Im kardiovaskuläre System können Herzrhythmusstörungen und Leitungsstörungen entstehen. Es kann aber auch der Herzmuskel selbst betroffen sein <sup>2</sup>. Eine Insuffizienz des Atmungssystems kann sowohl aufgrund von Myotonie oder aufgrund der Schwächung der Atemmuskulatur entstehen.<sup>2</sup> Der Befall der Atemmuskulatur führt im späteren Krankheitsverlauf oft zu einer reduzierten Vitalkapazität. DM1-Patienten mit reduzierter Atmungsfunktion weisen häufiger ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung pulmonaler Komplikationen, wie beispielsweise Pneumonien, auf <sup>4</sup>. Bei der Erstellung einer Übungsempfehlung für ein Programm, welches der Patient zu Hause durchführt, muss dieser ausführlich darüber instruiert werden, wie er seine kardio-respiratorische Reaktion mit einem geeigneten einfachen Hilfsmittel, wie beispielsweise einem Pulsmesser, der Borg-Skala etc. richtig überwacht. Die diesbezüglichen Rückmeldung des Patienten an den Physiotherapeuten sind äußerst wichtig. Abhängig von der Entwicklung der Krankheit können Patienten mit Myotoner Dystrophie eine geringere Übungstoleranz aufweisen und müssen daher sorgfältig überwacht werden.

Das Integument ist normalerweise nicht betroffen, da sich Myotone Dystrophie nicht auf die Sensorik bezieht. Liegen jedoch Hinweise auf mangelnde Bewegung vor und zeichnen sich aufgrund des Muskelabbaus die Knochen ab, sollte das Integument beobachtet werden.

Schmerzen und Fatigue sind bei Patienten mit DM1 und DM2 weit verbreitete Beschwerden <sup>12-16</sup>. . In einer Studie von Jensen et al.<sup>14</sup>, 14 treten Schmerzen vor allem im unteren Rückenbereich und in den Beinen auf. Über 60% der Patienten mit einer neuromuskulären Erkrankung leiden unter Fatigue. Fatigue kann einen großen Einfluss auf die Erwerbstätigkeit eines DM-Patienten haben. Aus diesem Grund sollten die Faktoren Schmerz und Fatigue bewertet und bedarfsgerecht behandelt werden.

Schlussendlich sollte erwähnt werden, dass viele dieser Patienten gastrointestinale Schwierigkeiten haben, die sich an beliebiger Stelle des Verdauungstrakts manifestieren können. Beschriebene Beschwerden umfassen Dysphagie, Sodbrennen, abdominale Schmerzen und Veränderungen der Darmfunktionen.<sup>17, 18</sup> Diese Beeinträchtigungen des Gastrointestinal-Trakts kann für den Patienten sehr hindernd sein und – um dies einmal mehr zu erwähnen – seine Möglichkeit, an einem Trainingsprogramm teilzunehmen, beeinträchtigen.

## PHYSIOTHERAPEUTISCHE BEHANDLUNG

### Übung/Training

Patienten mit Myotoner Dystrophie können oft Fragen zu körperlichen Übungen haben. Übungen, inklusive Bewegungsübungen, Krafttraining und kardiovaskuläre Übungen (Aerobic) sind wichtig für die Behandlung der muskuloskeletalen und der kardio-respiratorischen Beschwerden, welche durch Myotone Dystrophie verursacht werden. Bewegungsübungen sind wichtig zum Erhalt der Beweglichkeit der Gelenke und des Gleichgewichts und können zudem eine Rolle bei der Schmerzlinderung spielen, wenn diese auf ein muskuläres Ungleichgewicht oder auf Verspannungen zurückzuführen sind. Wegen der Schwächung durch die Muskelatrophie kann es dem Patienten aufgrund der Schwerkraft schwerfallen, eine Bewegung vollständig auszuführen. Somit kann es hilfreich sein, den Körper(teil) so auszurichten, dass der Einfluss der Schwerkraft minimiert wird. Beispielweise kann der Patient Schwierigkeiten haben, seine Arme im Sitzen oder im Stehen zu heben, also bei einer Schulter-Abduktion in einer Position gegen die Schwerkraft. Er kann aber in der Lage sein, diese Bewegung in Rückenlage auszuführen, bei welcher die Schwerkraft ausgeschaltet ist. Patienten können auch Bewegungsübungen ausführen, die im Normalfall dynamischer sind. Dazu gehören Aktivitäten aus den Bereichen Yoga und Pilates, die einzeln oder in einer Gruppe ausgeführt werden können. Das Heranführen an Bewegungsübungen ist wichtig für die Symptombehandlung im Zusammenhang mit muskuloskeletalen Beschwerden.

Muskelschwächung ist Teil des Krankheitsverlaufs. Sie kann aber auch als Folge eines Nichtgebrauchs entstehen. Krafttraining kann helfen, einen Muskelabbau wegen Nichtgebrauchs zu minimieren. Es bestehen aber auch Bedenken, dass ein Zuviel davon oder unangepasste Übungen den Krankheitsverlauf beschleunigen können. Deshalb ist es wichtig, für jeden Patienten das richtige Maß zu finden. Nachweise dazu, welche Rolle ein Krafttraining bei Myotoner Dystrophie spielt, sind begrenzt. In einer 2010 publizierten Cochrane Review<sup>19</sup>, haben die Autoren Sicherheit und Wirksamkeit von Kraft- und Aerobic-Training bei neuromuskulären Krankheiten untersucht. Untersucht wurden insgesamt 36 Studien, wovon jedoch nur drei randomisierte kontrollierte Studien ihre Einschlusskriterien erfüllten. Gestützt auf diese Studien folgerten die Autoren, dass ein moderates Krafttraining den Krankheitsverlauf bei Patienten mit Myotoner Dystrophie nicht negativ beeinflusst<sup>19, 20</sup>. Viele dieser Studien, welche sich mit Patienten mit Myotoner Dystrophie bezogen, wurden bei dieser Review nicht berücksichtigt, weil sie nicht randomisiert waren. Viele dieser Studien gruppieren zudem unterschiedliche neuromuskuläre Krankheiten, was es schwierig machte, die Reaktion eines Einzelnen mit einer spezifischen Krankheit wie DM auf das Krafttraining zu beurteilen. Krankheiten wie DM sind schwer zu studieren, da sie selten vorkommende Krankheiten sind und es deshalb schwierig ist, eine genügend große Patientengruppe zusammenzubringen, um eine objektive randomisierte kontrollierte Studie durchzuführen. Als weitere Probleme bei den zitierten Studien erwiesen sich die ungenaue Beschreibung der Untersuchungsprotokolle und die kurze Durchführungsdauer. Orngreen und seine Kollegen untersuchten den Gewinn von Aerobic-Übungen für Patienten mit DM1 (bei den Übungen wurden Fahrrad-Ergometer verwendet) und kamen zum Schluss, dass Aerobic-Übungen für DM1-Patienten sicher und fitnessfördernd sind<sup>21</sup>. Cup et al<sup>22</sup> suchten im Vergleich zur Cochrane Review mit erweiterten Kriterien nach Beweisen. Gestützt auf ihre Studienanalyse kamen sie zum Schluss, dass Beweise nahelegen, dass Kraftübungen in Kombination mit Aerobic-Übungen „wahrscheinlich effizient sind“. Aufgrund der Nachweise in diesen beiden großen Reviews, dass ein moderates Krafttraining den Krankheitsverlauf nicht negativ beeinflusst, können einige allgemeine Trainings-Empfehlungen als Richtlinien für Kliniken und für Patienten mit Myotoner Dystrophie formuliert werden.

Je nach Aktivitätsgrad des Patienten kann ein Krafttraining vorteilhaft sein. Patienten mit einem aktiven Lebensstil sind weniger durch einen Muskelabbau wegen Nichtgebrauchs betroffen und zusätzliche Aktivitäten könnten für sie ermüdend sein. Patienten mit einem eher gemächlichen Lebensrhythmus können aber von einem Trainingsprogramm mit Kraftübungen profitieren.

Kraftübungen können auf unterschiedliche Weise durchgeführt werden. Gegen Widerstand (Schwerkraft, Wasser d.h. in einem Schwimmbecken) oder durch die Verwendung von Hilfsmitteln, wie etwa Elastikbänder, Hanteln und Geräte. Übungen aus Yoga und Pilates können als Teil eines Kraftaufbautrainings ebenfalls empfohlen werden, obwohl es keine Untersuchungsergebnisse gibt, welche die Wirksamkeit dieser spezifischen Massnahmen bei

Patienten mit DM belegen. Es ist wichtig, dass DM-Patienten mit Fachpersonen arbeiten, die ihr Krankheitsbild kennen, die Inhalte des Trainingsprogrammes festlegen, deren Wirksamkeit beobachten und die Programminhalte bei Bedarf anpassen können. Kardiovaskuläre Übungen auf einem tiefen bis moderaten Niveau werden bei Patienten mit Myotoner Dystrophie als sicher bezeichnet. Cup et al.<sup>22</sup> folgern zudem, dass bei Aerobic-Übungen für Patienten mit Muskelkrankheiten eine "Indikation auf Effektivität" vorliegt. Da jedoch bei Patienten mit Myotonie eine Beteiligung des Herzens vorliegen kann, ist es wichtig, dass der Hausarzt vor Beginn eines Aerobic-Programmes eine Herzuntersuchung durchführt und Unbedenklichkeit bescheinigt.

Aktuelle Empfehlungen des U.S Department of Health and Human Services (HHS) bestätigen, dass für die gesamte Bevölkerung wenig (körperliche) Übung besser ist als keine und dass die gesundheitlichen Vorteile die Risiken bei weitem überwiegen . 23. Es wird empfohlen, dass Kinder, Jugendliche, Erwachsene (im Alter zwischen 18 und 64) sowie alle anderen Erwachsenen die entsprechenden Richtlinien im Rahmen ihrer Fähigkeiten befolgen. Personen mit einer chronischen Krankheit sollen sich soweit bewegen und sich sportlich betätigen, wie dies ihr Gesundheitszustand erlaubt. Dies entspricht ungefähr 2 Stunden und 30 Minuten leichten Trainings pro Woche. Aerobic-Übungen sollten während mindestens 10 Minuten und wo möglich verteilt auf die Woche ausgeführt werden. Krafttraining, welches sich auf alle großen Muskelgruppen bezieht, sollten an mindestens 2 bis 3 Tagen pro Woche durchgeführt werden.

Beispiele für ein moderates Training umfassen rasches Gehen, Fahrradfahren (normales Fahrrad oder Stand-Fahrrad), Tanzen, Gartenarbeiten, Haushaltsarbeiten, Kanufahren, einen mechanischen Rollstuhl benutzen oder Wasser-Aerobic. Ein Training ist dann moderat, wenn sich die Person gleichzeitig mit jemandem unterhalten kann, ohne dazu eine Pause einlegen zu müssen.

### **Schmerzen**

Bei der Schmerzbehandlung von Patienten mit Myotoner Dystrophie wird eine breite Auswahl von Methoden angewendet. Die meisten Behandlungen erfolgen durch nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente oder Paracetamol, Körperübungen (Kraftaufbautraining und ROM) sowie durch Applikation von Wärme. <sup>16</sup> Geeignete Schmerzmedikamente sollten immer durch den Arzt verschrieben werden.

### **Fatigue**

Gegenwärtig stehen keine Erfahrungswerte über spezifische Behandlungsmethoden und deren Erfolg bei Fatigue bei DM-Patienten zur Verfügung. Die Behandlung sollte individuell und auf die spezifischen beschwerdeverursachenden Faktoren abgestimmt erfolgen.

## **Orthesen**

Die Schwäche der unteren Extremitäten kann die Fähigkeit zum Gehen, speziell auf unebenem Untergrund beeinflussen. Die Schwäche der Knöcheldorsalflexion führt oft zu einem Fallfuß (foot drop) und zu einer reduzierten Fußanhebung während der Schwingphase des Gangs. Manche Patienten kompensieren diese Schwäche durch ein Steppergang-Muster, indem sie beispielsweise das Knie höher anheben, um den Fuß vom Boden zu heben. Der Einsatz von Knöchel-Fuß-Orthesen kann diesen Fallfuß korrigieren. Bei der Verschreibung einer solchen AFO (ankle-foot-orthotic) sind jedoch wichtige Punkte zu beachten: Verschiedene Faktoren können bei der Verwendung einer Orthese an den unteren Extremitäten die Effektivität beeinflussen. Das Gewicht, welches den unteren Extremitäten durch die Stütze hinzugefügt wird, kann die Fähigkeit des Patienten, sich zu bewegen, entscheidend verändern. Daher ist es wichtig, bei der Auswahl dieses Hilfsmittel auf das leicht möglichste Material zu achten. Weiter muss die Fähigkeit des Patienten beachtet werden, dieses Hilfsmittel an- und abzulegen Dies besonders in Anbetracht der reduzierten Stärke der Hand und der damit zusammenhängenden reduzierten Funktionseinschränkung. Das Anpassen orthopädischer Hilfsmittel ist oft schwierig, da Patienten mit Myotoner Dystrophie aufgrund des Muskelabbaus Knochenpunkte deutlicher hervortreten, was sie anfälliger für Hautirritationen und Schürfwunden macht. Der Tragekomfort und die Zufriedenheit sind wichtige Faktoren, damit der Patient diese Hilfsmittel akzeptiert. Die Compliance leidet stark, wenn diese für den Patienten nicht bequem zu tragen sind oder wenn er Mühe hat, dieses selbständig an- und auszuziehen. Außerdem gibt es wenige Berichte in Bezug auf den Energieaufwand beim Gehen mit Orthesen. Auf diesem Gebiet müssen mit Sicherheit weitere Erhebungen durchgeführt werden, um Patienten möglichst bedarfsgerechte Orthesen anbieten zu können.<sup>24</sup> In Fällen, bei denen die Nackenmuskulatur ebenfalls betroffen ist, können Halskrausen hilfreich sein. Manche dieser Halskrausen sind aus dem Regal erhältlich und können durch den Orthopädietechniker angepasst werden.

## **Assistierende Hilfsmittel / adaptive Ausrüstung**

Patienten mit Myotoner Dystrophie haben ein höheres Sturzrisiko. Reduzierte Sehschärfe, die Schwäche der unteren Extremitäten und Depressionen können eine Rolle bei der erhöhten Stolper- und Sturzgefahr spielen.<sup>25</sup> Die Verwendung von Stöcken, Laufstühlen, Rollstühlen und motorisierten Fortbewegungsmitteln können eingesetzt werden, um dem Patienten eine sichere und unabhängige Mobilität zu ermöglichen. Adaptive Ausrüstung, wie beispielsweise langstielige Schwämme, Aufsätze für Besteck und Schreibstifte sowie Knopfhacken können das Baden und das Ankleiden unterstützen und dem Patienten mehr Unabhängigkeit bei der Körperpflege ermöglichen. Bei der Auswahl geeigneter Hilfsmittel kann eine Zusammenarbeit mit dem Ergotherapeuten hilfreich sein.

## **Kinder mit Myotoner Dystrophie**

Obwohl DM1 am häufigsten bei erwachsenen Patienten vorkommt, sind auch eine kongenitale (bei Geburt) und eine Kindheitsform bekannt. Die kongenitale Form ist tendenziell schwerwiegender ausgeprägt als die Kindheitsform und steht oft im Zusammenhang mit Hypotonie, Atmungsinsuffizienz und Ernährungsproblemen.<sup>4, 26</sup> Treten Symptome im Kindheitsalter auf, folgt ihr Verlauf denen der Erwachsenenform. Da der Ausbruch jedoch früher erfolgt, können die Auswirkungen im späteren Leben gravierender sein.<sup>2</sup> Eine kognitive Beeinträchtigung ist bei diesem Phänotypen ebenfalls vorhanden, wobei diese bei der kongenitalen Form stärker ausgeprägt ist.<sup>27, 28</sup> Der Bedarf nach physiotherapeutischer Behandlung kann stark variieren und individuell von der Art und der Schwere der Symptome abhängen. Das Behandlungsgebiet für den Physiotherapeuten entspricht jedoch dem der Erwachsenenform, inklusive der Empfehlung von körperlichen Übungen, orthopädischen Hilfsmitteln und adaptiven Ausrüstung. Während das Kind seine motorischen Fähigkeiten entwickelt, werden möglicherweise kurze, intensive Behandlungsintervalle erforderlich, um den Patienten dabei zu unterstützen, diese Fähigkeiten zu entfalten und entsprechende Meilensteine zu erreichen. Solche Unterstützungen können abhängig vom Therapieziel in unterschiedlichen Umgebungen gewährt werden: Zu Hause, in der Kindertagesstätte, in der Schule, auf dem Spielplatz oder in der Klinik. Zusätzlich zu den typischen Behandlungsmethoden wie Bewegungsübungen oder Kraftaufbauübungen, lebenspraktische Übungen (alltägliche Aktivitäten) und Übungen zur Entwicklung der motorischen Fähigkeiten, können auch Aquatherapie oder Hippotherapie angewendet werden.

Aquatherapie nutzt bei den Übungen die physikalischen Eigenschaften des Wassers. Der Auftrieb unterstützt und erleichtert Bewegungen. Die Viskosität und die widerstandgebenden Eigenschaften des Wassers fördern die



Stärkung der Haltungs- und der Beinmuskulatur. Diese Qualitäten haben sich bei der Verbesserung der funktionellen Beweglichkeit von Kindern mit eingeschränkter Mobilität als zuträglich erwiesen.<sup>29,30</sup> Hippotherapie ist ein anderer Behandlungsansatz, bei dem die Bewegung des Pferdes genutzt wird, um die Beeinträchtigungen und die funktionellen Grenzen von Patienten mit einer neuromuskulären Dysfunktion anzusprechen. Hippotherapie hat sich bei der Verbesserung der aufrechten Körperhaltung und dem Gleichgewicht als wirksam erwiesen und begünstigt dadurch die grobmotorischen Funktionen und die Gehfähigkeit bei Kindern mit einer verzögerten Entwicklung<sup>31,32</sup>.

Es liegen keine Berichte oder Studien vor, die sich speziell mit der Verwendung von Aquatherapie und Hippotherapie bei Kindern mit Myotoner Dystrophie befassen. Es ist schwierig, die Auswirkungen dieser Behandlungsmethoden im Vergleich zur normalen Entwicklung zu beurteilen, da in der Literatur nur ganz wenige genügend dokumentierte Langzeitstudien existieren. Auf diesem Gebiet sind somit noch weitere Studienanstrengungen erforderlich, um die geeignete Art, Frequenz, Intensität und Dauer von Therapie für Kinder mit Myotoner Dystrophie zu bestimmen.

Gegenwärtig sind Frequenz und Intensität der Behandlung abhängig von den individuellen Bedürfnissen des Kindes. Diese können weniger intensive Phasen beinhalten, in denen der Physiotherapeut eher eine beratende Funktion innehat, die Entwicklung des Kindes beobachtet und zum Aufbau eines Programms mit täglichen Aktivitäten und Übungen zur Maximierung der funktionellen Fähigkeiten eng mit dessen Familie zusammenarbeitet. Im Rahmen der Schule wird der Physiotherapeut eng mit den Klassenlehrern, den Turnlehrern, der Schulkrankenschwester, den Beratern und weiteren Personen zusammenarbeiten. Seine diesbezügliche Aufgabe beinhaltet die Wissensvermittlung über die Krankheit, angepasste Aktivitäten und den entsprechenden Unterstützungsbedarf. Dadurch wird sichergestellt, dass das schulische Umfeld Sicherheit, Mobilität und damit optimale Lernvoraussetzungen für das Kind bietet.

In diesem Kapitel haben wir versucht, den Wissensbedarf von Therapeuten zu entsprechen, die selten mit einem Kind in Berührung kommen, das durch DM betroffen ist und deshalb vielleicht über geringe Kenntnisse dieser Krankheit verfügen. Wir hoffen, dass unsere Informationen und Literaturhinweise sie dabei unterstützen, die Bedürfnisse ihrer Patienten besser zu verstehen. Wir hoffen auch, dass wir den Patienten mit Myotoner Dystrophie, welche dieses Kapitel gelesen haben, ausreichend Informationen über die Rolle des ihres Physiotherapeuten vermitteln konnten, damit sie besser vorbereitet sind, um partnerschaftlich mit ihm zusammen zu arbeiten und dadurch eine optimale Behandlung zu erhalten. Wir würden uns über das Feedback aller Leser freuen, wie wir dieses Kapitel noch bedarfsgerechter gestalten könnten. Wir schätzen die Gelegenheit und die Unterstützung der Myotonic Dystrophy Foundation, Ihnen diese Informationen zur Verfügung stellen zu können.

## REFERENZEN

1. American Physical Therapy Association. [http://www.apta.org/AM/Template.cfm?Section=About\\_Physical\\_Therapy&TEMPLATE=/CM/HTMLDisplay.cfm&CONTENTID=33205](http://www.apta.org/AM/Template.cfm?Section=About_Physical_Therapy&TEMPLATE=/CM/HTMLDisplay.cfm&CONTENTID=33205). Available at: 2nd2009.
2. Turner C, Hilton-Jones D. **The myotonic dystrophies: diagnosis and management.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:358-367.
3. Udd B, Meola G, Krahe R et al. **Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders. Report of the 180<sup>th</sup> ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management.** *Neuromusc disorders* 21 (2011) 443-450.
4. Peter S. Harper, Baziél van Engelen, Bruno Eymard, Douglas E. Wilcox. Editors. **Myotonic Dystrophy. Present management, future therapy.** Oxford University Press 2004.
5. American Physical Therapy Association. **Guide to Physical Therapist Practice.** 2nd ed.; 2003.
6. **Muscular weakness assessment: Use of normal isometric strength data. The National Isometric Muscle Strength (NIMS) Database Consortium.** *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation.* 1996; 77:1251-1255.
7. Hogrel JY, Payan CA, Ollivier G, et al. **Development of a French isometric strength normative database for adults using quantitative muscle testing.** *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2007; 88:1289-1297.
8. Andrews AW, Thomas MW, Bohannon RW. **Normative values for isometric muscle force measurements obtained with hand-held dynamometers.** *Phys Ther.* 1996;76:248-259.
9. Beenakker EA, van der Hoeven JH, Fock JM, Maurits NM. **Reference values of maximum isometric muscle force obtained in 270 children aged 4-16 years by hand-held dynamometry.** *Neuromuscular Disorders.* 2001; 11:441-446.
10. Moxley 3<sup>rd</sup> RT, Logigan EL, Martens WB et al. **Computerized hand grip myometry reliably measures myotonia and muscle strength in myotonic dystrophy (DM1).** *Muscle and Nerve* 2007;36 (3) :320-8.
11. Trip J, Drost Gv, B.G.M., Faber CG. **Drug treatment for myotonia.** *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006.
12. George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. **Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2.** *Arch Neurol.* 2004; 61:1938-1942.
13. Guy-Coichard C, Nguyen DT, Delorme T, Boureau F. **Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: A national survey of frequency, characteristics, and impact.** *J Pain Symptom Manage.* 2008; 35:40-50.
14. Jensen MP, Hoffman AJ, Stoelb BL, Abresch RT, Carter GT, McDonald CM. **Chronic pain in persons with myotonic dystrophy and facioscapulohumeral dystrophy.** *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; 89:320-328.
15. Kalkman JS, Zwarts MJ, Schillings ML et al. **Different types of Fatigue in patients with Facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy and HMSN-1. Experienced fatigue and physiological fatigue.** *Neurol Sci* 2008 Sep; 29 Suppl 2: S238-240.
16. 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.**
17. Bellini M, Biagi S, Stasi C, et al. **Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy.** *World J Gastroenterol.* 2006;12:1821-1828.

18. Tieleman AA, van Vliet J, Jansen JB, van der Kooi AJ, Borm GF, van Engelen BG. **Gastrointestinal involvement is frequent in myotonic dystrophy type 2.** *Neuromuscul Disord.* 2008; 18:646-649.
19. van der Kooi AJ, Lindeman E, Riphagen I. **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** *The Cochrane Library.* 2010; 2.
20. Lindeman E, Leffers P, Spaans F et al. **Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy:a randomized clinical trial.** *Arch Phys Med and Rehab* 1995; 76 (7): 612-20.
21. Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J. **Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1.** *Ann Neurol.* 2005; 57:754-757.
22. Cup EH, Pieterse AJ, ten Broek-Pastoor J, et al. **Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases; a systematic review.** *Arch Phys Med Rehabil.* 2007; 88:1452-1464.
23. **Physical Activity Guidelines for Americans.** U.S. Department of Health and Human Services. <http://www.health.gov/paguidelines>.
24. Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT. **Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease.** *The Cochrane Library.* 2007; 4.
25. Wiles CM, Busse ME, Sampson CM, Rogers MT, Fenton-May, J. van Deursen, R. **Falls and stumbles in myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006:393-396.
26. Echenne B, Rideau A, Roubertie A, Sebire G, Rivier F, Lemieux B. **Myotonic dystrophy type I in childhood long-term evolution in patients surviving the neonatal period.** *European Journal of Paediatric Neurology.* 2008; 12: 210-223.
27. Ekstrom AB, Hakenas-Plate L, Tulinius M, Wentz E. **Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: A study of 55 individuals with congenital and childhood forms.** *Dev Med Child Neurol.* 2009.
28. Angeard N, Gargiulo M, Jacquette A, Radvanyi H, Eymard B, Heron D. **Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: Is there a global impairment?** *Neuromuscular Disorders.* 2007; 17: 451-458.
29. Fragala-Pinkham MA, Dumas HM, Barlow CA, Pasternak A. **An aquatic physical therapy program at a pediatric rehabilitation hospital: A case series.** *Pediatric Physical Therapy.* 2009; 21: 68-78.
30. McManus BM, Kotelchuck M. **The effect of aquatic therapy on functional mobility of infants and toddlers in early intervention.** *Pediatric Physical Therapy.* 2007; 19: 275-282.
31. McGibbon NH, Andrade CK, Widener G, Cintas HL. **Effect of an equine-movement therapy program on gait, energy expenditure, and motor function in children with spastic cerebral palsy: A pilot study.** *Developmental Medicine & Child Neurology.* 1998; 40: 754-762.
32. Winchester P, Kendall K, Peters H, Sears N, Winkley T. **The effect of therapeutic horseback riding on gross motor function and gait speed in children who are developmentally delayed.** *Phys Occup Ther Pediatr.* 2002; 22:37-50.

# MEDIZINISCHE QUELLANGABEN

## KRANKHEITSMCHANISMEN

*Ursache von DM*

Cho, D.H.; Tapscott, S.J. **Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2.**

*Biochim Biophys Acta* Feb 1772:195-204, 2007.

Ranum L.P.; Cooper T.A. **RNA-mediated neuromuscular disorders.** *Annu Rev Neurosci* 29:259-77, 2006.

Machuca-Tzili L.; Brook J.D.; Hilton-Jones D. **Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review.** *Muscle Nerve* Jul 32:1-18, 2005.

Harper P.S.; van Engelen B.G.; Eymard B.; Rogers M.; Wilcox D. **(2004) 99th ENMC international workshop: myotonic dystrophy: present management, future therapy.** 9-11 November 2001, Naarden, The Netherlands. Oxford University Press, Oxford UK.

Day J.W.; Ranum L.P. **RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies.** *Neuromuscul Disord* Jan 15:5-16, 2005.

Ranum L.P.W.; Day J.W. **Myotonic Dystrophy: RNA Pathogenesis Comes into Focus.** *American Journal of Human Genetics* 74: 793-804, 2004.

Harper P.S. (2001) **Myotonic Dystrophy, 3rd ed.** W.B. Saunders, London.

Korade-Mirnic Z.; Babitzke P.; Hoffman E. **Myotonic dystrophy: molecular windows on a complex etiology.** *Nucleic Acids Res* Mar 15 26:1363-8, 1998.

Roses AD (1997) **Myotonic dystrophy.** In: Rosenberg RN, Prusiner SB, Dimauro S, Barchi RL (eds) **The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease**, 2 ed. Butterworth-Heinemann, Stoneham, MA.

Harris S.; Moncrieff C.; Johnson K. **Myotonic dystrophy: will the real gene please step forward!** *Hum Mol Genet* 5 Spec 1417-23, 1996.

Pizzuti A.; Friedman D.L.; Caskey C.T. **The myotonic dystrophy gene.** *Arch. Neurol* 50: 1173-9, 1993.

Brook J.D.; McCurrach M.E.; Harley H.G.; Buckler A.J.; Church D.; Aburatani H.; Hunter K.; Stanton V.P.; Thirion J.-P.; Hudson T.; Sohn R.; Zeman B.; Snell R.G.; Rundle S.A.; Crow S.; Davies J.; Shelbourne P.; Buxton J.; Jones C.; Juvonen V.; Johnson K.; Harper P.S.; Shaw D.J.; Housman D.E. **Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family member.** *Cell* 68: 799-808, 1992.

Buxton J.; Shelbourne P.; Davies J.; Jones C.; Van Tongeren T.; Aslanidis C.; de Jong P.; Jansen G.; Anvret M.; Riley B.; Williamson R.; Johnson K. **Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy.** *Nature* 355: 547-8, 1992.

Fu Y.-H.; Pizzuti A.; Fenwick R.G., Jr.; King J.; Rajnarayan S.; Dunne P.W.; Dubel J.; Nasser G.A.; Ashizawa T.; de Jong P.; Wieringa B.; Korneluk R.; Perryman M.B.; Epstein H.F.; Caskey C.T. **An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy.** *Science* 255: 1256-8, 1992.

Mahadevan M.; Tsilfidis C.; Sabourin L.; Shutler G.; Amemiya C.; Jansen G.; Neville C.; Narang M.; Barcelo J.; O'Hoy K.; Leblond S.; Earle-Macdonald J.; de Jong P.J.; Wieringa B.; Korneluk R.G. **Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3-prime untranslated region of the gene.** *Science* 255: 1253-5, 1992.

#### *Ursachen von DM2*

Ranum L.P.; Cooper T.A. **RNA-mediated neuromuscular disorders.** *Annu Rev Neurosci* 29:259-77, 2006.

Udd B.; Meola G.; Krahe R.; Thornton C.; Ranum L.P.; Bassez G.; Kress W.; Schoser B.; Moxley R. **140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic dystrophies with guidelines on management.** *Neuromuscul Disord* Jun 16:403-13, 2006.

Day J.W.; Ranum L.P. **RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies.** *Neuromuscul Disord* Jan 15:5-16, 2005.

Machuca-Tzili L.; Brook J.D.; Hilton-Jones D. **Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review.** *Muscle Nerve* Jul 32:1-18, 2005.

Meola G.; Moxley R.T. 3rd. **Myotonic dystrophy type 2 and related myotonic disorders.** *J Neurol* Oct 251:1173-82, 2004.

Ranum L.P.W., and Day J.W. **Myotonic Dystrophy: RNA Pathogenesis Comes into Focus.** *American Journal of Human Genetics* 74: 793-804, 2004.

Day J.W.; Ricker K.; Jacobsen J.F.; Rasmussen L.J.; Dick K.A.; Kress W.; Schneider C.; Koch M.C.; Beilman G.J.; Harrison A.R.; Dalton J.C.; Ranum L.P.; **Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum.** *Neurology* Feb 25 60:657-64, 2003.

Finsterer J. **Myotonic dystrophy type 2.** *Eur J Neurol* Sep 9:441-7, 2002.

Harper P.S. (2001) **Myotonic Dystrophy**, 3rd ed. W.B. Saunders, London.

Liquori C.L.; Ricker K.; Moseley M.L.; Jacobsen J.F.; Kress W.; Naylor S.L.; Day J.W.; Ranum L.P. **Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of *Znf9*.** *Science* 293:864-7, 2001.

Larkin K, Fardaei M. **Myotonic dystrophy--a multigene disorder.** *Brain Res Bull* Oct-Nov 1 56:389-95, 2001.

Day J.W.; Roelofs R.; Leroy B.; Pech I.; Benzow K.; Ranum L.P. **Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2).** *Neuromuscul Disord* 9:19-27, 1999.

Udd B.; Krahe R.; Wallgren-Pettersson C.; Falck B.; Kalimo H. **Proximal myotonic dystrophy--a family with autosomal dominant muscular dystrophy, cataracts, hearing loss and hypogonadism: heterogeneity of proximal myotonic syndromes?** *Neuromuscul Disord* 7:217-28, 1997.

Meola G.; Sansone V.; Radice S.; Skradski S.; Ptacek L. **A family with an unusual myotonic and myopathic phenotype and no CTG expansion (proximal myotonic myopathy syndrome): a challenge for future molecular studies.** *Neuromuscul Disord* 6:143-50, 1996.

Thornton, C.A.; Griggs, R.C.; Moxley, R.T.III. **Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion.** *Ann. Neurol* 35: 269-72, 1994.

#### *RNA Pathogenes*

Wang G.-S.; Kearney D.L.; De Biasi M.; Taffet G.; Cooper T.A. **Elevation of RNA-binding protein CUGBP1 is an early event in an inducible heart-specific mouse model of myotonic dystrophy.** *J. Clin. Invest* 117: 2802-11, 2007.

Wheeler T.M.; Lueck J.D.; Swanson M.S.; Dirksen R.T.; Thornton C.A. **Correction of CIC-1 splicing eliminates chloride channelopathy and myotonia in mouse models of myotonic dystrophy.** *J Clin Invest* 117:3952-7, 2007.

Smith K.P.; Byron M.; Johnson C.; Xing Y.; Lawrence J.B. **Defining early steps in mRNA transport: mutant mRNA in myotonic dystrophy type I is blocked at entry into SC-35 domains.** *J Cell Biol Sep* 10 178:951-64, 2007.

Yuan Y.; Compton S.A.; Sobczak K.; Stenberg M.G.; Thornton C.A.; Griffith J.D.; Swanson M.S. **Muscleblind-like 1 interacts with RNA hairpins in splicing target and pathogenic RNAs.** *Nucleic Acids Res* 35:5474-86, 2007.

Paul S.; Dansithong W.; Kim D.; Rossi J.; Webster N.J.; Comai L.; Reddy S. **Interaction of muscleblind, CUG-BP1 and hnRNP H proteins in DM1-associated aberrant IR splicing.** *EMBO J Sep* 20 25:4271-83, 2006.

Timchenko, L. **Reversal of fortune.** *Nature Genet* 38: 976-7, 2006 Kanadia R.N.; Shin J.; Yuan Y.; Beattie S.G.; Wheeler T.M.; Thornton C.A.; Swanson M.S. **Reversal of RNA missplicing and myotonia after muscleblind overexpression in a mouse poly(CUG) model for myotonic dystrophy.** *Proc Natl Acad Sci USA Aug* 1 103:11748-53, 2006.

Mahadevan M.S.; Yadava R.S.; Yu Q.; Balijepalli S.; Frenzel-McCardell C.D.; Bourne T.D.; Phillips L.H. **Reversible model of RNA toxicity and cardiac conduction defects in myotonic dystrophy.** *Nature Genet* 38: 1066-70, 2006.

Machuca-Tzili L.; Thorpe H.; Robinson T.E.; Sewry C.; Brook J.D. **Flies deficient in muscleblind protein model features of myotonic dystrophy with altered splice forms of Z-band associated transcripts.** *Hum. Genet* 120: 487-99, 2006.

- Dansithong W.; Paul S.; Comai L.; Reddy S. **MBNL1 is the Primary Determinant of Focus Formation and Aberrant Insulin Receptor Splicing in DM1.** *JBC* 280: 5773-80, 2005.
- Jiang H.; Mankodi A.; Swanson M.S.; Moxley R.T.; Thornton C.A. **Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and deregulated alternative splicing in neurons.** *Hum. Molec. Genet* 13: 3079-88, 2004.
- Kanadia R.N.; Johnstone K.A.; Mankodi A.; Lungu C.; Thornton C.A.; Esson D.; Timmers A.M.; Hauswirth W.W.; Swanson M.S. **A muscleblind knockout model for myotonic dystrophy.** *Science* 302: 1978-80, 2003.
- Fardaei M.; Rogers M.T.; Thorpe H.M.; Larkin K.; Hamshere M.G.; Harper P.S.; Brook J.D. **Three proteins, MBNL, MBLL and MBXL, co-localize in vivo with nuclear foci of expanded-repeat transcripts in DM1 and DM2 cells.** *Hum Mol Genet* Apr 1 11:805-14, 2002.
- Mankodi A.; Urbinati C.R.; Yuan Q.-P.; Moxley R.T.; Sansone V.; Krym M.; Henderson D.; Schalling M.; Swanson M.S.; Thornton C.A. **Muscleblind localizes to nuclear foci of aberrant RNA in myotonic dystrophy types 1 and 2.** *Hum. Molec. Genet* 10: 2165-70, 2001.
- Ladd A.N.; Charlet-B. N.; Cooper T.A. **The CELF family of RNA binding proteins is implicated in cell-specific and developmentally regulated alternative splicing.** *Molec. Cell. Biol* 21: 1285-96, 2001.
- Miller J.W.; Urbinati C.R.; Teng-umnuay P.; Stenberg M G.; Byrne B.J.; Thornton C.A.; Swanson M.S. **Recruitment of human muscleblind proteins to CUG(n) expansions associated with myotonic dystrophy.** *EMBO J* 19: 4439-48, 2000.
- Mankodi A.; Logigian E.; Callahan L.; McClain C.; White R.; Henderson D.; Krym M.; Thornton C.A. **Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat.** *Science* 289:1769-72, 2000.
- Timchenko, L. T. **Myotonic dystrophy: the role of RNA CUG triplet repeats.** *Am. J. Hum. Genet* 64: 360-4, 1999.
- Philips A.V.; Timchenko L.T.; Cooper T.A. **Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy.** *Science* 280: 737-41, 1998.
- Davis B.M.; McCurrach M.E.; Taneja K.L.; Singer R.H.; Housman D.E. **Expansion of CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts.** *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94: 7388-93, 1997.
- Roberts R.; Timchenko N.A.; Miller J.W.; Reddy S.; Caskey C.T.; Swanson M.S.; Timchenko L.T. **Altered phosphorylation and intracellular distribution of a (CUG)n triplet repeat RNA-binding protein in patients with myotonic dystrophy and in myotonin protein kinase knockout mice.** *Proc. Nat. Acad. Sci* 94: 13221-6, 1997.
- Timchenko L.T.; Miller J.W.; Timchenko N.A.; DeVore D.R.; Datar K.V.; Lin L.; Roberts R.; Caskey C.T.; Swanson M.S. **Identification of a (CUG)n triplet repeat RNA-binding protein and its expression in myotonic dystrophy.** *Nucleic Acids. Res* 24: 4407-14, 1996.

Wang J.; Pegoraro E.; Menegazzo E.; Gennarelli M.; Hoop R.C.; Angelini C.; Hoffman E.P. **Myotonic dystrophy: evidence for a possible dominant-negative RNA mutation.** *Hum. Molec. Genet* 4: 599-606, 1995.

Fu Y.H.; Friedman D.L.; Richards S.; Pearlman J.A.; Gibbs R.A.; Pizzuti A.; Ashizawa T.; Perryman M.B.; Scarlato G.; Fenwick R.G.Jr.; **Caskey C.T. Decreased expression of myotonin protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy.** *Science* 260: 235-8, 1993.

Hull K.L. Jr; Roses A.D. **Stoichiometry of sodium and potassium transport in erythrocytes from patients with myotonic muscular dystrophy.** *J Physiol* Jan 254:169-81, 1976.

### *Somatischer Mosaizismus*

Foiry L, Dong L, Savouret C, Hubert L, Riele HT, Junien C, Gourdon G. **Msh3 is a limiting factor in the formation of intergenerational CTG expansions in DM1 transgenic mice.** *Hum Genet* 119: 520-6, 2006.

Fortune MT, Vassilopoulos C, Coolbaugh MI, Siciliano MJ, Monckton DG. **Dramatic, expansion-biased, age-dependent, tissue-specific somatic mosaicism in a transgenic mouse model of triplet repeat instability.** *Hum Mol Genet* 9: 439-45, 2000.

Gomes-Pereira M, Fortune MT, Ingram L, McAbney JP, Monckton DG. **Pms2 is a genetic enhancer of trinucleotide CAG/CTG repeat somatic mosaicism: implications for the mechanism of triplet repeat expansion.** *Hum Mol Genet* 13: 1815-25, 2004.

Martorell L, Martinez JM, Carey N, Johnson K, Baiget M. **Comparison of CTG repeat length expansion and clinical progression of myotonic dystrophy over a five year period.** *J Med Genet* 32: 593-596, 1995.

Martorell L, Monckton DG, Gamez J, Baiget M. **Complex patterns of male germline instability and somatic mosaicism in myotonic dystrophy type 1.** *Eur J Hum Genet* 8: 423-30, 2000.

Monckton DG, Wong LJC, Ashizawa T, Caskey CT. **Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses.** *Hum Mol Genet* 4: 1-8, 1995.

van den Broek WJ, Nelen MR, Wansink DG, Coerwinkel MM, te Riele H, Groenen PJ, Wieringa B. **Somatic expansion behaviour of the (CTG)<sub>n</sub> repeat in myotonic dystrophy knock-in mice is differentially affected by Msh3 and Msh6 mismatch-repair proteins.** *Hum Mol Genet* 11: 191-8, 2002.

Savouret C.; Brisson E.; Essers J.; Kanaar R.; Pastink A.; te Riele H.; Junien C.; Gourdon G. **CTG repeat instability and size variation timing in DNA repair-deficient mice.** *EMBO J* May 1 22:2264-73, 2003.

Khajavi M.; Tari A. M.; Patel N. B.; Tsuji K.; Siwak D.R.; Meistrich M.L.; Terry N.H.A.; Ashizawa T. **'Mitotic drive' of expanded CTG repeats in myotonic dystrophy type 1 (DM1).** *Hum. Molec. Genet* 10: 855-63, 2001.

Gomes-Pereira M.; Fortune M.T.; Monckton D.G. **Mouse tissue culture models of unstable triplet repeats: in vitro selection for larger alleles, mutational expansion bias and tissue specificity, but no association with cell division rates.** *Hum. Molec. Genet* 10: 845-54, 2001.



Martorell L.; Monckton D.G.; Gamez J.; Johnson, K.J.; Gich I.; Lopez de Munain A.; Baiget M. **Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients.** *Hum. Molec. Genet* 7: 307-12, 1998.

Lia A.-S.; Seznec H.; Hofmann-Radvanyi H.; Radvanyi F.; Duros C.; Saquet C.; Blanche M.; Junien C.; Gourdon G. **Somatic instability of the CTG repeat in mice transgenic for the myotonic dystrophy region is age dependent but not correlated to the relative intertissue transcription levels and proliferative capacities.** *Hum. Molec. Genet* 7: 1285-91, 1998.

Wong L.J.; Ashizawa T.; Monckton D.G.; Caskey C.T.; Richards C.S. **Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent.** *Am J Hum Genet* Jan 56:114-22, 1995.

López de Munain A.; Cobo A.M.; Huguet E.; Marti Massó J.F.; Johnson K.; Baiget M. **CTG trinucleotide repeat variability in identical twins with myotonic dystrophy.** *Ann Neurol* Mar 35:374-5, 1994.

Thornton CA, Johnson K, Moxley RT 3rd. **Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes.** *Ann Neurol* Jan 35:104-7, 1994.

Lavedan C.; Hofmann-Radvanyi H.; Shelbourne P.; Rabes J.-P.; Duros C.; Savoy D.; Dehaupas I.; Luce S.; Johnson K.; Junien C. **Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism.** *Am. J. Hum. Genet* 52: 875-83, 1993.

Anvret M.; Ahlberg G.; Grandell U.; Hedberg B.; Johnson K.; Edstrom L. **Larger expansions of the CTG repeat in muscle compared to lymphocytes from patients with myotonic dystrophy.** *Hum. Molec. Genet* 2: 1397-400, 1993.

Ashizawa T.; Dubel J.R.; Harati Y. **Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy.** *Neurology* Dec 43:2674-8, 1993.

### *Antizipation*

Yang J.; Freudenreich C.H. **Haploinsufficiency of yeast FEN1 causes instability of expanded CAG/CTG tracts in a length-dependent manner.** *Gene* May 15 393:110-5, 2007.

Dean N.L.; Loredó-Osti J.C.; Fujiwara T.M.; Morgan K.; Tan S.L.; Naumova A.K.; Ao A. **Transmission ratio distortion in the myotonic dystrophy locus in human preimplantation embryos.** *Eur J Hum Genet* 14:299-306, 2006

Savouret C, Garcia-C, Megret J, te Riele H, Junien C, Gourdon G. **MSH2-dependent germinal CTG repeat expansions are produced continuously in spermatogonia from DM1 transgenic mice.** *Mol Cell Biol* 2004 Jan 24:629-37, 2004.

De Temmerman N.; Sermon K.; Seneca S.; De Rycke M.; Hilven P.; Lissens W.; Van Steirteghem A.; Liebaers I. **Intergenerational instability of the expanded CTG repeat in the *DMPK* gene: studies in human gametes and preimplantation embryos.** *Am J Hum Genet* Aug 75:325-9, 2004.

Martorell L.; Monckton D.G.; Sanchez A.; Lopez de Munain A.; Baiget M. **Frequency and stability of the myotonic dystrophy type 1 premutation.** *Neurology* 56: 328-35, 2001.

Seznec H.; Lia-Baldini A.-S.; Duros, C.; Fouquet C.; Lacroix C.; Hofmann-Radvanyi H.; Junien C.; Gourdon G. **Transgenic mice carrying large human genomic sequences with expanded CTG repeat mimic closely the DM CTG repeat intergenerational and somatic instability.** *Hum. Molec. Genet* 9: 1185-94, 2000.

Cohen H.; Sears D.D.; Zenvirth D.; Hieter P.; Simchen G. **Increased instability of human CTG repeat tracts on yeast artificial chromosomes during gametogenesis.** *Mol Cell Biol* Jun 19:4153-8, 1999.

Simmons Z.; Thornton C.A.; Seltzer W.K.; Richards C.S. **Relative stability of a minimal CTG repeat expansion in a large kindred with myotonic dystrophy.** *Neurology* 50: 1501-4, 1998. Magee, A.C.; Hughes, A.E. **Segregation distortion in myotonic dystrophy.** *J. Med. Genet* 35:1045-6, 1998.

Gourdon G.; Radvanyi F.; Lia A.-S.; Duros C.; Blanche M.; Abitbol M.; Junien C.; Hofmann- Radvanyi H. **Moderate intergenerational and somatic instability of a 55-CTG repeat in transgenic mice.** *Nature Genet* 15: 190-2, 1997.

Leeflang, E.P.; McPeck, M.S.; Arnheim, N. **Analysis of meiotic segregation, using singlesperm typing: meiotic drive at the myotonic dystrophy locus.** *Am. J. Hum. Genet* 59: 896-904, 1996.

Jansen G.; Willems P.; Coerwinkel M.; Nillesen W.; Smeets H.; Vits L.; Höweler C.; Brunner H.; Wieringa B. **Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy patients: involvement of mitotic events in (CTG)<sub>n</sub> repeat variation and selection against extreme expansion in sperm.** *Am J Hum Genet* Apr 54:575-85, 1994.

Jansen G.; Willems P.; Coerwinkel M.; Nillesen W.; Smeets H.; Vits L.; Howeler C.; Brunner H.; Wieringa B. **Gonosomal mosaicism in myotonic dystrophy patients: involvement of mitotic events in (CTG)<sub>n</sub> repeat variation and selection against extreme expansion in sperm.** *Am. J. Hum. Genet* 54: 575-85, 1994.

Abeliovich D, Lerer I, Pashut-Lavon I, Shmueli E, Raas-Rothschild A, Frydman M. **Negative expansion of the myotonic dystrophy unstable sequence.** *Am J Hum Genet* Jun 52:1175-81, 1993.

Lavedan C, Hofmann-Radvanyi H, Shelbourne P, Rabes JP, Duros C, Savoy D, Dehaupas I, Luce S, Johnson K, Junien C. **Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism.** *Am J Hum Genet* May 52:875-83, 1993.

Sutherland G.R.; Richards R.I. **Anticipation legitimized: unstable DNA to the rescue.** *Am J Hum Genet* Jul 51:7-9, 1992.

Harper P.S.; Harley H.G.; Reardon W.; Shaw D.J. **Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem.** *Am J Hum Genet* 1992 Jul 51:10-6. Erratum in: *Am J Hum Genet* Oct 51:942, 1992.

## MULTISYSTEMISCHE AUSWIRKUNGEN

### *Skeletale Muskulatur*

- Benders A.A., Timmermans J.A., Oosterhof A., Ter Laak H.J., van Kuppevelt T.H., Wevers R.A., Veerkamp J.H. **Deficiency of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and sarcoplasmic reticulum Ca(2<sup>+</sup>)-ATPase in skeletal muscle and cultured muscle cells of myotonic dystrophy patients.** *Biochem J* Jul 1 293:269-74, 1993.
- Benders A.A.G.M., Groenen P.J.T.A., Oerlmans F.T.J.J., Veerkamp J.H., Wieringa B. **Myotonic dystrophy protein kinase is involved in the modulation of the Ca(2<sup>+</sup>) homeostasis in skeletal muscle cells.** *J. Clin. Invest* 100: 1440-7, 1997.
- Casanova G., Jerusalem F. **Myopathology of myotonic dystrophy: a morphometric study.** *Acta Neuropath (Berlin)* 45: 213-40, 1979.
- de Swart B.J., van Engelen B.G., van de Kerkhof J.P., Maassen B.A. **Myotonia and flaccid dysarthria in patients with adult onset myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1480-2, 2004.
- Drachman D. B., Fambrough D. M. **Are muscle fibers denervated in myotonic dystrophy?** *Arch. Neurol* 33: 485-8, 1976.
- Dubowitz Z. (1995) **Muscle Disorders in Childhood**, 2 ed. W.B. Saunders Co, London.
- Kalkman J.S., Schillings M.L., van der Werf S.P., Padberg G.W., Zwarts M.J., van Engelen B.G., Bleijenberg G. **Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:1406-9, 2005.
- Kurihara T. **New Classification and Treatment for Myotonic Disorders.** *Internal Medicine* 44: 1027-32, 2005.
- Logigian E.L., Ciafaloni E., Quinn L.C., Dilek N., Pandya S., Moxley R.T. 3rd, Thornton C.A. **Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy.** *Muscle Nerve* Apr 35:479-85, 2007.
- Logigian E.L., Blood C.L., Dilek N., Martens W.B., Moxley R.T. 4th, Wiegner A.W., Thornton C.A., Moxley R.T. 3rd. **Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1.** *Muscle Nerve* 32:35-42, 2005.
- Logigian E.L., Moxley R.T., IV, Blood C.L., Barbieri C.A., Martens W.B., Wiegner A.W., Thornton C.A., Moxley R.T., 3rd. **Leukocyte CTG repeat length correlates with severity of myotonia in myotonic dystrophy type 1.** *Neurology* 62: 1081-9, 2004.
- Lovell M.E., Morcuende J.A. **Neuromuscular disease as the cause of late clubfoot relapses: report of 4 cases.** *Iowa Orthop J* 27:82-4, 2007.
- Lueck J.D., Mankodi A., Swanson M.S., Thornton C.A., Dirksen R.T. **Muscle chloride channel dysfunction in two mouse models of myotonic dystrophy.** *J Gen Physiol* Jan 129:79-94, 2007.

Mankodi A., Takahashi M.P., Jiang H., Beck C.L., Bowers W.J., Moxley R.T., Cannon S.C., Thornton C.A. **Expanded CUG repeats trigger aberrant splicing of CIC-1 chloride channel pre-mRNA and hyperexcitability of skeletal muscle in myotonic dystrophy.** *Mol Cell* 10:35-44, 2002.

Mounsey J.P., Xu P., John J.E. 3rd, Horne L.T., Gilbert J., Roses A.D., Moorman J.R. **Modulation of skeletal muscle sodium channels by human myotonin protein kinase.** *J Clin Invest* May 95:2379-84. 1995.

Orngreen M. C., Olsen D. B., Vissing J. **Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1.** *Ann. Neurol* 57: 754-7, 2005.

Reddy S., Smith D. B., Rich M. M., Leferovich J. M., Reilly P., Davis B. M., Tran K., Rayburn H., Bronson R., Cros D., Balice-Gordon R. J., Housman D. **Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy.** *Nature Genet* 13: 325-35, 1996.

Streib E.W., Sun S.F. **Distribution of electrical myotonia in myotonic muscular dystrophy.** *Ann Neurol* 14:80-2, 1983.

Timchenko N.A., Iakova P., Cai Z.J., Smith J.R., Timchenko L.T. **Molecular basis for impaired muscle differentiation in myotonic dystrophy.** *Mol Cell Biol* Oct 21:6927-38, 2001.

Trip J., Drost G., van Engelen B.G., Faber C.G. (2006) **Drug treatment for myotonia.** Cochrane Database Syst Rev CD004762.

van der Kooi E.L., Lindeman E., Riphagen I. (2005) **Strength training and aerobic exercise training for muscle disease.** Cochrane Database Syst Rev CD003907.

Whittaker R.G., Ferenczi E., Hilton-Jones D. **Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:1282-3, 2006.

#### *Cardiovaskuläres System*

Bassez G., Lazarus A., Desguerre I., Varin J., Laforet P., Becane H.M., Meune C., Arne-Bes M.C., Ounnoughene Z., Radvanyi H., Eymard B., Duboc D. **Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1.** *Neurology* 63:1939-41, 2004.

Bhakta D., Lowe M.R., Groh W.J. **Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I.** *Am Heart J* 147:224-7, 2004.

Duboc D., Eymard B., et al. *Cardiac management of myotonic dystrophy.* **Myotonic dystrophy: present management, future therapy** P. S. Harper, B. M. G. Van Engelen, B. Eymard and D. E. Wilcox. New York, Oxford University Press 85-93, 2004.

Gregoratos G., Abrams J., Epstein A.E., Freedman R.A., Hayes D.L., Hlatky M.A., Kerber R.E., Naccarelli G.V., Schoenfeld M.H., Silka M.J., Winters S.L., Gibbons R.J., Antman E.M., Alpert J.S., Gregoratos G., Hiratzka L.F., Faxon D.P., Jacobs A.K., Fuster V., Smith S.C. Jr., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines. **ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines.** *Circulation* 106:2145-61, 2002.

Harper P.S. **Myotonic Dystrophy.** 3<sup>rd</sup> ed, W.B. Saunders, London 2001.

Klompe L., Lance M., Woerd D., van der Scohy T., Bogers A.J.J.C. **Anaesthesiological and ventilatory precautions during cardiac surgery in Steinert's disease: a case report.** *J Card Surg* 22:74-5, 2007.

Kilic T., Vural A., et al. **Cardiac resynchronization therapy in a case of myotonic dystrophy (Steinert's disease) and dilated cardiomyopathy.** *Pacing Clin Electrophysiol* 30(7): 916-20, 2007.

Lazarus A., Varin J., et al. **Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy.** *Circulation* 99(8): 1041-6. 1999.

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* 40:1645-52, 2002.

Phillips M.F., Harper P.S. **Cardiac disease in myotonic dystrophy.** *Cardiovasc Res* 33:13-22, 1997.

Schoser B.G., Ricker K., Schneider-Gold C., Hengstenberg C., Durre J., Bultmann B., Kress W., Day J.W., Ranum L.P. **Sudden cardiac death in myotonic dystrophy type 2.** *Neurology* 63:2402-4, 2004.

Sovari A.A., Bodine C.K., et al. **Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1.** *Cardiol Rev* 15(4): 191-4, 2007.

Vignaux O., Lazarus A., et al. **Right ventricular MR abnormalities in myotonic dystrophy and relationship with intracardiac electrophysiologic test findings: initial results.** *Radiology* 224(1): 231-5, 2002.

#### *Atmungssystem*

Souayah N.; Tick Chong P.S.; Dreyer M.; Cros D.; Schmahmann J.D. **Myotonic dystrophy type 1 presenting with ventilatory failure.** *J Clin Neuromuscul Dis* Sep 9:252-5, 2007.

Klompe L.; Lance M.; van der Woerd D.; Scohy T.; Bogers A.J. **Anaesthesiological and ventilatory precautions during cardiac surgery in Steinert's disease: a case report.** *J Card Surg* 22:74-5, 2007.

Laub M.; Berg S.; Midgren B. **Symptoms, clinical and physiological findings motivating home mechanical ventilation in patients with neuromuscular diseases.** *J Rehabil Med* Jul 38:250-4, 2006.

- Fodil R, Lofaso F, Annane D, Falaise L, Lejaille M, Raphaël JC, Isabey D, Louis B. **Upper airway calibre and impedance in patients with Steinert's myotonic dystrophy.** *Respir Physiol Neurobiol* Nov 30 144:99-107, 2004.
- Nishi M.; Itoh H.; Tsubokawa T.; Taniguchi T.; Yamamoto K. **Effective doses of vecuronium in a patient with myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 59:1216-8, 2004.
- Rosenbaum H.K.; Miller J.D. **Malignant hyperthermia and myotonic disorders.** *Anesthesiol Clin North America* 20, 385-426, 2002.
- Aquilina A.; Groves J. **A combined technique utilising regional anaesthesia and target-controlled sedation in a patient with myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 57:385-6, 2002.
- Nugent A.M.; Smith I.E.; Shneerson J.M. **Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy.** *Chest* Feb 121:459-64, 2002.
- Shneerson J.M.; Simonds A.K. **Noninvasive ventilation for chest wall and neuromuscular disorders.** *Eur Respir J* Aug 20:480-7, 2002.
- Ahmadian J.L.; Heller S.L.; Nishida T.; Altman K.W. **Myotonic dystrophy type 1 (DM1) presenting with laryngeal stridor and vocal fold paresis.** *Muscle Nerve* Apr 25:616-8, 2002.
- Nitz J.; Burke B. **A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy.** *Physiother Res Int* 7:228-38, 2002.
- Imison A.R. **Anaesthesia and myotonia--an Australian experience.** *Anaesth Intensive Care* 29:34-7, 2001.
- Calabrese P.; Gryspeert N.; Auriant I.; Fromageot C.; Raphaël J.C.; Lofaso F.; Benchetrit G. **Postural breathing pattern changes in patients with myotonic dystrophy.** *Respir Physiol* Aug 122:1-13, 2000.
- Ugalde V.; Breslin E.H.; Walsh S.A.; Bonekat H.W.; Abresch R.T.; Carter G.T. **Pursed lips breathing improves ventilation in myotonic muscular dystrophy.** *Arch Phys Med Rehabil* Apr 81:472-8, 2000.
- Keller C.; Reynolds A.; Lee B.; Garcia-Prats J. **Congenital myotonic dystrophy requiring prolonged endotracheal and noninvasive assisted ventilation: not a uniformly fatal condition.** *Pediatrics* 101: 704-6, 1998.
- Mathieu J.; Allard P.; Gobeil G.; Girard M.; De Braekeleer M.; Begin P. **Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy.** *Neurology* 49:1646-50, 1997.
- Moxley R.T. 3rd. **Carrell-Krusen Symposium Invited Lecture-1997. Myotonic disorders in childhood: diagnosis and treatment.** *J Child Neurol* 12:116-29, 1997.
- Mathieu, J, Allard, P, Gobeil, G, Girard M.; De Braekeleer M.; Begin P. **Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy.** *Neurology* 49:1646-50, 1997.
- Robin N.H.; Curtis M.T.; Mulla W.; Reynolds C.A.; Anday E.; Rorke L.B.; Zackai E.H. **Non-immune hydrops fetalis associated with impaired fetal movement: a case report and review.** *Am. J. Med. Genet* 53: 251-4, 1994.

Lehmann-Horn F; Iaizzo P.A. **Are myotonias and periodic paralyses associated with susceptibility to malignant hyperthermia?** *Br J Anaesth* 1990; 65:692-7, 1990.

Aldridge L.M. **Anaesthetic problems in myotonic dystrophy. A case report and review of the Aberdeen experience comprising 48 general anaesthetics in a further 16 patients.** *Br J Anaesth* 57:1119, 1985.

Mudge B.J.; Taylor P.B.; Vanderspek A.F. **Perioperative hazards in myotonic dystrophy.** *Anaesthesia* 35:492-5, 1980.

Moulds R.F.; Denborough M.A. **Letter: Myopathies and malignant hyperpyrexia.** *Br Med J* 3:520, 1974.

Saidman L.J.; Havard E.S.; Eger E.I. 2nd. **Hyperthermia during anesthesia.** *JAMA* 190:1029-32, 1964.

Bellini M., Alduini P., Costa F., Tosetti C., Pasquali L., Pucciani F., Tornar A., Mammini C., Siciliano G., Maltinti G., Marchi S. **Gastric emptying in myotonic dystrophic patients.** *Dig Liv Dis* 34: 484-488, 2002.

### *Gastrointestinales System*

Bellini M., Biagi S., Stasi C., Costa F., Mumolo M.G., Ricchiuti A., Marchi S. **Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy.** *World J Gastroenterol* Mar 28 12:1821-8, 2006.

Brunner H.G., Hamel B.C.J., Rieu P., Howeler C.J., Peters F.T.M. **Intestinal pseudoobstruction in myotonic dystrophy.** *J. Med. Genet* 29: 791-3, 1992.

Costantini M., Zaninotto G., Anselmino M., Marcon M., Iurilli V., Boccu C., Feltrin G.P., Angelini C., Ancona E. **Esophageal motor function in patients with myotonic dystrophy.** *Dig Dis Sci* 41 : 2032-8, 1996.

Garrett J.M., DuBose T.D. Jr., Jackson J.E., Norman J.R. **Esophageal and pulmonary disturbances in myotonia dystrophica.** *Arch Intern Med* 123: 26-32, 1969.

Horowitz M., Maddox A., Maddern G.J., Wishart J., Collins P.J., Shearman D.J. **Gastric and esophageal emptying in dystrophia myotonica. Effect of metoclopramide.** *Gastroenterology* 92: 570-577, 1987.

Kerr T.P., Robb S.A., Clayden G.S. **Lower gastrointestinal tract disturbance in congenital myotonic dystrophy** *Eur J Pediatr* Aug 161:468-9, 2002.

Lecointe-Besancon I., Leroy F., Devroede G., Chevrollier M., Lebeurier F., Congard P., Arhan P. **A comparative study of esophageal and anorectal motility in myotonic dystrophy.** *Dig Dis Sci* 44:1090-99, 1999.

Marchi S., Polloni A., Bellini M., Costa F., Tumino E., Masi M.C., Rossi B., Siciliano G., Maltinti G. **Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy: a review.** *Acta Cardiologica* 1: 151-8, 1989.

Modolell I., Mearin F., Baudet J.S., Gamez J., Cervera C., Malagelada J.R. **Pharyngo- esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy.** *Scand J Gastroenterol* 34: 878-882, 1999.

Motlagh B., MacDonald J.R., Tarnopolsky M.A. **Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy.** *Muscle Nerve* 31:713-8, 2005.

Nowak T.V., Ionasescu V., Anuras S. **Gastrointestinal manifestations of the muscular dystrophies.** *Gastroenterology* 82: 800-10, 1982.

Ronnlblom A., Forsberg H., Danielsson A. **Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy.** *Scand J Gastroenterol* 31:654-7, 1996.

Sartoretti C., Sartoretti S., DeLorenzi D., Buchmann P. **Intestinal non-rotation and pseudoobstruction in myotonic dystrophy: case report and review of the literature.** *Int J Colorectal Dis* 11:10, 1996.

Siegel C.I., Hendrix T.R., Harvey J.C. **The swallowing disorder in myotonia dystrophica.** *Gastroenterology* 50:541-50, 1966.

Takhar A.S., Thaper A., Byrne A., Lobo D.N. **Laparoscopic cholecystectomy in a patient with myotonic dystrophy.** *J R Soc Med Jun* 97:284-5, 2004.

Siegel C.I., Hendrix T.R., Harvey J.C. **The swallowing disorder in myotonia dystrophica.** *Gastroenterology* 50: 541-50, 1966.

#### *Zentrales Nervensystem (ZNS)*

Akiguchi I., Nakano S., Shiino A., Kimura R., Inubushi T., Handa J., Nakamura M., Tanaka M., Oka N., Kimura J. **Brain proton magnetic resonance spectroscopy and brain atrophy in myotonic dystrophy.** *Arch. Neurol* 56: 325-30, 1999.

Annane D., Moore D.H., Barnes P.R., Miller R.G. **Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD003218.

Antonini G., Morino S., Fiorelli M., Fiorini M., Giubilei F. **Selegiline in the treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy: a pilot study.** *J Neurol Sci* 147:167-9, 1997.

Antonini G., Soscia F., Giubilei F., De Carolis A., Gragnani F., Morino S., Ruberto A., Tatarelli R. **Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning.** *J Rehabil Med* 38:181-5, 2006.

Ashizawa T. **Myotonic dystrophy as a brain disorder.** *Arch Neurol* 55:291-3, 1998.

Censori B., Provinciali L., Danni M., Chiaramoni L., Maricotti M., Foschi N., Del Pesce M., Salvolini U. **Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions.** *Acta Neurol. Scand* 90: 211-7, 1994.

Damian M.S., Bachmann G., Koch M.C., Schilling G., Stoppler S., Dorndorf W. **Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy.** *Neuroreport* 5:2549-52, 1994.



- Delaporte C. **Personality patterns in patients with myotonic dystrophy.** *Arch. Neurol* 55: 635-40, 1998.
- Gaul C., Schmidt T., Windisch G., Wieser T., Muller T., Vielhaber S., Zierz S., Leplow B. **Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2).** *Neurology* 67:350-2, 2006.
- Gibbs J.W. 3rd, Ciafaloni E., Radtke R.A. **Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy.** *Sleep* 25:662-5, 2002.
- Harper P.S. **Myotonic Dystrophy.** Third ed. W.B. Saunders, London. 2001.
- Krishnan A.V., Kiernan M.C. **Axonal function and activity-dependent excitability changes in myotonic dystrophy.** *Muscle Nerve* 33:627-36, 2006.
- Laberge L., Begin P., Montplaisir J., Mathieu J. **Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy.** *J Sleep Res* 13:95-100, 2004.
- Logullo F., Corsori B., Danni M., Del Pesce M., Di Bella P., Provinciali L. **Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: electrophysiological and clinical features.** *Electromyogr Clin Neurophysiol* 32:515-20, 1992.
- Maurage C.A., Udd B., Ruchoux M.M., Vermersch P., Kalimo H., Krahe R., Delacourte A., Sergeant N. **Similar brain tau pathology in DM2/PROMM and DM1/Steinert disease.** *Neurology* 65: 1636-8, 2005.
- MacDonald J.R., Hill J.D., Tarnopolsky M.A. **Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy.** *Neurology* 59:1876-80, 2002.
- Meola G., Sansone V. **Cerebral involvement in myotonic dystrophies.** *Muscle Nerve* 36:294-306, 2007.
- Meola G., Sansone V., Perani D., Colleluori A., Cappa S., Cotelli M., Fazio F., Thornton, C.A., Moxley, R.T. **Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy.** *Neurology* 53:1042, 1999.
- Modoni A., Silvestri G., Pomponi M.G., Mangiola F., Tonali P.A., Marra C. **Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1.** *Arch Neurol* 61:1943-7, 2004.
- Olson N.D., Jou M.F., Quast J.E., Nuttall F.Q. **Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy. Relation to glucose intolerance.** *Arch Neurol* 35:741-5, 1978.
- Oyamada R., Hayashi M., Katoh Y., Tsuchiya K., Mizutani T., Tominaga I., Kashima H. **Neurofibrillary tangles and deposition of oxidative products in the brain in cases of myotonic dystrophy.** *Neuropathology* 26:107-14, 2006.
- Park J.D., Radtke R.A. **Hypersomnolence in myotonic dystrophy: demonstration of sleep onset REM sleep.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58:512-3, 1995.
- Rubinsztein J.S., Rubinsztein D.C., Goodburn S., Holland A.J. **Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:510-5, 1998.
- Sansone V., Gandossini S, Cotelli M., Calabria M., Zanetti O., Meola G. **Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study.** *Neurol Sci* 28:9-15, 2007.

Sergeant N., Sablonniere B., Schraen-Maschke S., Ghestem A., Mauraige C.-A., Watzte A., Vermersch P., Delacourte A. **Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1.** *Hum. Molec. Genet* 10:2143-55, 2001.

Spranger M., Spranger S., Tischendorf M., Meinck H.M., Cremer M. **Myotonic dystrophy. The role of large triplet repeat length in the development of mental retardation.** *Arch Neurol* 54:251-4, 1997.

Talbot K., Stradling J., Crosby J., Hilton-Jones D. **Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy.** *Neuromuscul Disord* 13:357-64, 2003.

Turnpenny P., Clark C., Kelly K. **Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification.** *J. Med. Genet* 31:300-5, 1994.

Winblad S., Lindberg C., Hansen S. **Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1).** *Behav Brain Funct* May 15 2:16, 2006.

Winblad S., Lindberg C., Hansen S. **Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1).** *Neuromuscul Disord* 15:287-92, 2005.

Wintzen A.R., Lammers G.J., van Dijk J.G. **Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy?: a double-blind placebo-controlled crossover study.** *J Neurol* Jan 254:26-8, 2007.

#### *Reproduktive und endokrinologische Systeme*

Rakocevic-Stojanovic V.; Savic D.; Pavlovic S.; Lavrnjic D.; Stevic Z.; Basta I.; Romac S.; Apostolski S. **Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1.** *Eur J Neurol* 12:236-7, 2005.

Rudnik-Schoneborn S.; Zerres K. **Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature.** *EJOG* vol 114: 44-53, 2004.

Savkur R.S.; Philips A.V.; Cooper T.A.; Dalton J.C.; Moseley M.L.; Ranum L.P.; Day J.W. **Insulin receptor splicing alteration in myotonic dystrophy type 2.** *Am J Hum Genet* Jun 74:1309-13, 2004.

Sarkar P.S.; Paul S.; Han J.; Reddy S. **Six5 is required for spermatogenic cell survival and spermiogenesis.** *Hum. Molec. Genet* 13: 1421-1431, 2004.

Johansson A.; Ahrén B.; Forsberg H.; Olsson T. **Testosterone and diurnal rhythmicity of leptin, TNF-alpha and TNF-II receptor in insulin-resistant myotonic dystrophy patients.** *Int J Obes Relat Metab Disord* Oct 26:1386-92, 2002.

Magee A.C.; Hughes A.E.; Kidd A.; Lopez de Munain A.; Cobo A.M.; Kelly K.; Dean J.; Nevin N.C. **Reproductive counseling for women with myotonic dystrophy.** *J Med Genet* 39: e15, 2002.

Savkur R.S.; Philips A.V.; Cooper T.A. **Aberrant regulation of insulin receptor alternative splicing is associated with insulin resistance in myotonic dystrophy.** *Nat Genet* 29:40-7, 2001.

- Rudnik-Schoneborn S.; Nicholson G.A.; Morgan G.; Rohrig D.; Zerres K. **Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus.** *Am. J. Med. Genet* 80: 314-21, 1998.
- Bergoffen J.; Kant J.; Sladky J.; McDonald-McGinn D.; Zackai E.H.; Fischbeck K.H. **Paternal transmission of congenital myotonic dystrophy.** *J. Med. Genet* 31: 518-20, 1994.
- Roig M.; Balliu P.-R.; Navarro C.; Brugera R.; Losada M. **Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy.** *Pediatr. Neurol* 11: 208-13, 1994.
- Vazquez, JA, Pinies, JA, Martul, P, De los Rios A.; Gatzambide S.; Busturia M.A. **Hypothalamic-pituitary-testicular function in 70 patients with myotonic dystrophy.** *J Endocrinol Invest* 13:375, 1990.
- Middleton P.G.; Posen S.; Shannon G. **Hyperparathyroidism in a patient with myotonic dystrophy.** *J R Soc Med* Apr 82:227, 1989.
- Banerjee D.; McClintock J.; Silver M.M.; Hudson A.J. **Monocyte IgG-Fc receptors in myotonic dystrophy.** *Clin Exp Immunol* Dec 50:572-8, 1982.
- Moxley R.T. 3rd; Livingston J.N.; Lockwood D.H.; Griggs R.C.; Hill R.L. **Abnormal regulation of monocyte insulin-binding affinity after glucose ingestion in patients with myotonic dystrophy.** *Proc Natl Acad Sci USA* Apr 78:2567-71, 1981.
- Larsen B.; Johnson G.; van Loghem E.; Marshall W.H.; Newton R.M.; Pryse-Phillips W.; Skanes V. **Immunoglobulin concentration and Gm allotypes in a family with thirty-three cases of myotonic dystrophy.** *Clin. Genet* 18: 13-9, 1980.
- Takeda R.; Ueda M. **Pituitary-gonadal function in male patients with myotonic dystrophy- serum luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and testosterone levels and histological damage of the testis.** *Acta Endocrinol (Copenh)* Feb 84:382-9, 1977.
- Seay A.R.; Ziter F.A.; Hill H.R. **Defective neutrophil function in myotonic dystrophy.** *J. Neurol Sci* 35: 25-30, 1978.
- Webb D.; Muir I.; Faulkner J.; Johnson G. **Myotonia dystrophica; obstetric complications.** *Am. J. Obstet. Gynec* 132: 265-70, 1978.
- Sarnat H.B.; O'Connor T.; Byrne P.A. **Clinical effects of myotonic dystrophy on pregnancy and the neonate.** *Arch Neurol* 33:459-65, 1976.
- Sagel J.; Distiller L.A.; Morley J.E.; Isaacs H.; Kay G.; van der Walt A. **Myotonia dystrophica: studies on gonadal function using luteinising-releasing-hormone (LRH).** *J. Clin. Endocr. Metab* 40: 1110, 1975.
- Harper P.S.; Dyken P.R. **Early-onset dystrophia myotonica: evidence supporting a maternal environmental factor.** *Lancet II* 53-55, 1972.
- Wochner R.D.; Drews G.; Strober W.; Waldmann T.A. **Accelerated breakdown of immunoglobulin G (IgG) in myotonic dystrophy: a hereditary error of immunoglobulin catabolism.** *J. Clin. Invest* 45: 321-9, 1966.

Bruyland M., Lissens W., De Waele M., Demanet C. **Hypo-IgG in myotonic dystrophy is due to a selective reduction of the IgG1-subclass serum level.** *Muscle Nerve* Oct 17:1233-4, 1994.

Cigliano B., Baltogiannis N., De Marco M., Faviou E., Settimi A., Tilemis S., Soutis M., Papandreou E., D'Agostino S., Fabbro M.A. **Pilomatricoma in childhood: a retrospective study from three European paediatric centres.** *Eur J Pediatr* 164:673-7, 2005.

Chuang C.C., Lin H.C. **Pilomatrixoma of the head and neck.** *J Chin Med Assoc* Dec 67:633-6, 2004.

Day J.W., Ricker K., Jacobsen J.F., Rasmussen L.J., Dick K.A., Kress W., Schneider C., Koch M.C., Beilman G.J., Harrison A.R., Dalton J.C., Ranum L.P. **Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum.** *Neurology* Feb 25 60:657-64, 2003.

Geh J.L., Moss A.L. **Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association.** *Br J Plast Surg* 52:143-5, 1999.

Hubbard V.G., Whittaker S.J. **Multiple familial pilomatrixomas: an unusual case.** *J Cutan Pathol.* Mar 31:281-3, 2004.

Kim J., Hayton W.L., Robinson J.M., Anderson C.L. **Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model.** *Clin Immunol* Feb 122:146-55, 2007.

Kudva G.C., Maliekal K., Kim H.J., Naunheim K.S., Stolar C., Fletcher J.W., Puri S. **Thymoma and myotonic dystrophy: successful treatment with chemotherapy and radiation: case report and review of the literature.** *Chest* Jun 121:2061-3, 2002.

Nakamura A., Kojo T., Arahata K., Takeda S. **Reduction of serum IgG level and peripheral T-cell counts are correlated with CTG repeat lengths in myotonic dystrophy patients.** *Neuromuscul Disord* May 6:203-10, 1996.

Pan-Hammarström Q., Wen S., Ghanaat-Pour H., Solders G., Forsberg H., Hammarström L. **Lack of correlation between the reduction of serum immunoglobulin concentration and the CTG repeat expansion in patients with type 1 dystrophia [correction of Dystrofia] myotonica.** *J Neuroimmunol* Nov, 144:100-4, 2003.

Reimund J.M., Duclos B., Chamouard P., Warter J.M., Weill J.P., Baumann R. **Intestinal carcinoid tumor and myotonic dystrophy. A new association?** *Dig Dis Sci* Dec 37:1922-5, 1992.

Saponaro A.E., Marini M.A., Rossi G.C., Casas J.G. **Multiple basal cell carcinomas in a patient with myotonic dystrophy type 1.** *Int J Dermatol* Jan 45:87-8, 2006.

Schara U., Schoser B.G. **Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects.** *Semin Pediatr Neurol* Jun,13:71-9, 2006.

Terrence C.F. **Myotonic dystrophy and multiple sclerosis.** *J Neurol* Oct 4 213:305-8, 1976.

Vandecaveye V., Verswijvel G., Colla P., Verhelst H., VanRobaeys J., Palmers Y. **Cystic insulinoma of the pancreas in a patient with myotonic dystrophy: correlation of imaging and pathologic findings.** *JBR-BTR* Sep-Oct 86:268-71, 2003.

Waldmann T.A., Polmar S.H., Balestra S.T., Jost M.C., Bruce R.M., Terry W.D. **Immunoglobulin E in immunologic deficiency diseases. II. Serum IgE concentration of patients with acquired hypogammaglobulinemia, thymoma and hypogammaglobulinemia, myotonic dystrophy, intestinal lymphangiectasia and Wiskott-Aldrich syndrome.** *J Immunol* Aug 109:304-10, 1972.

Waldmann T.A., Strober W., Blaese R.M., Terry W.D. **Immunoglobulin metabolism in disease.** *Birth Defects Orig Artic Ser.* 11:87-94, 1975.

*Visus*

Arsenault M.-E., Prévost C., Lescault A., Laberge C., Puymirat J., Mathieu J. **Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions.** *Neurology* 66: 1248-50, 2006.

Baig K.M., Discepolo M. **Recurrent capsular opacification after Nd:YAG laser treatment in myotonic dystrophy.** *Can J Ophthalmol* 42:489-490, 2007.

Bollinger K.E., Kattouf V., Arthur B., et al. **Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy.** *J Aapos* 12:69-71, 2008.

Harper PS. **Myotonic Dystrophy.** Third ed, W.B. Saunders, London 2001.

Medica I., Teran N., Volk M., Pfeifer V., Ladavac E., Peterlin B. **Patients with primary cataract as a genetic pool of DMPK protomutation.** *J Hum Genet* 52:123-8, 2007.

Schein O.D., Katz J., Bass E.B., Tielsch J.M., Lubomski L.H., Feldman M.A., Petty B.G., Steinberg E.P. **The value of routine preoperative medical testing before cataract surgery. Study of medical testing for cataract surgery.** *N Engl J Med* Jan 20 342:168-75, 2000.

Shaunak S., Orrell R., Henderson L., Kennard C. **Saccades and smooth pursuit in myotonic dystrophy.** *J Neurol* 246:600-606, 1999.

Versino M., Rossi B., Beltrami G., et al. **Ocular motor myotonic phenomenon in myotonic dystrophy.** *J Neurol Neurosurg Psychiat* 72:236-240, 2002.







663 Thirteenth Street, Suite 100 | Oakland, CA 94612  
Phone: 86-myotonic (866-968-6642)  
Email: [info@myotonic.org](mailto:info@myotonic.org)

[www.myotonic.org](http://www.myotonic.org)