

<i>1. INTRODUZIONE</i>	2
<i>2. LA DISTROFIA MIOTONICA TIPO 1</i>	4
<i>2.1 EPIDEMIOLOGIA</i>	4
<i>2.3 FENOTIPI CLINICI</i>	20
<i>2.4 SINTOMATOLOGIA E COINVOLGIMENTO MULTISISTEMICO NELLA FORMA CLASSICA</i>	21
<i>3. ASPETTI NEUROPSICOLOGICI E COINVOLGIMENTO DEL SNC</i>	29
<i>3.1 SOCIAL COGNITION, RICONOSCIMENTO DELLE EMOZIONI E TOM</i>	35
<i>4. OBIETTIVI DELLO STUDIO</i>	40
<i>5. MATERIALI E METODI</i>	41
<i>6. RISULTATI</i>	56
<i>7. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI</i>	63
<i>8. BIBLIOGRAFIA</i>	67

1. Introduzione

Con il termine “*Distrofie Muscolari*” si definisce un gruppo di miopatie ereditarie geneticamente determinate, caratterizzate da un progressivo deficit di forza e trofismo muscolare, sulla base di un processo degenerativo primario del tessuto muscolare scheletrico (Wicklund, 2013). I vari tipi di distrofia muscolare presentano fenotipo clinico e caratteristiche genetiche unici. I sintomi mostrano ampia variabilità all’interno delle diverse tipologie di distrofia muscolare, includendo difficoltà nella deambulazione con frequenti cadute, disabilità motorie, difetti cardiaci e coinvolgimento respiratorio importante. Le principali forme di distrofie muscolari sono: le distrofinopatie (Duchenne e Becker), la distrofia di Emery-Dreifuss, la distrofia facio-scapolo-omerale, la distrofia dei cingoli, la distrofia oculofaringea e la distrofia miotonica. Sulla base della distribuzione predominante della muscolatura interessata da debolezza, possono essere distinte le forme maggiori di distrofia muscolare, con l’aggiunta delle forme congenite, nelle quali, però, la debolezza muscolare è più generalizzata (Emery, 2002).

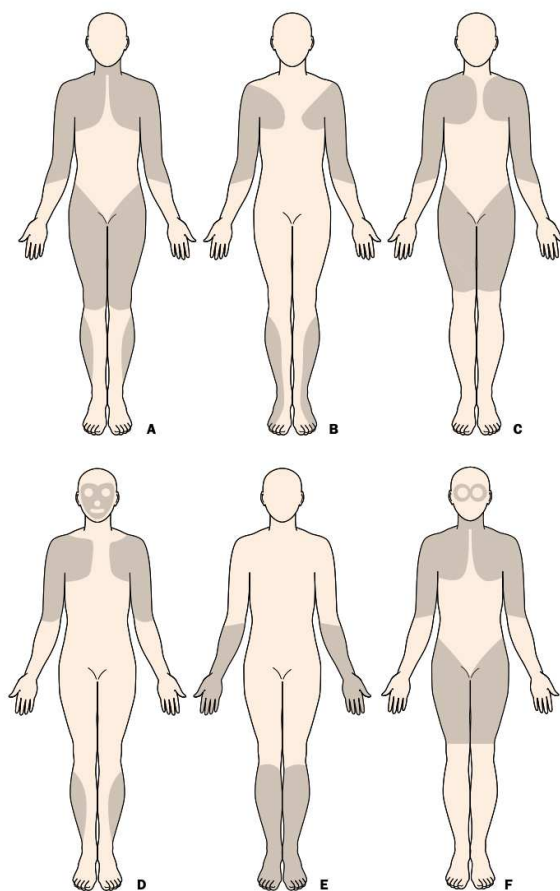


Figura 1– Distribuzione predominante della debolezza muscolare nei diversi tipi di distrofia: A, Duchenne e Becker; B, Emery-Dreifuss; C, dei cingoli; D, facio-scapolo-omerale (Emery, 2002)

Le distrofie miotoniche sono malattie genetiche, autosomiche dominanti, ad interessamento multisistemico che colpiscono prevalentemente il muscolo scheletrico e, in varia misura secondo le forme, quello cardiaco (difetti di conduzione, aritmie, cardiomiopatia dilatativa), il corpo vitreo (cataratta), le ghiandole sessuali (atrofia delle gonadi, sterilità), il sistema endocrino (ipotiroidismo, diabete), il muscolo liscio (disturbi gastrici, stitichezza), l'apparato respiratorio (insufficienza respiratoria, polmoniti ricorrenti) e il sistema nervoso centrale (ritardo intellettivo, alterazioni comportamentali, del neuro-sviluppo, eccessiva sonnolenza diurna).

Negli ultimi anni le distrofie miotoniche sono state oggetto di ampie ricerche per le loro svariate manifestazioni cliniche, per l'interessante e, non ancora chiarito totalmente, meccanismo patogenetico alla base, nonché per la biologia molecolare.

In queste patologie una progressiva degenerazione muscolare conduce a ipostenia e atrofia muscolare associate a miotonia; queste manifestazioni muscolari, in combinazione ad un interessamento multiorgano, rappresentano le principali, tuttavia non le sole, caratteristiche cliniche della patologia in esame.

Dal punto di vista genetico possiamo individuare due entità distinte: la prima è definita Distrofia Miotonica di tipo 1 (o "Malattia di Steinert"), per la prima volta descritta clinicamente da Steinert più di cento anni fa, ed è causata dal difetto nel gene della miotonina proteina kinasi (*DMPK*), localizzato sul cromosoma 19q13.3. La seconda forma, più rara, è la Distrofia Miotonica di tipo 2 (originariamente definita come PROMM-PROximal Myotonic Myopathy, miopatia miotonica prossimale), dovuta ad una alterazione del gene della Zinc Finger Protein 9 (*ZNF9*), codificata dal cromosoma 3q21.3 (Udd & Krahe, 2012). Da quando, nel 1994, è stato riconosciuto il secondo tipo di Distrofia Miotonica, grazie alla mappatura genetica del suo locus sul cromosoma 3q21.3, si possono incontrare i termini: "Distrofia Miotonica tipo 1" e "tipo 2", o le loro rispettive abbreviazioni DM1 e DM2 (Udd & Krahe, 2012).

Espansioni ripetitive di triplette o quadriplete nucleotidiche (CTG per la DM1 e CCTG per la DM2) sono le mutazioni alla base di entrambe le forme di distrofia miotonica, le quali, nonostante le somiglianze cliniche e genetiche, rappresentano chiaramente due entità patologiche differenti. Gran parte dei pazienti è comunque affetta dalla più comune forma, quella di tipo 1, a cui si fa riferimento in questa tesi.

2. La Distrofia Miotonica tipo 1

2.1 Epidemiologia

La Distrofia Miotonica di 1 tipo rappresenta la più comune distrofia muscolare dell'età adulta (P. Harper, 2009). L'incidenza di tale patologia è stimata attorno a 1:8000 (Siciliano et al., 2001; Thornton, 2014).

A livello globale la prevalenza complessiva varia tra 5 e 20 per 100.000 abitanti (N. E. Johnson et al., 2021; Siciliano et al., 2001) e ciò è principalmente dovuto all'età, alla dimensione del campione, al continente considerato, ai criteri utilizzati per la diagnosi (Liao et al., 2022); inoltre, vari studi effettuati negli ultimi 20 anni hanno mostrato una differente prevalenza anche tra le diverse etnie (Fedorova et al., 2005; Krause et al., 2018).

È ormai noto come la DM1 sia più comune nella popolazione europea, mentre sia estremamente rara, quasi del tutto assente, in Sudafrica (Krause et al., 2018; Thornton, 2014). Questo dato si spiega, almeno in parte, nel riscontro di un numero inferiore di ripetizioni della tripletta CTG nella popolazione dell'Africa meridionale rispetto alle popolazioni europee e giapponesi (Goldman et al., 1996). Inoltre, la prevalenza è più alta in alcuni Stati, per esempio nel nord del Québec, regione del Canada, dove risulta essere di 1:550, oltre che nel nord della Svezia e nella regione basca della Spagna (Udd & Krahe, 2012; Yotova et al., 2005). Tuttavia, è ormai noto che una delle principali criticità nella raccolta dei dati epidemiologici è rappresentata dalla possibile esclusione dagli studi di molti pazienti paucisintomatici o con sintomi lievi che, proprio per il quadro sintomatologico sfumato, sfuggono ad una diagnosi eziologica.

2.2 Basi genetiche e fisiopatologia

La Distrofia miotonica è un disordine autosomico dominante che, insieme alla Corea di Huntington, alla Sindrome di Martin-Bell (X-fragile), all'atrofia muscolare spino-bulbare (SBMA), all'atassia spino-cerebellare di tipo 1 (SCA1), rientra nel vasto capitolo delle cosiddette “malattie da espansione di triplette” (TRED) (Gatchel & Zoghbi, 2005; La Spada & Taylor, 2010; Wells & Ashizawa, 2006). Sono state, inoltre, descritte più di 20 patologie in cui alla base del disturbo sarebbe coinvolta un'espansione di microsatelliti (Brouwer et al., 2009). La mutazione responsabile della DM1 è stata identificata nel 1992 (Ranum & Day, 2004) e, grazie a ciò, è stato possibile introdurre il test genetico a scopo diagnostico.

Nella patologia in esame, il difetto genetico consiste nell'abnorme ripetizione instabile di una tripletta trinucleotidica CTG (citosina-timina-guanina), definita “amplificazione” o “espansione”, a livello della regione 3' non tradotta (3' UTR) del gene DMPK, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 19, nel locus 13.3 (19q13.3) (Brook et al., 1992; Fu et al., 1992; M. Mahadevan et al., 1992; Meola & Cardani, 2015). Questo gene codifica per una proteina, la DMPK (Aslanidis et al., 1992; Brook et al., 1992; Fu et al., 1992; M. Mahadevan et al., 1992); una serina/treonina chinasi appartenente alla super famiglia AGC e costituita da cinque domini differenti (Groenen et al., 2000; Manning et al., 2002). È stata dimostrata, tramite studi su RNA messaggeri, l'esistenza di sei isoforme prodotte da una combinazione di tre eventi di splicing alternativo. Tutte le isoforme sono provviste di un dominio N-terminale ricco in leucina, un dominio catalitico di 43 kDa e un dominio spiralizzato ad alfa elica di 12 kDa, mentre, a seconda della tipologia di splicing, si potrà riscontrare (isoforma A,C,E) o meno (isoforme B,D,F) anche un motivo penta-amminoacidico (VSGGG) e una variazione nel dominio C-terminale. Quest'ultimo è specifico per ogni isoforma e determina la localizzazione sub-cellulare della proteina stessa, nonché la specificità dei substrati (Groenen et al., 2000; Jansen et al., 1992; M. S. Mahadevan et al., 1993). Le proteine con coda C-terminale idrofobica sono localizzate sul reticolo endoplasmatico, quelle con coda idrofilica si trovano sulla membrana mitocondriale esterna e altre con code molto corte presentano una localizzazione citosolica (Wansink et al., 2003). La funzione del motivo penta-amminoacidico VSGGG non è stata ancora definita con certezza, ma sembrerebbe essere implicato nella

modulazione conformazionale della DMPK e nell'attività di auto-fosforilazione (van Herpen et al., 2005; Wansink et al., 2003).

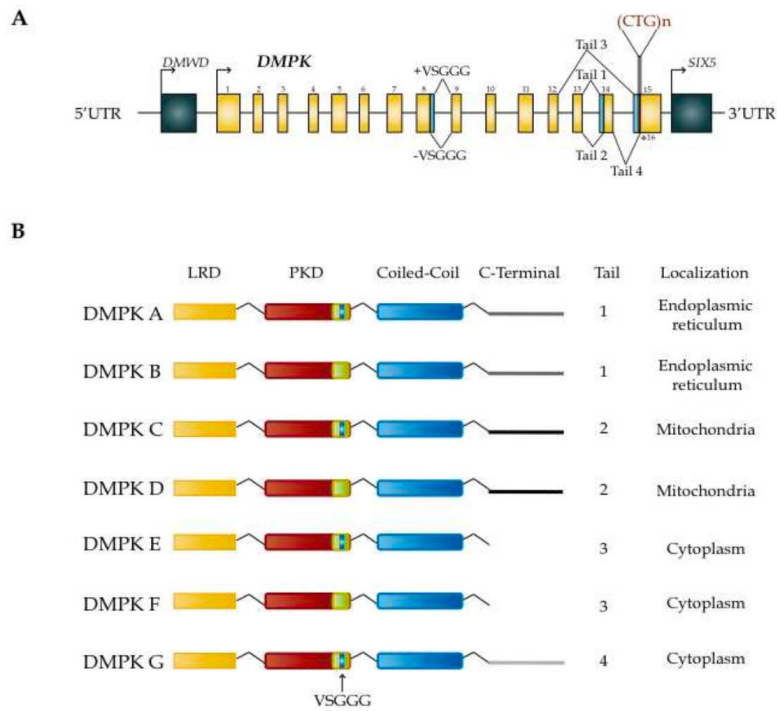


Figura 2 – Il gene DMPK umano e le sue isoforme di splicing. (A) Il gene DMPK è composto da 15 esoni, rappresentati da rettangoli. Viene mostrata la mutazione di espansione CTG sull'esone 15. Sono indicati anche gli esoni soggetti a splicing alternativo. (B) Rappresentazione schematica dell'organizzazione del dominio proteico delle isoforme DMPK. Tutte le isoforme hanno un dominio N-terminale ricco in leucina, un dominio chinasi, un motivo penta-amminoacidico VSGGG e un dominio a spirale. La coda C-terminale è specifica per ciascuna isoforma e ne determina la localizzazione subcellulare (Kaliman & Llagostera, 2008)

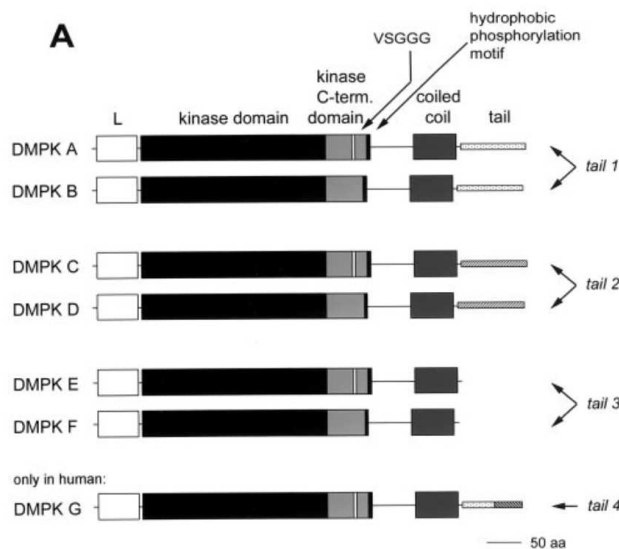


Figura 3 – Isoforme DMPK (Wansink et al., 2003)

Per quanto concerne il pattern di localizzazione, la proteina DMPK e le sue isoforme sono espresse prevalentemente nel muscolo scheletrico, nel muscolo liscio, a livello cardiaco e a livello cerebrale, distretti corporei ampiamente coinvolti nella distrofia miotonica di primo tipo (Groenen et al., 2000; Ueda et al., 2000).

I target di fosforilazione descritti per la DMPK possono avere, almeno in parte, un ruolo nella fisiopatologia della DM1, tuttavia, non sono stati ancora tutti caratterizzati con certezza (Kaliman & Llagostera, 2008). Si è posto l'accento, ad esempio, sulla possibile implicazione della DMPK nella miogenesi. In particolare, questo meccanismo è uno dei più studiati in riferimento all'atrofia muscolare riscontrata nei pazienti distrofici miotonici (Jansen et al., 1996; Reddy et al., 1996). Sono stati effettuati studi anche sul possibile ruolo di questa proteina nelle problematiche cardiache dei pazienti affetti. A tal proposito, prendendo in considerazione i topi omozigoti ($DMPK^{-/-}$), essi mostrano alterazioni cardiache molto simili a quelle riscontrabili nei pazienti con DM1, nello specifico sono stati repertati difetti nella conduzione cardiaca come blocchi atrio-ventricolari di primo, secondo e terzo grado (Berul et al., 1999, 2000; Saba et al., 1999). Inoltre, in questi topi transgenici è rilevabile una variazione della concentrazione del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico già a 14 settimane di età, molto prima dell'insorgenza di segni di debolezza muscolare, informazione che suggerirebbe un ruolo primario delle alterazioni dell'omeostasi di tale ione nella disfunzione cardiaca (Kaliman et al., 2005; Reddy et al., 1996).

Analogamente, anche in topi eterozigoti ($DMPK^{+/-}$) sono state osservate alterazioni cardiache in linea con il fenotipo clinico DM1; essi sviluppano blocchi atrio-ventricolari di primo tipo (Berul et al., 1999).

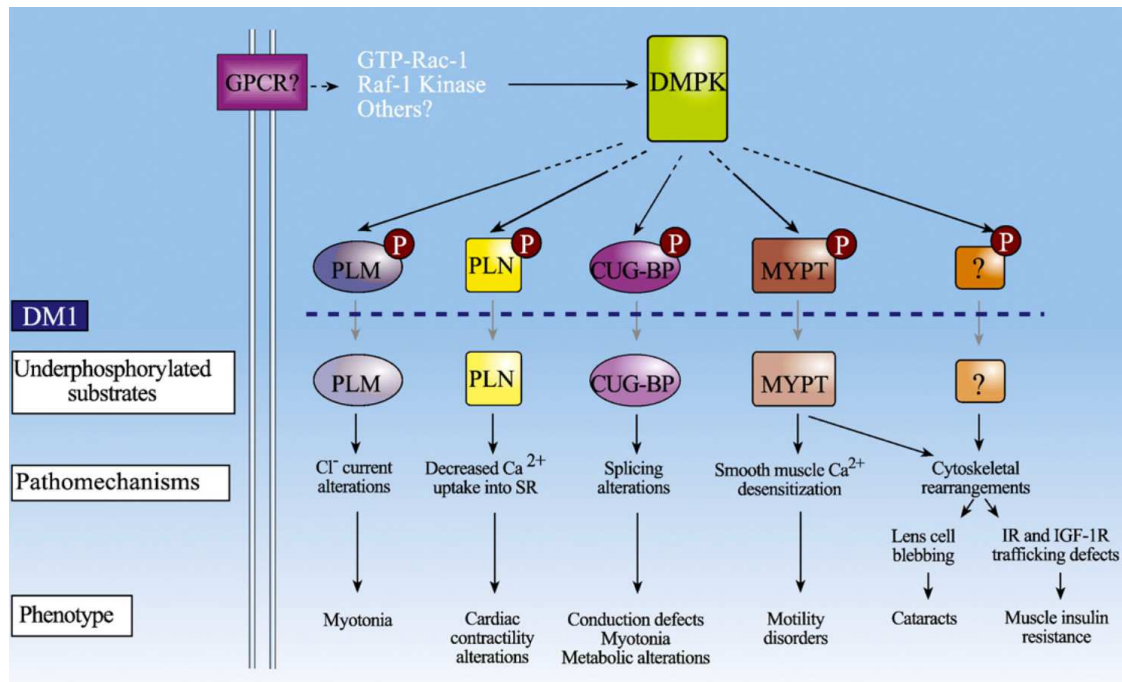


Figura 4 – Ipotesi riguardante il ruolo fisiopatologico della DMPK nella DM1. I recettori di membrana coinvolti in queste vie non sono noti. I target di fosforilazione descritti per DMPK sono correlati a varie alterazioni fisiologiche riscontrate nei topi transgenici DMPK e/o nella patologia umana (Kaliman & Llagostera, 2008)

Negli individui sani la lunghezza di tale espansione (CTG)_n è compresa tra 5 e 37, mentre negli individui affetti spazia da 50 a diverse migliaia (López Castel et al., 2010).

Un numero elevato di (CTG)_n è solitamente associato ad un esordio precoce della patologia e ad una sintomatologia più marcata, nonché ad un quadro clinico più grave (Harley et al., 1993; Morales et al., 2012; Overend et al., 2019). Ripetizioni comprese tra 38-50 sono considerate “pre-mutazioni”, tra 51-100 “proto-mutazioni”, ed entrambe sono caratterizzate da instabilità. I soggetti che presentano queste caratteristiche genetiche sono asintomatici o paucisintomatici, la loro storia clinica può mostrare unicamente un quadro di cataratta precoce, ma la prole ha un rischio aumentato di presentare un numero di ripetizioni significativamente maggiore (Thornton et al., 1994); se superano le 1000+ si parla di forma congenita, il fenotipo più grave ed invalidante sotto il profilo sintomatologico e prognostico («New Nomenclature and DNA Testing Guidelines for Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC)», 2000; Schoser & Timchenko, 2010).

Il numero di triplette CTG continua ad espandersi durante la vita dei pazienti DM1, causando lo sviluppo di nuovi sintomi o un aumento della loro gravità e procede di pari

passo con l'invecchiamento dell'individuo stesso (López Castel et al., 2010; Yum et al., 2017). Il tasso di instabilità somatica varia nei diversi tessuti all'interno dello stesso individuo e tra quelli maggiormente coinvolti nella DM1, come muscoli, cuore ed encefalo, presentano le più ampie espansioni ripetute nel tempo (Ashizawa et al., 1993). I fattori che determinano queste differenze specifiche a livello dei vari tessuti non sono attualmente conosciuti. Sembra probabile che le modifiche dipendenti dall'età nella lunghezza della ripetizione siano un determinante chiave dell'insorgenza dei sintomi, nella variabilità fenotipica e nella progressione della malattia (Hamel, 2022). Appare comunque chiaro come non sia implicata solamente la lunghezza della ripetizione CTG nello sviluppo della sintomatologia, ma intervengano anche altre variabili non del tutto note attualmente.

Caratteristico delle malattie da espansione nucleotidica come la distrofia miotonica, è il “fenomeno dell'anticipazione genetica”: la prole dei soggetti affetti tende ad avere un numero di ripetizioni trinucleotidiche maggiore dei genitori e a manifestare la patologia più precocemente e in forma più grave. Si configura, cioè, un fenomeno di amplificazione intergenerazionale dovuto alla peculiare instabilità del polinucleotide CTG (Wong et al., 1995).

Affrontiamo ora un ulteriore meccanismo che contribuisce alla variabilità clinica: fino all'8% dei pazienti con DM1 presenta interruzioni nella sequenza ripetuta (CTG)_n, in cui una o più unità CTG vengono sostituite da triplette differenti (CCG o CGG) (Cumming et al., 2019). Alcuni studi suggeriscono che queste interruzioni tendano a stabilizzare le ripetizioni, il che sarebbe associato ad una riduzione complessiva della gravità della malattia o, in alcuni casi, anche alla comparsa di sintomi qualitativamente diversi (Cumming et al., 2018; Pešović et al., 2017).

La forma più grave, la distrofia miotonica congenita (CDM1), viene tipicamente trasmessa da madri con DM1 (P. S. Harper & Dyken, 1972), tra le quali, la gran parte è pauci o asintomatica e riceve la diagnosi solo dopo aver partorito (Soltanzadeh, 2022).

È stato, ormai, ampiamente dimostrato in letteratura come sia più probabile che si verifichino grandi espansioni della tripletta CTG nella prole per specifica trasmissione materna (Morales et al., 2021; Temmerman et al., 2004). Non è chiaro il preciso meccanismo, probabilmente multifattoriale, alla base di tale riscontro. Un'ipotesi per spiegare il bias materno nella CDM1 prende in considerazione l'effetto

dell'ipermetilazione del sito CTCF1 sull'espressione del gene homeobox *SIX5*, situato immediatamente a valle del gene *DMPK*, nella linea germinale maschile. L'ipermetilazione del sito CTCF1 può portare a una ridotta espressione della proteina *SIX5*, coinvolta nella spermatogenesi e nella spermiogenesi e la sua soppressione può esitare in una ridotta sopravvivenza delle cellule della linea germinale maschile con progenie CDM1 (Lanni & Pearson, 2019).

Oltre a queste evidenze, un recente studio francese ha riportato un tasso inaspettatamente elevato di trasmissione paterna di distrofia miotonica congenita (12,7%) (Lagrue et al., 2019). La maggior parte dei pazienti DM1 che ereditano le espansioni dal padre, comunque, non sviluppano questo fenotipo clinico (CDM1), anche se la lunghezza della ripetizione CTG è maggiore della lunghezza dell'espansione riscontrata tipicamente nella CDM1, suggerendo che altri fattori, oltre alla lunghezza della ripetizione CTG, contribuiscano ai sintomi più gravi e al bias della trasmissione materna osservato nei pazienti con CDM1 (Lanni & Pearson, 2019). Nonostante una vasta casistica, rimane ancora oscuro il meccanismo alla base della trasmissione dipendente dal sesso del genitore nella distrofia miotonica congenita. Sono stati suggeriti anche meccanismi epigenetici specifici materni come una metilazione anomala del locus DM1 (Barbé et al., 2017; Morales et al., 2021). La dimensione della ripetizione CTG non sempre aumenta nelle generazioni successive di famiglie affette da DM1. La “contrazione intergenerazionale” del numero di ripetizioni CTG, una diminuzione, quindi, della dimensione delle ripetizioni CTG durante la trasmissione dai genitori al figlio/a, può verificarsi in circa il 6,4% degli eventi, più frequentemente durante le trasmissioni paterne (10%) (Ashizawa et al., 1994; Puymirat et al., 2009).

Malgrado le attuali conoscenze sulla genetica della DM1, l'esatto meccanismo fisiopatologico alla base del complesso e multi-sistemico quadro clinico di questa patologia risulta tuttora sconosciuto (Cho & Tapscott, 2007). Appare chiaro, invece, che a contribuire allo sviluppo della malattia siano più meccanismi in concerto (André et al., 2018; Meola & Cardani, 2015).

Sono state postulate cinque ipotesi principali, non mutualmente esclusive:

Alterazione strutturale della DMPK prodotta

Questa proteina mostra analogie con le proteinchinasi c-AMP dipendenti, la cui funzione non è ad oggi del tutto nota (Fu et al., 1993).

Questo comporterebbe:

- un'alterata omeostasi del calcio con conseguente alterazione degli eventi connessi all'accoppiamento eccitazione-contrazione;
- attivazione di endoproteasi che inducono morte cellulare;
- miotonia attraverso alterazioni di fosforilazione di proteine che modulano l'eccitabilità di membrana nel muscolo scheletrico (PLM, CUG-BP)

Le ripetizioni CTG potrebbero inibire la produzione di mRNA di DMPK determinando un'aploinsufficienza della stessa. Ciò è stato supportato da studi che dimostrano una diminuzione dell'espressione dell'mRNA e della proteina nel muscolo affetto da DM1. (Fu et al., 1993) Sorprendentemente, però, i topi knockout per DMPK mostravano solo una lieve miopatia (Jansen et al., 1996) e alcuni difetti nella conduzione cardiaca in animali anziani (Berul et al., 1999), ma non presentavano miotonia, uno dei segni caratteristici della DM1. Da ciò si può dedurre come il quadro multi-sistemico di malattia non possa essere spiegato esclusivamente con la teoria dell'aploinsufficienza di DMPK.

Alterazione dell'espressione di geni adiacenti a DMPK

La mutazione genetica può alterare l'espressione di geni adiacenti a DMPK, i quali potrebbero essere coinvolti nella patogenesi della malattia: alcuni modelli sperimentali, hanno ipotizzato che il grado di espansione trinucleotidica possa influenzare la formazione e la stabilità di nucleosomi che reprimono l'attività trascrizionale di geni localizzati nelle vicinanze del gene specifico della DM1 (Fu et al., 1993). I geni in questione sono *DMWD*, che mappa in una regione immediatamente precedente a quella del gene *DMPK* ed è espresso a livello testicolare; il gene codificante per FCGRT e quello codificante per il recettore delle IgG (Cho & Tapscott, 2007; Day & Ranum, 2005); si ha anche una diminuita espressione di "DM Associated Homeo domain Protein" (DMAHP), proteina codificata dal gene *Six-5* immediatamente distale a DMPK ed espressa in vari tessuti corporei, compresi il muscolo scheletrico, cuore ed encefalo, la cui funzione non

è ancora stata accertata (Eriksson et al., 1999; Gennarelli et al., 1999). Tuttavia, i topi knockout per *Six-5* sviluppano solo cataratta e non è stata osservata alcuna alterazione muscolare (Klesert et al., 2000). Pertanto, la diminuzione dell'espressione di *Six-5* non è la causa principale della DM1.



Figura 5 – geni adiacenti a DMPK

Ipotesi della tossicità, del guadagno di funzione dell'RNA e mis-splicing

Diversi autori hanno postulato che il danno cellulare possa essere dovuto all'aumento progressivo di enormi quantità di RNA mutanti trascritti, contenenti alterate ripetizioni CUG (citosina-uracile-guanina), formanti foci tossici intranucleari.

La ripetizione della tripletta CTG potrebbe esercitare il suo effetto attraverso un'alterata processazione di un certo numero di mRNA, in relazione al numero di triplette, comportando una ridotta quantità della DMPK e di altre proteine (Krahe et al., 1995). L'ipotesi in questione propone che l'RNA mutante trascritto sia sufficiente per indurre i sintomi della malattia. Ciò è stato suggerito da diverse osservazioni:

- la perdita di funzione di DMPK o dei geni circostanti non riproduce le principali caratteristiche di DM1 (Jansen et al., 1996; Klesert et al., 2000)
- le ripetizioni CTG espanse sono trascritte in ripetizioni CUG che si accumulano in foci nucleari (Davis et al., 1997)
- 200 ripetizioni CTG sono sufficienti per inibire la miogenesi (Amack et al., 1999)

A livello sperimentale, un supporto all'ipotesi del guadagno di funzione dell'RNA è stato fornito da un modello murino (*HSALR*) che esprimeva 250 ripetizioni CTG nel 3'-UTR del gene umano dell' α -actina. Questi topi hanno sviluppato miotonia e mostrano all'istologia un aspetto del muscolo simile a quello della DM1, incluso un aumento dei nuclei centrali e delle fibre ad anello (Mankodi et al., 2000). Ciò dimostra che le sole ripetizioni CUG, indipendentemente dal contesto genetico, sono sufficienti per indurre caratteristiche di malattia. Ulteriori modelli murini supportano l'ipotesi del guadagno di

funzione dell'RNA. Seznec et al. hanno generato topi transgenici con l'allele normale (20 CTG, *DM20*) o mutante (> 300 CTG, *DM300*) di DMPK. I topi *DM300* hanno sviluppato un fenotipo simile a quello DM1, mentre i topi *DM20* non mostravano alterazioni, suggerendo che la lunghezza delle ripetizioni sia responsabile del fenotipo (Seznec et al., 2001). Sono stati descritti anche due modelli murini che esprimono 960 ripetizioni nel DMPK 3'-UTR nel cuore o nel muscolo e anch'essi manifestano i sintomi tipici della DM1 (Orengo et al., 2008; G.-S. Wang et al., 2007).

La regolazione dello splicing nel muscolo scheletrico è cruciale per la normale miogenesi e l'adattamento ai cambiamenti metabolici e funzionali post-natali. Lo splicing avviene negli spliceosomi, grandi complessi nucleari costituiti da particelle proteiche più piccole e da vari fattori regolatori, comprese le proteine leganti l'RNA (RBPs). Le RBPs sono coinvolte nell'inclusione o nell'esclusione di diversi esoni in ciascuna trascrizione a seconda del contesto cellulare specifico, del tipo cellulare e dei processi di sviluppo del tessuto (Soltanzadeh, 2022).

La famiglia Muscle-blind-like (MBNL), CELF (CUG-BP1 Elav-like family member) e l'RNA-binding Fox (RBFOX) sono i più importanti regolatori di splicing nel muscolo scheletrico (Imbriano & Molinari, 2018; López-Martínez et al., 2020). Le teorie più recenti si sono concentrate su alterate sequenze CUG, espresse a livello dell'RNA codificante per DMPK, in grado di modulare in qualche modo anche la funzione di geni localizzati nel locus DM1, proprio mediante legami con binding-proteins (Day & Ranum, 2005; Ranum & Day, 2004; Toscano et al., 2005). La mutazione stessa del gene codificante per DMPK può influenzare l'espressione e le funzioni delle CUG-binding proteins (CUG- BPs).

Più nello specifico, sono state identificate proteine, appartenenti alla famiglia delle MBNL (Muscleblind-like), in grado di legare le sequenze CUG su RNA a doppia catena: all'interno degli accumuli intranucleari sono state riconosciute tre isoforme (MBNL1, MBNL2, MBNL3).

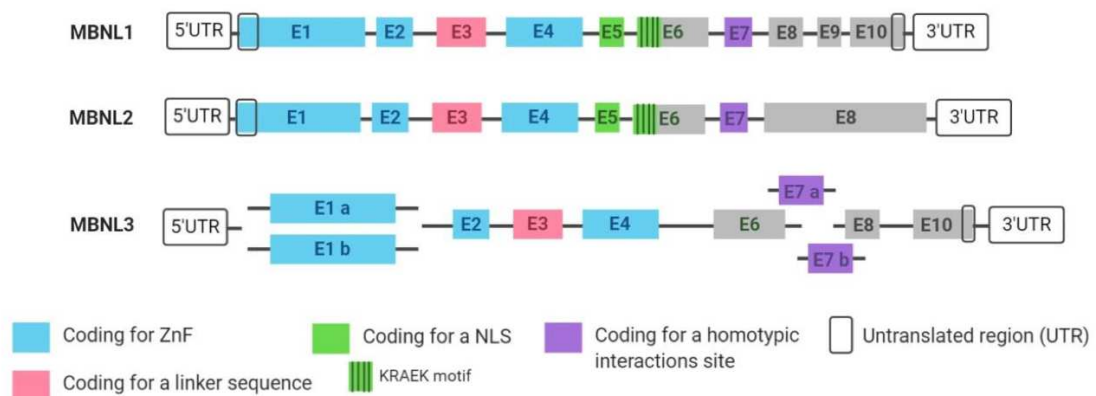


Figura 6 – MBNL1, MBNL2 e MBNL3 (López-Martínez et al., 2020)

MBNL1 lega con affinità simile i pre-mRNA e le ripetizioni CUG, suggerendo che la tossicità sia direttamente correlata alla lunghezza dell'espansione trinucleotidica e al numero di unità MBNL “sequestrate” nei foci nucleari (Sznajder et al., 2016). Infatti, le proteine MBNL1 sono “attratte” dall'espansione CUG dei trascritti DMPK, vengono sequestrate e si ha, quindi, una diminuzione di MBNL1 a livello del nucleoplasma e di DMPK funzionante nel citoplasma (Miller et al., 2000; Wojciechowska et al., 2014). Esperimenti su topi knock-out per MBNL1 hanno evidenziato lo sviluppo di miotonia, cataratta ed anomalie nello splicing dei geni della troponina T (cTNT), del recettore per insulina (IR) e di CIC1 (un canale del cloro, nonché il principale regolatore del potenziale di riposo delle cellule muscolari scheletriche) (Cho & Tapscott, 2007). Sebbene il modello di sequestro MBNL1 sia ben consolidato, non è l'unico meccanismo che interviene nella patogenesi del DM1. (Lee & Cooper, 2009) Per esempio, i topi *Mbnl1^{AE3/AE3}* (depleti di MBNL1) non mostrano atrofia muscolare, suggerendo che alcuni aspetti della malattia potrebbero non derivare dalla perdita della funzione MBNL1 (Kanadia et al., 2003).

CELF (CUG-BP1, Elav-like family member), altre proteine leganti l'RNA, sono caratterizzate da tre domini con alta affinità di legame per gli mRNA, in grado di regolarne sia lo splicing, sia la traslocazione citosolica e la stabilità (Timchenko, 1999). CELF1 si lega all'RNA contenente ripetizioni CUG con un'affinità inferiore rispetto a MBNL1 e la perdita di MBNL1 funzionante induce la sovra-espressione di CELF-1. Quest'ultima, nei tessuti poveri di MBNL1, porta all'espressione di varianti embrionali dei trascritti, caratteristica principale della “*spliceopatia*” nella DM1 (Kalsotra et al., 2008; Lin et al., 2006). Si vuole sottolineare, quindi, come MBNL1 e CELF1 agiscano

da regolatori antagonisti di diversi target di pre-mRNA, tra cui la troponina cardiaca (cTNT), il recettore dell'insulina (IR), il canale del cloro 1 (CLCN1) e MBNL2 (Konieczny et al., 2014; Paul et al., 2006; E. T. Wang et al., 2015).

Ma in che modo la mutazione della DM1 determina un aumento dei livelli della proteina CUGBP1? Kuyumcu-Martinez et al. hanno scoperto che ciò è dovuto all'iperfosforilazione mediata dalla PKC (proteina chinasi C) (Kuyumcu-Martinez et al., 2007). L'espressione di ripetizioni CUG nel 3'-UTR di DMPK induce la fosforilazione di CUGBP-1, dipendente dall'attivazione di PKC, che aumenta la stabilità della proteina CUGBP-1 stessa. Inoltre, la PKC è attivata nei tessuti cardiaci di pazienti DM1 e in un modello murino DM1 (Kuyumcu-Martinez et al., 2007). Pertanto, si ipotizza che l'RNA mutante attivi la via di segnalazione di PKC attraverso un meccanismo sconosciuto, che induce l'iper-fosforilazione e la stabilizzazione di CUGBP-1 (Miller et al., 2000).

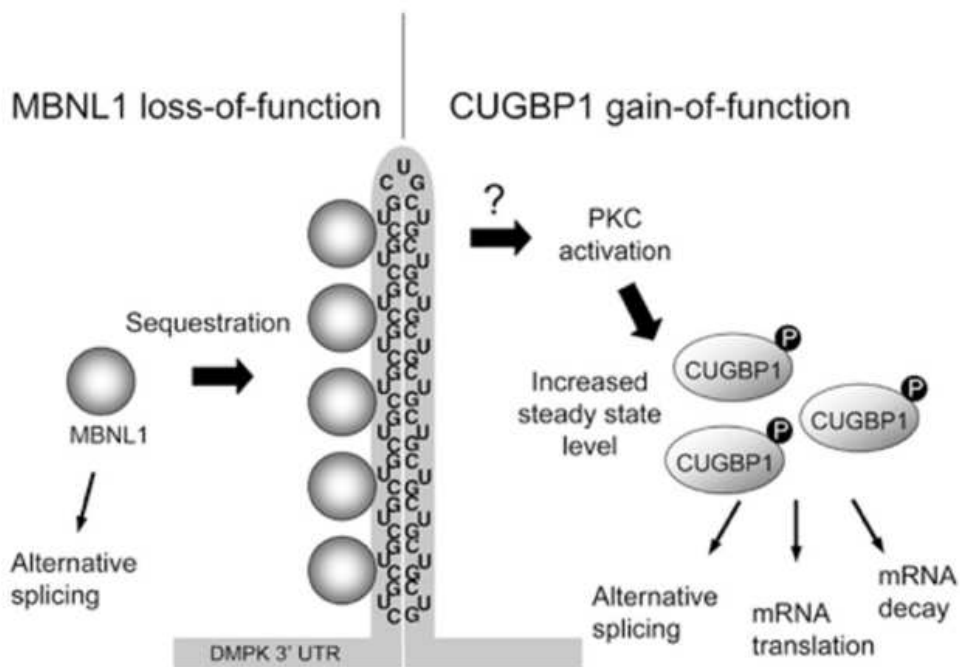


Figura 7 – Le ripetizioni CUG espanse in DM1 determinano la perdita di funzione di MBNL1 e il guadagno di funzione di CUGBP1. MBNL1 è sequestrato dalla struttura a forcina formata dalle ripetizioni CUG. Le ripetizioni CUG stimolano l'attivazione della PKC attraverso un meccanismo sconosciuto, che induce l'iperfosforilazione di CUGBP1 (Lee & Cooper, 2009)

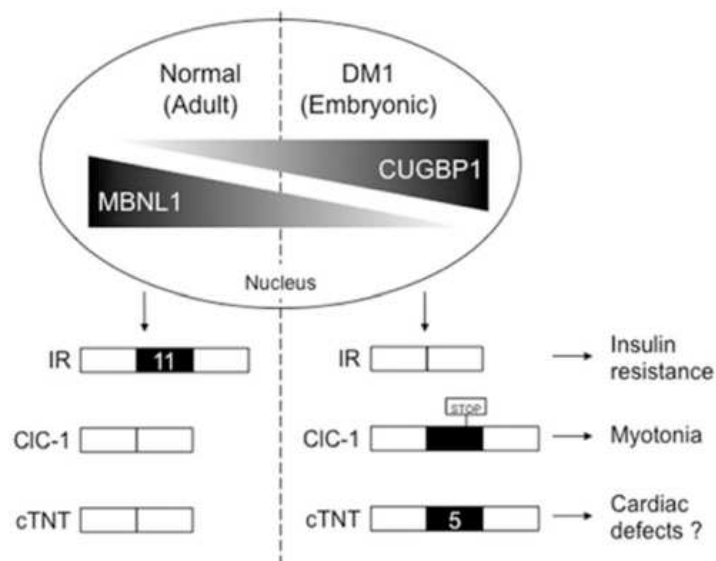


Figura 8 – Nella fase embrionale, i livelli nucleari di MBNL1 sono bassi e i livelli di CUGBP1 sono alti. Durante lo sviluppo, i livelli nucleari di MBNL1 aumentano mentre i livelli di CUGBP1 diminuiscono, inducendo una transizione dalla forma embrionale alla forma adulta dei bersagli valle (inclusi l'esone 11 IR, gli esoni CIC-1 contenenti codoni di stop e l'esone 5 cTNT). Nella DM1, MBNL1 è sequestrato a livello delle ripetizioni CUG, con conseguente diminuzione di MBNL1 funzionale, mentre i livelli di CUGBP1 sono aumentati a causa della fosforilazione e della stabilizzazione. Ciò simula la condizione embrionale e causa l'espressione negli adulti delle isoforme embrionali, determinando molteplici sintomi di malattia (Lee & Cooper, 2009)

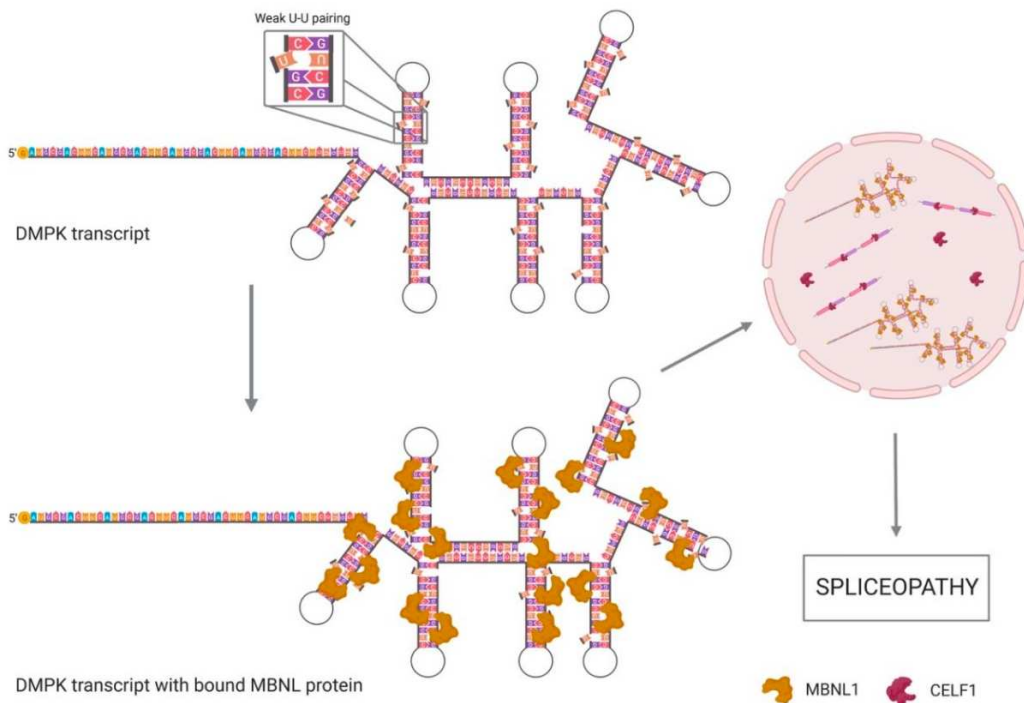


Figura 9 – CELF1 è sovraespresso nei tessuti DM1 e regola la maggior parte dei processi di splicing a livello nucleare. Questi causano l'espressione di varianti embrionali che portano alla spliceopatia (López-Martínez et al., 2020)

Ipotesi di una compromessa funzione ossidativa mitocondriale

Nonostante non sia stata fatta ancora chiarezza riguardo il meccanismo tramite il quale le caratteristiche fenotipiche della DM1 possano essere indotte, alcuni studi hanno dimostrato un ruolo dello stress ossidativo come fattore condizionante. A tal proposito, l'analisi bioptica di campioni prelevati dal muscolo scheletrico di pazienti affetti da DM1 talvolta mostra reperti suggestivi di una disfunzione mitocondriale: “*ragged red fibers*” (fibre rosse sfilacciate), ridotta attività degli enzimi mitocondriali (in particolare citocromo C ossidasi), ed anomalie ultrastrutturali dei mitocondri (Siciliano et al., 2001).

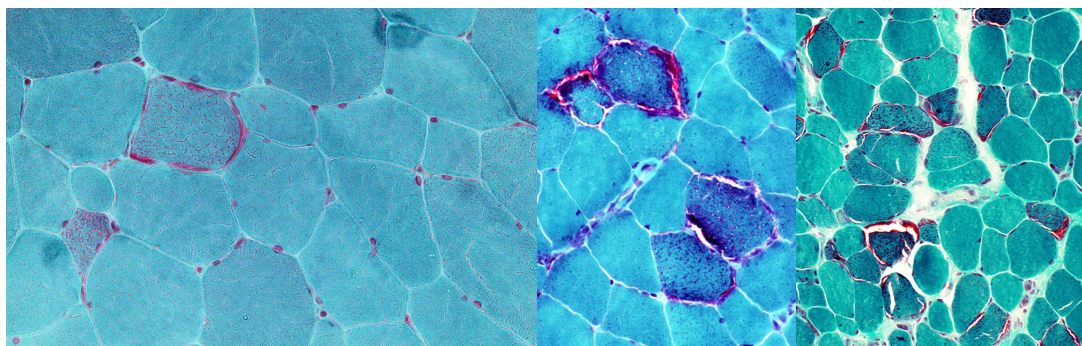


Figura 10 – *Fibre rosse sfilacciate colorazione tricromica di Gomori (MELAS Pathology, s.d.; Muscle Biopsy, s.d.)*

Inoltre, sono state riscontrate nel sangue dei pazienti distrofici miotonici ridotte concentrazioni di coenzima Q10 (ubiquinone), una molecola sita nella membrana mitocondriale esterna che, interagendo con diversi complessi enzimatici, svolge un ruolo chiave nella sintesi dell'ATP cellulare (Tedeschi et al., 2000). L'ipotesi di un quadro di stress ossidativo precoce è avvalorata dalla diminuzione dei livelli di tale molecola in modo proporzionale all'entità dell'espansione della tripletta CTG (Siciliano et al., 2001). Queste osservazioni hanno condotto diversi autori a inquadrare la DM1 come una malattia da invecchiamento precoce con disfunzione dell'ossidazione mitocondriale, non è escluso che ciò possa costituire uno dei possibili meccanismi patogenetici della malattia.

Disregolazione di microRNA

I microRNA (miRNA) sono piccoli RNA non codificanti che modulano l'espressione genica a livello post-trascrizionale. La loro espressione e distribuzione intracellulare è disregolata in molte patologie umane, comprese le distrofie muscolari (Soltanzadeh,

2022). I miRNA promuovono la degradazione, la de-stabilizzazione o il blocco della traduzione dell'RNA messaggero (mRNA) e, con la partecipazione di ulteriori fattori, formano il complesso silenziatore indotto da RNA (RISC). Si stima che circa 2000 miRNA identificati nell'uomo possano modulare fino al 60% dei geni che codificano per proteine (López Castel et al., 2019). Nel sangue periferico dei pazienti DM1 e DM2 è stato rilevato un gruppo di miRNA che potrebbero svolgere un ruolo nella patogenesi della DM e potrebbero potenzialmente fungere da biomarcatori sierici. Lo “score DM1-miRNA” è stato utilizzato per distinguere i pazienti DM1 da un gruppo di controllo (López Castel et al., 2019; Perfetti et al., 2016). Il vantaggio di questi biomarcatori sierici (i miRNA) è quello di derivare da vari tessuti corporei e non esclusivamente dal muscolo scheletrico, potendo potenzialmente riflettere lo stato clinico globale del paziente. Tuttavia, uno studio su sei miRNA selezionati non ha mostrato differenze consistenti tra i sieri dei pazienti DM1 rispetto ai sieri dei controlli (Fernandez-Costa et al., 2016). Si suppone che i risultati discrepanti siano dovuti a tecniche e qualità dei campioni diverse (Soltanzadeh, 2022). Le possibili implicazioni cliniche dei miRNA circolanti necessitano di studi con un numero maggiore di soggetti, procedure sperimentali standardizzate, gruppi di controllo più diversificati, inclusi pazienti con altri tipi di distrofie muscolari. (Soltanzadeh, 2022)

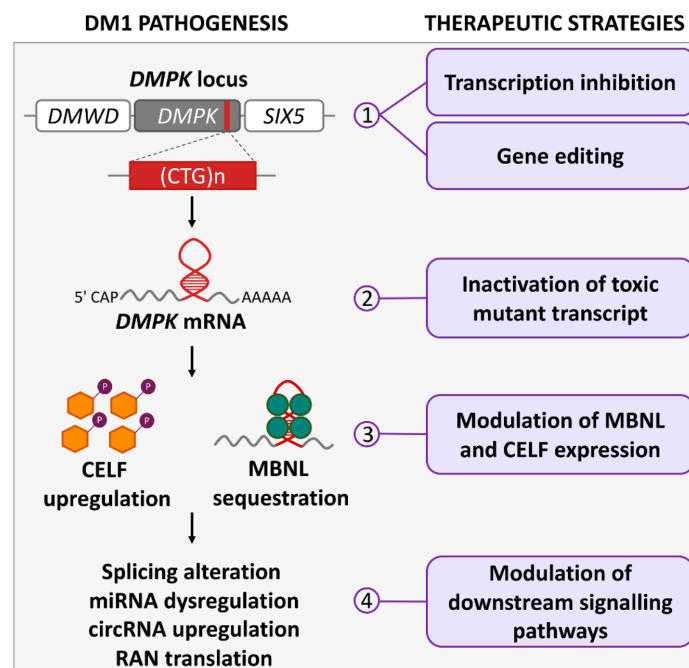


Figura 11 – Meccanismi patogenetici del DM1 e strategie terapeutiche (Izzo et al., 2022)

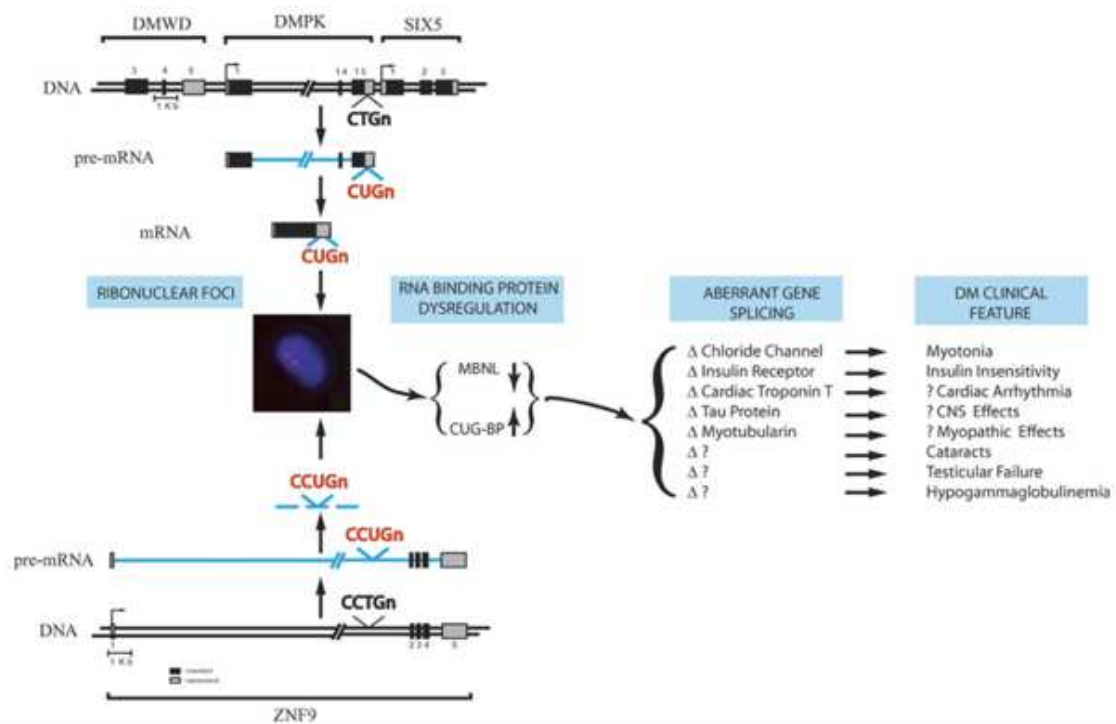


Figura 12 – Modello patogenetico della DM1 (Day & Ranum, 2005)

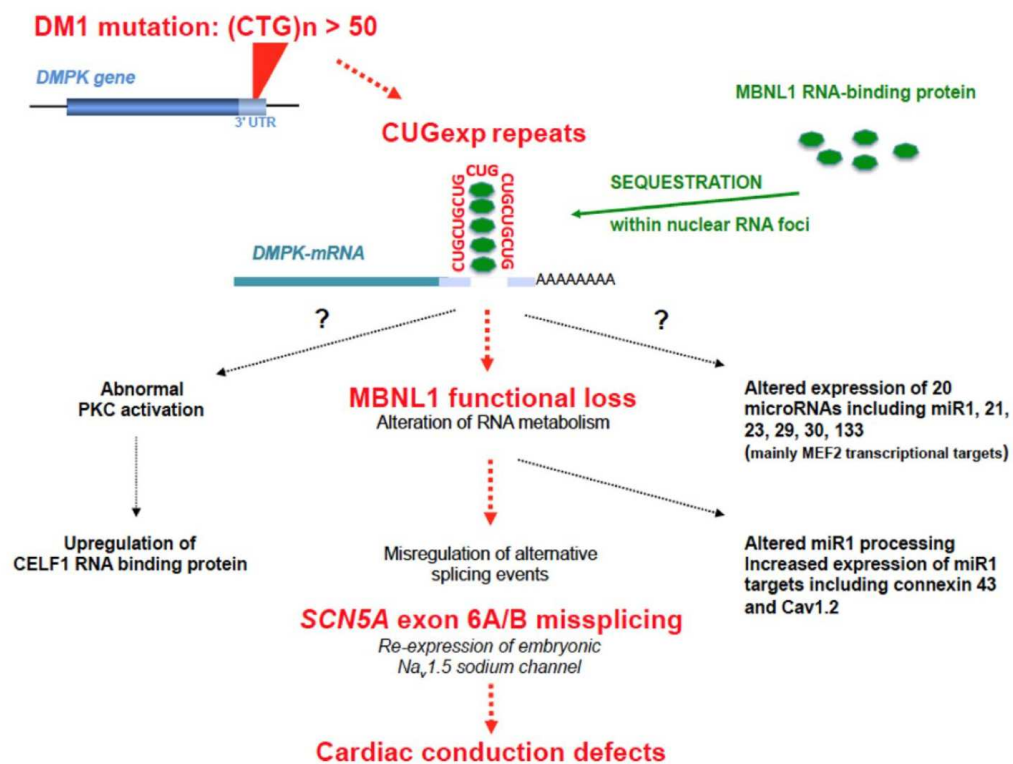


Figura 13 – Meccanismi patogenetici postulati nella DM1 (Wahbi & Furling, 2020)

2.3 Fenotipi clinici

Nel contesto della DM1, esiste una correlazione tra l'espansione delle ripetizioni CTG, l'insorgenza dei sintomi e la gravità di malattia; tuttavia, devono sempre essere effettuate con molta cautela eventuali previsioni sulle caratteristiche cliniche e sulla progressione della patologia in base alla dimensione di tale ripetizione (Bouchard et al., 2015; Brunner et al., 1993).

Sono stati descritti, ad oggi, quattro fenotipi clinici:

- un *fenotipo lieve/oligosintomatico* con un'espansione tra 50-150 ripetizioni di triplette CTG,
- un *fenotipo classico/con esordio nell'età adulta* caratterizzato da un ampio ventaglio sintomatologico, gravità variabile e un'espansione tra 51 e 1.000 (CTG)_n
- un fenotipo con *esordio precoce, nell'infanzia* con > 800 ripetizioni CTG
- la *forma congenita*, più grave con solitamente > 1.000 ripetizioni CTG

<i>Number of repeats</i>	<i>Stability of repeat</i>	<i>DM phenotype</i>
5–35 (normal range)	Stable	No DM
36–50	May be unstable	No DM
51–150	Unstable	No, minimal or classical DM
> 150	Unstable	Classical, juvenile or congenital DM

Figura 14 – Range delle ripetizioni CTG nel gene DMPK corrispondenti fenotipi più comuni (Kamsteeg et al., 2012)

Phenotypes	Clinical findings	CTG length	Age of onset
Congenital	Infantile hypotonia Respiratory failure Learning disability Cardiorespiratory complications	> 1000	Birth
Childhood onset	Facial weakness Myotonia Low IQ Conduction defects	50-1000	1-10 years
Adult onset "classic DM1"	Weakness Myotonia Cataracts Conduction defects Insulin resistance Respiratory failure	50-1000	10-30 years
Late onset/ Asymptomatic	Mild myotonia Cataracts	50-100	20-70 years
Pre-mutation	None	38-49	N/A

Figura 15 – Fenotipi della Distrofia Miotonica di tipo 1, rispettivi reperti clinici e lunghezza (CTG)_n (Meola, 2013)

2.4 Sintomatologia e coinvolgimento multisistemico nella forma classica

In genere i pazienti giungono all'osservazione medica per un'anamnesi familiare positiva per DM1 in associazione a sintomi minori (Udd & Krahe, 2012). Le manifestazioni principali in un contesto di esordio della patologia in età adulta che, di solito, conducono all'esecuzione di accertamenti diagnostici, sono: debolezza muscolare distale (difficoltà nell'esecuzione di compiti che richiedono movimenti fini delle mani e debolezza degli arti inferiori che esita in cadute), ptosi palpebrale marcata, miotonia e/o cataratta in età precoce (prima dei 50 anni di età) (Udd & Krahe, 2012). La debolezza muscolare, comunque, è uno dei sintomi più frequentemente riportati (> 45% dei pazienti con fenotipo classico) (De Antonio et al., 2016). La debolezza dei muscoli estensori del collo determina l'atteggiamento tipico della testa che appare "cadente". La facies tipica dei pazienti DM1 ("facies miopatica", "faccia ad accetta", "faccia inespressiva") è una caratteristica prominente e precoce causata da debolezza, atrofia dei muscoli facciali e ptosi palpebrale e, se non si conoscono i tratti fenotipici salienti della patologia, potrebbe dare la falsa impressione di stanchezza, tristezza o apatia (Stahl et al., 2016). La ptosi è provocata da debolezza marcata dei muscoli orbicolari e ad essi si deve anche l'incompleta chiusura delle palpebre, che può esitare in congiuntiviti ricorrenti. La voce può essere nasale (rinolalia) e il linguaggio impastato, a causa della debolezza dei muscoli orofaringei; accanto ad una difficoltà nella fonazione ed un eloquio disartrico, questi pazienti possono sviluppare difficoltà nella masticazione e nella deglutizione (disfagia) (Wenninger et al., 2018).

A completamento del quadro generale tipico si sottolinea la presenza di atrofia dei muscoli temporali, alopecia androgenetica con calvizie frontale, aumento del rischio di carcinoma basocellulare e pilomatricomi (Epitelioma Calcifico di Malherbe) (Y. Wang et al., 2018).

Un'ulteriore caratteristica della patologia oggetto di questa tesi è la presenza del fenomeno miotonico. Con il termine "*miotonia*" intendiamo un "disturbo, generalizzato o distrettuale, a carico della funzione della muscolatura volontaria, caratterizzato da contrazioni prolungate (e, quindi, da ritardato rilassamento), che risulta più accentuato quando il movimento è eseguito "energicamente". La "grip myotonia" e quella elicitata dalla percussione di un martelletto su alcuni muscoli specifici sono tipicamente riscontrabili dei pazienti con DM1; tuttavia, il fenomeno miotonico colpisce anche altri

muscoli, compresi quelli bulbari, i muscoli della lingua e facciali, causando problemi nella fonazione, nella masticazione e nella deglutizione. Si ritiene che la causa di questo segno clinico sia da ricercare in un'aumentata eccitabilità delle fibre muscolari, che porta a scariche continue di potenziali d'azione ripetitivi dopo contrazione volontaria o dopo stimolazione meccanica durante elettromiografia (EMG) (Hudson et al., 1995). Negli stadi più avanzati di malattia, tuttavia, l'atrofia muscolare può essere tale da rendere difficile l'identificazione del fenomeno miotonico.

Inoltre, clinicamente si osserva il fenomeno del *warm-up* (miglioramento) dopo contrazioni ripetute, sia per la miotonia che insorge durante la presa, sia per quella della lingua e della mascella (de Swart et al., 2004; Logigian et al., 2005).

Interessamento multisistemico

Coinvolgimento cardiaco. Il coinvolgimento cardiaco è comune nella DM1 e comprende anomalie della conduzione con aritmie e blocchi di conduzione che contribuiscono in modo significativo alla morbilità e alla mortalità della malattia (Bassez et al., 2004; Russo et al., 2006). Altre manifestazioni poco frequenti sono la morte improvvisa, l'insufficienza cardiaca, la sindrome di Brugada, la cardiopatia ischemica e il prolasso della valvola mitrale (Bassez et al., 2004; Wahbi et al., 2013). In alcuni soggetti affetti può insorgere anche una cardiomiopatia dilatativa (McNally & Sparano, 2011). Nel paziente con DM1, la gravità del coinvolgimento cardiaco sembra direttamente correlata alla dimensione dell'espansione CTG, come recentemente ha riportato Chong-Nguyen et al. (Chong-Nguyen et al., 2017; Sansone et al., 2013; Schoser & Timchenko, 2010). La fibrillazione atriale e le altre aritmie, inoltre, aumentano il rischio di ischemia cerebrale (Yoshida et al., 2018). La mortalità e morbilità dipendono in modo significativo dalla diagnosi e dal trattamento cardiologico precoce (Bassez et al., 2004).

Coinvolgimento oculare. La cataratta sub-capsulare posteriore si sviluppa nella maggior parte dei pazienti e alcuni tra essi possono svilupparla in giovane età senza ulteriore sintomatologia (Garrott et al., 2004).

Coinvolgimento del SNC. Sono presenti anche disfunzioni del sistema nervoso centrale (Bugiardini et al., 2014), oggetto del capitolo 3 di questa tesi.

Coinvolgimento respiratorio. Vengono comunemente riportati dai pazienti o dai familiari/coniugi/caregivers episodi di apnea notturna e sonnolenza diurna marcata. In uno stadio precoce della malattia la debolezza dei muscoli respiratori si riscontra in un'alta percentuale di casi e questi pazienti, con il passare del tempo, possono anche sviluppare insufficienza respiratoria cronica (Reardon et al., 1993). L'esatta prevalenza dell'insufficienza respiratoria nella DM1 non è nota perché i sintomi da ipoventilazione notturna si sovrappongono ai tipici sintomi neuropsicologici come affaticamento, sonnolenza diurna e difficoltà nella concentrazione (Boentert et al., 2017). Vengono colpiti prima i muscoli espiratori di quelli inspiratori e ciò compromette la corretta clearance delle vie aeree ed espone il paziente ad un aumentato rischio di polmoniti ricorrenti (Ashizawa et al., 2018).

Coinvolgimento gastrointestinale. Insieme ad un aumento del valore di creatina chinasi, nei pazienti con DM1 sono frequenti aumenti di AST e ALT (Rönnemaa et al., 1987). L'aumento della gamma-GT potrebbe essere causato dal ristagno della bile nei canalicoli e nei dotti biliari, mentre livelli elevati di AST e ALT sono causati da alterazioni del muscolo scheletrico e vanno di pari passo con l'elevazione della CPK (Kalafateli et al., 2012). In aggiunta, sono frequenti riscontri stitichezza gonfiore e diarrea, accompagnati da crampi allo stomaco, reflusso gastroesofageo e rigurgito; rappresentano disfunzioni causate dal coinvolgimento della muscolatura liscia, striata e del sistema endocrino (Bellini et al., 2006; Brunner et al., 1992). Alcuni studi riportano anche una ridotta o assente peristalsi gastrointestinale ed un ritardo nel transito intestinale (Goldberg & Sheft, 1972).

Coinvolgimento del sistema endocrino. Infine, le anomalie endocrine più frequenti comprendono diabete, ipogonadismo ed iperparatiroidismo secondario con ridotti livelli di vitamina D e la loro insorgenza aumenta con la progressione della malattia (Dahlqvist et al., 2015; Passeri et al., 2013). Uno studio avente come campione 68 pazienti DM1 ha mostrato almeno una disfunzione endocrina nel 44% dei pazienti al tempo 0 e nell'84% dopo 8 anni (Passeri et al., 2013). Il diabete mellito, se non adeguatamente trattato, può complicare il quadro clinico a causa della polineuropatia diabetica, provocando un peggioramento nell'instabilità della marcia e un aumentato rischio di cadute (Wenninger

et al., 2018). L'iperparatiroidismo può contribuire all'affaticamento e al deterioramento muscolare (Passeri et al., 2013). Più raramente si possono osservare anomalie nella secrezione dell'ormone della crescita (Matsumura et al., 2009).



Figura 16 – Grip myotonia. In questo caso il fenomeno miotonico corrisponde ad un'apertura ritardata delle dita dopo che il paziente effettua una presa salda (MuscleDiseases, s.d.)

2.5 Diagnosi e attuali terapie

La malattia di Steinert (DM1) è caratterizzata da un'ampia variabilità fenotipica, potendosi talvolta presentare con forme oligo o apparentemente asintomatiche, che rendono difficile e spesso ritardano notevolmente la diagnosi (Schara & Schoser, 2006). Nel sospetto di DM1 i pazienti e i medici curanti dovrebbero far riferimento, se possibile precocemente, ad uno specialista neurologo esperto (Li et al., 2013). Per poter anche solo sospettare la presenza di tale patologia è fondamentale una corretta anamnesi patologica prossima, remota e familiare, nonché ed un accurato esame obiettivo neurologico atto a riconoscere gli elementi caratteristici della malattia come, ad esempio, il fenomeno miotonico e l'ipostenia muscolare, prima distale e successivamente anche prossimale. Una volta posto il sospetto clinico di malattia è necessario un approfondimento laboratoristico e strumentale, ma il gold standard per la diagnosi rimane il test genetico. La diagnosi molecolare si avvale di tecniche di diagnostica molecolare attraverso PCR (Polymerase Chain Reaction) per evidenziare piccole espansioni, e Southern Blot per i casi con espansioni di dimensioni maggiori (>100) (Guida et al., 1995; Kamsteeg et al., 2012). Con tali tecniche è possibile quantificare l'entità dell'espansione CTG nell'allele mutato dominante o, al contrario, accertare uno stato di normalità in soggetti a rischio di ricorrenza familiare. È importante, a prescindere dal risultato dell'analisi genetica, un colloquio con lo specialista, che porrà l'accento sulle implicazioni del test per il paziente e la sua famiglia prima di sottoporsi al test stesso (Smith & Gutmann, 2016). Nel caso in cui un soggetto venga identificato come affetto da distrofia miotonica lo specialista deciderà nei singoli casi se eseguire esami più approfonditi (come l'elettromiografia e l'analisi molecolare del DNA genomico).

Gravidanza. Le pazienti che desiderano avere una gravidanza dovrebbero ricevere un counseling prenatale specifico (Smith & Gutmann, 2016). Infatti, c'è un alto rischio per i feti nati da madri con più di 150 (CTG)_n di presentare un'espansione delle triplette nucleotidiche (Redman et al., 1993). Sono disponibili test prenatali che possono essere eseguiti prima dell'impianto o in utero (Esposito et al., 2013; Kamsteeg et al., 2012). Rispetto alla popolazione generale, si riscontra un tasso più elevato di gravidanze ectopiche, aborti spontanei, feti nati morti, placenta praevia e travaglio pretermine (Awater et al., 2012; Hopkins et al., 2014). È possibile effettuare una diagnosi prenatale

quando uno dei genitori è affetto e la diagnosi genetica è stata confermata: viene effettuato un prelievo di villi coriali alla decima- undicesima settimana di gestazione. Tale indagine può evidenziare la presenza dell'anomala espansione di nucleotidi nel feto con risultati affidabili che permettono di stabilire se il bambino possa presentare la patologia e, in base all'entità dell'espansione, fornire indicazioni generali sulla severità clinica. Tuttavia, essendo il grado di espansione diverso nei vari tessuti e organi, non è ad oggi possibile predire con certezza la gravità di malattia (Savić Pavićević et al., 2013).

Laboratorio. A livello laboratoristico il paziente distrofico miotonico potrebbe presentare valori di creatinfosfochinasi (CPK) normali o moderatamente elevati (Meola, 2013). È frequente un aumento degli enzimi epatici, soprattutto delle gamma-glutamyl-transferasi (γ GT), come un'ipogammaglobulinemia IgG, entrambi per motivi non noti.

NCS e EMG. La conduzione nervosa (NCS) è tipicamente normale nei soggetti senza comorbidità sottostanti (ad esempio diabete, dislipidemie, etc.) o malattia grave (Peric et al., 2013). All'EMG la presenza di scariche miotoniche, unità motorie miopatiche e reclutamento precoce sono caratteristiche importanti della DM1 (Li et al., 2013). È importante notare che le scariche miotoniche all'EMG non si osservano nei neonati con distrofia miotonica congenita, ma sono solitamente presenti poco prima dell'inizio della miotonia clinica, a circa cinque anni. Generalmente, le caratteristiche scariche miotoniche riscontrate all'EMG sono prevalenti ai muscoli distali rispetto ai prossimali (Burakgazi, 2019).

Biopsia muscolare. La biopsia muscolare non è di per sé necessaria per la diagnosi e raramente si arriva ad eseguirla, grazie all'introduzione del test genetico. Se effettuata, evidenzia un'atrofia selettiva delle fibre di tipo I, un aumento del numero dei nuclei, numerose fibre ad anello caratterizzate da una sottile striscia periferica di miofibrille orientate a 90° rispetto al resto della fibra. Non si osservano abitualmente necrosi delle fibre muscolari ed aumento del tessuto connettivale, almeno negli stadi iniziali, della DM1 (Meola, 2013; Meola & Cardani, 2015).

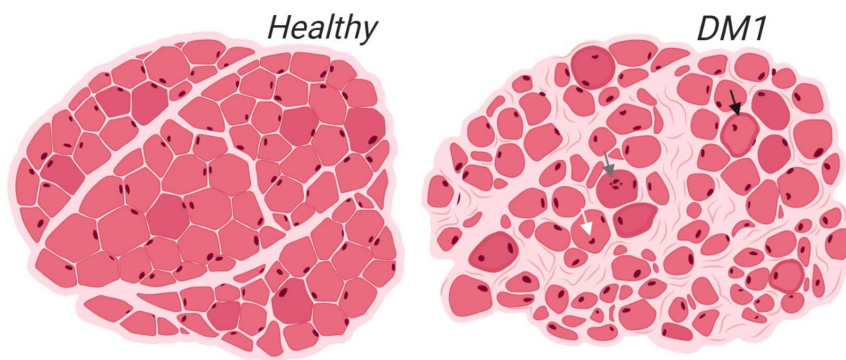


Figura 17 – Istopatologia del *tessuto* muscolare scheletrico umano sano e miotonico della distrofia di tipo 1 (DM1). Confronto schematico tra muscolo scheletrico sano e *affetto* DM1 che mostra i principali segni istopatologici della DM1, inclusi: nuclei centrali (freccia bianca), ammassi nucleari picnotici (freccia grigia) e fibre ad anello (freccia nera). Si possono anche osservare irregolarità nella dimensione e nella forma delle fibre (*Ozinski et al., 2021*)

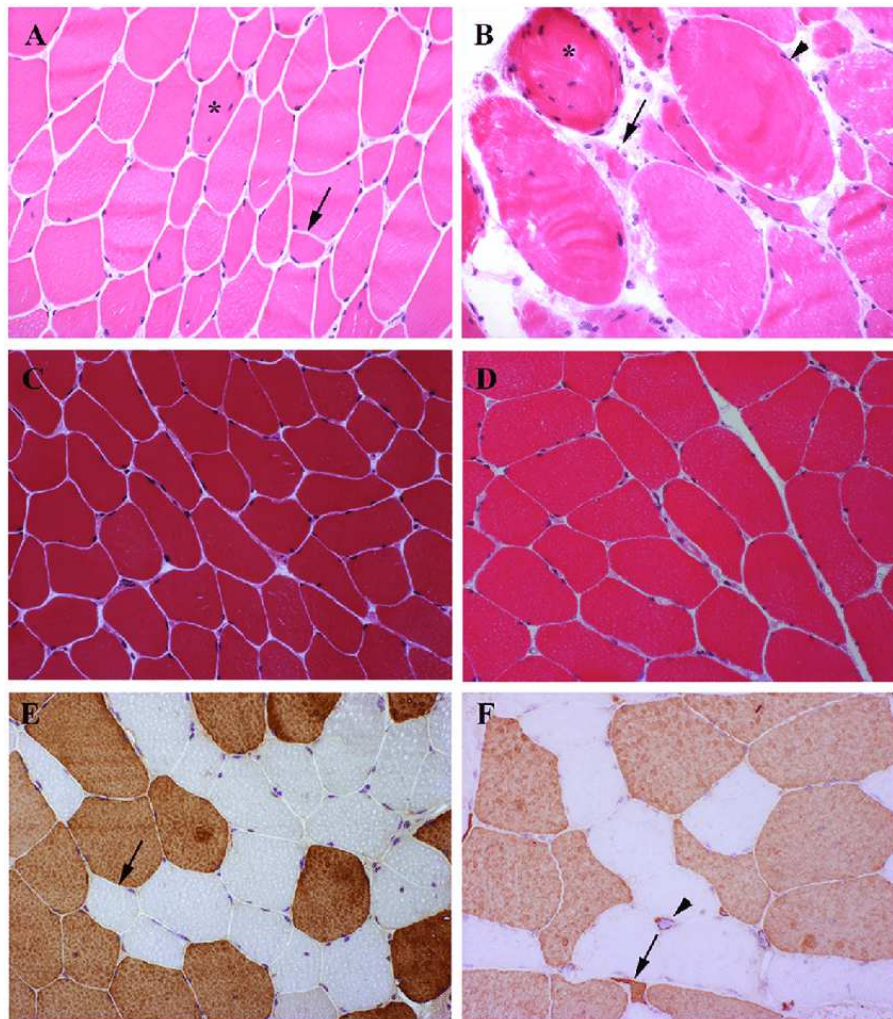


Figura 18 – Analisi istopatologica delle biopsie muscolari. (A-D) Colorazione H&E di sezioni muscolari ottenute da due pazienti DM1 che hanno eseguito due biopsie successive in anni di età diversi. Immunohistochemica delle sezioni muscolari del bicipite brachiale DM1 e DM2 (E-F) (*Renna et al., 2017*)

Al momento non esiste una terapia curativa o in grado di modificare la storia naturale della patologia (Smith & Gutmann, 2016). Pertanto, lo specialista si dovrebbe concentrare sulla consulenza genetica, sul somministrare la terapia sintomatica adeguandola al caso specifico (antidolorifici, trattamenti per la miotonia e per l'ipersonnia), sul preservare la funzione e l'indipendenza attraverso un approccio multidisciplinare integrato, prevenendo complicanze cardio-polmonari, cadute, deterioramento cognitivo, peggioramento della disfagia, etc. Nel contesto della miotonia non vi è un trattamento specifico approvato dall'FDA o dall'EMA, ma esiste un'evidenza di Classe 1 che supporta l'uso della *mexiletina*, un bloccante dei canali del sodio facente parte della classe Ib dei farmaci antiaritmici, a dosi comprese tra 150 mg e 200 mg tre volte al giorno (Logigian et al., 2010).

3. Aspetti neuropsicologici e coinvolgimento del SNC

La DM1, come abbiamo visto precedentemente, è una patologia multisistemica, pertanto, nell'evoluzione del quadro clinico vi è un ruolo anche del sistema nervoso centrale. Il coinvolgimento cerebrale nella DM1 è eterogeneo tra i diversi fenotipi clinici (Gourdon & Meola, 2017), comprendendo una combinazione variabile di disturbi specifici dello sviluppo, deficit cognitivi, disturbi di personalità, del comportamento, della sfera affettiva e del sonno (Laberge et al., 2004; Okkersen, Buskes, et al., 2017). In aggiunta, come indicato in letteratura, queste caratteristiche cliniche sono tendenzialmente accompagnate da alterazioni evidenti anche all'imaging cerebrale strutturale e funzionale (Minnerop et al., 2018; Serra et al., 2014).

DM1 congenita. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale è stato documentato per la prima volta in pazienti con esordio congenito (CDM1) ed è ormai appurato. La CDM1 (solitamente > 1.000 ripetizioni CTG), la forma più grave ed invalidante di malattia, può esordire nel periodo prenatale con polidramnios e diminuzione dei movimenti attivi fetali (MAF). In genere, vi è un elevato tasso di mortalità alla nascita e sono comuni quadri di insufficienza respiratoria, ipotonia e difficoltà nella suzione (Ho et al., 2015). Nei bambini che superano il periodo critico neonatale, il profilo di sviluppo neurologico (in particolare le abilità motorie e linguistiche) migliora nella prima infanzia e apparentemente più velocemente nei maschi (Prasad et al., 2016). Tuttavia, sono stati riportati da diversi autori, in pazienti con DM1 ad esordio nell'infanzia, disabilità intellettive moderato-gravi, ridotti valori di QI, disturbi del neuro-sviluppo, deficit nelle abilità visuo-spaziali e/o visuo-costruttive, deficit di attenzione con o senza disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), disturbi dello spettro autistico, problemi nella comunicazione verbale e ansia sociale (Angeard et al., 2007; Douniol et al., 2009, 2012; Ekström et al., 2008, 2009; Meola & Sansone, 2007). In aggiunta, studi di neuroimaging in questi pazienti rivelano una dilatazione ventricolare in più del 50% dei casi presente già alla nascita, supportando così l'ipotesi di un'origine prenatale del ritardo mentale (Kuo et al., 2005).

DM1 ad esordio nell'infanzia. Nella forma ad esordio giovanile, i sintomi a carico del sistema nervoso centrale prevalgono su quelli muscolari, insorgono nell'infanzia prima

dei dieci anni di età e solitamente non si repertano segni prenatali suggestivi; le alterazioni più evidenti sono di natura comportamentale (Meola & Sansone, 2007). Si manifestano, generalmente in età scolare, disturbi dell'apprendimento e difficoltà nelle relazioni con i coetanei; i bambini possono presentare comportamenti tipici dei disturbi dello spettro autistico, mancanza di interesse ed inibizione, caratteristiche che si collegano alla sindrome disesecutiva ad esordio in età adulta. Il disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD) è frequente e viene spesso diagnosticato in età prescolare, prima di evolvere in disturbo d'ansia nell'infanzia e nella prima età adulta. In questo contesto, come nella forma dell'adulto possono essere presenti eccessiva sonnolenza diurna e fatica cronica (Quera Salva et al., 2006; Steyaert et al., 1997). Anche relativamente a questo fenotipo clinico è stato riportato un deterioramento cognitivo con QI inferiore alla norma per l'età (Steyaert et al., 1997; Van Spaendonck et al., 1995). All'imaging, spesso, il quadro neurologico risulta in linea con la norma di riferimento, ma mancano studi quantitativi su coorti più ampie di pazienti. Possono repertarsi dilatazione ventricolare e allargamento dei solchi ma, a differenza della forma congenita, non sono prominenti e le lesioni iperintense della sostanza bianca che si osservano nella forma dell'adulto sono poco frequenti (Meola & Sansone, 2007).

DM1 ad esordio nell'età adulta, funzionamento cognitivo. Per quanto riguarda il funzionamento cognitivo nella DM1 ad esordio nell'età adulta, vi sono svariati studi che ne testimoniano le caratteristiche. Sono stati osservati punteggi sul quoziente d'intelligenza (QI) complessivo misurato con Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) rientrano nel range di normalità, ma risultano inferiori rispetto ai controlli. In un sottogruppo di pazienti, con intervallo CTG 500-700, sono stati riscontrati valori di quoziente di intelligenza (QI) ridotti, indipendentemente dal grado di disabilità muscolare. Anche al MMSE (Mini Mental State Examination), un test di screening neuropsicologico comunemente utilizzato, i punteggi rientrano nell'intervallo di normalità, sebbene siano comunque inferiori rispetto ai controlli sani con stessa età ed istruzione (Meola & Sansone, 2007). Questi studi, pur essendo interessanti, sono limitati da restrizioni metodologiche e soprattutto dalla variabilità dei pazienti considerati. Rimane ancora una questione controversa se le misurazioni dell'intelligenza globale siano o meno correlate alle dimensioni della ripetizione CTG; alcuni autori hanno concluso che

quest'ultima possa essere correlata ai punteggi del QI o del MMSE (Damian et al., 1994; Jaspert et al., 1995; Marchini et al., 2000; Perini et al., 1999; J. S. Rubinsztein et al., 1997; Turnpenny et al., 1994), ma altri non hanno trovato alcuna correlazione (Meola et al., 1999, 2003a; Modoni et al., 2004).

Diversi autori hanno dimostrato che i pazienti con DM1 mostrano una compromissione selettiva delle funzioni cognitive, in particolare dei domini attentivi, visuo-spaziali, ed esecutivi (Meola et al., 2003a).

Può essere postulata, tenendo conto dell'insieme delle alterazioni cognitive tipiche della malattia, una sindrome disesecutiva dovuta a compromissione dei lobi frontali (Gaul et al., 2006), confermata anche da alcuni studi di neuro-imaging (Fukuda et al., 2005). Nel 2007, Meola e Sansone hanno, a tal proposito, introdotto il concetto di "sindrome disesecutiva - *DM1 related*" ponendo l'accento sulle alterazioni neuropsicologiche eterogenee di questa complessa patologia.

Un ulteriore elemento caratteristico che rientra nella sindrome è il *temperamento apatico*, osservabile clinicamente nei pazienti e spesso riferito anche dai familiari o dal caregiver (Meola & Sansone, 2007). È bene specificare che inattività e riduzione dell'iniziativa sono caratteristiche tipiche delle malattie cronico-progressive muscolari. Rubinsztein et al. hanno applicato una scala di valutazione specifica per l'apatia e hanno dimostrato come questo stato psicologico fosse significativamente maggiore nei pazienti con DM1 rispetto ai controlli sani o ai pazienti con una neuropatia ereditaria, la malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT), e ciò non era correlato al grado di compromissione muscolare o alla durata della malattia (J. Rubinsztein et al., 1998). L'apatia sembra essere associata alla disfunzione del lobo frontale indipendentemente dalla stanchezza cronica, dalla sonnolenza, dall'età, dal sesso dalla disabilità motoria (Gallais et al., 2015). I pazienti DM1 vengono, pertanto, spesso descritti come apatici, caratterizzati da mancanza di iniziativa e gravi difficoltà nelle attività della vita quotidiana, comprese le interazioni sociali; ciò può avere un ruolo nel possibile ritardo nella diagnosi e nel trattamento della patologia; solitamente minimizzano i loro sintomi, non si presentano agli appuntamenti ambulatoriali e sembrano indifferenti alla loro salute; l'impressione clinica generale nella maggior parte dei casi è quella di noncuranza, indifferenza, diminuzione della partecipazione emotiva e ritardo psicomotorio (Meola & Sansone, 2007).

Andando più nello specifico, i soggetti affetti da DM1 mostrano anche una ridotta consapevolezza di malattia e di progressione della stessa, definita “*anosognosia*” o mancanza di insight, condizione che conduce ad una falsa attribuzione secondaria di sintomi clinici, ritardo nella diagnosi e bassa compliance ai trattamenti (Kobayakawa et al., 2012; Meola & Sansone, 2007). Questo risultato è stato confermato in uno studio relativamente recente, in cui un'alta percentuale dei soggetti DM1 in esame (51,6%) non ha mostrato consapevolezza di malattia (Baldanzi et al., 2016).

In particolare, gli individui affetti presentano, tendenzialmente, deficit nelle prestazioni *visuo-spaziali* con punteggi nei test neuropsicologici significativamente inferiori rispetto ai controlli abbinati per età e istruzione (Meola & Sansone, 2007). Tali deficit sono stati confermati anche da uno studio di Modoni et al. condotto su un campione di pazienti stratificati per dimensione delle ripetizioni CTG, dimostrando che i deficit visuo-spaziali caratterizzano il profilo neuropsicologico dei pazienti adulti con DM1, anche quelli che all'analisi genetica presentano poche espansioni di triplette, a differenza dei pazienti affetti dalla forma congenita che hanno un deficit intellettivo ormai riconosciuto (Modoni et al., 2004).

Prendendo in considerazione le *capacità attentive*, diversi ricercatori hanno descritto profili cognitivi caratterizzati dalla presenza di deficit di attenzione con prestazioni scarse e punteggi inferiori al range di normalità nei test neuropsicologici standardizzati (Modoni et al., 2004; Winblad et al., 2005).

Meola et al. hanno osservato una differenza significativa nei punteggi nei test specifici per le capacità attentive tra pazienti con DM1 moderatamente grave e i controlli sani (Meola & Sansone, 2007).

Al contrario, la *capacità di fluenza verbale* e di *recupero lessicale* vengono generalmente conservati (Meola et al., 1999, 2003a), anche se spesso la combinazione di debolezza dei muscoli facciali, della mascella, della mandibola e del palato, può provocare qualche disturbo nel linguaggio. Ulteriori fattori “periferici” possono aggravare la produzione verbale, come la miotonia dei muscoli della lingua e alcune malformazioni strutturali, la sublussazione della mandibola e la mal occlusione, presenti più frequentemente rispetto alla popolazione generale (Meola & Sansone, 2007).

Una valutazione neuropsicologica, con un'analisi estensiva delle funzioni cognitive, può mettere in luce il coinvolgimento del SNC al fine di poter individuare al meglio le

componenti deficitarie e residue del soggetto in esame. Oltre ad avere un valore diagnostico e prognostico, l'impiego di test neuropsicologici scelti ad hoc da professionisti esperti permette di migliorare la gestione multidisciplinare e l'assistenza del paziente e di verificare la compliance e l'efficacia di un trattamento in corso.

DM1 ad esordio nell'età adulta, coinvolgimento neuropsichiatrico. Accade frequentemente che, oltre a deficit cognitivi, i pazienti affetti da DM1 presentino disturbi neuropsicologici e neuropsichiatrici quali alterazioni della personalità e del tono dell'umore, con conseguente riduzione degli interessi, scarsa spinta motivazionale e ridotta compliance ai trattamenti medici (Meola et al., 2003a; Peric et al., 2014; Winblad et al., 2005).

È tuttora dibattuto se *disturbi d'ansia e disturbi depressivi* siano più frequenti in questi pazienti piuttosto che nella popolazione generale (Winblad et al., 2010) perché, per esempio, solo in pochi casi vengono pienamente soddisfatti i criteri diagnostici per un disturbo depressivo maggiore (Bungener et al., 1998; Meola et al., 2003a). Meola et al. hanno riportato, inoltre, che i disturbi d'ansia non venivano repertati nei pazienti arruolati nello studio e sottoposti ad una batteria di test neuropsicologici e colloqui psichiatrici, potendo concludere che la prestazione patologica riscontrata, ad esempio, nella valutazione della funzione frontale non poteva essere attribuita ad ansia o disturbi affettivi simili (Meola et al., 2003a).

Un altro dato interessante è l'elevata prevalenza riscontrata nella DM1 di *disturbi di personalità* in alcuni (Delaporte, 1998; E. R. Johnson et al., 1995), ma non in tutti gli studi (Meola et al., 2003a). Nello specifico, per disturbo di personalità si intende “un pattern abituale inflessibile e pervasivo di esperienza interiore e di comportamento che devia marcatamente rispetto le aspettative della cultura dell'individuo e si manifesta almeno in una delle seguenti aree: cognizione, affettività, funzionamento interpersonale o controllo degli impulsi, compromette la vita sociale, interpersonale e lavorativa della persona e non è manifestazione o conseguenza di altri disturbi” (American Psychiatric Association, 2013). In questo scenario, sono state avanzate diverse possibili spiegazioni: questi disturbi possono essere visti come il risultato di processi naturali di *coping* (strategie adattative) associati a un disturbo neuromuscolare fisicamente debilitante e deformante (quindi causati indirettamente dalle conseguenze sociali della malattia) (Bird

et al., 1983), oppure possono derivare dalla mutazione genetica e al disturbo cerebrale associato/consequente (Delaporte, 1998).

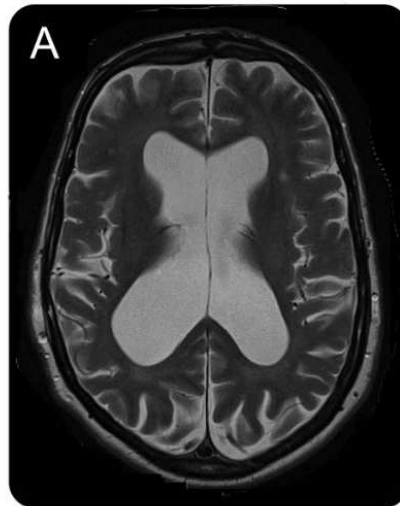
Alla luce degli attuali dati presenti in letteratura non è chiaro se i pazienti con DM1 abbiano un pattern di personalità specifico connesso alla patologia. Tuttavia, Meola et al. hanno suggerito che potrebbe esserci un profilo omogeneo con tratti di personalità evitante nei pazienti con DM1, senza raggiungere, però, punteggi che caratterizzerebbero un franco disturbo evitante di personalità (cluster C) (Meola et al., 2003b).

Skull/cranial vault

- Hyperostosis
- Whole-brain atrophy
- Increased ventricular volume

White matter

- WMH frontal>temporal/parietal>occipital
- Temporo-polar WMH
- Widespread reduced FA, increased MD in projection, association, and commissural fiber systems
- Enlarged Virchow-Robin spaces



Gray matter

- Widespread volume reduction of cortical and deep gray matter
- Reduced cortical thickness (occipital, parietal, temporal lobe)

**Functional
PET/SPECT**

Reduced whole-brain perfusion and glucose uptake; reduced perfusion and glucose uptake frontal>temporal/parietal>occipital

MRS

Reduced NAA/Cr in multiple cortical regions

fMRI

Alterations in central motor system and resting-state functional networks

Figura 19 – Riepilogo dei risultati ottenuti all’imaging strutturale e funzionale nella DM1 (Okkersen, Monckton, et al., 2017)

3.1 Social Cognition, riconoscimento delle emozioni e ToM

La nostra capacità di interagire con coloro che ci circondano gioca un ruolo basilare nelle nostre relazioni personali e interpersonali, nel nostro benessere mentale e nella nostra capacità di interagire funzionalmente con la complessa società in cui siamo immersi. Gli studi in ambito delle neuroscienze cognitive ed affettive mirano a comprendere la neurobiologia alla base dei nostri comportamenti sociali e delle interazioni con gli altri. Le ricerche indagano la cognizione sociale sia nelle popolazioni sane che in quelle cliniche, come nelle persone con un disturbo dello spettro autistico o con patologie cerebrali acquisite. Nel panorama delle patologie neuromuscolari, i soggetti affetti da DM1 riflettono, nella vita di tutti i giorni, problematiche spesso misconosciute e difficoltà verosimilmente riferibili alla cognizione sociale. Nello specifico, con il termine “*cognizione sociale*” si indica il meccanismo attraverso il quale gli esseri umani possono percepire, immagazzinare, recuperare e regolare le informazioni su se stessi e sugli altri; ci consente di speculare su come si possano sentire i nostri simili, su cosa possano pensare e quali possano essere le loro intenzioni (Adolphs, 2009). In questo processo sociale, gli studi di cognizione sociale si occupano, tendenzialmente, di aspetti riferiti alla comprensione delle intenzioni degli altri, del riconoscimento delle emozioni, della capacità di seguire lo sguardo altrui, del meccanismo di attenzione condivisa e della teoria della mente (ToM) (Frith & Frith, 1999). Le metodiche strumentali e le indagini funzionali, come il neuroimaging (Frith & Frith, 2006; Adolphs, 2009; Tranel et al., 2002; Sabatinelli et al., 2011) e gli studi sugli animali (Premack & Woodruff, 1978) hanno reso possibile la localizzazione di alcune aree cerebrali che possono essere coinvolte in particolari aspetti della cognizione sociale. Ad esempio, è stato dimostrato il coinvolgimento del solco temporale superiore in paradigmi che prevedono vari compiti empatici come il “*Prospective Taking*”, in cui viene richiesto di assumere la prospettiva altrui. (Frith & Frith, 2006).

Regioni del cervello come i lobi temporali anteriori, il giro occipitale inferiore, la corteccia temporo-occipitale infero-laterale, i gangli della base, l'amigdala e in particolare la corteccia prefrontale ventro-mediale sembrano essere particolarmente coinvolte nella percezione ed elaborazione del comportamento sociale (Adolphs, 2009; Tranel et al., 2002; Sabatinelli et al., 2011).

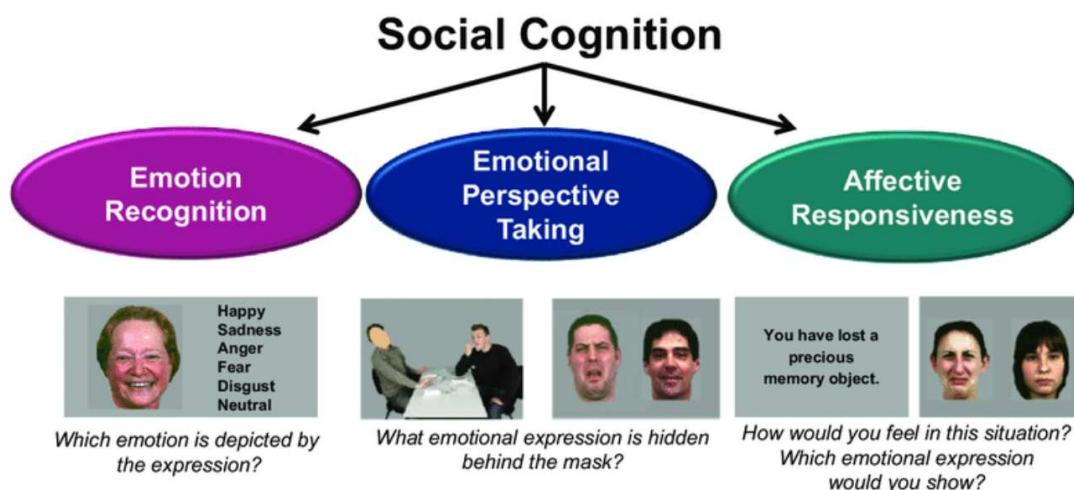


Figura 20 – Misure neuro-cognitive della cognizione sociale (Rupp et al., 2021)

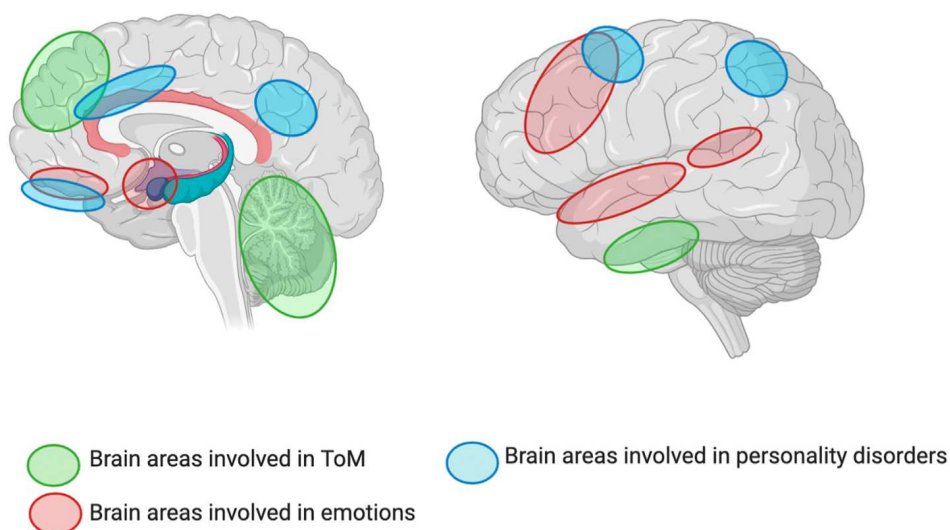


Figura 21 – La figura riassume le principali aree cerebrali coinvolte nella ToM (cerchi verdi), nel riconoscimento emotivo (cerchi rossi) e nei disturbi della personalità (cerchi blu) nei pazienti affetti da DMI (Leddy et al., 2021)

Il termine “mentalizzazione” indica la nostra capacità di percepire, elaborare ed interpretare i comportamenti propri e altrui come risultato di stati mentali interni, cioè come risultato di desideri, credenze, aspettative, bisogni, obiettivi e sentimenti (Lüdemann et al., 2021). L’ipotesi, secondo la quale il comportamento sia causato da stati mentali è stata chiamata “atteggiamento intenzionale” (Dennett, 1987) o “avere una teoria

della mente” (Premack e Woodruff, 1978). Inoltre, esistono molti tipi diversi di stati mentali che possono influenzare il modo in cui interagiamo con gli altri (Frith & Frith, 2006).

La ToM, *Theory of Mind*, si riferisce alla capacità di attribuire stati mentali agli altri e di prevedere, descrivere e spiegare il comportamento umano sulla base di tali stati mentali (Rauthmann, 2021). Solitamente, i test che la valutano, fanno parte della valutazione neuropsicologica di soggetti con vari disturbi psichiatrici come schizofrenia (Walter et al., 2009), autismo (e.g. Baron-Cohen, 1995), anoressia nervosa (e.g. Adenzato et al., 2012), depressione maggiore (e.g. Wang et al., 2008) e disturbo borderline di personalità (Arntz et al., 2009). Negli ultimi anni i ricercatori hanno iniziato a valutare le capacità di ToM in pazienti con malattie neurodegenerative, come il morbo di Alzheimer, la demenza fronto-temporale, il morbo di Parkinson, la malattia di Huntington e sclerosi laterale amiotrofica (SLA) (Poletti et al., 2012).

La capacità di riconoscere, condizionare e comportarsi rispetto a informazioni socialmente rilevanti richiede sistemi neurali che possano elaborare la percezione degli stimoli sociali, collegando tale percezione al sistema emotivo al fine di mettere in atto un comportamento funzionale e adattativo (Adolphs, 2009; Lieberman, 2007; Tamietto e de Gelder, 2008).

A sostegno di quanto detto, studi di neuroimaging condotti nell’arco di un decennio hanno dimostrato l’esistenza di una rete neurale alla base delle capacità di comprendere e prevedere il comportamento di altre persone attribuendo loro stati mentali (abilità di ToM). Questa rete neurale comprende: solco temporale posteriore superiore (pSTS), giunzione temporo-parietale (TPJ), precuneo e corteccia prefrontale (PFC) (in particolare le sue porzioni mediali) (Carrington e Bailey, 2009; Ciaramidaro et al., 2007; Enrici et al., 2011; Van Overwalle, 2009; Walter et al., 2004). Inoltre, risultati di studi su lesioni specifiche hanno evidenziato il ruolo chiave delle aree cerebrali prefrontali e frontali nelle abilità di ToM (Channon e Crawford, 2000; Lee et al., 2010a, b; Roca et al., 2011; Stone et al., 1998; Stuss et al., 2001).

Sebbene la ToM sia un argomento che suscita da sempre interesse nello scenario neuroscientifico, solo negli studi più recenti si è iniziato ad esaminare le sub-componenti principali delle abilità complesse che chiamiamo, appunto, con il termine collettivo ToM

ovvero “Theory of Mind”. Shamay-Tsoory et al. (2009, 2010) hanno mostrato che sono due i sistemi neurali coinvolti:

- Una *componente cognitiva* che entra in gioco nell’elaborazione delle credenze e delle intenzioni (attribuzione delle intenzioni IA)
- Una *componente affettiva* che entra in gioco nell’elaborazione delle emozioni e dei sentimenti degli altri (attribuzione delle emozioni EA)

Ciascuno di questi due sistemi può essere suddiviso in tre componenti principali: due componenti principalmente sottocorticali (Cogn1 e Cogn2, Aff1 e Aff2) e una componente principalmente corticale (che collega le regioni posteriori, che includono la ToM sia cognitiva che affettiva, TPJ, STS e PCC/PCun, con più regioni anteriori; Cogn3 e Aff3). Infatti, diversi studi sulle lesioni hanno fornito prove sul fatto che la ToM possa essere considerata un costrutto multi-dimensionale e che diverse sub-componenti possano, quindi, essere reclutate in maniera differente a seconda dei compiti cognitivi e affettivi della ToM stessa (Poletti et al., 2012). Infine, scoperte recenti suggeriscono che, mentre le PFC dorso-laterali e ventro-mediali mostrano preferenze per l’elaborazione di stati mentali cognitivi o affettivi, le regioni posteriori della rete ToM (cioè precuneo, TPJ e pSTS) non mostrano questa preferenza (Abu-Akel e Shamay-Tsoory, 2011).

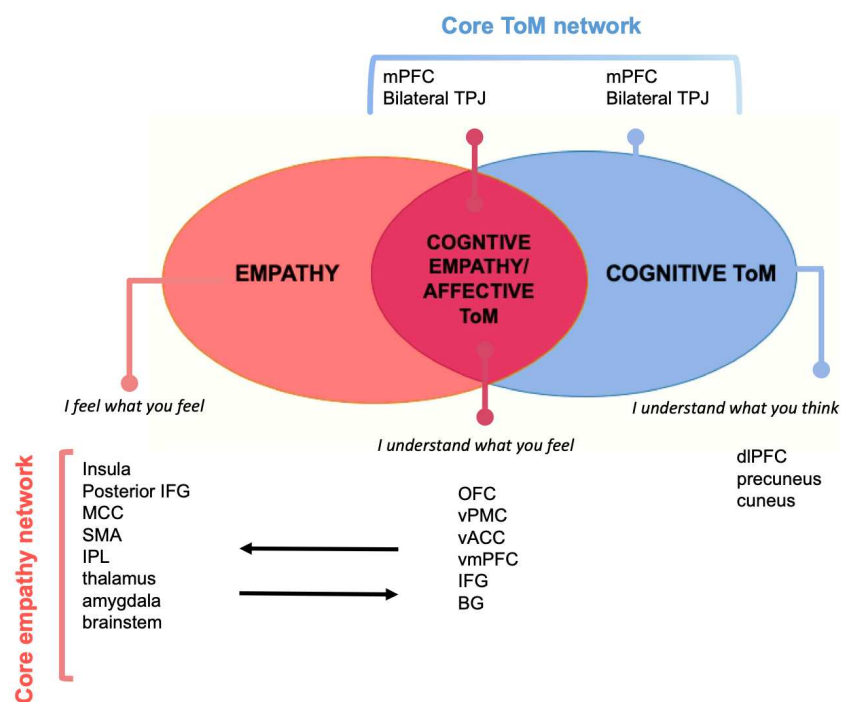


Figura 22 – Modello del rapporto tra empatia, ToM affettiva e ToM cognitiva (Social cognition in the FTLD spectrum: evidence from MRI | Journal of Neurology, s.d.)

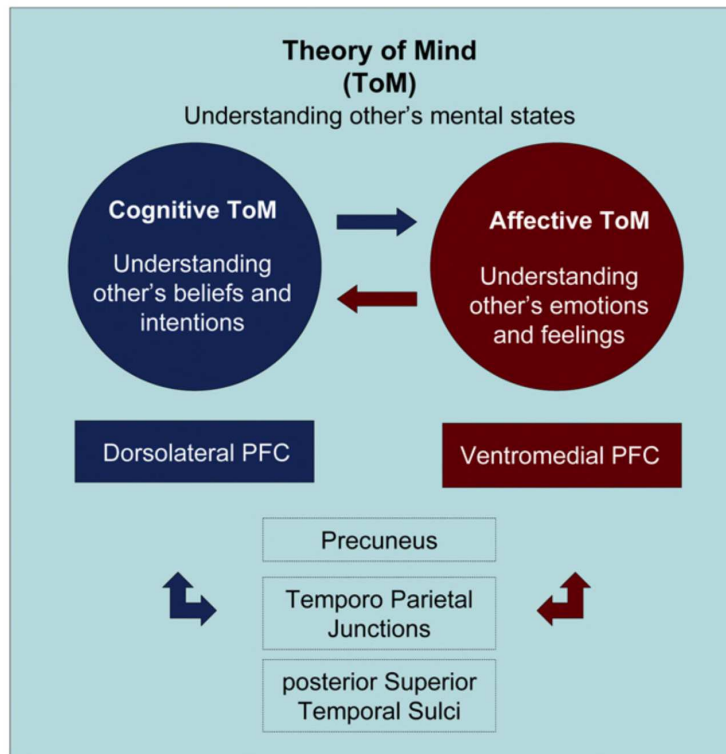


Figura 23 – Modello del rapporto tra ToM affettiva e ToM cognitiva (Poletti et al., 2012)

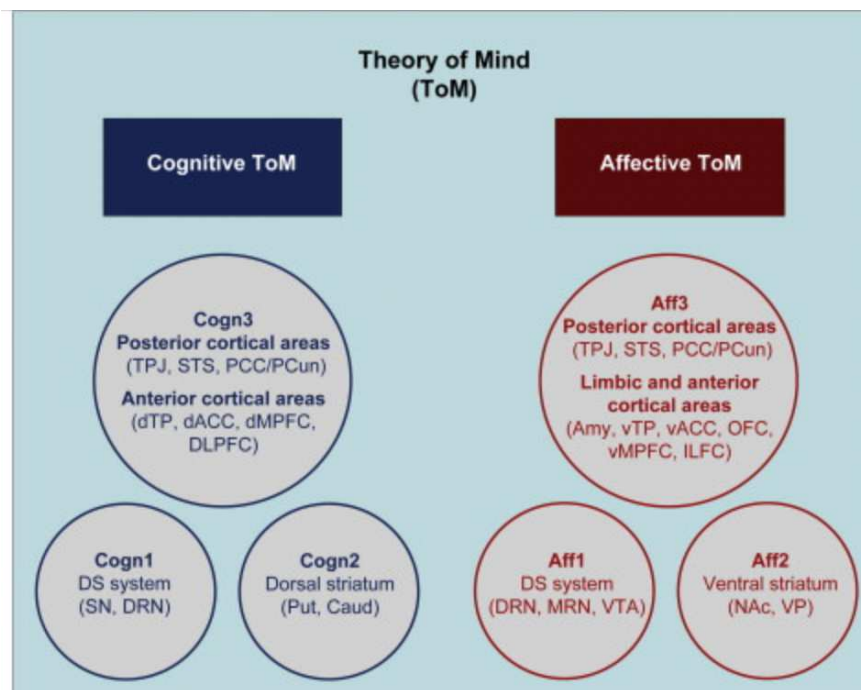


Figura 24 – Modello di elaborazione della ToM che delinea le reti neuroanatomiche e neurochimiche coinvolte nella rappresentazione degli stati mentali, in particolare gli aspetti cognitivi e affettivi (Poletti et al., 2012)

4. Obiettivi dello studio

Obiettivi dello studio sono:

- descrivere le caratteristiche del disturbo neuropsicologico, utilizzando un'ampia batteria di test, in pazienti consecutivamente afferiti ad un Centro di Riferimento Regionale (Centro Clinico NeMO -NEuroMuscular Omnicentre) di Ancona
- descrivere le correlazioni del disturbo neuropsicologico con gli altri domini coinvolti nella malattia, in particolare i disturbi di cognizione sociale e i disturbi respiratori

5. Materiali e Metodi

Popolazione:

Sono stati inclusi nello studio descritto in questa tesi soggetti adulti (≥ 18 anni) con diagnosi di Distrofia Miotonica di tipo 1, consecutivamente afferiti presso un Centro di Riferimento Regionale (Centro Clinico NeMO -NEuroMuscular Omnicentre) di Ancona.

Criteri di inclusione:

- Diagnosi di Distrofia Miotonica tipo 1 geneticamente determinata
- Età >18 anni

Criteri di esclusione:

- Presenza di altre malattie neurologiche o psichiatriche che possano determinare compromissione delle abilità cognitive
- Deficit cognitivo severo (Montreal Cognitive Assessment <15)
- Deficit di forza severo (Muscular Impairment Rating Scale >4)
- Deficit ventilatorio severo (presenza di tracheostomia o Ventilazione Non Invasiva > 16 ore)

Protocollo di studio:

Ciascun paziente è stato valutato presso l'Ambulatorio del Centro Clinico NEMO, con:

- Anamnesi;
- Esame obiettivo neurologico, comprensivo della scala MRC (Medical Research Council Scale) (Compston, 2010), della scala MIRS (Muscular Impairment Rating Scale);
- Valutazione neuropsicologica: MoCa- Montreal Cognitive Assessment (Nasreddine et al., 2005), Test di Stroop (Brugnolo et al, 2016), Trail Making Test (Giovagnoli et al, 1996), Fluenza verbale fonemica e semantica, Matrici Progressive di Raven (Raven et al, 1940), Digit Span Forward e Backward, Memoria di Prosa, Figura Complessa di Rey-Osterrieth copia e rievocazione differita (Caffarra, 2002).

- Test che indagano la cognizione sociale (Story based empathy task-SET, Reading the mind in the eyes- RMET)
- Esame obiettivo pneumologico, scala EPSS: Epworth Sleepiness Scale (Vignatelli et al., 2003), prove di funzionalità respiratoria (spirometria semplice), saturimetria notturna, poligrafia;

Alcuni pazienti sono stati sottoposti a RMN-PET al fine di valutare le alterazioni morfologiche e funzionali di neuroimaging utili per interpretare i disturbi neuropsicologici.

La MRC viene eseguita su gruppi muscolari degli arti superiori ed inferiori (flessori delle dita, abduktore breve pollice, estensore delle dita, estensore del carpo, bicipite, tricipite, deltoide, tibiale anteriore, ileopsoas, quadricipite, flessori plantari del piede), per la valutazione clinica della forza muscolare. Il deficit motorio è stato, ulteriormente, classificato anche sulla base della Muscular Impairment Rating Scale (MIRS), una scala di valutazione validata e specifica per i pazienti affetti da DM1.

Tabella 1 – Medical Research Council Scale (MRC)

Grado	Descrizione
0	Assenza di contrazione muscolare visibile
1	Contrazione muscolare visibile associata a un movimento dell'arto limitato o assente
2	Movimento dell'arto solo in assenza di gravità
3	Movimento contro gravità, ma non contro resistenza
4	Movimento almeno contro la resistenza fornita dall'esaminatore
5	Forza piena

Tabella 2 –Muscular Impairment Rating Scale (MIRS)

Grado	Descrizione
1	Non deficit neuromuscolari
2	Segni minimi (miotonia, ipotrofia masseterino-temporale, deficit dei muscoli mimici del volto, debolezza dei flessori del collo, ptosi, rinolalia, non deficit distale tranne debolezza dei flessori delle dita)
3	Debolezza distale (non debolezza prossimale eccetto deficit isolato del tricipite brachiale)
4	Deficit di forza prossimale, da lieve a moderato
5	Severo deficit di forza prossimale (MRC \leq 3/5)

Per la valutazione della funzionalità respiratoria e dei disturbi del sonno ai soggetti in studio è stato somministrato:

- La scala ESS - Epworth Sleepiness Scale (Vignatelli et al., 2003) valuta la possibile presenza di eccessiva sonnolenza diurna

ESS-Epworth Sleepiness Scale

La scala di valutazione ESS comprende un questionario autosomministrabile, pensato per valutare il livello generale di sonnolenza diurna, concettualmente definita come propensione ad appisolarsi o addormentarsi. Comprende otto “items” (a-h), ciascuno dei quali indaga la probabilità di addormentarsi in otto contesti di vita abituale nell’ultimo periodo (ad esempio: guardando la televisione, mentre si legge qualcosa etc.). A ciascun item si può attribuire da 0 fino a 3 punti (0= non mi addormento mai; 1= ho qualche probabilità; 2= c’è discreta probabilità; 3= alta probabilità di addormentarmi) ed il punteggio finale varia, pertanto, da 0 a 24. L’intervallo proposto per i soggetti non affetti da patologia è 0–10, per cui valori >10 sono indicativi di eccessiva sonnolenza diurna. (M. W. Johns, 1992). La letteratura di riferimento mostra una buona affidabilità della ESS in soggetti con disturbi respiratori del sonno, disturbi primari del sonno, e in soggetti sani (M. W. Johns, 1992). Tuttavia, per quanto riguarda la DM1, è stata segnalata una debole validità interna, probabilmente perché alcuni elementi risultano irrilevanti o inappropriati per pazienti affetti da questa patologia (Hermans et al., 2013).

Al fine di avere una visione più ampia e una comprensione globale della funzionalità respiratoria sono state valutate le spirometrie, nonché le pulsossimetrie e le poligrafie notturne, a seconda della disponibilità per singolo paziente. I valori presi in considerazione sono quelli di capacità vitale forzata (FVC) in clinostatismo ed ortostatismo picco di flusso durante tosse (PCEF), Oxygen Desaturation Index (ODI), Apnoea Hypopnoea Index (AHI), tempo di registrazione trascorso con saturazione di ossigeno < 90% in percentuale (T90) e saturazione media.

Inoltre, a completamento del quadro clinico dei pazienti inclusi nello studio, sono stati somministrati test neuropsicologici volti ad indagare il singolo dominio cognitivo.

Per il *funzionamento cognitivo generale*:

- *MoCa- Montreal Cognitive Assessment*

Il MoCA è uno strumento di screening cognitivo comprendente un foglio A4 composto da vari sub-test che coprono diversi domini cognitivi (funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali, memoria, attenzione, linguaggio, astrazione, memoria di lavoro, orientamento spazio-temporale), è un test di rapida somministrazione e si possono totalizzare un massimo di 30 punti.

La *memoria a breve termine* viene valutata chiedendo al paziente di memorizzare cinque nomi e di riferire gli stessi dopo circa cinque minuti (5 punti).

Le *abilità visuo-spaziali* vengono sondate utilizzando il disegno di un orologio (chiedendo di disegnare le lancette alle ore 11.10) (3 punti) e di un cubo tridimensionale, che il paziente deve copiare (1 punto); questi due sub-test esplorano anche, insieme al Trail Making (1 punto), multipli aspetti delle funzioni esecutive.

Per saggiare *l'attenzione*, la *concentrazione* e la *memoria di lavoro* l'esaminatore somministra un compito di "attenzione sostenuta" (il soggetto deve battere le mani ogni volta che sente la lettera "A"; 1 punto), un compito di sottrazione seriale (partendo da 100 sottraggo per cinque volte 7;3 punti) e un compito in cui al paziente viene chiesto di ripetere varie cifre nello stesso ordine in cui le ha

riportate l'esaminatore e solo successivamente in ordine inverso (1 punto ciascuno).

Il *linguaggio* viene valutato chiedendo al soggetto esaminato di nominare tre animali poco familiari (leone, cammello, rinoceronte; 3 punti), di ripetere due frasi sintatticamente complesse (2 punti) e di riferire all'esaminatore il maggior numero di parole che iniziano con la lettera "F", in un minuto.

Infine, viene appurato l'orientamento spazio-temporale semplicemente chiedendo al paziente in esame il luogo, il giorno, il mese e l'anno corrente (6 punti). (Nasreddine et al., 2005)

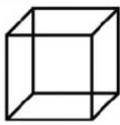
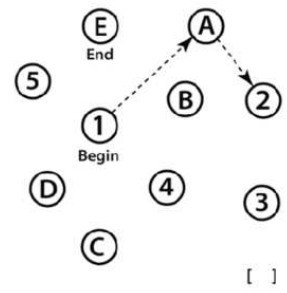
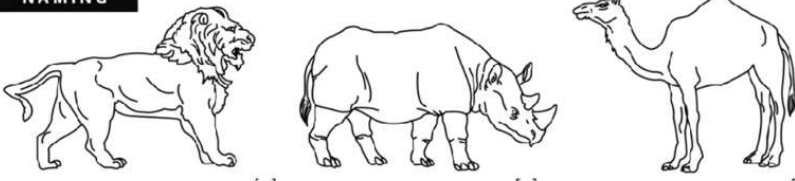
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) Version 7.1 Original Version		NAME :	Education :	Date of birth :	POINTS		
		Sex :		DATE :			
VISUOSPATIAL / EXECUTIVE			Draw CLOCK (Ten past eleven) (3 points)		___/5		
 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Contour <input type="checkbox"/> Numbers <input type="checkbox"/> Hands					
NAMING		 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			___/3		
MEMORY	Read list of words, subject must repeat them. Do 2 trials, even if 1st trial is successful. Do a recall after 5 minutes.	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	No points
		1st trial					
		2nd trial					
ATTENTION	Read list of digits (1 digit/ sec.).	Subject has to repeat them in the forward order		[] 2 1 8 5 4		___/2	
		Subject has to repeat them in the backward order		[] 7 4 2			
	Head list of letters. The subject must: tap with his hand at each letter A. No points if ≥ 2 errors	[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					___/1
	Serial 7 subtraction starting at 100	[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
		4 or 5 correct subtractions: 3 pts , 2 or 3 correct: 2 pts , 1 correct: 1 pt , 0 correct: 0 pt					
LANGUAGE	Repeat : I only know that John is the one to help today. []						___/2
	The cat always hid under the couch when dogs were in the room. []						
	Fluency / Name maximum number of words in one minute that begin with the letter F	[] _____ (N ≥ 11 words)					___/1
ABSTRACTION	Similarity between e.g. banana - orange = fruit	[] train - bicycle	[] watch - ruler				___/2
DELAYED RECALL	Has to recall words WITH NO CUE	FACE	VELVET	CHURCH	DAISY	RED	Points for UNCUED recall only
	Category cue	[]	[]	[]	[]	[]	
Optional	Multiple choice cue						
ORIENTATION	[] Date	[] Month	[] Year	[] Day	[] Place	[] City	___/6
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30	
Administered by: _____						Add 1 point if ≤ 12 yredu	

Figura 25 –MoCa (Renna et al., 2017)

Per l'indagine delle *capacità attentive* e delle *funzioni esecutive*:

- *Test di Stroop* (Brugnolo et al., 2016)

Il test Stroop (TS) è ampiamente utilizzato per valutare l'attenzione selettiva (selezione di informazioni specifiche), la velocità di elaborazione delle informazioni e la flessibilità cognitiva (Stroop, 1935).

La versione classica del TS è composta da tre "tasks", che comprendono nomi di colori scritti con inchiostro nero, quadrati o cerchi colorati e nomi di colori stampati con inchiostro diverso (cioè, per esempio, la parola "rosso" stampata con l'inchiostro blu). L'"effetto Stroop" consiste in una risposta ritardata del soggetto nel momento in cui dovrebbe nominare selettivamente il colore dell'inchiostro ignorando il significato della parola stampata. Appurato ciò, il test di Stroop valuta i tempi di reazione a stimoli cosiddetti "non ambigui" (leggere nomi di colori con inchiostro nero o nominare colori dell'inchiostro coerenti con il significato della parola colorata) e a "stimoli ambigui" (leggere nomi di colori stampati con inchiostro diverso), valutando così i meccanismi di inibizione cruciali per le funzioni esecutive (Barkley, 1997; Neill, 1977). Tradizionalmente, il TS è stato utilizzato per valutare la funzione frontale, sebbene studi di neuroimaging mostrino che durante l'effetto Stroop viene attivata una rete neurale più ampia. A sostegno di ciò, studi con fMRI dimostrano l'attivazione non solo della corteccia prefrontale dorso-laterale (DLPFC) e della corteccia cingolata anteriore (ACC), ma anche della corteccia parietale posteriore (PPC) (Chen et al., 2013; Liu et al., 2004), anche se il ruolo di ciascuna struttura è, ancora oggi, oggetto di dibattito (Chen et al., 2013; Roelofs et al., 2006).

Il test fa spesso parte di batterie neuropsicologiche più ampie per la valutazione delle funzioni cognitive nella malattia di Alzheimer (AD) (Amieva et al., 2004), nella demenza fronto-temporale (DFT) (Dopper et al., 2014; E. K. Johns et al., 2009), nella demenza a corpi di Lewy (DLB) (E. K. Johns et al., 2009), nel deterioramento cognitivo vascolare (Salvadori et al., 2015; Videbech et al., 2004) e in patologie di competenza psichiatrica come il disturbo depressivo (Westerhausen et al., 2011), la schizofrenia (Lallart et al., 2014) e l'anoressia (Ferro et al., 2005).

A completamento di ciò, va detto che i tempi di reazione aumentano fisiologicamente con l'invecchiamento e alcuni pattern di attivazione sono leggermente diversi tra soggetti anziani e soggetti giovani (Mohtasib et al., 2012; Zysset et al., 2007) (Brugnolo et al., 2016).

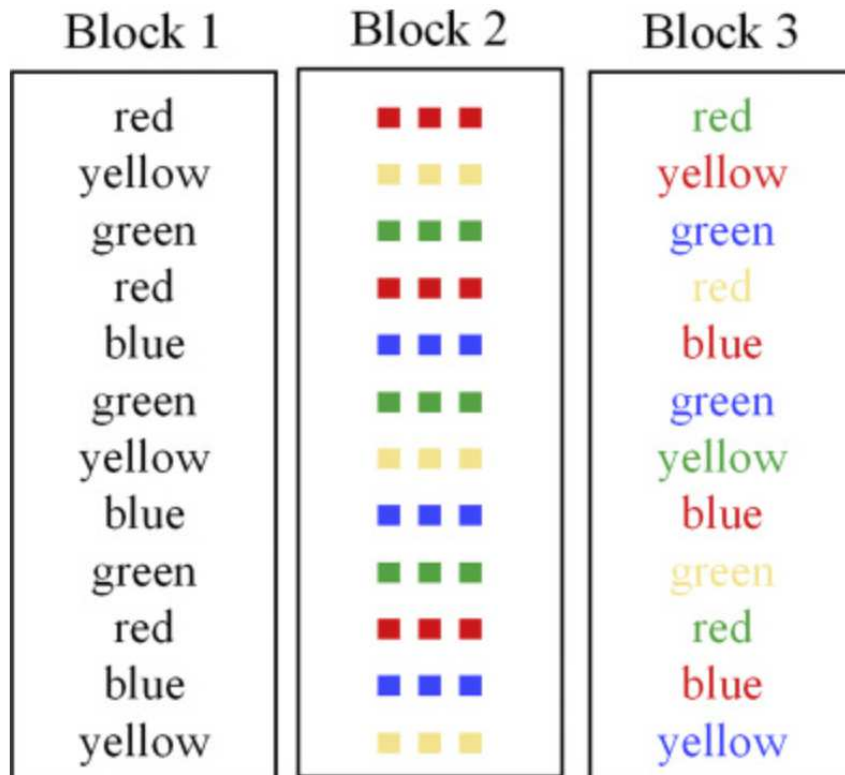


Figura 26 – Estratto del test di Stroop (Baghdadi et al., 2021)

- *Trail Making Test (TMT)* (Giovagnoli, 1996)

Il Trail Making Test valuta il modo di procedere dei pazienti in esame in compiti di ricerca visiva e spaziale, indaga le capacità attentive e l'abilità nel passare velocemente da uno stimolo di tipo numerico ad uno alfabetico. Il TMT comprende due prove. Nella prima (prova A) gli stimoli sono costituiti da una serie di numeri da 1 a 25, cerchiati e stampati in ordine sparso su un foglio formato A4; il numero 1 corrisponde all'inizio, il 25 alla fine. Nella seconda (prova B) gli stimoli sono sia numeri che lettere; il numero 1 corrisponde all'inizio e il 13 alla fine, le lettere vanno dalla A alla N. Ciascuna delle due prove è preceduta da una

prova effettuata con lo scopo di appurare la comprensione delle istruzioni del compito da parte del soggetto. Egli deve procedere ad unire i punti dal numero più piccolo al più grande (prova A) e alternando numeri a lettere, in ordine progressivo e alfabetico (prova B).

Per l'indagine dell'accesso al lessico e della *fluenza verbale*:

- *Fluenza fonemica*
- *Fluenza semantica*

In ambito neuropsicologico, le prove di fluenza sono utili a indagare l'estensione e la fruibilità dei vari items di memoria semantico-lessicale e collaborano nel dare una misura delle capacità di ricerca mentale rapida di parole nel lessico "interno". In altre parole, le prove di fluenza verbale servono a valutare l'accesso al lessico, oltre che alla valutazione della produzione verbale. Inoltre, la letteratura suggerisce che possono rappresentare anche un buon indicatore del funzionamento esecutivo (Unsworth et al., 2011).

Nello specifico, il compito prevede la produzione di parole secondo un criterio usuale, per le prove di fluenza semantica, ed un criterio inusuale, per le prove di fluenza fonemica. Viene chiesto al soggetto, difatti, di generare il maggior numero di parole possibili, in un minuto di tempo, in relazione alla categoria semantica di appartenenza o secondo una lettera dell'alfabeto come iniziale della parola. Ovvero, viene richiesto di richiamare parole che appartengono a una definita categoria o che iniziano con una determinata lettera purché non siano nomi propri di persona e/o di città e/o declinazioni della stessa parola.

Per l'indagine delle capacità di *ragionamento logico-deduttivo*:

- *Matrici progressive standard (SPM)*

Le matrici progressive di Raven (Raven, 1940) sono spesso utilizzate in neuropsicologia clinica per la valutazione dell'intelligenza non verbale in pazienti con danni cerebrali (Caffarra et al., 2003). Attualmente esistono tre versioni di questo test (Matrici Progressive Standard, Matrici Progressive Avanzate, Matrici Progressive Colorate).

Le Matrici Progressive Standard (MPS; Raven, 1938), utilizzate in questo studio, comprendono una serie di 60 items suddivisi in cinque sottogruppi (chiamati blocchi A,B,C,D,E) caratterizzati da difficoltà crescente.

In ambito clinico, tuttavia, le MPS vengono raramente somministrate interamente, poiché il livello di difficoltà del blocco “E” va spesso oltre le capacità dei pazienti con danni cerebrali. I clinici, quindi, solitamente si limitano a somministrare i set “A, B, C e D”. La prestazione in questo test è solo relativamente influenzata dalla cultura e, a differenza di altri test di intelligenza, non richiede mediazione linguistica o conoscenze specifiche; sono queste le principali caratteristiche che hanno favorito il suo utilizzo all’interno di valutazioni neuropsicologiche (Caffarra et al., 2003). Tuttavia, sebbene si pensasse che in questo test le prestazioni non fossero influenzate dal grado di scolarità, recenti studi suggeriscono come in realtà ci sia un ruolo anche di quest’ultima nel definire la prestazione del paziente (Lezak, 1995).

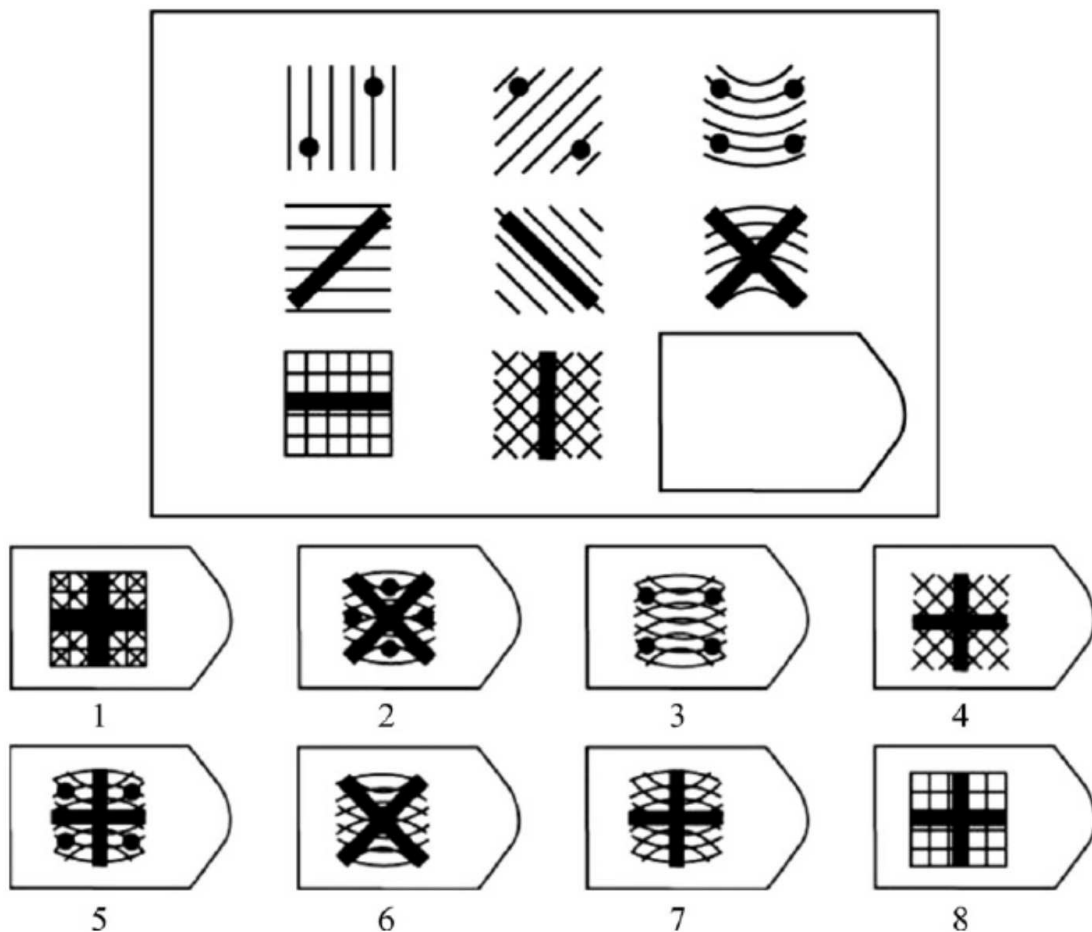


Figura 27 – Estratto delle SPM (Fodor et al., 2018)

Per l'indagine delle *capacità mnestiche*:

- Digit Span forward e backward (Orsini et al., 1987)

Il Digit Span viene utilizzato per valutare la memoria a breve termine verbale e visuo-spaziale (Monaco et al., 2013).

Ai pazienti vengono presentate sequenze di items verbali (cifre) da riprodurre immediatamente dopo la presentazione nello stesso ordine temporale. Nella versione "forward", la lunghezza della sequenza viene progressivamente aumentata e lo "span" (considerato una misura della memoria a breve termine) è la sequenza più lunga correttamente riprodotta. Nelle versioni "backward" del Digit span ai soggetti viene richiesto di riprodurre le sequenze presentate in ordine inverso (Monaco et al., 2013).

- Test di memoria di prosa

Il test di memoria di prosa è annoverato tra i test che saggiavano la memoria a lungo termine. Consiste in un compito di memorizzazione anterograda (cioè di nuove informazioni) del contenuto di un breve racconto letto dall'esaminatore con all'interno storie emotivamente impattanti (es. furto, straripamento, incidente stradale). L'esaminatore legge il racconto e chiede al paziente di ripeterlo subito dopo la lettura (rievocazione immediata - RI), successivamente l'esaminatore rilegge la storia. Infine, si chiede di rievocarlo in differita (RD) dopo un intervallo temporale occupato da attività non interferenti (non verbali) (Spinnler & Tognoni, 1987).

Per l'indagine delle *capacità mnestiche*: *Figura Complessa di Rey- differita* e per l'indagine delle *abilità prassiche e costruttive*: *Figura Complessa di Rey- copia immediata*

- La figura complessa di Rey-Osterrieth (ROCF) è un test neuropsicologico ampiamente utilizzato nella pratica clinica per indagare le abilità visuo-spaziali e la memoria visuo-spaziale, vari aspetti della pianificazione e della funzione esecutiva (Caffarra et al., 2002).

Per lo svolgimento della prova si chiede al paziente di ricopiare la figura e, solo successivamente, di rievocarla e disegnarla senza poterla vedere. L'utilizzo di questo test è consolidato e negli anni è stato possibile osservare una serie di

dissociazioni interessanti, utili a chiarire e a comprendere il profilo neuropsicologico dei pazienti in esame.

I pazienti con lesioni dell'emisfero sinistro mantengono un ricordo pressoché conservato della struttura complessiva della figura, che può apparire, al massimo, semplificata e povera di dettagli, mentre sono presenti errori qualitativi nella ricopiatura e nella rievocazione differita in pazienti con lesioni dell'emisfero destro, a causa all'elaborazione visuo-spaziale deficitaria.

I pazienti con lesioni cerebrali posteriori (parieto-occipitali) hanno difficoltà nell'organizzazione spaziale del disegno, mentre i pazienti con lesioni cerebrali anteriori (principalmente nel lobo frontale) mostrano difficoltà nell'approccio globale alla riproduzione della figura, probabilmente per una perdita delle capacità di programmazione, deficit coerente con una lesione frontale (Zhang et al., 2021).

Il ROCF è anche ampiamente utilizzato all'interno di batterie neuropsicologiche estese somministrate a pazienti con demenza, in particolare quella di Alzheimer (AD); in particolare, questi soggetti nelle fasi iniziali di malattia, tendono ad ottenere dei risultati molto scarsi. Inoltre, sebbene sia comunemente incluso nelle batterie neuropsicologiche standard e sebbene diverse pubblicazioni abbiano prodotto dati provenienti da campioni relativamente ampi (con diverse fasce di età e provenienti da diversi contesti culturali). Va anche tenuto conto di come l'età e l'istruzione abbiano un forte impatto sulla performance dei pazienti esaminati (Carlomagno, 2007).

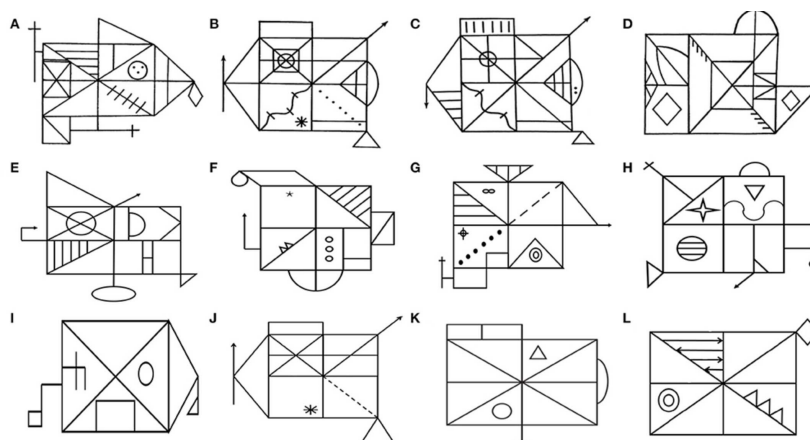


Figura 28 – Versioni equivalenti e semplificate della figura complessa di Rey – Osterrieth (ROCF). Nel 1941 Rey sviluppò la classica ROCF (A) (Zhang et al., 2021)

Per l'indagine della *ToM* e del *riconoscimento emotivo*:

- *Story based empathy task (SET)*

Il SET è un test di cognizione sociale sviluppato per valutare la capacità di attribuire delle intenzioni e riconoscere gli stati emotivi altrui. La durata di somministrazione del test va dai 15 ai 20 minuti e consiste in tre sezioni differenti: identificazione delle intenzioni (SET-IA), riconoscimento degli stati emotivi (SET-EA), inferenza causale in base a conoscenze pregresse delle proprietà fisiche di oggetti e corpi umani (SET-CI). In particolare, ciascuna sezione comprende sei prove che richiedono la selezione del finale corretto di un fumetto, ognuno composto da una fila superiore (storia) e da una fila inferiore di tre vignette (possibili finali). Il punteggio pari a 1 viene assegnato solo in caso di scelta del finale corretto, e il punteggio globale viene calcolato in base al numero di risposte corrette date dai soggetti per ciascuna vignetta; un punteggio globale (GS) pari a 18 indica la migliore prestazione possibile del compito, considerando che ogni set ha un punteggio massimo di 6 punti. Per assicurarsi una comprensione reale delle istruzioni da parte dei soggetti, l'esaminatore chiede di descrivere la storia e di formulare un'idea di un possibile finale. Inoltre, precede l'attività un'esecuzione di "prova", a garanzia della corretta acquisizione delle modalità corrette per eseguire il compito (Dodich et al., 2015).

Attualmente, il repertorio di test di cognizione sociale standardizzati fruibili non è ampio; per questo, prove come quelle appena descritte, acquisiscono un ruolo sempre più importante nella valutazione delle capacità di ToM nelle popolazioni cliniche. Nelle malattie come la Malattia di Parkinson o la Corea di Huntington, ad esempio, la cognizione sociale è poco esplorata così come nelle condizioni caratterizzate da un coinvolgimento focale delle regioni fronto-temporali, come tumori cerebrali o lesioni cerebrali traumatiche. Diversi studi, inoltre, hanno sottolineato l'importanza di introdurre compiti di ToM nella valutazione neuropsicologica standard, poiché i deficit nelle abilità sociali possono essere presenti in assenza di altri disturbi cognitivi; proprio per questo la valutazione dei pazienti con DM1 in esame ha incluso regolarmente una valutazione della cognizione sociale.

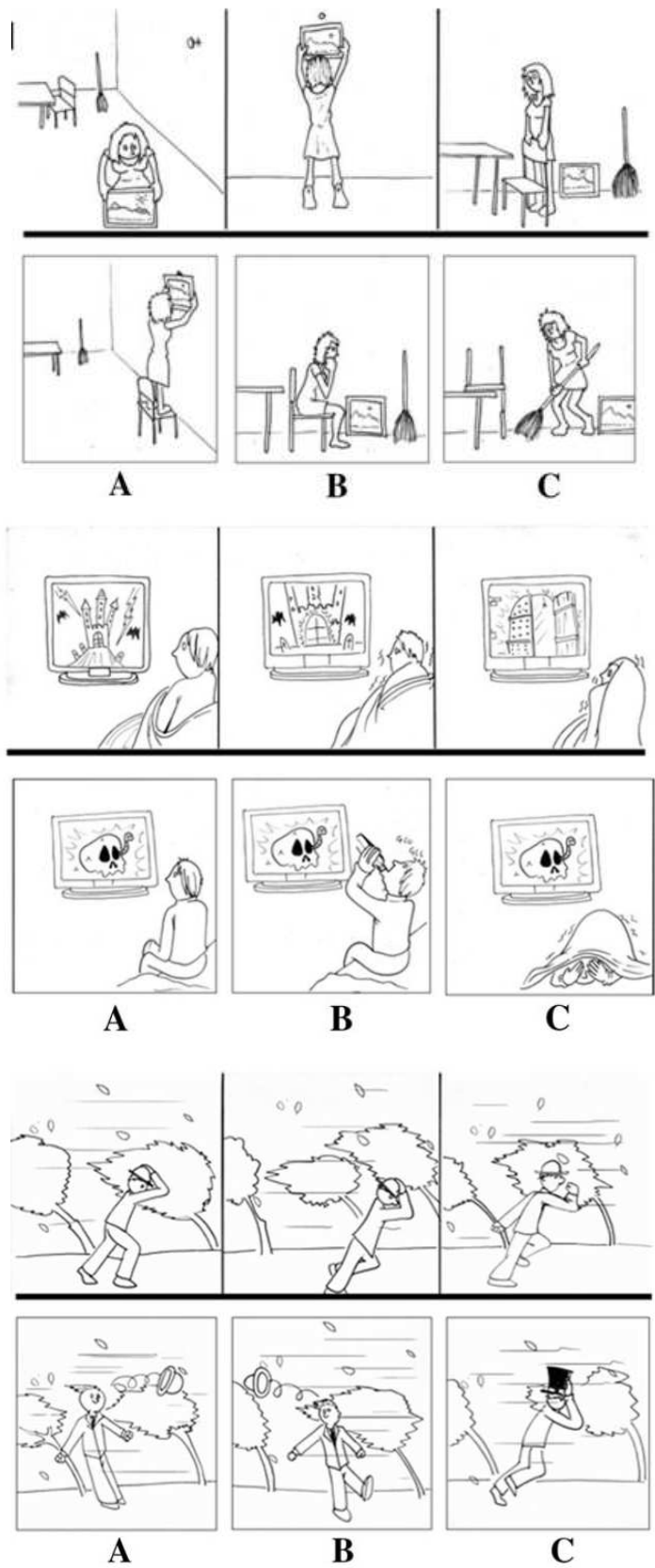


Figura 29 – Vignette tratte dal SET. 1) Attribuzione dell'intenzione (SET-IA), 2) Attribuzione delle emozioni (SET-EA), 3) controllo dell'inferenza causale (SET-CI) (Dodich et al., 2015)

- *Reading the mind in the eyes - RMET (Serafin et al., 2004)*

Uno dei test maggiormente utilizzato per il riconoscimento emotivo è il test “Reading the mind in the eyes” (anche noto come “test degli occhi”). Comprende 36 immagini di sguardi maschili e femminili corrispondenti a stati mentali carichi emotivamente o neutri (Baron-Cohen et al., 2001). Lo scopo del test è l’attribuzione di una definizione semantica di uno stato mentale (ad esempio, “preoccupato”, “infastidito”) all’immagine dello sguardo visualizzato; si presume che ciò coinvolga un processo inconscio, automatico e rapido di abbinamento di ricordi passati, riguardanti espressioni simili, con un lessico congruo allo stato mentale visualizzato (Baron-Cohen et al., 2001)

Il RMET è considerato un test di avanzato di riconoscimento emotivo nel contesto della Theory of Mind (ToM), poiché i partecipanti devono “calarsi nella mente” e attribuire uno stato mentale adeguato all’espressione emotiva della persona mostrata (Call & Tomasello, 2008). Inoltre, il RMET è stato applicato in differenti campioni di soggetti in cui fosse presunta una difficoltà o una compromissione della cognizione sociale, come ad esempio persone affette da depressione maggiore (Y.-G. Wang et al., 2008) o schizofrenia (Bora et al., 2009; Sarfati et al., 1997).



Figura 30 – Nella figura in alto un esempio di sguardo maschile tratto dal test RMET. Nel caso specifico, le scelte delle parole per definire lo stato d’animo sono: “serio” (scelta corretta), “imbarazzato”, “allarmato” e “sconcertato”. Nella figura in basso un esempio di sguardo femminile. Nel caso specifico, le scelte delle parole per definire lo stato d’animo sono: riflessivo (scelta corretta), inorridito, irritato e impaziente (Baron-Cohen et al., 2001)

Analisi statistica

Per le variabili continue, i confronti fra gruppi sono stati effettuati con test statistici parametrici (test t di Student per campioni indipendenti) o non parametrici (test di Mann-Whitney o Independent-Samples Kolmogorov-Smirnov Test), previa verifica delle assunzioni di normalità della distribuzione delle singole variabili (applicando il Test di normalità di Kolmogorov-Smirnov) e dell'omogeneità delle varianze (applicando il test di Levene).

In considerazione delle diverse distribuzioni delle variabili, sono state applicate statistiche non parametriche (di Spearman) per una maggiore conservatività.

6. Risultati

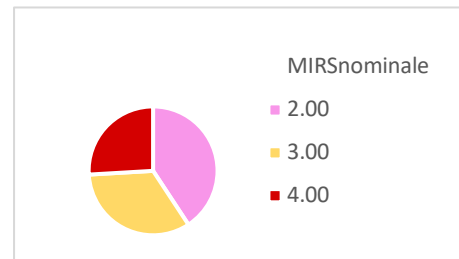
Sono stati inclusi nello studio 29 pazienti (16 femmine, 13 maschi) di età compresa tra i 20 e i 75 anni (età media 43,3 anni; deviazione standard DS=13,1), dei quali 23 hanno una valutazione completa.

Tabella 1

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Età	29	20.00	75.00	43.3448	13.08837
Scolarità	26	8.00	18.00	12.6154	2.82951
FVC	28	19.00	104.00	67.7500	21.88290
MRC	29	62.00	120.00	92.9310	17.43545
T90	21	.00	95.90	29.4190	32.50730
SatMedia	28	87.00	97.70	92.1036	3.16842
ODI	27	.00	22.90	8.6370	7.36207
PCEF	28	161.00	501.60	314.8286	105.91969
EDSS	29	2.00	15.00	6.3793	3.93168
MoCA	28	15.00	29.00	24.7143	3.85724
TMTA	24	28.00	91.00	48.7500	17.49596
TMTB	22	44.00	184.00	96.9545	38.33993
TMTBA	22	1.00	125.00	49.2727	28.81333
StroopT	29	11.50	90.50	26.6431	17.51354
StroopE	29	.00	26.00	3.0172	5.18150
SPM	28	12.00	53.00	33.4286	10.60897
SpanI	28	2.00	5.00	3.8214	.86297
SpanD	28	4.00	8.00	5.6429	1.02611
MemoProsa	29	6.10	16.00	13.3310	2.18029
ROCFdiff	29	2.00	32.00	17.4310	8.04754
FluenzaFono	29	3.00	54.00	34.2759	12.04722
FluenzaSem	29	2.00	63.00	40.7241	11.83487
ROCFcopia	29	13.00	36.00	30.2586	5.38288
SETIA	28	2.00	6.00	4.7857	1.13389
SETIC	28	3.00	6.00	4.7143	.85449
SETEA	28	2.00	6.00	5.0357	1.26146
RMET	23	11.00	32.00	21.4783	5.29897
Valid N (listwise)	10				

Nella Tabella 1 vengono descritte le medie (\pm DS) delle variabili prese in considerazione. In merito alle *caratteristiche neuromotorie* del campione in esame, di seguito la distribuzione dei pazienti in termini di MIRS, disponibile per 27 soggetti:

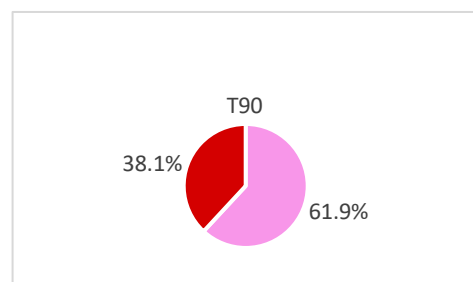
MIRS 2	11	40.7
MIRS 3	9	33.3
MIRS 4	7	25.9
Total	27	



In merito alle *caratteristiche neurocognitive* del campione: il 17% risultava normale a tutti i test, il 41% presentava solo 1 test deficitario, il 24% presentava 2 test deficitari e il 18% più di 2 test. Alle prove di *cognizione sociale*: il 62% presentava un punteggio deficitario al RMET.

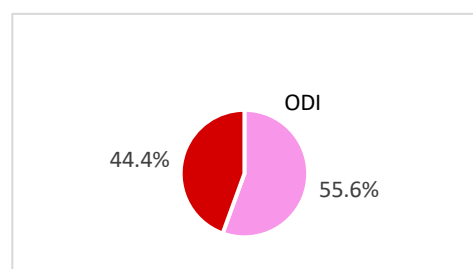
Per quanto riguarda il *disturbo ventilatorio* dei 21 pazienti per i quali è disponibile il dato, il 61,9% (n=13) presenta un quadro di insufficienza respiratoria notturna (IRN+) definito come T90 (% del tempo di sonno totale con saturazione di O₂<90%) uguale o superiore al 25%.

T90>25%	N=13	61.9%
T90<25%	N=8	38.1%
Total	N=21	100.0%



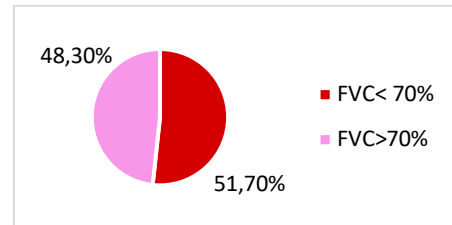
Dei 27 pazienti per i quali è stato possibile riportare il dato, il 55,6% (n=15) presenta oxygen desaturation index (ODI) clinicamente significativo (definito come uguale o superiore a 10 eventi/ora).

ODI>10	N=15	55.6%
ODI<10	N=12	44.4%
Total	N=27	100.0%



Dei 27 pazienti per i quali è disponibile il dato, il 51.7% (n=15) presenta un quadro di deficit ventilatorio restrittivo almeno moderato, definito come FVC uguale o inferiore a 70%.

FVC<70%	N=15	51,7%
FVC>70%	N=12	48,3%
Total	N=27	100,0%



Comparazione fra gruppi: differenze neurocognitive in pazienti con diverso grado di compromissione ventilatoria e, in particolare, di ipoventilazione notturna

Per le variabili continue, i confronti fra gruppi sono stati effettuati con test statistici parametrici (test t di Student per campioni indipendenti) o non parametrici (test di Mann-Whitney o Independent-Samples Kolmogorov-Smirnov Test), previa verifica delle assunzioni di normalità della distribuzione delle singole variabili (applicando il Test di normalità di Kolmogorov-Smirnov) e dell'omogeneità delle varianze (applicando il test di Levene).

Come descritto nella sezione "statistiche descrittive", al test di normalità di Kolmogorov-Smirnov sono risultate normalmente distribuite le seguenti variabili: età, FVC, saturazione media di ossigeno, TMT-B e TMT B-A, Memoria di Prosa, ROCF copia, Fluenza fonologica. Al test di Levene, l'assunzione di omogeneità delle varianze risulta rispettata per tutte le variabili in esame. Per le variabili ordinali (MIRS, punteggi equivalenti ai test neuro-cognitivi corretti per età e scolarità, PE) i confronti tra gruppi sono stati effettuati applicando i test del chi quadro.

Più nel dettaglio:

- a. *Deficit ventilatorio: FVC<70% Vs FVC>=70% → variabili dipendenti: misure esecutive, misure di memoria e misure di cognizione sociale*
 1. I due gruppi non differiscono significativamente per età (t-test: età media FVC<70%=46,1 anni, SD=14,9 Vs età media FVC>=70%=43,2 SD=14,2, F=0,046, p=0,832) e scolarità (Mann-Whitney test: scolarità media

FVC<70%=12,6 anni, SD 2,7 Vs scolarità media FVC<70%=12,6 SD 3,3, U=84,5, p=0,605), anche se i pazienti con deficit ventilatorio più severo (FC<70%) tendono ad avere una età maggiore (FVC>70% età media 38.9 anni, SD 11,8 Vs FVC<70% età media 46,8 anni, SD 13,77; differenza media 7,9 anni, F=0,142, p=0.709).

2. i pazienti con FVC<70% hanno prestazioni significativamente più basse nella copia della figura complessa di Rey-Osterrieth (ROCF copia media FVC<70%=28.1 SD=11.0 Vs ROCF copia media FVC>70%=31.0 SD=7.1, Mann-Whitney U=7 p=0.037). Si può notare inoltre come presentino tendenzialmente, anche se non in maniera statisticamente significativa, una maggiore sonnolenza diurna (EDSS media FVC<70%=7,9 SD 4,5 Vs EDSS media FVC>70%=4,9 SD 2,5, p=0.072), prestazioni più basse alla valutazione cognitiva globale di screening tramite MoCA (MoCa media FVC<70%=23,3 SD=4,5 Vs MoCa media FVC>70%=26,1 SD=2,6, p=0.128), inoltre, producono un minor numero di parole sia nei test di fluenza fonologica (FluenzaFono media FVC<70%=30.2 SD=14.7 Vs FluenzaFono media FVC>70%=35.3 SD=11.6, U=86,5 p=0.618) che semantica (Fluenza sem media FVC<70%=38.0 SD=17.5 Vs Fluenza sem media FVC>70%=40.3 SD=10.1, U=104.0 p=0.764)

b. *eventi desaturativi/ora clinicamente significativi*: ODI>10 Vs ODI<10 → variabili dipendenti: misure esecutive, misure di memoria e misure di cognizione sociale

1. I due gruppi non differiscono significativamente per età e scolarità

c. *Insufficienza respiratoria notturna*: T90>=25% Vs T90<25% → variabili dipendenti: misure esecutive, misure di memoria e misure di cognizione sociale

1. Non si riscontrano differenze statisticamente significative in termini di età e scolarità
2. I pazienti con insufficienza respiratoria notturna (IRN+, definita come $T90 > 25\%$ del tempo di sonno) presentano, mediamente, una FVC minore, ma la differenza non risulta statisticamente significativa in relazione all'ampia variabilità riscontrata (FVC media IRN+ = 58,1 SD=18,6 Vs FVC media IRN- = 70,7 SD=23,4, $F=0,163$, $p=0,691$), così come si nota una tendenza non statisticamente significativa verso una maggiore sonnolenza diurna (EDSS media IRN+ = 3,2 SD 0,8 Vs EDSS media IRN- = 2,3 SD 0,5, $F=4,558$, $p=0,043$).
3. Presentano punteggi tendenzialmente più bassi, anche se non statisticamente significativi, in tutte le prove e in particolare nel test che indaga la memoria episodica verbale (memoria di prosa), con un'ampia variabilità soprattutto pazienti con insufficienza respiratoria notturna (IRN+) definita come almeno un 25% del tempo di sonno trascorso con saturazione $< 90\%$ ($T90 \geq 25\%$)
- d. Data l'omogeneità dei punteggi ottenuti nel SET e in particolare nelle misure della componente cognitiva della teoria della mente, non sono stati effettuati confronti per gruppi

Correlazioni

In considerazione delle diverse distribuzioni delle variabili, sono state applicate statistiche non parametriche (di Spearman) per una maggiore conservatività.

Età:

- Correlazione negativa moderata statisticamente significativa con FVC ($s=-0.458$, $p=0.014$).
- Correlazione negativa moderata statisticamente significativa con MIRS ($s=-0.514$, $p=0.005$) e MRC sum-of-score ($s=-0.616$, $p<0,001$).
- Correlazione positiva moderata statisticamente significativa con numero di errori al test di Stroop ($s=0.632$, $p<0.001$).

- Correlazione negativa moderata statisticamente significativa con i punteggi che misurano la componente cognitiva della Theory of Mind (Intention Attribution, SET-IA $s=-0.481$, $p=0.011$; Causal Inference, SET-CI $s=-0.588$, $p=0.001$), mentre non presenta una correlazione con il punteggio che misura la componente affettiva (SET-EA $s=-0.222$, $p=0.265$). Invece, si riscontra una moderata correlazione negativa statisticamente significativa con i punteggi ottenuti al RMET ($s=-0.489$, $p=0.018$)

Scolarità:

- Correlazione negativa moderata statisticamente significativa con numero di errori al test di Stroop ($s=-0.396$, $p=0.045$)
- Correlazione positiva moderata statisticamente significativa con prestazioni alle matrici progressive di Raven SPM ($s=-0.591$, $p=0.02$)
- Correlazione positiva moderata statisticamente significativa con prestazioni RMET ($s=-0.570$, $p=0.06$)

FVC:

- Influenzata da età e gravità di compromissione misurata secondo la scala MIRS (Correlazione negativa moderata statisticamente significativa con età [$s=-0.445$, $p=0.020$], MIRS [$s=-0.648$, $p<0.001$])
- Influenza, prevedibilmente, lo stato di saturazione emoglobinica nel sonno (Correlazione negativa moderata statisticamente significativa con saturazione di O₂ media [$s=-0.495$, $p=0.026$], tempo di sonno con saturazione di O₂<90%, T90 [$s=-0.465$, $p=0.015$])
- Correlazione negativa moderata statisticamente significativa con numero di errori al test di Stroop ($s=-0.416$, $p=0.031$)
- Correlazione positiva con le prestazioni in un test che misura le capacità di prassia costruttiva complessa in termini di competenze visuo-spaziale (riconoscimento e relazioni spaziali tra elementi geometrici con e senza correlato semantico), coordinazione visuo-motoria e organizzazione di un piano costruttivo (copia della figura complessa di Rey-Osterrieth $s=0.425$, $p=0.027$) → quest'ultima potrebbe

essere una correlazione indipendente dall'effetto dell'età, che non correla invece con le prestazioni al test.

Stato di saturazione emoglobinica nel sonno:

- ODI, T90 e saturazione di O₂ media non presentano alcuna correlazione con i punteggi ottenuti ai test neuropsicologici e nemmeno con le misure neuromotorie, solo la saturazione di O₂ media correla positivamente con FVC ($s=0.465$, $p=0.015$)
- Correlazione EDSS-memoria di prosa ($s=-0.378$, $p=0.047$)
- MRC sum-of-score mostra una correlazione negativa statisticamente significativa con numero di errori al test di Stroop ($s=-0.409$, $p=0.031$)

7. *Discussione e Conclusioni*

La DM1, malattia ad ereditarietà autosomica dominante, è la più comune forma di distrofia muscolare dell'età adulta ed è causata dalla espansione instabile di ripetizioni trinucleotidiche (CTG)_n nella regione 3' non tradotta del gene *DMPK*, localizzato sul cromosoma 19q13.3. Il decorso di questa patologia è progressivo, caratterizzato da miotonia, debolezza e atrofia muscolare, solitamente coinvolgenti, almeno nelle fasi iniziali, la muscolatura distale. È, inoltre, presente anche un coinvolgimento multisistemico comprendente cataratta, aritmie cardiache, disordini della motilità gastrointestinale, disfunzioni endocrine, problematiche respiratorie e del SNC (Ørngreen et al., 2005). Nel nostro studio, l'83% dei pazienti presenta un deficit cognitivo, lieve nel 41% dei casi e si reperta un'elevata componente del disturbo di cognizione sociale (62% dei pazienti). Il 79% dei pazienti presenta una compromissione delle abilità esecutive (test di Stroop; fluenze) ed il 47% delle abilità visuo-spaziali (Figura complessa di Rey-Osterrieth). La difficoltà nella descrizione della fenomenologia del disturbo neuropsicologico nella DM1, che è ampiamente discussa in letteratura, appare verosimilmente determinata dall'assenza di studi che includano al loro interno test in grado di analizzare in dettaglio tutti i domini cognitivi. Nel nostro studio è stata proposta una batteria allargata con diversi test dedicati alle abilità esecutive, mnesiche, visuo-spaziali e di teoria della mente (ToM); tali test hanno permesso di individuare la presenza di una compromissione cognitiva nell'83% dei pazienti. Tuttavia, sebbene questi test siano le misure di risultato più sensibili nella ricerca sulla DM1, gli studi futuri e le batterie cognitive cliniche dovrebbero includere anche attività mirate a processi più specifici piuttosto che a domini cognitivi più ampi. Per esempio, parte del disturbo neuropsicologico e comportamentale può essere meglio descritto ed interpretato nel momento in cui vengono introdotti test mirati alla valutazione della cognizione sociale. Infatti, sebbene le anomalie comportamentali siano sintomi frequentemente riscontrati nei pazienti, la valutazione clinica standard non può quantificarli. Pertanto, l'uso di strumenti neuropsicologici convalidati e facili da gestire focalizzati su diversi aspetti della cognizione sociale ha un grande valore potenziale per identificare disturbi specifici in questo dominio.

Si sottolinea, quindi, con questo elaborato l'importanza di introdurre compiti di ToM nella valutazione neuropsicologica standard, poiché i deficit sociali possono essere presenti in assenza di altri disturbi cognitivi.

Per esempio, il SET è un compito breve e di agevole somministrazione, valuta sia gli aspetti affettivi che cognitivi della ToM con stimoli non verbali, e può essere aggiunto agli altri strumenti neuropsicologici esistenti. Inoltre, il SET può aiutare a quantificare i sottili deficit della cognizione sociale che caratterizzano le fasi iniziali di molte condizioni patologiche, rappresentando così un utile aiuto per la diagnosi precoce ed eventualmente anche per la valutazione della progressione di malattia.

Dai dati di questo studio emerge la necessità che la batteria neuropsicologica standard includa regolarmente per questi pazienti un'indagine accurata del dominio della cognizione sociale. È importante considerare la validità ecologica dei test utilizzati, dato che questi potrebbero non essere rappresentativi di situazioni di vita quotidiana in cui sono richieste capacità di cognizione sociale, per cui sarebbero auspicabili batterie allargate per poter saggiare tali abilità.

Inoltre, il nostro studio per la prima volta prende in considerazione la possibile correlazione fra compromissione neuropsicologica ed insufficienza ventilatoria. Il coinvolgimento respiratorio nella DM1 ha un'eziologia complessa, che unisce sia la disfunzione respiratoria periferica (debolezza dei muscoli respiratori e miotonia) sia la disfunzione centrale, nonché la disfunzione dei muscoli delle vie aeree superiori che porta ad apnea ostruttiva notturna e a polmoniti da aspirazione. Questa combinazione di fattori conduce ad ipoventilazione alveolare, ipercapnia cronica e malattia polmonare restrittiva. In questo elaborato emerge una correlazione fra insufficienza ventilatoria e compromissione cognitiva. Questa correlazione merita ulteriori approfondimenti sia perché potrebbe essere determinata dall'ipossia cronica che influisce sulle performance cognitive, sia perché è necessario aggiungere elementi utili alla caratterizzazione del disturbo neuropsicologico come manifestazione primaria o secondaria di malattia. Più nel dettaglio, i pazienti che presentano un quadro di insufficienza respiratoria notturna (IRN+) mostrano prestazioni inferiori nella maggior parte dei test che saggiano le funzioni esecutive, sebbene non in maniera statisticamente significativa. Probabilmente ciò si verifica per via della variabilità legata alla ristrettezza del campione in esame. In particolare, nonostante nella maggior parte dei casi i punteggi ottenuti rientrino nei limiti

della norma per età e scolarità, i pazienti con insufficienza respiratoria notturna (IRN+) sembrano presentare un quadro cognitivo caratterizzato da una minore efficienza dei sistemi di controllo attenzionale per tendenziale eccesso di errori in una prova di sensibilità all'interferenza cognitiva (test di Stroop; numero di errori media IRN+=4,6 SD=8.7 Vs IRN-=2.9 SD 3.6, $p=0.210$). Inoltre, si sottolinea come i tempi di esecuzione della prova siano più brevi nei pazienti IRN+ (tempo medio IRN+=24.0 sec SD=15 Vs IRN-=30.6 sec SD=22, $p=0.303$), dato che si riscontra tipicamente nei casi di comportamento disinibito-impulsivo.

Le prove di recupero lessicale condotte per criterio fonologico richiedono maggiormente competenze di organizzazione della strategia di ricerca e flessibilità cognitiva di ordine esecutivo. Tali prove di fluenza risultano caratterizzate, mediamente, da una capacità generativa inferiore nei soggetti con IRN+, così come le prestazioni ottenute in una prova di prassia costruttiva complessa (Figura complessa di Rey-Osterrieth) e di capacità di inferenza e deduzione (Matrici Standard Progressive, SPM).

Nonostante non si sia potuta dimostrare una correlazione lineare tra il grado di compromissione ventilatoria nel sonno, quantomeno in termini di disturbo ventilatorio, e competenze esecutive o cognitivo-affettive a esse correlabili (che clinicamente sembrano preponderanti) abbiamo, però, riscontrato che i soggetti con deficit ventilatori moderato-severi ottengono punteggi inferiori in tasks che valutano l'efficacia esecutiva e che diverse misure attentivo-esecutive correlano negativamente con la FVC, quindi, con il grado di compromissione ventilatoria. L'interpretazione di questo dato non è univoca, potendo anche essere riferibile a una covarianza con altri fattori che possono essere più direttamente legati al dato, quale ad esempio l'età.

L'età influenza negativamente le misure di forza sia in termini di stemie segmentarie (MIRS; MRC sum of score) che in termini di forza della muscolatura respiratoria stimata con FVC, ma non correla direttamente con le misure di ventilazione notturna. Inoltre, eccetto che per una forte correlazione positiva con il numero di errori al test di Stroop ($s=0.625$, $p<0.001$), non abbiamo riscontrato una correlazione lineare con alcuna altra misura esecutiva o mnesica, al contrario di quanto attendibile. Tuttavia, il nostro campione è relativamente giovane (età media: 43 anni) e questo tipo di correlazione dovrebbe risultare più evidente in popolazione di età superiore ai 60 anni (Rajtar-Zembyat et al., 2016).

È interessante notare come l'età risulti linearmente correlata con gli indici di cognizione sociale che misurano più direttamente la componente cognitiva della teoria della mente ToM (SET-IA, SET-CI), ma non con una misura più legata al riconoscimento emotivo di natura sostanzialmente affettiva (SET-EA), sebbene si noti nettamente, invece, una riduzione età-dipendente dei punteggi al task di riconoscimento dello stato emotivo attraverso lo sguardo (RMET). Questo test non è riducibile ad un modello semplice mono-componenziale e non riflette soltanto una capacità empatica di riconoscimento affettivo semplice, bensì anche una capacità di mentalizzazione e deduzione dello stato emotivo altrui. In aggiunta, nel nostro campione sia i sotto-punteggi "cognitivi" al SET (SET-IA, SET-CI) che i punteggi al RMET, ma non quelli al SET-EA, sono tutti linearmente correlati con diverse misure esecutive.

In conclusione, coerentemente con quanto detto precedentemente, proprio perché una rilevante percentuale di pazienti (62%) presenta un disturbo della cognizione sociale, utilizzare batterie allargate di valutazione cognitiva generale e sociale è indispensabile nella gestione routinaria di questi pazienti, al fine di identificare e gestire domini che influiscono in maniera significativa sull'autonomia, partecipazione e qualità di vita. Nel campione analizzato in questo elaborato non abbiamo rilevato una correlazione diretta con le prestazioni cognitive/di cognizione sociale ed il disturbo ventilatorio notturno, possiamo, però, riportare delle tendenze che osserviamo in pazienti con un disturbo ventilatorio notturno più grave.

In aggiunta, l'influenza del disturbo respiratorio sulle prestazioni cognitive dei pazienti è suggerita dal fatto che soggetti con deficit ventilatorio restrittivo, almeno moderato, presentano prestazioni più basse nella copia della Figura complessa di Rey-Osterreich, test che implica l'integrità e l'efficienza di competenze esecutive visuo-spaziali e prassiche. Inoltre, sono significativamente correlabili all'età prestazioni cognitive, soprattutto in termini di misure esecutive e di cognizione sociale, in particolare per quanto riguarda la sua componente cognitiva (SET-IA SET-CI e RMET).

In considerazione del fatto che l'età media del campione esaminato è di 43 anni e solo tre pazienti presentano un'età superiore a 65 anni, non possiamo escludere che questa correlazione possa dipendere dalla lunghezza di malattia, intesa come esposizione al processo degenerativo, oppure possa essere riferibile a quell'ipotesi che annovera la distrofia miotonica nel gruppo delle sindromi progeroidi (Meinke et al., 2018).

8. Bibliografia

Amack, J. D., Paguio, A. P., & Mahadevan, M. S. (1999). Cis and trans effects of the myotonic dystrophy (DM) mutation in a cell culture model. *Human Molecular Genetics*, 8(11), 1975–1984. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.11.1975>

American Psychiatric Association (A c. Di). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5. ed). American Psychiatric Assoc.

Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain*, 127(5), 949–964. <https://doi.org/10.1093/brain/awh045>

André, L. M., Ausems, C. R. M., Wansink, D. G., & Wieringa, B. (2018).

Abnormalities in Skeletal Muscle Myogenesis, Growth, and Regeneration in Myotonic Dystrophy. *Frontiers in Neurology*, 9, 368. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00368>

Angeard, N., Gargiulo, M., Jacquette, A., Radvanyi, H., Eymard, B., & Héron, D. (2007). Cognitive profile in childhood myotonic dystrophy type 1: Is there a global impairment? *Neuromuscular Disorders: NMD*, 17(6), 451–458. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2007.02.012>

Ashizawa, T., Anvret, M., Baiget, M., Barceló, J. M., Brunner, H., Cobo, A. M., Dallapiccola, B., Fenwick, R. G., Grandell, U., Harley, H., Junien, C., Koch, M. C., Korneluk, R. G., Lavedan, C., Miki, T., Mulley, J. C., de Munain, A. L., Novelli, G., Roses, A. D., ... Harper, P. S. (1994). Characteristics of Intergenerational Contractions of the CTG Repeat in Myotonic Dystrophy. *American Journal of Human Genetics*, 54(3), 414–423.

Ashizawa, T., Dubel, J. R., & Harati, Y. (1993). Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. *Neurology*, 43(12), 2674–2678. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.12.2674>

Ashizawa, T., Gagnon, C., Groh, W. J., Gutmann, L., Johnson, N. E., Meola, G., Moxley, R., Pandya, S., Rogers, M. T., Simpson, E., Angeard, N., Bassez, G., Berggren, K. N., Bhakta, D., Bozzali, M., Broderick, A., Byrne, J. L. B., Campbell, C., Cup, E., ... Winblad, S. (2018). Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurology. Clinical Practice*, 8(6), 507–520. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000531>

Aslanidis, C., Jansen, G., Amemiya, C., Shutler, G., Mahadevan, M., Tsilfidis, C., Chen, C., Alleman, J., Wormskamp, N. G., & Vooijs, M. (1992). Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature*, 355(6360), 548–551. <https://doi.org/10.1038/355548a0>

Awater, C., Zerres, K., & Rudnik-Schöneborn, S. (2012). Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: Comparison of obstetric risks in 178 patients. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 162(2), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.02.020>

Baghdadi, G., Towhidkhan, F., & Rajabi, M. (2021). *Neurocognitive Mechanisms of Attention: Computational Models, Physiology, and Disease States*. Academic Press.

Baldanzi, S., Bevilacqua, F., Lorio, R., Volpi, L., Simoncini, C., Petrucci, A., Cosottini, M., Massimetti, G., Tognoni, G., Ricci, G., Angelini, C., & Siciliano, G. (2016). Disease awareness in myotonic dystrophy type 1: An observational cross-sectional study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *11*, 34. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0417-z>

Barbé, L., Lanni, S., López-Castel, A., Franck, S., Spits, C., Keymolen, K., Seneca, S., Tomé, S., Miron, I., Letourneau, J., Liang, M., Choufani, S., Weksberg, R., Wilson, M. D., Sedlacek, Z., Gagnon, C., Musova, Z., Chitayat, D., Shannon, P., ... Pearson, C. E. (2017). CpG Methylation, a Parent-of-Origin Effect for Maternal-Biased Transmission of Congenital Myotonic Dystrophy. *American Journal of Human Genetics*, *100*(3), 488–505. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.01.033>

Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, *121*(1), 65–94. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.121.1.65>

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The «Reading the Mind in the Eyes» Test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, *42*(2), 241–251.

Bassez, G., Lazarus, A., Desguerre, I., Varin, J., Laforêt, P., Bécane, H. M., Meune, C., Arne-Bes, M. C., Ounnoughene, Z., Radvanyi, H., Eymard, B., & Duboc, D. (2004). Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology*, *63*(10), 1939–1941. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000144343.91136.cf>

Bellini, M., Biagi, S., Stasi, C., Costa, F., Mumolo, M. G., Ricchiuti, A., & Marchi, S. (2006). Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *12*(12), 1821–1828. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i12.1821>

Berul, C. I., Maguire, C. T., Aronovitz, M. J., Greenwood, J., Miller, C., Gehrman, J., Housman, D., Mendelsohn, M. E., & Reddy, S. (1999). DMPK dosage alterations result in atrioventricular conduction abnormalities in a mouse myotonic dystrophy model. *The Journal of Clinical Investigation*, *103*(4), R1-7. <https://doi.org/10.1172/JCI5346>

Berul, C. I., Maguire, C. T., Gehrman, J., & Reddy, S. (2000). Progressive atrioventricular conduction block in a mouse myotonic dystrophy model. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology: An International Journal of Arrhythmias and Pacing*, *4*(2), 351–358. <https://doi.org/10.1023/a:1009842114968>

Bird, T. D., Follett, C., & Griep, E. (1983). Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *46*(11), 971–980.

Boentert, M., Wenninger, S., & Sansone, V. A. (2017). Respiratory involvement in

neuromuscular disorders. *Current Opinion in Neurology*, 30(5), 529–537. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000470>

Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment: A distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120(4), 253–264. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01414.x>

Bouchard, J.-P., Cossette, L., Bassez, G., & Puymirat, J. (2015). Natural history of skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 1: A retrospective study in 204 cases. *Journal of Neurology*, 262(2), 285–293. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7570-x>

Brook, J. D., McCurrach, M. E., Harley, H. G., Buckler, A. J., Church, D., Aburatani, H., Hunter, K., Stanton, V. P., Thirion, J. P., & Hudson, T. (1992). Molecular basis of myotonic dystrophy: Expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*, 68(4), 799–808. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90154-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90154-5)

Brouwer, J. R., Willemsen, R., & Oostra, B. A. (2009). Microsatellite repeat instability and neurological disease. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, 31(1), 71–83. <https://doi.org/10.1002/bies.080122>

Brugnolo, A., De Carli, F., Accardo, J., Amore, M., Bosia, L. E., Bruzzaniti, C., Cappa, S. F., Cocito, L., Colazzo, G., Ferrara, M., Ghio, L., Magi, E., Mancardi, G. L., Nobili, F., Pardini, M., Rissotto, R., Serrati, C., & Girtler, N. (2016). An updated Italian normative dataset for the Stroop color word test (SCWT). *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 37(3), 365–372. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2428-2>

Brunner, H. G., Brüggewirth, H. T., Nillesen, W., Jansen, G., Hamel, B. C., Hoppe, R. L., de Die, C. E., Höweler, C. J., van Oost, B. A., & Wieringa, B. (1993). Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele size on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). *American Journal of Human Genetics*, 53(5), 1016–1023.

Brunner, H. G., Hamel, B. C., Rieu, P., Höweler, C. J., & Peters, F. T. (1992). Intestinal pseudo-obstruction in myotonic dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, 29(11), 791–793. <https://doi.org/10.1136/jmg.29.11.791>

Bugiardini, E., Meola, G., & DM-CNS Group. (2014). Consensus on cerebral involvement in myotonic dystrophy: Workshop report: May 24-27, 2013, Ferrere (AT), Italy. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 24(5), 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.01.013>

Bungener, C., Jouvent, R., & Delaporte, C. (1998). Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 65(3), 353–356.

- Burakgazi, A. Z. (2019). Electrodiagnostic findings in myotonic dystrophy: A study on 12 patients. *Neurology International*, *11*(4), 8205. <https://doi.org/10.4081/ni.2019.8205>
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Dieci, F., Zonato, F., & Venneri, A. (2002). Rey-Osterrieth complex figure: Normative values in an Italian population sample. *Neurological Sciences*, *22*(6), 443–447. <https://doi.org/10.1007/s100720200003>
- Caffarra, P., Vezzadini, G., Zonato, F., Copelli, S., & Venneri, A. (2003). A normative study of a shorterversion of Raven's progressive matrices 1938. *Neurological Sciences*, *24*(5), 336–339. <https://doi.org/10.1007/s10072-003-0185-0>
- Call, J., & Tomasello, M. (2008). Does the chimpanzee have a theory of mind? 30 years later. *Trends in Cognitive Sciences*, *12*(5), 187–192. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.02.010>
- Carlomagno, S. (2007). *La valutazione del deficit neuropsicologico nell'adulto cerebroleso*. Elsevier srl.
- Chen, Z., Lei, X., Ding, C., Li, H., & Chen, A. (2013). The neural mechanisms of semantic and response conflicts: An fMRI study of practice-related effects in the Stroop task. *NeuroImage*, *66*, 577–584. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.10.028>
- Cho, D. H., & Tapscott, S. J. (2007). Myotonic dystrophy: Emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1772*(2), 195–204. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2006.05.013>
- Chong-Nguyen, C., Wahbi, K., Algalarrondo, V., Bécane, H. M., Radvanyi-Hoffman, H., Arnaud, P., Furling, D., Lazarus, A., Bassez, G., Béhin, A., Faysoil, A., Laforêt, P., Stojkovic, T., Eymard, B., & Duboc, D. (2017). Association Between Mutation Size and Cardiac Involvement in Myotonic Dystrophy Type 1. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, *10*(3), e001526. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001526>
- Compston, A. (2010). Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with aids to the examination of the peripheral nervous system. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain: A Journal of Neurology*, *133*(10), 2838–2844. <https://doi.org/10.1093/brain/awq270>
- Cumming, S. A., Hamilton, M. J., Robb, Y., Gregory, H., McWilliam, C., Cooper, A., Adam, B., McGhie, J., Hamilton, G., Herzyk, P., Tschannen, M. R., Worthey, E., Petty, R., Ballantyne, B., Scottish Myotonic Dystrophy Consortium, Warner, J., Farrugia, M. E., Longman, C., & Monckton, D. G. (2018). De novo repeat interruptions are associated with reduced somatic instability and mild or absent clinical features in myotonic dystrophy type 1. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, *26*(11), 1635–1647. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0156-9>

Cumming, S. A., Jimenez-Moreno, C., Okkersen, K., Wenninger, S., Daidj, F., Hogarth, F., Littleford, R., Gorman, G., Bassez, G., Schoser, B., Lochmüller, H., van Engelen, B. G. M., & Monckton, D. G. (2019). Genetic determinants of disease severity in the myotonic dystrophy type 1 OPTIMISTIC cohort. *Neurology*, *93*(10), e995–e1009. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008056>

Dahlqvist, J. R., Ørngreen, M. C., Witting, N., & Vissing, J. (2015). Endocrine function over time in patients with myotonic dystrophy type 1. *European Journal of Neurology*, *22*(1), 116–122. <https://doi.org/10.1111/ene.12542>

Damian, M. S., Bachmann, G., Koch, M. C., Schilling, G., Stoppler, S., & Dorndorf, W. (1994). Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy. *Neuroreport: An International Journal for the Rapid Communication of Research in Neuroscience*, *5*(18), 2549–2552. <https://doi.org/10.1097/00001756-199412000-00036>

Davis, B. M., McCurrach, M. E., Taneja, K. L., Singer, R. H., & Housman, D. E. (1997). Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *94*(14), 7388–7393. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.14.7388>

Day, J. W., & Ranum, L. P. W. (2005). RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuromuscular Disorders: NMD*, *15*(1), 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2004.09.012>

De Antonio, M., Dogan, C., Hamroun, D., Mati, M., Zerrouki, S., Eymard, B., Katsahian, S., Bassez, G., & French Myotonic Dystrophy Clinical Network. (2016). Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: A systematic registry-based study with implications for disease classification. *Revue Neurologique*, *172*(10), 572–580. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2016.08.003>

de Swart, B. J. M., van Engelen, B. G. M., van de Kerkhof, J. P. B. M., & Maassen, B. a. M. (2004). Myotonia and flaccid dysarthria in patients with adult onset myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(10), 1480–1482. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032151>

Delaporte, C. (1998). Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Archives of Neurology*, *55*(5), 635–640. <https://doi.org/10.1001/archneur.55.5.635>

Dodich, A., Cerami, C., Canessa, N., Crespi, C., Iannaccone, S., Marcone, A., Realmuto, S., Lettieri, G., Perani, D., & Cappa, S. F. (2015). A novel task assessing intention and emotion attribution: Italian standardization and normative data of the Story-based Empathy Task. *Neurological Sciences*, *36*(10), 1907–1912. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2281-3>

Dopper, E. G. P., Rombouts, S. A. R. B., Jiskoot, L. C., den Heijer, T., de Graaf, J. R. A., de Koning, I., Hammerschlag, A. R., Seelaar, H., Seeley, W. W., Veer, I. M., van

Buchem, M. A., Rizzu, P., & van Swieten, J. C. (2014). Structural and functional brain connectivity in presymptomatic familial frontotemporal dementia. *Neurology*, *83*(2), e19–e26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000583>

Douniol, M., Jacquette, A., Cohen, D., Bodeau, N., Rachidi, L., Angeard, N., Cuisset, J.-M., Vallée, L., Eymard, B., Plaza, M., Héron, D., & Guilé, J.-M. (2012). Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *54*(10), 905–911. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2012.04379.x>

Douniol, M., Jacquette, A., Guilé, J.-M., Tanguy, M.-L., Angeard, N., Héron, D., Plaza, M., & Cohen, D. (2009). Psychiatric and cognitive phenotype in children and adolescents with myotonic dystrophy. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *18*(12), 705–715. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0037-4>

Ekström, A.-B., Hakenäs-Plate, L., Samuelsson, L., Tulinius, M., & Wentz, E. (2008). Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: A study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *147B*(6), 918–926. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30698>

Ekström, A.-B., Hakenäs-Plate, L., Tulinius, M., & Wentz, E. (2009). Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: A study of 55 individuals with congenital and childhood forms. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *51*(12), 982–990. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03300.x>

Emery, A. E. H. (2002). The muscular dystrophies. *Lancet (London, England)*, *359*(9307), 687–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07815-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07815-7)

Eriksson, M., Ansved, T., Edström, L., Anvret, M., & Carey, N. (1999). Simultaneous analysis of expression of the three myotonic dystrophy locus genes in adult skeletal muscle samples: The CTG expansion correlates inversely with DMPK and 59 expression levels, but not DMAHP levels. *Human Molecular Genetics*, *8*(6), 1053–1060. <https://doi.org/10.1093/hmg/8.6.1053>

Esposito, G., Ruggiero, R., Savarese, M., Savarese, G., Tremolaterra, M. R., Salvatore, F., & Carsana, A. (2013). Prenatal molecular diagnosis of inherited neuromuscular diseases: Duchenne/Becker muscular dystrophy, myotonic dystrophy type 1 and spinal muscular atrophy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *51*(12), 2239–2245. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0209>

Fedorova, S. A., Khusainova, R. I., Kutuev, I. A., Sukhomiatoeva, A. L., Nikolaeva, I. A., Kulichkin, S. S., Akhmetova, V. L., Salimova, A. Z., Sviatova, G. S., Berezina, G. M., Platonov, F. A., & Khusnutdinova, E. K. (2005). [Polymorphism of CTG-repeats in the DMPK gene in populations of Yakutia and central Asia]. *Molekuliarnaia Biologiia*, *39*(3), 385–393.

Fernandez-Costa, J. M., Llamusi, B., Bargiela, A., Zulaica, M., Alvarez-Abril, M. C.,

Perez-Alonso, M., Munain, A. L. de, Lopez-Castel, A., & Artero, R. (2016). Six Serum miRNAs Fail to Validate as Myotonic Dystrophy Type 1 Biomarkers. *PLOS ONE*, *11*(2), e0150501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150501>

Ferro, A. M., Brugnolo, A., De Leo, C., Dessi, B., Girtler, N., Morbelli, S., Nobili, F., Rossi, D. S., Falchero, M., Murialdo, G., Rossini, P. M., Babiloni, C., Schizzi, R., Padolecchia, R., & Rodriguez, G. (2005). Stroop interference task and single-photon emission tomography in anorexia: A preliminary report. *International Journal of Eating Disorders*, *38*(4), 323–329. <https://doi.org/10.1002/eat.20203>

Fodor, S., Raven, J., & Klein, B. (2018). Scrambled Adaptive Matrices (SAM) – a new test of educative ability. *Psychological Test and Assessment Modeling*, *60*, 441–482.

Frith, C. D., & Frith, U. (2006). The Neural Basis of Mentalizing. *Neuron*, *50*(4), 531–534. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.05.001>

Fu, Y. H., Friedman, D. L., Richards, S., Pearlman, J. A., Gibbs, R. A., Pizzuti, A., Ashizawa, T., Perryman, M. B., Scarlato, G., & Fenwick, R. G. (1993). Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy. *Science (New York, N.Y.)*, *260*(5105), 235–238. <https://doi.org/10.1126/science.8469976>

Fu, Y. H., Pizzuti, A., Fenwick, R. G., King, J., Rajnarayan, S., Dunne, P. W., Dubel, J., Nasser, G. A., Ashizawa, T., & de Jong, P. (1992). An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science (New York, N.Y.)*, *255*(5049), 1256–1258. <https://doi.org/10.1126/science.1546326>

Fukuda, H., Horiguchi, J., Ono, C., Ohshita, T., Takaba, J., & Ito, K. (2005). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter in patients with myotonic dystrophy. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)*, *46*(1), 104–109. <https://doi.org/10.1080/02841850510015974>

Gallais, B., Montreuil, M., Gargiulo, M., Eymard, B., Gagnon, C., & Laberge, L. (2015). Prevalence and correlates of apathy in myotonic dystrophy type 1. *BMC Neurology*, *15*, 148. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0401-6>

Garrott, H. M., Walland, M. J., & O’Day, J. (2004). Recurrent posterior capsular opacification and capsulorhexis contracture after cataract surgery in myotonic dystrophy. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, *32*(6), 653–655. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2004.00919.x>

Gatchel, J. R., & Zoghbi, H. Y. (2005). Diseases of unstable repeat expansion: Mechanisms and common principles. *Nature Reviews. Genetics*, *6*(10), 743–755. <https://doi.org/10.1038/nrg1691>

Gaul, C., Schmidt, T., Windisch, G., Wieser, T., Müller, T., Vielhaber, S., Zierz, S., & Leplow, B. (2006). Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2). *Neurology*, *67*(2), 350–352.

<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000225180.27833.c1>

Gennarelli, M., Pavoni, M., Amicucci, P., Angelini, C., Menegazzo, E., Zelano, G., Novelli, G., & Dallapiccola, B. (1999). Reduction of the DM-associated homeo domain protein (DMAHP) mRNA in different brain areas of myotonic dystrophy patients. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 9(4), 215–219. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(99\)00003-6](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(99)00003-6)

Goldberg, H. I., & Sheft, D. J. (1972). Esophageal and colon changes in myotonia dystrophica. *Gastroenterology*, 63(1), 134–139.

Goldman, A., Ramsay, M., & Jenkins, T. (1996). Ethnicity and myotonic dystrophy: A possible explanation for its absence in sub-Saharan Africa. *Annals of Human Genetics*, 60(1), 57–65. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1996.tb01172.x>

Gourdon, G., & Meola, G. (2017). Myotonic Dystrophies: State of the Art of New Therapeutic Developments for the CNS. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, 101. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00101>

Groenen, P. J., Wansink, D. G., Coerwinkel, M., van den Broek, W., Jansen, G., & Wieringa, B. (2000). Constitutive and regulated modes of splicing produce six major myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) isoforms with distinct properties. *Human Molecular Genetics*, 9(4), 605–616. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.4.605>

Guida, M., Marger, R. S., Papp, A. C., Snyder, P. J., Sedra, M. S., Kissel, J. T., Mendell, J. R., & Prior, T. W. (1995). A molecular protocol for diagnosing myotonic dystrophy. *Clinical Chemistry*, 41(1), 69–72.

Hamel, J. I. (2022). Myotonic Dystrophy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 28(6), 1715–1734. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001184>

Harley, H. G., Rundle, S. A., MacMillan, J. C., Myring, J., Brook, J. D., Crow, S., Reardon, W., Fenton, I., Shaw, D. J., & Harper, P. S. (1993). Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *American Journal of Human Genetics*, 52(6), 1164–1174.

Harper, P. (2009). *Myotonic Dystrophy*. OUP Oxford.

Harper, P. S., & Dyken, P. R. (1972). Early-onset dystrophia myotonica. Evidence supporting a maternal environmental factor. *Lancet (London, England)*, 2(7767), 53–55. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(72\)91548-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(72)91548-6)

Hermans, M. C. E., Merkies, I. S. J., Laberge, L., Blom, E. W., Tennant, A., & Faber, C. G. (2013). Fatigue and daytime sleepiness scale in myotonic dystrophy type 1. *Muscle & Nerve*, 47(1), 89–95. <https://doi.org/10.1002/mus.23478>

Ho, G., Cardamone, M., & Farrar, M. (2015). Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 4(4), 66–80. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v4.i4.66>

- Hopkins, A. N., Alshaeri, T., Akst, S. A., & Berger, J. S. (2014). Neurologic disease with pregnancy and considerations for the obstetric anesthesiologist. *Seminars in Perinatology*, 38(6), 359–369. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2014.07.004>
- Hudson, A. J., Ebers, G. C., & Bulman, D. E. (1995). The skeletal muscle sodium and chloride channel diseases. *Brain: A Journal of Neurology*, 118 (Pt 2), 547–563. <https://doi.org/10.1093/brain/118.2.547>
- Imbriano, C., & Molinari, S. (2018). Alternative Splicing of Transcription Factors Genes in Muscle Physiology and Pathology. *Genes*, 9(2), 107. <https://doi.org/10.3390/genes9020107>
- Izzo, M., Battistini, J., Provenzano, C., Martelli, F., Cardinali, B., & Falcone, G. (2022). Molecular Therapies for Myotonic Dystrophy Type 1: From Small Drugs to Gene Editing. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4622. <https://doi.org/10.3390/ijms23094622>
- Jansen, G., Groenen, P. J., Bächner, D., Jap, P. H., Coerwinkel, M., Oerlemans, F., van den Broek, W., Gohlsch, B., Pette, D., Plomp, J. J., Molenaar, P. C., Nederhoff, M. G., van Echteld, C. J., Dekker, M., Berns, A., Hameister, H., & Wieringa, B. (1996). Abnormal myotonic dystrophy protein kinase levels produce only mild myopathy in mice. *Nature Genetics*, 13(3), 316–324. <https://doi.org/10.1038/ng0796-316>
- Jansen, G., Mahadevan, M., Amemiya, C., Wormskamp, N., Segers, B., Hendriks, W., O'Hoy, K., Baird, S., Sabourin, L., & Lennon, G. (1992). Characterization of the myotonic dystrophy region predicts multiple protein isoform-encoding mRNAs. *Nature Genetics*, 1(4), 261–266. <https://doi.org/10.1038/ng0792-261>
- Jaspert, A., Fahsold, R., Grehl, H., & Claus, D. (1995). Myotonic dystrophy: Correlation of clinical symptoms with the size of the CTG trinucleotide repeat. *Journal of Neurology*, 242(2), 99–104. <https://doi.org/10.1007/BF00887824>
- Johns, E. K., Phillips, N. A., Belleville, S., Goupil, D., Babins, L., Kelner, N., Ska, B., Gilbert, B., Inglis, G., Panisset, M., de Boysson, C., & Chertkow, H. (2009). Executive functions in frontotemporal dementia and Lewy body dementia. *Neuropsychology*, 23(6), 765–777. <https://doi.org/10.1037/a0016792>
- Johns, M. W. (1992). Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 15(4), 376–381. <https://doi.org/10.1093/sleep/15.4.376>
- Johnson, E. R., Abresch, R. T., Carter, G. T., Kilmer, D. D., Fowler, W. M., Sigford, B. J., & Wanlass, R. L. (1995). Profiles of neuromuscular diseases. Myotonic dystrophy. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 74(5 Suppl), S104-116.
- Johnson, N. E., Butterfield, R. J., Mayne, K., Newcomb, T., Imburgia, C., Dunn, D., Duval, B., Feldkamp, M. L., & Weiss, R. B. (2021). Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening

Kalafateli, M., Triantos, C., Tsamandas, A., Kounadis, G., & Labropoulou-Karatza, C. (2012). Abnormal liver function tests in a patient with myotonic dystrophy type 1. *Annals of Hepatology*, 11(1), 130–133.

Kaliman, P., Catalucci, D., Lam, J. T., Kondo, R., Gutiérrez, J. C. P., Reddy, S., Palacín, M., Zorzano, A., Chien, K. R., & Ruiz-Lozano, P. (2005). Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates phospholamban and regulates calcium uptake in cardiomyocyte sarcoplasmic reticulum. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(9), 8016–8021. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412845200>

Kaliman, P., & Llagostera, E. (2008). Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and its role in the pathogenesis of myotonic dystrophy 1. *Cellular Signalling*, 20(11), 1935–1941. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2008.05.005>

Kalsotra, A., Xiao, X., Ward, A. J., Castle, J. C., Johnson, J. M., Burge, C. B., & Cooper, T. A. (2008). A postnatal switch of CELF and MBNL proteins reprograms alternative splicing in the developing heart. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(51), 20333–20338. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809045105>

Kamsteeg, E.-J., Kress, W., Catalli, C., Hertz, J. M., Witsch-Baumgartner, M., Buckley, M. F., van Engelen, B. G. M., Schwartz, M., & Scheffer, H. (2012). Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *European Journal of Human Genetics: EJHG*, 20(12), 1203–1208. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.108>

Kanadia, R. N., Johnstone, K. A., Mankodi, A., Lungu, C., Thornton, C. A., Esson, D., Timmers, A. M., Hauswirth, W. W., & Swanson, M. S. (2003). A muscleblind knockout model for myotonic dystrophy. *Science (New York, N.Y.)*, 302(5652), 1978–1980. <https://doi.org/10.1126/science.1088583>

Klesert, T. R., Cho, D. H., Clark, J. I., Maylie, J., Adelman, J., Snider, L., Yuen, E. C., Soriano, P., & Tapscott, S. J. (2000). Mice deficient in Six5 develop cataracts: Implications for myotonic dystrophy. *Nature Genetics*, 25(1), 105–109. <https://doi.org/10.1038/75490>

Kobayakawa, M., Tsuruya, N., & Kawamura, M. (2012). Theory of mind impairment in adult-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuroscience Research*, 72(4), 341–346. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2012.01.005>

Konieczny, P., Stepniak-Konieczna, E., & Sobczak, K. (2014). MBNL proteins and their target RNAs, interaction and splicing regulation. *Nucleic Acids Research*, 42(17), 10873–10887. <https://doi.org/10.1093/nar/gku767>

Krahe, R., Ashizawa, T., Abbruzzese, C., Roeder, E., Carango, P., Giacanelli, M.,

- Funanage, V. L., & Siciliano, M. J. (1995). Effect of myotonic dystrophy trinucleotide repeat expansion on DMPK transcription and processing. *Genomics*, 28(1), 1–14. <https://doi.org/10.1006/geno.1995.1099>
- Krause, A., Seymour, H., & Ramsay, M. (2018). Common and Founder Mutations for Monogenic Traits in Sub-Saharan African Populations. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 19, 149–175. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021256>
- Kuo, H.-C., Hsiao, K.-M., Chen, C.-J., Hsieh, Y.-C., & Huang, C.-C. (2005). Brain magnetic resonance image changes in a family with congenital and classic myotonic dystrophy. *Brain & Development*, 27(4), 291–296. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2004.09.002>
- Kuyumcu-Martinez, N. M., Wang, G.-S., & Cooper, T. A. (2007). Increased steady-state levels of CUGBP1 in myotonic dystrophy 1 are due to PKC-mediated hyperphosphorylation. *Molecular Cell*, 28(1), 68–78. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2007.07.027>
- La Spada, A. R., & Taylor, J. P. (2010). Repeat expansion disease: Progress and puzzles in disease pathogenesis. *Nature reviews. Genetics*, 11(4), 247–258. <https://doi.org/10.1038/nrg2748>
- Laberge, L., Bégin, P., Montplaisir, J., & Mathieu, J. (2004). Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *Journal of Sleep Research*, 13(1), 95–100. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2004.00385.x>
- Laguerre, E., Dogan, C., De Antonio, M., Audic, F., Bach, N., Barnerias, C., Bellance, R., Cances, C., Chabrol, B., Cuisset, J.-M., Desguerre, I., Durigneux, J., Espil, C., Fradin, M., Héron, D., Isapof, A., Jacquin-Piques, A., Journel, H., Laroche-Raynaud, C., ... Bassez, G. (2019). A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. *Neurology*, 92(8), e852–e865. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006948>
- Lallart, E., Jouvent, R., Herrmann, F. R., Perez-Diaz, F., Lallart, X., Beauchet, O., & Allali, G. (2014). Gait control and executive dysfunction in early schizophrenia. *Journal of Neural Transmission*, 121(4), 443–450. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1111-0>
- Lanni, S., & Pearson, C. E. (2019). Molecular genetics of congenital myotonic dystrophy. *Neurobiology of Disease*, 132, 104533. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104533>
- Leddy, S., Cercignani, M., Serra, L., & Bozzali, M. (2021). Social cognition in type 1 myotonic dystrophy—A mini review. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 142, 389–399. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.05.004>
- Lee, J. E., & Cooper, T. A. (2009). Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochemical Society Transactions*, 37(Pt 6), 1281–1286. <https://doi.org/10.1042/BST0371281>

- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, USA.
- Li, M., Wang, Z., Cui, F., Yang, F., Chen, Z., Ling, L., & Huang, X. (2013). [Electrophysiological features of patients with myotonic dystrophy type 1]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, *93*(5), 345–347.
- Liao, Q., Zhang, Y., He, J., & Huang, K. (2022). Global Prevalence of Myotonic Dystrophy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, *56*(3), 163–173. <https://doi.org/10.1159/000524734>
- Lim, K.-B., Kim, J., Lee, H.-J., Yoo, J., You, E.-C., & Kang, J. (2018). Correlation Between Montreal Cognitive Assessment and Functional Outcome in Subacute Stroke Patients with Cognitive Dysfunction. *Annals of Rehabilitation Medicine*, *42*(1), 26–34. <https://doi.org/10.5535/arm.2018.42.1.26>
- Lin, X., Miller, J. W., Mankodi, A., Kanadia, R. N., Yuan, Y., Moxley, R. T., Swanson, M. S., & Thornton, C. A. (2006). Failure of MBNL1-dependent post-natal splicing transitions in myotonic dystrophy. *Human Molecular Genetics*, *15*(13), 2087–2097. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl132>
- Liu, X., Banich, M. T., Jacobson, B. L., & Tanabe, J. L. (2004). Common and distinct neural substrates of attentional control in an integrated Simon and spatial Stroop task as assessed by event-related fMRI. *NeuroImage*, *22*(3), 1097–1106. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.02.033>
- Logigian, E. L., Blood, C. L., Dilek, N., Martens, W. B., Moxley, R. T., Wiegner, A. W., Thornton, C. A., & Moxley, R. T. (2005). Quantitative analysis of the «warm-up» phenomenon in myotonic dystrophy type 1. *Muscle & Nerve*, *32*(1), 35–42. <https://doi.org/10.1002/mus.20339>
- Logigian, E. L., Martens, W. B., Moxley, R. T., McDermott, M. P., Dilek, N., Wiegner, A. W., Pearson, A. T., Barbieri, C. A., Annis, C. L., Thornton, C. A., & Moxley, R. T. (2010). Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*, *74*(18), 1441–1448. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dc1a3a>
- López Castel, A., Cleary, J. D., & Pearson, C. E. (2010). Repeat instability as the basis for human diseases and as a potential target for therapy. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, *11*(3), 165–170. <https://doi.org/10.1038/nrm2854>
- López Castel, A., Overby, S. J., & Artero, R. (2019). MicroRNA-Based Therapeutic Perspectives in Myotonic Dystrophy. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(22), 5600. <https://doi.org/10.3390/ijms20225600>
- López-Martínez, A., Soblechero-Martín, P., de-la-Puente-Ovejero, L., Nogales-Gadea, G., & Arechavala-Gomez, V. (2020). An Overview of Alternative Splicing Defects Implicated in Myotonic Dystrophy Type I. *Genes*, *11*(9), 1109. <https://doi.org/10.3390/genes11091109>

Lüdemann, J., Rabung, S., & Andreas, S. (2021). Systematic Review on Mentalization as Key Factor in Psychotherapy. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(17), 9161. <https://doi.org/10.3390/ijerph18179161>

Mahadevan, M. S., Amemiya, C., Jansen, G., Sabourin, L., Baird, S., Neville, C. E., Wormskamp, N., Segers, B., Batzer, M., & Lamerdin, J. (1993). Structure and genomic sequence of the myotonic dystrophy (DM kinase) gene. *Human Molecular Genetics*, 2(3), 299–304. <https://doi.org/10.1093/hmg/2.3.299>

Mahadevan, M., Tsilfidis, C., Sabourin, L., Shutler, G., Amemiya, C., Jansen, G., Neville, C., Narang, M., Barceló, J., & O'Hoy, K. (1992). Myotonic dystrophy mutation: An unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science (New York, N.Y.)*, 255(5049), 1253–1255. <https://doi.org/10.1126/science.1546325>

Mankodi, A., Logigian, E., Callahan, L., McClain, C., White, R., Henderson, D., Krym, M., & Thornton, C. A. (2000). Myotonic dystrophy in transgenic mice expressing an expanded CUG repeat. *Science (New York, N.Y.)*, 289(5485), 1769–1773. <https://doi.org/10.1126/science.289.5485.1769>

Manning, G., Whyte, D. B., Martinez, R., Hunter, T., & Sudarsanam, S. (2002). The protein kinase complement of the human genome. *Science (New York, N.Y.)*, 298(5600), 1912–1934. <https://doi.org/10.1126/science.1075762>

Marchini, C., Lonigro, R., Verriello, L., Pellizzari, L., Bergonzi, P., & Damante, G. (2000). Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*, 57(1), 74–82. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2000.570112.x>

Matsumura, T., Iwahashi, H., Funahashi, T., Takahashi, M. P., Saito, T., Yasui, K., Saito, T., Iyama, A., Toyooka, K., Fujimura, H., & Shinno, S. (2009). A cross-sectional study for glucose intolerance of myotonic dystrophy. *Journal of the Neurological Sciences*, 276(1–2), 60–65. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2008.08.037>

McNally, E. M., & Sparano, D. (2011). Mechanisms and management of the heart in Myotonic Dystrophy. *Heart (British Cardiac Society)*, 97(13), 1094–1100. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.214197>

Meinke P, Hintze S, Limmer S, Schoser B. Myotonic Dystrophy-A Progeroid Disease? *Front Neurol*. 2018 Jul 25;9:601. doi: 10.3389/fneur.2018.00601. PMID: 30140252; PMCID: PMC6095001.

MELAS Pathology. (s.d.). Recuperato 8 marzo 2024, da http://www.fonama.org/i_neuromuscular.wustl.edu/pathol/i_melas.htm

Meola, G. (2013). Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies: Official Journal of the Mediterranean Society of Myology*, 32(3), 154–165.

Meola, G., & Cardani, R. (2015). Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1852(4), 594–606. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.019>

Meola, G., & Sansone, V. (2007). Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle & Nerve*, 36(3), 294–306. <https://doi.org/10.1002/mus.20800>

Meola, G., Sansone, V., Perani, D., Colleluori, A., Cappa, S., Cotelli, M., Fazio, F., Thornton, C. A., & Moxley, R. T. (1999). Reduced cerebral blood flow and impaired visual-spatial function in proximal myotonic myopathy. *Neurology*, 53(5), 1042–1050. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.5.1042>

Meola, G., Sansone, V., Perani, D., Scarone, S., Cappa, S., Dragoni, C., Cattaneo, E., Cotelli, M., Gobbo, C., Fazio, F., Siciliano, G., Mancuso, M., Vitelli, E., Zhang, S., Krahe, R., & Moxley, R. T. (2003a). Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscular Disorders: NMD*, 13(10), 813–821. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(03\)00137-8](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(03)00137-8)

Meola, G., Sansone, V., Perani, D., Scarone, S., Cappa, S., Dragoni, C., Cattaneo, E., Cotelli, M., Gobbo, C., Fazio, F., Siciliano, G., Mancuso, M., Vitelli, E., Zhang, S., Krahe, R., & Moxley, R. T. (2003b). Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscular Disorders: NMD*, 13(10), 813–821. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(03\)00137-8](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(03)00137-8)

Miller, J. W., Urbinati, C. R., Teng-Umnuay, P., Stenberg, M. G., Byrne, B. J., Thornton, C. A., & Swanson, M. S. (2000). Recruitment of human muscleblind proteins to (CUG)(n) expansions associated with myotonic dystrophy. *The EMBO Journal*, 19(17), 4439–4448. <https://doi.org/10.1093/emboj/19.17.4439>

Minnerop, M., Gliem, C., & Kornblum, C. (2018). Current Progress in CNS Imaging of Myotonic Dystrophy. *Frontiers in Neurology*, 9, 646. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00646>

Modoni, A., Silvestri, G., Pomponi, M. G., Mangiola, F., Tonali, P. A., & Marra, C. (2004). Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Archives of Neurology*, 61(12), 1943–1947. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1943>

Mohtasib, R. S., Lumley, G., Goodwin, J. A., Emsley, H. C. A., Sluming, V., & Parkes, L. M. (2012). Calibrated fMRI during a cognitive Stroop task reveals reduced metabolic response with increasing age. *NeuroImage*, 59(2), 1143–1151. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.07.092>

Monaco, M., Costa, A., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2013). Forward and backward span for verbal and visuo-spatial data: Standardization and normative data from an Italian adult population. *Neurological Sciences*, 34(5), 749–754.

<https://doi.org/10.1007/s10072-012-1130-x>

Morales, F., Corrales, E., Zhang, B., Vásquez, M., Santamaría-Ulloa, C., Quesada, H., Siritto, M., Estecio, M. R., Monckton, D. G., & Krahe, R. (2021). Myotonic dystrophy type 1 (DM1) clinical subtypes and CTCF site methylation status flanking the CTG expansion are mutant allele length-dependent. *Human Molecular Genetics*, *31*(2), 262–274. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddab243>

Morales, F., Couto, J. M., Higham, C. F., Hogg, G., Cuenca, P., Braida, C., Wilson, R. H., Adam, B., del Valle, G., Brian, R., Sittenfeld, M., Ashizawa, T., Wilcox, A., Wilcox, D. E., & Monckton, D. G. (2012). Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity. *Human Molecular Genetics*, *21*(16), 3558–3567. <https://doi.org/10.1093/hmg/dds185>

Muscle biopsy. (s.d.). Recuperato 8 marzo 2024, da <https://www.wikidata.org/wiki/Q2094702>

MuscleDiseases. (s.d.). Recuperato 8 marzo 2024, da <https://pathologycenter.jp/muscle/e-chapter3-1-7.html>

Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>

Neill, W. T. (1977). Inhibitory and facilitatory processes in selective attention. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, *3*(3), 444–450. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.3.3.444>

New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). (2000). *Neurology*, *54*(6), 1218–1221. <https://doi.org/10.1212/wnl.54.6.1218>

Okkersen, K., Buskes, M., Groenewoud, J., Kessels, R. P. C., Knoop, H., van Engelen, B., & Raaphorst, J. (2017). The cognitive profile of myotonic dystrophy type 1: A systematic review and meta-analysis. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *95*, 143–155. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.08.008>

Okkersen, K., Monckton, D. G., Le, N., Tuladhar, A. M., Raaphorst, J., & van Engelen, B. G. M. (2017). Brain imaging in myotonic dystrophy type 1: A systematic review. *Neurology*, *89*(9), 960–969. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004300>

Orengo, J. P., Chambon, P., Metzger, D., Mosier, D. R., Snipes, G. J., & Cooper, T. A. (2008). Expanded CTG repeats within the DMPK 3' UTR causes severe skeletal muscle wasting in an inducible mouse model for myotonic dystrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(7), 2646–2651. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708519105>

Ørngreen, M. C., Olsen, D. B., & Vissing, J. (2005). Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. *Annals of Neurology*, *57*(5), 754–757. <https://doi.org/10.1002/ana.20460>

Overend, G., Légaré, C., Mathieu, J., Bouchard, L., Gagnon, C., & Monckton, D. G. (2019). Allele length of the DMPK CTG repeat is a predictor of progressive myotonic dystrophy type 1 phenotypes. *Human Molecular Genetics*, *28*(13), 2245–2254. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz055>

Ozimski, L. L., Sabater-Arcis, M., Bargiela, A., & Artero, R. (2021). The hallmarks of myotonic dystrophy type 1 muscle dysfunction. *Biological Reviews*, *96*(2), 716–730. <https://doi.org/10.1111/brv.12674>

Passeri, E., Bugiardini, E., Sansone, V. A., Valaperta, R., Costa, E., Ambrosi, B., Meola, G., & Corbetta, S. (2013). Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *Journal of the Neurological Sciences*, *331*(1–2), 132–135. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.06.008>

Paul, S., Dansithong, W., Kim, D., Rossi, J., Webster, N. J. G., Comai, L., & Reddy, S. (2006). Interaction of muscleblind, CUG-BP1 and hnRNP H proteins in DM1-associated aberrant IR splicing. *The EMBO Journal*, *25*(18), 4271–4283. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7601296>

Perfetti, A., Greco, S., Cardani, R., Fossati, B., Cuomo, G., Valaperta, R., Ambrogio, F., Cortese, A., Botta, A., Mignarri, A., Santoro, M., Gaetano, C., Costa, E., Dotti, M. T., Silvestri, G., Massa, R., Meola, G., & Martelli, F. (2016). Validation of plasma microRNAs as biomarkers for myotonic dystrophy type 1. *Scientific Reports*, *6*(1), Articolo 1. <https://doi.org/10.1038/srep38174>

Peric, S., Sreckov, M., Basta, I., Lavrnica, D., Vujnic, M., Marjanovic, I., & Rakocevic Stojanovic, V. (2014). Dependent and paranoid personality patterns in myotonic dystrophy type 1. *Acta Neurologica Scandinavica*, *129*(4), 219–225. <https://doi.org/10.1111/ane.12173>

Peric, S., Stojanovic, V. R., Nikolic, A., Kacar, A., Basta, I., Pavlovic, S., & Lavrnica, D. (2013). Peripheral neuropathy in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurological Research*, *35*(4), 331–335. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.0000000144>

Perini, G. I., Menegazzo, E., Ermani, M., Zara, M., Gemma, A., Ferruzza, E., Gennarelli, M., & Angelini, C. (1999). Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients. *Biological Psychiatry*, *46*(3), 425–431. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00016-5](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00016-5)

Pešović, J., Perić, S., Brkušanić, M., Brajušković, G., Rakočević-Stojanović, V., & Savić-Pavićević, D. (2017). Molecular genetic and clinical characterization of myotonic dystrophy type 1 patients carrying variant repeats within DMPK expansions. *Neurogenetics*, *18*(4), 207–218. <https://doi.org/10.1007/s10048-017-0523-7>

- Poletti, M., Enrici, I., & Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2147–2164. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.004>
- Prasad, M., Hicks, R., MacKay, M., Nguyen, C.-T., & Campbell, C. (2016). Developmental Milestones and Quality of Life Assessment in a Congenital Myotonic Dystrophy Cohort. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 3(3), 405–412. <https://doi.org/10.3233/JND-160165>
- Puymirat, J., Giguère, Y., Mathieu, J., & Bouchard, J.-P. (2009). Intergenerational contraction of the CTG repeats in 2 families with myotonic dystrophy type 1. *Neurology*, 73(24), 2126–2127. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c677e1>
- Quera Salva, M.-A., Blumen, M., Jacquette, A., Durand, M.-C., Andre, S., De Villiers, M., Eymard, B., Lofaso, F., & Heron, D. (2006). Sleep disorders in childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 16(9–10), 564–570. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2006.06.007>
- Rajtar-Zembaty, A., Sałakowski, A., & Rajtar-Zembaty, J. (2016). [The relationship between executive functions, physical and functional capability in people over 60 years old]. *Przegląd Lekarski*, 73(9), 627–631.
- Ranum, L. P. W., & Day, J. W. (2004). Myotonic dystrophy: RNA pathogenesis comes into focus. *American Journal of Human Genetics*, 74(5), 793–804. <https://doi.org/10.1086/383590>
- Rauthmann, J. F. (2021). *The Handbook of Personality Dynamics and Processes*. Academic Press.
- Raven, J. C. (1940). *Progressive Matrices: Sets A, B, C, D, and E, 1938*. H.K. Lewis & Company.
- Reardon, W., Newcombe, R., Fenton, I., Sibert, J., & Harper, P. S. (1993). The natural history of congenital myotonic dystrophy: Mortality and long term clinical aspects. *Archives of Disease in Childhood*, 68(2), 177–181. <https://doi.org/10.1136/adc.68.2.177>
- Reddy, S., Smith, D. B., Rich, M. M., Leferovich, J. M., Reilly, P., Davis, B. M., Tran, K., Rayburn, H., Bronson, R., Cros, D., Balice-Gordon, R. J., & Housman, D. (1996). Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy. *Nature Genetics*, 13(3), 325–335. <https://doi.org/10.1038/ng0796-325>
- Redman, J. B., Fenwick, R. G., Fu, Y. H., Pizzuti, A., & Caskey, C. T. (1993). Relationship between parental trinucleotide GCT repeat length and severity of myotonic dystrophy in offspring. *JAMA*, 269(15), 1960–1965.
- Renna, L. V., Bosè, F., Iachettini, S., Fossati, B., Saraceno, L., Milani, V., Colombo, R., Meola, G., & Cardani, R. (2017). Receptor and post-receptor abnormalities contribute to

insulin resistance in myotonic dystrophy type 1 and type 2 skeletal muscle. *PLoS One*, 12(9), e0184987. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184987>

Roelofs, A., van Turenout, M., & Coles, M. G. H. (2006). Anterior cingulate cortex activity can be independent of response conflict in Stroop-like tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37), 13884–13889. <https://doi.org/10.1073/pnas.0606265103>

Rönnemaa, T., Alaranta, H., Viikari, J., Tilvis, R., & Falck, B. (1987). Increased activity of serum gamma-glutamyltransferase in myotonic dystrophy. *Acta Medica Scandinavica*, 222(3), 267–273. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1987.tb10669.x>

Rubinsztein, J., Rubinsztein, D., Goodburn, S., & Holland, A. (1998). Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64(4), 510–515.

Rubinsztein, J. S., Rubinsztein, D. C., McKenna, P. J., Goodburn, S., & Holland, A. J. (1997). Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. *Journal of Medical Genetics*, 34(3), 229–233. <https://doi.org/10.1136/jmg.34.3.229>

Rupp, C. I., Junker, D., Kemmler, G., Mangweth-Matzek, B., & Derntl, B. (2021). Do Social Cognition Deficits Recover with Abstinence in Alcohol-Dependent Patients? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 45(2), 470–479. <https://doi.org/10.1111/acer.14537>

Russo, A. D., Pelargonio, G., Parisi, Q., Santamaria, M., Messano, L., Sanna, T., Casella, M., De Martino, G., De Ponti, R., Pace, M., Giglio, V., Ierardi, C., Zecchi, P., Crea, F., & Bellocchi, F. (2006). Widespread Electroanatomic Alterations of Right Cardiac Chambers in Patients with Myotonic Dystrophy Type 1. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 17(1), 34–40. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2005.00277.x>

Saba, S., Vanderbrink, B. A., Luciano, B., Aronovitz, M. J., Berul, C. I., Reddy, S., Housman, D., Mendelsohn, M. E., Estes, N. A., & Wang, P. J. (1999). Localization of the sites of conduction abnormalities in a mouse model of myotonic dystrophy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 10(9), 1214–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1999.tb00298.x>

Salvadori, E., Poggesi, A., Pracucci, G., Inzitari, D., Pantoni, L., & Group, on behalf of the V.-T. S. (2015). Development and Psychometric Properties of a Neuropsychological Battery for Mild Cognitive Impairment with Small Vessel Disease: The VMCI-Tuscany Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(4), 1313–1323. <https://doi.org/10.3233/JAD-141449>

Sansone, V. A., Brignonzi, E., Schoser, B., Villani, S., Gaeta, M., De Ambroggi, G., Bandera, F., De Ambroggi, L., & Meola, G. (2013). The frequency and severity of cardiac involvement in myotonic dystrophy type 2 (DM2): Long-term outcomes. *International Journal of Cardiology*, 168(2), 1147–1153. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.076>

Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M.-C., Besche, C., & Widlöcher, D. (1997). Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: A non-verbal exploration with comic strips. *Schizophrenia Research*, 25(3), 199–209. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00025-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00025-X)

Savić Pavićević, D., Miladinović, J., Brkušanić, M., Šviković, S., Djurica, S., Brajušković, G., & Romac, S. (2013). Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. *BioMed Research International*, 2013, 391821. <https://doi.org/10.1155/2013/391821>

Schara, U., & Schoser, B. G. H. (2006). Myotonic dystrophies type 1 and 2: A summary on current aspects. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13(2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.06.002>

Schoser, B., & Timchenko, L. (2010). Myotonic Dystrophies 1 and 2: Complex Diseases with Complex Mechanisms. *Current Genomics*, 11(2), 77–90. <https://doi.org/10.2174/138920210790886844>

Serra, L., Silvestri, G., Petrucci, A., Basile, B., Masciullo, M., Makovac, E., Torso, M., Spanò, B., Mastropasqua, C., Harrison, N. A., Bianchi, M. L. E., Giacanelli, M., Caltagirone, C., Cercignani, M., & Bozzali, M. (2014). Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type 1. *JAMA Neurology*, 71(5), 603–611. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.130>

Seznec, H., Agbulut, O., Sergeant, N., Savouret, C., Ghestem, A., Tabti, N., Willer, J. C., Ourth, L., Duros, C., Brisson, E., Fouquet, C., Butler-Browne, G., Delacourte, A., Junien, C., & Gourdon, G. (2001). Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities. *Human Molecular Genetics*, 10(23), 2717–2726. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.23.2717>

Siciliano, G., Manca, M., Gennarelli, M., Angelini, C., Rocchi, A., Iudice, A., Miorin, M., & Mostacciolo, M. (2001). Epidemiology of myotonic dystrophy in Italy: Re-appraisal after genetic diagnosis. *Clinical Genetics*, 59(5), 344–349. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.590508.x>

Smith, C. A., & Gutmann, L. (2016). Myotonic Dystrophy Type 1 Management and Therapeutics. *Current Treatment Options in Neurology*, 18(12), 52. <https://doi.org/10.1007/s11940-016-0434-1>

Social cognition in the FTL spectrum: Evidence from MRI | *Journal of Neurology*. (s.d.). Recuperato 5 marzo 2024, da <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-021-10892-0>

Soltanzadeh, P. (2022). Myotonic Dystrophies: A Genetic Overview. *Genes*, 13(2), 367. <https://doi.org/10.3390/genes13020367>

Spinnler, H., & Tognoni, G. (1987). *Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici: Gruppo italiano per lo studio neuropsicologico dell'invecchiamento*. Masson Italia Periodici.

Stahl, K., Wenninger, S., Schüller, A., Montagnese, F., & Schoser, B. (2016). [Educational and Professional Qualifications of Adults With Myotonic Dystrophies—A Misleading Perception by the Myopathic Face?]. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, *84*(4), 211–216. <https://doi.org/10.1055/s-0042-104193>

Steyaert, J., Umans, S., Willekens, D., Legius, E., Pijkels, E., de Die-Smulders, C., Van den Berghe, H., & Fryns, J. P. (1997). A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*, *52*(3), 135–141. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1997.tb02533.x>

Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>

Sznajder, Ł. J., Michalak, M., Taylor, K., Cywoniuk, P., Kabza, M., Wojtkowiak-Szlachcic, A., Matłoka, M., Konieczny, P., & Sobczak, K. (2016). Mechanistic determinants of MBNL activity. *Nucleic Acids Research*, *44*(21), 10326–10342. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw915>

Tedeschi, D., Lombardi, V., Mancuso, M., Martelli, F., Sighieri, C., Rocchi, A., Tovani, S., Siciliano, G., & Murri, L. (2000). Potential involvement of ubiquinone in myotonic dystrophy pathophysiology: New diagnostic approaches for new rationale therapeutics. *Neurological Sciences*, *21*(3), S979–S980. <https://doi.org/10.1007/s100720070014>

Temmerman, N. D., Sermon, K., Seneca, S., De Rycke, M., Hilven, P., Lissens, W., Van Steirteghem, A., & Liebaers, I. (2004). Intergenerational Instability of the Expanded CTG Repeat in the DMPK Gene: Studies in Human Gametes and Preimplantation Embryos. *American Journal of Human Genetics*, *75*(2), 325–329.

Thornton, C. A. (2014). Myotonic dystrophy. *Neurologic Clinics*, *32*(3), 705–719, viii. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.04.011>

Thornton, C. A., Griggs, R. C., & Moxley, R. T. (1994). Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Annals of Neurology*, *35*(3), 269–272. <https://doi.org/10.1002/ana.410350305>

Timchenko, L. T. (1999). Myotonic dystrophy: The role of RNA CUG triplet repeats. *American Journal of Human Genetics*, *64*(2), 360–364.

Toscano, A., Messina, S., Campo, G. M., Di Leo, R., Musumeci, O., Rodolico, C., Aguenouz, M., Annesi, G., Messina, C., & Vita, G. (2005). Oxidative stress in myotonic dystrophy type 1. *Free Radical Research*, *39*(7), 771–776. <https://doi.org/10.1080/10715760500138932>

Turnpenny, P., Clark, C., & Kelly, K. (1994). Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification. *Journal of Medical Genetics*, *31*(4), 300–305.

Udd, B., & Krahe, R. (2012). The myotonic dystrophies: Molecular, clinical, and therapeutic challenges. *The Lancet. Neurology*, *11*(10), 891–905. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70204-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70204-1)

Ueda, H., Ohno, S., & Kobayashi, T. (2000). Myotonic dystrophy and myotonic dystrophy protein kinase. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*, *35*(3), 187–251. [https://doi.org/10.1016/s0079-6336\(00\)80002-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6336(00)80002-9)

Unsworth, N., Spillers, G. J., & Brewer, G. A. (2011). Variation in verbal fluency: A latent variable analysis of clustering, switching, and overall performance. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* (2006), *64*(3), 447–466. <https://doi.org/10.1080/17470218.2010.505292>

van Herpen, R. E. M. A., Oude Ophuis, R. J. A., Wijers, M., Bennink, M. B., van de Loo, F. A. J., Fransen, J., Wieringa, B., & Wansink, D. G. (2005). Divergent mitochondrial and endoplasmic reticulum association of DMPK splice isoforms depends on unique sequence arrangements in tail anchors. *Molecular and Cellular Biology*, *25*(4), 1402–1414. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.4.1402-1414.2005>

Van Spaendonck, K. P., Ter Bruggen, J. P., Weyn Banningh, E. W., Maassen, B. A., Van de Biezenbos, J. B., & Gabreëls, F. J. (1995). Cognitive function in early adult and adult onset myotonic dystrophy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *91*(6), 456–461. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1995.tb00446.x>

Videbech, P., Ravnkilde, B., Gammelgaard, L., Egander, A., Clemmensen, K., Rasmussen, N. A., Gjedde, A., & Rosenberg, R. (2004). The Danish PET/depression project: Performance on Stroop's test linked to white matter lesions in the brain. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *130*(2), 117–130. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2003.10.002>

Vignatelli, L., Plazzi, G., Barbato, A., Ferini-Strambi, L., Manni, R., Pompei, F., D'Alessandro, R., & GINSEN (Gruppo Italiano Narcolessia Studio Epidemiologico Nazionale. (2003). Italian version of the Epworth sleepiness scale: External validity. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, *23*(6), 295–300. <https://doi.org/10.1007/s100720300004>

Wahbi, K., Algalarrondo, V., Bécane, H. M., Fressart, V., Beldjord, C., Azibi, K., Lazarus, A., Berber, N., Radvanyi-Hoffman, H., Stojkovic, T., Béhin, A., Laforêt, P., Eymard, B., Hatem, S., & Duboc, D. (2013). Brugada syndrome and abnormal splicing of SCN5A in myotonic dystrophy type 1. *Archives of Cardiovascular Diseases*, *106*(12), 635–643. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2013.08.003>

- Wahbi, K., & Furling, D. (2020). Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(4), 232–238. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.06.001>
- Wang, E. T., Ward, A. J., Cherone, J. M., Giudice, J., Wang, T. T., Treacy, D. J., Lambert, N. J., Freese, P., Saxena, T., Cooper, T. A., & Burge, C. B. (2015). Antagonistic regulation of mRNA expression and splicing by CELF and MBNL proteins. *Genome Research*, 25(6), 858–871. <https://doi.org/10.1101/gr.184390.114>
- Wang, G.-S., Kearney, D. L., De Biasi, M., Taffet, G., & Cooper, T. A. (2007). Elevation of RNA-binding protein CUGBP1 is an early event in an inducible heart-specific mouse model of myotonic dystrophy. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(10), 2802–2811. <https://doi.org/10.1172/JCI32308>
- Wang, Y., Pfeiffer, R. M., Alsaggaf, R., Meeraus, W., Gage, J. C., Anderson, L. A., Bremer, R. C., Nikolenko, N., Lochmuller, H., Greene, M. H., & Gadalla, S. M. (2018). Risk of skin cancer among patients with myotonic dystrophy type 1 based on primary care physician data from the U.K. Clinical Practice Research Datalink. *International Journal of Cancer*, 142(6), 1174–1181. <https://doi.org/10.1002/ijc.31143>
- Wang, Y.-G., Wang, Y.-Q., Chen, S.-L., Zhu, C.-Y., & Wang, K. (2008). Theory of mind disability in major depression with or without psychotic symptoms: A componential view. *Psychiatry Research*, 161(2), 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.07.018>
- Wansink, D. G., van Herpen, R. E. M. A., Coerwinkel-Driessen, M. M., Groenen, P. J. T. A., Hemmings, B. A., & Wieringa, B. (2003). Alternative Splicing Controls Myotonic Dystrophy Protein Kinase Structure, Enzymatic Activity, and Subcellular Localization. *Molecular and Cellular Biology*, 23(16), 5489–5501. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.16.5489-5501.2003>
- Wells, R., & Ashizawa, T. (2006). *Genetic Instabilities and Neurological Diseases, Second Edition*.
- Weninger, S., Montagnese, F., & Schoser, B. (2018). Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies. *Frontiers in Neurology*, 9, 303. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00303>
- Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: A meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia Research*, 133(1), 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.025>
- Wicklund, M. P. (2013). The Muscular Dystrophies. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 19(6 Muscle Disease), 1535–1570. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000440659.41675.8b>
- Winblad, S., Jensen, C., Månsson, J.-E., Samuelsson, L., & Lindberg, C. (2010). Depression in Myotonic Dystrophy type 1: Clinical and neuronal correlates. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, 6, 25. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-25>

Winblad, S., Lindberg, C., & Hansen, S. (2005). Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Neuromuscular Disorders: NMD*, *15*(4), 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2004.12.003>

Wojciechowska, M., Taylor, K., Sobczak, K., Napierala, M., & Krzyzosiak, W. J. (2014). Small molecule kinase inhibitors alleviate different molecular features of myotonic dystrophy type 1. *RNA Biology*, *11*(6), 742–754. <https://doi.org/10.4161/rna.28799>

Wong, L. J., Ashizawa, T., Monckton, D. G., Caskey, C. T., & Richards, C. S. (1995). Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent. *American Journal of Human Genetics*, *56*(1), 114–122.

Yoshida, K., Aburakawa, Y., Suzuki, Y., Kuroda, K., & Kimura, T. (2018). The Frequency and Risk Factors for Ischemic Stroke in Myotonic Dystrophy Type 1 Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, *27*(4), 914–918. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.10.030>

Yotova, V., Labuda, D., Zietkiewicz, E., Gehl, D., Lovell, A., Lefebvre, J.-F., Bourgeois, S., Lemieux-Blanchard, E., Labuda, M., Vézina, H., Houde, L., Tremblay, M., Toupance, B., Heyer, E., Hudson, T. J., & Laberge, C. (2005). Anatomy of a founder effect: Myotonic dystrophy in Northeastern Quebec. *Human Genetics*, *117*(2–3), 177–187. <https://doi.org/10.1007/s00439-005-1298-8>

Yum, K., Wang, E. T., & Kalsotra, A. (2017). Myotonic dystrophy: Disease repeat range, penetrance, age of onset, and relationship between repeat size and phenotypes. *Current Opinion in Genetics & Development*, *44*, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.01.007>

Zhang, X., Lv, L., Min, G., Wang, Q., Zhao, Y., & Li, Y. (2021). Overview of the Complex Figure Test and Its Clinical Application in Neuropsychiatric Disorders, Including Copying and Recall. *Frontiers in Neurology*, *12*, 680474. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.680474>

Zysset, S., Schroeter, M. L., Neumann, J., & Yves von Cramon, D. (2007). Stroop interference, hemodynamic response and aging: An event-related fMRI study. *Neurobiology of Aging*, *28*(6), 937–946. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.008>