

Respiratoire insufficiëntie bij patiënten met progressieve neuromusculaire ziekte soms goed te behandelen door ademhalingsondersteuning

I.M.Noppers, J.A.Nieuwenhuis, R.Bremmer, G.Huisman, P.J.Wijkstra en J.G.Zijlstra

Dames en Heren,
Myotone dystrofie (MD), ook wel de ziekte van Steinert, is een neuromusculaire aandoening die ongeveer 1 op de 20.000 mensen in Nederland treft. Het is daarmee de frequentste neuromusculaire aandoening. De eerste beschrijving van dit ziektebeeld werd gegeven door de naamgever, Steinert, in 1909.¹ In dit tijdschrift werd over de ziekte voor het eerst in 1933 geschreven.² Het klassieke beeld van myotonie bestaat uit het niet weer los kunnen laten van de hand door vertraagde relaxatie, en atrofie van de gelaats- en extremitetsmusculatuur: 'Jammeregestalt'.

MD is een multisysteemaandoening, waarbij als klinische symptomen naast de myotonie en de spierzwakte ook cataract, hartritme stoornissen, mentale retardatie, endocriene afwijkingen en leverfunctiestoornissen kunnen optreden.³ Er blijken diverse genetische oorzaken voor de ziekte te zijn. Binnen één familie kunnen verschillende fenotypen van een bepaalde genetische oorzaak voorkomen. De klassieke vorm, ook wel genoemd MD type 1, wordt gekenmerkt door een repeterende cytosine-thymine-guanine-eenheid (CTG-'repeat') en ook door een gen voor proteïne kinase op chromosoom 19.⁴ MD type 2 kenmerkt zich door een CCTG-repeat in een intron van een zogenaamd zinkvingergen op chromosoom 3.⁵

Gezien het overlappende en wisselende fenotype wordt voorgesteld de indeling van de ziekte te baseren op het genetische defect.³ Deze indeling heeft momenteel voor de behandeling nog geen consequenties. Dit is waarschijnlijk een van de redenen waarom veel patiënten nog een MD-classificatie zonder nadere genetische typering hebben.

Door het heterogene fenotype worden bepaalde symptomen soms ten onrechte toegeschreven aan de onbehandel-

bare progressie van MD, terwijl het in feite gaat om behandelbare complicaties.

In deze les beschrijven wij 3 patiënten met MD die symptomen krijgen die op chronische respiratoire insufficiëntie berusten. Deze drie patiënten illustreren dat deze klachten met ademhalingsondersteuning goed behandelbaar zijn en dat een aanzienlijke verbetering van de kwaliteit van leven mogelijk is.

Patiënt A, een man van 55 jaar, is sinds 10 jaar bekend wegens MD. In zijn familie hebben meerdere patiënten de ziekte. Tot voor 3 jaar kon hij zijn werk als administratief medewerker goed volhouden, maar toen werd hij arbeidsongeschikt wegens progressief krachtverlies. Daarnaast had hij klachten van afnemende concentratie en alertheid en een extreme slaapneiging overdag. Toen hij in die periode werd opgenomen wegens een pneumonie en respiratoire insufficiëntie, werd in eerste instantie chronisch obstructief longlijden (COPD) als onderliggende ziekte genoemd. Nadat hij van de pneumonie hersteld was, werd hij later opnieuw opgenomen, nu in verband met toenemende verwardheid en sufheid. Aansluitend werd hij naar ons ziekenhuis overgeplaatst omdat aan chronische respiratoire insufficiëntie werd gedacht. Naast MD en COPD vermeldde de voorgeschiedenis ook diabetes mellitus type 2.

Bij opname leek patiënt tachypnoïsch, maar de ademhalingsexcursies waren moeilijk zichtbaar. Hij was suf en had een facies myopathica passend bij MD. Aan de benen was er beiderzijds 'pitting' oedeem tot aan de knie. De arteriële bloedgaswaarden bij opname waren (referentiewaarden tussen haakjes): pH: 7,31; P_{CO₂}: 12,2 kPa (4,6-6,0); P_{O₂}: 7,1 kPa (9,5-13,5); O₂-saturatie: 88%; HCO₃⁻: 44 mmol/l (21-25). Op de thoraxröntgenfoto waren beiderzijds afwijkingen te zien, passend bij basale atelectase, een hoogstand van het rechter diafragma en een alzijdig vergroot hart. Er waren geen aanwijzingen voor een infectie. Bij echocardiografie werden een gedilateerde linker en rechter ventrikel gezien met matige contracties. Er waren geen afwijkingen aan de hartkleppen.

Het lukte om patiënt in te stellen op non-invasieve beademing via een aangezichtsmasker, na een moeizame start vanwege de bewustzijnsstoornissen en problemen met diverse maskers. In de loop van de opname daalde de ar-

Universitair Medisch Centrum Groningen, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.

Afd. Intensieve en Respiratoire Zorg: mw.I.M.Noppers, arts; hr.dr.ing. J.G.Zijlstra, internist-intensivist.

Centrum voor Thuisbeademing: mw.J.A.Nieuwenhuis, longarts-intensivist; hr.dr.P.J.Wijkstra, longarts.

Afd. Neurologie: mw.R.Bremmer, neuroloog.

Verpleeghuis het Zonnehuis, Zuidhorn.

Mw.G.Huisman, verpleeghuisarts.

Correspondentieadres: hr.dr.ing.J.G.Zijlstra (j.g.zijlstra@int.umcg.nl).

teriële CO₂-waarde en verdween de sufheid. Patiënt werd coöperatief en reageerde adequaat. Na 11 dagen was de PCO₂ genormaliseerd en kon de non-invasieve beademing afgebouwd worden tot beademing gedurende de nacht en tijdens de middagrust. Patiënt werd overgeplaatst naar een verpleegtehuis met ervaring op het gebied van beademing.

's Nachts bleek echter dat ondanks de non-invasieve beademing er apneus waren ontstaan met een percutaan gemeten zuurstofverzadiging die daalde tot 40%. In liggende houding bleek geen ventilatie mogelijk. Patiënt werd na 8 dagen opnieuw opgenomen, waarbij inderdaad duidelijk werd dat hij obstructieve apneus had, die niet gecorrigeerd konden worden door non-invasieve beademing. Over het voorstel voor een tracheostoma overlegde patiënt uitvoerig met familie en lotgenoten. Vervolgens gaf hij toestemming. Nadat de tracheostomale beademing goed was ingesteld, ging hij terug naar het verpleeghuis voor revalidatie en in afwachting van het gereedkomen van de voorzieningen thuis. Het hartfalen werd behandeld met diuretica, angiotensine-converterend-enzym(ACE)-remmers en β -blokkade. Ook de beademing met positieve druk zal door 'pre'- en 'afterload'-reductie aan het herstel hebben bijgedragen. De klinische tekenen van obstructief longlijden waren verdwenen en spirometrie toonde geen uitstroombemleming. De diagnose 'obstructief longlijden' kon worden verworpen. Momenteel herkent de familie hem weer als de persoon van enkele jaren geleden.

Patiënt B, een 38-jarige man, had als kind al symptomen, maar pas 7 jaar geleden was de diagnose 'MD' definitief gesteld. Zijn werk op de sociale werkplaats kon hij goed doen en hij woonde zelfstandig, samen met zijn vader. De laatste tijd vielen zijn dagelijkse activiteiten hem wel steeds zwaarder. De verdere voorgeschiedenis was blanco, behoudens een geringe mentale retardatie en morbide obesitas ('body mass index' (BMI): 49 kg/m²). Patiënt werd elders opgenomen voor een laparoscopische cholecystectomie, waarbij de extubatie mislukte vanwege respiratoire insufficiëntie. Er ontstond een sepsis zonder duidelijke focus, waarvan patiënt uiteindelijk herstelde.

Omdat hij niet te ontwennen was van de beademing, werd hij naar ons ziekenhuis overgeplaatst. Bij binnenkomst was hij gesedeerd en orotracheaal geëntubeerd; hij ademde spontaan met drukondersteuning. Er waren geen tekenen van infectie of van ernstige overvulling van de longcirculatie. Op de thoraxfoto waren wel beiderzijds afwijkingen te zien, passend bij atelectase in de ondervelden, en accumulatie van pleuravocht. De arteriële bloedgasanalyse bij opname had als uitslagen: pH: 7,48; PCO₂: 4,5 kPa; PO₂: 8,7 kPa; O₂-saturatie: 93%; HCO₃⁻: 25 mmol/l. Echocardiografie liet geen afwijkingen zien.

Op de derde dag van opname werd patiënt geëntubeerd,

echter, bij spontane ademhaling ontstonden desaturaties en hypercapnie. Daarom werd gestart met non-invasieve beademing, waarmee echter onvoldoende ventilatie kon worden verkregen, zodat reïntubatie nodig was. Op dag 6 van de opname werd een tracheostoma geplaatst en werd gestart met het ontwenningstraject, dat een steeds langer ontkoppelen van de beademing inhield. In verband met chronische slikklachten kreeg patiënt een percutane voedingssonde. De geconsulteerde psychiater constateerde een depressie, waarvoor met medicatie werd gestart. In afwachting van plaatsing in een verpleeghuis voor revalidatie werd patiënt teruggeplaatst naar het verwijzende ziekenhuis, waar hij alleen 's nachts werd beademd via het tracheostoma. Twee maanden later kon hij worden opgenomen op de beademingsafdeling van het verpleeghuis. De revalidatie verliep voorspoedig en een halfjaar later werd zowel de voedingssonde als het tracheostoma verwijderd. Gedurende deze opname waren er geen tekenen van depressie en patiënt was positief over zijn situatie. Hij wordt nu alleen nog non-invasief beademd tijdens de nacht. Hij is actief bezig met gewichtsreductie.

Bij patiënt C, een 55-jarige vrouw, werd de diagnose 'MD' 15 jaar geleden gesteld. Haar voorgeschiedenis vermeldde verder een appendectomie, cholecystectomie en leverenzymstoornis e.c.i. Zij werd opgenomen in verband met respiratoire insufficiëntie, mogelijk ten gevolge van een pneumonie. Na behandeling met amoxicilline-clavulaanzuur, doxapram, theofylline en prednisolon knapte zij niet op; zij werd afhankelijk van inotrope medicatie en moest worden geëntubeerd. Er ontstonden longoedeem en atriumfibrilleren, waarop zij werd overgeplaatst naar ons ziekenhuis.

Bij lichamenlijk onderzoek werden crepitaties over de longen gehoord, er was pitting oedeem aan de extremiteiten en een stille, maar soepele buik. De pols was irregulier en inequaal. De thoraxröntgenfoto liet ophoping van pleuravocht links zien. Arteriële bloedgasanalyse bij opname tijdens beademing gaf als uitslagen: pH: 7,40; PCO₂: 5,1 kPa; PO₂: 7,1 kPa; O₂-saturatie: 90%; HCO₃⁻: 23 mmol/l. Echocardiografie toonde geen afwijkingen aan het hart.

Na behandeling van de vochtretentie en ontwenning van de beademing werd patiënte geëntubeerd. Wegens persistente hypoventilatie werd gestart met non-invasieve beademing. Omdat dit geen succes had, werd een tracheostoma aangelegd. Na instelling op uitsluitend nachtelijke beademing kon zij naar huis worden ontslagen. Een jaar later vertelde zij dat haar conditie aanzienlijk verbeterd was ten opzichte van de situatie vóór de chronische beademing. De cholestatische leverfunctiestoornissen bleven bestaan. Zij heeft wel weer een sinusritme en gebruikt geen cardiale medicatie. Zij woont weer zelfstandig met haar echtgenoot. Wat deze patiënten met MD met elkaar gemeen hebben, is

dat zij allen zijn ingesteld op chronische ademhalingsondersteuning nadat zij eerst een periode van acute respiratoire insufficiëntie hebben doorgemaakt. Dit acute moment deed zich voor in een situatie dat er anamnestic al tekenen waren van chronische alveolaire hypoventilatie. Zo had patiënt A klachten van sufheid en slaapbehoefte overdag. Patiënt A en C kregen een pneumonie die waarschijnlijk samenhang met hun verminderde hoestkracht en sputumklaring. Patiënt B bleek te weinig ventilatoire reservecapaciteit te hebben om een buikoperatie ongecompliceerd te kunnen doorstaan, door de combinatie van MD en obesitas. Hij kon niet worden ontwend van de beademing en het was noodzakelijk om een tracheostoma aan te leggen.

Alveolaire hypoventilatie. Wellicht was het bij deze patiënten mogelijk geweest om veel van de complicaties te vermijden door vooraf in te stellen op chronische ademhalingsondersteuning.⁶ De drie beschreven patiënten laten ook zien dat het fenotype sterk kan verschillen. Geen van hen heeft het volledige patroon van symptomen, zoals beschreven in de inleiding, maar samen hebben zij wel alle bij MD voorkomende verschijnselen. Het symptoom van de ademhalingsinsufficiëntie door alveolaire hypoventilatie vertonen zij alle drie.

Pulmonale complicaties zijn een veelvoorkomende oorzaak van morbiditeit en sterfte bij MD.⁷⁻⁸ Ongeveer 43% van de patiënten overlijdt aan een pneumonie of aan acute respiratoire insufficiëntie en die treden vooral op bij aanwezigheid van proximale spierzwakte. Behalve distale spierzwakte kan ook spierzwakte van de ademhalingspijpen ontstaan. Naast de spierzwakte spelen mogelijk ook een afgenomen centrale ademhalingsprikkel, bovensteluchtwegobstructie, microatelectasen en een verminderde compliantie van de thoraxwand een rol. Deels zullen deze factoren zich secundair aan de chronische hypoventilatie ontwikkelen, waardoor een vicieuze cirkel ontstaat. Bij de pneumonie speelt aspiratie mogelijk ook een rol, omdat ook de slijkspijpen bij MD kunnen worden aangetast.⁸⁻¹⁰

Chronische respiratoire insufficiëntie. Door de bovengenoemde oorzaken zal bij de chronische alveolaire hypoventilatie uiteindelijk chronische respiratoire insufficiëntie ontstaan. Hypercapnie zal in eerste instantie alleen optreden tijdens slaap, maar in een later stadium ook overdag.¹¹⁻¹² Dit kan zich uiten door toename van kortademigheid bij inspanning, moeheid, slaperigheid overdag en ochtendhoofdpijn.¹³ De respiratoire insufficiëntie wordt meestal symptomatisch op de leeftijd van 50-70 jaar. Bij patiënten met een kyfoscoliose treden vaak in dezelfde periode problemen op. Mogelijk is er een relatie met door veroudering verminderde pulmonale fysiologische reserves.¹⁰⁻¹⁴ Respiratoire klachten moeten dan niet direct geduid worden als obstructief longlijden, zeker niet als hiervoor eerder geen aanwijzingen zijn. Bij patiënt A is waarschijnlijk ook nooit sprake geweest van COPD.

Wanneer beademen? Het is niet duidelijk wanneer nachtelijke non-invasieve beademing bij deze categorie patiënten is aangewezen.¹⁵ Lering kan worden getrokken uit de behandeling van patiënten met andere ziektebeelden die leiden tot chronische respiratoire insufficiëntie, zoals de ziekte van Duchenne en kyfoscoliose.¹³⁻¹⁴⁻¹⁶ Hierbij zal men moeten varen op de tekenen van chronische alveolaire hypoventilatie, zoals het optreden van nachtelijke hypercapnie en vooral ook de symptomen die daar overdag uit voortvloeien. De nachtelijke hypercapnie kan worden vastgesteld door middel van arteriële bloedgasanalyse tijdens de slaap, dan wel met oxycapnografie. Een nachtelijke arteriële $PCO_2 > 6,0$ kPa, bij een ongestoorde PCO_2 overdag, kan worden aangehouden als indicatie voor het starten van non-invasieve beademing.¹⁷⁻¹⁸ Een $PCO_2 > 6,0$ kPa overdag zal vrijwel alleen voorkomen bij patiënten die ook 's nachts een verhoogde waarde hebben. Daarmee hebben ook zij een indicatie voor ademhalingsondersteuning. Een lagere PCO_2 gecombineerd met symptomen van hypoventilatie kan een reden zijn om met non-invasieve beademing te starten.¹⁸ Sputumretentie en een recidiverende acute exacerbatie van chronische respiratoire insufficiëntie zijn enkele van deze symptomen.¹⁵ Alleen varen op de ernst van de MD is niet mogelijk, omdat er geen lineair verband is tussen de spierkracht en de respiratoire insufficiëntie.¹⁰

Gunstig effect van nachtelijke beademing op functioneren overdag. Het mechanisme waardoor bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen de hypoventilatie overdag wordt gecorrigeerd met nachtelijke non-invasieve beademing is nog niet duidelijk.¹⁶ Een hypothese is dat de centrale chemoreceptorgevoeligheid toeneemt door correctie van de nachtelijke hypercapnie en dat de kwaliteit van slaap verandert bij nachtelijke non-invasieve beademing. Ook het uitrusten van de ademhalingspijpen en een toegenomen thoraxwandcompliantie kunnen een aandeel hebben.¹³⁻¹⁷⁻¹⁹⁻²⁰ De effecten van de non-invasieve beademing op de hypercapnie zullen al in een vroeg stadium worden gezien. Het maximale effect op de symptomen van de patiënt wordt vaak pas waargenomen na een langdurige behandeling, dat wil zeggen na maanden.⁶

Daarnaast zal positiedrukbeademing ook effecten hebben op de cardiale functie. Vermindering van de hypoxie zal de pulmonale vaatweerstand verlagen. De verhoogde intrathoracale druk zal tot reductie van de pre- en afterload leiden.¹⁴ Hartfalen kan zowel een onderdeel van de MD zijn als veroorzaakt worden door chronische hypoventilatie.¹⁴ Bij patiënt A en C verminderden de symptomen van hartfalen.

Factoren die problemen kunnen veroorzaken bij het instellen van MD-patiënten op non-invasieve beademing zijn: een onregelmatige ademhalingsprikkel, bovensteluchtwegobstructie, slikstoornissen, zwakte van gezichtsspijpen en intellectuele en emotionele problemen.⁶ Opvallend is dat bij alle drie beschreven patiënten de non-invasieve beademing

niet goed mogelijk was, vermoedelijk ten gevolge van een hogeluchtwegobstructie bij MD.

Dames en Heren, MD is een ziektebeeld met vele verschijningsvormen. Daarnaast bestaan er ook progressie van de ziekte en een fysiologische veroudering van de patiënt. In deze veelheid van symptomen kan een zich ontwikkelen de respiratoire insufficiëntie gemakkelijk worden gemist. Daarom worden patiënten laat verwezen voor ademhalingsondersteuning, vaak pas na het ontstaan van acute respiratoire insufficiëntie bovenop de al bestaande chronische respiratoire insufficiëntie. Op dat moment is het vaak niet meer mogelijk om hen non-invasief te beademen. Bovendien functioneren patiënten vaak nodeloos lang onder hun mogelijkheden. Immers, met ademhalingsondersteuning zijn veel van de symptomen omkeerbaar en bereikt de patiënt vaak het hogere functioneringsniveau van enkele jaren tevoren.

Bij patiënten met MD, maar ook met andere neuromusculaire ziekten en waarschijnlijk alle aandoeningen van het ademhalingsapparaat, moet men erop bedacht zijn dat nieuwe symptomen, hoe vaak soms ook, het gevolg kunnen zijn van chronische respiratoire insufficiëntie. Bij vroegtijdige symptoomherkenning kan adequate behandeling, met name door niet-invasieve beademing, de ziektelast en de sterfte verminderen en de kwaliteit van leven verbeteren.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 29 maart 2007

- 8 Ugalde V, Walsh S, Abresch RT, Bonekat HW, Breslin E. Respiratory abdominal muscle recruitment and chest wall motion in myotonic muscular dystrophy. *J Appl Physiol.* 2001;91:395-407.
- 9 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.* 1999;52:1658-62.
- 10 Bégin P, Mathieu J, Almira J, Grassino A. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1333-9.
- 11 Redding GJ, Okamoto GA, Guthrie RD, Rollevson D, Milstein JM. Sleep patterns in nonambulatory boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1985;66:818-21.
- 12 Sawicka EH, Branthwaite MA. Respiration during sleep in kyphoscoliosis. *Thorax.* 1987;42:801-8.
- 13 Duijverman ML, Bladder G, Meinesz AF, Wijkstra DJ. Home mechanical ventilatory support in patients with restrictive ventilatory disorders: a 48-year experience. *Respir Med.* 2006;100:56-65.
- 14 Meinesz AF, Werf TS van der, Tiesma A, Bladder G, Zijlstra JG. Gevaar voor respiratoire insufficiëntie door starre thorax. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141:713-7.
- 15 Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:540-77.
- 16 Meinesz AF, Bladder G, Goorhuis JF, Fock JM, Staal-Schreinemachers AL, Zijlstra JG, et al. 18 jaar ervaring met chronische beademing bij patiënten met spierdystrofie van Duchenne. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:1830-3.
- 17 Annane D, Quera-Salva MA, Lofaso F, Vercken JB, Lesieur O, Fromageot C, et al. Mechanisms underlying effects of nocturnal ventilation on daytime blood gases in neuromuscular diseases. *Eur Respir J.* 1999;13:157-62.
- 18 Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax.* 2005;60:1019-24.
- 19 Turkington PM, Elliott MW. Rationale for the use of non-invasive ventilation in chronic ventilatory failure. *Thorax.* 2000;55:417-23.
- 20 Dellborg C, Olofson J, Hamnegard CH, Skoogh BE, Bake B. Ventilatory response to CO₂ re-breathing before and after nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with chronic alveolar hypoventilation. *Respir Med.* 2000;94:1154-60.

Abstract

Respiratory insufficiency in patients with progressive neuromuscular disease can sometimes be treated effectively with ventilatory support.

– Three patients with myotonic dystrophy (MD) developed respiratory failure. The first was a 55-year-old man with MD who had been admitted elsewhere with pneumonia and respiratory failure. After discharge he was re-admitted with respiratory failure due to respiratory pump failure. Ultimately, he was given a tracheostomy and was ventilated during the night. The second patient was a 38-year-old man who was admitted to the intensive care unit when he could not be weaned off the ventilator following cholecystectomy for symptomatic gall stones. It appeared that he had partial respiratory failure due to MD and overweight. Ultimately he was able to be weaned during the day with nightly non-invasive ventilation. The third patient was a 55-year-old woman who was admitted with recurrent pneumonia and respiratory failure. She appeared to have chronic respiratory failure due to MD. She was ventilated at night via a tracheostomy. All three patients reported a gradual decline in physical and mental performance in the years preceding this acute episode. All three experienced a remarkable recovery of performance after the institution of mechanical ventilatory support. Respiratory failure that develops over a number of years can be easily missed in aging patients with slowly progressing neuromuscular disease. Timely recognition may lead to improved survival and quality of life by the application of non-invasive ventilatory support. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151:1861-4

Literatuur

- 1 Steinert H. Über das klinische und anatomische Bild des Muskelschwunds der Myotoniker. *Nervenheilkunde.* 1909;37:58-104.
- 2 Verwey N, Legras AM. Myotonica atrophica, ziekte van Steinert. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1933;77:4525-35.
- 3 Finsterer J. Myotonic dystrophy type 2. *Eur J Neurol.* 2002;9:441-7.
- 4 Die-Smulders CE de, Faber CG, Smeets HJ. Van gen naar ziekte; gestoorde RNA-processing als oorzaak van myotone dystrofie type 1. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:2043-6.
- 5 Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science.* 2001;293:864-7.
- 6 Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. *Chest.* 2002;121:459-64.
- 7 Die-Smulders CE de, Höweler CJ, Thijs C, Mirandolle JF, Anten HB, Smeets HJ, et al. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain.* 1998;121(Pt 8):1575-63.