

# **Dystrophia Myotonica (DM1)**

## **Skandinaviskt konsensusprogram**

**2010**

**Version 3**  
**2010-01-07**

## Referensprogrammets författare

Britt-Marie Anderlid, MD, leg läk,  
Klinisk Genetik, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, 171 76 Stockholm, Sverige

Vivi M Bergsager Eriksen, fysioterapeut  
Frambu senter for sjledne funksjonshemninger, Sandbakkv. 18, 1404 Siggerud, Norge

Ann-Christin Bergquist, leg arbetsterapeut  
Barn- och Ungdoms habiliteringen Ytsad, Lasarettet, 271 82 Ystad

Susanne Bertelsen, fysioterapeut  
RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, Bernstorffsvej 20, 2900 Hellerup, Danmark

Sissel Wideröe Bredesen, ergoterapeut  
Frambu senter for sjledne funksjonshemninger, Sandbakkv. 18, 1404 Siggerud, Norge

Lone Bech Christensen, ergoterapeut  
RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, Kongsvang Allé 23, 8000 Århus C, Danmark

Else Danö, socialrådgiver  
RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, Bernstorffsvej 20, 2900 Hellerup, Danmark

Ulrika Edofsson, leg arbetsterapeut  
Neuromuskulärt Centrum, Blå Stråket 7, plan 3, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg, Sverige

Anne-Berit Ekström, MD, överläkare  
Barn- och Ungdomskliniken, NÄL, 461 85 Trollhättan, Sverige

Monica Engvall, tandläkare  
Mun-H-Center, Odontologen, Sahlgrenska sjukhuset, Göteborg, Sverige

Ida Fløytrup, fysioterapeut  
RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, Bernstorffsvej 20, 2900 Hellerup, Danmark

Håkan Forsberg, MD, överläkare,  
Medicinkliniken, Sunderby sjukhus, 971 80 Luleå, Sverige

Anne Lise Ingulfsen, spesial ergoterapeut  
Universitetssykehuset Nord Norge HF, Avd for fysikalisk medisin og rehaillitering, Tromsø, Norge

Åsa Johansson, MD, ST-läkare  
Anestesikliniken, Universitetssjukhuset, 701 85 Örebro, Sverige

Marie Kierkegaard, leg sjukgymnast  
Sjukgymnastikkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Stockholm, Sverige

Christopher Lindberg, MD, överläkare,  
Neuro- och rehabiliteringskliniken, SU/Mölnadal, 431 80 Mölnadal, Sverige

Björn Lindvall, MD, överläkare,  
Neurokliniken och Muskelcentrum, Universitetssjukhuset, 701 85 Örebro, Sverige

Helena Malmgren, doc, sjukhusgenetiker,  
Klinisk Genetik, Karolinska Universitetssjukhuset, 171 76 Stockholm, Sverige

Jes Rahbek, cheflæge,  
RehabiliteringsCenter for Muskelsvind, Bernstorffsvej 20, 2900 Hellerup, Danmark

Anders Rönnblom, MD, överläkare  
Sektionen för gastroenterologi och hepatologi, Akademiska Sjukhuset, 751 85 Uppsala, Sverige

Jan Weinberg, MD, överläkare  
Neurologiska kliniken, Karolinska sjukhuset, Huddinge, 141 86 Stockholm, Sverige

Stefan Winblad, MD leg psykolog  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset, 412 45 Göteborg, Sverige

Lotta Sjögren, logoped, Mun-H-Center Ågrenska  
Lilla Amundön, Box 2046, 436 02 Hovås, Sverige

Kapitel 12 är faktagranskat av logopederna Pamela Åsten, TACO- senteret, Oslo, och Eva Holmberg, Barn- och ungdomshabiliteringen, Mariestad.

## Innehåll

Referensprogrammets författare.....	2
Inledning.....	5
Klinisk bild, diagnostik och utredning (vuxna) .....	7
Dystrophia Myotonica hos barn .....	9
Differentialdiagnoser.....	17
Genetik vid Dystrophia Myotonica.....	18
Hjärtsjukdom vid Dystrophia Myotonica (DM1) .....	20
Respiratoriska aspekter vid icke kongenital DM1 .....	23
Magtarpåverkan vid Dystrophia Myotonica .....	27
Endokrina störningar vid Dystrophia Myotonica.....	29
Neuropsykologi .....	32
Tandhälsa och bettutveckling hos patienter med Dystrophia Myotonica.....	34
Svälj- och talproblem hos personer med DM1 .....	37
Anestesi vid Dystrophia Myotonica.....	40
Behandling.....	44
Arbetsterapi/Ergoterapi och Sjukgymnastik/Fysioterapi .....	46
Voksenrehabilitering .....	52
Referenser.....	55

# 1

## Inledning

Vid Brickless-mötet i Aarhus hösten 2004 presenterades ett gemensamt skandinaviskt referensprogram om Duchenne muskeldystrofi. Programmet var resultatet av ett skandinaviskt samarbetsprojekt i syfte att ta fram gemensamma rekommendationer för diagnostik och behandling av sjukdomen.

Resultatet uppfattades positivt och motiverade de skandinaviska Brickless-deltagarna att gripa sig an ytterligare två sjukdomar, dystrophia myotonica och spinal muskelatrofi, där gemensamma råd och rekommendationer syntes angelägna.

Det nu föreliggande arbetet, referensprogrammet om dystrophia myotonica, är resultatet av gemensamma ansträngningar i syfte att finna grundläggande råd och rekommendationer, baserade på vetenskap och erfarenhet, rörande diagnostik, utredning, behandling och omhändertagande.

Dystrophia myotonica är

- den vanligaste ärftliga muskelsjukdomen bland vuxna
- en systemsjukdom med engagemang av många organsystem
- en sjukdom där många komplikationer kan behandlas
- en sjukdom som bör kännas till även av icke-neurologer

Föreliggande arbete är aktuellt våren 2007 och då kunskapsläget hela tiden förändras, räknar vi med regelbundna uppdateringar av materialet med hjälp av respektive ansvarig författare.

Dystrophia myotonica förekommer hos såväl barn som vuxna. Sjukdomsbilden och problemen är till en del gemensamma, men samtidigt förekommer mer åldersspecifika komplikationer. Vi har därför låtit texten inledas av två kapitel som behandlar vuxna patienter respektive barn. Liksom i referensprogrammet för Duchennes muskeldystrofi följer därefter kapitel om genetik, olika organmanifestationer, arbetsterapeutiska, sjukgymnastiska och neuropsykologiska aspekter, samt rekommendationer kring tandhälsa och orala problem.

De enskilda kapitlen inleds med kortfattade rekommendationer följda av mer utförligt redovisad bakgrundskunskap. Referenser finns för varje kapitel samlade i slutet av skriften, kapitel 17.

Vi har valt att genomgående använda sjukdomsbeteckningen 'dystrophia myotonica' med förkortningen DM, varvid avses DM typ 1, dvs DM1. Flera andra stavningsvarianter förekommer men vi har försökt att enhetligt använda samma terminologi. Man skulle ha kunnat använda benämningen Steinerts sjukdom eller varför inte 'myoton dystrofi', i analogi med den engelska benämningen myotonic dystrophy, men med hänsyn till förkortningen DM1 förefaller 'dystrophia myotonica' för närvarande vara den mest gångbara.

Som referenslitteratur inom, i stort sett, alla relevanta ämnesområden kan nämnas PS Harpers bok om Myotonic dystrophy, vars tredje upplaga utkom 2001 på förlaget W B Saunders Co.

Björn Lindvall  
2007-06-06

En ny reviderad upplaga av koncensusprogrammet föreligger (version 3). Ett helt nytt kapitel rörande 'Voksenrehabilitering' har tillfogats (kapitel 16) samtidigt som kapitlen om arbetsterapi och sjukgymnastik har omarbetats och nu istället sammanförts till ett kapitel (kapitel 15). Även kapitlet som behandlar DM1 hos barn och ungdomar har reviderats och aktualiserats (kapitel 3). På nätet finns nu också en engelsk version, översatt från version 2. Översättningen har bekostats av The Marigold Foundation i Canada och har ställts till vårt förfogande av dem.

Björn Lindvall  
2010-01-08

# 2

## Klinisk bild, diagnostik och utredning (vuxna)

### Bakgrund

Den kliniska bilden hos vuxna med DM är oftast helt karaktäristisk och vållar endast i undantagsfall svårigheter för en neurolog. Diagnostiska svårigheter kan däremot inträffa i de fall DM patienten söker andra specialister såsom t ex internmedicinare, kardiolog eller ögonläkare. En bidragande orsak till svårigheterna är DM patienternas obenägenhet att själva påtala eller söka för olika symptom, speciellt muskelsvaghet – detta leder till att många fall med klassisk DM kommer sent till diagnos.

Debutåldern för symptom är mycket svår att fastställa, men ett medianvärde för hela DM gruppen på omkring 20-25 års ålder anges [1]. Som ovan nämnts har patienter en obenägenhet att själva söka för symptom, varför ålder för diagnos ofta är betydligt högre. Många kvinnor med DM kommer till diagnos genom att de föder ett barn med kongenital DM. Numera kommer vissa fall till tidigare diagnostik genom aktiv genetisk diagnostik i drabbade familjer.

Fördelningen av **muskelsvagheten** vid DM skiljer sig tydligt från andra muskelsjukdomar. Svaghet och muskelatrofi i ansiktsmuskler i temporalis- och massetermuskler är tydlig, vilket ger DM patienterna ett typiskt avlångt ansikte, i svårare fall också med halvöppen mun. De flesta har en symmetrisk lätt-måttlig ptos, som dock sällan är så svår att den ger synfältspåverkan. Tidigt förekommer en uttalad svaghet i sternocleidomastoideus, vilket gör att patienterna inte kan lyfta huvudet i liggande. Extremiteterna drabbas mindre svårt och senare – mest framträdande är svaghet i distala underarmsmuskler, småmuskler i händer och fötter, samt fotbladslyftarmuskulerna. Detta innebär att de flesta DM patienter förblir gångare under hela livet. Diafragmamuskeln drabbas, vilket medför nedsatt andningsförmåga [2].

**Myotoni** innebär en förlångsam relaxation av aktiverad muskulatur. De flesta beskriver det som en ”stelhet”, eller är inte alls medvetna om det. Mest tydligt ses myotoni i händerna, vilket kliniskt undersöks genom att be patienten krama hårt 2-4 sekunder och sedan släppa – om myotoni föreligger går detta långsamt. Myotoni kan också påvisas genom perkussion av thenarmuskeln med reflexhammare varigenom man utlöser en tonisk, ofta 2-5 sekunder lång muskelkontraktion. Handmyotonin minskar efter en kort stunds muskelaktivitet [2]. Diafragmamuskeln drabbas också av myotoni [3], vilket främst bidrar till att DM patienter har dålig hoststöt. Även tungan drabbas av myotoni, vilket bidrar till att DM patienter ofta talar otydligt.

Flera andra organ och organsystem påverkas, och detta kommer att avhandlas i kommande kapitel. Påverkan på glatt muskulatur är mer påtaglig vid DM än någon annan muskelsjukdom. Mag-tarmkanalens funktion påverkas (sväljning, matstrupe, förlångsam magsäckstömning, diarré, sfincterpåverkan)[4, och kapitel 8], hjärta (främst överledningsrubbnings [5, kapitel 6], perifer nerv (känslstörning – dock ovanligt), endokrina organ (testikelatrofi, insulinresistens, diabetes)[ kapitel 9], ögon (katarakt, retinal degeneration, ptos) och hud (frontal tunnhårighet). Hälften av patienter med DM har serumnivåer av immunglobuliner som ligger lägre än nedre referensnivåerna [6]. skelettfelställningar (fötter, käke, tandställning) ses inte sällan.

**Trötthet** i olika former är vanligt hos patienter med DM. Dels har patienterna en minskad uthållighet vid muskelarbete, kroppslig trötthet, dels har många patienter dålig fysisk kondition på grund av oträning. Sömnighetströtthet, eller dagövertrötthet är vanligt och förekommer hos 33% av patienterna [7]. Dagövertrötthet manifesterar sig i oförmåga för DM patienten att hålla sig vaken dagtid med behov av sömnpauser på eftermiddagen. Dagövertröttheten korrelerar svagt till grad av muskelsvaghet och inte till antalet CTG repetitioner [7]. DM patienter har samtidigt ett ökat nattligt sömnbehov [7]. Dagövertröttheten kan behandlas med Modiodal® (se kap om behandling). Därtill uppfattas ibland den apati och oföretagsamhet som patienterna har av många som en trötthet.

Medan många patienter med lindrig DM har inga eller endast minimala symptom på **hjärnpåverkan**, är det uppenbart att det även bland vuxna finns patienter med påtaglig nedsättning av hjärnfunktioner. Symptom på detta är trötthet, amotivationssyndrom, kognitiv nedsättning Dessa symptom är progressiva, och är i många fall med klassisk DM, det symptom som utgör det största orsaken till handikapp. Med magnetkameraundersökning (MRT) ses framträdande förändringar i vit substans [8, 9] och atrofi [10]. Neuropatologiska studier har visat förändringar i hjärnstamskärnor i form av neurofibrillära tangles [11, 12], förändringar som även finns hos patienter med Alzheimers demens. För detaljer avseende kognitiv funktion och personlighetsförändringar, se kapitel 10.

Patienter med DM utgör en ökad risk i samband med narkos (se kapitel 13).

**Graviditet och förlossning** innebär ofta komplikationer. Urinvägsinfektioner förekommer ofta, ökad risk för förtidsbörd (19%), i de flesta fall orsakad av polyhydramnios då barnet har DM. Själva förlossningen kompliceras ofta, vilket medför en ökad frekvens av kejsarsnitt (34%) [13].

## Prognos

Det finns ingen enkel tumregel för att beskriva sjukdomsförloppet. Studier har kunnat bekräfta att de som debuterar första levnadsåret (Kongenital DM) har påtaglig kognitiv funktionsnedsättning, initialt betydande men senare lindrigare muskelsymptom. Patienter med debut i ungdom eller vuxen ålder (Klassisk DM), har i regel muskelsymptom som initialt dominerande problem. Muskelfunktionen avtar med åren, [14]. Äldre debuterar i hög grad med katarakt, och har lindriga eller inga muskelsymptom. Patienter med klassisk DM har också i varierande grad andra organmanifestationer. Även dessa symptom progredierar men det är ej möjligt att ge detaljerad prognos.

Reduktion av kognitiv funktion är den främsta anledningen till att DM patienter har lägre grad av arbetsförmåga än i övriga. Studier från Quebec, där DM är särskilt prevalent, visar [15] att endast 25% av män med DM över 16 års ålder var i arbete, mot 74% av befolkningen. Motsvarande siffror för kvinnor var 6% respektive 37%. Mer än 20% av män med DM och 50% av kvinnor med DM hade aldrig arbetat.

Livslängden är klart förkortad för personer med DM. Genomsnittlig ålder vid död har befunnits vara 54 respektive 53 år i 2 studier [14, 16]. Överlevnadsdata för patienter med klassisk DM visar att 99% lever vid 25 års ålder, 88% vid 45 års ålder (förväntat 95%) och endast 18% vid 65 års ålder. Hjärtarytmier och plötslig död utgör upp till 30% av dödsfallen i denna grupp, medan 43% dog på grund av andningsproblem [16].



# 3

## Dystrophia Myotonica hos barn

### Rekommendationer

- Årlig kontroll hos neuropediater.
- Nära samarbete med andra barnspecialister såsom kardiolog, gastroenterolog, endokrinolog, oftalmolog, öronläkare, ortoped, neuropsykiater m fl. då barnen har en mångfasetterad problematik.
- Regelbunden kontakt med habiliteringsteamet.
- Speciell uppmärksamhet bör riktas på förekomst av neuropsykiatrisk problematik och uttalad dagtrötthet. Utröttbarheten och koncentrationssvårigheterna kan vara så omfattande att medicinering bör inledas. Med tanke på risken för arytmier bör arbets-EKG utföras regelbundet, särskilt om behandling med centralstimulantia skulle vara aktuellt, 24-timmars EKG, samt arbetsEKG (om patienter medverkar) före insättning, och under behandling.
- Neuropsykologisk bedömning bör göras före skolstart, med uppföljning upptill flera gånger under skolålder, framförallt hos barn som har svagbegåvning respektive lindrigt förståndshandikapp, då inlärningssvårigheterna kan tillta under åren, och pedagogiska insatser därför måste anpassas efter hand.
- Alla individer med DM1 skall ha ett viloeKKG vid diagnos. Barn yngre än 10 år EKG vartannat år till 10 års ålder, därefter en gång årligen. Arbets EKG vid ansträngningsutlösta besvär.
- UKG vid diagnos av kongenital DM1, därefter efter klinisk bedömning.
- Patient med AV-block II eller påvisad/misstänkt takyarytmi och/eller oklar svimning/oklart falltrauma bör genomgå 24-timmars bandspelarEKG och UKG samt i samråd med specialist få övervägt pacemakerbehandling/arytmiskydd.
- Undvik klass-I-antiarytmika och dosanpassa alla läkemedel som påverkar hjärtfunktion.
- Elektrolytstatus bör kontrolleras hos patienter med hjärtarytmier.
- Anestesi: cave propofol, annars gäller rekommendationerna för vuxna, kap 13.
- Lungfunktionsmätning med spirometri och nattlig andningsregistrering vid muskelpåverkan, scolios och misstanke om hypoventilation och dagtrötthet.

- Var observant på gastro-intestinala problem, såsom obstipation, diarré och gastro-esofagal reflux. Utred och behandla vid symptom.
- Regelbunden kontroll med avseende eventuell scoliosutveckling. Operation innan scoliosen progredierat för mycket.
- B-glukos och hormonprover tas på indikation och ev avvikelser behandlas på sedvanligt sätt.
- Kontrollera vikt och uppmuntra till fysisk aktivitet.
- Vaccination mot influensa och pneumokock hos patienter med muskelpåverkan.

## Bakgrund

### Historik

Dystrophia myotonica typ 1 (DM1) ansågs länge vara en sjukdom som förekom endast hos vuxna individer, men redan på 40-talet beskrevs sporadiskt barn med symptom på DM1 [1]. Det rapporterades överrepresentation av sena aborter, dödfödslar och ökad spädbarnsdödlighet i släkter med DM1, men problemen tillskrevs obstetriska och sociala faktorer. Vanier var den som 1960 först beskrev den kongenitala formen som en egen form av DM1 [2]. Följande årtionden publicerades flera artiklar som bidrog till kunskap och igenkännande av DM1 hos barn, och det framstod med all tydlighet att den kongenitala formen av DM1 var den allvarligaste sjukdomsformen. 1984 beskrev O'Brien och Harper barn med symptomdebut före 16 års ålder, men utan neonatalt insjuknande och några hade den typiska facials diplegi och mental retardation [3]. De var syskon till barn med den kongenitala formen. Det var dock först 1991 som Koch et al klassificerade barndomsformen av DM1 som en egen sjukdomsform skild från den kongenitala formen [4].

Prevalensen varierar i olika befolkningar; DM1 hos barn i Västra Götaland är 18/340 000, varav hälften utgörs av den kongenitala formen [5]. I en studie från Örebro har incidensen av DM1 angetts vara 1/3500 levande födda [6].

DM är en triplet-repeat sjukdom, där trinukleotiden CTG upprepas. Flera studier har påvisat samband mellan CTG repetitionsstorlek och svårighetsgrad av sjukdomen [7-9]. De största mutationerna återfinns i den kongenitala gruppen. Däremot kan man inte utifrån CTG-repetitionsstorleken hos en enskild individ ange vilken form av DM1 individen har, då det finns överlappning i expansionsstorlek mellan grupperna.

Den kongenitala formen nedärvs med få undantag maternellt, medan ärftligheten hos individer med barndomsformen kan vara både maternell och paternell. Ej sällan är det barnet som först får diagnosen i en familj, trots att flera familjemedlemmar sedan en längre tid haft symptom på DM1 [8].

## Kliniska former av DM1 hos barn

### Kongenital form

Den kongenitala formen av DM1 debuterar redan under fosterlivet eller vid födelsen. Symptomen domineras av den uttalade muskelsvagheten och beror på försenad mognad av muskulaturen [10]. Intrauterint förekommer minskade fosterrörelser, polyhydramnios och inte sällan utvecklas kontrakturer. Barnets tillstånd vid födelsen karakteriseras av olika grader av hypotoni. Vid den svåra kongenitala formen är barnet uttalat floppy. Trots initialt normalt navelsträngs-pH leder muskelsvagheten till andningsinsufficiens då barnet ej uppnår tillfredsställande spontanandning med grav asfyxi som följd, vilket kräver akut behandling med olika former av andningsunderstöd, såsom ventilator eller eventuellt CPAP.

Andningsproblematiken beror på flera faktorer, såsom svaghet i diafragma och interkostalmuskulatur, pulmonell omogenhet, och bristande cerebral respiratorisk kontroll [11]. Tillståndet kan även kompliceras av aspirationspneumoni. På röntgen finner man en typisk bild med högstående höger diafragma och tunna revben. Även ansiktsmuskulaturen är drabbad, och man finner den karakteristiska ansiktsdiplegin med tältformad mun och ptos [11].

Muskelsvagheten leder också till sug- och sväljningssvårigheter, och tillförsel av föda via nasogastrisk sond krävs i många tillfällen. Den nedsatta gastro-intestinala motiliteten som förekommer kan också ge obstipation.

Övrig kardiovaskulär problematik förekommer såsom öppetstående ductus arteriosus och pulmonell hypertension. Ledfelställningar är vanligt, allt från talipes equinovarus till flexionskontrakturer i flera stora leder, som vid arthrogryposis multiplex congenita [11]. Andra neonatala symptom är cryptorchidism, ventrikulomegali och ibland även shuntkrävande hydrocephalus.

När tillståndet är livshotande och kräver intensivvårdsinsatser benämns formen svår kongenital DM1. Vid presentation i nyföddhetsperioden utan asfyxi/andningsinsufficiens och lindrigare uppfödningssvårigheter medför detta en mildare kongenital form [7,8].

Den svåra kongenitala formen nedärvs maternellt (7), medan vid den milda kongenitala formen förekommer paternell ärftlighet, även om maternell dominerar.

### Barndomsform

Enligt Kochs definition är graviditet och neonatalperioden okomplicerad vid barndomsformen av DM1 [4]. Psykomotorisk utveckling under det första levnadsåret är normal. Sjukdomen debuterar mellan 1 och 10 års ålder och debutsymptom är varierande grad av tal- och inlärningssvårigheter. Muskelsymptomen är mindre uttalade än vid den medfödda formen och oftast diskreta. Abdominala symptom är vanliga under småbarnsåren, däremot förekommer inte myotoni före skolåldern.

Ärftligheten är både maternell och paternell.

## Sjukdomsförlopp

### Kongenital form

*Hypotonin* förbättras successivt, oftast redan under neonatalperioden. *Andningsunderstödet* kan därför ofta successivt upphöra efter dagar till veckor. Hur länge barnet kräver andningsunderstöd ger vägledning om prognosen – ju längre behandlingstid desto sämre prognos. Rutherfords studie angående överlevnad som publicerades 1989 visade 100 % mortalitet vid respiratorbehandling

>30 dagar [12]. Campbell et al har dock senare visat att ventilatorbehandling i >30 dagar endast medför 25 % mortalitet under första året, till skillnad från gruppen med barn som ventilerades <30, där ingen mortalitet förekom under första året [13]. I samma studie rapporterades överlevnad hos en individ efter 812 dagars respiratorbehandling. Således gäller inte längre rekommendationen att avsluta respiratorbehandling efter 30 dagar. Enligt Campbells studie erövrade alla barn som överlevde första levnadsåret vissa färdigheter, även om utvecklingstakten gick långsammare i gruppen av barn som hade respiratorvårdats >30 dagar än i gruppen med färre dagar i respirator [13].

Den faciala diplegin i tillägg till påverkan på den mjuka gommen och esofagus medför **sug- och sväljningssvårigheter** i neonatalperioden. Uppfödningssvårigheterna och risken för aspiration behandlas med nasogastrisk sond. De flesta barn kan efterhand försörja sig per os, men några behöver gastrostomi. Framförallt kan detta bli aktuellt om det samtidigt förekommer kvarstående kronisk respiratorisk insufficiens.

Redan 1948 identifierade Thomasen barn med DM1 bland individer med **mental retardation** boende på institutioner. Den första systematiska studien beträffande kognition hos barn med DM1 publicerades 1973 där 70% av barnen med kongenital DM1 visade sig ha mental retardation [14]. Senare studier har konfirmerat att mental retardation närmast är obligat vid den kongenitala formen för DM1 och förekommer från tidig ålder [7, 11, 13, 15-19]. Tillbakagång av intellektuella förmågor har påvisats av Echenne et al [15], men ej av Trevisan et al [20]. Neuroradiologi har påvisat CNS patologi såsom ventikeldilatation, corpus callosum och hjärnstamshypoplasi, mild atrofi av frontala kortex, cerebellära anomalier samt hyperintensitet i vit substans [21-23]. Mycket talar därför för en prenatal orsak till CNS patologin och den mentala retardationen. Vid kongenital DM1 har Modoni et al postulerat att förekomst av antingen stora CTG repetitioner, eller deras korresponderande CUG RNAs, påverkar andra gener som reglerar senare stadier av hjärnans utveckling [24]. Stöd för denna hypotes kommer från musmodeller [25].

**CNS** påverkan medför förutom kognitiva svårigheter och somnolens, även beteendevikelser. **Autismspektrumstörningar** har sporadiskt beskrivits i litteraturen hos barn och ungdomar med kongenital DM1 [15, 26-28], och i ytterligare andra studier karakteriseras vissa individer som socialt tillbakadragna [18,29]. Echenne et al beskriver också hög förekomst av neuropsykiatrisk problematik, då 7 av 17 hade ADHD, 2 av 17 ångestsyndrom, 5 av 17 uppförandestörning, vilket innebar psykiatrisk problematik i 82.5 %. Vilka diagnosinstrument som användes i studien har ej redovisats [15]. I vår studie från 2008 kunde vi påvisa en hög förekomst av autismspektrumstörningar, där 13 av 19 i den svåra kongenitala gruppen och 12 av 18 i den milda kongenitala gruppen hade någon diagnos inom autismspektrat varav autistiskt syndrom var den vanligaste diagnosen. Därutöver hade två individer ADHD, en pojke hade Tourette syndrom i tillägg till autistiskt syndrom, och slutligen en flicka hade både selektiv mutism och autistiskt syndrom. Sammanlagt hade 68 % av individerna i studien någon neuropsykiatrisk diagnos [7]. Autism vid DM1 motsvarar den passiva undergruppen av autism definierad av Lorna Wing 1997, där individerna har en minskad spontan social interaktionsförmåga, men accepterar på ett passivt sätt närmanden från andra [30]. Endast ett fåtal av individerna med autismspektrumstörningar i vår studie hade stereotypier och självdestruktivt beteende. Vidare karakteriserades individernas beteendemässiga fenotyp av att de var fogliga och passiva, tog sällan initiativ till kontakt, men kunde svara på kontakt. De var trötta, responderade efter lång latens och var fåordiga med konkret språk. **Dagtrötthet** förekommer, och när så är fallet bör en nattlig andningsregistrering samt mätning av vitalkapaciteten utföras. Ytterligare lungfunktionsutredningar kan bli aktuella i enskilda fall.

**Kardiell** påverkan hos barn och ungdomar med DM1 har beskrivits i ett flertal publikationer [11, 31-36]. Flera studier inkluderar både den kongenitala och barndomsformen av DM1, och i vissa studier är definitionen av vilken form som åsyftas ej tydligt definierad. Ductus arteriosus, pulmonell hypertension samt kardiomyopati är de vanligaste kardiovaskulära symptomen i nyföddhetsperioden [11, 37, 38]. De flesta öppetstående ductus sluter sig spontant, några kräver dock medicinsk ductuslutning, och ytterligare några kan behöva sutureras. Övergående asymptomatiska rytmrubbningar och klaffinsufficiens kan förekomma. Efter neonatalperioden brukar hjärtsymptom inte förekomma under småbarnsåren utan tillkommer sannolikt först efter 10 års ålder [31]. Bassez et al har beskrivit förekomst av symptomgivande, behandlingskrävande hjärtsymptom hos patienter mellan 10-18 års ålder, varav några letala ventrikulära takyarytmier. I denna studie hade alla patienter med kongenital form fått diagnosen DM1 före uppkomsten av de kardiella symptomen. De vanligaste fynden var arytmier, mer sällsynt ledningshinder och kardiomyopati. De kardiella problemen förekommer mer frekvent hos pojkar än hos flickor, de var ej korrelerade till CTG-repeat längd, eller ökad förekomst av hjärtsymptom hos övriga familjemedlemmar med DM1. Enligt denna studie kunde hjärtsymptomen vara första symptom på DM1 hos barnen och ungdomarna, vilket tidigare har varit känt från vuxensidan. Då fysisk aktivitet visades vara den utlösande faktorn i > 50 %, rekommenderas arbets EKG som led i den kardiella uppföljningen av barn och ungdomar [31]. I studien från Echenne et al, hade ingen av individerna med kongenital form arytmier, endast en individ uppvisade en mild form för kardiomyopati efter 16 års ålder [15]. Rekommendationer kring kardiell uppföljning av barn och ungdomar med DM1 omfattar EKG och ultraljudsundersökning (UCG) vid diagnos [31, 33, 39]. Om EKG därefter skall utföras årligen eller ej är diskutabelt, sannolikt är vartannat år ett rimligt intervall till 10 års ålder, men därefter är årlig undersökning rimlig. När det gäller val av behandling, gäller samma försiktighetsmått med klass-I-antiarytmika som hos vuxna med DM1. Skall barnet genomgå anestesi, bör en aktuell kardiell undersökning göras dessförinnan. Om behandling med centralstimulantia övervägs av beteendemässiga skäl eller på grund av dagtrötthet, krävs extra noggrann kardiologisk utredning före insättning av behandling samt frekvent uppföljning under tiden medicinering pågår, med avseende centralstimulantias eventuella kardiella påverkan (arytmi).

**Respiratorisk insufficiens** kan kvarstå efter neonatalperioden, och kräva både syrgas- och mekanisk ventilation. Efter hand som muskelmognaden fortskrider, förbättras respirationen och de allra flesta blir oberoende av extra syrgastillförsel och ventilation.

Ökad **dagtrötthet** är ett välkänt fenomen i kliniken. Om denna trötthet är kopplad till nedsatt lungperfusion eller centralnervöst utlöst är ej fullständigt studerat. Hos alla barn och ungdomar med dagtrötthet bör en nattlig andningsregistrering samt mätning av vitalkapaciteten. Ytterligare lungfunktionsutredningar kan bli aktuella i enskilda fall. Medicinering kan bli aktuellt, men det föreligger inga randomiserade kontrollerade behandlingsstudier hos barn med DM1 med de preparat som finnes tillgängliga, dvs vare sig för modafinil eller centralstimulantia, men vid behandling med sistnämnda preparat måste noggrann kardiell uppföljning ske, v g se ovanstående stycke.

Vid tillkomst av **scolios**, är lungfunktionsutredning och uppföljning obligat. **Vaccination** mot influensa och pneumokocker är självklart till barn med respiratorisk påverkan, men rekommenderas även till barn med kongenital DM1 och bestående muskelsvaghet.

**Gastrointestinala** symptom rapporteras av flera författare [6, 11, 15, 35, 40] bl a till följd av påverkan på glatt muskulatur. De vanligaste symptomen är obstipation och diarré, och oftast som separata symptom. Buksmärta förekommer orsakad av antingen colondilatation, anormal colonperistaltik eller pseudoobstruktion. Förvånansvärt sällan anges besvär med buksmärta under småbarnsåren, men blir mer påtagliga i ungdomsåren. Utöver sedvanlig behandling mot

obstipation, är det bristfällig erfarenhet av annan medicinsk behandling som används vid gastro-intestinala symptom hos vuxna med DM1. Ett stort problem för barn med DM1 är soiling till följd av slapphet i den anala sfinktern. I Reardon studie från 1993 hade 15 % av barnen fortfarande anal inkontinens vid 5 års ålder och 73% hade reflexorisk anal dilatation [35]. Denna slapphet har även misstolkats vara orsakad av incest [40]. Patienter med kongenital DM1 kan också ha gastro-esofagal reflux [15].

**Icke-descenderade testis** är ett annat relativt vanligt förekommande fenomen. Kombinationen svag bukmuskulatur, påverkan på glatt muskulatur i colon samt förstoppning medför att en stor andel av barnen utvecklar inguinalhernier, med risk för inklämning om de ej kirurgiskt åtgärdas. Muskulaturen i urinvägarna kan också vara engagerade med bl a vesico-uretral reflux och blåsdysfunktion [15] och risk för utveckling av urinvägsinfektioner. Obstipation kan, i tillägg till påverkan på glatt muskulatur i urinvägarna, bidra till uppkomst av urinvägsinfektion.

**Ledfelställningar** är vanligt förekommande vid den kongenitala formen och kräver tidig behandling med ortoser och regelbunden sjukgymnastik. PEVA felställningarna behandlas under spädbarnsåret på konventionellt sätt med gipsning. Däremot är det många barn som senare kräver ortopediska interventioner, upp till flera gånger. Vanligast är achillotenotomierna. Kontrakturerna visar sig tillta med tiden enligt Koksmark et al [8]. Scolios kan förekomma och kan behöva korrigeras operativt vid progress [8, 15]. Muskelkraften fortsätter att förbättras under småbarnsåren, för att nå en platå någon gång under puberteten och därefter successivt försämrats. De allra flesta barn blir självständiga gångare, medan några kan behöva gånghjälpmedel [8, 15]. Kvarstående ledfelställningar kan dock påverka ambulatorisk förmåga. Någon enstaka blir beroende av rullstol.

**Muskelsvagheten** tilltar i vuxen ålder. **Myotoni** kan förekomma före skolåldern, men blir allt mer framträdande efter 10 års ålder, men kräver sällan medicinering [8, 11, 15]. Preparat som kan vara aktuella vid myotonibehandling såsom fenantoin, karbamacepin och mexiletin kan medföra arytmirisk. Behandling med tricykliska antidepressiva kan vara av värde.

Tecken på **katarakt** förekommer inte före närmare 10-års ålder, men blir inte behandlingskrävande förrän i vuxen ålder [11, 15]. I Bollingers studie [41] ingår barn och ungdomar, men någon uppdelning av de med kongenital respektive barndomsform är ej gjord. Studien visar att det under småbarnsåren är vanligt förekommande med behandlingskrävande **hyperopi**, likaledes strabism och amblyopi [41].

**Endokrinologiska** förändringar är sällsynta under småbarnsåren. Echenne et al påvisade hypothyroidism hos 2 av 17 patienter med kongenital DM1 (mild form, vid 15 resp 18 års ålder) och partiell tillväxthormonbrist hos en individ (14 års ålder) [15]. Diabetes har inte rapporterats förekomma under barndomsåren, även om en av patienterna i författarens studie har typ 1 diabetes [7]. Hyperinsulinism finns beskrivet hos en 16 år gammal individ med mild kongenital DM1 [15].

Barnen har ofta frekventa infektioner under spädbarns- och småbarnsåren, där otit är den vanligast förekommande. Många behandlas med transmyringeala dränage för kvarstående hörselnedsättning pga. ledningshinder.

Vad beträffar rutiner för **anestesi** hänvisas till kapitel 13, då det inte förekommer särskilda rekommendationer för barn och ungdomar med DM1, med undantag av cave propofol, då det generellt hos barn och ungdomar föreligger risk för PRIS ( propofol infusion syndrome): rhabdomyolys, metabolisk acidosis, hjärtsvikt, störd karnitin metabolism [2].

Det föreligger en ökad **mortalitet** i den kongenitala gruppen. Resultaten i Reardons studie från 1993 visade 25 % mortalitet under de första 18 levnadsåren, varav de flesta neonatalt [35]. Enligt samma studie föreligger det 50 % risk att dö vid 35 års ålder. Respiratoriska svårigheter och kardiella arytmier är den huvudsakliga dödsorsaken.

## Barndomsform

Graviditet och förlossning är normal. Barnen föds i normal tid, med normal födelsevikt. Spädbarnsåret förlöper normalt, övergående mild muskulär hypotoni kan förekomma, likaledes vissa sugsvårigheter men medför inga uppfödningssvårigheter. Gångdebut sker före 18 månaders ålder, men viss klumpighet kan förekomma. Inga ledfelställningar förekommer vid födelsen, men kan tillkomma senare under barndomen [8].

Antydd påverkan på ansiktsmimiken förekommer, men ingen utpräglad ansiktsdiplegi (facies myopatica) eller tältformad mun. **Otydligt nasalt tal** är mycket vanligt förekommande, och barnen behöver därför kontakt med logoped/talpedagog. Dysartri i tillägg till olika grader av inlärnings- och beteendemässiga svårigheter är de symptom som medför att barnen uppmärksammas och efterhand diagnostiseras.

**Kognitiva svårigheter** förekommer även vid barndomsformen. Enligt Steyaerts studie från 1997 var medel FSIQ 80 hos de 14 barn med barndomsformen som ingick i studien [19]. Hos de 36 barn med barndomsformen som ingick i Angeards studie, var medel FSIQ 70 (range 42-114) [43]. 55 % av individerna hade dock mental retardation, och denna höga prevalens av mental retardation har också påvisats i två andra studier [7, 15]. Angeards studie visade också signifikant högre VIQ än PIQ hos 44 % och individerna hade framförallt svårigheter med uppgifter gällande visuell konstruktion. Vidare påvisades korrelation mellan storleken på CTG expansionen och IQ; ju större expansion, desto lägre IQ. Negativ korrelationen kunde också påvisas mellan expansionsstorlek och arbetsminne respektive visuospatiala förmågor. Enligt Angeard et al kan inlärningssvårigheterna vara kopplade till exekutiva svårigheter såsom arbetsminne och planeringsförmåga. Hos individer med normal eller subnormal intelligens påvisade Cohen et al läs- och skrivsvårigheter samt svårigheter att extrahera information trots normal fonologi och ordförståelse [44]. Svårigheter med inläring, läs- och skrivförmåga och språkliga färdigheter kan förekomma även om individerna inte har mental retardation. Echenne visade i sin studie att det var språkförsvåring eller skolsvårigheter som medförde att individerna först uppmärksammades och utreddes i 13 av de 15 fall som ingick i studien [15]. Försämrade IQ resultat över tid har påvisats hos några patienter med barndomsformen, och medför att man bör överväga att testa individer med denna DM1 form inför studiebyte i skolan [15, 45].

Barnen har stora problem **dagtrötthet**, de är långsamma och lätt uttrötbara [15, 33]. 21 patienter med barndomsformen har undersökts med polysomnografi i Quera Salvas studie [46]. 76 % rapporterade uttrötthet, medan 52 % angav somnolens. Sömnstudien visade sömnrelaterade avvikelser, s k mikro-uppvaknande hos 66 % varav 29% berodde på sömnapnésyndrom och 38% på extremitetsrörelser. Symptom på ökad dagtrötthet och dysregulering av REM sömn som förekommer vid DM1 liknar problematiken som ses vid narkolepsi, men nyligen publicerade data från vuxna patienter visar att hypocretinsystemet ej är involverat vid DM1 [47]. Vid dagtrötthet bör, som beskrivits för den kongenitala gruppen, nattlig andningsregistrering samt mätning av vitalkapaciteten utföras. Ytterligare lungfunktionsutredningar kan bli aktuella i enskilda fall. Föreligger ökad dagtrötthet eller hållpunkter för sömnapné, bör förekomst av eventuell adenoid-,

tonsillhypertrofi eller nasal obstruktion undersökas och åtgärdas. Kontakt med specialisttandläkare är också indicerad då bettfel kan påverka förekomsten av sömnapné [46].

**Neuropsykiatriska** symptom förekommer även i barndomsformen, och vissa individer får en neuropsykiatrisk diagnos innan diagnosen DM1 ställs. Goossens et al rapporterade att 63 % av de 24 individerna med barndomsform som ingick i deras studie hade en psykiatrisk diagnos, övervägande ADHD (33 %) och ångestsyndrom (25 %). Före 2008 hade endast enstaka patienter med barndomsformen rapporterats ha någon diagnos inom autismspektrat [19, 48]. I Echenes studie hade 4 av 15 individer ADHD, 6 av 15 uppförandestörning, 1 av 15 depression och slutligen 1 av 15 ångestsyndrom, vilket ger sammanlagt en hög prevalens av psykiatrisk problematik då hela 80 % av individerna hade diagnos. I vår studie, publicerad 2008, kunde vi påvisa att av de 18 individerna som ingick i studien med barndomsformen, hade två individer autistiskt syndrom, 1 av 18 autism + ADD, 2 av 18 kroniska tics [7]. Sammantaget hade således 33 % av individerna en neuropsykiatrisk diagnos.

När det gäller beskrivning av **kardiologiska** problem vid barndomsformen, har som ovan beskrivits, flera studier inkluderat både kongenitala och barndomsformen av DM1, och definitionen av vilken form som åsyftas ej alltid tydligt definierad. Echenne et al beskriver 3 patienter med tidiga kardiella symptom: AV-block hos en patient mellan 6-8 års ålder, 1 patient med prolaps av mitralisklaffen och ledningshinder vid 15 års ålder, samt slutligen en 12 årig individ med arytm och prolaps av mitralisklaffen [15]. Vad beträffar övrig symptomatologi och behandling hänvisas till beskrivningen under kongenital form.

Till skillnad från den kongenitala formen föreligger ingen försenad muskelmognad. **Muskelsvaghet** kan förekomma och distal muskulatur är mer påverkad än proximal. Svagheten progredierar långsamt och liknar efterhand bilden hos vuxna med svaga dorsiflexorer i händer och fötter. Nackflexorerna är svaga, speciellt sternocleidomastoideus, vilket även är fallet för den kongenitala formen. Myotoni kan förekomma i småbarnsåren, men blir oftast inte symptomgivande förrän efter 10-års ålder [8, 11, 15].

**Gastrointestinala** problem är vanligt förekommande, och liknar de man ser vid den kongenitala formen, v g se ovanstående [15]. Blåsdysfunktion och vesiko-uretral reflux är beskrivet hos patienter med barndomsformen [15].

Förekomst av **katarakt** är beskrivet från 9 års ålder, men i överensstämmelse med fynden vid den kongenitala formen är den sällan behandlingskrävande [15]. Vad gäller **hyperopi**, strabism och amblyopi, v g se ovanstående.

Vad beträffar rutiner för **anestesi** hänvisas till kapitel 13, då det inte förekommer särskilda rekommendationer för barn och ungdomar med DM1, med undantag av cave propofol, då det generellt hos barn och ungdomar föreligger risk för PRIS ( propofol infusion syndrome): rhabdomyolys, metabolisk acidosis, hjärtsvikt, störd karnitin metabolism [42].

**Mortalitetsrisken** är lägre i barndomsformen än för den kongenitala formen. Mathieu et al fann att medelåldern vid dödsfall för denna form av DM1 var 44,7 år [34].



# 4

## Differentialdiagnoser

De kliniska symtomen vid DM hos vuxna är typiska och medför ofta inte några differentialdiagnostiska problem. I vissa fall kan dock icke-neuromuskulära symtom dominera, eller så dominerar antingen muskelsvaghet eller myotoni, vilket medför att andra neuromuskulära sjukdomar kan komma ifråga. Under senare år har dessutom flera varianter av DM identifierats och man kan nog räkna med att flera typer kommer att beskrivas i framtiden.

Muskelsvaghet vid DM är av mycket varierande grad, är progressiv och kan bli uttalad. Svagheten är fr a distal i armar och ben men påverkar också ansiktsmuskler. Vid Proximal Myoton Myopati (PROMM eller DM2) [1, 2, 3] är svagheten fr a proximal. Facio-scapulo-humeral muskeldystrofi (FSHD) [4] kan vara en differentialdiagnos med tanke på ansiktssvaghet och i övrigt en likartad fördelning som vid DM1, men här saknas myotoni och andra organsymtom.

Vid kongenitala myotona sjukdomar [5] är myotonin i regel generell. Vid DM1 är myotonin mer uttalad i händerna. Myotonin är dessutom, till skillnad från vid DM1, ett tidigt fenomen vid Myotonia Congenita (MC). Myotoni vid PROMM är diskret och kan saknas kliniskt, även om den kan detekteras vid EMG-undersökning.

PROMM är betydligt ovanligare än klassisk DM1. Symtomen är mildare och lokaliseringen av t ex svagheten skiljer sig dessutom. I övrigt har sjukdomarna många likheter och behandling och uppföljning bör vara likartad. Genetisk analys finns nu tillgänglig för att särskilja sjukdomen från DM1 [6]

DM3 är en ännu mer sällsynt variant och beskrivningarna är fortfarande knapphändiga.

**Tab 1**

Jämförelse av karakteristika vid några olika myotona sjukdomar samt FSHD

	DM1	PROMM	MC	FSHD	DM3
Ansiktssvagh	++	(+)	-	++	(+)
Skuldersvagh	±	+	-	++	+
Myotoni	+	+	+	-	+
Cataract	+	+	-	-	+
Hjärtpåverk	+	+	-	(-)	?
Systempåverk	++	+	-	-	(+)
Ärftlighet	AD	AD	AD/AR	AD	AD
Kromosom	19q	3q		4q	15q
Mutation	CTG-repeat	CCTG-repeat	Punktmutation	krympning	
CNS	+	±	-	-	+

# 5

## Genetik vid Dystrophia Myotonica

### Rekommendationer

- Samtliga fall där DM misstänks bör erbjudas DNA analys för att säkerställa diagnosen.
- Alla bör få tillgång till genetisk vägledning med genomgång av familjehistoria, erbjudande om anlagstestning för att identifiera sjuka släktingar till släktingar samt information om möjlighet till fosterdiagnostik.

### Bakgrund

#### Etiologi/mutationsmekanism

Orsaken till DM1 är en mutation i genen *DMPK* (OMIM 605377), lokaliserad till långa armen på kromosom 19 (19q13.2-q13.3). Genen kodar för myotonin, ett proteinkinase som är lokaliserat till speciella cellstrukturer i hjärta och skelettmuskler och är associerat med impuls-ledning och -överföring. I den 3' otranslaterade delen av genen finns en DNA sekvens med ett *trinukleotid-repeat* (upprepning av de tre nukleotiderna CTG). Den repeterade CTG-sekvensen transkriberas till RNA men translateras inte till protein.

Hos en frisk individ är antalet repeterade CTG mellan 5 och 35. Antal CTG högre än 50 är associerat med symptom på DM1. Vid klassisk form av sjukdomen ses ofta repetitioner kring 100 – 300. Det föreligger en viss korrelation mellan antalet repetitioner och svårighetsgraden av symptom, och vid den svåra, kongenitala formen kan repetitionerna vara 1000–3000 till antalet.

Repeat mellan 35-49 är instabila men ej associerade med symptom. CTG-repeat större 35 tenderar att expandera vid bildningen av gameter, framför allt vid bildningen av oocyter. Detta innebär att antalet repetitioner tenderar att öka för varje generation. Detta är den molekylära förklaringen av till varför sjukdomen uppvisar anticipation.

Det är idag inte helt klart varför expanderade repeat orsakar sjukdom. En möjlig förklaring är att den expanderade CTG sekvensen påverkar kromatin-strukturen i regionen, och på så sätt inhiberar transkriptionen av *DMPK* och andra, närbelägna gener. En annan effekt är att den muterade RNA-molekylen hålls kvar i kärnan och därmed inte translateras till protein, vilket ger en minskad mängd proteinkinase hos sjuka individer. Den muterade RNA-molekylen verkar dessutom interagera med andra DNA eller RNA molekyler och på så sätt inhibera deras funktion. Denna mutations påverkan på flera olika gener överensstämmer med att så många olika organ drabbas.

## Ärftlighet/upprepningsrisk

DM nedärvs autosomt dominant med hög penetrans. Nymutationer är troligen mycket ovanliga. En individ som har DM har 50% risk att föra sjukdomsanlaget vidare vid varje graviditet, och barnet får då sjukdomen. Graden av symtom är delvis beroende på hur mycket CTG repeatet expanderar. Kvinnor med DM1 har en hög risk (25-30%) att få ett barn med den allvarliga kongenitala formen. Om en kvinna fött ett barn med den kongenitala formen ökar den risken till 40 % vid nästa graviditet. För män med DM1 är risken att få ett barn med den kongenitala formen mycket låg, men enstaka fall finns rapporterade.

I vissa fall kan också trinukleotid repeat *kontrahera*, det vill säga minska i storlek, och ett barn kan då få lindrigare symtom än föräldern. Detta är dock mycket ovanligt.

Det är inte ovanligt att en kvinna med mild DM är omedveten om sin sjukdom tills hon föder ett barn med den kongenitala formen och först då får hon sin egen diagnos.

## Diagnostik

Diagnosen kan säkerställas med *DNA-analys*. Vid *PCR analys* amplifieras CTG repeatet i DMPK genen, och CTG repeat upp till 100 kan detekteras. Southern blot används för att detektera större CTG repeat. DNA-analys rekommenderas i samtliga fall där DM1 misstänks. Även presymptomatisk testning är möjlig vid släktutredningar.

## Fosterdiagnostik

Fosterdiagnostik i form av chorionvillibiopsi (CVB) kan erbjudas par där någon av föräldrarna har DM1. Risken för kongenital form är hög om det är den blivande modern som har sjukdomen. Det finns en korrelation mellan storleken på repeatet och svårighetsgraden av sjukdomen, men denna är inte absolut. Det är därför svårt att utifrån storleken på repeatet avgöra hur sjukt det väntade barnet kommer att bli. Repeatstorlek över 1000 indikerar dock en kongenital form av DM1.

Vid *preimplantatorisk genetisk diagnostik* (PGD) utförs den genetiska analysen på 3 dygn gamla embryon innan implantationen i kvinnan. Metoden kräver således att paret genomgår provrörsbefruktnings. Denna form av fosterdiagnostik kan vara aktuell i familjer där kvinnan har DM1.

## Differential diagnostik

I 1-2 % av fallen med klinisk bild av Dystrophia myotonica finner man inte den typiska DM1 - mutationen. Nyligen identifierades en ny typ av DM, Dystrophia myotonica typ 2 (DM2), som även kallas "proximal myoton myopati" (PROMM).

DM2 (OMIM#602688) orsakas av en expansion av ett CCTG repeat i genen *ZNF9* lokaliserad på kromosom 3. Sjukdomen nedärvs autosomt dominant och uppvisar anticipation. Svårighetsgrad och symtom varierar mellan drabbade individer, men vanligen är symtomen mildare än vid DM1 och kongenital form förekommer sannolikt inte.

Molekylär testning för denna mutation finns tillgänglig.

# 6

## Hjärtsjukdom vid Dystrophia Myotonica (DM1)

- Alla individer med DM1 skall ha ett viloeckg som referens vid diagnostillfället.
- Asymtomatiska genbärare personer med DM1 bör undersökas med ekg vid hjärtrelaterade besvär och vid avvikande fynd följas upp som patient med muskulärt handikapp.
- Alla patienter med muskelhandikapp och/eller avvikande ekg bör oberoende av ålder kontrolleras med viloeckg ca en gång per år.
- Patient med AV-block II eller påvisad/misstänkt takyarytmi och/eller oklar svimning/oklart falltrauma bör genomgå 24-timmars-ekg och ekokardiografi samt i samråd med specialist få övervägt pacemakerbehandling/arytmiskydd.
- Patient med (tillkomst av) patologisk Q-våg på viloeckg bör utredas avseende koronarsjukdom/kardiomyopati.
- Kirurgiska ingrepp bör ske med ökad observans på hjärtfunktion.
- Undvik klass-I-antiarytmika och dosanpassa alla läkemedel som påverkar hjärtfunktion.

### Bakgrund

Medan andningsrelaterad sjukdom dominerar vid livets slut, anses hjärtarytmi vara näst vanligaste orsak till ofta plötslig och oväntad död hos patienter med DM1 [1-4]. Redan innan sjukdomen allmänt erkänts som särskild entitet rapporterades patientfall med avvikande viloeckg [5]. Under de följande årtiondena bekräftade observationer på oftast små patientgrupper från olika håll i världen att ekg-förändringar är vanliga främst i form av ledningshinder som förminskar P-vågen samt förlänger PR-intervall och QRS-bredd [6, 7].

I en litteraturgenomgång på 1960-talet noterades abnormt viloeckg hos 86% av DM1-patienter, medan endast 16% hade rapporterat hjärtrelaterade symptom varav hälften bedömdes hänförliga till arytmi [8]. Vi fann vid tvärsnittsstudie i Norrbottenskohorten av DM1 (65 patienter) abnormt ekg hos 63%, främst AV-block I och vänster främre fascikelblock (LAFB), som var vanligt redan hos kliniskt lätt och måttligt handikappade, medan de svårast sjuka (och äldre) också uppvisade abnorma Q-vågor och repolarisationsstörningar utan anamnes för koronarsjukdom [9]. En senare stor amerikansk multicenter tvärsnittsstudie fann abnormt ekg hos 65% men arytmidagnos hos endast 5,6%. PR-intervall och QRS-bredd korrelerade till ålder, CTG-repeatlängd och manligt kön [10]. Sannolikt indikerar PR-intervall  $\geq 240$ ms, särskilt hos äldre patient, en ökad risk för symtomgivande arytmi och plötslig död [11, 12].

Longitudinella studier har bekräftat att ekg-förändringar (ledningshinder) vid DM1 som regel långsamt ökar med åren och tilltagande sjukdomshandikapp, men mycket varierande från individ till annan, och någon gång med plötsligt tillkommande behov av pacemaker [13-17]. Huruvida progressen av ekg-förändringar är olika mellan könen eller beror på debutåldern av DM1 är

oklart, men möjligen ökar förändringshastigheten liksom risken för plötslig död hos patienter med större CTG expansion [18].

Vid sidan av viloeckg har Holter-ekg påvisat ökad förekomst av paroxysmalt eller permanent förmaksflimmer/-fladder och takyarytmier, företrädesvis supraventrikulära, i olika åldrar och grader av muskulärt handikapp [19-21]. Invasiva elektrofysiologiska studier har påvisat ledningshinder även när viloeckg är normalt [22] och vanligt förekommande sena potentialer har korrelerat väl till QRS-bredd och ledningshinder i His-Purkinje vävnad utan samtidig anmärkningsvärd benägenhet till kammararytmi vid Holter-ekg eller programmerad intrakardiell stimulering [23]. En italiensk studie på 42 medelålders patienter med Holter-ekg påvisade ökad förekomst av kammarextraslag, inklusive hopade, hos de svårast handikappade juvenilt insjuknade med längsta CTG-repeat och största ledningshindren [24]. Vid en fransk studie utgående från en kohort på 204 DM1-patienter gjordes invasiv elektrofysiologi på 83 individer i åldern  $41 \pm 12$  ur 73 familjer. Man fann utmärkt korrelation mellan standardeckg och invasiva parametrar (PR- och AH-intervall respektive QRS-bredd och HV-intervall) samt observerade ingen malign arytm vid Holter-ekg eller intraventrikulär stimulering [22]. De 49 patienter som hade HV-intervall  $\geq 70$ ms fick, oberoende av eventuella symtom på hjärtarytmi eller ledningshinder på viloeckg, en arytmidetekterande pacemaker som följdes i cirka 4,5år. Därvid registrerades paroxysmalt AV-block med bradycardi hos 21 av 45 patienter, oftast kortvarig och symptomgivande endast hos en patient, vartill bradycardiskyddande pacemaker ansågs bidra. De flesta takyarytmier var supraventrikulära men självterminerande kammartakykardi registrerades vid något tillfälle hos 13 patienter. Under uppföljningsperioden dog 10 patienter varav 4 plötsligt och oväntat, 2 av dessa dokumenterat icke av arytmier, en i asystoli p gr av respiratorisk insufficiens och dekompensterad ischemisk kardiomyopati, samt en av oklar orsak. Död var inte oväntat korrelerad till hög ålder, stort muskulärt handikapp och nedsatt vitalkapacitet, men också negativt till behandling med amiodarone eller betablockad. Således påvisade studien ingen arytmidöd under bradykardiskyddande pacemakerbehandling (med eller utan samtidig betablockare/amiodarone), vilket inte hindrade oväntade plötsliga dödsfall som alltså tycks kunna utlösas av annan (andningsrelaterad?, hf:s anm) orsak vid DM1 [25].

Trots att histopatologiska studier på obduktionsmaterial och hjärtbiopsi talar för att fibros, atrofi och fettinfiltration drabbar hjärtat som helhet, är kliniskt betydande hjärtsvikt ovanlig vid DM1 [26-30]. Dessutom är den ekokardiografiska bilden i olika patientkohorter så splittrad att förekomst av signifikant kardiomyopati vid sjukdomen ifrågasatts [31-34]. Elektronmikroskopi, modern MR-teknik och ekokardiografi med vävnadsdoppler talar dock bestämt för att också hjärtats kontraktala funktion är direkt påverkad vid sjukdomen, om än kliniskt sällan påfallande i jämförelse med ekg-förändringarna [35, 36]. Enda anmärkningsvärda klaffförändring brukar anges vara prolaberande mitralklaff [35]. Däremot är ökad förekomst av kranskärlssjuka inte påvisad vid DM1.

Nyupptäckt Q-våg bör föranleda koronarutredning, men man får inte förväntas av att finna DM1-patient med omfattande ledningshinder och patologiska Q-vågor på viloeckg som samtidigt har normalt koronarangiogram utan anamnes för koronarinsufficiens eller hållpunkter för genomgången transmural infarkt vid ekokardiografi och är utan klinisk hjärtsvikt [37, egna erf.].

All läkemedelsbehandling vid DM1 måste beakta att patientgruppen har en avvikande fördelning av kroppsmassan och benägenhet till habituell vaskulär hypotoni [38, 39] Det påverkar dostolerans och medför allmänt ökad läkemedelskänslighet samt problem med följsamhet till ordinationer. Särskilt bör observeras risker med klass I-antiarytmika som sannolikt helt bör undvikas oberoende av DM1-fenotyp och grad av handikapp [20,40] Alla farmaka som påverkar hjärtfunktion bör dositeras noggrant och fortlöpande med tätare kliniska och laboratoriekontroller än hos rutinpatienten.

Tidigare misstankar kring särskilda narkosmedel dämpas av fynden vid stor retrospektiv studie från Quebec (med världens största kända koncentrat av DM1). Vid operation i narkos drabbades av 219 DM-patienter 16 av andnings-lungrelaterad komplikation inom en vecka postoperativt, och en vardera av muskulär hypertoni respektive gravt blodtrycksfall vid narkosinduktion. Ingen allvarlig arytm eller hjärthändelse angavs och komplikationer ansågs inte relaterade till något specifikt narkosmedel [41]. Det hindrar inte att alla operativa ingrepp, och förlossning, på DM1-patienter bör ske med ökad observans på hjärtfunktion [42,43]

# 7

## Respiratoriska aspekter vid icke kongenital DM1

### Rekommendationer

- Ventilationsförmågan ska följas med upprepade undersökningar, inkluderande undersökning av andningsfrekvens och –mönster, spirometri, arteriella blodgaser, blodprover samt EKG och ECHO-undersökningar. Kontinuerlig monitorering kan ge värdefulla upplysningar.
- Sekretstagnation kan motverkas med rörelseaktivitet, motståndsandning alternativt mekaniskt understödd hoststöt, sk hostmaskin
- Val av behandling görs utifrån resultat av ventilationsutredning.
- Dagtrötthet är ett vanligt fenomen och bör alltid efterfrågas.
- Patienten ska instrueras om återhållsamhet med stora måltider, alkohol sent på kvällen och restriktion med användandet av hypnotika.
- Det är angeläget med adekvat kosthållning såväl för tillräckligt kaloriintag som undvikande av övervikt.

### Bakgrund

Liksom vid ett flertal neuromuskulära sjukdomar (NMS) [1,2] medföljer vid dystrophia myotonica (DM) andningsmässiga komplikationer. Redan tidigt i sjukdomsförloppet ses en kraftnedsättning i andningsmuskulaturen med fram för allt en påverkan av expiratorisk muskulatur fram till dess att proximal muskelsvaghet uppträder, då svagheten i inspiratorisk muskulatur blir mer påtaglig med en ökad benägenhet för koldioxidretention [3]. I jämförelse med andra NMS, förefaller det vid DM inte föreligga ett lika klart samband mellan graden av svaghet i andningsmuskulaturen och koldioxidnivåer [4], implicerande andra bidragande faktorer till respiratoriska störningar och symtom [3, 4, 5]. Centrala komponenter har framhållits, grundade på sömnstudier med påvisade centrala apneer/hypopneer [5, 6] och på dagtrötthetsaspekter som inte har kunnat förklaras med nattlig respiratorisk störning [7, 8]. Påvisad myotoni i andningsmuskulaturen förefaller inte påverka ventilationen i någon större omfattning åtminstone inte vid lugn viloandning men med en tendens att öka vid forcerad andning [9].

Olika typer av nattlig respiratorisk störning har rapporterats vid DM. De flesta studier har fokuserats på hypoxi och apné registreringar men endast ett fåtal inkluderande koldioxid för diagnostisering av nattlig hypoventilation [10,11].

En rad studier vid NMS men endast en specifikt vid DM har påvisat gynnsam effekt av icke invasiv assisterad ventilation. I denna påvisades symptomförbättring och förbättrad nattlig respiration och förbättrade dag-blodgaser men ej i samma utsträckning som en kontrollgrupp

med postpolio patienter och dessutom med en sämre utnyttjandegrad av assisterade ventilationen och konkluderade att det är väsentligt att registrera omfattningen av användandet [11].

Utöver risken för hypoventilation löper DM patienter liksom flera andra NS patienter risk att få problem med sekretstagnation p.g.a. nedsatt hostfunktion och aspirationskomplikationer till följd av nedsatt sväljningsförmåga [2].

Hypoventilation definieras i regel som ett tillstånd då artär-koldioxid ( $PCO_2$ ) nivåer överskrider 6,0 kPa och kan ha såväl central som perifer genes. I de flesta DM studier riktas fokus på symtomet dagtrötthet men för NS gruppen som helhet anges symtom med koncentrationssvårigheter, morgonhuvudvärk, ortopné och sömnstörning [2]. Enligt egen erfarenhet är det angeläget att även efterfråga förekomst av nedre luftvägsinfektioner. Orgelbundet andningsmönster ses vid vakenhet och ytlig sömn men inte under djupsömn [12,13]. Under normalförhållanden nedregleras andningen under sömn med sänkt minutvolym, aktiviteten i övre andningsvägars muskeltonus minskar och under fasisk REM sömn minskar aktiviteten i andningsmuskulaturen utöver den i diafragma [14,15]. Dessa normalfysiologiska skeenden medför för patienter med NS en ökad risk för symtomgivande andningsstörning under sömn.

Trots att dagtrötthet hos DM patienter inte behöver indikera nattlig respiratorisk störning måste ändå detta beaktas.

## Utredning

### Klinisk undersökning

Patienten undersöks om möjligt i såväl sittande som liggande.

**Andningsfrekvens** noteras liksom eventuellt användande av accessorisk andningsmuskulatur som kan bedömas visuellt eller palpatoriskt. Patientens **andningsmönster** noteras. Normalt sker en eversion av bukväggen i samband med inandning men vid mer uttalad diafragmasvaghet kan ett paradoxalt mönster inspekteras eller palperas med inversion av bukväggen i samband med inandning, framför allt noterbart med patienten liggande i ryggläge.

### Laboratorieutredning.

I den basala laboratorieutredningen ingår **spirometri** som vid nedsatt andningsmuskelfunktion kännetecknas av nedsatt vitalkapacitet (VC) och låg total lungkapacitet. En minskning av VC från sittande till liggande som överskrider 25% uppfattas som en indikator på betydande diafragmasvaghet [16].

**Arteriella blodgaser** kännetecknas vid NS av koldioxidförhöjning ( $PCO_2$ ) och en sänkning av artärsyrgastryck ( $PO_2$ ) med beaktande att syrgasmättnaden i regel inte sjunker under 90% förrän  $PO_2$  sjunker under 8 kPa. Syrgasmättnadsbestämningen är alltså ett trubbigt instrument för bedömning av graden av respiratorisk störning vid NS. Men enligt egen erfarenhet så har vissa DM patienter till skillnad från övriga NS patienter, fränsett de med uttalad skolios, många gånger en förhållandevis större påverkan av  $PO_2$  än vad som skulle förväntas vid ren hypoventilation. En del patienter har redan innan den respiratoriska bedömningen uppmärksamats p.g.a. **polycytemi** med höga hemoglobinnivåer indikerande en kronisk hypoxi. Olika dagparametrar har studerats i syfte att prediktera nattlig respiratorisk störning. Ett förhöjt **basöverskott** eller standardbikarbonat ger en uppfattning om  $PCO_2$  över tid och som vid normal eller lätt förhöjt



PCO<sub>2</sub> indikerar högre PCO<sub>2</sub> värden under delar av dygnet och inger misstanke fram för allt om nattlig hypoventilation [17, 18, 19]. **EKG och ECHO- kardiografi** motiverat utifrån kardiologiska aspekter vid DM kan även ge sekundär information om patienternas respiratoriska situation. EKG kan påvisa amplitudförhöjda P-vågor indikerande cor pulmonale och ECHO undersökningen medgivande icke invasiv information om tryckförhållanden i lungkretsloppet. Med hänsyn till DM:s progressiva förlopp föreligger behov av **upprejade undersökningar**, där kliniken och graden av avvikelser får avgöra intervallen.

Nattliga andningsregistreringar med **kontinuerlig monitorering** av syrgasmättnad och koldioxidnivåer föreslås på vida indikationer. Koldioxidhalter kan bestämmas med endtidal eller transkutan registrering [20]. Endtidala bestämningar har en tendens att visa falskt låga värden men speglar vanligen arteriella nivåer väl under förutsättning att det samtidigt inte föreligger inslag av kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Transkutana bestämningar ger å andra sidan ofta falskt höga nivåer. För att validera nattliga andningsregistreringen föreslås arteriella blodgaser eftermiddagen innan och morgonen efter, det senare i liggande med patienten fortfarande uppkopplad till monitoreringen. Vidare är det önskvärt att andningsrörelser registreras och om apneer ska bedömas monitorering av luftflöden. Nattliga undersökningar kan behöva upprepas såväl innan som efter insättande av assisterad ventilation

Fullständig polysomnografi bedömes inte indicerad utom i undantagsfall, där specifikt intresse riktas gentemot eventuell sömnstörning trots adekvat nattlig respiration.

## Behandling

Behandlingen utgörs i regel av ett mekaniskt andningshjälpmedel med en mask anslutning till patienten, näsmask eller en helmask som täcker såväl näsa som mun och mindre ofta med endast munanslutning.

Om den nattliga andningsregistreringen påvisar ett mönster förenligt med obstruktion av övre luftvägar kan CPAP (continuous positive airway pressure) övervägas under förutsättning att betydande restriktiv ventilationsinskränkning med reduktion av patientens vitalkapacitet inte föreligger. Med hänsyn till att det vid tidpunkten för ställningstagande till behandling ofta redan föreligger en icke betydelselös restriktivitet med koldioxidpåverkan behöver patienten assisterade andningsvolymmer med ventilator.

På marknaden finns en rad olika fabrikat med i princip två olika styrningar, tryckkontrollerad och volymkontrollerad [2]. Tryckstyrda ventilatorer är utformade att antingen ge endast ett positivt inspiratoriskt tryck eller ett kombinerat inspiratoriskt och expiratoriskt positivt tryck så kallad Bi-level ventilation, där skillnaden mellan inspiratoriskt och expiratoriskt tryck bestämmer den givna volymen. Volymkontrollerade ventilatorer ställs in med att ge en given volym som erhålles med varierande trycknivåer. Tryckstyrda ventilatorer har fördelen att dessa kompenserar för maskläckage. Bi-level ventilation är till fördel om det föreligger obstruktiva apneer/hypopneer. Volymstyrda har den fördelen att vid behov öka trycknivåerna för att uppnå efterfrågad volym i situationer med ökat motstånd i luftvägar som vid sekretproppar. Med volymstyrda kan dessutom andetag läggas till andetag så kallad air stacking. Patienten tar emot ett andetag och sluter glottis varvid patienten tar emot ytterligare ett andetag från ventilatorn. Genom den ökade inspiratoriska volymen ökar patientens möjlighet att generera ett förbättrat hostflöde.

Tidpunkten för assisterad ventilation får bedömas utifrån en kombination av patientens symtom, kliniska undersökningsfynd och utredningsresultat. Som utgångspunkt kan tas sammanställningen från en consensus konferens publicerad i "Chest" 1999, baserad på symtom, PCO<sub>2</sub> ≥ 45 mmHg (5,9 kPa) eller nattlig oximetri med syrgasmättnad ≤ 88% under 5 konsekutiva minuter eller Forcerad Vitalkapacitet < 50% av förväntad [21]. Återigen dock önskvärt med information om nattliga koldioxidnivåer. Sammanfattningsvis är det angeläget att patienterna identifieras i tid så att behovet av assisterad ventilation insätts innan patienten behöver bli

föremål för intensivvårdsinsatser. Den initiala inträningen kan ske ineliggande på sjukhus, men lämpligen i lugnt skede polikliniskt där patienten kan börja användandet under dagtid. Dagtdsventilering har hos NMS nmd patienter visats ha likvärdiga effekter på blodgaser och symtom som samma användningsgrad under natten [22]. Redan en begränsad användning kan ha gynnsamma effekter.

Om icke invasiv ventilation inte är tillräcklig kan invasiv ventilation via tracheotomi övervägas med hänsyn tagen till patientens övriga tillstånd och inte minst med avseende på patientens kognitiva status, som i sig kan utgöra hinder för framgångsrik icke invasiv assisterad ventilation.

### **Behandling av sekretstagnation**

Patientens svaga utandningsmuskulatur kan medföra problem med sekretstagnation i och med patientens nedsatta hostfunktion. Om patienten har tillräcklig kraft i övre extremiteter föreslås patienten att kraftigt trycka händerna mot buken i samband med hoststöt alternativt att vårdgivare instrueras. Patienten kan införskaffa en så kallad BA-tub alternativt en PEP mask för motståndsandning för att underlätta sekretmobilisering. Sjukgymnastisk instruktion eller intervention avseende aktiva eller passiva rörelser som medför bröstkorgrörelser bidrar till sekretmobilisering. Patientens hostflöde kan förbättras genom att en Rubensblåsa används för att öka inandningsvolymen. Om trots detta betydande sekretstagnationsproblem kvarstår kan användning av hostmaskin övervägas [23, 24]. Ett positivt tryck appliceras via en helmask och snabbt efterföljes av ett negativt tryck. Manövern upprepas i följd några gånger och expektoratet kommer passivt ut i masken eller evakueras manuellt från munnen. Efter en paus upprepas proceduren.

# 8

## Magtarpåverkan vid Dystrophia Myotonica

- Vid diarré är gallsaltsmalabsorption den vanligaste orsaken, och behandling med cholestyramin (Questran®) ofta effektivt. Börja med en påse (4 gram) per dag till morgonmålet, och vid behov kan dosen ökas. Blir patienten förstoppad så ordinera ½-1/4 påse per dag. Om effekten uteblir trots flera påsar per dag, kan effekten förstärkas genom tillägg av antacida.
- Diarré orsakad av pancreassvikt behandlas med enzymtillförsel och bakteriell överväxt i tunntarmen med intermitterant antibiotikatillförsel.
- Vid tecken på störd motorik från övre magtarmkanalen har tidigare cisaprid brukat nyttjas. Med tanke på risken för allvarliga hjärtarytmier är det bättre att prova med erythromycin. Dosen behöver ofta inte vara större än 50-100 mg per dosstillfälle, och man kan prova 30 minuter före måltid och följa effekten. Det är ofta mer praktiskt att använda endospåsar med pulver som utröres i vatten, än en färdigblandad mixtur, ty en sådan har mycket kort hållbarhet. Då risk för toleransutveckling finns bör man ta paus med detta läkemedel någon vecka per månad.

### Bakgrund

Redan vid förra sekelskiftet, när sjukdomen var nyligen beskriven, rapporterades att magtarmkanalen kunde vara påverkad [1]. Under årens lopp följde spridda rapporter om detta samband, men ingen mer systematisk sammanställning gjordes innan ett ofta citerat abstract publicerades 1962 [2]. Den följande sammanställningen baseras i huvudsak på de erfarenheter som vunnits i samband med ett avhandlingsarbete vid DM-center i Boden, Norrbotten, under 1990-talet. I en aktuell review sammanfattas kunskapsläget och jämförelser görs med Duchennes muskeldystrofi och oculopharyngeal muskeldystrofi [3]. Vad som här skrivs om dystrophia myotonica avser DM typ 1, det är fn inte känt om DM typ 2 medför någon påverkan på magtarmkanalen.

### Symptom

Buksmärtor är ett mycket vanligt symptom, och rapporteras hos upp till 55% av patienterna (4). Det symptom som oftast beskrivits i litteraturen är dysfagi, och det brukar finnas hos drygt 40% [4, 5] i en population. Denna funktionsstörning är viktig att observera då aspirationer och pneumoni är vanliga och brukar anses kunna vara en inte ovanlig dödsorsak [6]. I övrigt symptomfattig felsväljning har även beskrivits vara en orsak till oförklarlig feber hos en patient med DM [7]. Halsbränna och regurgitation är vanligt hos patientgruppen, men här skiljer sig inte patienterna från en kontrollgrupp.

Symptom förenliga med en störd magsäcksfunktion (illamående, tidig mättnadskänsla och/eller kräkningar) kan vara framträdande, och finns hos ca en 1/3 [4].

Cirka en tredjedel i Bodenmaterialet led av diarré, oftare av intermitterant än kronisk karaktär. Även förstoppning var vanligare än hos kontrollerna, men inte lika frekvent som diarré.

Ett mycket invalidiserande symptom som noterades av 30% var anal inkontinens. Detta har beskrivits kunna leda till en felaktig misstanke om incest [8].

Hos 28% av patienterna uppträdde de gastrointestinala symptomen innan själva grundsjukdomen dystrophia myotonica var känd, och 25% ansåg att dessa symptom utgjorde det dominerande problemet med sjukdomen.

## **Patofysiologi**

Dystrophia myotonica är en systemisk sjukdom, så man kan antaga att flera olika organsystem kan vara orsaken till den påverkade magtarmfunktionen. Tidigare studier har varit inriktade på muskelstörningar, men man har endast sällan kunnat påvisa detta [9]. Det har föreslagits att en störd elektrisk kontroll av den gastrointestinala motoriken har kunnat påverka funktionen negativt [10], och detta har vi kunnat visa när det gäller magsäckens funktion (11). Ett flertal endokrina avvikelser är kända vid sjukdomen, och detta gäller även studier som utförts ur gastrointestinal synpunkt [11, 12]. När man istället för på cellulär och kemisk nivå, studerar funktionen på fysiologisk nivå finner man som väntat att själva motoriken är störd [13]. Ett viktigt patofysiologiskt fynd är en störning av det enterohepatiska kretsloppet hos de patienter som lider av diarré [14]. Av 20 undersökta patienter med diarré hade 12 sänkt retention av inmärkt gallsyra tydande på defekt upptag av galla i terminala ileum. I samma studie påvisades även några fall med bakteriell överväxt i tunntarmen och nedsatt pancreasfunktion.

## **Behandling**

Diarré orsakad av gallsaltsmalabsorption är tacksam att behandla med cholestyramin [14]. I samma rapport beskrivs även hur behandling av bakteriell överväxt och pancreasinsufficiens kan hjälpa.

Metoklopramid har visat sig förbättra ventrikeltömningen [15], men huruvida detta påverkar symptomen redovisades inte i den artikeln. Från samma grupp redovisas även erfarenheterna av cisaprid [16]. Detta läkemedel påverkar både studerade fysiologiska variabler och en sammanvägd symptomscore gällande övre magtarmkanalen. Med tanke på att cisaprid rapporterats kunna ge allvarlig hjärtarytmier, måste dock stor försiktighet råda om detta läkemedel ska användas [17], ty dessa patienter har ju redan en ökade benägenhet för arytmier (var god se detta kapitel i denna sammanställning).

Vi har själva provat att använda erythromycin för att påverka ventrikeltömningen vid DM [18]. Varken kliniska symptom eller själva ventrikeltömningen kunde påverkas, men ett överraskande bifynd var att 5 av 10 patienter förbättrades i sin tarmfunktion. Läkemedlets effekt torde snarare bero på dess likhet med det motorikbefrämjande endogena hormonet motilin, än dess antibakteriella effekt, men en kombinationsverkan kan inte uteslutas.

Det vanligaste symptomet, buksmärtor, är svårt att behandla och inga systematiska studier av detta har redovisats. En fallbeskrivning rapporterar att fenytoin kan hjälpa [19], och flera av de patienter som nyttjat övriga här angivna gastrointestinala farmaka, har även förbättrats med avseende på smärtorna.

# 9

## Endokrina störningar vid Dystrophia Myotonica

### Rekommendationer

- B-glukos bör kontrolleras regelbundet. Ett förhöjt B-glukos ska utredas och behandlas på vanligt sätt.
- Blodfetter, kolesterol och lipider, bör kontrolleras någon gång per år och behandlas enligt gällande riktlinjer.
- Elektrolytstatus bör kontrolleras hos patienter med hjärtarytmier.
- Övriga hormonprover tas på indikation och ev avvikelser behandlas på sedvanligt sätt.
- Kontrollera vikt alternativt BMI och uppmuntra till fysisk aktivitet

### Bakgrund

Endokrina störningar är väl kända och mycket vanligt förekommande vid DM1; störningar är dessutom beskrivna inom de flesta av kroppens endokrina system. Den kliniska relevansen av dessa störningar är inte alltid uppenbar och fortsatt forskning krävs för ökad kunskap och förståelse.

Historiskt sett har endokrina störningar varit del av sjukdomsbilden vid DM1 ända sedan 1880-talet. Impotens och testikulär atrofi var bland de tidigaste kliniska tecknen som beskrevs och 1912 föreslog Curschmann att DM1 borde betraktas som en generaliserad endokrin sjukdom. Trots detta gjordes under resten av 1900-talet bara en del kartläggande studier och inte förrän i slutet av seklet vaknade intresset för endokrin forskning vid DM1 igen. De flesta studier har fokuserat på insulin och/eller testosteron, men på senare tid har ”nyare” hormoner som tex leptin vunnit intresse. Vår grupp har fokuserat på stresshormonet kortisol, dess reglering och dess relation till det metabola syndromet och andra hormon/cytokinsystem.

Orsakerna till de endokrina störningarna kan vara kopplade till flera olika mekanismer inklusive den genetiska defekten, som i sin tur kan påverka svaret på hormoner, och/eller vävnadsspecifik metabolism och produktion.

### Insulinreglering och det metabola syndromet

Hyperinsulinemi och insulinresistens är kanske de mest framträdande och vanliga endokrina störningarna vid DM1. Kraftigt ökad andel kroppsfett med central distribution är också vanligt förekommande [1, 2].

### Det metabola syndromet [3]

Glukosintolerans, nedsatt glukostolerans (IGT) eller diabetes mellitus och/eller insulinresistens tillsammans med minst två av följande:

1. Försämrad glukosreglering eller diabetes
2. Insulinresistens
3. Förhöjt arteriellt tryck
4. Förhöjda triglycerider
5. Central fetma och/eller BMI >30 kg/m<sup>2</sup>
6. Mikroalbuminuri

Enligt ovanstående definition uppfyller en stor del av våra patienter med DM1 kriterierna för ett metabolt syndrom. Metabola syndromet associeras vidare med ökad fettmassa, ökade nivåer av leptin, försämrad fibrinolys och störd kortisolreglering [4, 5], samtliga vanligt förekommande störningar vid DM1 [1, 6-9]. Den vanligaste blodfettsubstansen vid DM1 är hypertriglyceridemi [8, 10].

Trots alla dessa störningar har inte patienter med DM1 en kraftigt ökad incidens av kardiovaskulär sjukdom och/eller diabetes [11]. Förekomsten av diabetes i olika DM1-populationer är 0-6.5% [11]. I vårt material med 109 DM1 patienter var förekomsten av diabetes 6.7%, att jämföras med normalbefolkningens 6.4% för män och 5.8% för kvinnor i samma region [12]. Lågt, snarare än högt, blodtryck är också vanligt hos DM1-patienter [13, 14]. Detta sammantaget ger bilden av en reglering som är annorlunda än det klassiska metabola syndromet, kanhända med en genetisk bakgrund, och kräver ytterligare forskning för ökad förståelse.

### Steroidhormoner

Den kliniska bilden av DM1 innefattar ofta trötthet, apati, sömnstörningar, kognitiv dysfunktion, insulinresistens, balfetma och muskulär dystrofi. Hormonella rubbningar som kan bidra till dessa symptom hos patienter med DM1 inkluderar en störd reglering av stresshormonet kortisol och andra steroidhormoner från binjurebarken, bl a dehydroepiandrosteron och dess sulfat (DHEA/S). Störningarna inkluderar en onormal metabolism och en utslädd dygnsrytmik av såväl kortisol som DHEA [7, 15]. Vidare är också svaret på corticotropin releasing hormone (CRH)-medierade stimuli ökad [15-18]. Nivåerna av androgener är låga, mer uttalat hos män [2, 7, 15].

### Tillväxthormon

Störningar i regleringen och utsöndringen av tillväxthormon (GH) är vanliga och inkluderar såväl pulsatilitet, försämrat svar vid sömn, growth hormone releasing hormone (GHRH) och insulininducerad hypoglykemi [19-22]. Behandling med GH och insulin-like factor-1 (IGF-1) har provats utan tillfredsställande resultat [23, 24].

### Könshormoner

En av de vanligaste, och tidigast kända, störningarna är låga nivåer av testosteron. Nivåerna av FSH (och i viss mån LH) är förhöjda; det rör sig alltså om en primär hypogonadism med sekundär överproduktion av könshormoner. Testikulär atrofi ses hos 60-90% [11, 25, 26] och impotens och dålig utveckling av sekundära könskaraktistika är också vanligt förekommande. Minskad spermatogenes har rapporterats, men fertiliteten förefaller trots detta vara i stort sett normal [11]. Behandling med testosteron har provats utan övertygande resultat.

Kvinnor med DM1 visar inga tecken till hypogonadism eller annan rubbing i gonadsystemet [11]. Man har inte påvisat någon minskad fertilitet men däremot ofta komplicerade graviditeter, ökat antal spontanaborter, blödningsrubbningar och tidig menopaus [11, 27].

### **Sköldkörteln och bisköldkörteln**

Det finns inga klara kopplingar mellan DM1 och störningar i sköldkörtel- eller bisköldkörtelfunktion. Några studier har rapporterat lågt TSH-svar på TRH, normala tyroxinnivåer och inga antikroppar eller isolerad brist på sköldkörtelhormon [11, 28-30]. Flera små studier (mest fallbeskrivningar) har pekat på en association mellan DM1 och hyperparathyroidism. Förhöjt calcium efter oral calciumbelastning har också rapporterats.

### **Cytokiner**

Nivåerna av de proinflammatoriska cytokinerna ) är förhöjda hos DM1 (TNF- $\alpha$  interleukin-6 (IL-6) och tumor necrosis factor- patienter [2, 9, 10]. Båda cytokinerna kan öka kan bidra till muskeldystrofin vid DM1-aktiviteten i kortisolsystemet. TNF- [31], har föreslagits som en viktig länk i utvecklandet av insulinresistens och lipidrubbingar [32], och kan också påverka hjärtfunktionen genom utveckling av kardiell fibros [33]. Båda cytokinerna kan vidare påverka den kognitiva funktionen [34, 35]. Cytokinerna produceras till del i fettväven och den ökade andelen kroppsfett kan således bidra till de ökade nivåerna vid DM1 [2].

### **Elektrolyter**

Enstaka fallbeskrivningar har rapporterat måttligt förhöjda kaliumnivåer vid DM1. Misra et al. har beskrivit tre fall av hyperkalemi som upptäcktes på grund av hjärtarytmier och föreslår att hyperreninemisk hypoaldosteronism kan vara en vanligare förekommande störning än vad man tidigare ansett [36]. Behandling med fludrocortisone hade ingen effekt.

### **Rekommendationer**

Ett antal hormonella behandlingar har provats vid DM1, inklusive testosteron, GH; IGF-1 och carnitin. Ingen behandling har visat sig särskilt bra. 1998 publicerades en japansk studie där man behandlade en liten grupp av patienter med DM1 med injektioner av binjurebarkhormonet DHEA [37]. Resultaten var goda och visade tydlig förbättring av muskelstyrka och ADL-poäng samt minskad myotoni och minskad förekomst av arytmier. Således är DHEA ett tänkbart alternativ till framtida behandling men ytterligare forskning krävs.

# 10

## Neuropsykologi

### Rekommendationer inga kommentarer

- Vid kongenital och barndomsvariant av DM1 bör en fullständig neuropsykologisk undersökning genomföras. Denna bör omfatta en värdering av kognitiv utveckling och kompletteras med en skattning av beteenderelaterade avvikelser. Resultat bör ligga till grund för stöd i undervisning och med fokus på att maximera självständighet och egenkontroll i vardagslivet.
- Vid klassisk DM1 bör kognitiva och personlighetsrelaterade avvikelser uppmärksammas och värderas i samråd med patient och närstående. Vid behov rekommenderas remiss till neuropsykologisk undersökning för bedömning och underlag för stödinsats och intervention. En neuropsykologisk undersökning bör vara inriktad mot att klargöra eventuella kognitiva nedsättningar som kan beröra minne, uppmärksamhet och koncentrationsförmåga, exekutiva funktioner, problemlösningsförmåga, intellektuell- och motorisk processhastighet samt visuell konstruktionsförmåga. Denna undersökning bör kompletteras med en värdering av känslomässig status och personlighet. Sekundära faktorer som kan påverka kognition och beteende i form av trötthet, krisreaktion och nedstämdhet bör behandlas via medicinering och stödjande terapeutisk samtalsintervention.

### Bakgrund

Förekomsten av kognitiva avvikelser har observerats vid Dystrophia Myotonica typ 1 (DM1) sedan de första kliniska beskrivningarna av sjukdomen [1]. Hjärnabbildning med olika tekniker har kunnat påvisa patologiska förändringar såsom vidgade ventrikelsystem, cerebrala vitsubstans lesioner, atrofi och reducerat blodflöde [2]. Neurofibrillära tangles och ett avvikande tau-protein mönster har även dokumenterats vid neuropatologiska undersökningar [2].

### Kognitiv funktionsnedsättning

Studier visar en varierande grad av kognitiv funktionsnedsättning vid DM1 vilket endast grovt korrelerar med storlek på CTG-repeats och klinisk svårighetsgrad.

Det finns stöd för att anta att kognitiva funktionsnedsättningar vid klassisk DM1 är underrapporterade och att dessa samtidigt bidrar till individens handikapp och möjligheter att etablera sig i socialt hänseende [1]. En påtaglig kognitiv funktionsnedsättning förknippas med den kongenitala varianten (CTG-repeats > 1000) av sjukdomen [3]. Vuxenvarianten av DM1 kännetecknas av stor spridning vad gäller neuropsykologisk kompetens. Klassisk DM1 (CTG-repeats 150-1000) förknippas med avgränsade exekutiva funktionsnedsättningar [4, 5] och mild DM1 (CTG-repeats < 150) med en nedsatt verbal minneskapacitet [5, 6]. Avvikande resultat vid testning av visuell konstruktions- och problemlösningsförmåga har även identifierats i enstaka studier vid klassisk DM1 [7, 8]. Mätningar av generell intelligens (WAIS-r) har visat en moderat global nedsättning i kombination med skillnader mellan lägre resultat vid visuo-konstruktiva än vid verbala test [1]. En åldersrelaterad försämring av kognitiva funktioner, som resulterar i en



mild kognitiv nedsättning, har noterats vid den variant av DM1 som debuterar i vuxen ålder [9, 10]. Förekomst av kognitiv dysfunktion vid klassisk DM1 varierar i olika studier, beroende på använd metod och undersökningsgrupp, men har skattats till 50-90 % [5]. Ett samband mellan kognitiv nedsättning och hjärnavvikelse har kunnat ses vid omfattande förändringar i hjärnans vita substans (främst i anslutning till cortex) och generell intelligens, verbalt flöde och uppmärksamhet [11, 12, 13]. Ett större antal CTG-repeats (> 1000) förknippas med en mer omfattande kognitiv funktionsnedsättning [14].

### **Beteenderelaterad avvikelse**

En påtaglig överrepresentation av beteenderelaterade avvikelser har kunnat noteras vid den kongenitala varianten av DM1 [3]. Denna avvikelse visar sig främst i sociala situationer (tillbakadragenhet och samspelsproblem) men även i form av brister i uppmärksamhet och beteendekontroll. Personlighetsrelaterade avvikelser förknippas även med den klassiska formen av DM1, främst i form av undvikande personlighetsdrag och en överrepresentation av personlighetsstörning [15, 16]. Ingen personlighetsmässig avvikelse kan ses vid den milda varianten av DM1 [4]. Osäkerhet råder kring förekomst av depression och ångestrelaterad symtomatologi vid DM1, där studier har presenterat motstridiga resultat [17]. Trötthet och kraftlöshet är vanliga fenomen som noteras vid DM1, där omfattning av trötthet tycks kunna påverka motivation och nedstämdhet [18, 19]. Flera studier har lyft fram eventuella sociala konsekvenser av en bristande ansiktsmotorik och en indirekt oförmåga att uttrycka känslomässiga ansiktsuttryck, dock utan att dessa förmodade konsekvenser har kunnat beläggas ur forskningshänseende [16]. I detta sammanhang har dock en bristande förmåga att avläsa känslomässiga ansiktsuttryck kunnat associeras med en ökande grad av CTG-repeats samt personlighetskaraktäristika förknippade med bristande social kognition- och samspelsförmåga [20].

### **Sammanfattning**

Sammanfattningsvis finns det idag stöd för att kognitiva funktionsnedsättningar och personlighetsrelaterade avvikelser kan ses vid DM1. Vid klassisk DM1 sker en successiv progress av nedsättningen [5,10] samtidigt som det kan föreligga en risk för att patient och anhörig ej uppmärksammar den kognitiva problembilden. Det bör noteras att variationen i prestation och beteende är stor vid DM1 vilket medför att den enskilda patienten kan vara fri från dessa avvikelser vid den kliniska undersökningen. Sannolikheten för detta tycks dock minska då ett stort antal CTG-repetitioner och en mer omfattande hjärnpatologi kan identifieras. Det är av stort värde att identifiera de DM1-patienter som har dessa nedsättningar, då en förklaring till vissa av patientens svårigheter kan formuleras och en vägledning till ett bemästrande av problembilden kan ges till patient och anhörig. Avslutningsvis bör sägas att det idag inte existerar data som kan påvisa det direkta sambandet mellan neurokognitiva nedsättningar och de konsekvenser som dessa kan få i vardagen. Mathieu et al [21] har dock påvisat en påtagligt lägre utbildningsnivå och högre arbetslöshet vid DM1 jämfört med normalpopulationen; sociala omständigheter som bör kunna förknippas med avvikelser i kognitiv funktion och personlighet.

# 11

## Tandhälsa och bettutveckling hos patienter med Dystrophia Myotonica

### Rekommendationer inga kommentarer

(Se vidare mer utförliga åtgärdsrekommendationer nedan)

#### Barn med medfödd eller tidigt debuterande DM

- Tidig remiss till pedodontispecialist.
- Informationen inriktad på kostvanor, fluortillförsel och hygieninstruktioner.
- Specialtandborstar som underlättar tandrengöring
- Samarbete pedodontispecialist – distriktstandvård.
- Pedodontispecialisten bör kalla för regelbundna kontroller av bettutveckling och i samarbete med ortodontist sätta in ortodontiska behandlingar.
- Oralmotoriska träningsmetoder kan sättas in i samarbete med logoped för att försöka motverka negativ orofacial utveckling.
- Pedodontispecialisten ombesörjer också undersökning och eventuell reparativ terapi i fall av behandlingssvårigheter.

#### Vuxna med den milda eller klassiska typen av DM

- Anpassat profylaktiskt omhändertagande inriktat på kostinformation, oralhygieniska åtgärder och fluortillskott.
- Besvär från käkleder kan föranleda remiss till bettfysiolog.
- Bitstöd vid tandbehandling kan rekommenderas för att undvika trötthet i käkleden vid långvarig gapning.

### Bakgrund

Tilltagande hypotoni i den orofaciala muskulaturen är ett av de karakteristiska symtomen för dystrophia myotonica (DM)

Hypotoni i muskulaturen i munhåla och ansikte kan påverka salivsekretion, förorsaka tuggproblem och reducera den självrengöring av munhålan som utföres av tunga, läppar och tuggmuskler, så kallad oral clearance. Denna försämras av nedsatt salivsekretion.

Salivsekretionen i sin tur påverkas delvis av tuggförmågan. Oral clearance påverkas också av oralmotorisk koordinationsförmåga. Nedsatt oral clearance ökar risken för plackansamling och karies.

Patienter med försvagad muskulatur kring munhålan har därför en ökad risk för tandsjukdomar, speciellt karies och gingivit. De har ett ökat behov av god förebyggande tandvård. Detta gäller speciellt om även muskulaturen i händer och armar är försvagad, vilket försvårar förmågan till oralhygieniska åtgärder som tandborstning och rengöring med tandtråd och tandstickor [1]. Försvagad orofacial muskulatur i tidig ålder kan även påverka orofaciala tillväxtmönster och bettutveckling [2,3,4,5]. Samband mellan käkledsbesvär och bettfel har även visats [6].

Fyra typer av DM1 med skiftande orofacial påverkan kan urskiljas: Medfödd, tidigt debuterande, klassisk och adult. Symtombilden varierar mellan och inom dessa grupper men karakteristiska drag kan ses [7, 8]

Samband mellan muskelfunktion och bettutveckling har studerats. Ett vertikalt tillväxtmönster och en hög förekomst av bettfel som postnormal relation, korsbett och trångställningar hos vuxna patienter med den klassiska formen av DM1 har påvisats, liksom svårigheter att tugga och svälja [2,3,4,].

Besvär från käkleder i form av luxationer och låsningar är mer vanligt hos vuxna med DM1 [7]. Man ser mer karies, plack och gingivit hos vuxna patienter med DM1 och förklaring till detta är reducerad oral clearance av socker, salivsekretion och oral muskulär koordinationsförmåga, samt ökat intag av sockerhaltiga produkter. Vuxna DM1-patienter klagar ofta över att de känner sig torra i munnen och frestas till frekvent intag av söta drycker. De klagar också över svårigheter att svälja. Nedsatt tuggförmåga och förlängd tuggningstid har visats hos vuxna patienter med DM1 och det kan bidra till sväljsvårigheter [9,10].

Iakttagelser gjorda i en pågående studie av barn och ungdomar med medfödd eller tidigt debuterande DM är i överensstämmelse med tidigare undersökningar av vuxna med sjukdomen. De undersökta barnen har jämfört med en kontrollgrupp mer karies, gingivit och plack. Detta gäller särskilt när de kommer upp i tonåren.

De har fler bettfel, huvudsakligen frontalöppna bett och korsbett. Besvär från käkleder är också mer vanligt hos patienterna med DM1 även om det inte är lika påtagligt som hos vuxna med den klassiska formen.

De får mer tandvård än barnen i kontrollgruppen och behandlas oftare inom specialisttandvården. Behandlingssvårigheter är vanligt då neuropsykiatriska diagnoser och utvecklingsstörning ofta förekommer [8].

## Åtgärder

### Barn med medfödd eller tidigt debuterande DM

Tidig remiss bör gå från sjukvården till pedodontispecialist så snart diagnos är ställd.

Pedodontispecialisten kallar familjen för information och behandlingsplanering. Det är viktigt med stöd till familjerna då ena föräldern alltid är mer eller mindre påverkad av samma sjukdom. Informationen bör inriktas på kostvanor, fluortillförsel och hygieninstruktioner.

Specialtandborstar som underlättar tandrengöring, typ Collis Curve eller Super Brush, kan rekommenderas och, från ungefär 3 års ålder, eltandborste. Föräldrar eller andra vårdnadshavare bör hjälpa till med tandborstningen längre upp i åldrarna än 10 år som rekommenderas för friska barn. Tandkräm innehållande fluor, i mängd motsvarande barnets lillfingernagel skall användas vid tandborstningen. Kostrekommendationer bör inriktas på att undvika sött småätande eller söta drycker mellan måltider.

De barn som klarar av det, kan rekommenderas att tugga tuggummi, gärna fluorhaltiga, någon gång per dag, för att stimulera tuggförmågan och salivsekretionen och tillföra fluor.

För de barn som har neuropsykiatrisk diagnos eller utvecklingsstörning kan den s.k. TEACCH-metoden användas vid inskolning. Man använder sig då av bilder för att hjälpa barnen att förstå och vänja sig vid olika moment i tandvård [11].

Samarbete pedodontispecialist – distriktstandvård.

På distriktstandvården genomförs lämpligen den profylaktiska behandlingen i form av polering av tänder och fluorlackning med individuellt anpassade intervall. Det är viktigt med tillvänjning genom många lätta strukturerade besök då profylaktiska åtgärder och inskolning utföres. Detta förebygger behandlingssvårigheter som annars är vanligt.

Pedodontispecialisten bör kalla för kontroller vart eller vartannat år för att följa bettutveckling och i samarbete med ortodontist sätta in indicerade ortodontiska behandlingar. Då det inte är kontraindicerat att träna muskler för patienter med DM [12] kan oralmotoriska träningsmetoder sättas in i samarbete med logoped för att försöka motverka negativ orofacial utveckling.

Pedodontispecialisten ombesörjer också undersökning och eventuell reparativ terapi i fall av behandlingssvårigheter. Då DM1 medför stora risker vid narkosbehandling bör detta undvikas så långt det går men blir ändå ofta nödvändigt för de barn som har allvarlig utvecklingsstörning och/eller neuropsykiatriska problem. Sederling med muskelrelaxerande medel typ Midazolam är kontraindicerat men lustgassedering kan prövas i samarbete med patientens behandlande läkare.

### **Vuxna med den milda eller klassiska typen av DM**

Individuellt anpassat, utökat profylaktiskt omhändertagande inriktat på kost-information, oralhygieniska åtgärder och fluortillskott.

Hjälpmedel: Eltandborste och munvinkelhållare är lämpliga hjälpmedel för att underlätta tandrengöring. Plack-kontroll med hjälp av klorhexidin, ev i gelskedar kan rekommenderas där konventionell rengöring med tandborste, tandtråd och tandstickor inte räcker. Gel innehållande fluor och klorhexidin finns som ATL-beredning på apoteken.

Besvär från käkleder kan föranleda remiss till bettfysiolog för utredning och ev behandling i form av avlastningsskenor och avslappningsövningar. I de fall käkledsbesvär förekommer bör långvarig tuggning, speciellt av hårdtuggad föda undvikas. Kostanamneser från patienter med DM visar att de ofta undviker sådan föda även utan rekommendationer.

Bitstöd vid tandbehandling kan rekommenderas för att undvika trötthet i käkleden vid långvarig gapning.

# 12

## Svälj- och talproblem hos personer med DM1

- Vid matningssvårigheter hos spädbarn ska sugreflexen stimuleras.
- Vid försenad tal- och språkutveckling bör man eftersträva en stimulerande språklig miljö, eventuellt genom kontakt med habiliteringsteamets logoped.
- Dysartri bör utredas av fonioter eller logoped, som tar ställning till individuell utredning och behandling.
- Vid tecken på dysfagi (felsväljning) bör patienten remitteras för utredning.
- Vid problem med dregling bör oralmotorisk träning initieras.

### Bakgrund

Försvagad muskulatur i ansikte, munhåla och svalg är vanligt vid DM. Viktiga orofaciala funktioner som att kunna äta, tala och uttrycka sig med mimiken är ofta påverkade. Matningssvårigheter under nyföddhetsperioden ingår i syntombilden vid den medfödda formen av DM. Sväljsvårigheterna kan visa sig redan under fosterstadiet och leda till polyhydramnios (för mycket fostervatten).

Många personer med DM har ett karaktäristiskt utseende som ger vägledning vid diagnostisering. Det mest typiska är *långsmalt ansikte*, *smala tinningar*, *hängande ögonlock (ptos)*, *utslätad mimik* och *”tältmun”*. Vid uttalad tältmun är munnen triangulärt formad, överläppen uppdragen, underläppen utåtroterad, käken slapp och munnen öppen. Den karaktäristiska munnen har kunnat observeras redan under fosterstadiet vid ultraljudsundersökningar.

I den medfödda och den barndomsdebuterande formen av DM är *försenad språkutveckling* vanligt förekommande som en följd av inlärningssvårigheter och utvecklingsstörning. Stora svårigheter att utveckla tal, språk och kommunikations-förmåga förekommer främst hos personer som har grav utvecklingsstörning eller någon form av autismspektrumstörning som tilläggsdiagnos.

Hos barn med DM finns en ökad frekvens av *interdental artikulation* vilket innebär att ljud som normalt artikuleras med tungan mot tandvallen istället produceras med tungspetsen mellan framtänderna. Denna artikulationsavvikelse förknippas ofta med ett öppet bett och påverkar inte talets förståelighet nämnvärt.

**Dysartri** (talmotorikstörning) av olika art och grad förekommer frekvent vid DM och kan vara orsakad av:

- *svaga läppmuskler* som specifikt påverkar uttalet av bilabiala konsonanter (/m/, /b/ och /p/). I enstaka fall påverkas även uttalet av labiodentala konsonanter (/f/ och /v/) och överrundade vokaler (/y/, /u/ och /w/).
- *hypoton velofarynxmuskulatur* medför svårighet att stänga till luftflödet upp mot näsan

vid produktion av orala ljud (samtliga språkljud utom /m/, /n/ och /ŋ/ i svenskan) vilket gör talet hypernasalt. Hypernasalering kan vara ett debutsymtom vid den klassiska formen av DM.

- *allmänt försvagad orofacial muskulatur och nedsatt rörlighet* som ger ett generellt otydligt tal ("sluddrigt" tal), särskilt i samband med trötthet.
- *myotoni i tungan* (kramp i tungan efter muskelkontraktion) vilket förekommer främst hos vuxna och försvårar artikulationen tillfälligt.

**Rösten** kan påverkas av försvagad andningsmuskulatur och allmän trötthet så att röststyrkan blir svag, röstkvalitén "läckande" eller "knarrig" och satsmelodin monoton.

Muskelsvagheter vid DM kan ge **dysfagi** och påverka hela sväljningsförloppet från det att bolus bearbetas i munhålan till dess den når magsäcken via farynx och esofagus. Problem förknippade med den förberedande fasen av sväljningen kan vara *läckage från munnen* och *svårighet att ta av mat från sked och gaffel med läpparna* på grund av svaga läppmuskler. Det kan vara *mödosamt att tugga* och många beskriver att *måltiderna tar extra lång tid*. Med hjälp av videofluoroskopi och manometri har man kunnat påvisa motorikstörningar i svalg och matstrupe hos vuxna personer med DM i form av försvagade kontraktioner, hypoton muskulatur, koordinationsstörning och sänkt vilotonus i övre matstrupssfinktern. Symtomen är ofta subkliniska men även mer uttalade *sväljningssvårigheter* kan förekomma hos personer med DM i alla åldrar.

Påverkan på sväljningen och öppen mun medför en ökad risk för *dregling*. Andra kan besväras av *muntorrhet och skummig saliv* kopplat till munandning och en låg salivproduktion.

## Behandling

### Matningssvårigheter hos spädbarn

Om barnet får sin huvudsakliga näring via sond stimuleras sugreflexen med tröstnapp, amning eller nappflaska i den mån som barnets allmäntillstånd tillåter det. Vid långvarig sondmatning (>3 veckor) bör familjen få möjlighet att träffa logoped, eller annan personal som har kunskap om tidig matning, för att få råd och stöd när det gäller hjälpmedel, matningsteknik och oral stimulering.

### Försenad tal- och språkutveckling

Barn med DM måste få utvecklas i sin egen takt men precis som för alla barn bör man eftersträva en språkligt stimulerande miljö både hemma och i förskola/skola. Tecken som stöd för tal- och språkutveckling kan introduceras tidigt via habiliterings-teamets logoped eller förskolekonsulent. Barn med försenad språkutveckling skall utredas och följas upp av logoped som också tar ställning till om och när särskild träning bör sättas in. Det är viktigt att kontrollera hörseln regelbundet och att snarast åtgärda eventuella hörselproblem.

### Dysartri

Dysartri utreds av fonioter eller logoped som också föreslår en individuellt anpassad behandlingsplan. Åtgärder som kan bli aktuella är artikulationsträning, oralmotorisk träning och olika typer av kommunikationshjälpmedel. Vid hypernasalering kan ett kirurgiskt ingrepp övervägas där man gör en velofarynxlambå för att underlätta höjningen av mjuka gommen.

Behandling med gomlyft ("palatal lift") förekommer också vilket innebär att patienten får en gomplatta som ger stöd åt mjuka gommen och på så vis underlättar slutningen mot bakre svalgväggen. Patienter med normal känsel i svalget har dock svårt att tolerera detta hjälpmedel. Det finns ännu ingen forskning som kan ge vägledning när det gäller behandling av dysartri vid DM. Behandlingsinsatser och träningsprogram skall följas upp och utvärderas regelbundet för att säkerställa att de gör avsedd nytta.

Alla åtgärder som kan bidra till en bättre andningsfunktion och minskad trötthet kan förväntas ha en direkt positiv effekt på tal och röst.

## **Dysfagi**

Återkommande lunginflammationer, hosta i samband med måltid och gurglig röst efter måltid kan vara tecken på felsväljning (aspiration). Vid misstanke om aspiration skall patienten remitteras till ett dysfagiteam, nutritionsteam eller ÖNH-mottagning för dysfagiutredning. Sväljningens förlopp kan undersökas i detalj med hjälp av videofluorskopi (videoradiografi). Även fiberendoskop (FUS) och ultraljud används ibland för sväljningsbedömning. Vid tuggsvårigheter och andra problem kopplade till den förberedande orala fasen av sväljningen kan logoped, arbetsterapeut, dietist och tandläkare bidra med råd och stöd utifrån sina olika kompetensområden.

## **Dregling**

För att försöka uppnå en bättre läppslutning och effektivare sväljning rekommenderas oralmotorisk träning. Det finns speciella träningsredskap för att stärka läpp- och kindmuskler, så kallade "munskärmar". Standardmodeller av munskärmar i mjuk- eller hårdplast finns att köpa men kan också med fördel provas ut hos tandläkare för en mer individuellt anpassad utformning. Logoped och tandläkare utreder problem med dregling och ansvarar för oralmotoriska åtgärder. Läkare ansvarar för åtgärder som syftar till att minska salivmängden via exempelvis medicinering eller kirurgi. Eftersom en minskad salivproduktion kan innebära en avsevärd risk för munhälsan vid DM bör denna typ av behandling endast övervägas i undantagsfall och då alltid i samråd med tandläkare.

# 13

## Anestesi vid Dystrophia Myotonica

### Preoperativt:

- Noggrann preoperativ bedömning, inklusive rutinprover
- Hjärtundersökning och 12-avlednings-EKG. Överväg hjärteko och 24-timmars-EKG vid arytmier – ev kan temporär pacemaker övervägas.
- Lungfunktionsundersökningar.
- Använd benzodiazepiner med försiktighet i premedicineringen. Kan kombineras med syrahämmande läkemedel.

### Intraoperativt

#### Induktion

- Försiktig titrering av intravenösa läkemedel. Thiopental eller propofol kan användas.
- Inhalationsinduktion med sevoflurane kan övervägas.
- Intubation att föredra i de flesta lägen.
- Modifierad RSI med krikoidtryck, propofol och alfentanil, antingen utan neuromuskulär blockad eller med rocuronium har föreslagits.

#### Underhåll

- Minsta möjliga nivå på inhalationsgaser.
- TIVA med propofol och alfentanil en möjlighet, dock med stor försiktighet.
- Opioider bara för att minska behovet av andra anestesimedel men använd kortverkande medel.
- Muskelrelaxans kanske inte är nödvändigt, men vid behov, använd kortverkande icke-depolariserande medel.
- Neostigmin vid behov – kan ge upphov till depolariserande blockad eller partiell reversering.
- Normotermi viktigt!
- Undvik kaliuminnehållande lösningar.

### Analgesi och postoperativ vård

- Ofta förlängd postoperativ återhämtning.
- Analgesi mycket viktigt.
- Epiduralanestesi med lokalanestetika och opiat kan vara mycket effektivt.
- Lokala nervblockader bra.
- Ge paracetamol och NSAID för att minska behovet av opioider.
- PCA ett alternativ.
- TENS



- Sjukgymnastik viktigt.
- Alla patienter bör om möjligt övervakas på intensivvårdsavdelning postoperativt.

## **Bakgrund**

Trots att de allra flesta anestesier vid DM1 är komplikationsfria är risken för allvarliga komplikationer klart ökad och det finns många exempel på anestesier med peri- och postoperativa komplikationer som i värsta fall lett till dödlig utgång [1-7]. De flesta komplikationer kan förutses och undvikas genom noggrann preoperativ bedömning och planering för hela anestesiförloppet, inklusive den postoperativa vården.

### **Myotoni och muskelrelaxans**

Myotonin, omfattar förutom extremiteterna också masseter-, tung- och farynx-muskulaturen. Myotonin utgör sällan ett kliniskt problem vid anestesi, men kan utlösas av anestesimedel och medföra problem vid intubation [4, 8, 9]. Myotonin kan förvärras av hyperkalemi, depolariserande relaxans (succinylcholin) och anti-kolinesteras (ex neostigmin), liksom av hypotermi, mekanisk eller elektrisk stimulering, shivering eller inhalationsanestesi [1, 3, 4, 7, 9-12]. Varken perifera blockader eller muskelrelaxans förhindrar myotoni.

### **Respiratoriska komplikationer**

Respirationen är nedsatt pga generell muskelsvaghet [8, 13, 14]. Detta medför en minskad andningsreserv, svag hoststöt och ofta en tendens till central och/eller obstruktiv apné [12]. Den respiratoriska driven hos patienter med DM1 påverkas kraftigt av alla andningsdepressiva läkemedel (opiater, benzodiazepiner eller barbiturater) och förlängd hyperkapni som ger apnéperioder [5, 12, 14]. Förlångsammad magsäckstömning, esofageal dilatation, gastroesofageal reflux [15], försenad relaxation av och ökad sekretansamling i farynx ökar risken för aspiration.

### **Kardiella aspekter**

Risken för plötslig hjärtdöd, även hos unga patienter, är ökad och har inget samband med sjukdomens kliniska svårighetsgrad [16]. Arytmogena substanser, som tex halothan, bör undvikas. Vissa droger som används för att behandla myotoni (tex phenytoin och procainamid) kan orsaka hypotension, bradykardi och hjärtstopp hos dessa patienter.

### **Hypotension**

Blodtrycket är i regel 20-30 mmHg lägre än hos normalbefolkningen, kanske pga nedsatt tonus i glatt muskulatur och/eller en minskad hjärtminutvolym pga bradykardi [15]. Hypotensionen kan förvärras av den ökade känsligheten för anestesimedel, t ex halothane, isoflurane och propofol [6]. Att beakta är också att en liten blödning kan bli ett stort problem pga försämrade kompensationsmekanismer [18].

## Graviditet

Graviditet ökar riskerna vid anestesi ytterligare [2]. Risken för aspiration är ökad pga ökat buktryck och ytterligare reducerad tonus i esofagussfinktern [2, 9, 18]. Höga nivåer av progesteron leder till högre kaliumnivåer som ökar risken för myotoni. Minskad uterin tonus tillsammans med dålig kontraktilitet, ytterligare försämrad av den polyhydramnios som åtföljer ett foster med DM1, bidrar till besvärligt och förlängt förlossningsarbete. Intervention vid partus och postpartumblödningar är vanligare hos kvinnor med DM1. Regional anestesi är ett alternativ om man noga beaktar risken med hypotension.

## Förslag till handläggning

### Preoperativt:

- Noggrann preoperativ bedömning, inklusive rutinprover
- Hjärtundersökning och 12-avlednings-EKG. Överväg hjärteko om det finns misstanke om myokarddysfunktion och 24-timmars Holter-EKG vid arytmier – ev kan temporär pacemaker övervägas [17, 20].
- Lungfunktionsundersökningar för att undersöka graden av lungpåverkan, hyperkapni och hypoxi.
- Undvik opiater i premedicineringen och använd benzodiazepiner med försiktighet [15]. Premedicinering kan innehålla syrahämmande läkemedel (ranitidin, omeprazole).

### Intraoperativt

#### Induktion

- Försiktig titrering av intravenösa läkemedel för att minimera hypotension. Såväl thiopental som propofol kan användas [21, 22], dock med försiktighet.
- Inhalationsinduktion med sevoflurane kan övervägas – cave aspirationsrisk!
- Intubation att föredra i de flesta lägen.
- Undvik succinylcholin.
- Modifierad RSI med krikoidtryck, propofol och alfentanil, antingen utan neuromuskulär blockad eller med rocuronium har föreslagits [23].

#### Underhåll

- Minsta möjliga nivå på inhalationsgaser för att minska risk för shivering– undvik halothan helt.
- TIVA med propofol och alfentanil en möjlighet [20, 22].
- Opioider bara för att minska behovet av andra anestesimedel men använd kortverkande medel som alfentanil och remifentanil.
- Muskelrelaxans kanske inte är nödvändigt pga generell muskelsvaghet.
- Vid behov av muskelrelaxans – använd kortverkande icke-depolariserande medel som atracurium och vecuronium som titreras med hjälp av monitorering (minskar behovet av neostigmin).
- Neostigmin vid behov – kan dock i enskilda fall ge upphov till depolariserande blockad eller partiell reversering.
- Normotermi viktigt!

- Undvik kaliuminnehållande lösningar om ej särskilt indicerat.

### **Analgesi och postoperativ vård**

- Ofta förlängd postoperativ återhämtning.
- Analgesi mycket viktigt eftersom smärta ytterligare försämrar andning och försvårar mobilisering, vilket leder till fler tromboemboliska komplikationer.
- Epiduralanestesi med lokalanestetika och opiat (ex bupivacain och fentanyl) kan vara mycket effektivt. Tänk på att reducera dosen opioid.
- Lokala nervblockader bra.
- Höga doser av opiater bör undvikas pga den andningsdepressiva effekten.
- Ge paracetamol och NSAID för att minska behovet av opioider.
- PCA ett alternativ.
- TENS
- Sjukgymnastik viktigt.
- Alla patienter bör om möjligt övervakas på intensivvårdsavdelning postoperativt.

### **Alternativa metoder**

När möjlighet finns, är lokal eller regional anestesi att föredra, men myotoni kan fortfarande uppkomma [21]. Epidural-, och i synnerhet spinalanestesi, kan förvärra en hypotension och kräver noggrann övervakning och aggressiv behandling med vasopressorsubstanser.

Laparoskopisk kirurgi är associerat med färre postoperativa komplikationer, speciellt vid cholecystectomi [9, 21, 24].

Baserat på rekommendationer i "Myotonic Dystrophy-present management, future therapy" [19].

# 14

## Behandling

### Rekommendationer

- Årlig uppföljning via strukturerad mottagning
- Regelbunden anpassad muskulär träning
- Överväg medicinsk behandling av myotoni
- Regelbunden hjärtfunktionskontroll
- Regelbunden ventilationskontroll
- Symtomatisk behandling av annan organpåverkan
- Ortopedteknisk konsultation
- Genetisk rådgivning

### Bakgrund

Det finns för närvarande ingen behandling som kan påverka tidpunkten för insjuknande eller det fortsatta förloppet vid DM. En viktig hörnsten i omhändertagande av en DM patient är ingående och upprepad information om sjukdomen. Det gäller allt från genetisk bakgrund och ärftlighet till vilka organsystem som påverkas och hur individen därigenom kan drabbas. Ett kort eller bricka med diagnosinformation är bra för nödsituationer, bland annat för att undvika komplikationer till narkos vid eventuell akut kirurgi.

**Strukturerad uppföljning** av patienter med konstaterad DM rekommenderas med hänsyn till att patienter klart underrapporterar symptom och problem. Därför är regelbundet återkommande kontroller av hjärt- och andningsfunktion nödvändiga, men även aktivt efterfrågande av endokrinologiska, gastrointestinala och kognitiva problem är ofta nödvändigt.

**Myotonin** är sällan av den svårighetsgrad att patienten önskar behandling. I enstaka fall är detta aktuellt, och då är mexilitene Mexitil® i dosen 50-100 mg 2-3 gånger dagligen den bäst fungerande behandlingen.

Studier har visat att **styrketräning** inte medför förbättrad muskelstyrka [1].

**Kosttillskott** med Kreatin har visats vara utan effekt [2].

Det är viktigt med **regelbunden EKG** uppföljning för att förvissa sig om att patienten inte har eller får nytillkomna retledningsrubbningar.

Nedsättningen av **andningsfunktionen**, särskilt hoststöten, i kombination med sväljningssvårigheter utgör en risk för nedre luftvägsinfektioner. Information om risker i samband med födointag är viktig, liksom rekommendationen att patienter söker prompt vid tecken på bakteriell luftvägsinfektion. Vi rekommenderar också **vaccination** mot pneumokockinfektion och influensa.

**Dagövertrötthet** är vanligt, och en andel av patienterna har god nytta av behandling med modafinil Modiodal® [3]. Vår erfarenhet är att de flesta som svarar på behandlingen har effekt med dosen 100mg morgon och lunch, endast enstaka behöver öka till 400mg per dag.

**Ortopedkirurgisk korrektion** kan i sällsynta fall behövas, då främst i form av achillesseneförlängning, medan skoliosoperation aldrig är aktuell. Vissa patienter med betydande svaghet i fotbladslyftarna har god nytta av fotledsortoser.

**Genetisk vägledning** är utomordentlig viktig för patienter som är i begrepp att bli föräldrar, och det är av samma anledning också viktigt att identifiera sjuka och anlagsbärare i släkten.

Det är viktigt att information om att en patient har DM förs vidare till andra vårdgivare. Hoppet står till att forskningen skall ge framtida behandlingar som syftar till att påverka t ex CTG-expansionens storlek och därmed sjukdomsförloppet. Nyligen publicerade försök i cellodling visar att behandling med fyra olika typer av cellgifter (mitomycin C, ethylmethanexulfonate, motoxantrone eller doxorubicin) minskar CTG expansionens storlek med 100-350 repetitioner [4].

# 15

## Arbetsterapi/Ergoterapi och Sjukgymnastik/Fysioterapi

### Rekommendationer

- Regelbunden uppföljning hos arbetsterapeut/ergoterapeut och sjukgymnast/fysioterapeut med specialistkunskap om sjukdomsgruppen minst vartannat år för vuxna och 1-2 ggr/år för barn.
- Anpassad fysisk aktivitet rekommenderas som ett regelbundet inslag i vardagen.

### Bakgrund

Dystrophia myotonica (DM) är en multisystemsjukdom som drabbar många olika organ i kroppen, men såväl svårighetsgraden som utbredningen av symtom varierar mellan individer. Personer med DM är en heterogen grupp avseende ålder, funktionshinder och den omgivning man lever och verkar i. Sjukdomen förekommer hos såväl barn (kongenital form och barndomsform) som vuxna (klassisk vuxenform). Trots en del sjukdomsspecifika funktionshinder förekommer skillnader mellan formerna (se tidigare kapitel i referensprogrammet). Därför kommer de att beskrivas var för sig när det gäller beskrivning av arbetsterapi och sjukgymnastik vid DM. Syftet med insatser från arbetsterapeut (*AT*) och sjukgymnast (*SG*) är att bidra till bästa möjliga hälsotillstånd för den enskilde personen med DM. Utifrån kartläggning av funktionstillstånd/funktionshinder, omgivnings- och personliga faktorer formuleras relevanta mål. Åtgärder planeras, genomförs och utvärderas. Planeringen av åtgärder måste ske med hänsyn tagen till personens kognitiva resurser.

Målet är att personer med DM ska:

- få och bibehålla en optimal förmåga till aktivitet och delaktighet i vardagen,
- återfå, behålla och/eller nyttja kvarvarande funktioner på bästa sätt,
- i högsta möjliga grad undvika att utveckla sekundära komplikationer.

Vid beskrivning av arbetsterapi och sjukgymnastik vid DM har WHO:s ”Internationella klassifikation av funktionstillstånd, funktionshinder och hälsa” (ICF) (1) och ICF för barn och ungdom (ICF-CY) (2) använts som ett gemensamt språk och en struktur. Den vetenskapliga evidensen för insatser från arbetsterapeut och sjukgymnast vid DM är ännu bristfällig och de rekommendationer som beskrivs i detta program bygger således till största delen på klinisk erfarenhet. Personer med DM har ofta behov av insatser från arbetsterapeut och sjukgymnast under hela sjukdomsförloppet. Insatserna varierar beroende på funktionstillstånd och funktionshinder och kan t.ex. bestå av rådgivning, individuell träning och behandling samt utprovning av adekvata hjälpmedel (3-5).

### Träning och rehabilitering

Syftet med all träning vid DM är att bidra till en förbättrad eller bibehållen funktionell förmåga samt att förebygga sekundära komplikationer (4, 6).

De vetenskapliga beläggen för effekter av konditions- och/eller styrketräning vid DM är begränsade, vilket har konstaterats i översiktsartiklar (7, 8). Konditionsträning med måttlig intensitet tycks, åtminstone i det kortvariga perspektivet, kunna ge en träningsrelaterad förbättring utan några påvisade negativa effekter (9, 10). Styrketräning med hög belastning har i en pilotstudie visat på ökad muskelstyrka (11), men i en randomiserad och kontrollerad studie av progressiv styrketräning med måttlig intensitet (12) kunde varken positiva eller negativa effekter

påvisas. Studier av handträning med motståndsdeg (theraputty) har visat att träningen är säker att utföra och att handfunktionen delvis kan förbättras (13). Trots bristande evidens kan konditionsträning med lätt till måttlig intensitet (35-80% av maxpuls) och muskulär styrke/uthållighetsträning med lätt till måttlig intensitet (1-2 sets, 8-15 repetitioner, 40-80% av 1 RM, där 1 RM motsvarar den största belastningen som kan lyftas genom hela rörelsebanan endast 1 gång) rekommenderas för vuxna personer med DM. Det är också viktigt att stimulera till daglig fysisk aktivitet för förbättrad hälsa och livskvalitet.

En annan träningsform som studerats vid DM är Qi gong. Efter tre månaders träning sågs en tendens till bibehållen balansfunktion samt ett ökat välbefinnande och en minskad känsla av stress (14, 15). Andningsgymnastik, i form av sluten läppandning och djupandning, har i två mindre studier visat på en momentant förbättrad andningsfunktion (ventilation och syremättnad) (16, 17). Vid utvärdering av ett allsidigt rehabiliteringsprogram för personer med olika muskeldystrofier sågs en tendens till förbättrad copingförmåga i experimentgruppen (18).

### **Balans aktivitet/vila**

För en del personer med DM kan det vara svårt att finna en bra balans mellan aktivitet och vila. Att kombinera skola/arbete med ett socialt aktivt liv kan vara en utmaning då dagsformen varierar. Många har också svårt att ta initiativ, att komma igång och att ha uthållighet både vad det gäller små och stora uppgifter. För att få energin att räcka till kan det vara nödvändigt att fördela krafterna genom olika ”energibesparande” åtgärder. Det kan betyda en förkortad arbetsdag de dagar man har en fast träningstid eller att använda tekniska hjälpmedel till somliga aktiviteter, exempelvis att använda elrullstol till och från skolan för att kunna delta mer aktivt under skoldagen och på rasterna. För de flesta med DM är det nödvändigt med relativt fasta vardagsrutiner där det tas hänsyn till, och görs prioriteringar i förhållande till, önskade aktiviteter. För skolbarn är det bra med schemalagda pauser under dagen, erfarenhet visar att detta ger bättre möjlighet för inläring. Motsvarande tillrättläggning i arbetslivet kan vara avgörande för att personer med DM skall kunna vara yrkesverksamma en längre tid.

### **Dystrophia myotonica hos vuxna**

Karaktäristiskt vid vuxenformen är myotoni samt en tilltagande muskelsvaghet och muskelatrofi. Svagheten är till en början mest uttalad i ansikte, hals, händer och fötter, men allteftersom sjukdomen fortskrider drabbas även proximala muskler. Muskelsvagheten medför nedsatt balans-, förflytnings- och gångförmåga och personer med DM har en ökad fallrisk (19). Såväl inspiratoriska som expiratoriska andningsmuskler påverkas och vanligt är en nedsatt vitalkapacitet och hostförmåga. Det finns därför en ökad risk för lunginflammation och även underventilering. Svaghet i händer och armar ger svårigheter att greppa, bära och lyfta samt försämrade finmotorik. Muskelsvagheten kan även leda till inskränkt ledrörlighet, skolios och uppkomsten av kontrakturer. Många personer med DM uppger även problem med smärta. Myotonin är ofta mest uttalad distalt, speciellt i händerna, men förekommer också i tunga och svalg där den bl.a. ger upphov till långsam och besvärlig sväljning. Andra funktionsnedsättningar som kan ha betydelse vid bedömning och behandling är t.ex. en uttalad dagtrötthet, hjärtproblem, mag- tarmproblem och en kognitiv påverkan i form av nedsatt uppmärksamhet, initiativ- och koncentrationsförmåga, minne samt personlighetsrelaterade avvikelser. Problem och svårigheter kan förekomma inom i stort sett alla aktivitets- och delaktighetsområden som beskrivs i ICF. Vanligast är dock aktivitetsbegränsningar/delaktighetsinskränkningar inom förflyttning, personlig vård, hemliv, viktiga livsområden (skola/arbete) samt inom samhällsgemenskap, socialt och medborgerligt liv (organiserat socialt liv utanför familjen).

### **Kartläggning av funktionshinder på kroppsfunktions-/strukturnivå hos vuxna:**

- Psykiska funktioner – t.ex. dagtrötthet, sömn, minne, orienteringsförmåga
- Sinnesfunktioner och smärta
- Hjärt- och andningsfunktioner
- Neuromuskuloskeletala och rörelserelaterade funktioner - muskelstyrka, ledrörlighet/rörelseomfång, myotoni

### **Bedömningsmetoder/mätinstrument på kroppsfunktions-/strukturnivå hos vuxna:**

- Psykiska funktioner: Uppmärksammas i aktivitetskartläggning. (*AT*)
- Smärta: Visuell analog skala (VAS) och Borg CR10 skalan (20). (*AT, SG*)
- Hjärtfunktion: Kardiell anamnes, dvs. ta reda på om personen är hjärtfrisk, fråga om han/hon har haft bröstsmärta, hjärtklappning, yrsel eller svimning i eller utan samband med fysisk och/eller psykisk ansträngning. (*SG*)
- Andningsfunktion: Analys av respirationsmönster i sittande och liggande, andningsanamnes för tecken på underventilering (andfåddhet, dagtidströtthet, nattliga uppvaknanden, morgonhuvudvärk, långvariga luftvägsinfektioner, svårigheter att ligga plant), bedömning av vitalkapacitet och hostförmåga med spirometer och peak expiratory flow (PEF) mätare. (*SG*)
- Muskelstyrka: Manuellt muskeltest (0-5 skalan) (21), myometer/dynamometer (13, 22, 23), Grippit (13, 24) och Pinch Gauge (23). Skattning med den sjukdomsspecifika skalan Muscle Impairment Rating Scale (MIRS) (25) förutsätter att följande 11 muskelgrupper testas enligt 0-5 skalan: nackflexorer, skulder-/armabduktorer, armbågsflexorer och -extensorer, handledsextensorer, fingerflexorer, höftflexorer, knäextensorer och -flexorer, fotens dorsal- och plantarflexorer. (*AT, SG*)
- Ledrörlighet/rörelseomfång: kan utvärderas enligt Joint motion (26). (*AT, SG*)

### **Kartläggning av funktionshinder på aktivitets-/delaktighetsnivå hos vuxna:**

- Kommunikation.
- Förflyttning - ändra och bibehålla kroppsställning; bära, flytta och hantera föremål; gå och röra sig omkring; förflytta sig med hjälp av transportmedel.
- Personlig vård - tvätta sig; kroppsvård; sköta toalettbehov; klä sig; äta; dricka, att sköta sin egen hälsa.
- Hemliv - skaffa förnödenheter; utföra hushållsgöromål; ta hand om hushållsföremål.
- Mellanmänskliga interaktioner och relationer – samspela med människor på ett i sammanhanget socialt lämpligt sätt, skapa och bibehålla relationer med människor.
- Viktiga livsområden - utbildning, arbete och sysselsättning, ekonomiskt liv.
- Samhällsgemenskap, socialt och medborgerligt liv - samhällsgemenskap, rekreation och fritid.

### **Bedömningsmetoder/mätinstrument på aktivitets-/delaktighetsnivå hos vuxna:**

- The Assessment of Motor and Process Skills (AMPS) (27) kan användas för utvärdering av individens förmåga att utföra hushålls- eller personliga aktiviteter i det dagliga livet (ADL). ADL taxonomin vuxenversionen (28) alternativt Sunnaas ADL index (29) omfattar utvärdering inom domänerna kommunikation, förflyttning, personlig vård och hemliv. (*AT*)
- Perdue pegboard (13) och Nine-hole-peg test (30) kan användas för utvärdering av finmotorik. (*AT*)
- Rivermead Mobility Index (RMI) (31), Sex minuters gångtest (32, 33) och 10 m gångtest (34) kan användas för utvärdering av förflyttning och gång. (*SG*)



- Fråga om fall (fall anamnes), Step test (35), Timed-Up and Go (TUG) (36) och TUG-diff (37) kan användas för utvärdering av balans och fallrisk (SG)

### **Intervention Arbetsterapeut/Ergoterapeut för vuxna**

- Bibehålla funktion och aktivitetsförmåga, t.ex. handträning.
- Lära in nya strategier i förhållande till aktivitetsutförande t.ex. ”energibesparande” åtgärder, vardagsrutiner, ergonomi inklusive sittställningar.
- Utprovning och anpassning av kompensatoriska hjälpmedel och tillrättalagning av miljön.

### **Intervention Sjukgymnast/Fysioterapeut för vuxna**

- Instruktion om rörlighetsträning, muskulär uthållighets- och styrketräning samt konditionsträning.
- Instruktion om djupandning och hosthjälp.
- Ge råd och stöd samt uppmuntra och motivera till egen fysisk aktivitet.
- Utprovning och anpassning av ortopediska hjälpmedel, t.ex. dorsalflexionsskenor, nackkrage eller korsett.
- Utprovning och anpassning av förflyttningshjälpmedel.

### **Dystrophia myotonica hos barn**

Vid den kongenitala formen av DM finns symtom på muskelsvaghet redan i fosterlivet i form av nedsatta/svaga fosterrörelser. Vid födseln är barnen mer eller mindre hypotona, har ofta ansiktsdilegi och ”tältformad” mun. Andra symtom är ledfelställningar som klumpfot och flexionskontrakturer, respirationsproblem, sug- och sväljningssvårigheter, kardiovaskulära- och mag- tarmproblem. Den motoriska utvecklingen är försenad. Muskelstyrkan förbättras under småbarnsåren och når en plåtå någon gång under puberteten. Mental retardation i olika grad förekommer från tidig ålder och är en viktig orsak till aktivitetsbegränsning och delaktighetsinskränkning.

Vid barndomsformen av DM är den psykomotoriska utvecklingen normal under det första levnadsåret, men symtom tillkommer före 10 års ålder. Vanliga symtom är varierande grad av tal- och inlärningssvårigheter samt lättare motoriska problem som klumpighet. Muskelstyrkan hos barn och ungdomar varierar mellan nedsatt och normal beroende på muskelgrupp (5).

Med tiden utvecklar dock personer med såväl kongenital som barndomsform den muskelsvaghet och därmed följande symtombild som ses vid vuxenformen av DM. Utvecklingsstörning förekommer även vid barndomsformen och de kognitiva och beteendemässiga svårigheterna är ofta avgörande för aktivitet och delaktighet. Andra funktionshinder som kan förekomma är en uttalad trötthet, hjärt- och mag- tarmproblem. Se tidigare kapitel i referensprogrammet för utförligare beskrivningar av funktionshinder.

Barn med DM är mycket olika vad gäller funktionshinder inklusive kognitiv förmåga. Det är därför viktigt att undersöka och värdera behovet av intervention för varje enskilt barn. Behandlande arbetsterapeut och sjukgymnast bör ha god kunskap om de kognitiva problem som kan påverka behandlingen, som t.ex. förmåga till inlärning. Det handlar om att stödja barnet och föräldrar att finna lösningar och strategier så att vardagen ska bli så hanterbar som möjligt. Speciellt viktigt då den ena föräldern har sjukdomen. Barn med DM kan bli osäkra och rädsla om de ställs inför uppgifter de inte mäktar med eller förstår. Det är bra om världen tillrättaläggs så att de har trygga ramar och fasta rutiner. Undvik att ändra på t.ex. ordningsföljd och tider. Budskap

ska vara mycket konkreta och direkt förmedlad till den enskilde och ge inte för många valmöjligheter. På grund av initiativlöshet hos barnet med DM och den förälder som också har sjukdomen, så kan det finnas behov av tätare uppföljning än 1-2 ggr/år.

### **Kartläggning av funktionshinder på kroppsfunktions-/strukturnivå hos barn:**

- Psykiska funktioner – t.ex. orienterings-, intellektuella-, psykosociala-, temperament och personlighets-, sömn-, uppmärksamhets-, minnes-, perceptuella-, tanke- och högre kognitiva funktioner.
- Sinnesfunktioner och smärta
- Hjärt- och andningsfunktioner
- Neuromuskuloskeletala och rörelserelaterade funktioner - muskelstyrka, ledrörlighet/rörelseomfång, myotoni

### **Bedömningsmetoder/mätinstrument på kroppsfunktions-/strukturnivå hos barn:**

- Psykiska funktioner: Katid (38), delar av HABBA (39) och Rivermead Behavioural Memory Test (40). (*AT*)
- Smärta: VAS, Wong-Baker FACES Pain Rating Scale (41). (*AT, SG*)
- Andningsfunktion: Analys av respirationsmönster och andningsanamnes för tecken på underventilering (andfåddhet, dagtidströtthet, nattliga uppvaknanden, morgonhuvudvärk, långvariga luftvägsinfektioner, svårigheter att ligga plant), PEF-mätning och spirometri. (*SG*)
- Muskelstyrka: Manuellt muskeltest (0-5 skalan) (21), myometer/dynamometer (42) och Grippit (43). Skattning med den sjukdomsspecifika skalan MIRS (25) förutsätter att följande 11 muskelgrupper testas enligt 0-5 skalan: nackflexorer, skulder-/armabduktorer, armbågsflexorer och -extensorer, handledsextensorer, fingerflexorer, höftflexorer, knäextensorer och -flexorer, fotens dorsal- och plantarflexorer. (*AT, SG*)
- Ledrörlighet/rörelseomfång: kan utvärderas enligt Joint motion (26). (*AT, SG*)

### **Kartläggning av funktionshinder på aktivitets-/delaktighetsnivå hos barn:**

- Lärande och att tillämpa kunskap – handlar om lärande, tillämpning av kunskap som är inlärd, tänkande, problemlösning och beslutsfattande.
- Allmänna uppgifter och krav – handlar om allmänna aspekter på att genomföra enstaka eller mångfaldiga uppgifter, organisera arbetsgång och att hantera stress.
- Kommunikation – handlar om allmänna och specifika drag i kommunikation genom språk, tecken och symboler och som innefattar att ta emot och att förmedla budskap, att genomföra samtal och att använda olika kommunikationsmetoder och kommunikationshjälpmedel.
- Förflyttning – handlar om att röra sig genom att ändra kroppsställning eller att förflytta sig från en plats till en annan, att bära, flytta eller hantera föremål; att gå, springa eller klättra och att använda olika former av transportmedel.
- Personlig vård – handlar om egen personlig vård, att tvätta och torka sig själv; att ta hand om sin egen kropp och kroppsdelar, att klä sig; att äta och dricka och att sköta sin egen hälsa, med åldersanpassade krav.
- Hemliv – handlar om att genomföra husliga och dagliga sysslor och uppgifter, att delta i vardagliga aktiviteter i hemmet (ex. ta hand om sina ägodelar och rum, handla, hjälpa till/klara av bereda/göra måltider och annat hushållsarbete).
- Mellanmänskliga interaktioner och relationer – handlar om att genomföra de handlingar och uppgifter som behövs för grundläggande och sammansatta interaktioner med

människor (familjemedlemmar, vänner, släktingar, vuxna i närmiljön, samt okända personer) på ett i sammanhanget lämpligt och socialt passande sätt.

- Viktiga livsområden – handlar om att engagera sig och utföra sådana uppgifter och handlingar som krävs vid utbildning, arbete, anställning och ekonomiska transaktioner (ex. att leka, delta i förskole- och skolaktiviteter, delta i aktiviteter som förbereder för anställning och att använda pengar).
- Samhällsgemenskap, socialt och medborgerligt liv – handlar om de handlingar och uppgifter som krävs för att engagera sig i organiserat socialt liv utanför familjen i alla aspekter av samhällsgemenskap, socialt och medborgerligt liv som passar för barn och ungdom (ex. engagera sig i det som händer i skolan, grannskapet eller kommunen, fritidssysselsättningar).

### **Bedömningsmetoder/mätinstrument på aktivitets-/delaktighetsnivå hos barn:**

- ADL taxonomin barnversionen (28), AMPS (27). (*AT*)
- PEDI (44) omfattar kartläggning inom domänerna lärande och att tillämpa kunskap, allmänna uppgifter och krav, kommunikation, förflyttning, personlig vård, hemliv och mellanmänniska interaktioner och relationer. (*AT*)
- BOT2 (45) kan användas för utvärdering av handfunktion. (*AT*)
- Funktionskala enligt Hammersmith (46), Sex minuters gångtest (32) och 10 m gångtest (34) kan användas för utvärdering av förflyttning och gång. (*SG*)
- Movement ABC (47) kan användas för att identifiera och bedöma problem i barns motoriska utveckling. (*SG*)

### **Intervention Arbetsterapeut/Ergoterapeut för barn**

- Råd och stöd till föräldrar kring barnets vård och omsorg.
- Utprovning och anpassning av kognitivt stöd, t.ex. strukturschema, strukturbilder, aktivitetstavla, bildstöd, tidsstöd/tidshjälpmedel, larm och prishanterare.
- Utprovning och anpassning av kompensatoriska hjälpmedel, t.ex. olika ADL-hjälpmedel (tjocka penn- och bestickgrepp, specialsax, tallrik med kant, antihalkunderlägg, anpassat tangentbord, arbetsstol med armstöd, ADL-bänk, duschstol m.m.) och förflyttningshjälpmedel (vagn, rullstol, rollator).
- Anpassning av inne- och utemiljö.
- Stimulera till självständig aktivitet och delaktighet.
- Råd och stöd till förskola/skola.

### **Intervention Sjukgymnast/Fysioterapeut för barn**

- Råd och stöd till föräldrar kring barnets vård och omsorg.
- Instruktion om djupandning, motståndsandning, sekretmobilisering och hoststöd, (ev. utprovning av andningshjälpmedel).
- Stimulering och träning av motorisk funktion.
- Behandling av kontrakturer, t.ex. rörlighetsträning, stretchingprogram, nattskenor/ortoser, kontroll av rygg/scoliosutveckling.
- Utprovning och anpassning av ortopediska hjälpmedel, t.ex. dorsalflexionsskenor, nackkrage eller korsett.
- Utprovning och anpassning av förflyttningshjälpmedel.  
for vurdering i forhold til beskrevne retningslinjer. Ergoterapeuten i spesialisthelsetjenesten kan da bistå så vel den enkelte bruker, samt kommunal ergoterapeut eller andre i hjelpeapparatet. Det er viktig å få samordnet tjenestetilbud og tiltak.

# 16

## Voksenrehabilitering

### Rekommendationer:

- Der skal udarbejdes en tværfaglig og tværsektoriel tidsbestemt rehabiliteringsplan sammen med borgeren og et rehabiliteringscenter med specialviden om dystrophia myotonica (DM). (I DK vil det typisk være fra RCfM.)
- Der skal etableres en rehabiliteringskontrol, som naturlig opfølgning på den aftalte rehabiliteringsplan. Kontrollen skal ske i et rehabiliteringscenter med specialviden om DM. Hyppigheden af kontrollen afhænger af personens situation og evne til at tage aktivt del i rehabiliteringen.

### Formålet med rehabilitering

- er, at personen med DM, som har eller er i risiko for at få betydelige begrænsninger i sin fysiske, psykiske og/eller sociale funktionsevne, opnår et så selvstændigt og meningsfuldt liv, som det er muligt. Rehabilitering baseres på borgerens hele livssituation og beslutninger og består af en koordineret, sammenhængende og vidensbaseret indsats.

### Rehabilitering

DM er en progredierende sjælden sygdom med mange forskelligartede symptomer. Sygdommen giver såvel fysisk funktionelle problemer som endokrine og kognitive dysfunktioner. Beskrevet enkeltvis er ingen af disse symptomer ukendte i sygdomslæren, men mikset sammen i én og samme person, kan symptomerne give et broget billede, når der skal rådgives, vejledes og lægges en rehabiliteringsplan og samtidigt tages højde for sygdommens progression.

Med de mange følgetilstande der er til sygdommen, ved vi, at det er vigtigt, at personen henvises til specialafdelinger til undersøgelser og fortsatte kontroller. Dette er en kendt procedure inden for sundhedsvæsenet, hvor patienterne følges neurologisk, kardiologisk, endokrinologisk, gastroenterologisk osv. I RCfM finder vi at en "Rehabiliteringskontrol" på det sociale område er lige så vigtig og bør sidestilles med f.eks. en hjertekontrol på hospitalet.

Helt overordnet finder vi, at man i forhold til en rehabiliteringsindsats kan inddele voksne personer med DM i tre grupper. I forhold til uddannelse/arbejde og det øvrige sociale liv/familieliv, kan deres liv beskrives som følger:

- a) En gruppe som er kognitivt dårligt/middelmådigt fungerende. De har gået i specialskole og har ikke kunnet gennemføre en uddannelse. De er oftest i en beskyttet beskæftigelse og deres økonomiske grundlag er pension. Oftest bor de i bofællesskab eller på institution. Nogle bor i selvstændig bolig med socialpædagogisk støtte og/eller stor støtte fra rask forælder og raske søskende.
- b) En mellemgruppe som klarer sig gennem et almindeligt skoleforløb med eller uden støtte. Nogle klarer også at få en uddannelse, mens andre har en løsere tilknytning til arbejdsmarkedet med ufaglært arbejde. En del lever et voksenliv med kæreste, ægtefælle og børn, men socialt fungerer de ikke optimalt.

- c) En gruppe hvor langt de fleste har gennemført en uddannelse på mellem- eller højere niveau. De har et normalt arbejdsliv langt op i voksenalderen før de fysiske -, endokrine - og kognitive symptomer slår igennem og giver problemer, så de får brug for at arbejde på anderledes vilkår/nedsat tid. De stifter familie og lever et almindeligt voksenliv.

Målet og indsatsen er individuel og for at kunne opfylde formålet og iværksætte indsatsen, skal der lægges en plan. Planen skal indeholde en beskrivelse af den enkeltes situation og behovet for hvilken form for støtte, der skal til for at få hverdagen til at fungere i hjemmet, i fritiden og i arbejdslivet. I beskrivelsen af personen med DM skal trætheden, problemer med at bevare overblikket, den nedsatte koncentration og problemerne med at tage initiativ beskrives nøje, ligesom det er yderst vigtigt at beskrive den nedsatte mimik, som kan give anledning til kommunikationsproblemer og misforståelser, hvis man ikke er opmærksom på det.

Det er meget vigtigt, at rehabiliteringsplanen udformes sammen med myotonikeren i et tværfagligt team. Planen kan indeholde flere delmål, som skal indfries/opfyldes undervejs. For mange myotonikere gælder dog, at opgaver skal løses stykvis, fordi de har svært ved at overskue, hvis flere problemer behandles sideløbende og de har brug for støtte til at prioritere i hvilken rækkefølge opgaverne skal løses.

Mange personer med DM tænker meget konkret. En handlingsplan skal derfor være præcis i formuleringen og løsningsforslagene, samt kortfattet.

### **Rehabiliteringsplan**

- Arbejdsliv

For gruppen (C) der har gennemført en uddannelse, er det vigtigt at kunne bevare tilknytningen til arbejdsmarkedet. De fleste i denne gruppe har arbejdet i flere år og mange har været på den samme arbejdsplads hele tiden. Når det begynder at blive et problem at arbejde på fuld tid på grund af den altid nærværende træthed, kan det blive nødvendigt at tilpasse arbejdstid og arbejdsopgaver. I Danmark vil dette oftest være ved at etablere et såkaldt flexjob forudgået af en arbejdsprøvning. Det er vigtigt, at arbejdsprøvningen foregår på personens kendte arbejdsplads, da det for de fleste er vanskeligt at overføre erfaring fra en arbejdsplads til en anden. Der er også større mulighed for at bevare arbejdet, hvis nuværende arbejdsgiver er indstillet på at bibeholde personen. Erfaringen viser dog, at det er vanskeligt at skaffe fleksjob på ny arbejdsplads. Det velmente tiltag munder derfor oftest ud i en førtidspension, hvis et flexjob kun kan ske under nye arbejdsforhold.

For mellemgruppen (B) som har haft mere eller mindre fast tilknytning til arbejdsmarkedet og ofte som ufaglært og med familie, er hovedmålet at få skabt en tilværelse, som personen og familien kan leve med. Personen med myotoni opfattes tit som doven og ligeglad. Egentlig mangler motivationen til at få sat skik på tilværelsen ikke, men myotonikeren mangler initiativet til at komme i gang.

En familiestøtteperson, som kommer med jævne mellemrum, vil være en god investering. Der kan være brug for at få læst, forklaret og besvaret breve fra det offentlige eller få styr på, hvem der skal kontaktes vedr. et eller andet problem.

De fleste i gruppen med de kognitivt dårligt fungerende (A) har haft brug for støtte siden barndommen og her gælder det om at få den socialpædagogiske støtte til at fortsætte ind i voksenlivet. Der er her tale om en omfattende pædagogisk indsats til både at få etableret et bosted i trygge omgivelser med undervisning af stedets personale og få designet en hverdag, som har indhold og som kan anses for værdig.

- Hjemme- og familieliv

(C) Det er vigtig at være opmærksom på, hvordan opgave- og rollefordeling i familien kan ændre sig i takt med at sygdommen udvikler sig hos myotonikeren. Mange med myotoni har behov for mere hviletid og skal planlægge/prioritere sociale aktiviteter for at kunne overkomme hverdagen. Det kan være svært for den pårørende at sætte sig ind i og forstå de personlighedsmæssige forandringer, der følger med sygdommen. Støtte til den pårørende er vigtig og kan f.eks. foregå ved at skabe kontakt til andre pårørende, så der kan gives frirum til at få vendt frustrationer til ny og anderledes forståelse af situationen.

(B) En del i denne gruppe har brug for hjælp til at strukturere og få gjort almindelige men nødvendige ting i hverdagen. Det kan være, at personen er afhængig af, at der skrives en huskeseddel eller der kan være andre reminder-tricks, som f.eks. aftale om at blive ringet op inden et møde mv.

Nogle har også behov for en pædagogisk hjemmestøtte person, som kan hjælpe med at sørge for at vigtige breve bliver besvaret, regninger betalt eller biblioteksbøger afleveret til tiden. Det kan også dreje sig om hjælp til at strukturere rengøring, sortere vasketøj og få det vasket eller at få købt ind.

Nogle har også rent fysisk brug for hjælp til at afvikle praktiske og personlige gøremål i dagligdagen. Ofte overtager en ægtefælle med tiden mange praktiske opgaver.

(A) Som nævnt har der for de primært kognitivt dårligst fungerende personer med myotoni ofte været tale om, at de har gået i specialskole og har haft pædagogisk støtte fra tidlig barndom. Langt hen ad vejen vil forældrene hjælpe deres voksne "barn". Afhængigt af hvordan den samlede familie fungerer socialt, skal det vurderes, om det er forældrene eller den unge med myotoni, der skal støttes i, at en løsrivelse er vigtig for at få etableret et voksenliv for den unge. Der vil hos disse unge være tale om et omfattende behov for såvel udvidet pædagogisk støtte som rent praktisk hjælp.

# 17

## Referenser

### Kapitel 2 Klinisk bild, diagnosetik och utredning (vuxna)

1. Harper PS ed; Myotonic dystrophy, 2nd ed. Major Problems in Neurology; London: WB Saunders Company, 1989
2. Carroll JE, Zwillich CW, Wiel JV: Ventilatory response in myotonic dystrophy. *Neurology* 7:1125-28, 1977
3. Cooper RG, Stokes MJ, Edwards RHT: Physiological characterisation of the "warm up" effect of activity in patients with myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1134-41, 1988
4. Rönnblom A, Forsberg H, Danielson A: Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol* 31:654-657, 1996
5. Olofsson B-O, Forsberg H, Anderson S et al: Electrographic findings in myotonic dystrophy. *Br Heart J* 59:47-52, 1988
6. 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 Myotonica. *J Neuroimmunol* 144:100-104, 2003
7. Laberge L, Begin P, Montplaisir J, Mathieu J: Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J Sleep Res* 13:95-100, 2004
8. Cesori B, Provinciali L, Danni M et al: Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. *Acta Neurol Scand* 90:211-217, 1994
9. Naka H, Imon Y, Ohshita T et al: Magnetization transfer measurements in cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy. *J Neurol Sci* 193:111-116, 2002
10. Antonini G, Mainero C, Romano A et al: Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 75:1611-1613, 2004
11. Ono S, Inoue K, Manen T et al: Intracytoplasmic inclusion bodies of the thalamus and the substantia nigra: A quantitative morphological study. *Acta Neuropathol* 77:350-356, 1989
12. Kuroda S, Ihara Y, Namba R: Neurofibrillary changes in the brains of two siblings with myotonic muscular dystrophy. *Neuropathol (Sendai)* 9:36-48, 1988
13. Rudnik-Schöneborn S, Zerres K: Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 114:44-53, 2004
14. De Die-Smulders CEM, Höweler CJ, Trijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJM, Chandler KE, Geraedts JPM: Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 121:1557-1563, 1998
15. Perron M, Veillette S, Mathieu J: Myotonic dystrophy: I. Socioeconomic and residential characteristics of the patients. *Can J Neurol Sci* 16: 109-13, 1989
16. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prévost C, Bégin P: A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 52:1658-1662, 1999

### Kapitel 3 Dystrophia myotonica hos barn

1. Thomasen E. Myotonia. Aarhus: Universitetsforlaget; 1948.
2. Vanier TM. Dystrophia myotonica in childhood. *Br Med J*. 1960 Oct 29;2(5208):1284-8.
3. O'Brien TA, Harper PS. Course, prognosis and complications of childhood-onset myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1984 Feb;26(1):62-7.
4. Koch MC, Grimm T, Harley HG, Harper PS. Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet*. 1991 Jun;48(6):1084-91.
5. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000 Jan;10(1):1-9.
6. Westrom G, Bensch J, Schollin J. Congenital myotonic dystrophy. Incidence, clinical aspects and early prognosis. *Acta Paediatr Scand*. 1986 Sep;75(5):849-54.
7. Ekstrom AB, Hakenas-Plate L, Samuelsson L, Tulinius M, Wentz E. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2008 Sep 5;147B(6):918-26.
8. Kroksmark AK, Ekstrom AB, Bjorck E, Tulinius M. Myotonic dystrophy: muscle involvement in relation to disease type and size of expanded CTG-repeat sequence. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Jul;47(7):478-85.
9. Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2000 Jan;57(1):74-82.
10. Amack JD, Mahadevan MS. Myogenic defects in myotonic dystrophy. *Dev Biol*. 2004 Jan 15;265(2):294-301.
11. Harper PS. *Myotonic Dystrophy*. 3rd ed. London: W.B Sanders; 2001.
12. Rutherford MA, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival. *Arch Dis Child*. 1989 Feb;64(2):191-5.
13. Campbell C, Sherlock R, Jacob P, Blayney M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4):811-6.
14. Dyken PR, Harper PS. Congenital dystrophia myotonica. *Neurology*. 1973 May;23(5):465-73.
15. 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. *Eur J Paediatr Neurol*. 2008 May;12(3):210-23.
16. Hageman AT, Gabreels FJ, Liem KD, Renkawek K, Boon JM. Congenital myotonic dystrophy; a report on thirteen cases and a review of the literature. *J Neurol Sci*. 1993 Mar;115(1):95-101.
17. Nicholson A, Rivlin E, Sims DG, Chiswick ML, D'Souza SW. Developmental delay in congenital myotonic dystrophy after neonatal intensive care. *Early Hum Dev*. 1990 May;22(2):99-103.
18. Roig M, Balliu PR, Navarro C, Brugera R, Losada M. Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol*. 1994 Oct;11(3):208-13.
19. Steyaert J, Umans S, Willekens D, Legius E, Pijkels E, de Die-Smulders C, et al. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 1997 Sep;52(3):135-41.
20. Trevisan CP, Martinello F, Ferruzza E, Fanin M, Chevally M, Tome FM. Brain alterations in the classical form of congenital muscular dystrophy. Clinical and



- neuroimaging follow-up of 12 cases and correlation with the expression of merosin in muscle. *Childs Nerv Syst.* 1996 Oct;12(10):604-10.
21. Di Costanzo A, Di Salle F, Santoro L, Bonavita V, Tedeschi G. Brain MRI features of congenital- and adult-form myotonic dystrophy type 1: case-control study. *Neuromuscul Disord.* 2002 Jun;12(5):476-83.
  22. Hashimoto T, Tayama M, Miyazaki M, Murakawa K, Kawai H, Nishitani H, et al. Neuroimaging study of myotonic dystrophy. I. Magnetic resonance imaging of the brain. *Brain Dev.* 1995 Jan-Feb;17(1):24-7.
  23. Martinello F, Piazza A, Pastorello E, Angelini C, Trevisan CP. Clinical and neuroimaging study of central nervous system in congenital myotonic dystrophy. *J Neurol.* 1999 Mar;246(3):186-92.
  24. Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, Marra C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol.* 2004 Dec;61(12):1943-7.
  25. Westerlaken JH, Van der Zee CE, Peters W, Wieringa B. The DMWD protein from the myotonic dystrophy (DM1) gene region is developmentally regulated and is present most prominently in synapse-dense brain areas. *Brain Res.* 2003 May 2;971(1):116-27.
  26. Paul M, Allington-Smith P. Asperger syndrome associated with Steinert's myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1997 Apr;39(4):280-1.
  27. Saccomani L, Veneselli E, Di Stefano S, Celle ME, De Negri M. Early autism and congenital muscular dystrophy: a clinical case. *Pediatr Med Chir.* 1992 Mar-Apr;14(2):231-3.
  28. Yoshimura I, Sasaki A, Akimoto H, Yoshimura N. A case of congenital myotonic dystrophy with infantile autism. *No To Hattatsu.* 1989 Jul;21(4):379-84.
  29. Thompson A, Kaplan C, Gardner-Medwin D. Congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol.* 1995 Jul;13(1):85.
  30. Wing L. The autistic spectrum. *Lancet.* 1997 Dec 13;350(9093):1761-6.
  31. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforet P, Becane HM, et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2004 Nov 23;63(10):1939-41.
  32. Forsberg H, Olofsson BO, Eriksson A, Andersson S. Cardiac involvement in congenital myotonic dystrophy. *Br Heart J.* 1990 Feb;63(2):119-21.
  33. Harper PS, van Engelen B, Eymard B, Wilcox DE. *Myotonic dystrophy; present management, future therapy.* Oxford: Oxford University Press; 2004.
  34. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology.* 1999 May 12;52(8):1658-62.
  35. Reardon W, Newcombe R, Fenton I, Sibert J, Harper PS. The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. *Arch Dis Child.* 1993 Feb;68(2):177-81.
  36. Sabovic M, Medica I, Logar N, Mandic E, Zidar J, Peterlin B. Relation of CTG expansion and clinical variables to electrocardiogram conduction abnormalities and sudden death in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2003 Dec;13(10):822-6.
  37. Fujii T, Yorifuji T, Okuno T, Toyokuni S, Okada S, Mikawa H. Congenital myotonic dystrophy with progressive edema and hypoproteinemia. *Brain Dev.* 1991;13(1):58-60.
  38. Igarashi H, Momoi MY, Yamagata T, Shiraishi H, Eguchi I. Hypertrophic cardiomyopathy in congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol.* 1998 Apr;18(4):366-9.
  39. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy.

- 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2003 Feb;13(2):166-72.
40. Reardon W, Hughes HE, Green SH, Lloyd Woolley V, Harper PS. Anal abnormalities in childhood myotonic dystrophy--a possible source of confusion in child sexual abuse. *Arch Dis Child.* 1992 Apr;67(4):527-8.
  41. Bollinger KE, Kattouf V, Arthur B, Weiss AH, Kivlin J, Kerr N, et al. Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy. *J Aapos.* 2008 Feb;12(1):69-71.
  42. Fong JJ, Sylvia L, Ruthazer R, Schumaker G, Kcomt M, Devlin JW. Predictors of mortality in patients with suspected propofol infusion syndrome. *Crit Care Med.* 2008 Aug;36(8):2281-7.
  43. 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? *Neuromuscul Disord.* 2007 Jun;17(6):451-8.
  44. Cohen D, Plaza, M., Angeard, N., Lanthier-Gazzano, O., Baraud, P., Rivière, J. R. Reading and spelling impairments in children and adolescents with infantile myotonic dystrophy. *Journal of Neurolinguistics.* 2006;19:455-65.
  45. Steyaert J, de Die-Smulders C, Fryns JP, Goossens E, Willekens D. Behavioral phenotype in childhood type of dystrophia myotonica. *Am J Med Genet.* 2000 Dec 4;96(6):888-9.
  46. Quera Salva MA, Blumen M, Jacquette A, Durand MC, Andre S, De Villiers M, et al. Sleep disorders in childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord.* 2006 Oct;16(9-10):564-70.
  47. Ciafaloni E, Mignot E, Sansone V, Hilbert JE, Lin L, Lin X, et al. The hypocretin neurotransmission system in myotonic dystrophy type 1. *Neurology.* 2008 Jan 15;70(3):226-30.
  48. Blondis TA, Cook E, Jr., Koza-Taylor P, Finn T. Asperger syndrome associated with Steinert's myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 1996 Sep;38(9):840-7.

## Kapitel 4 Differentialdiagnoser

1. Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol* 1994; 35: 269-72
2. Meola G, Sansone V. A newly described myotonic disorder (proximal myotonic myopathy – PROMM): Personal experience and review of the literature. *Ital J Neurol Sci* 1996; 17: 347-53
3. Liquori CL, Ricker K, Mosdy ML, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001; 293: 864-67
4. Moxley RT, Udd B, Ricker K. 54<sup>th</sup> ENMC Workshop: PROMM (proximal myotonic myopathy) and other proximal myotonic syndromes. *Neuromusc Disord* 1998; 8: 508-18
5. Flanigan KF. Facioscapulohumeral muscular dystrophy and scapuloperoneal syndromes. In *Myology* ed Engel AE and Franzini-Armstrong C. 3<sup>rd</sup> ed 2003. McGraw-Hill, New York; 1123-33
6. Lehmann-horn F, R del R, Jurkatt-Rott K. Nondystrophic myotonias and periodic paralyses. In *Myology* ed Engel AE and Franzini-Armstrong C. 3<sup>rd</sup> ed 2003. McGraw-Hill, New York; 1257-80

## Kapitel 5 Genetik vid dystrophia myotonica

- Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion J-P, Hudson T, Sohn R, Zemelman B, Snell RG, Rundle SA, Crow S, Davies J, Shelbourne P, Buxton J, Jones C, Juvonen V, Johnson K, Harper PS, Shaw DJ, Housman DE: 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* 1992; 68: 799-808
- Harper PS ed; *Myotonic dystrophy*, 2nd ed. Major Problems in Neurology; London: WB Saunders Company, 1989
- Emery and Rimoin ed; *Principles and Practice of Medical Genetics*, 4<sup>th</sup> ed. London, Churchill Livingstone, 2002
- GeneClinics/GeneTest [www.geneclinics.org](http://www.geneclinics.org)
- OMIM [www3.ncbi.nlm.nih.gov](http://www3.ncbi.nlm.nih.gov)

## Kapitel 6 Hjärtsjukdom vid dystrophia myotonica (DM1)

1. Mathieu J et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999; 52: 1658-62
2. de Die Smulders CEM et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998; 121: 1557-63
3. Reardon W et al. The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and longterm clinical aspects. *Arch Dis Child* 1993; 68: 177-81
4. Melacini P et al. The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: An eight-year follow-up in 17 patients. *Clin Cardiol* 1988; 11: 231-8
5. Griffith TW. On myotonia. *Q J Med* 1911; 5: 229-47
6. Fisch C. The heart in dystrophia myotonica. *Am Heart J* 1951; 41: 525-38
7. Fisch C, Evans PV. The heart in dystrophia myotonica, report of a autopsied case. *N Engl J Med* 1954; 251: 527-9
8. Church SC. The heart in myotonia atrophica. *Arch Intern Med* 1967; 119: 176-81
9. Olofsson B-O et al. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. *Br Heart J* 1988; 59: 47-52
10. Groh WJ et al. Severity of cardiac conduction involvement and arrhythmia in myotonic dystrophy type 1 correlates with age and CTG repeat length. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 444-8
11. Colleran JA et al. Value of the electrocardiogram in determining cardiac events and mortality in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1494-7
12. Hawley RJ et al. Indications for cardiac pacemaker implantation in myotonic dystrophy. *Med Gen Med* 1999; Sep7: E5
13. Hawley RJ et al. Myotonic heart disease: a clinical follow-up. *Neurology* 1991; 41: 259-62
14. Prystowsky EN et al. The natural history of conduction system disease in myotonic muscular dystrophy as determined by serial electrophysiologic studies. *Circulation* 1979; 60: 1360-4
15. Florek RC et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *West J Med* 1990; 153: 24-7
16. Mammarella A et al. Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy (Steinert's disease): a 13-year follow up study. *Adv Ter* 2000; 17: 238-51

17. Fragola PV et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1070-2
18. Clarke NRA et al. Does cytosine-thymine-guanine (CTG) expansion size predict cardiac events and electrocardiographic progression in myotonic dystrophy? *Heart* 2001; 86: 411-6
19. Forsberg H et al. 24-hour electrocardiographic study in myotonic dystrophy. *Cardiology* 1988; 75: 211-9
20. Merlevede K et al. Cardiac involvement and CTG expansion in myotonic dystrophy. *J Neurol* 2002; 249: 693-8
21. Bassez G et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2004; 63: 1939-41
22. Lazarus A et al. Relationships among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* 1999; 104: 1041-6
23. Babuty D et al. Significance of late ventricular potentials in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1099-1101
24. Melacini P et al. Correlation between cardiac involvement and CTG trinucleotide repeat length in myotonic dystrophy. *JACC* 1995; 25: 239-45
25. Lazarus A et al. Long-term follow-up of arrhythmias in patients with myotonic dystrophy treated by pacing. *JACC* 2002; 40: 1645-52
26. Nguyen HH et al. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 662-7
27. Thomson AMP. Dystrophia cordis myotonica studied by serial histology of the pacemaker and conducting system. *J Pathol Bacteriol* 1968; 96: 285-95
28. Uemura N et al. Electrophysiological and histological abnormalities of the heart in myotonic dystrophy. *Am Heart J* 1973; 86: 616-24
29. Forsberg H. Cardiac involvement in myotonic dystrophy. 1990, Thesis, Umeå University, Sweden
30. Rakocevic-Stojanovic V et al. Pathohistological changes in endomyocardial biopsy specimens in patients with myotonic dystrophy. *Panminerva Med* 1999; 41: 27-30
31. Bhakta D et al. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type 1. *Am Heart J* 2004; 147: 224-7
32. Forsberg H et al. Echocardiographic features of myotonic dystrophy. *Am J Noninvas Cardiol* 1989; 3: 354-8
33. Forsberg H et al. Cardiac involvement in congenital myotonic dystrophy. *Br Heart J* 1990; 63: 119-21
34. Badano L et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. *Am J Cardiol* 1993; 71: 987-91
35. Vinereanu D et al. Subclinical cardiac involvement in myotonic dystrophy manifesting as decreased myocardial doppler velocities. *Neuromusc Disord* 2004; 14: 188-94
36. Vignaux O et al. Right ventricular MR abnormalities in myotonic dystrophy and relationship with intracardiac electrophysiologic test findings: initial results. *Radiology* 2002; 224: 231-5
37. Doshi SN. Normal coronary arteries and isolated, regional, left ventricular dysfunction in myotonic dystrophy: a case report. *Int J Cardiol* 2002; 83: 191-3
38. Johansson Å et al. Abnormal cytokine and adrenocortical hormone regulation in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3169-76
39. Perseghin G et al. Postabsorptive and insulin-stimulated energy and protein metabolism in patients with myotonic dystrophy type 1. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 357-64

40. Bushby K et al. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromusc Disord* 2003; 13: 161-72
41. Mathieu J et al. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997; 49: 1646-50
42. Jenkins JA, Facer EK. Anaesthetic management of a patient with myotonic dystrophy for a Nissen fundoplication and gastrostomy. *Paediatr Anaesth* 2004; 14: 693-6
43. Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Research* 1997; 33: 13-22

## Kapitel 7 Respiratoriska aspekter vid icke-kongenital DM1

1. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 10-48
2. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hill NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. Review. *Muscle Nerve* 2004; 29: 5-27
3. Begin P, Mathieu J, Almirall J, Grassino A. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 133-9
4. Gilmartin JJ, Cooper BG, Griffiths CJ, Walls TJ, Veale D, Stone TN, Osselton JW, Hudgson P, Gibson GJ. Breathing during sleep in patients with myotonic dystrophy and non-myotonic respiratory muscle weakness. *Q J Med* 1991; 78: 21-31
5. van der Meche FG, Bogaard JM, van der Sluys JC, Schimsheimer RJ, Ververs CC, Busch HF. Daytime sleep in myotonic dystrophy is not caused by sleep apnoea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ;57: 626-8
6. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Barrot-Cortes E, Sturani C, Schiavina M, Coccagna G, Lugaresi E. Sleep-related breathing impairment in myotonic dystrophy. *J Neurol* 1987; 235: 80-5.
7. Gibbs JW 3rd, Ciafaloni E, Radtke RA. Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy. *Sleep* 2002; 25: 672-5
8. Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2003; 13: 357-64
9. Rimmer KP, Golar SD, Lee MA, Whitelaw WA. Myotonia of the respiratory muscles in myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1018-22
10. Finnimore AJ, Jackson RV, Morton A, Lynch E. Sleep hypoxia in myotonic dystrophy and its correlation with awake respiratory function. *Thorax*. 1994; 49: 66-70
11. Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest*. 2002; 121: 459-64
12. Ververs CC, Van der Meche FG, Verbraak AF, van der Sluys HC, Bogaard JM. Breathing pattern awake and asleep in myotonic dystrophy. *Respiration* 1996; 63: 1-7
13. Veale D, Cooper BG, Gilmartin JJ, Walls TJ, Griffith CJ, Gibson GJ. Breathing pattern awake and asleep in patients with myotonic dystrophy. *Eur Respir J* 1995; 8: 815-8
14. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol* 1981; 51: 557-64
15. Wiegand L, Zwillich CW, Wiegand D, White DP. Changes in upper airway muscle activation and ventilation during phasic REM sleep in normal men. *J Appl Physiol* 1991; 71: 488-97
16. Allen SM, Hunt B, Green M. Fall in vital capacity with posture. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 267-71
17. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 166-70
18. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2000-13
19. Weinberg J, Klefbeck B, Borg J, Svanborg E. Polysomnography in chronic neuromuscular disease. *Respiration* 2003; 70: 349-54
20. Clark JS, Votteri B, Ariagno RL, Cheung P, Eichhorn JH, Fallat RJ, Lee SE, Newth CJ, Rotman H, Sue DY. Noninvasive assessment of blood gases. Review. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 220-32

21. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. Review. *Chest* 1999; 116: 521-34
22. Schonhofer B, Geibel M, Sonneborn M, Haidl P, Kohler D. Daytime mechanical ventilation in chronic respiratory insufficiency. *Eur Respir J* 1997; 10: 2840-46
23. Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest* 1993; 104: 1553-62
24. Chatwin M, Ross E, Hart N, Nickol AH, Polkey MI, Simonds AK. Cough augmentation with mechanical insufflation/exsufflation in patients with neuromuscular weakness. *Eur Respir J* 2003; 21: 502-8

## **Kapitel 9 Magtarmpåverkan vid dystrophia myotonica**

1. Steinert H. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1909; 37: 58-104
2. Chiu VS, Englert E. Gastrointestinal disturbances in myotonica dystrophica. *Gastroenterology* 1962; 42: 745-746
3. Rönnblom A, Danielsson A. Hereditary muscular diseases and symptoms from the gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:1-4
4. Rönnblom A, Forsberg H, Danielsson Å. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 654-657
5. García V, M TP. Manifestaciones sistémicas en la distrofia miotónica o enfermedad de Steinert. *Med Clin (Barc)* 1985; 84: 448-487
6. de Die-Smulders CE, Howeler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain* 1998; 121: 1557-63
7. Nanayakkara PW, Hartdorff CM, Stehouwer CD, Vermeulen RJ, de Visser M. A man with fever and a persistent handgrip. *Lancet* 2003; 362: 1038
8. Reardon W, Hughes HE, Green SH, Lloyd Woolley V, Harper PS. Anal abnormalities in childhood myotonic dystrophy--a possible source of confusion in child sexual abuse. *Arch Dis Child* 1992; 67: 527-8
9. Schuman BM, Rinaldo JA, Darnley D. Visceral changes in myotonic dystrophy. *Ann Intern Med* 1965; 63: 793-799
10. Lewis TD, Daniel EE. Gastroduodenal motility in a case of dystrophia myotonica. *Gastroenterology* 1981; 81: 145-149
11. Rönnblom A, Hellstrom PM, Holst JJ, Theodorsson E, Danielsson A. Gastric myoelectrical activity and gut hormone secretion in myotonic dystrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 825-31
12. Rönnblom A, Danielsson Å, El-Salhy M. Intestinal endocrine cells in myotonic dystrophy. An immunocytochemical and computed image analytical study. *J Int Med* 1999; 245: 91-97
13. Kelley ML. Dysphagia and motor failure of the esophagus in myotonica dystrophica. *Neurology* 1964; 14: 955-960
14. Rönnblom A, Andersson S, Danielsson Å. Mechanisms of diarrhoea in myotonic dystrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 607-610
15. Horowitz M, Maddox A, Maddern GJ, Wishart J, Collins PJ, Shearman DJC. Gastric and esophageal emptying in dystrophia myotonica. *Gastroenterology* 1987; 92:5 70-577

16. Horowitz M, Maddern GJ, Maddox A, Wishart J, Chatterton BE, Shearman DJ. Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1987; 93: 311-5
17. Walker AM, Szneke P, Weatherby LB, Dicker LW, Lanza LL, Loughlin JE, et al. The risk of serious cardiac arrhythmias among cisapride users in the United Kingdom and Canada. *Am J Med* 1999; 107: 356-62
18. Rönnblom A, Andersson S, Hellström P M, Danielsson Å. Gastric emptying in myotonic dystrophy. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 570-574
19. Pettengell KE, Spitaels JM, Simjee AE. Dysphagia and dystrophia myotonica. A case report. *S Afr Med J* 1985; 68: 113-4.

## **Kapitel 9 Endokrina störningar vid dystrophia myotonica**

1. Gómez JM., et al. Insulin regulation of leptin synthesis and secretion in humans: the model of myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 569-575
2. Johansson Å., et al. Abnormal cytokine and adrenocortical hormone regulation in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85: 3169-3176
3. Alberti KGMM. and PZ Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553
4. Björntorp P and R Rosmond. The metabolic syndrome - a neuroendocrine disorder? *Brit J Nutr* 2000; 83 (suppl 1): S49-S57
5. Rask E, et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1418-1421
6. Pizzi A, et al. Study of endocrine function in myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci* 1985; 6: 457-467
7. Johansson Å, et al. Adrenal steroid dysregulation in dystrophia myotonica. *J Intern Med* 1999; 245: 345-351
8. Johansson Å, et al. Increased levels of tPA and tPA/PAI-1 complex in myotonic dystrophy. *J Intern Med* 2001; 249: 503-510
9. Johansson Å, et al. Testosterone and diurnal rhythmicity of leptin, TNF- $\alpha$  and TNF-II receptor in insulin-resistant myotonic dystrophy patients. *Int J Obes* 2002; 26: 1386-1392
10. Fernández-Real JM, et al. Tumor necrosis factor system activity is associated with insulin resistance and dyslipidemia in myotonic dystrophy. *Diabetes* 1999; 48: 1108-1112
11. Harper PS. *Myotonic Dystrophy*. 3rd ed. 2001, London: W B Saunders
12. Stegmayr B and K Asplund. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995; 38: 1061-1068
13. Evans W. The heart in myotonia atrophica. *Br Heart J* 1944; 4: 41-47
14. O'Brien T, PS Harper and RG Newcombe. Blood pressure and myotonic dystrophy. *Clin Genet* 1983; 23: 366-369
15. Johansson Å, et al. Glucocorticoid metabolism and adrenocortical reactivity to ACTH in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4276-4283
16. Grice JE, et al. Effect of exogenous arginine vasopressin on adrenocorticotropin and cortisol release in myotonic dystrophy patients: Delayed responses of normal magnitude. *J Neuroendocrinol* 1991; 3: 65-68
17. Grice JE, et al. Adrenocorticotropin hyperresponse to the corticotropin-releasing hormone-mediated stimulus of naloxone in patients with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 179-184



18. Buyalos RP, et al. Androgen response to hypothalamic-pituitary-adrenal stimulation with naloxone in women with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3219-3224
19. Chyatte SB, et al. Myotonic dystrophy in men: Hyperresponsiveness to human growth hormone. *Arch Phys Med Rehabil* 1972; 53: 470-475
20. Barreca T, et al. Evaluation of twenty-four-hour secretory patterns of growth hormone and insulin in patients with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1089-1092
21. Okimura Y, et al. Discordance between growth hormone (GH) responses after GH-releasing hormone and insulin hypoglycaemia in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1074-1079
22. Gómez-Sáez JM, et al. GH secretion status in myotonic dystrophy. *Psychoneuroendocrinology* 1993; 18: 183-190
23. Moxley III R. Potential for growth factor treatment of muscle disease. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 427-434
24. Vlachopapadopoulou E, et al. Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3715-3723
25. Steinert H. Myopatologische Beiträge 1. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1909; 37: 58-104
26. Curschmann H. Über familiäre atrophische Myotonie. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1912; 45: 161-202
27. Thomasen E. Myotonia. 1948, Universitetsforlaget, Aarhus, Denmark: Copenhagen
28. Steinbeck KS and JN Carter, Thyroid abnormalities in patients with myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 449-456
29. Fukazawa H, et al. Thyroid function in patients with myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 485-490
30. Okumura K.-I, et al. Myotonic dystrophy associated with variable circadian rhythms of serum cortisol and isolated thyrotropin deficiency. *Am J Med Sci* 2002; 324: 158-160
31. Tracey K, H Vlassara and A Cerami. Cachectin/tumour necrosis factor. *Lancet* 1989; I: 1122-1126
32. Sethi JK and GS Hotamisligil. The role of TNF $\alpha$  in adipocyte metabolism. *Cell Dev Biol* 1999; 10: 19-29
33. Mammarella A., et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial function in patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Sci* 2002; 201: 59-64
34. Heyser C, et al. Progressive decline in avoidance learning paralleled by inflammatory neurodegeneration in transgenic mice expressing interleukin 6 in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1500-1505
35. Vgontzas A, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-1316
36. Misra D, et al. Hyperkalaemia and selective hypoaldosteronism in myotonic dystrophy. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 271-275
37. Sugino M, et al. A pilot study of dehydroepiandrosterone sulfate in myotonic dystrophy. *Neurology* 1998; 51: 586-589

## Kapitel 10 Neuropsychologi

1. Harper PS. Myotonic dystrophy. In: Major Problems in Neurology. 3rd ed. London, PA: W.B.Saunders; 2001. 1-16
2. Ashizawa T. Myotonic dystrophy as a brain disorder. Arch Neurol 1998; 55: 291-293
3. Steyaert J, d Die-Smulders C, Fryns JP et al. Behavioural phenotype in childhood type of Dystrophia Myotonica. Am J Med Genet 2000; 96: 888-889
4. 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). Neuromuscular Disorders 2003; 10: 813-21
5. Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG et al. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. Arch Neurol 2004; 61: 1943-1947
6. Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, McKenna PJ et al. Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. J Med Genet 1997; 34: 229-233
7. Corsari B, Danni M, Del Pesce M et al. Neuropsychological profile in myotonic dystrophy. J J Neurol 1990; 237: 251-256
8. Johnson ER, Abresch RT, Carter GT et al. Profiles of neuromuscular diseases. Myotonic dystrophy. Am J Phys Med Rehab 1995; 74 (supplement): 104-116
9. Naka H, Imon Y, Ohshita T et al. Magnetization transfer measurement of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy. J Neurol Sci 2002; 193: 111-116
10. Di Costanzo A, Di Salle F, Santoro L, Bonavita V, Tedeschi G. Brain MRI features of congenital and adult-form myotonic dystrophy type 1: case-control study. Neuromuscular Disorders 2002; 12: 476-483
11. Huber SJ, Kissel JT, Shuttleworth EC. Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. Arch Neurol 1989; 46: 536-540
12. Damian MS, Schilling G, Bachmann G. White matter lesions and cognitive deficits: relevance of lesion pattern. Acta Neurol Scand 1994; 90: 430-436
13. Abe K, Fujimara K, Toyooka K. Involvement of the central nervous system in myotonic dystrophy. Neurol Sci 1994; 127: 179-185
14. Damian MS, Bachmann G, Koch MC. Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy. NeuroReport. 1994; 5: 2549-2552
15. Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. Arch Neurol 1998; 55: 635-640
16. Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Temperament and character in classical myotonic dystrophy type 1. Neuromuscular disorders (in press)
17. D'Angelo MG, Bresolin N. Report of the 95th European neuromuscular centre (ENMC) sponsored international workshop cognitive impairment in neuromuscular disorders, Naarden, The Netherlands, 13-15 July 2001. Neuromuscular disorders. 2003; 13: 72-79
18. Guibilei F, Antonini G, Bastianello S et al. Excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy. J Neurol Sci 1999; 164: 60-63
19. van der Werf S, Kalkman J, Bleijenberg J et al. The relation between daytime sleepiness, fatigue, and reduced motivation in patients with adult onset myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 138-139
20. Winblad S, Hellström P, Lindberg C et al. Deficit in facial emotion recognition in DM-1 is correlated with CTG-repeat expansion. (Manuscript)

22. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C et al. Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation. *Neurology* 1992; 42: 203-208

## **Kapitel 11 Tandhälsa och bettutveckling hos patienter med dystrophia myotonica**

1. Hase JC. Influence of age and salivary secretion rate on oral sugar clearance. *Swed Dent J Suppl* 1993; suppl 89
2. Kiliaridis S, Mejersjö C, Thilander B. Muscle function and craniofacial morphology: a clinical study in patients with myotonic dystrophy. *Eur J Orthod* 1989; 11: 131-138
3. Kiliaridis S, Katsaros CH. The effects of myotonic dystrophy and Duchenne muscular dystrophy on the orofacial muscles and dentofacial morphology. *Acta Odontol Scand* 1998; 56: 369-374
4. Odman C, Kiliaridis S. Masticatory muscle activity in myotonic dystrophy. *J Oral Rehabil* 1996; 25: 5-10
5. Ingervall B, Helkimo E. Masticatory muscle force and facial morphology in man. *Arch Oral Biol* 1978; 23: 203-206
6. Thilander B, Rubio G, Pena L, Mayorga C. Prevalence of temporomandibular dysfunctions and its association with malocclusion in children and adolescents: an epidemiologic study related to specified stages of dental development. *Angle Orthod* 2002; 72: 146-154
7. Harper PS. *Myotonic Dystrophy*. 3rd edition. Philadelphia: W B Saunders Co, 2001
8. De Die Smulders C. Long-term clinical and genetic studies in myotonic dystrophy. Thesis, University of Maastricht, 2000
9. Engvall M, Kiliaridis S, Mejersjö C. Dental needs of patients with myotonic dystrophy. *Swed Dent J* 1991; 15: 171-78
10. Engvall M, Birkhed D. Oral sugar clearance and other cariesrelated factors in patients with myotonic dystrophy. *Acta Odontol Scand* 1997; 55: 111-5
11. Pilebro C, Bäckman B. Teaching oral hygiene to children with autism. *Int J Paediatr Dent* 2005; 15: 1-9
12. Tollback A, Eriksson S, Wredenberg A, Jenner G, Vargas R, Borg K, Ansved T. Effects of high resistance training in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Rehabil Med* 1999; 3: 9-16

## **Kapitel 12 Svälj- och talproblem hos perosner med dystrophia myotonica**

- Amir A, Wolf Y, Ezra Y, et al. Pharyngeal flap for velopharyngeal incompetence in patients with myotonic dystrophy. *Ann Plast Surg* 1999;42:549-552.
- Ertekin C, Yuceyar N, Aydogdu, Karasoy H. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal swallowing in myotonic dystrophy. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(3):363-371.
- Hageman AT, Gabreels FJ, Liem KD, Renkawek K, Boon JM. Congenital myotonic dystrophy; a report on thirteen cases and a review of the literature. *J Neurol Sci* 1993;115(1):95-101.

- Hillarp B, Ekberg O, Jacobsson S, Nylander G, Åberg M. Myotonic dystrophy revealed at videoradiography of deglutition and speech in adult patients with velopharyngeal insufficiency: presentation of four cases. *Cleft Palate Craniofac J* 1994;31(2):125-133.
- Holmberg E, Nordqvist K, Ahlström G. Prevalence of dysarthria in adult myotonic dystrophy (M. Steinert) patients; speech characteristics and intelligibility. *Log Phon Vocol* 1996;21:21-27.
- Modolell I, Mearin F, Baudet JS, Gamez J, Cervera C, Malagelada JR. Pharyngo-esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(9):878-882.
- Phillips MF & Mathieu J. Physical disability in myotonic dystrophy. In: *Myotonic Dystrophy - present management – future therapy*. Oxford University Press. New York. 2004: 69-93.
- Steyaert J, Umans S, Willekens D, Legius E, Pijkels E, de Die-Smulders C, Van den Berghe H, Fryns JP. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. *Clin Genet* 1997;52(3):135-141.
- van Engelen BGM & Brunner HG. Gastrointestinal dysfunction in myotonic dystrophy. In: *Myotonic Dystrophy - present management – future therapy*. Oxford University Press. New York. 2004: 113-125.

### **Kapitel 13 Anestesi vid dystrophia myotonica**

1. Kaufman L. Anaesthesia in dystrophia myotonica. A review of the hazards of anaesthesia. *Proc R Soc Med* 1960; 53: 8-11
2. Webb D, et al. Myotonia dystrophica: obstetric complications. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 265-270
3. Buzello W, N Kreig and A Schlickewei. Hazards of neostigmine in patients with neuromuscular disorders. Report of two cases. *Br J Anaesth* 1982; 54: 529-534
4. Aldridge LM. Anaesthetic problems in myotonic dystrophy. *Br J Anaesth* 1985; 57: 1119-1130
5. Braham D. Postoperative monitoring in patients with muscular dystrophy. *Lancet* 1989; 1053-1054
6. Speedy H. Exaggerated physiological response to propofol in myotonic dystrophy. *Br J Anaesth* 1990; 64: 110-112
7. Mathieu J, et al. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997; 49: 1646-1650
8. Thiel RE. The myotonic response to suxamethonium. *Br J Anaesth* 1967; 39: 815-821
9. Boyle R. Antenatal and preoperative genetic and clinical assessment in myotonic dystrophy. *Anaesth Intensive Care* 1999; 27: 301-306
10. Örndahl G. Myotonic human musculature: stimulation with depolarizing agents. II. A clinico-pharmacological study. *Acta Med Scand* 1962; 172: 753-765
11. Durelli L, et al. The effects of the increase of arterial potassium upon the excitability of normal and dystrophic muscles in man. *J Neurol Sci* 1982; 55: 249-257
12. Russell SH and NP Hirsch. Anaesthesia and myotonia. *Br J Anaesth* 1994; 72: 210-216
13. Bégin P, et al. Pathogenesis of respiratory insufficiency in myotonic dystrophy: the mechanical factors. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 312-318
14. Bégin P, et al. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 133-139
15. Harper PS. *Myotonic Dystrophy*. 3rd ed. 2001, London: W B Saunders

16. Lazarus A, et al. Relationship among electrophysiological findings and clinical status, heart function, and extent of DNA mutation in myotonic dystrophy. *Circulation* 1999; 99: 1041-1046
17. Phillips MF and PS Harper. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 13-22
18. Blumgart CH, DG Hughes and N Redfern. Obstetric anaesthesia in dystrophia myotonica. *Anaesthesia* 1990; 45: 26-29
19. Rogers MT and PA Clyburn. Anaesthesia and myotonic dystrophy, in *Myotonic dystrophy: present management, future therapy*, P.S. Harper, et al., Editors. 2004, Oxford University Press: Oxford. p. 94-103
20. Bennun M, et al. Continuous propofol anaesthesia for patients with myotonic dystrophy. *Br J Anaesth* 2000; 85: 407-409
21. Imison A. Anaesthesia and myotonia - an Australian experience. *Anaesth Intensive Care* 2001; 29: 34-37
22. Johnson G, et al. Anaesthesia and myotonia. *Br J Anaesth* 1995; 75: 113
23. Marsh DF and RC Scott. Anaesthesia in myotonic dystrophy. *Br J Anaesth* 1994; 73: 124
24. Tobias JD. Anaesthetic management of the child with myotonic dystrophy: epidural anaesthesia as an alternative to general anaesthesia. *Pediatr Anaesth* 1995; 5: 335-338

## **Kapitel 14 Medicinsk behandling**

1. Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 612-620
2. Walter MC, Reilich P, Lochmuller H, Kohnen R, Schlotter B, Hautmann H, Dunkl E, Pongratz D, Muller-Felber W. Creatine monohydrate in myotonic dystrophy. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Neurol* 2002; 29: 1717-1722
3. Talbot K, Strandling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction of excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromusc Disord* 2003; 13: 357-364
4. Hashem VI, Pytlos MJ, Klysik EA, Tsuji K, Khajav M, Ashizawa T, Sinden RR. Chemotherapeutic deletion of CTG repeats in lymphoblast cells from DM1 patients. *Nucleic Acid Research* 2004; 32: 6334-6346

## **Kapitel 15 Arbetsterapi/ergoterapi och Sjukgymnastik/fysioterapi**

1. WHO, World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF)*. In. Geneva: WHO; 2001.
2. [http://www.socialstyrelsen.se/klassificeringochkoder/koderfunktionshinder/Documents/ICFsvensk\\_CY\\_040708.pdf](http://www.socialstyrelsen.se/klassificeringochkoder/koderfunktionshinder/Documents/ICFsvensk_CY_040708.pdf).
3. Nitz JC. Physiotherapy for myotonic dystrophy. *Physiotherapy* 1999;85(11):591-596.
4. Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002;12(10):975-83.
5. Kroksmark A-K. *Muscle strength and motor function in neuromuscular disorders*. Göteborg: The Sahlgrenska Academy at Göteborg University; 2006.

6. Fowler WM. Consensus conference summary: Role of physical activity and exercise training in neuromuscular diseases. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81(11 Suppl):S187-S195.
7. van der Kooi E, Lindeman E, Riphagen I. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1).
8. Cup EH, Pieterse AJ, Ten Broek-Pastoor JM, Munneke M, van Engelen BG, Hendricks HT, et al. Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(11):1452-64.
9. Wright NC, Kilmer DD, McCrory MA, Aitkens SG, Holcomb BJ, Bernauer EM. Aerobic walking in slowly progressive neuromuscular disease: effect of a 12-week program. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:64-69.
10. Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J. Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Ann Neurol* 2005;57:754-757.
11. Tollbäck A, Eriksson S, Wredenberg A, Jenner G, Vargas R, Borg K, et al. Effects of high resistance training in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Rehabil Med* 1999;31:9-16.
12. Lindeman E, Leffers P, Spaans F, Drukker J, Reulen J, Kerckhoffs M, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:612-620.
13. Aldehag AS. The effects of hand training in patients with Welander distal myopathy and Myotonic dystrophy type 1. Stockholm: Karolinska Institutet; 2009.
14. Wennberg S, Gunnarsson L-G, Ahlström G. Using a novel exercise programme for patients with muscular dystrophy. Part I: a qualitative study. *Disabil Rehabil* 2004;26(10):586-594.
15. Wennberg S, Gunnarsson L-G, Ahlström G. Using a novel exercise programme for patients with muscular dystrophy. Part II: a quantitative study. *Disabil Rehabil* 2004;26(10):595-602.
16. Ugalde V, Breslin EH, Walsh SA, Bonekat HW, Abresch RT, Carter GT. Pursed lips breathing improves ventilation in myotonic muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:472-8.
17. Nitz J, Burke B. A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy. *Physiother Res Int* 2002;7(4):228-38.
18. Ahlstrom G, Lindvall B, Wenneberg S, Gunnarsson LG. A comprehensive rehabilitation programme tailored to the needs of adults with muscular dystrophy. *Clin Rehabil* 2006;20(2):132-41.
19. Wiles CM, Busse ME, Sampson CM, Rogers MT, Fenton-May J, van Deursen R. Falls and stumbles in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(3):393-6.
20. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. *Human Kinetics* 1998.
21. Medical Research Council. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.
22. Backman E, Johansson V, Hager B, Sjoblom P, Henriksson KG. Isometric muscle strength and muscular endurance in normal persons aged between 17 and 70 years. *Scand J Rehabil Med* 1995;27(2):109-17.
23. Mathiowetz V, Kashman N, Volland G, Weber K, Dowe M, Rogers S. Grip and pinch strength: normative data for adults. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:69-74.
24. Nordenskiöld UM, Grimby G. Grip force in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia and in healthy subjects. A study with the Grippit instrument. *Scand J Rheumatol* 1993;22(1):14-19.

25. Mathieu J, Boivin H, Meunier D, Gaudreault M, Bégin P. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy. *Neurology* 2001;56:336-40.
26. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Joint motion - method of measuring and recording. London: Churchill Livingstone; 1965.
27. <http://www.amps-se.com/amps>.
28. Törnquist K, Sonn U. ADL-Taxonomi. En bedömning av aktivitetsförmåga: Förbundet Sveriges Arbetsterapeuter; 2001.
29. Bathen T, Vardeberg K. Test-retest reliability of the Sunnaas ADL Index. *Scand J Occup Ther* 2001;8(3):140-147.
30. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult norms for the nine hole peg test of finger dexterity. *Occup Ther J Res* 1985;5:24-38.
31. Forlander DA, Bohannon RW. Rivermead Mobility Index: a brief review of research to date. *Clin Rehabil* 1999;13(2):97-100.
32. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-7.
33. Kierkegaard M, Tollbäck A. Reliability and feasibility of the six minute walk test in subjects with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2007;17(11-12):943-9.
34. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. New York: Oxford University Press Inc.; 1995.
35. Hill KD, Bernhardt J, McGann AM, Maltese D, Berkovits D. A new test of dynamic standing balance for stroke patients: reliability, validity and comparison with healthy elderly. *Physiother Can* 1996;48:257-262.
36. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39(2):142-8.
37. Lundin-Olsson L, Nyberg L, Gustafson Y. Attention, frailty and falls: the effect of manual task on basic mobility. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(6):758-761.
38. Janeslätt G. Time for time : assessment of time processing ability and daily time management in children with and without disabilities. Stockholm: Karolinska Institutet; 2009.
39. Jacobsson H, Sundqvist-Möller A. HABBA, Handfunktionsbedömning på barn från 6 år 2006.
40. Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiorns R. The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol* 1989;11(6):855-70.
41. [http://www.painknowledge.org/physiciantools/opioid\\_toolkit/components/Wong-Baker\\_Scale.pdf](http://www.painknowledge.org/physiciantools/opioid_toolkit/components/Wong-Baker_Scale.pdf).
42. Eek MN, Kroksmark AK, Beckung E. Isometric muscle torque in children 5 to 15 years of age: normative data. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(8):1091-9.
43. Hager-Ross C, Rosblad B. Norms for grip strength in children aged 4-16 years. *Acta Paediatr* 2002;91(6):617-25.
44. Nordmark E, Orban K. PEDI Svenskt manualsupplement och tolkningsguide Stockholm: Hogrefe Psykologiförlaget AB; 1999.
45. Deitz JC, Kartin D, Kopp K. Review of the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2). *Phys Occup Ther Pediatr* 2007;27(4):87-102.
46. Scott O, Hyde S, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1982;5(4):291-301.
47. Henderson SE, Sugden DA. Movement ABC, Rörelsetest för barn. Stockholm: Psykologiförlaget; 1996.

## **Kapitel 16 Voksenrehabilitering**

1. Barnes M. Organisation of neurological rehabilitation services. In Greenwood R, Barnes MP, McMillan TM, Ward CD (Eds) Neurological Rehabilitation. 1997, Psychology Press.
2. Wade DT. International Disability Studies 9. 1987 Neurological Rehabilitation. Forlag mangler?
3. Harper PS, Engelen B, Eymard B, Wilcox DE (Eds) Myotonic dystrophy: present management, future therapy. 2004, Oxford University Press.
4. Harper PS, Engelen B, Eymard B, Rogers M, Wilcox DE. 99<sup>th</sup> ENMC international workshop: myotonic dystrophy: present management, future therapy. 9-11 November 2001, Naarden, The Netherlands. 2002, Neuromuscular Disorders, 12: 596-599.